

CAIO VINÍCIUS INFANTE DE MELO

**Alterações estruturais de neuroimagem de usuários de cocaína:
um estudo de morfometria *voxel-a-voxel* por ressonância magnética**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Caio Vinícius Infante de
Alterações estruturais de neuroimagem de usuários
de cocaína : um estudo de morfometria voxel-a-voxel
por ressonância magnética / Caio Vinícius Infante de
Melo. -- São Paulo, 2020.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Paulo Jannuzzi Cunha.

Descritores: 1.Transtornos relacionados ao uso
de cocaína 2.Substância cinzenta 3.Imagem por
ressonância magnética 4.Cérebro/anatomia &
histologia

USP/FM/DBD-058/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Este projeto só foi possível graças ao apoio e colaboração de muitas pessoas.

Ao Prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha, meu orientador, pelo apoio, ensinamento, conselhos e constante disponibilidade ao longo da elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, meu coorientador, pelas sugestões, críticas e apoio desde o período inicial da pesquisa.

A todo o Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (IPq-HC-FMUSP) da Universidade de São Paulo (USP), cujo esforço e dedicação tornaram possível a execução desta pesquisa.

Ao Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA) do IPq-HC-FMUSP, incluindo o Prof. Dr. André Malbergier, Dr. Arthur Guerra de Andrade, Dr. Sergio Nicastrí, Dra. Luciana Siqueira, Dr. Marco Antônio Abud, Dr. Ricardo Amaral, Dr. Guilherme Kortas, além de todos os profissionais da enfermagem do comportamento impulsivo (ECIM) que sempre estiveram presentes e solícitos às demandas da pesquisa.

Aos profissionais que colaboraram de forma ativa na coleta dos dados: Ana Luiza Miloni, Camila Cerminaro, Gabriela Sendoya, Gisela Granito, Karla Angnes, Kátia Nogueira, Leticia Souza, Ligia Zampieri Lacerda, Mariana Brandão, Mariella Ometto, Maya Fogel, Paula Martins, Patrícia Ferreira Salles, Bruna Mayara Lopes, Maria Fernanda Curioni, Nicole Polatto, Lívia Beraldo, Dra. Maria da Graça M. Martin, Dr. Pedro P. Santos, Camila de G. Carneiro.

À toda a equipe do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21), em especial ao Dr. Fábio Luis de Souza Duran, Luciana C. Santos, Paula Squarzoni, Kedlen Villela, Naomi C. Antunes, Hercilio P. Oliveira Junior, Mauricio H. Serpa, Tiffany, Moukbel-Chaim, Marcus Zanetti.

Ao Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (INRAD-HC-FMUSP) da USP, em especial aos profissionais do Setor de Ressonância Magnética.

Ao Dr. Luiz Roberto Kobuti Ferreira, ao Dr. Mikael Cavallet e à Dra. Priscila Dib Gonçalves cujos esforços e dedicação nas etapas de planejamento, coleta e tabulação dos dados tornaram esta pesquisa possível e aos voluntários que generosamente participaram das pesquisas realizadas.

Aos professores Dra. Sandra Scivoletto, Dr. André Malbergier e Dr. Sérgio Nicastrí, que aceitaram o convite e participaram da composição da minha banca de qualificação, contribuindo significativamente para o aprimoramento de diversos aspectos deste trabalho.

Às agências de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-PROEX) pela bolsa de mestrado concedida. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo 2011/00475-3) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 402721/2010-1 em nome do Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho) pelos auxílios de pesquisa que tornaram possível a coleta de dados, em especial a aquisição das imagens por ressonância magnética.

NORMALIZAÇÃO

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Lista de Abreviaturas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Revisão integrada e análise crítica dos estudos que utilizaram VBM em sujeitos com TUC	7
1.2 Revisão e análise crítica dos estudos que avaliaram a eficácia dos dados de neuroimagem como preditores de recaída em dependentes de cocaína	27
1.3 Objetivos.....	29
1.4 Hipóteses	30
1.5 Justificativa.....	30
2 MATERIAIS E MÉTODOS	33
2.1 Amostra	34
2.2 Aspectos éticos	35
2.3 Instrumentos de Avaliação de Sintomas Psiquiátricos	35
2.3.1 <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID), Eixo I e Eixo II</i>	35
2.3.2 <i>Wender-Utah rating scale (WURS)</i>	35
2.3.3 Escala de depressão de Beck (IDB)	36
2.3.4 Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE)	36
2.4. Aquisição das imagens	36
2.5 Skull-Stripping	37
2.6 Processamento das imagens	37
2.7 Análise estatística	38
3 RESULTADOS	40
3.1 Dados sociodemográficos.....	41
3.2 Resultados da análise de neuroimagem	51
3.3 Resultados da análise de concentração de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação aos controles.....	60
4 DISCUSSÃO	66

5 FORÇAS DO ESTUDO	73
6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	76
7 CONCLUSÃO	79
8 FINANCIAMENTO	81
9 REFERÊNCIAS.....	83
10 ANEXO	111

LISTAS

TABELAS

Tabela 1 -	Comparação entre os estudos que utilizaram VBM com participantes com TUC	19
Tabela 2 -	Alterações de volume e concentração de substância cinzenta encontradas nos estudos citados anteriormente.....	22
Tabela 3 -	Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC (n=42) e controles (n=36)	43
Tabela 4 -	Variáveis de uso de substâncias dos sujeitos com TUC (n=42) e controles (n=36)	44
Tabela 5 -	Sintomas e transtornos psiquiátricos dos sujeitos com TUC (n=42) e controles (n=36).....	45
Tabela 6 -	Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que recaíram (n=9) e dos sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=32) após um mês	45
Tabela 7 -	Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e dos sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses	46
Tabela 8 -	Variáveis de uso de substâncias dos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e dos sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses	47
Tabela 9 -	Sintomas e transtornos psiquiátricos dos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses	47
Tabela 10 -	Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC (n=35) e dos Controles (n=17) que possuem acima de 25 anos de idade	48
Tabela 11 -	Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que estavam sob uso de medicação (n=34), os que não estavam (n=8) e controles (n=36)	48
Tabela 12 -	Comorbidades psiquiátricas apresentadas pelo grupo com TUC.....	49

Tabela 13 -	Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que não tinham outras comorbidades psiquiátricas (n=22) e dos que tinham (n=20).....	49
Tabela 14 -	Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que apresentavam abuso de álcool (n=23) e dos que não apresentavam (n=19).....	50
Tabela 15 -	Área em que foi observado menor volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC em relação aos controles	51
Tabela 16 -	Áreas em que foi observada associação positiva entre volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Idade de Início	52
Tabela 17 -	Área em que foi observada associação negativa entre volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Anos de uso	53
Tabela 18 -	Áreas em que foi observada associação negativa entre volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Dias de uso no último mês.....	54
Tabela 19 -	Região cerebral em que foi observado menor volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas quando comparados com sujeitos do grupo controle, com a inclusão das variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado como covariáveis.....	56
Tabela 20 -	Região cerebral em que foi observado menor volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC com comorbidades psiquiátricas quando comparados com sujeitos sem comorbidades	57
Tabela 21 -	Regiões cerebrais em que os sujeitos com TUC e abuso de álcool apresentaram menor volume de substância cinzenta quando comparados aos controles, incluindo Idade, Educação e QI Estimado como covariáveis	59
Tabela 22 -	Região cerebral em que foi observada menor concentração de substância cinzenta em sujeitos com TUC em comparação com os controles.....	60
Tabela 23 -	Região cerebral em que foi observada associação negativa entre concentração de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Dias de uso no último mês	61

Tabela 24 -	Regiões cerebrais em que foi observada menor concentração de substância cinzenta nos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) em comparação aos sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses da alta hospitalar.....	62
Tabela 25 -	Regiões cerebrais em que os sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas apresentaram menor concentração de substância cinzenta em comparação com os sujeitos controles	63
Tabela 26 -	Regiões cerebrais que apresentaram diferenças estatisticamente significativas de concentração de substância cinzenta na comparação entre sujeitos com TUC e abuso de álcool e controles, incluindo Idade, Educação e QI Estimado como covariáveis.....	64

FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da busca sistemática.....	8
Figura 2 -	Regiões cerebrais em que foi observado menor volume de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação aos controles, com destaque para o resultado significativo no Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo.	51
Figura 3 -	Figura destacando o Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo, região em que foi observada correlação positiva entre o volume de substância cinzenta e a variável Idade de Início.....	52
Figura 4 -	Figura destacando o Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo, região em que foi observada correlação negativa entre volume de substância cinzenta e a variável Anos de Uso.	53
Figura 5 -	Figura destacando o Giro Parahipocampal Direito, região em que foi observada correlação negativa entre volume de substância cinzenta e a variável Dias de uso no último mês.....	54
Figura 6 -	Figura destacando o Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo, região em que os sujeitos com TUC e comorbidades psiquiátricas apresentaram menor volume de substância cinzenta em comparação com os sujeitos do grupo controle	56
Figura 7 -	Figura destacando o Cerebelo Esquerdo, área em que os sujeitos com TUC com comorbidades psiquiátricas apresentaram menor volume de substância cinzenta.	57
Figura 8 -	Figura destacando o Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo e a porção triangular do córtex frontal inferior, regiões em que os sujeitos com TUC e abuso de álcool apresentaram menor volume de substância cinzenta em comparação aos controles.....	59
Figura 9 -	Figura destacando a porção opercular do Córtex Frontal Inferior Esquerdo, região em que foi observada menor concentração de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação aos controles	60
Figura 10 -	Figura destacando o Córtex Frontal Inferior Esquerdo, região cerebral em que foi observada correlação negativa entre concentração de substância cinzenta e a variável Dias de uso no último mês.....	61

Figura 11 -	Figura destacando o Hipocampo Esquerdo e o Cerebelo bilateralmente, regiões cerebrais em que foi encontrado resultado significativo para a comparação de concentração de substância cinzenta entre sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses de alta hospitalar.	62
Figura 12 -	Regiões cerebrais em que sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas apresentaram menor concentração de substância cinzenta em comparação aos controles	63
Figura 13 -	Figura destacando as regiões que apresentaram menor concentração de substância cinzenta em sujeitos com TUC e abuso de álcool quando comparados aos controles.....	64

ABREVIATURAS

BADS	<i>Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra</i>
DD	Dígitos Ordem Direta
DI	Dígitos Ordem Indireta
DP	Desvio-padrão
DSM IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª Edição
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECIM	Enfermaria do Comportamento Impulsivo
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
FWE	<i>Family-wise Error</i>
FWHM	<i>Full width at half maximum</i>
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HC-FMUSP	Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IGT	<i>Iowa Gambling Task</i>
IPq	Instituto de Psiquiatria
Mhz	Megahertz
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MVUE	Estimador não-enviesado de variância mínima
OFC	Córtex Órbitofrontal
PFC	Córtex Pré-frontal
QI	Quociente de Inteligência
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância magnética
ROIs	Regiões de Interesse
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM</i>
SNC	istema nervoso central
SPM	<i>Statistical Parametrical Mapping</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
Stroop	<i>Stroop Color Word Test</i>

SVC	<i>Small Volume Correction</i>
TC	Tomografia computadorizada
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TMT	<i>Trail-Making Test</i>
USP	Universidade de São Paulo
VBM	Morfometria baseada no voxel
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

RESUMO

Melo CVI. *Alterações estruturais de neuroimagem de usuários de cocaína: um estudo de morfometria voxel-a-voxel por ressonância magnética [dissertação]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Dados epidemiológicos evidenciam que o uso de cocaína/crack se tornou um problema de saúde pública. O uso de cocaína tem sido associado a diversas alterações na estrutura cerebral, mas ainda existem divergências significativas entre estudos neste campo; além disso, nenhuma pesquisa até hoje analisou volume e concentração de substância cinzenta de maneira conjunta, suas correlações com as variáveis de uso da cocaína e principalmente até que ponto as anormalidades cerebrais poderiam ser úteis do ponto de vista clínico, ou, mais precisamente, se alterações cerebrais mais pronunciadas poderiam indicar maior vulnerabilidade do paciente a recaídas. O objetivo deste estudo foi investigar aspectos estruturais cerebrais detalhados incluindo volume e concentração de substância cinzenta em sujeitos com transtorno por uso de cocaína (TUC), comparados a sujeitos saudáveis, através de *Voxel-Based Morphometry* (VBM), além de analisar as correlações dos achados com as principais variáveis de uso de cocaína e predição de recaída após a alta hospitalar. Para isso, imagens de 42 pacientes internados em uma enfermaria específica para transtornos do controle dos impulsos e de 36 controles foram adquiridas em uma Phillips Achieva 3T e analisadas. Os pacientes foram submetidos à avaliação psiquiátrica e a testes toxicológicos. Os sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta na porção triangular do giro frontal inferior e menor concentração na porção opercular em comparação aos controles. Menor volume de substância cinzenta na porção triangular do giro frontal inferior do hemisfério esquerdo foi associado a mais anos de uso de cocaína (uso na vida) e a precocidade do início de uso de cocaína. Menor volume no giro parahipocampal direito e menor concentração na porção triangular do giro frontal inferior foi associado a um uso recente mais frequente (no mês anterior). Os pacientes que recaíram na cocaína três meses depois da internação apresentaram menor concentração de substância cinzenta no hipocampo esquerdo e no cerebelo, bilateralmente, em comparação com os pacientes que se mantiveram abstinentes no mesmo período. Nossos achados contribuem para um entendimento mais aprofundado da associação entre uso de cocaína, danos na estrutura cerebral e vulnerabilidade à recaídas. São necessários estudos futuros que adotem desenho longitudinal, integrem diferentes modalidades de neuroimagem e incluam análise de biomarcadores para melhor entendimento dos efeitos do uso de cocaína e das estratégias de tratamento mais indicadas para recuperação dos prejuízos cerebrais.

Descritores: Transtornos relacionados ao uso de cocaína; Substância cinzenta; Imagem por ressonância magnética; Cérebro/anatomia & histologia.

ABSTRACT

Melo CVI. *Neuroimaging structural alterations on cocaine users: a voxel-based morphometry study by magnetic resonance* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Epidemiological data indicates that cocaine/crack-cocaine use has become a public health issue. Cocaine use has been associated with brain structural abnormalities, but there are still divergences between studies in this field; besides, no research to date has analyzed gray matter volume and density together with its correlations with cocaine use variables and treatment outcome. The aim of this study was to investigate brain structural aspects in subjects with cocaine use disorder (CUD), compared with healthy subjects via voxel-based morphometry (VBM) and analyze the possible correlation between VBM findings and the main cocaine use variables and treatment outcome after hospital discharge. We collected neuroimaging data from 42 inpatients (subjects with CUD) and 36 healthy controls in a Phillips Achieva 3T at baseline; all subjects with CUD were submitted to psychiatric evaluation and urine screens, and neuroimaging data was only acquired after urine screens turned out negative. Subjects with CUD and their relatives were contacted after three months of hospital discharge to verify abstinence status. Subjects with CUD presented less gray matter volume (GMV) in the inferior triangular frontal cortex and less gray matter density (GMD) in the opercular part in comparison with controls. Less GMV in the left inferior triangular frontal cortex was associated with more lifetime years of cocaine use and earlier age of onset. Less GMV in the right parahippocampal gyrus and less GMD in the inferior triangular frontal cortex were associated with recent cocaine use. Subjects with CUD who relapsed after three months of hospital discharge (n=26) showed less GMD in the left hippocampus and bilateral cerebellum in comparison with subjects that remained abstinent. Our findings contribute to a deeper understanding of the association between cocaine use, brain structural abnormalities and relapse vulnerability. Future studies are still necessary, especially integrating different neuroimaging modalities and biomarkers focusing on more efficient treatment strategies for recovery of brain impairments.

Descriptors: Cocaine-related disorders; Grey matter; Magnetic resonance imaging; Brain/anatomy & histology.

1 INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Segundo o *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC), a cocaína constitui uma das substâncias estimulantes mais utilizadas em todo o mundo. Estima-se que 18 milhões de pessoas entre 15 e 64 anos tenham feito uso da droga no último ano. A América do Norte é o principal mercado da cocaína no mundo, mas houve um aumento no último ano na quantidade de droga apreendida pelas autoridades na Ásia e na África; além disso, a produção de cocaína alcançou níveis recordes (UNODC, 2018). No Brasil, as mais recentes estimativas de um levantamento epidemiológico apontam que 3,9% dos entrevistados relataram uso na vida de cocaína e 1,7% uso no último ano. Em relação ao uso do crack, 1,5% dos entrevistados relataram uso na vida e 0,8% uso no último ano (INPAD, 2012). Dentre os indivíduos que reportaram uso de cocaína no último ano, cerca de 40% preencheram critérios para transtorno por uso de cocaína (TUC) (Abdalla et al., 2014).

O uso da cocaína está associado a alterações cardiovasculares, respiratórias, déficits neurológicos transitórios, retardo do desenvolvimento psicomotor da criança e prejuízos neuropsicológicos, como alteração em testes de fluência verbal, memória visual, memória verbal, capacidade de aprendizagem e funções executivas (Leite et al., 1999; Volpe et al., 1999; Cunha et al., 2004; Cunha, 2005; Dantes et al., 2010; Cunha et al., 2010; Lopes et al., 2017).

A utilização de técnicas de neuroimagem permite a obtenção de informações relacionadas à ação das drogas em geral no sistema nervoso central (SNC) e a avaliação das alterações neurológicas causadas pela utilização das mesmas (Nicastri, 2001), gerando uma grande expectativa de que esse conhecimento acumulado venha a permitir no futuro o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento e até mesmo de prevenção ao uso de substâncias psicoativas.

Os possíveis efeitos do uso de cocaína nas funções e estruturas cerebrais geraram muito interesse em estudos, mas ainda há controvérsias significativas na literatura sobre os reais efeitos estruturais associados ao uso crônico da droga (Matochik et al., 2003; Mackey; Paulus, 2013). Ainda nos anos de 1970, surgiram os primeiros estudos com Tomografia Computadorizada (TC), um método que permite

verificar o limite do sistema ventricular e as partes ósseas do crânio. Cascella et al. (1991) realizaram um estudo com quarenta usuários de múltiplas drogas e quarenta sujeitos controles, encontrando maior volume no ventrículo lateral, um achado indicativo de perda de massa cinzenta cerebral, mas inespecífico e portanto nada elucidativo a respeito de quais regiões corticais poderiam ter sofrido maior perda estrutural. Morgan et al. (1993) avaliaram através da TC alterações estruturais em vinte participantes usuários de cocaína e quarenta sujeitos do grupo controle, encontrando correlação entre os efeitos do uso de cocaína e o raio ventricular cerebral. Com o avanço tecnológico, a TC se tornou mais eficaz, porém, manteve-se limitada em sua capacidade de diferenciar e localizar as regiões afetadas (Júnior; Yamashita, 2001).

Por gerar imagens de alta resolução anatômica, não envolver radiação ionizante e permitir medidas volumétricas mais acuradas de diversas regiões e estruturas do sistema nervoso central, a Ressonância Magnética (RM) suplantou o uso da TC nos estudos em psiquiatria (Sassi; Soares, 2001). Na RM, os tecidos biológicos são submetidos a um campo magnético, ao qual uma frequência de rádio é sobreposta. O campo magnético é necessário para alinhar os prótons de hidrogênio presentes no cérebro. Uma vez alinhados os núcleos de hidrogênio, o aparelho emite uma onda em Rádiofrequência (RF) equivalente a 63,8 Megahertz (MHz) causando a excitação dos prótons que entram em ressonância com a onda emitida (Duran, 2008). Existe um momento durante a aquisição de imagens em RM em que há a dissipação de energia para o ambiente magnético circundante com o retorno dos prótons ao estado de baixa energia, após a estimulação de RF, tal momento chama-se momento de relaxação T1 (Duran, 2008). Os tecidos cerebrais, mais especificamente substância cinzenta e branca, por terem constituições físico-químicas distintas, emitem frequências diferentes, tornando possível diferenciar os sinais emitidos por cada uma, gerando uma imagem com boa precisão espacial (Madureira et al., 2010). A imagem por RM é, resumidamente, formada pela interação entre o campo magnético produzido pela máquina de RM e os prótons de hidrogênio presentes no tecido humano (Mazzola, 2009). Vale ressaltar que a intensidade do campo magnético produzido por seu ímã interno (sua capacidade) é medida através da unidade de medida Tesla (Garcia, 1998). Os ímãs utilizados atualmente produzem um campo magnético de alcance equivalente a 0,5 a 3 Tesla. A ressonância magnética de 3 Tesla é mais sensível e apresenta melhor

qualidade de imagem, detecção de lesões estruturais no cérebro e caracterização de lesões cerebrais quando comparada à ressonância magnética de 1,5 Tesla (Phal et al., 2008).

As imagens adquiridas em RM têm sido analisadas através do método de Morfometria Baseada no Voxel (*Voxel-Based Morphometry*, VBM), que permite comparações estatísticas "voxel-a-voxel" de forma automatizada, para a investigação de diferenças focais na estrutura cerebral (Friston et al., 1995; Ashburner; Friston, 2000; Menchelli et al., 2005; Mackey; Paulus, 2013). Durante o processamento das imagens pela técnica VBM, algumas etapas são necessárias: a primeira é nomeada de normalização espacial, na qual as imagens são alinhadas para garantir que um determinado *voxel* de uma imagem esteja na mesma posição (x, y, z), em todas as outras imagens. Transformações espaciais são aplicadas a fim de torná-las próximas de um modelo (*template*), que pertence a um determinado espaço estereotáxico. Tal modelo é uma média de um conjunto de imagens obtidas de cento e cinquenta e dois indivíduos saudáveis do *Montreal Neurological Institute* (MNI) e aproximadas anatomicamente ao espaço estereotáxico definido no atlas estereotáxico do cérebro humano de Talarach e Tornoux (Talarach; Tornoux, 1998). Transformações lineares e não-lineares são aplicadas a fim de encontrar os melhores parâmetros, que serão aplicados à imagem original, normalizando-a a um espaço padrão, onde poderão ser realizadas as comparações estatísticas (Talarach; Tornoux, 1998; Ashburner; Friston, 2000; Crinion et al., 2007; Rocha, 2010). A segunda etapa é a de segmentação, que tem por finalidade separar a substância cinzenta, substância branca e o líquido cefalorraquidiano; as imagens que correspondem a cada uma destas substâncias se tornam um arquivo de imagem separado. Nesta etapa, o algoritmo utiliza-se de um mapa de probabilidades baseado na distribuição espacial das substâncias cerebrais obtida na imagem *template*. A classificação de cada elemento da imagem é baseada na probabilidade de determinado voxel pertencer a uma região, classificando-o entre substância branca, cinzenta e líquido cefalorraquidiano (Woermann et al., 1999; Rocha, 2010). Em seguida vem a suavização, para melhorar a qualidade do sinal, diminuindo a influência de ruídos na imagem, o que aprimora a detectabilidade de diferenças intergrupos, porém reduz a resolução espacial das imagens; ajuda a assegurar que as hipóteses da teoria de campos aleatórios Gaussianos estão de acordo

com o que está sendo realizado no estudo, permitindo que a correção por múltiplas comparações seja feita de forma correta e diminui possíveis imperfeições da normalização espacial das imagens (Ashburner; Friston, 2000; Jones et al., 2005; Scouten et al., 2006; Mikl et al., 2008; Rocha, 2010). Segundo Scouten et al. (2006) existe uma variedade de motivações para se realizar a suavização, entre elas: normalizar a distribuição dos erros, melhorar a validade das inferências baseadas em testes paramétricos e, no contexto de análises inter-sujeitos, já foi demonstrado que é necessário suavizar para projetar os dados a uma escala na qual homologias na anatomia funcional são expressas entre sujeitos. Segundo Mikl et al. (2008) o *kernel* Gaussiano define a amplitude da suavização espacial, quanto maior o diâmetro (sempre dado em milímetros) maior a amplitude da suavização, o que aumenta a sensibilidade da análise. Caso o diâmetro do filtro seja muito menor do que o esperado para o *kernel* utilizado, há tanto redução da resolução espacial quanto redução da razão sinal-ruído (é a razão da potência de um sinal e a potência do ruído sobreposto, quanto menor for a razão sinal-ruído, maior é o efeito do ruído de fundo sobre a detecção ou medição do sinal); se o diâmetro do filtro for muito maior do que o esperado para o *kernel* utilizado, perde-se resolução espacial e deixa-se de visualizar diferenças entre sujeitos. Para análises com múltiplos sujeitos, Mikl et al. (2008) aponta que a utilização de um filtro de 8 mm de diâmetro é o ideal. A aplicação dessas etapas ficou conhecida como VBM padrão (Ashburner; Friston, 2000). Good et al. (2001) propôs um outro método, no qual consistia em criar *templates* separados para substância cinzenta e substância branca a partir das imagens da própria amostra estudada, já normalizadas espacialmente e suavizadas através do método padrão; após essa etapa é feita a segmentação e a extração das frações de substância cinzenta e branca. Após a etapa de segmentação e extração, é feita a normalização das imagens segmentadas para os *templates* de substância cinzenta e branca; então, é feita a segmentação e extração das imagens normalizadas novamente, pois é possível que alguns *voxels* representando escalpo, crânio e vasos sanguíneos tenham se mantido e, por último, as imagens são suavizadas através de um filtro Gaussiano. Esse método recebe o nome de VBM otimizado (Good et al., 2001; Keller et al., 2004). Seja no VBM padrão ou no otimizado, investiga-se inicialmente a existência de alterações estruturais a partir de uma análise mais geral das imagens obtidas do cérebro, denominada *whole-brain*,

comum em estudos exploratórios. O VBM permite também o emprego de uma abordagem de análise mais específica, que prioriza regiões específicas do cérebro, também chamadas de regiões de interesse (*regions of interest*, ROIs). Essas técnicas permitem ao pesquisador realizar testes estatísticos em um conjunto de *voxels* pertencentes a uma (ou mais) região(ões) de interesse (análise de ROI) definidas a priori pelo pesquisador, de acordo com os estudos anteriores. No caso de sujeitos com TUC, a análise *whole-brain* permite realizar comparações do volume de substância cinzenta de todo o cérebro de sujeitos com TUC e de sujeitos saudáveis, enquanto a análise por ROI permite realizar comparação volumétrica em regiões específicas do cérebro, permitindo ao pesquisador a obtenção de dados relevantes para o esclarecimento de dúvidas e/ou incongruências da literatura.

Através do uso do *software Statistical Parametric Mapping* (SPM), podem ser produzidos mapas paramétricos estatísticos que demonstram regiões onde a concentração ou o volume de substância cinzenta difere significativamente entre os grupos analisados (Ashburner; Friston, 2000). O SPM foi desenvolvido por membros do *Wellcome Department of Cognitive Neurology*, UK (Friston et al., 1995) e funciona sob a plataforma do programa *Matrix Laboratory* (MATLAB) (*Mathworks Inc.*, *Sherborn*, MA, USA) (Duran, 2008). O protocolo *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra* (DARTEL) se trata da utilização de um algoritmo difeomorfo não-linear para registro de imagens e construção de *templates* que permite realizar a etapa de normalização espacial (Kronfeld et al., 2015). O DARTEL combinado com a técnica VBM proporciona maior acurácia e resulta na detecção de mais alterações morfológicas localizadas em comparação com a análise convencional de VBM (Takahashi et al., 2010; Ma; Chen, 2010). A utilização do DARTEL tem a vantagem de que as deformações resultantes de sua utilização são facilmente invertidas (difeomorfias) e podem ser rapidamente computadas, além de ser o algoritmo mais sofisticado usado para alcançar um registro mais acurado intersujeitos (Ashburner, 2007; Takao et al., 2010).

1.1 Revisão integrada e análise crítica dos estudos que utilizaram VBM em sujeitos com TUC

Foi realizada uma busca sistemática por estudos na literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com>). Para identificar artigos relevantes, as seguintes palavras-chave foram utilizadas: 1) para neuroimagem estrutural: “MRI”, “magnetic resonance image”, “structural MRI”, “structural neuroimaging”; 2) para VBM: “VBM”, “voxel-based morphometry”, “voxel-to-voxel”; 3) para TUC: “cocaine”, “cocaine users”, “cocaine dependents”.

A estratégia de busca não se limitou a um período particular de tempo nem a idiomas específicos, e encontrou 242 artigos. Os resultados sobre os artigos somente foram incluídos na presente revisão caso preenchessem os seguintes critérios: 1) Aquisição de imagem através de RM; 2) As imagens terem sido analisadas pelo método VBM; 3) O estudo teve que analisar dados de sujeitos com TUC; 4) O estudo teve que realizar uma comparação entre um grupo de sujeitos com TUC e um grupo controle formado por sujeitos saudáveis. Os critérios de exclusão foram: (1) estudos que não analisaram dados de neuroimagem com TUC; (2) estudos de neuroimagem que envolveram participantes com idade menor que 18 anos; e (3) múltiplos estudos utilizando a mesma amostra de sujeitos com TUC. Por fim, foram selecionados 24 estudos.

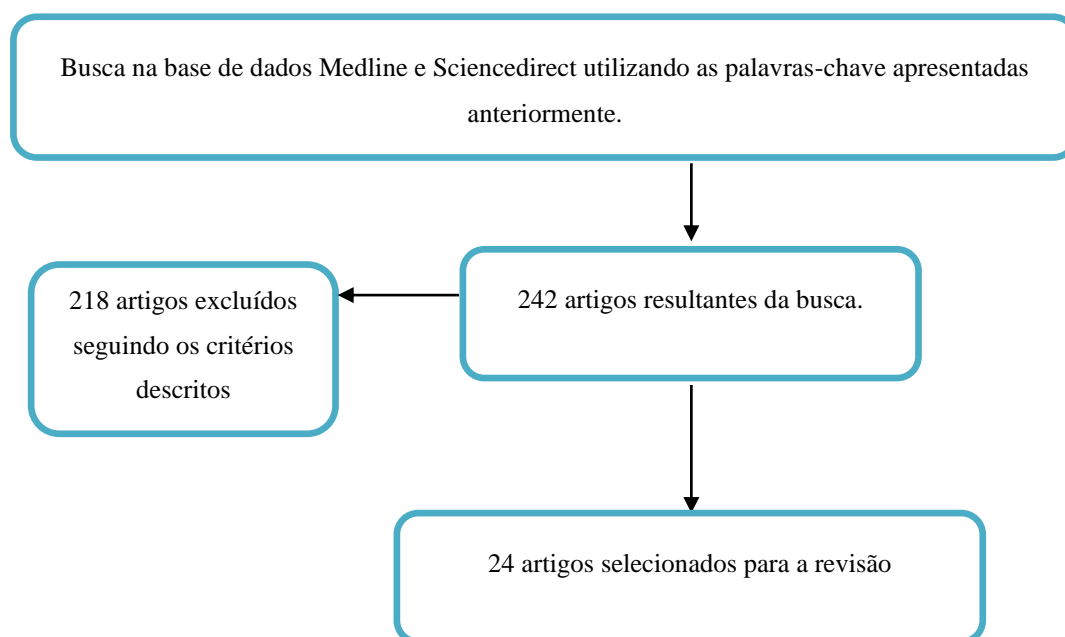


Figura 1 - Fluxograma da busca sistemática.

Franklin et al. (2002) realizaram um estudo com treze sujeitos com TUC e um grupo controle com dezesseis sujeitos. Os sujeitos com TUC apresentaram menor densidade de substância cinzenta em comparação com o grupo controle nas regiões do córtex orbitofrontal ventro-medial, porção anterior do giro do cíngulo, região anterior ventral da ínsula e córtex temporal superior. Os autores apontam como limitação a possível contribuição de outros diagnósticos psiquiátricos para as alterações volumétricas encontradas, como o TDAH, por exemplo: os autores apontam que teria sido interessante aplicar uma bateria completa de testes específicos para a detecção do TDAH além da avaliação psiquiátrica para excluir participantes que apresentassem transtornos do Eixo I e do Eixo II do DSM-IV. Os autores apontam também que volume e concentração de substância cinzenta não são medidas substituíveis, ou seja, não devem ser utilizadas e nem compreendidas como sinônimos; ao optar por analisar a concentração, o prejuízo observado em uma determinada área cerebral não está diretamente relacionado a alterações em seu tamanho, mas sim em alterações mais intrínsecas a essa região.

Matochik et al. (2003) realizaram um estudo com quatorze sujeitos com TUC, abstinentes há vinte dias, e um grupo controle com onze participantes. Os sujeitos com TUC apresentaram menor densidade de substância cinzenta em comparação com o grupo controle na porção anterior bilateral do giro do cíngulo e nas porções mediais e dorsais do giro do cíngulo somente no hemisfério direito, porção medial e lateral do córtex orbitofrontal. Como limitação, os pesquisadores apontam a utilização de até dez bebidas alcoólicas por semana e dependência em nicotina em participantes de ambos os grupos com TUC e controle.

Sim et al. (2007) realizaram um estudo com quarenta sujeitos com TUC e quarenta e um sujeitos sem TUC. O grupo com TUC apresentou menor volume de substância cinzenta nas regiões do córtex pré-motor bilateral (área de Brodmann), córtex orbitofrontal direito, córtex temporal bilateral, tálamo esquerdo, e cerebelo bilateral, assim como menor volume de substância branca na região inferior do cerebelo em comparação ao grupo de sujeitos sem TUC. Foi encontrada correlação negativa entre a duração do uso de cocaína e o volume de substância cinzenta nos hemisférios direito e esquerdo do cerebelo, sendo que o menor volume de substância cinzenta nos hemisférios bilaterais cerebelares foi associado a déficits em funções executivas e no desempenho motor nos usuários da droga. No entanto, os autores não controlaram as análises para a presença de diagnósticos psiquiátricos (ex: TDAH), assim como não avaliaram o potencial histórico de uso de várias drogas pelos participantes da pesquisa que, como apontado por Sim e colaboradores, utilizavam nicotina e álcool em até 30 dias antes da coleta de dados.

Alia-Klein et al. (2011) realizaram um estudo com quarenta sujeitos com TUC e quarenta e dois sujeitos sem TUC. Os sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no córtex orbitofrontal, no córtex pré-frontal dorso-lateral e no hipocampo, em comparação ao grupo controle. As reduções no volume de substância cinzenta no córtex orbitofrontal foram associadas com o tempo de uso (em anos) da droga. No entanto, os pesquisadores avaliaram em seu estudo grupos que divergiam em idade, etnia, inteligência verbal e sintomas de depressão. Ainda, mais da metade da amostra apresentava quadro de abuso de álcool, sendo que a trajetória do uso de substâncias pode contribuir com o impacto do transtorno (Weston et al., 2009).

Barrós-Loscertales et al. (2011) realizaram um estudo com vinte sujeitos com TUC e dezesseis sujeitos sem TUC. Treze sujeitos com TUC utilizavam também tabaco, dez utilizavam álcool, quatro utilizavam maconha e um utilizava anfetaminas. Os sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no corpo estriado e no giro supramarginal direito; maior tempo de uso de cocaína foi associado a menor volume de substância cinzenta do giro frontal medial bilateral, giro frontal superior esquerdo, giro parahipocampal, giro do cíngulo posterior, amígdala, ínsula, giro temporal medial direito e cerebelo. Esses achados foram os primeiros a evidenciar o menor volume de substância cinzenta no corpo estriado através de VBM em humanos com TUC. Os autores apontam como limitação o fato de os participantes com TUC terem alta diferença de idade entre si, o que interfere no tempo de utilização da droga. Após a inclusão da idade dos sujeitos na análise como covariável, todas as áreas, com exceção da ínsula, continuaram a apresentar uma associação significativa com anos de uso da droga. A utilização de um filtro de tamanho reduzido ao que é normalmente utilizado pode ter contribuído para a detecção de efeitos significantes em regiões cerebrais menores.

Hanlon et al. (2011) realizaram um estudo envolvendo análise por VBM e testes cognitivos com vinte e quatro sujeitos com TUC com uso ativo, vinte e quatro sujeitos com TUC com pelo menos um mês de abstinência e vinte e cinco indivíduos sem TUC, todos pareados por gênero, idade e quociente de inteligência. Em comparação aos indivíduos do grupo controle, os sujeitos com TUC com uso ativo apresentaram densidade de substância cinzenta menor no giro frontal inferior bilateralmente, giro frontal medial direito, porção média esquerda do giro frontal, núcleo caudado direito e cerebelo bilateralmente. Por sua vez, os indivíduos abstinentes de cocaína não apresentaram resultados significativos nas áreas frontais ao serem comparados com os controles, porém apresentaram densidade menor de substância cinzenta no núcleo caudado e cerebelo. Quando comparados com os sujeitos com TUC com uso ativo, os sujeitos abstinentes apresentaram maior densidade de substância cinzenta no córtex orbitofrontal, no giro frontal medial direito, giro temporal inferior esquerdo e giro frontal superior direito. Os autores não deixam claro se os sujeitos com TUC em uso ativo estavam realizando algum tipo de tratamento; assim, configura-se uma variável de confusão: a adesão a um programa de tratamento poderia ser fator importante para

o indivíduo conseguir manter-se abstinente, assim como a maior preservação das estruturas cerebrais, ou, até mesmo, a adesão ao tratamento poderia estar associada a maior preservação das estruturas cerebrais e a manutenção da abstinência.

Weller et al. (2011) realizaram um estudo com nove sujeitos em situação de rua com TUC e oito sujeitos sem TUC que não estavam em situação de rua (grupo controle). Os sujeitos em situação de rua e com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorso-lateral, região anterior do giro do cíngulo, cerebelo, ínsula, e giro temporal superior. No entanto, os participantes do grupo com TUC apresentaram maiores escores em escalas para depressão, que podem também estar associados a reduções volumétricas de substância cinzenta. Os participantes com TUC também apresentaram critérios para o diagnóstico de transtornos de ansiedade do Eixo I do DSM-IV. Outra limitação do estudo refere-se ao fato de que houve inclusão de pacientes no grupo controle que haviam relatado uso recente de bebidas alcoólicas durante a realização do estudo.

Ersche et al. (2012) realizaram um estudo interessante com 50 pacientes com TUC, comparados com seus irmãos gêmeos sem histórico de uso crônico de drogas ou abuso de álcool. Os pares de irmãos gêmeos foram também comparados a cinquenta participantes sem TUC e que não possuíam inter e intrarelacionamento (grupo controle). O grupo com TUC apresentou maior volume de substância cinzenta na amígdala esquerda, lobo médio-temporal e no gânglio basal. Foi encontrado também menor volume de substância cinzenta nas regiões do giro pós-central posterior, giro temporal superior e região posterior da ínsula, tanto nos sujeitos com TUC como em seus irmãos gêmeos sem TUC comparados aos participantes do grupo controle. Os achados indicam que menor volume de substância cinzenta na região da ínsula e maior volume no putâmen são compartilhados entre os membros da mesma família, porém o maior volume na região da amígdala não sobreviveu ao teste de familiaridade, o que sugere que outros fatores poderiam estar associados a essa anormalidade. Todos os grupos de participantes possuíam membros que fumavam tabaco, porém as taxas de fumo eram maiores nos participantes que possuíam irmãos gêmeos com TUC do que nos participantes do grupo controle. Apenas 6% da amostra de TUC apresentou adicção por anfetaminas, porém a maioria dos sujeitos com TUC apresentaram adicção em outras drogas (55% em opióides, 26% em álcool, e 9% em *cannabis*). Ersche et al.

(2012) Os autores do estudo ressaltaram ainda que as alterações volumétricas de substância cinzenta (exceto na região do putâmen, por conta da relação de tal região com a performance nos testes neuropsicológicos aplicados) encontradas podem estar relacionadas a outros processos psicológicos subjacentes à adicção a substâncias psicoativas.

Gardini e Venneri (2012) realizaram um estudo com quatorze indivíduos com TUC, vinte e quatro adictos por heroína e vinte e quatro sem problemas com drogas (grupo controle). Os participantes do grupo com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no giro occipital medial esquerdo, putâmen direito e ínsula, enquanto que os adictos por heroína apresentaram menor volume de substância cinzenta somente na ínsula direita. A comparação direta entre os dois grupos com abuso de substâncias demonstrou que os sujeitos com TUC tinham menor volume de substância cinzenta nas regiões posterior do hemisfério direito do giro do cíngulo, nas regiões mediais temporais e nas regiões cerebelares, enquanto que adictos por heroína apresentaram menor volume de substância cinzenta nas regiões parietais de ambos os hemisférios, incluindo o giro pós-central e lobo inferior parietal. Menor volume de substância cinzenta na região posterior do hemisfério direito do córtex insular foi detectada em ambos os grupos com TUC e heroína. As discretas diferenças estruturais que emergiram da comparação direta entre os grupos com TUC e heroína podem refletir os efeitos no cérebro da combinação de drogas e/ou expressam uma forma de vulnerabilidade neurobiológica que pode explicar a escolha individual por cada droga. Os autores excluíram participantes com transtornos depressivos e de ansiedade, porém não afirmam ter excluído participantes que tenham apresentado algum outro transtorno do Eixo I ou Eixo II do DSM-IV.

Moreno-López et al. (2012) realizaram um estudo com trinta e oito sujeitos com TUC e trinta e oito sujeitos sem TUC. Todos os sujeitos com TUC utilizavam álcool, 76.31% utilizavam maconha, 50% utilizavam MDMA, e 86.8% utilizavam tabaco. Os sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no córtex orbitofrontal, giro frontal inferior direito, ínsula direita, amígdala esquerda, giro parahipocampal, giro temporal e núcleo caudado bilateral; os mesmos sujeitos também apresentaram menor volume de substância branca no giro inferior esquerdo e giro frontal medial, giro temporal superior, região anterior do hemisfério direito do córtex

do giro do cíngulo, ínsula e núcleo caudado. Foi observada correlação positiva entre traços de impulsividade e volume de substância cinzenta na região do giro frontal medial/inferior do hemisfério esquerdo de indivíduos com TUC, um padrão diretamente oposto do encontrado nos sujeitos do grupo controle. Uma das limitações apontadas pelos autores foi a utilização de múltiplas drogas pelos participantes.

Em Connolly et al. (2013), os pesquisadores avaliaram um grupo com TUC em abstinência de cocaína; com a análise de regressão para anos de uso foi encontrado menor volume de substância cinzenta na região da tonsila cerebelar direita, porção inferior do giro frontal, porção superior do giro temporal, porção anterior direita da ínsula, porção anterior direita do giro do cíngulo e giro subcaloso direito. Foi encontrado maior volume de substância cinzenta relacionado com o maior tempo de uso da droga em: giro pré-central bilateral, porção medial esquerda do giro frontal e no nóculo direito do cerebelo. Quando os autores fizeram a análise regressiva para semanas de abstinência, as regiões da ínsula esquerda, giro do cíngulo direito e esquerdo, cúneo esquerdo, porção superior direito e esquerdo do giro frontal, cúlmen esquerdo do cerebelo e a porção medial direita do giro temporal apresentaram maior volume de substância cinzenta. Foi encontrada correlação negativa com o tempo de abstinência em: cúneo bilateral e no pré-cúneo esquerdo. No entanto, três participantes do grupo com TUC apresentavam adicção para álcool e sete apresentavam adicção por heroína, fatores que podem ter influenciado os resultados, segundo os autores.

Rando et al. (2013a) realizaram um estudo com dezoito mulheres e dezoito homens com TUC em três semanas de abstinência e em busca de tratamento e vinte e oito homens e vinte e duas mulheres sem TUC. Os sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta na região anterior do córtex pré-frontal, incluindo o córtex orbitofrontal e córtex polofrontal, e uma região posterior em volta do sulco parieto-occipital. Segundo os autores, diferenças em regiões anatômicas menores podem não ter sido encontradas por registros errôneos residuais. A análise por tamanho de *clusters* foi utilizada com a expectativa de aumentar a sensibilidade (ao invés de utilizar uma análise por intensidade de *voxel*), porém restringiu a habilidade de localizar diferenças de volume entre os grupos estudados para as regiões determinadas para cada *cluster*. O tamanho modesto da amostra pode ter dificultado a detecção de diferenças volumétricas, particularmente, na habilidade de detectar

diferenças de efeitos específicos para cada gênero em cada grupo. Doze sujeitos com TUC que participaram do estudo apresentavam critérios diagnósticos para adicção por álcool, o que pode ter influenciado os resultados.

Wingen et al. (2013) realizaram um estudo com dez sujeitos diagnosticados com TDAH e TUC, quatorze sujeitos diagnosticados com TDAH sem TUC e quinze sujeitos saudáveis (grupo controle). Nenhum dos participantes estava sob medicação para TDAH no período do estudo. Dos sujeitos com TUC, 70% utilizavam nicotina. Os sujeitos diagnosticados com TDAH e TUC demonstraram menor volume de substância cinzenta no corpo estriado em comparação aos sujeitos diagnosticados com TDAH, mas sem TUC; os sujeitos diagnosticados com TDAH com ou sem TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta na região do putâmen e do cerebelo em comparação ao grupo controle. Os autores apontam como limitação a baixa quantidade de participantes de sua amostra e que as diferenças estruturais encontradas entre os sujeitos diagnosticados com TDAH com ou sem TUC podem sofrer interferência pelo uso comórbido de cocaína e nicotina. De qualquer modo, não avaliaram um grupo com TUC sem TDAH, o que pode ter enviesado os achados.

Crunelle et al. (2014) realizaram um estudo com trinta sujeitos com TUC e trinta e três controles que não apresentavam dependência nem uso abusivo de substâncias. Os sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta na porção medial do giro frontal do hemisfério esquerdo. No entanto, não foram realizados exames toxicológicos para avaliar objetivamente o uso de substâncias pela amostra.

Ide et al. (2014) conduziram um estudo com oitenta e quatro sujeitos com TUC e oitenta e seis sujeitos saudáveis (grupo controle). Os pesquisadores realizaram análise de covariância para os efeitos da idade e dos anos de uso de álcool. Os indivíduos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no córtex frontal e temporal, região medial/posterior do córtex do giro do cíngulo e cerebelo. Foi observado maior volume de substância cinzenta na região ventral do putâmen direito nos sujeitos com TUC, em comparação com o grupo controle. Os autores ainda apontaram que analisar apenas a duração do uso (anos de uso) do álcool não é suficiente para compreender todas as possíveis variações das estruturas e funções

cerebrais associadas ao uso de álcool. Os pesquisadores apontaram também que os dois grupos do estudo não apresentavam características sociodemográficas e clínicas semelhantes, principalmente com relação a etnia, nível educacional, consumo de tabaco, maconha e presença de comorbidades psiquiátricas.

Mackey et al. (2014) realizaram um estudo com cento e sessenta e cinco indivíduos com uso recreacional de substâncias estimulantes, incluindo cocaína e anfetaminas, e compararam com quarenta e seis sujeitos que integraram o grupo controle e não utilizavam tais substâncias. Os usuários ocasionais de substâncias estimulantes, anfetaminas e cocaína apresentaram maior volume de substância cinzenta na região anterior do corpo estriado e menor volume no córtex parietal inferior em comparação ao grupo controle. O volume de substância cinzenta na porção medial da ínsula e no córtex pré-frontal ventro-medial foi correlacionado positivamente com a quantidade de drogas estimulantes, anfetaminas e cocaína utilizada ao longo do tempo de vida do usuário. Vale ressaltar que pelo menos parte dos sujeitos que participaram deste estudo não preenchiam critérios para TUC e apresentavam uso ativo de múltiplas substâncias.

Matuskey et al. (2014) realizaram um estudo com quatorze sujeitos com TUC e quatorze sujeitos saudáveis (grupo controle). Os autores encontraram alterações no volume de substância cinzenta no córtex frontal (incluindo o giro superior e inferior direito e o giro inferior esquerdo), porém admitiram limitações, como a baixa quantidade de participantes de sua amostra, uso de outras substâncias psicoativas (ex: cannabis) e a não correspondência da utilização da mesma quantidade de nicotina entre os participantes do grupo controle.

Parvaz et al. (2014) conduziram um estudo com vinte e cinco participantes saudáveis e vinte e cinco participantes com TUC. Dos vinte e cinco sujeitos com TUC, vinte e três apresentavam fumo de tabaco. Os participantes realizaram uma mesma tarefa *Go/No-Go*, que consiste na apresentação de estímulos seguidos, e os participantes precisam realizar uma resposta comportamental (*Go*) enquanto outra parte exige que o participante retenha sua resposta (*No-Go*). A acurácia e o tempo de reação são mensurados para cada estímulo (Lezak et al., 2004). Foi encontrado redução da acurácia na realização da tarefa e menor volume de substância cinzenta na região

do córtex medial do cíngulo nos sujeitos com TUC em comparação com o grupo controle. Os autores apontam como limitação a diferença de utilização de cigarros de nicotina pelos participantes de ambos os grupos, a baixa quantidade de participantes e a predominância de participantes do sexo masculino, além da não utilização de exames toxicológicos em sua amostra.

Moreno-López et al. (2015) realizaram um estudo com vinte sujeitos com TUC e vinte e um participantes do grupo controle. Os pesquisadores aplicaram uma tarefa de aprendizagem-reversa (os participantes foram requisitados a escolher, através de cliques, entre dois estímulos semelhantes [dois quadrados semelhantes de diferentes cores] localizados no lado esquerdo e direito da tela [localizações randomizadas]). Os participantes foram instruídos que uma das opções era a correta e a outra incorreta na maioria das vezes, sendo que o estímulo correto foi recompensado de 70% a 80% das vezes em que ele foi escolhido. Participantes foram também avisados sobre a possibilidade de a regra mudar durante a realização da tarefa (por ex., o estímulo antes "correto" passa a ser "incorreto" e vice-versa). Ambos os feedbacks negativos e positivos foram apresentados visualmente, e envolveram o ganho ou perda de cinco pontos. Os participantes com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no cerebelo esquerdo (lóbulo VIII) e os erros em uma tarefa de aprendizagem foram correlacionados com o menor volume de substância cinzenta (lóbulo VIIb e lóbulo VIII). A ínsula direita e o giro frontal inferior foram correlacionados com a probabilidade de manter uma mesma resposta após erros. O uso de cocaína associou-se negativamente com o desempenho na aprendizagem-reversa e o volume de substância cinzenta cerebelar. Os pesquisadores apontaram como limitação os maiores escores para utilização de álcool, fumo de tabaco e de maconha pela população com TUC em comparação ao grupo controle, além da utilização de alucinógenos e de MDMA, comportamento tal que pode interferir nos resultados, além da baixa quantidade de participantes em sua amostra.

Moeller et al. (2016) avaliaram vinte e dois sujeitos com TUC e treze sujeitos para o grupo controle participaram deste estudo. Os sujeitos com uso ativo da droga foram analisados de forma separada dos sujeitos que alegaram usar a droga até setenta e duas horas antes da entrevista, e aqueles que estavam com resultado negativo no exame toxicológico e afirmaram não ter usado a droga nas últimas setenta e duas horas.

Os participantes executaram uma tarefa de percepção, na qual dois círculos se apresentavam com uma cruz dentro de cada, a cruz desaparecia e era substituída por pontos, e o participante tinha então de decidir qual círculo possuía a maior quantidade de pontos. O estudo identificou volume reduzido de substância cinzenta na parte anterior rostral do córtex do giro do cíngulo, região do pré-cúneo, córtex temporal e occipital, giro parahipocampal, giro fusiforme e giro pré-central. No entanto, o uso concomitante de *cannabis* e álcool relatado pelos pacientes pode ter influenciado os resultados.

Parvaz et al. (2017) analisaram dezenove sujeitos com TUC a procura de tratamento e doze sujeitos saudáveis. Todos os participantes do grupo com TUC foram recrutados de serviços de tratamento e estavam livres de medicação por pelo menos mais de trinta dias. Foram colhidos exames toxicológicos da amostra e os pesquisadores avaliaram os sujeitos com TUC a fim de verificar se haviam outras comorbidades psiquiátricas através do uso da SCID e outros questionários neuropsiquiátricos. A primeira coleta de dados ocorreu após os sujeitos com TUC completarem três semanas ou mais de abstinência, e a segunda após seis meses da primeira (os pesquisadores faziam uma ligação telefônica mensal para o paciente e seus familiares para verificar sua condição de abstinência ou recaída ao longo do tempo). Os sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no cúneo no hemisfério esquerdo e no pré-cúneo no hemisfério direito quando comparados com os controles no primeiro tempo de aquisição. Quando comparadas a primeira aquisição de imagens dos sujeitos com TUC com a segunda (após seis meses), foi encontrado maior volume de substância cinzenta possivelmente indicando recuperação no giro frontal inferior esquerdo e no córtex pré-frontal ventro-medial bilateral. Vale ressaltar que este estudo contou com poucos participantes, o que limita o poder estatístico, que seis sujeitos ainda estavam internados após o seguimento de seis meses e que um sujeito havia utilizado a substância três dias antes da aquisição da imagem no período de seguimento.

Vaquero et al. (2017) analisaram trinta sujeitos com TUC, porém desintoxicados (seis mulheres e vinte e quatro homens) e trinta sujeitos sem TUC (seis mulheres e vinte e quatro homens). Pacientes com diagnósticos de transtornos do Eixo 1 foram excluídos da amostra, assim como os que apresentavam outros transtornos por

uso de substâncias como álcool e opiáceos; nenhum paciente estava sob medicação psicotrópica durante o período de coleta de dados. Foi encontrado maior volume de substância cinzenta na região do núcleo caudado direito e no giro orbitofrontal inferior e medial direito dos participantes com TUC em comparação com os sujeitos do grupo controle; não foi encontrado menor volume de substância cinzenta em nenhuma região. Os pesquisadores não realizaram correção por múltiplas comparações nos dados estruturais coletados, o que pode contribuir para resultados falso-positivos (Eklund et al., 2016; Melo et al., 2019); os pesquisadores também não deixam claro a metodologia utilizada para o processamento das imagens na técnica VBM, deixando dúvidas quanto a realização da etapa de modulação, deixando dúvida se estariam reportando dados referentes a volume de substância cinzenta ou referentes a densidade.

Meade et al. (2019) avaliaram trinta e nove sujeitos com TUC e quarenta sujeitos do grupo controle. Sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta bilateralmente na porção dorso-lateral do córtex pré-frontal, córtex orbitofrontal, porção medial do córtex pré-frontal, porção ventro-lateral do córtex pré-frontal, córtex fronto-polar, córtex motor, porção anterior e medial do córtex cingulado, córtex parietal posterior, córtex visual e cerebelo, com achado na ínsula esquerda. Os autores reportam que apesar de os sujeitos não terem utilizado substâncias opióides e anfetaminas, o uso de álcool e de maconha era permitido.

As características metodológicas detalhadas dos estudos revisados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação entre os estudos que utilizaram VBM com participantes com TUC

Autores	Participantes TUC X Controles	Homogeneidade dos TUC*****	Homogeneidade dos controles*****	Exame Toxicológico	Avaliação Psiquiátrica	Skull-Stripping	Campo Magnético	VBM Otimizado	Whole-Brain	ROI	SPM	DARTEL	Filtro	Imagens T1	Imagens T2
Franklin et al., 2002	13 X 16	Idade: 42 anos. Escolaridade: 12 anos.	Idade: 32 anos. Escolaridade: 17 anos.	Sim	SADS*	Segmentação***** *	1,5T	Não	Sim	Não	SPM 99	Não	12mm <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Matochik et al., 2003	14 X 11	Idade: 36 anos. Escolaridade: 13 anos.	Idade: 33 anos. Escolaridade: 14,5 anos.	Sim	SCID*	Segmentação***** *	1,5T	Não	Não	Sim	SPM 99	Não	12mm <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Sim et al., 2007	40 X 41	Idade: 41 anos. Escolaridade: 12 anos.	Idade: 38 anos. Escolaridade: 14 anos.	Sim	SCID	Automatizado	1,5T	Sim	Sim	Não	SPM 2	Não	8mm FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Alia-Klein et al., 2011	40 X 42	Idade: 45 anos. Escolaridade: 13 anos.	Idade: 40 anos. Escolaridade: 13 anos.	Sim	SCID	Automatizado	4T	Não	Sim	Não	SPM 5	Não	12mm ³ FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Barrós-Loscertales et al., 2011	20 X 16	Idade: 33 anos. Escolaridade: 9 anos.	Idade: 33 anos. Escolaridade: 8 anos.	Sim	SCID	Automatizado	1,5T	Sim	Sim	Sim	SPM 5	Não	8mm FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Ersche et al., 2011	60 X 60	Idade: 32 anos. Escolaridade: 11 anos.	Idade: 32 anos. Escolaridade: 12 anos.	Sim (incluíram sujeitos em uso agudo)	SCID	Automatizado	3T	Sim	Sim	Não	FSLVBM	Não	2.3mm FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Hanlon et al., 2011	48***** X 25	Idade: 38 anos (usuários) 37 anos (abstinentes). Sem dados de escolaridade.	Idade: 36 anos. Sem dados de escolaridade.	Sim	SCID	Automatizado	1,5T	Não	Sim	Não	SPM 5	Não	8mm ³ <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Weller et al., 2011	9 X 8	Idade: 41 anos. Sem dados de escolaridade.	Idade: 39 anos. Sem dados de escolaridade.	Não	BSI**	Segmentação***** *	3T	Sim	Não	Sim	SPM 2	Não	12mm <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Ersche et al., 2012	50 X 47 X 49	Idade: 34 anos. Escolaridade: 11 anos.	Idade: 32 anos. Escolaridade: 12 anos.	Sim	SCID	Automatizado	3T	Sim	Sim	Não	FSLVBM	Não	2.3mm FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não

continua

Tabela 1 - Comparação entre os estudos que utilizaram VBM com participantes com TUC (continuação)

Autores	Participantes TUC X Controles	Homogeneidade dos TUC*****	Homogeneidade dos controles*****	Exame Toxicológico	Avaliação Psiquiátrica	Skull-Stripping	Campo Magnético	VBM Otimizado	Whole-Brain	ROI	SPM	DARTEL	Filtro	Imagens T1	Imagens T2
Gardini & Venneri, 2012	14 X 24	Idade: 31 anos. Escolaridade: 11 anos.	Idade: 33 anos. Escolaridade: 12 anos.	Sim	SCID	Segmentação*****	3T	Não	Sim	Não	SPM 5	Não	12mm <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
MorenoLópez et al., 2012	38 X 38	Idade: 29 anos. Escolaridade: 12 anos.	Idade: 31 anos. Escolaridade: 17 anos.	Sim	SCID	Segmentação*****	3T	Sim	Sim	Não	SPM 8	Não	8mm FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Connolly et al., 2013	43 X 43	Idade: 37 anos. Escolaridade: 12 anos.	Idade: 38 anos. Escolaridade: 14 anos.	Sim	SCID	Automatizado	1,5T	Sim	Sim	Sim	FSLVBM	Não	4,7 mm FWHM <i>Kernel</i>	Sim	Não
Rando et al., 2013a	36 X 50	Idade: 38 anos (homens) 36 anos (mulheres). Sem dados de escolaridade.	Idade: 30 anos (homens) 31 anos (mulheres). Sem dados de escolaridade.	Sim	SCID	Segmentação*****	3T	Sim	Sim	Sim	SPM 8	Sim	6mm <i>Gaussian</i>	Sim	Não
Wingen et al., 2013	10 X 15	Idade: 32 anos. Quociente de inteligência: 104.	Idade: 37 anos. Quociente de inteligência: 99.	Sim	CAADID MINI****	Segmentação*****	3T	Sim	Sim	Sim	SPM 8	Sim	8mm FWHM <i>Gaussian kernel</i>	Sim	Não
Crunelle et al., 2014	30 X 33	Idade: 32 anos. Sem dados de escolaridade. Quociente de Inteligência: 103.	Idade: 33 anos. Sem dados de escolaridade. Quociente de Inteligência: 106.	Não	MINI****	Automatizado	3T	Sim	Sim		SPM 8	Sim	8mm FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não
Ide et al., 2014	84 X 86	Idade: 39 anos. Escolaridade: 12 anos.	Idade: 38 anos. Escolaridade: 14 anos.	Sim	SCID	Automatizado	3T	Sim	Sim	Sim	SPM 8	Sim	8mm FWHM <i>Kernel</i>	Sim	Não
Mackey et al., 2014	165 X 48	Idade: 20 anos. Escolaridade: 14 anos.	Idade: 21 anos. Escolaridade: 14 anos,	Sim	BAIS, SSS, BDI*	Semi-automático	3T	Sim	Sim	Sim	FSLVBM	Não	3-7 mm FWHM <i>Gaussian Kernel</i>	Sim	Não

continua

Tabela 1 - Comparação entre os estudos que utilizaram VBM com participantes com TUC (conclusão)

Autores	Participantes TUC X Controles	Homogeneidade dos TUC*****	Homogeneidade dos controles*****	Exame Toxicológico	Avaliação Psiquiátrica	Skull-Stripping	Campo Magnético	VBM Otimizado	Whole-Brain	ROI	SPM	DARTEL	Filtro	Imagens T1	Imagens T2
Matuskey et al., 2014	14 X 14	Idade: 41 anos. Sem dados de escolaridade.	Idade: 41 anos. Sem dados de escolaridade.	Sim	SCID	Automático	3T	Sim	Sim	Sim	FSLVBM	Não	3mm Gaussian Kernel	Sim	Não
Parvaz et al., 2014	25 X 25	Idade: 39 anos. Escolaridade: 14 anos.	Idade: 39 anos. Escolaridade: 14 anos.	Não	SCID	Segmentação*****	4T	Não	Sim	Não	SPM 8	Sim	10mm ³ FWHM Gaussian Kernel	Sim	Sim
Moreno-López et al., 2015	20 X 21	Idade: 34 anos. Escolaridade: 9 anos.	Idade: 31 anos. Escolaridade: 10 anos.	Sim	SCID	Segmentação*****	3T	Sim	Não	Sim	SPM 8	Sim	3-D Gaussian Kernel	Sim	Não
Moeller et al., 2016	22 X 13	Idade: 46 anos (teste positivo) 44 anos (teste negativo). Escolaridade: 12 (teste positivo) 13 anos (teste negativo).	Idade: 42 anos. Escolaridade: 14 anos.	Sim	SCID	Automatizado	3T	Não	Sim	Sim	SPM 8	Sim	8mm FWHM Gaussian Kernel	Sim	Não
Parvaz et al., 2017	19 X 12	Idade: 42 anos. Escolaridade: 12 anos.	Idade: 39 anos. Escolaridade: 12 anos.	Sim	SCID	Automatizado	4T	Sim	Sim	Sim	SPM 8	Sim	10mm FWHM Gaussian Kernel	Sim	Sim
Vaquero et al., 2017	30 X 30	Idade: 32 anos. Escolaridade: 10 anos.	Idade: 32 anos. Escolaridade: 11 anos.	Não	Não	Segmentação*****	3T	Sim	Sim	Sim	SPM 8	Não	8mm FWHM	Sim	Não
Meade et al., 2019	39 X 40	Idade: 45 anos. Escolaridade: 12 anos.	Idade: 43 anos. Escolaridade: 13 anos.	Sim	SCID	Automatizado	3T	Sim	Sim	Não	FSLVBM	Não	2mm Gaussian Kernel	Sim	Não

*Franklin et al (2002) utilizaram a *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Lifetime version* (SADS), Mackey et al (2014) utilizaram a *Barratt Impulsivity Scale* (BAIS), a *Sensation Seeking Scale* (SSS) e a *Beck's Depression Index* (BDI), excluindo participantes que apresentaram critérios para transtornos incluídos nos Eixos I e II do DSM-IV, a maioria dos artigos utilizaram a *Structured Clinical Interview for DSM* (SCID). **Utilizou a *Brief Symptom Inventory* (BSI), porém não excluiu nenhum paciente. ***Excluíram participantes com diagnósticos de transtornos depressivos e de ansiedade, mas não afirmam terem excluído participantes que apresentaram quaisquer outros transtornos do Eixo I ou Eixo II do DSM-IV. *****Conner's Adult ADHD Diagnostic Interview* (CAADID), *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). *****24 usuários ativos de cocaína e 24 sujeitos em abstinência. *****Nenhum skull-stripping foi feito; os autores contaram apenas com a etapa de segmentação. *****Dados sobre homogeneidade estão expressos por média.

Tabela 2 - Alterações de volume e concentração de substância cinzenta encontradas nos estudos citados anteriormente

Regiões Cerebrais	Menor volume/concentração de substância cinzenta	Nenhuma alteração	Maior volume/concentração de substância cinzenta
Córtex Pré-frontal (PFC)	Matochik et al., 2003; Weller et al., 2011; Connolly et al., 2013; Rando et al., 2013a; Matuskey et al., 2014; Meade et al., 2019.	Barros-Loscertales et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Gardini & Venneri, 2012; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Moeller et al., 2016; Vaquero et al., 2017.	Mackey et al., 2014.
Córtex Orbitofrontal (OFC)	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Ersche et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Moreno-López et al., 2012; Connolly et al., 2013; Rando et al., 2013a; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Meade et al., 2019.	Barros-Loscertales et al., 2011; Ersche et al., 2012; Gardini & Venneri, 2012; Wingen et al., 2013; Parvaz et al., 2014; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017.	Vaquero et al., 2017.
Giro temporal	Franklin et al., 2002; Sim et al., 2007; Barrós-Loscertales et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Gardini & Venneri, 2012; Moreno-López et al., 2012; Connolly et al., 2013; Rando et al., 2013a; Ide et al., 2014; Moeller et al., 2016.	Matochik et al., 2003; Alia-Klein et al., 2011; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017; Meade et al., 2019.	
Hipocampo	Alia-Klein et al., 2011; Barrós-Loscertales et al., 2011; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013a; Moeller et al., 2016.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Crunelle et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Gardini & Venneri, 2012; Moreno-López et al., 2012; Wingen et al., 2013; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017; Meade et al., 2019.	
Giro do cíngulo	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Barrós-Loscertales et al., 2011; Ersche et al., 2011; Weller et al., 2011; Gardini & Venneri, 2012; Connolly et al., 2013; Ide et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moeller et al., 2016; Meade et al., 2019.	Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Ersche et al., 2012; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013a; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017.	
Núcleo Caudado	Moreno-López et al., 2012.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Barros-Loscertales et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Ersche et al., 2012; Gardini & Venneri, 2012; Rando et al., 2013a; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Meade et al., 2019.	Ersche et al., 2011; Vaquero et al., 2017.

continua

Tabela 2 - Alterações de volume e concentração de substância cinzenta encontradas nos estudos citados anteriormente (continuação)

Regiões Cerebrais	Menor volume/concentração de substância cinzenta	Nenhuma alteração	Maior volume/concentração de substância cinzenta
<i>Ínsula</i>	Franklin et al., 2002; Barrós-Loscertales et al., 2011; Weller et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Gardini & Venneri, 2012; Moreno-López et al., 2012; Connolly et al., 2013; Rando et al., 2013a; Moreno-López et al., 2015; Meade et al., 2019.	Matochik et al., 2003; Alia-Klein et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017.	Mackey et al., 2014.
<i>Tálamo</i>	Sim et al., 2007.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Alia-Klein et al., 2011; Barros-Loscertales et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Gardini & Venneri, 2012; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013a; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017; Meade et al., 2019.	Parvaz et al., 2016.
<i>Putâmen</i>	Hanlon et al., 2011; Gardini & Venneri, 2012; Wingen et al., 2013.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Barros-Loscertales et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013a; Crunelle et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017; Meade et al., 2019.	Ersche et al., 2011 e 2012; Ide et al., 2014.
<i>Corpo estriado</i>	Barrós-Loscertales et al., 2011; Wingen et al., 2013.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Gardini & Venneri, 2012; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013a; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017; Meade et al., 2019.	Parvaz et al., 2016.
<i>Amígdala</i>	Barrós-Loscertales et al., 2011; Moreno-López et al., 2012.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Ersche et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Gardini & Venneri et al., 2012; Rando et al., 2013a; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017; Meade et al., 2019.	Ersche et al., 2012.

continua

Tabela 2 - Alterações de volume e concentração de substância cinzenta encontradas nos estudos citados anteriormente (conclusão)

Regiões Cerebrais	Menor volume/concentração de substância cinzenta	Nenhuma alteração	Maior volume/concentração de substância cinzenta
<i>Giro Occipital</i>	Gardini & Venneri, 2012; Rando et al., 2013a; Moeller et al., 2016; Meade et al., 2019.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Barros-Loscertales et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Moreno-López et al., 2012; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Vaquero et al., 2017.	Parvaz et al., 2017.
<i>Cerebelo</i>	Sim et al., 2007; Barrós-Loscertales et al., 2011; Ersche et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Weller et al., 2011; Gardini & Venneri, 2012; Connolly et al., 2013; Wingen et al., 2013; Ide et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Meade et al., 2019.	Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Alia-Klein et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Ersche et al., 2012; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013a; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017.	Ersche et al., 2011*.

*Em Ersche et al., 2011, os autores reportaram maior e menor volume de substância cinzenta em diferentes porções do cerebelo dos sujeitos com TUC em comparação aos controles.

Na tabela 2, pode-se observar que os resultados nos estudos com VBM não são homogêneos, como os achados na região do putâmen, em que Ersche et al. (2012) e Ide et al. (2014) (cinquenta e oitenta e quatro participantes com TUC respectivamente) encontraram maior volume de substância cinzenta, enquanto que Gardini & Venneri (2012) (que tiveram apenas quatorze sujeitos com TUC avaliados) e Wingen et al. (2013) (que tiveram apenas dez sujeitos com TUC avaliados) encontraram menor volume de substância cinzenta. Esta divergência pode estar relacionada com a diferença entre o tamanho das amostras analisadas por cada estudo e a utilização aguda da droga precedente ao período de coleta de dados.

Ao mesmo tempo, ressalta-se que grande parte dos estudos incluiu usuários de heroína e metanfetamina na amostra; a literatura sugere que ambas as substâncias estão associadas a prejuízos significativos na estrutura cerebral (Thompson et al., 2004; Chang et al., 2005; Jernigan et al., 2005; Yuan et al., 2009; Liu et al., 2009; Yuan et al., 2010; Jan et al., 2012; Morales et al., 2012; Aoki et al., 2013; Qiu et al., 2013). Portanto, o uso concomitante de tais substâncias pelos pacientes com TUC pode ter influenciado os resultados e até justificar parte das divergências encontradas.

Quanto aos resultados dos estudos prévios de VBM, houve divergência também nos achados envolvendo o córtex parietal/occipital direito; Parvaz et al. (2017) encontraram maior volume de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação com o grupo controle no primeiro momento de aquisição de imagens (*baseline*), enquanto que Gardini & Venneri (2012), Rando et al. (2013a) e Moeller et al. (2016) encontraram menor volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC em comparação com grupos controle na mesma região. Parvaz et al. (2017) analisaram uma amostra composta por sujeitos em abstinência do uso de cocaína, o que poderia contribuir com o maior volume de substância cinzenta nesta região; uma possibilidade de explicação fornecida pelos pesquisadores seria que essa recuperação poderia estar associada a mudanças celulares em glutamato, GABA e transmissão de peptídeos no PFC (Kalivas, 2007; Garavan; Weierstall, 2012; Parvaz et al., 2017).

Mais especificamente na região do córtex orbitofrontal, Vaquero et al. (2017) encontraram maior volume de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação aos controles, enquanto que Franklin et al. (2002), Matochik et al. (2003),

Sim et al. (2007), Alia-Klein et al. (2011), Hanlon et al. (2011), Moreno-López et al. (2012), Rando et al. (2013a), Ide et al. (2014) e Matuskey et al. (2014) encontraram menor volume. As limitações metodológicas de Vaquero et al. (2017) (por não terem realizado correções por múltiplas comparações nas ROIs selecionadas e por não terem avaliado o histórico de utilização de múltiplas drogas) podem justificar tais divergências (Melo et al., 2019).

Na região da amígdala, Ersche et al. (2012) encontraram maior volume de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação com o grupo controle, enquanto que Barrós-Loscertales et al. (2011) e Moreno-López et al. (2012) encontraram menor volume de substância cinzenta na mesma região. Já no núcleo caudado, apenas Vaquero et al. (2017) e Ersche et al. (2011) encontraram maior volume de substância cinzenta, e apenas Moreno-López et al. (2012) encontraram menor volume. A não avaliação do histórico de uso de múltiplas drogas (limitação metodológica em comum entre ambos os estudos), as limitações metodológicas de Vaquero et al. (2017) já citadas no parágrafo anterior e a inclusão de sujeitos em uso ativo (com resultados positivos para a presença de metabólitos de cocaína na urina dos sujeitos no dia da aquisição das imagens de RM) por Ersche et al. (2011) podem explicar tal divergência.

Em resumo, tais estudos apresentaram limitações que podem interferir diretamente nos resultados obtidos, tais como: a inclusão de sujeitos em situação de extrema vulnerabilidade social (Weller et al., 2011); a não realização de exames toxicológicos em suas amostras, ou mesmo com a utilização e os exames tendo apontado uso agudo da droga, não houve exclusão de tais sujeitos do processo de pesquisa (Alia-Klein et al., 2011; Ersche et al., 2011; Weller et al., 2011; Crunelle et al., 2014; Parvaz et al., 2014); grande diferença no tempo de utilização da droga e abstinência entre seus participantes (Barrós-Loscertales et al., 2011); a não avaliação de um possível histórico de utilização de múltiplas drogas de seus participantes (Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Moreno-López et al., 2012; Vaquero et al., 2017); não terem realizado correção por múltiplas comparações (Vaquero et al., 2017) e o número reduzido de sujeitos participantes (Rando et al., 2013a; Wingen et al., 2013; Parvaz et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Moreno-López et al., 2015; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017).

1.2 Revisão e análise crítica dos estudos que avaliaram a eficácia dos dados de neuroimagem como preditores de recaída em dependentes de cocaína

Ao buscar nas bases de dados MEDLINE e ScienceDirect, encontramos 20 artigos de neuroimagem que buscaram avaliar a possível associação entre dados de neuroimagem estrutural ou funcional e recaídas ao uso de cocaína. A grande maioria desse artigos (n=19) buscaram encontrar associação entre sinais *Blood-Oxygen Level Dependent* (BOLD) ou sinais de conectividade funcional no estado de repouso (*Resting-State Functional Connectivity*, RSFC) via Ressonância Magnética funcional (fMRI), com todos avaliando a abstinência dos sujeitos via exames toxicológicos de urina ou de cabelo. Em resumo, os resultados obtidos apontam a associação entre ativação de áreas pré-frontais (Brewer et al., 2008; Worhunsky et al., 2013; Camchong et al., 2014; Mchugh et al., 2014; Berlingeri et al., 2017; Geng et al., 2017; McHugh et al., 2017), talâmicas (Moeller et al., 2010; Jia et al., 2011; Luo et al., 2013; Mitchell et al., 2013; Worhunsky et al., 2013) (no caso de Jia et al. [2011], maior ativação do tálamo foi correlacionada com melhor prognóstico apenas durante a fase de antecipação por recompensas, pois, durante a fase de notificação de recebimento de recompensa, a maior ativação do tálamo foi correlacionada negativamente com abstinência dos participantes), núcleo caudado (Jia et al., 2011; Contreras-Rodríguez et al., 2015), giro do cíngulo (Kosten et al., 2006; Luo et al., 2013; Marhe et al., 2013; Worhunsky et al., 2013; Camchong et al., 2014; Clarck et al., 2014; Mchugh et al., 2014; Adinoff et al., 2015; Contreras-Rodríguez et al., 2015; Adinoff, Harris, Gu & Stein, 2017; GENG et al., 2017; Mchugh et al., 2017), ínsula (Luo et al., 2013; Mitchell et al., 2013; Prisciandaro et al., 2013; Clarck et al., 2014; Geng et al., 2017; McHugh et al., 2017), putâmen (Prisciandaro et al., 2013), hipocampo (Kosten et al., 2006; Mitchell et al., 2013; Worhunsky et al., 2013; Adinoff et al., 2015; Adinoff, Harris, Gu & Stein, 2017), amígdala (Kosten et al., 2006; Worhunsky et al., 2013; Mchugh et al., 2014), corpo estriado (Mitchell et al., 2013; Worhunsky et al., 2013; Balodis et al., 2016), núcleo accumbens (Camchong et al., 2014; Balodis et al., 2016; Berlingeri et al., 2017), cúlmen (Jia et al., 2011), giro lingual/cúneo (Kosten et al., 2006; McHugh et al., 2014), pré-cúneo (Adinoff et al., 2015; Adinoff, Harris, Gu & Stein, 2017), regiões occipitais (Prisciandaro et al., 2013), associadas ao desfecho do tratamento.

Por fim, mas não menos importante, Hanlon et al. (2011), Connolly et al. (2013), Xu et al. (2014) e Parvaz et al. (2017) foram os únicos estudos que realizaram análises de VBM e associaram os resultados obtidos com abstinência/recaídas e/ou ao desfecho do tratamento. Hanlon et al. (2011) reportaram menor densidade de substância cinzenta no cerebelo bilateralmente e no núcleo caudado em sujeitos com TUC em uso ativo da substância (até 72 horas antes da aquisição das imagens) em comparação com os sujeitos com TUC em abstinência da cocaína (mínimo de 30 dias de abstinência, e máximo de 114 dias). Os autores não deixam claro se os sujeitos com TUC em uso ativo estavam realizando algum tipo de tratamento; assim, configura-se uma variável de confusão: a adesão a um programa de tratamento poderia ser fator importante para o indivíduo conseguir manter-se abstinente, assim como a maior preservação das estruturas cerebrais, ou, até mesmo, a adesão ao tratamento poderia estar associada a maior preservação das estruturas cerebrais e a manutenção da abstinência.

Connolly et al. (2013) realizaram análise de correlação entre tempo de abstinência e volume de substância cinzenta; os sujeitos com TUC e menor tempo de abstinência apresentaram menor volume de substância cinzenta na ínsula esquerda, giro do cíngulo bilateralmente, cúneo esquerdo, giro frontal superior bilateralmente, no cerebelo hemisfério esquerdo e no lobo temporal medial direito quando comparados aos controles. Já os sujeitos com maior tempo de abstinência apresentaram maior volume de substância cinzenta nas mesmas regiões ao serem comparados com os mesmos controles. Vale ressaltar que sete sujeitos avaliados por Connolly et al. (2013) apresentavam transtorno por uso de heroína, o que pode ser interpretado como uma variável de confusão.

Xu et al. (2014) reportaram que a hipertrofia no hipocampo estava associada a maior quantidade de uso de cocaína previamente ao início do tratamento e a maior vulnerabilidade de recaídas. Vale ressaltar que tal estudo apresentou algumas limitações, como o uso da versão 5.3 do FreeSurfer para a segmentação de substância cinzenta e delimitação de áreas cerebrais, o que já é sabido que apresenta significativas limitações e menor acurácia quando comparados com outros softwares como o SPM; os autores não esclarecem quanto à realização ou não de exclusão de pacientes que apresentavam condições neurológicas prévias que podem influenciar nos resultados de

investigações em neuroimagem e os autores não incluíram a variável educação como covariável em suas análises.

Já Parvaz et al. (2017) encontraram associação entre maior volume de substância cinzenta no giro frontal inferior e no córtex pré-frontal ventro-medial e maiores períodos de abstinência em sujeito com TUC ao comparar as imagens adquiridas no primeiro tempo de aquisição (*baseline*) com as imagens adquiridas após os seis meses de abstinência; tal estudo contou com poucos participantes (dezenove sujeitos com TUC, n=19), o que limita o poder estatístico e seis sujeitos ainda estavam internados após o período de seguimento de seis meses, o que influencia no desfecho do tratamento, visto que tais sujeitos não teriam possibilidade de acesso à substância em tal contexto. Parvaz et al. (2017) não reportaram resultados de análises entre os sujeitos com TUC e controles após os seis meses de abstinência, apenas durante *baseline* (sujeitos com TUC apresentaram menor volume de substância cinzenta no cúneo esquerdo e no pré-cúneo direito e maior volume na área motora suplementar, no giro frontal superior medial e no córtex parieto-occipital), o que poderia contribuir para saber se as diferenças significativas em *baseline* se mantinham após o período de abstinência ou não.

1.3 Objetivos

No presente estudo, objetiva-se avaliar a estrutura volumétrica e a concentração da substância cinzenta de participantes com TUC, comparando-os com indivíduos sem TUC; avaliar se há associação entre a estrutura tanto volumétrica como de concentração com variáveis de uso da cocaína (idade de início de uso, tempo total de uso e dias de uso no mês prévio à coleta de dados) e avaliar se a estrutura volumétrica e de concentração de substância cinzenta é preditiva quanto ao desfecho do tratamento três meses após a alta. Focamos em regiões de interesse como: córtex pré-frontal (incluindo o córtex dorso-lateral e ventro-medial), porção medial do lobo temporal (incluindo o hipocampo, giro parahipocampal e amígdala), lobo parietal (incluindo o giro supramarginal) e o cerebelo.

1.4 Hipóteses

Nossa hipótese é a de que seja encontrado menor volume e concentração de substância cinzenta, principalmente nas regiões frontais, temporais e cerebelares nos sujeitos com TUC em comparação aos controles. Também esperamos encontrar que regiões frontais estejam negativamente associadas com as variáveis Dias de uso no último mês e Anos de uso, positivamente associadas com Idade de Início e associadas com maior vulnerabilidade a recaída após três meses da conclusão do tratamento.

1.5 Justificativa

Com o intuito de contribuir com a literatura científica especializada neste tema, tentamos superar algumas das limitações que os estudos anteriores apresentaram. Incluímos a avaliação de uma amostra de pacientes que foram submetidos a exames toxicológicos para verificar a presença ou não de metabólitos de cocaína na urina; os sujeitos foram incluídos apenas após a não presença de metabólitos na urina confirmada pelos resultados dos exames toxicológicos. Além disso, nenhum dos pacientes avaliados em nosso estudo apresentou histórico de uso de heroína e metanfetamina; segundo o LENAD, a utilização dessas substâncias no Brasil é restrita (INPAD, 2012). Segundo o I Levantamento Nacional sobre o uso de álcool, tabaco e outras drogas entre universitários das 27 capitais brasileiras, 7,7% já utilizaram cocaína na vida e 13,8% já utilizaram anfetamínicos na vida (SENAD, 2010), o que reforça a peculiaridade de nossa amostra e a vantagem por permitir o estudo do efeito da cocaína sem a influência da heroína e metanfetamina na estrutura cerebral. Os pacientes estavam internados em uma enfermaria específica para comportamento impulsivo, onde não havia acesso ao álcool e outras drogas ilícitas. Alguns dados sociodemográficos eram semelhantes entre os dois grupos estudados e, apesar das amostras possuírem diferenças em Idade, Escolaridade e QI estimado, as análises levaram em conta tais diferenças; as variáveis de uso da cocaína foram avaliadas e incluídas nas análises de VBM. Os dados neuropsicológicos e clínicos dessa amostra encontram-se publicados (Gonçalves et al., 2014). Conforme descrito, em nossa

amostra não havia usuários de heroína e metanfetamina. No presente estudo, os dados de neuroimagem estrutural foram analisados levando em conta detalhes metodológicos relevantes incluindo o uso de *skull-stripping* manual, a utilização de um filtro de tamanho adequado (8mm) e correção por múltiplas comparações (*Family-Wise Error*, FWE) nas ROIs selecionadas. Além disso, a amostra passou por avaliação psiquiátrica detalhada incluindo o uso da *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders* (SCID) (First et al., 1995) com critérios do DSM-IV considerando o Eixo I e Eixo II. A amostra foi avaliada também através dos instrumentos padronizados *Wender-Utah rating scale* (WURS) possibilitando o controle de tal variável em nossa amostra.

Ademais, nenhum estudo combinou análises de estrutura e de concentração de substância cinzenta em sujeitos com TUC. A importância de se analisar a estrutura e concentração de substância cinzenta nos mesmos indivíduos se dá pelo fato de que é possível que reduções volumétricas em uma dada região do cérebro estejam associadas a maior concentração de substância cinzenta (Eckert et al., 2006). Um estudo recente observou que indivíduos com lesões micro estruturais em substância branca podem apresentar maior ou menor densidade de substância cinzenta nas regiões correlatas, indicando que a integração de dados sobre estrutura e densidade pode proporcionar melhor compreensão a respeito de mecanismos mais dinâmicos e complexos associados com a plasticidade neuronal, mais especificamente no caso de danos celulares mais sutis com repercussões corticais (Peng et al., 2016). No caso dos sujeitos com TUC, que podem apresentar micro lesões estruturais em substância branca (Lyo et al., 2004; Moeller et al., 2005; Moeller et al., 2007; Ma et al., 2009; Lane et al., 2010; Romero et al., 2010; Kaag et al., 2017; Peng et al., 2016), em virtude de alterações vasculares dinâmicas e intensas durante o consumo da droga (Kaufmann et al., 1998), vale a pena também investigar as duas variáveis incluindo estrutura e concentração nas mesmas áreas do cérebro. Ainda, se a população estudada apresenta importante atrofia na estrutura cerebral (estrutura cerebral muito alterada em comparação com a estrutura cerebral de pessoas saudáveis), segundo Eckert et al. (2006), é preferível não optar pela etapa de modulação (para analisar o volume de substância cinzenta), pois essa pode levar ao efeito de difusão da intensidade do sinal do *voxel*; em casos de cérebros grosseiramente atípicos, a interpretação dos resultados

de estudos de VBM que envolvem diferenças grosseiras de volume ou formato cerebrais entre amostras requer cautela.

Por último, mas não menos importante, uma possível associação entre alterações estruturais de substância cinzenta e a manutenção da abstinência (ou a recaída no uso de cocaína) um ou três meses após o tratamento poderia fornecer dados quanto a relevância clínica de tais alterações morfométricas no tratamento dos transtornos por uso de cocaína.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Amostra

Todos os participantes com TUC (que totalizam quarenta e duas pessoas) foram internados em uma ECIM do IPq do HC-FMUSP por quatro semanas. Além desses participantes já incluídos, foram selecionados trinta e seis controles saudáveis entre comunidades próximas à instituição, pareados por sexo e idade com os pacientes com TUC. Os sujeitos pesquisados participaram de um projeto anterior, realizado por nosso grupo, nomeado “Impacto da Reabilitação Neuropsicológica em Dependentes de cocaína/crack: um estudo com testes cognitivos e exames de ressonância magnética funcional, controlado com placebo”, coordenado pelo Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho e financiado pelo CNPq. Os indivíduos do grupo controle foram avaliados pela equipe do Laboratório de Neuroimagem dos Transtornos Neuropsiquiátricos da USP (LIM-21) - projeto intitulado "Recuperação de memória autobiográfica e envelhecimento cerebral: um estudo através de ressonância magnética funcional", em nome do Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, um dos pesquisadores responsáveis por este projeto também. Todos os sujeitos incluídos no grupo controle foram avaliados pela SCID, sendo critérios de exclusão:

- a) Presença de qualquer transtorno mental ao longo da vida, incluindo transtornos relacionados a uso de substância (exceto uso de nicotina, transtorno por uso de cocaína e fobia específica);
- b) Familiares de 1º grau com transtorno psiquiátrico;
- c) Retardo mental;
- d) Presença de condição neurológica ou doença clínica com potencial de afetar sistema nervoso central;
- e) Antecedente de trauma crânio-encefálico com perda de consciência.

2.2 Aspectos Éticos

Todos os participantes foram informados a respeito dos objetivos e procedimentos realizados e assinaram termo de consentimento para participação no estudo. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq0320/10). Vale ressaltar que o presente estudo de mestrado reuniu os bancos de dados de dois estudos anteriores, portanto não tendo participado da etapa de coleta dos dados.

2.3 Instrumentos de Avaliação de Sintomas Psiquiátricos

2.3.1 *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID), Eixo I e Eixo II*

A SCID é dividida em módulos que correspondem às categorias diagnósticas maiores. Os critérios diagnósticos estão presentes no próprio corpo do instrumento, o que facilita a elaboração do diagnóstico conforme há progresso na entrevista. Existe também a possibilidade de que questões remanescentes sejam ignoradas, caso critérios essenciais para o diagnóstico não sejam preenchidos, o que permite o descarte rápido de diagnósticos irrelevantes. A pontuação do instrumento se refere ao julgamento clínico do entrevistador, por conta disso o aplicador do instrumento foi um profissional capacitado para a utilização dessa escala (Del-Ben et al., 2001).

2.3.2 *Wender-Utah rating scale (WURS)*

Foi utilizada uma versão abreviada da WURS abrangendo vinte e cinco dos sessenta e um itens da escala original, que foi demonstrada a obter melhor discriminação entre um grupo de pacientes com TDAH e um grupo de comparação de não pacientes (Ward, Wender; Reimherr, 1993). Participantes foram requisitados a reportar caso tenham apresentado os sintomas de TDAH durante a infância (até doze anos de idade) em uma escala do tipo *Likert* com pontuações 0 (não ou raramente), 1

(pouco), 2 (moderado), 3 (razoável) e 4 (muito). A pontuação mínima WURS é de zero e a máxima é de cem. O total foi calculado e os participantes seriam considerados como tendo sintomas de TDAH previamente caso a pontuação fosse igual ou superior a quarenta e seis (46), que se mostrou como uma estimativa confiável para o diagnóstico de TDAH na infância. Mais especificamente, em um estudo de validação, a pontuação de corte de quarenta e seis (46) ou mais identificou corretamente 86% dos pacientes com TDAH e 99% de sujeitos sem TDAH (Ward, Wender, Reimherr, 1993).

2.3.3 Escala de depressão de Beck (IDB)

A Escala de Depressão de Beck é uma escala em que o sujeito analisa 21 questões de quatro itens de múltipla escolha apresentadas em uma única folha e escolhe a resposta mais apropriada para ele. As frases referem-se a sintomas relacionados à tristeza, pessimismo, ideação suicida, irritabilidade, culpa, insônia, perda de apetite e peso (Beck et al., 1961; Andrade et al., 2001).

2.3.4 Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE)

O IDATE compreende duas escalas para medir a ansiedade Traço (IDATE-T) e a ansiedade Estado (IDATE-E), cada uma delas constituída por vinte (20) itens. É um instrumento que utiliza uma escala do tipo *Likert*, com escores variando de 1 (quase nunca) a 4 (quase sempre); para o IDATE-E, 1 (absolutamente não) a 4 (muitíssimo) e para o IDATE-T, 1 (quase nunca) a 4 (quase sempre). O escore total de cada escala varia de vinte (20) a oitenta (80), sendo que os valores mais altos indicam maiores níveis de ansiedade (Spielberger et al., 1970).

2.4 Aquisição das imagens

A aquisição das imagens foi realizada utilizando um *scanner Philips Achieva 3T* no Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi adquirido um 3D T1 anatômico - scan ponderado de todo o cérebro. Os parâmetros de T1 foram: TR 7ms, TE 3.2ms, *flip angle* 8°, *Sense* 1.5, campo de visão 240x240,

matriz 240x240, 180 fatias de 1mm cada sem lacunas, tendo um tamanho de *voxel* de 1x1x1mm.

2.5 *Skull-Stripping*

As imagens obtidas em RM podem passar pelo processo de *skull-stripping*, que se trata da extração de tecidos extra-meningeais (vasos sanguíneos, escalpo e crânio) de toda a região encefálica. A realização do processo de *skull-stripping* está relacionada a achados mais fidedignos em VBM (Fein et al., 2006; Acosta-Cabronero et al., 2008; Despotovic, Goossens, Philips, 2015). O *skull-stripping* é feito com a utilização de *softwares* que permitem a delimitação e extração manual de tecidos extra-meningeais.

2.6 **Processamento das imagens**

As imagens adquiridas passaram pela etapa de *skull-stripping* manual através da utilização do *software MRICron* (Rorden, Karnath, Bonilha, 2007), com a finalidade de retirar da análise todos os tecidos extra-meningeais. Os dados coletados foram anonimizados através do *storage system*. Os dados foram processados utilizando a décima segunda versão do *software Statistical Parametric Mapping* (SPM 12, Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, Londres, Reino Unido), implementado no MATLAB R2012a (*MathWorks*, Sherborn, MA). Todas as imagens anatômicas foram reorientadas; as coordenadas em mm da comissura anterior foram posicionadas de maneira correspondente com a origem xyz (0, 0, 0) e com a orientação de espaço aproximado MNI, então, todas as imagens foram segmentadas e classificadas em substância cinzenta, substância branca, e fluido cerebrospinal utilizando a segmentação unificada implantada no SPM 12, que providencia ambas as versões de espaços nativos e versões importadas dos tecidos em DARTEL (Ashburner; Friston, 2005). Uma *template* customizada foi criada utilizando o protocolo DARTEL, com dados dos participantes, totalizando setenta e nove (78) sujeitos (Ashburner, 2007; Matsuda, 2012). O campo de deformação foi aplicado para as imagens segmentadas

em sequência. As imagens criadas no passo anterior foram padronizadas ao espaço MNI, redimensionadas a 1,5x1,5x1,5mm *voxels* e suavizadas utilizando um filtro de 8-mm FWHM *Gaussian kernel*.

2.7 Análise estatística

A normalidade dos dados clínicos da amostra foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, de maneira que os testes (paramétricos e não-paramétricos) foram utilizados adequadamente (Normando, Tjäderhane, Quintão, 2010). Foi utilizado o teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann–Whitney para variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal. Para as variáveis categóricas, utilizamos o teste exato de Fischer. Tais análises estatísticas foram realizadas utilizando o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 17.

A análise dos dados de neuroimagem entre os sujeitos com TUC e controles e as análises de associação entre os dados de neuroimagem e as variáveis de uso da cocaína (anos de uso, idade de início e uso recente) foram realizadas através do software SPM 12, considerando o cérebro todo (*whole-brain*) e regiões de interesse utilizando a técnica SVC, incluindo idade, escolaridade, QI estimado e quantidade total de volume e concentração de substância cinzenta (Os valores totais para volume e concentração de substância cinzenta foram calculados utilizando o *script get_totals* do MATLAB [ver http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m] implementado para o SPM 12 utilizando imagens segmentadas no espaço nativo para cada participante) como covariáveis. A análise *follow-up* foi realizada no SPM 12 comparando dois subgrupos de sujeitos com TUC, sujeitos que recaíram (n=26) e sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14) três meses após alta hospitalar. As análises SVC foram realizadas por delimitar espacialmente cada região de substância cinzenta aplicando máscaras nos SPMs baseado nos volumes anatômicos de interesse que estão disponíveis no atlas AAL2 na *toolbox* do SPM (ver <http://www.gin.cnrs.fr/AAL>). Regiões de interesse foram investigadas em ambos os hemisférios cerebrais. As máscaras das regiões de interesse foram colocadas em

regiões cerebrais estipuladas a priori com base em estudos prévios que sugerem alterações em regiões frontais, temporais e cerebelares (Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Barrós-Loscertales et al., 2011; Weller et al., 2011; Ersche et al., 2011 e 2012; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013; Wingen et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Mackey et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Parvaz et al., 2014; Miquel et al., 2016; Moeller et al., 2016; Parvaz et al., 2017; Vaquero et al., 2017; Yip et al., 2018; Meade et al., 2019). Foram incluídas: córtex orbitofrontal (uma máscara por hemisfério, contendo as porções inferiores, mediais, superiores e o giro reto), porção anterior do giro do cíngulo (uma máscara por hemisfério), amígdala, hipocampo e giro parahipocampal (uma máscara contendo as três regiões, uma máscara por hemisfério) e cerebelo (uma única máscara contendo todos os lóbulos cerebelares e vérmis, de ambos os hemisférios). Também inspecionamos áreas indicadas pelo *software* que não apresentavam resultado estatisticamente significativo utilizando o atlas AAL2 para identificar a localização específica de tal conjunto de *voxels* e então aplicar uma máscara específica para aquela região via técnica SVC. Resultados de todas as análises de VBM (*whole-braine* SVC) foram reportadas apenas se apresentaram *threshold* de $p \leq .050$ com correção para múltiplas comparações FWE, com *cluster threshold* de 10 *voxels* contíguos ($k > 10$) (Friston et al., 1995).

3 RESULTADOS

3 RESULTADOS

3.1 Dados Sociodemográficos

Tanto nos sujeitos com TUC quanto nos controles foram observadas alta prevalência de homens e de destros. Entretanto, foi observada diferença significativa entre os grupos nas variáveis Idade, Escolaridade, QI Estimado e Estado Civil. O grupo com TUC apresentou 6.13 anos a mais do que o grupo controle, em média; o grupo controle apresentou 2,8 anos de escolaridade e 11,96 pontos de QI estimado a mais do que o grupo de sujeitos com TUC, em média (Tabela 3). Os grupos apresentam diferença no Estado Civil, com o grupo Controle sendo composto em sua maior parte por solteiros (85%) enquanto que o grupo com TUC foi composto, em sua maior parte, por Divorciados/Separados (45.23%) (Tabela 3). Há evidências que indicam que sujeitos saudáveis possuem tendência a apresentarem mais anos de escolaridade e mais pontos em QI estimado (Bierut et al., 2008).

Em média, os indivíduos que compuseram o grupo com TUC iniciaram o uso de cocaína (tanto via inalação quanto fumada) aos 18 anos de idade, vinham utilizando, em média, há cerca de nove anos, tendo utilizado pela última vez, em média, 11 dias anteriores à coleta dos dados e utilizaram, em média, por pelo menos 18 dias no último mês (Tabela 4).

Em relação aos transtornos psiquiátricos na amostra de indivíduos com TUC destacaram-se os transtornos do humor (19%), seguidos pelos transtornos de personalidade (9.5%), transtornos de controle dos impulsos (7.1%), psicóticos (4.7%), ansiedade (4.7%) e déficit de atenção e hiperatividade (2.3%) (Tabela 5).

Os sujeitos que compuseram o grupo TUC foram divididos em dois subgrupos, os que recaíram após três meses de tratamento (n=26) e os que se mantiveram abstinentes nesse mesmo período (n=14). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os sujeitos dos dois grupos (Tabelas 6, 7 e 8).

Análises de comparação entre sujeitos com TUC e controles, todos acima de 25 anos, análises entre sujeitos com TUC e abuso de álcool, sem abuso de álcool e

controles, sujeitos com TUC com comorbidades Psiquiátricas e sem comorbidades Psiquiátricas, que apresentavam uso de medicação foram realizadas; na análise com sujeitos acima de 25 anos, controles apresentaram maior escolaridade do que os sujeitos com TUC (Tabela 9); sujeitos com TUC sob uso de medicamentos e os que não apresentaram uso medicamentoso apresentaram diferenças significativas em comparação aos controles em Idade, Escolaridade e QI Estimado; sujeitos com TUC sob uso de medicamentos apresentaram maior pontuação em QI Estimado quando comparados a sujeitos que não estavam sob uso de medicamentos (Tabela 10); as comorbidades psiquiátricas mais prevalentes na amostra de sujeitos com TUC foram Depressão (n=2), Episódio depressivo no passado (n=2), Transtornos de Personalidade (n=2) e Jogo Patológico (n=2) (Tabela 11); sujeitos com TUC com e sem comorbidades psiquiátricas apresentaram diferenças significativas quando comparados com controles em Idade, Escolaridade e QI Estimado, porém não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados (Tabela 12); os sujeitos com TUC com e sem abuso de álcool, quando comparados com controles, apresentaram diferenças estatisticamente significativa em Idade, Escolaridade e QI Estimado e apenas apresentaram diferença estatisticamente significativa em Estado Civil quando comparados entre si (Tabela 13).

Tabela 3 - Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC (n=42) e o grupo Controle (n=36)

Variáveis Sociodemográficas ^{a,b}	Sujeitos com TUC	Controles	p-valor
Idade (DP)	31.90 (6.48)	25.78 (6.40)	<.001*
Gênero Masculino (%)	36 (85.70)	29 (80.50)	.560
Estado Civil (%)			<.001*
Solteiro	7 (16.66)	17 (85.00)	
Casado	16 (38.09)	3 (15.00)	
Divorciado	19 (45.23)	0 (0.00)	
Etnia (%)			.160
Branco	33 (78.57)	17 (85.00)	
Negro	7 (16.66)	0 (0.00)	
Pardo	2 (4.76)	3 (15.00)	
QI (DP)	99.71 (14.67)	111.50 (11.68)	<.001*
Escolaridade (anos) (DP)	11.98 (2.80)	14.77 (2.03)	<.001*
Classe Econômica (%)			--
A	8 (19.04)	--	--
B	19 (45.23)	--	--
C	15 (35.71)	--	--

a - valores de p calculados a partir de testes de Pearson Qui-quadrado, Exato de Fisher para variáveis categoriais e teste ANOVA, *t* de Student para variáveis quantitativas com distribuição normal e homogêneas e testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para dados não paramétricos. b – Em relação às variáveis sociodemográficas, dispusemos de estado civil e etnia para 20 dos 36 controles e não dispusemos de dados econômicos padronizados dos mesmos. c - Quociente de inteligência. *p<.01--Dados faltantes.

Tabela 4 - Variáveis de uso de substâncias dos sujeitos com TUC (n=42) e controles (n=36)

Variáveis de Uso	Sujeitos com TUC	Controles	p-valor
Uso de cocaína (DP)			
Idade de Início	18.16 (4.00)	--	--
Dias de uso no último mês	11.14 (10.08)	--	--
Anos de uso	9.78 (6.54)	--	--
Dias de abstinência previamente à aquisição das imagens	11.14 (10.08)	--	--
Transtornos por uso de outras substâncias (%)			
Álcool	10 (23.8)	--	--
Tabaco	11 (26.2)	--	--
Maconha	13 (30.9)	--	--
Alucinógenos	1 (2.3)	--	--

Os dados para a variável Uso de cocaína estão apresentados em média. Os dados para a variável Transtorno por uso de outras drogas estão apresentados em números absolutos. -- Dados faltantes.

Tabela 5 - Sintomas psiquiátricos dos sujeitos com TUC (n=42) e controles (n=36)

Transtornos Diagnosticados (%)	Sujeitos com TUC	Controles	p-valor
Psicose	2 (4.7)	--	--
Humor	8 (19.0)	--	--
Ansiedade	2 (4.7)	--	--
Déficit de Atenção e hiperatividade	1 (2.3)	--	--
Controle dos Impulsos	3 (7.1)	--	--
Personalidade	4 (9.5)	--	--

1 - WURS: Wender Utah Rating Scale (for childhood symptoms of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder); 2 - BDI: Beck Depression Inventory; 3 - IDATE: Inventário de Ansiedade Traço e Estado. Os dados para a variável Transtornos diagnosticados estão apresentados em número absoluto. Os dados para a variável Sintomas Psiquiátricos estão apresentados em média. -- Dados faltantes.

Tabela 6 - Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que recaíram (n=9) e dos sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=32) após um mês

Variáveis Sociodemográficas	Sujeitos com TUC que recaíram	Sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes	p-valor
Idade (DP)	33.88 (7.45)	31.53 (6.22)	.342
Gênero Masculino (%)	7 (77.77%)	28 (87.50%)	.597
Estado Civil (%)*			.916
Solteiro	1 (11.11%)	5 (16.12%)	
Casado	4 (44.44%)	12 (38.70%)	
Divorciado	4 (44.44%)	14 (34.37%)	
Etnia (%)			.525
Branco	6 (66.66%)	26 (81.25%)	
Negro	2 (22.22%)	5 (15.62%)	
Pardo	1 (11.11%)	1 (3.12%)	
QI (DP)	102.44 (15.30)	99.40 (14.64)	.589
Escolaridade (anos) (DP)	12.11 (3.85)	12.00 (2.54)	.919
Classe Econômica (%)			.730
A	1 (11.11%)	7 (21.87%)	
B	5 (55.55%)	14 (43.75%)	
C	3 (33.33%)	11 (34.37%)	
Lateralidade (%)	9 (100%)	28 (87.50%)	.559

Dados para a variável Estado Civil de um sujeito do grupo que se manteve abstinente não estava disponível. O teste qui-quadrado de Fischer e o teste Exato de Fisher foram utilizados para as variáveis Lateralidade, Etnia, Estado Civil e Classe Econômica. O teste *t* de Student foi utilizado para as outras variáveis.

Tabela 7 - Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e os sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses

Variáveis Sociodemográficas^{a,b}	Sujeitos com TUC que recaíram	Sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes	p-valor
Idade (DP)	31.69 (6.68)	31.00 (5.67)	.744
Gênero Masculino (%)	23 (88.46)	11 (78.57)	.646
Estado Civil (%)			.638
Solteiro	3 (11.53)	3 (21.42)	
Casado	11 (42.30)	5 (35.71)	
Divorciado	12 (46.15)	5 (35.71)	
Etnia (%)			.499
Branco	19 (73.07)	12 (85.71)	
Negro	2 (7.69)	0 (0.00)	
Pardo	5 (19.23)	2 (14.28)	
QI(DP)	99.57 (14.57)	99.28 (15.54)	.953
Escolaridade (anos) (DP)	11.73 (2.47)	12.35 (3.10)	.489
Classe Econômica (%)			.891
A	4 (15.38)	3 (21.42)	
B	12 (46.15)	6 (42.85)	
C	10 (38.46)	5 (35.71)	

Teste Exato de Fisher e o Teste Qui-quadrado de Pearson foram utilizados para as variáveis Gênero, Estado Civil, Etnia e Classe Econômica. Teste *t* de Student foi utilizado para Idade, QI e Anos de Educação.

Tabela 8 - Variáveis de uso de substâncias dos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e os sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses

Variáveis de uso de cocaína	Sujeitos com TUC que recaíram	Sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes	p-valor
Idade de Início	18.38 (4.52)	17.92 (3.04)	.738
Dias de uso no último mês	20.53 (9.11)	18.21 (9.29)	.449
Anos de uso	10.00 (6.43)	9.57 (6.95)	.846
Dias de abstinência previamente à aquisição das imagens	12.00 (12.45)	9.07 (2.40)	.392
Uso de outras substâncias (%)	Sujeitos com TUC que recaíram	Sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes	p-valor
Álcool	7 (26.92)	2 (14.28)	.453
Tabaco	9 (34.61)	2 (14.28)	.270
Maconha	8 (30.76)	4 (28.57)	1.00
Alucinógenos	0	0	--

Os dados para a variável Uso de cocaína estão apresentados em média. Os dados para a variável Uso de outras substâncias estão apresentados em números absolutos.

Tabela 9 - Sintomas e transtornos psiquiátricos dos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses

Transtornos Diagnosticados (%)	Sujeitos com TUC que recaíram	Sujeitos com TUC que se mantiveram abstinentes	p-valor
Sintomas Psicóticos Agudos	2 (7.69)	0	.533
Humor	5 (19.23)	2 (14.28)	1.000
Ansiedade	0	2 (14.28)	.117
Déficit de Atenção e hiperatividade	6 (23.07)	1 (7.14)	.387
Controle dos Impulsos	2 (7.69)	1 (7.14)	1.000
Personalidade	4 (15.38)	0	.278
Outros	1 (3.84)	0	1.000

1 - WURS: Wender Utah Rating Scale (for childhood symptoms of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder); 2 - BDI: Beck Depression Inventory; 3 - IDATE: Inventário de Ansiedade Traço e Estado. Os dados para a variável Transtornos diagnosticados estão apresentados em número absoluto. Os dados para a variável Sintomas Psiquiátricos estão apresentados em média. Um sujeito do grupo que apresentou recaída apresentava Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão.

Tabela 10 - Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC (n=35) e dos Controles (n=17) que possuem acima de 25 anos de idade

Variáveis Sociodemográficas	Sujeitos com TUC	Controles	p-valor
Idade (DP)	33.85 (5.17)	30.52 (6.43)	.074
Gênero Masculino (%)	31 (88.57)	16 (94.11)	.467
QI Estimado (DP)	98.28 (14.70)	110.82 (12.95)	.003*
Escolaridade (anos) (DP)	11.74 (2.98)	15.58 (2.42)	<.001*
Preferência Manual (%)	32 (91.42%)	17 (100%)	.296

Dados para Idade, Educação e QI estimado estão apresentadas em médias, enquanto que dados para Gênero e Preferência Manual estão apresentadas em números absolutos. Teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias com intervalo de confiança de 95%. Para Gênero e Preferência Manual o teste exato de Fisher foi utilizado com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 11 - Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que estavam sob uso de medicação (n=34), os que não estavam (n=8) e controles (n=36)

Variáveis Sociodemográficas	Medicação (n=34)	Sem Medicação (n=8)	Controles (n=36)	Medicação X Controles (p-valor)	Sem Medicação X Controles (p-valor)	Medicação X Sem Medicação (p-valor)
Idade (DP)	32.02 (6.95)	31.37 (4.17)	25.86 (6.37)	<.001*	.025*	.801
Escolaridade (anos) (DP)	12.35 (2.29)	10.37 (4.20)	14.77 (2.02)	<.001*	.021*	.072
QI Estimado (DP)	102.17 (13.42)	89.25 (15.95)	111.72 (11.67)	.002*	<.001*	.023*
Gênero	30 (88.23%)	6 (75%)	29 (80.55%)	.552	.552	.319
Preferência Manual (%)	31 (88.57%)	7 (87.50%)	36 (100%)	.150	.150	.586

Dados para Idade, Educação e QI estimado estão apresentadas em médias, enquanto que dados para Gênero e Preferência Manual estão apresentadas em números absolutos. Teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias com intervalo de confiança de 95%. Para Gênero e Preferência Manual o teste exato de Fisher foi utilizado com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 12 - Comorbidades psiquiátricas apresentadas pelo grupo com TUC

Transtornos Psiquiátricos	Número de sujeitos diagnosticados
Depressão	2
Episódio depressivo no passado	2
Transtorno de Personalidade	2
Jogo Patológico (F63.2)	2
Episódio Depressivo Moderado	1
Episódio Depressivo	1
Transtorno Misto Ansioso-depressivo	1
Transtorno de ansiedade generalizada	1
Fobia Específica (F40.2)	1
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional (F60.3)	1
Transtorno de personalidade dissociativa	1
Transtorno de Personalidade Antissocial	1
Psicose não-orgânica não especificada (F29)	1
Transtorno Delirante Persistente	1
Transtorno Afetivo Bipolar (F31.8)	1
Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	1
Transtorno Impulsivo não especificado (F63.9)	1

Todos os diagnósticos foram realizados por profissionais experientes utilizando os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR (versão atual na época da coleta dos dados).

Tabela 13 - Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que não tinham outras comorbidades psiquiátricas (n=22) e dos que tinham (n=20)

Variáveis Sociodemográficas	Grupo TUC sem comorbidades (n=22)	Grupo TUC com comorbidades (n=20)	Controles (n=36)	TUC sem comorbidades X Controles (p-valor)	TUC com comorbidades X Controles (p-valor)	TUC sem comorbidades X TUC com comorbidades (p-valor)
Idade (DP)	32.50 (6.57)	31.25 (6.47)	25.86 (6.37)	<.001*	.004*	.539
Escolaridade (anos) (DP)	11.90 (2.87)	12.05 (2.79)	14.77 (2.02)	<.001*	<.001*	.873
QI Estimado (DP)	98.81 (15.47)	100.70 (14.03)	111.72 (11.67)	.002*	.003*	.683
Gênero (%)	21 (95.45%)	15 (75%)	29 (80.55%)	.171	.171	.072
Preferência Manual (Destros) (%)	20 (90.90%)	18 (90%)	36 (100%)	.163	.163	.659

Dados para Idade, Educação e QI estimado estão apresentadas em médias, enquanto que dados para Gênero e Preferência Manual estão apresentadas em números absolutos. Teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias com intervalo de confiança de 95%. Para Gênero e Preferência Manual o teste exato de Fisher foi utilizado com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 14 - Dados sociodemográficos dos sujeitos com TUC que apresentavam abuso de álcool (n=23) e dos que não apresentavam (n=19)

Variáveis Sociodemográficas	Grupo TUC com abuso de álcool (n=23)	Grupo TUC sem abuso de álcool (n=19)	Controles (n=36)	TUC com abuso de álcool X Controles (p-valor)	TUC sem abuso de álcool X Controles (p-valor)	TUC com abuso de álcool X TUC sem abuso de álcool (p-valor)
Idade (DP)	31.26 (6.45)	32.68 (6.60)	25.86 (6.37)	.003*	<.001*	1.000
Escolaridade (anos) (DP)	12.13 (3.09)	11.78 (2.48)	14.77 (2.02)	.001*	<.001*	1.000
QI estimado (DP)	103.21 (11.49)	95.47 (17.12)	111.72 (11.67)	.008*	<.001*	.227
Gênero (%)	20 (86.95%)	16 (84.21%)	29 (80.55%)	.725	1.000	.197
Preferência Manual (Destros) (%)	21 (91.30%)	17 (89.47%)	36 (100%)	.148	0.115	.351

Dados para Idade, Educação e QI estimado estão apresentadas em médias, enquanto que dados para Gênero, Preferência Manual, Etnia e Estado Civil estão apresentadas em números absolutos. Teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias com intervalo de confiança de 95%. Para Gênero e Preferência Manual o teste exato de Fisher foi utilizado com intervalo de confiança de 95%.

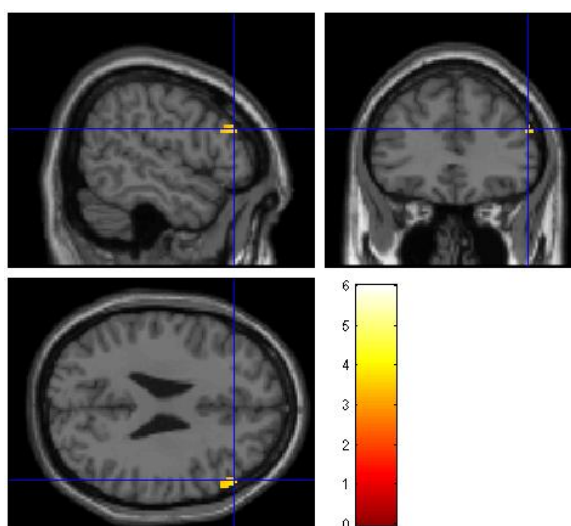
3.2 Resultados da análise de neuroimagem

Na comparação de volume de substância cinzenta dos indivíduos com TUC em relação aos controles, considerando a análise *whole-brain*, não foi observado qualquer resultado estatisticamente significativo. Na análise SVC, foi observado menor volume de substância cinzenta no Córtex Frontal Superior Direito e Córtex Frontal Inferior Direito nos pacientes com TUC (Tabela 15).

Tabela 15 - Área em que foi observado menor volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC em relação aos controles

Áreas Cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Frontal Inferior Triangular Direito	41	3.55	54, 34, 26	.037

Para tal comparação, as variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado foram incluídas como covariáveis a fim de controlar o efeito da diferença significativa entre os grupos nelas. Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. K representa a quantidade de voxels dentro de um conjunto de voxels. Z representa o z score. Coordenadas representadas em milímetros (mm). Atlas utilizado: AAL2.



Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

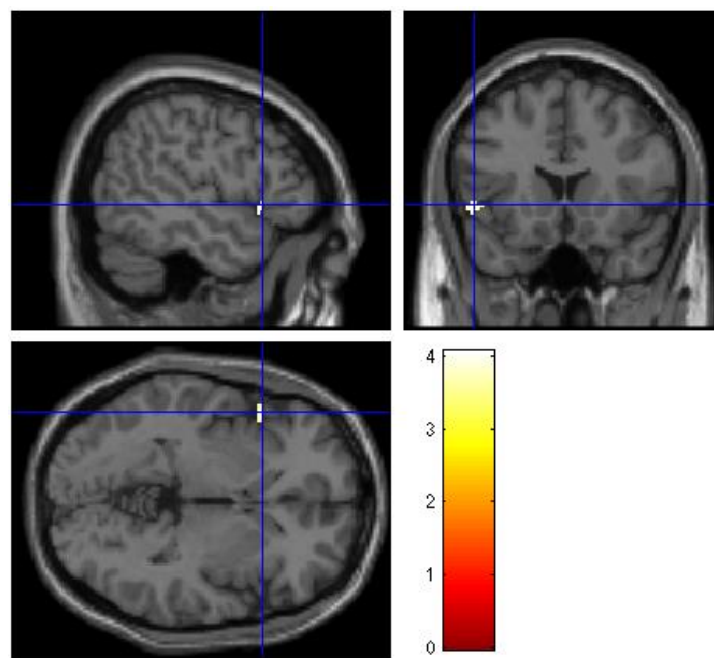
Figura 2 - Regiões cerebrais em que foi observado menor volume de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação aos controles, com destaque para o resultado significativo no Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo

A análise de associação entre volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Idade de Início não revelou resultados estatisticamente significativos em *whole-brain*, porém, com a utilização da técnica SVC foi observado resultado estatisticamente significativo entre a variável Idade de Início do uso de cocaína e volume de substância cinzenta no Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo nos pacientes (Tabela 16). Quanto mais precoce o uso de cocaína, menor o volume na região mencionada.

Tabela 16 - Áreas em que foi observada associação positiva entre volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Idade de Início

↓Idade de início de uso ↓Volume	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo	10	3.64	-50, 18, -2	.034

As variáveis Idade, Escolaridade e QI estimado foram inseridas como covariáveis. Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. K representa a quantidade de voxels dentro de um conjunto de voxels. Z representa o z score. Coordenadas representadas em milímetros (mm). Atlas utilizado: AAL2.



Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

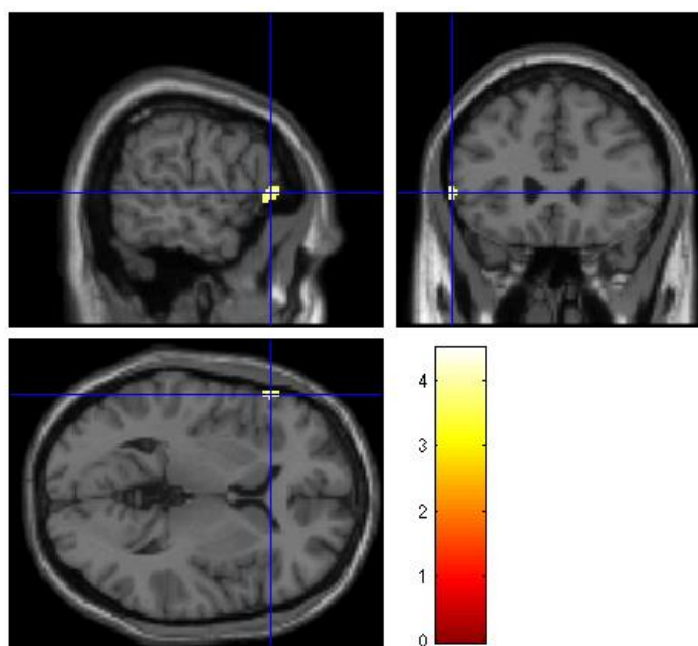
Figura 3 - Figura destacando o Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo, região em que foi observada correlação positiva entre o volume de substância cinzenta e a variável Idade de Início

Utilizando a técnica SVC, foi possível obter resultados estatisticamente significativos para a associação negativa entre volume de substância cinzenta nos sujeitos com TUC e a variável Anos de Uso no Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo (Tabela 17).

Tabela 17 - Área em que foi observada associação negativa entre volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Anos de uso

↑Anos de uso ↓Volume	<u>K</u>	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo	21	3.52	-58, 26, 4	.048

As variáveis Idade, Escolaridade e QI estimado foram inseridas como covariáveis. Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. K representa a quantidade de voxels dentro de um conjunto de voxels. Z representa o z score. Coordenadas representadas em milímetros (mm). Atlas utilizado: AAL2.



Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

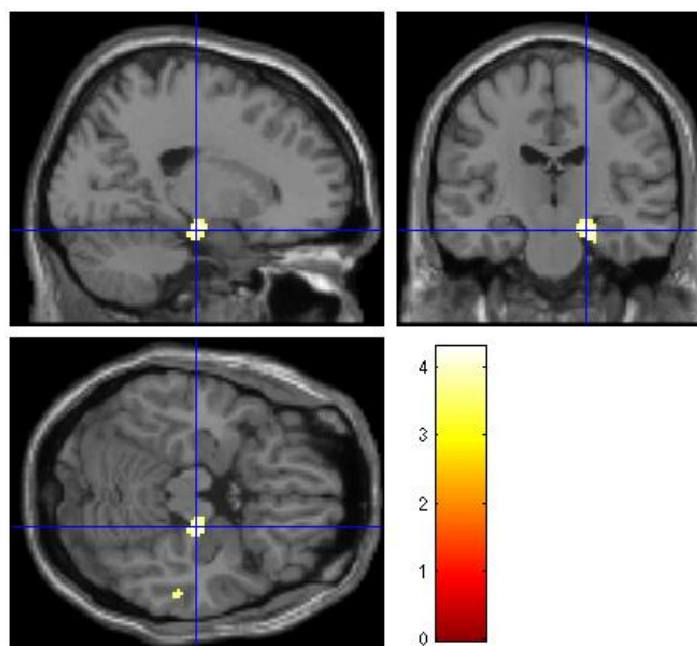
Figura 4 - Figura destacando o Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo, região em que foi observada correlação negativa entre volume de substância cinzenta e a variável Anos de Uso

A análise com a técnica SVC identificou também associação negativa entre dias de uso de cocaína e volume de substância cinzenta no Giro Parahipocampal Direito (Tabela 18).

Tabela 18 - Áreas em que foi observada associação negativa entre volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Dias de uso no último mês

↑Uso recente ↓Volume	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Giro Parahipocampal Direito	57	3.81	20, -18, -18	.020

As variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado foram inseridas como covariáveis. Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. K representa a quantidade de voxels dentro de um conjunto de voxels. Z representa o z score. Coordenadas representadas em milímetros (mm). Atlas utilizado: AAL2.



Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

Figura 5 - Figura destacando o Giro Parahipocampal Direito, região em que foi observada correlação negativa entre volume de substância cinzenta e a variável Dias de uso no último mês

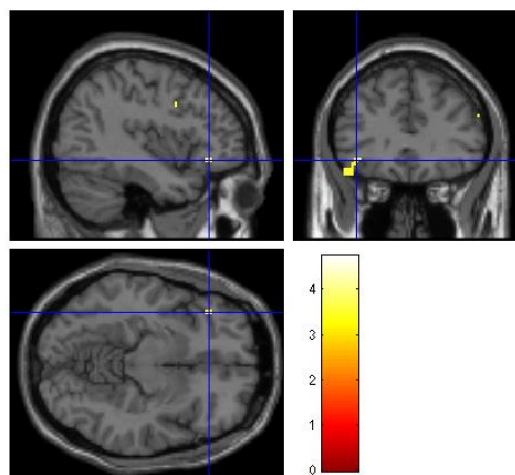
Na análise de comparação de volume de substância cinzenta entre sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e os sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14), não houve resultado estatisticamente significativo na comparação *whole-brain* e na análise SVC, porém houve tendência para menor volume de substância cinzenta no Hipocampo Esquerdo ($p_{FWE}=.058$) e no Hipocampo Direito ($p_{FWE}=.065$) dos sujeitos que recaíram.

Na comparação entre sujeitos com TUC que não apresentaram comorbidades psiquiátricas e controles, foi encontrado menor volume de substância cinzenta no córtex orbitofrontal inferior esquerdo (Tabela 15; Figura 8). Na comparação entre sujeitos com TUC e comorbidades psiquiátricas e aqueles sem comorbidades, sujeitos com TUC e comorbidades psiquiátricas apresentaram menor volume de substância cinzenta no cerebelo esquerdo (Tabela 16; Figura 9).

Tabela 19 - Região cerebral em que foi observado menor volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas quando comparados com sujeitos do grupo controle, com a inclusão das variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado como covariáveis

Áreas cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo	47	3.53	-40, 32, -10	.034

Correção por múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. As variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado foram inseridas como covariáveis, com o intuito de controlar para as diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Atlas utilizado: AAL2.



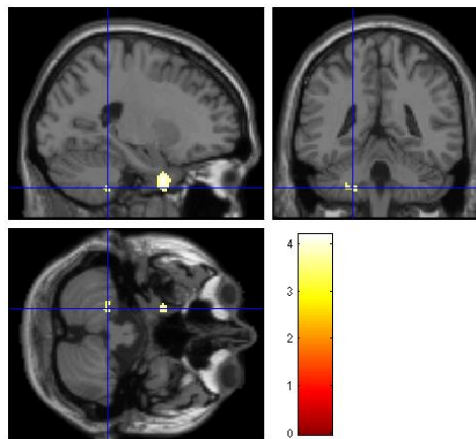
Correção por múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. As variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado foram inseridas como covariáveis, com o intuito de controlar para as diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Atlas utilizado: AAL2.

Figura 6 - Figura destacando o Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo, região em que os sujeitos com TUC e comorbidades psiquiátricas apresentaram menor volume de substância cinzenta em comparação com os sujeitos do grupo controle

Tabela 20 - Região cerebral em que foi observado menor volume de substância cinzenta em sujeitos com TUC com comorbidades psiquiátricas quando comparados com pacientes com TUC e sem comorbidades

Áreas cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Cerebelo Esquerdo	11	3.20	-22, -42, -46	.047

Correção por múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.



Correção por múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

Figura 7 - Figura destacando o Cerebelo Esquerdo, área em que os sujeitos com TUC com comorbidades psiquiátricas apresentaram menor volume de substância cinzenta

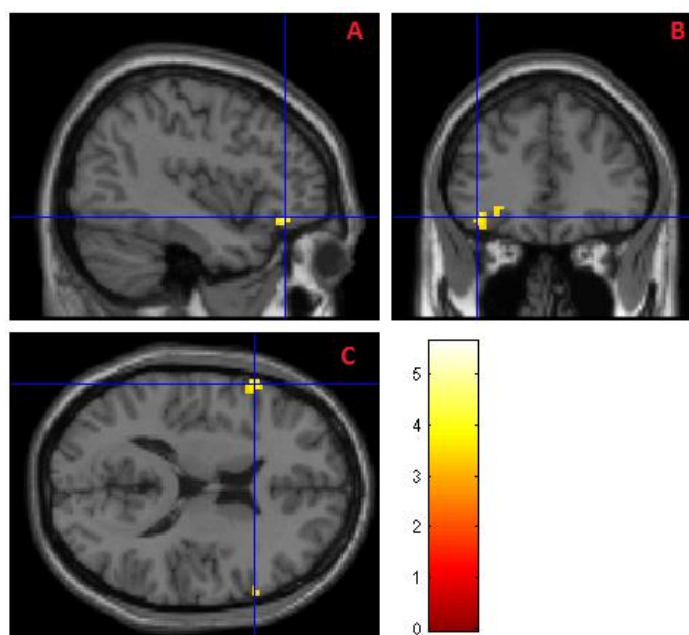
Foram realizadas análises entre os sujeitos com TUC que utilizavam medicações, os que não utilizavam e controles; não houve resultado estatisticamente significativo. O mesmo foi observado na comparação entre sujeitos com TUC e controles que possuíam 25 anos de idade ou mais e na comparação entre sujeitos com comorbidades psiquiátricas e controles.

Os sujeitos com TUC e uso abusivo de álcool apresentaram menor volume de substância cinzenta no córtex orbitofrontal inferior esquerdo em comparação aos controles (Tabela 21; Figura 8). Não houve resultados estatisticamente significativos nas comparações entre os sujeitos com TUC sem abuso de álcool e controles e entre os sujeitos com TUC que apresentaram abuso de álcool e os que não apresentaram.

Tabela 21 - Regiões cerebrais em que os sujeitos com TUC e abuso de álcool apresentaram menor volume de substância cinzenta quando comparados aos controles, incluindo Idade, Educação e QI Estimado como covariáveis

Áreas Cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo	78	3.75	-40, 36, -12	.043
Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo	35	3.63	-60, 18, 16	.032
Córtex Frontal Inferior Triangular Direito	33	3.80	58, 20, 2	.017
	32	3.70	58, 26, 26	.024

As variáveis Idade, Educação e QI Estimado foram inseridas como covariáveis para controlar para as diferenças estatisticamente significativas observadas entre os grupos. Correção por múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.



A e B – Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo; C – Córtex Frontal Inferior Triangular Bilateralmente. As variáveis Idade, Educação e QI Estimado foram inseridas como covariáveis para controlar para as diferenças estatisticamente significativas observadas entre os grupos. Correção por múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

Figura 8 - Figura destacando o Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo e a porção triangular do córtex frontal inferior, regiões em que os sujeitos com TUC e abuso de álcool apresentaram menor volume de substância cinzenta em comparação aos controles

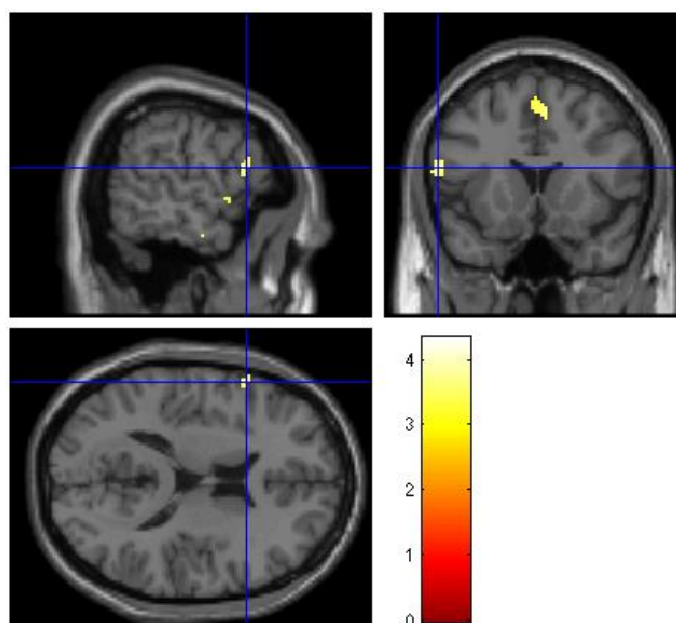
3.3 Resultados da análise de concentração de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação aos controles

A análise *whole-brain* não apontou nenhum resultado estatisticamente significativo, porém, ao realizar a análise SVC, foi encontrado resultado estatisticamente significativo apontando redução de densidade de substância cinzenta na porção opercular do Córtex Frontal Inferior Esquerdo (Tabela 22) dos pacientes com TUC.

Tabela 22 - Região cerebral em que foi observada menor concentração de substância cinzenta em sujeitos com TUC em comparação com os controles

Áreas Cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Frontal Inferior Opercular Esquerdo	25	3.51	-58, 16, 16	.043

Para tal comparação, as variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado foram incluídas como covariáveis a fim de controlar o efeito da diferença significativa entre os grupos nelas. Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. K representa a quantidade de voxels dentro de um conjunto de voxels. Z representa o z score. Coordenadas representadas em milímetros (mm). Atlas utilizado: AAL2.



Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

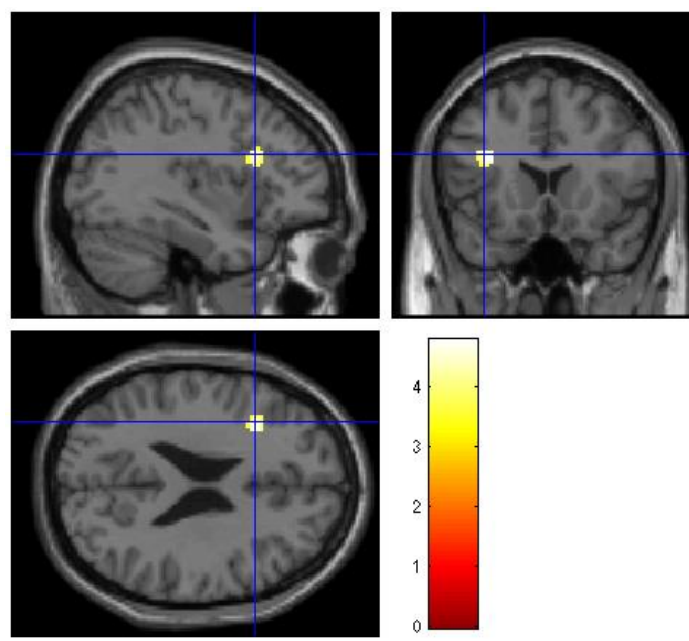
Figura 9 - Figura destacando a porção opercular do Córtex Frontal Inferior Esquerdo, região em que foi observada menor concentração de substância cinzenta nos sujeitos com TUC em comparação aos controles

Não houve resultados estatisticamente significativos nas análises de associação entre concentração de substância cinzenta nos sujeitos com TUC e as variáveis Idade de Início e Anos de uso. Não houve resultados estatisticamente significativos em *whole-brain* na análise de correlação negativa entre a variável Dias de uso no último mês e concentração de substância cinzenta; através do uso da técnica SVC foi obtido resultado estatisticamente significativo para essa mesma correlação na porção triangular do Córtex Frontal Inferior Esquerdo (Tabela 23).

Tabela 23 - Região cerebral em que foi observada associação negativa entre concentração de substância cinzenta em sujeitos com TUC e a variável Dias de uso no último mês

Áreas Cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Frontal Inferior Triangular Esquerdo	39	4.07	-36, 18, 24	.011

Foram inseridas as variáveis Idade, Escolaridade e QI estimado como covariáveis. Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. K representa a quantidade de voxels dentro de um conjunto de voxels. Z representa o z score. Coordenadas representadas em milímetros (mm). Atlas utilizado: AAL2.



Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

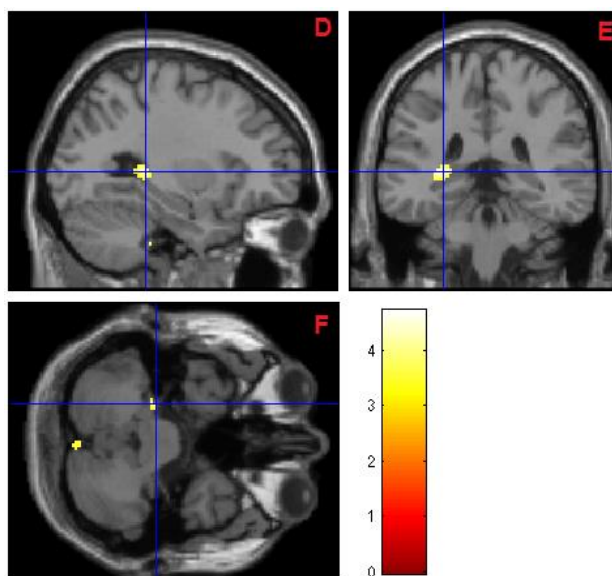
Figura 10 - Figura destacando o Córtex Frontal Inferior Esquerdo, região cerebral em que foi observada correlação negativa entre concentração de substância cinzenta e a variável Dias de uso no último mês

Para a comparação *follow-up* entre os sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e os que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses da alta hospitalar, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos no *wholebrain*, porém, na análise SVC foram encontrados resultados significativos no Hipocampo Esquerdo e Cerebelo, Bilateralmente (Tabela 24).

Tabela 24 - Regiões cerebrais em que foi observada menor concentração de substância cinzenta nos sujeitos com TUC que recaíram (n=26) em comparação aos sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses da alta hospitalar

Áreas Cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Cerebelo Direito	49	3.79	2, -84, -34	.034
Hipocampo Esquerdo	49	4.14	-28, -36, 4	.022
Cerebelo Esquerdo	28	3.85	-24, -30, -42	.003

Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. K representa a quantidade de voxels dentro de um conjunto de voxels. Z representa o z score. Coordenadas representadas em milímetros (mm). Atlas utilizado: AAL2.



D – Hipocampo Esquerdo e Cerebelo Esquerdo; E – Hipocampo Esquerdo; F – Cerebelo Direito. Foi realizada correção por múltiplas comparações (FWE); $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

Figura 11 - Figura destacando o Hipocampo Esquerdo e o Cerebelo bilateralmente, regiões cerebrais em que foi encontrado resultado significativo para a comparação de concentração de substância cinzenta entre sujeitos com TUC que recaíram (n=26) e sujeitos que se mantiveram abstinentes (n=14) após três meses de alta hospitalar

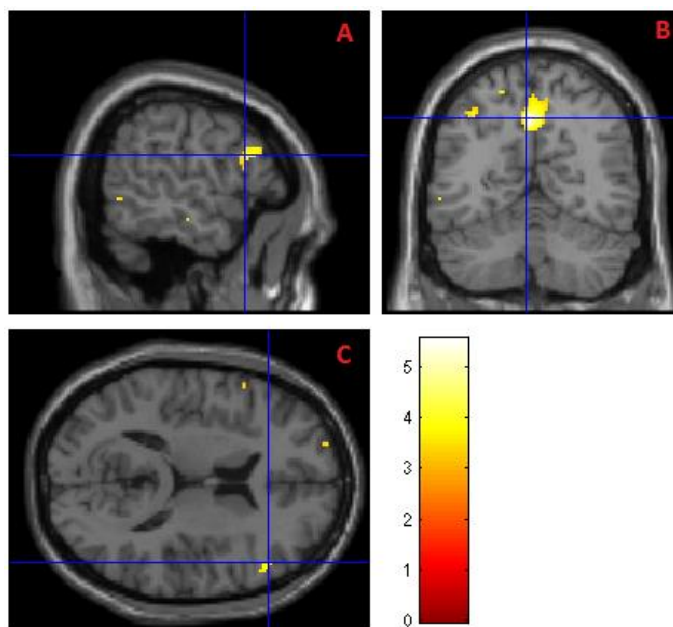
Não houve resultado estatisticamente significativo na análise entre sujeitos que utilizaram medicações, sujeitos que não faziam o uso de medicamentos e controles.

Na análise *wholebrain* de sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas quando comparados com controles apresentam alteração no Précuneo esquerdo. Nas análises SVC, os sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas apresentaram alterações nas porções triangulares e operculares do córtex frontal inferior direito, com tendência na porção triangular do córtex frontal inferior esquerdo ($p_{FWE}=.057$).

Tabela 25 - Regiões cerebrais em que os sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas apresentaram menor concentração de substância cinzenta em comparação com os sujeitos controles

Áreas cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p_{FWE}
Precúneo Esquerdo	385	4.90	-4, -60, 44	.030
Córtex Frontal Inferior Opercular Esquerdo	19	3.40	-56, 16, 22	.048
Córtex Frontal Inferior Triangular Direito	17	3.73	50, 30, 14	.029

Correção para múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.



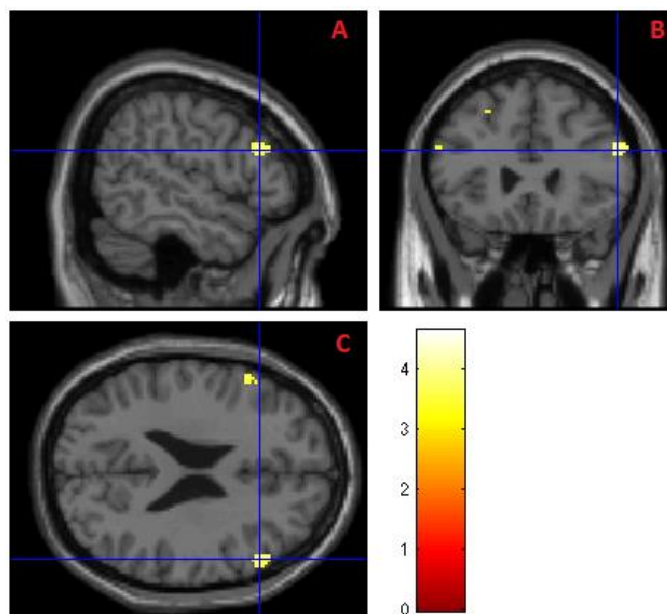
A – Porção opercular do Córtex Frontal Inferior Esquerdo; B – Précuneo Esquerdo; C – Porção triangular do Córtex Frontal Inferior Triangular Direito. Correção para múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

Figura 12 - Regiões cerebrais em que sujeitos com TUC sem comorbidades psiquiátricas apresentaram menor concentração de substância cinzenta em comparação aos controles

Tabela 26 - Regiões cerebrais que apresentaram diferenças estatisticamente significativas de concentração de substância cinzenta na comparação entre sujeitos com TUC e abuso de álcool e controles, incluindo Idade, Educação e QI Estimado como covariáveis

Áreas Cerebrais	K	Z	Coordenadas (x, y, z)	p _{FWE}
Córtex Frontal Inferior Triangular Direito	58	3.83	54, 26, 24	.028
Córtex Frontal Inferior Opercular Esquerdo	41	3.73	-56, 16, 18	.022

As variáveis Idade, Educação e QI Estimado foram inseridas como covariáveis a fim de controlar para as diferenças estatisticamente significativas observadas entre os dois grupos. Correção para múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.



A - Córtex Frontal Inferior Triangular Direito, B e C - Córtex Frontal Inferior Triangular Direito e Córtex Frontal Inferior Opercular Esquerdo. Correção para múltiplas comparações (FWE) foi realizada; $p_{FWE} \leq .050$ foi considerado como estatisticamente significativo. Atlas utilizado: AAL2.

Figura 13 - Figura destacando as regiões que apresentaram menor concentração de substância cinzenta em sujeitos com TUC e abuso de álcool quando comparados aos controles

Sujeitos com TUC sem abuso de álcool não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de concentração de substância cinzenta em comparação aos sujeitos controles, incluindo Idade, Educação e QI Estimado como covariáveis.

Sujeitos com TUC acima de 25 anos (n=35) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de concentração de substância cinzenta em comparação aos sujeitos controles (n=17), inserindo Idade, Escolaridade e QI Estimado como covariáveis.

4 DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

A comparação entre sujeitos com TUC e controles evidenciou que os pacientes com TUC apresentaram volumes menores em regiões cerebrais como o córtex frontal inferior triangular direito e o córtex frontal superior direito. A análise de concentração de substância cinzenta apontou menor concentração no córtex frontal inferior opercular esquerdo nos sujeitos com TUC em comparação aos controles. Foram encontradas associações entre idade precoce de início do uso e menor volume e de substância cinzenta nos sujeitos com TUC no córtex frontal inferior triangular esquerdo; também foram encontradas associações entre uso de cocaína na vida (mais anos de uso) e menor volume de substância cinzenta no córtex frontal inferior triangular esquerdo, assim como associações entre mais dias de uso da cocaína no último mês (uso recente) e menor volume de substância cinzenta nos sujeitos com TUC no giro parahipocampal direito e menor concentração de substância cinzenta no córtex frontal inferior triangular esquerdo. Dos quarenta e dois participantes que fizeram parte do grupo de sujeitos com TUC, vinte e seis recaíram no período de três meses após a internação e quatorze mantiveram-se abstinentes. Os sujeitos que recaíram na cocaína meses depois apresentaram menor volume de substância cinzenta no hipocampo bilateralmente e menor concentração de substância cinzenta no hipocampo esquerdo e no cerebelo bilateralmente.

Alterações estruturais tanto de volume quanto de concentração de substância cinzenta nas regiões da porção opercular (Área de Brodmann 44) e da porção triangular (Área de Brodmann 45) do giro frontal inferior foram associadas com a precocidade de início do uso de cocaína, com o tempo de uso em anos e também foi observado menor volume e concentração de substância cinzenta no córtex orbitofrontal e nas Área de Brodmann 45 na comparação entre sujeitos com TUC que faziam abuso de álcool e controles. Esses resultados corroboram uma vasta literatura que sugere alterações estruturais em regiões frontais associadas ao uso de cocaína (Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Barrós-Loiscertales et al., 2011; Hanlon et al., 2011; Ersche et al., 2011; Weller et al., 2011; Moreno-López

et al., 2012; Conolly et al., 2013; Rando et al., 2013; Crunelle et al., 2014; Ide et al., 2014; Matuskey et al., 2014; Yip et al., 2018; Meade et al., 2019).

As áreas de Brodmann 44 e 45 formam a Área de Broca, que é comumente associada à expressão oral de linguagem (Ardila et al., 2017) mas também é envolvida com funções executivas, como aprendizagem associativa (Cook et al., 2014), sendo associada ao sistema de neurônios espelho (Baglio et al., 2012); um exemplo clássico de aprendizagem associativa envolvendo o sistema de neurônios espelho é a repetição de uma ação após a observação de outros seres humanos/outros animais a executando (Kilner et al., 2009). Outra região que também é importante para a aprendizagem via associação de estímulos sensoriais, tendo papel crucial na tomada de decisão e controle inibitório é o córtex orbitofrontal (Goldstein; Volkow, 2002; Rolls, 2004). De fato, diversos estudos sugerem que pacientes com TUC apresentam pior desempenho em atenção, funções executivas e fluência verbal (Di Sclafani et al., 2002; Cunha et al., 2004; Verdejo-García; Verdejo-García, 2017). Ainda, autores sugerem que disfunção frontal é associada com déficits em autocontrole, consciência e atribuição de saliência, o que predispõe sujeitos com TUC a pior prognóstico (Goldstein; Volkow, 2011).

Entretanto, alterações na substância cinzenta nas regiões frontais citadas anteriormente não foram preditivas de recaídas no uso de cocaína após três meses de tratamento, contrastando com a nossa hipótese inicial. Todavia, menor concentração de substância cinzenta no hipocampo e cerebelo foi significativamente preditiva para a recaída ao uso de cocaína neste período. Estudos prévios reportaram associação entre uso de cocaína e estrutura morfológica e função de áreas temporais mediais como o hipocampo, giro parahipocampal e amígdala (Barrós-Loscertales et al., 2011; Xu et al., 2014; Keralapurath et al., 2017; Kutlu et al., 2016); nossos resultados diferem significativamente daqueles reportados por Xu et al. (2014), que reportou maior volume de substância cinzenta no hipocampo associado a mais uso recente de cocaína e maior vulnerabilidade a recaídas. Primeiramente, Xu et al. (2014) não reportaram se houve ou não avaliação neurológica a fim de verificar a existência na amostra estudada de condições neurológicas prévias, o que pode explicar, inclusive, o porquê dos autores terem encontrado um hipocampo “hipertrofiado” e associam isso a um processo de gliose. Secundariamente e mais importante ainda, os autores utilizaram uma versão limitada do *software FreeSurfer* que foi reconhecido por ter importantes limitações

quanto a delimitação e avaliação de volume hipocampal (Khlif et al., 2019). Em um esforço de superar tais limitações, nossas análises de VBM passaram por um protocolo de controle de qualidade via checagem visual de todos os *skull-stripping* manuais feitos para cada sujeito; incluímos apenas sujeitos que informaram dados sobre seus anos de educação formal para que pudéssemos incluir tais dados em nossas análises; todos os sujeitos foram avaliados por um médico neurologista experiente a fim de não incluir no estudo sujeitos com condições neurológicas que poderiam interferir com os resultados da análise VBM; e utilizamos a versão mais recente do SPM, que foi reconhecida como confiável para a segmentação fidedigna de substância cinzenta no cérebro todo (Klauschen et al., 2009; Khlif et al., 2019; Mendrik et al., 2015; Schoemaker et al., 2016; Tudorascu et al., 2016; Jayakar et al., 2020).

Nossos resultados destacam a relevância do cerebelo e estão de acordo com a ideia de que o cerebelo pode ser uma região relevante para a circuitaria cerebral envolvida nas adições (Miquel et al., 2016) devido a suas projeções dopaminérgicas diretas ao hipocampo e à área tegmental ventral (Vazquez-Sanroman et al., 2015; Gil-Miravet et al., 2018, 2019; Carta et al., 2019), que compõem uma rede ampla mesocorticolímbica que pode agir na regulação de inibição/desinibição neuronal, o que pode afetar a regulação comportamental e emocional e ter um papel relevante nas recaídas ao uso de cocaína (Cunha, 2014; Vazquez-Sanroman et al., 2015; Carta et al., 2019).

O hipocampo e regiões adjacentes como o giro parahipocampal estão associados com o processamento espacial e memória episódica, responsáveis por recriar de maneira vívida eventos passados de nossas vidas (episódios), simular futuros eventos e imaginar cenários fictícios (Ekstrom et al., 2003; Hassabis; Maguire, 2007; Suzuki, 2007; Maguire; Mullally, 2013; Kandel, Dudai, Maford, 2014; Raslau et al., 2015; Zeidman; Maguire, 2016; Kerelarauth, Briggs, Wagner, 2017); evidências sugerem papel relevante do hipocampo na circuitaria cerebral envolvida no sistema dopaminérgico e que tal circuitaria mostra-se em desequilíbrio nas adições (Volkow, 2013). Já o cerebelo é associado a mecanismos de memória implícita, como a memória procedural, que é utilizada na aquisição de associações estímulo-resposta (Turner, Crossley, Ashby, 2017); o cerebelo pode estar envolvido na transição entre respostas que inicialmente eram advindas de processos declarativos (explícitos, “controlados”)

e passam a ser processos implícitos (“automáticos”) (Ray, 2012; Jasinska et al., 2014; Turner, Crossley, Ashby, 2017).

Considerando o papel do lobo temporal medial nos mecanismos de memória explícita (principalmente o hipocampo) e aprendizagem associativa (Suzuki, 2007; Kandel, Dudai, Mayford, 2014; Kutlu et al., 2016; Keralapurath et al., 2017) e o papel do cerebelo na formação de hábitos e comportamentos automáticos (memória implícita) (Ray, 2012; Jasinska et al., 2014), é plausível supor que efeitos reforçadores relacionados à cocaína através da ativação de circuitos dopaminérgicos relacionados ao processamento de recompensas incluem uma sensação imediata de prazer e induzem uma cascata bioquímica complexa que imprime uma associação poderosa, primeiramente explícita (envolvendo o hipocampo e o giro parahipocampal) e, então, implícita, de longo prazo, que envolve elementos ambientais e subjetivos com os efeitos reforçadores do uso de substâncias (White, 1996; Suzuki, 2007; Ray, 2012; Jasinska et al., 2014; Kandel, Dudai, Mayford, 2014; Kutlu et al., 2016; Keralapurath et al., 2017; Turner, Crossley, Ashby, 2017). Consequentemente, quando estes mesmos sujeitos são expostos novamente às mesmas pistas ambientais, o circuito cerebelo-hipocampo-área tegmental ventral é ativado, imediatamente eliciando a área tegmental ventral a liberar dopamina em circuitos envolvidos com comportamento motivado que foram mostrados previamente a estarem associados com uso de cocaína (Farrel, Schoch, Mahler, 2018), levando os sujeitos a repetirem, novamente, comportamentos de busca da cocaína, apesar de conhecerem gatilhos e saberem que deveriam evitar recaídas devido às consequências negativas.

O precúneo é uma região que possui conectividade com o hipocampo e o córtex pré-frontal medial (Cunningham, Tomasi, Volkow, 2017) e estudo prévio observou sua ativação quando o sujeito é exposto a pistas relacionadas a álcool e cigarro de nicotina em sujeitos dependentes de ambas as substâncias; tais pistas foram capazes de eliciar sintomas reconhecidos como fissura pelos próprios sujeitos e ainda foi observada correlação positiva entre a ativação do precúneo com a gravidade da dependência (Courtney et al., 2014). Outro estudo ainda mais recente observou atividade da rede frontoparietal sendo modulada por estímulos relacionados a substâncias em sujeitos adictos por cocaína (Costumero et al., 2018). É possível que exista uma contribuição dessa região nessa rede de conectividade cerebelo-

hipocampo-área tegmental ventral, porém, não observamos alterações no precúneo em sujeitos com TUC que haviam recaído após três meses de tratamento. Em nosso estudo, também foram realizadas análises entre os sujeitos com TUC que apresentavam abuso de álcool e que não apresentavam, e comparando ambos esses grupos com controles: sujeitos com TUC e abuso de álcool, quando comparados a sujeitos com TUC sem abuso de álcool, não apresentaram resultados estatisticamente significativos no precúneo; por outro lado, os sujeitos com TUC e abuso de álcool apresentam menor volume de substância cinzenta no Córtex Órbitofrontal Inferior Esquerdo e no Córtex Frontal Inferior Triangular bilateralmente, e menor concentração de substância cinzenta no Córtex Frontal Inferior Triangular Direito, Córtex Frontal Inferior Opercular Esquerdo quando comparados com os controles.

Em conjunto, os estudos de uma maneira geral têm sugerido que o córtex pré-frontal exerce papel predominante no controle cognitivo (Crunelle et al., 2014; Meade et al., 2019); por outro lado, nossos resultados sugerem que o cerebelo em conexão com áreas prefrontais e de recompensa também pode estar implicado na execução de comportamentos ou tarefas recompensadoras em sujeitos com TUC (Hester; Garavan, 2004), consequentemente levando a maior vulnerabilidade a recaídas ao uso de cocaína a longo prazo (Carta et al., 2019; Gil-Miravet et al., 2018; Vazquez-Sanroman et al., 2015) possivelmente explicando o porquê de tantos pacientes recaírem mesmo conhecendo gatilhos e consequências negativas do uso persistente de substâncias. Entretanto, em contraste com achados recentes que ressaltam a importância do cerebelo, estudos sobre intervenções para reabilitação desta área cerebral são incrivelmente escassos, provavelmente por uma ideia – já superada pelos estudos mais recentes – de que o papel do cerebelo estaria restrito ao gerenciamento das funções motoras (Kessels, Remmerswaal, Wilson, 2011; Ray, 2012; van Dun et al., 2018). Os poucos estudos de casos que envolvem alterações estruturais cerebelares mostram que diferentes processos de reabilitação cognitiva podem produzir melhora sutil no desempenho cognitivo dos pacientes, porém, ainda assim, podem contribuir para a mudança nas tarefas de vida diária (Maeshima; Osawa, 2007; Schweizer et al., 2007). Estudos sugerem que estratégias terapêuticas e compensatórias devem focar na melhora da capacidade de atenção e consciência de si próprio (Schmahmann, 2010; van Dun et al., 2018; Mitoma et al., 2020), recomendando técnicas como *Mindfulness*

(Dor-Ziderman et al., 2013), terapia cognitivo-comportamental (Nardi et al., 2016), reabilitação neuropsicológica (Gómez-Gastiassoro et al., 2019) e ambiente que ofereça mais estímulos ao sujeito (Schmahmann, 2010; Mitoma et al., 2020). Outras intervenções podem também auxiliar como a estimulação magnética transcraniana (Creed, Pascholi, Lüscher, 2015; van Dun et al., 2018; Kedzior, Gerkesnmeier, Schuchinski, 2018), exercícios físicos (Loprinzi; Edwards, 2018), uso prescrito de quetamina para diminuir a capacidade reforçadora que está associada a memórias relacionadas ao uso de cocaína (Das et al., 2019).

5 FORÇAS DO ESTUDO

5 FORÇAS DO ESTUDO

Nosso estudo buscou realizar as análises de volume e concentração de substância cinzenta e comparar seus diferentes resultados em sujeitos com TUC, tentando superar limitações de estudos realizados anteriormente dentro da mesma temática. Por exemplo, avaliamos sujeitos em situação de internação em enfermaria hospitalar com avaliação toxicológica para averiguar a abstinência do uso de substância (apenas permitindo o uso de quantidades controladas de cigarros de nicotina); todas as imagens foram inspecionadas por neurologista experiente a fim de detectar e excluir sujeitos que apresentassem sinais de condições neurológicas que pudessem ser variáveis de confusão em nosso estudo; os mesmos sujeitos não apresentavam histórico de utilização de metanfetamina e heroína, que são associadas a alterações estruturais de substância cinzenta (Rawson et al., 2000; Thompson et al., 2004; Chang et al., 2005; Jernigan et al., 2005; Liu et al., 2009; Yuan et al., 2009, 2010; Jan et al., 2012; Morales et al., 2012; Aoki et al., 2013; Qiu et al., 2013) e é um problema enfrentado por grande parte dos estudos realizados em países como Estados Unidos e países Europeus; nossas análises de dados de imagem foram realizadas através de software confiável para a segmentação de substância cinzenta, o SPM 12 (Klauschen et al., 2009; Khlif et al., 2019; Mendrik et al., 2015; Schoemaker et al., 2016; Tudorascu et al., 2016; Jayakar et al., 2020); incluímos análises de correlação entre volume e concentração de substância cinzenta com variáveis de uso de cocaína como idade de início, anos de uso, uso recente e recaídas após o tratamento a fim de obter dados com maior relevância clínica; foram utilizadas técnicas estatísticas de correção para múltiplas comparações, para evitar resultados falso-positivos (Eklund et al., 2016). Atualmente, ainda encontramos estudos publicados que não realizaram a correção para múltiplas comparações, mas a utilização destas técnicas vem sendo considerada como padrão mínimo de procedimento estatístico para estudos em neuroimagem (Roiser et al., 2016).

Outro aspecto relevante é que o número de participantes do presente estudo foi de setenta e oito (78) indivíduos, sendo quarenta e dois (42) com TUC e trinta e seis (36) sem TUC, divididos em dois grupos: o grupo com TUC e o grupo controle. Segundo Ersche et al. (2012; 2013), amostras abaixo de cinquenta (50) participantes

podem não ser adequadas para que sejam observadas alterações estruturais em determinadas regiões cerebrais por conta de seus tamanhos e formatos com o uso da técnica VBM. Apenas os estudos de Ersche et al. (2011), Ide et al. (2014), Mackey et al (2014) e Mackey et al. (2019) avaliaram mais que cinquenta e nove indivíduos com TUC, porém os autores de tais estudos incluíram sujeitos com uso ativo recente nas análises (Ersche et al., 2011), incluíram sujeitos que não preenchiam critérios para TUC e com uso recreativo de múltiplas substâncias anfetamínicas estimulantes, como heroína e metanfetamina (Mackey et al., 2014; 2019). Por fim, buscou-se realizar o controle para as diferenças significativas nas variáveis sociodemográficas nas análises de neuroimagem, como Idade, Escolaridade e QI estimado que poderiam interferir nos resultados.

Com a superação de diversas limitações dos estudos citados e com um grau de ineditismo ao propor a avaliação integrada entre volume e concentração de substância cinzenta, foi possível obter resultados mais consistentes sobre os efeitos da utilização de cocaína no volume e densidade de substância cinzenta, podendo assim estabelecer de maneira mais acurada dados que podem ser utilizados na compreensão do transtorno e no tratamento dos pacientes.

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Por se tratar de um estudo transversal, não foi possível estabelecer relações de causa e efeito, ou seja, não podemos afirmar que o uso de cocaína desencadeou as alterações cerebrais citadas, principalmente após a exclusão de sujeitos com TUC que também apresentavam uso abusivo de álcool e os resultados não se manterem estatisticamente significativos, o que poderia sugerir que as alterações não estão associadas ao uso de cocaína somente, porém, o uso de álcool pela população diagnosticada com transtornos por uso de substâncias é muito prevalente, o que revela que a amostra estudada é altamente representativa da população. Por outro lado, as significativas associações encontradas entre variáveis de uso de cocaína e volume ou concentração de substância cinzenta reforçam a ideia de que o uso durante a vida, uso recente e início precoce de uso foram fatores que impactaram a estrutura cerebral dos sujeitos avaliados. Realizamos as avaliações após período de duas semanas de internação e desintoxicação com a realização de exame toxicológico de urina, algo que confere maior controle sobre o uso de outras substâncias. As diferenças descritas na tabela 3 evidenciaram a necessidade da inclusão das variáveis Idade, Escolaridade e QI Estimado como covariáveis nas análises de volume e de concentração de substância cinzenta, a fim de minimizar sua influência sobre os resultados que, ainda assim, continuaram significativos. Esta é uma limitação comum em estudos que incluem comparações entre pacientes com TUC e sujeitos saudáveis (Bierut et al., 2008). Ainda assim, optamos por realizar análises incluindo apenas sujeitos com mais de 25 anos a fim de verificar se o estágio de desenvolvimento cerebral poderia influenciar os dados obtidos, porém, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos. Vale ressaltar que para a comparação entre pacientes que recaíram após três meses e aqueles que se mantiveram abstinentes, a informação quanto se houve recaída ou não foi adquirida via auto relato, sem a realização de uma avaliação com dados que podem possuir maior fidedignidade, como exames toxicológicos. Outro aspecto a ser considerado é a presença comórbida de transtornos psiquiátricos e uso de medicação pelos pacientes com TUC. Para averiguar tais fatores, realizamos subanálises com sujeitos com TUC que apresentavam comorbidades psiquiátricas, comparando com os que não apresentavam, tendo como resultado menor volume de substância cinzenta no

Cerebelo Esquerdo nos pacientes com comorbidades psiquiátricas. Os sujeitos com TUC que utilizavam medicações não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto a volume e concentração de substância cinzenta. Neste sentido, é possível inferir que a presença de comorbidades psiquiátricas pode estar associada a alterações cerebrais específicas, mas que não justificam todos os achados em nossa amostra. Os resultados reportados na análise longitudinal incluíram *clusters* de *voxels* nos lóbulos cerebelares e no hipocampo; a fim de esclarecer a extensão dos *clusters* envolvidos na predição de recaída no uso de cocaína além do nosso restrito limiar estatístico, que pode levar a achados não reportados e a menores *clusters*, analisamos anormalidades em substância cinzenta com menor limiar estatístico ($p_{FWE} \leq .050$) assim como Torres et al. (2016) fez anteriormente. Isto resultou em maiores *clusters* de *voxels* para concentração de substância cinzenta no cerebelo bilateralmente, no hemisfério esquerdo: $k = 79$; $p_{FWE} = .003$; $z = 3.85$; coordenadas $[x, y, z] = -24, -30, -42$; e no direito: $k = 190$; $p_{FWE} = .034$; $z = 3.79$; coordenadas $[x, y, z] = 2, -84, -34$; e no hipocampo, no hemisfério esquerdo: $k = 204$; $p_{FWE} = .005$; $z = 4.14$; coordenadas $[x, y, z] = -28, -36, 4$; enquanto que, para volume de substância cinzenta, foram encontrados: *cluster* no hemisfério esquerdo do cerebelo ($k = 33$; $p_{FWE} = .036$; $z = 2.84$; coordenadas $[x, y, z] = -26, -32, -42$), no hemisfério direito ($k = 147$; $p_{FWE} = .033$; $z = 3.44$; coordenadas $[x, y, z] = 38, -26, -10$) e no hemisfério esquerdo ($k = 230$; $p_{FWE} = .032$; $z = 3.45$; coordenadas $[x, y, z] = -34, -26, -8$) do hipocampo.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

O presente estudo identificou diferenças significativas em volume e em concentração de substância cinzenta em regiões frontais, temporais e cerebelares associadas ao uso de cocaína. Foram observadas correlações entre variáveis de uso, incluindo idade de início do uso, anos de uso e uso recente (dias de uso no último mês) e estrutura cerebral; nossos achados sugerem uma relação entre início de uso precoce, maior tempo de uso (anos de uso) e uso recente de cocaína com menor volume e concentração de substância cinzenta em regiões cerebrais dos pacientes com TUC. Além disso, nosso estudo identificou que alterações na estrutura do hipocampo e do cerebelo de usuários de cocaína estão associadas à vulnerabilidade para recaídas após três meses de tratamento em abstinência, sugerindo que ambas as regiões possuem relevância clínica na persistência de comportamentos mal adaptativos na população de sujeitos que sofrem de adicção por cocaína. É importante que estudos futuros adotem desenhos longitudinais, avaliando o possível papel complementar que os mecanismos de memória explícita e implícita desempenham na severidade do curso da adicção por substâncias e na vulnerabilidade para recaídas; principalmente com a inclusão de variáveis cognitivas, biomarcadores, estimulação magnética transcraniana e intervenções farmacológicas.

8 FINANCIAMENTO

8 FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Abdalla RR, Madruga CS, Ribeiro M, Pinsky I, Caetano R, Laranjeira R. Prevalence of cocaine use in Brazil: data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs survey (BNADS). *Addict Behav.* 2014; 39(1): 297-301.
2. Acosta-Cabronero J, Williams GB, Pereira JMS, Pengas G, Nestor PJ. The impact of skull-stripping and radio-frequency bias correction on grey-matter segmentation for voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2008;39:1654–1665.
3. Adinoff B, Gu H, Merrick C, McHugh M, Jeon-Slaughter H, Lu H, Yang Y, Stein EA. Basal Hippocampal Activity and Its Functional Connectivity Predicts Cocaine Relapse. *Biol Psychiatry.* 2015;78(7):496-504.
4. Adinoff B, Harris TS, Gu H, Stein EA. Posterior hippocampal regional cerebral blood flow predicts abstinence: A replication study. *Addict Biol.* 2017;22 (3):857-863.
5. Alia-Klein N, Parvaz MA, Woicik PA, Konova AB, Maloney T, Shumay E, Wang R, Telang F, Biegan A, Wang G, Fowler JS, Tomasi D, Volkow ND, Goldstein RZ. Gene by disease interaction on orbitofrontal gray matter in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:283-294.
6. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) American Psychiatric Association, Washington, DC. 1994.
7. Andrade L, Vieira Filho A, Tung T, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the state-trait anxiety inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression inventory. *Braz J Med Biol Res.* 2001(34):367-74.

8. Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Ito-kawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H. Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophr Res.* 2013;147(2-3):355-361.
9. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. Should Broca's Area Include Brodmann Area 47? *Psicothema.* 2017; 29(1):73-77.
10. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage.* 2007;38:95-113.
11. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry-The Methods. *Neuroimage.* 2000;11:805-821.
12. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage.* 2005;26:839-851.
13. Baglio F, Castelli I, Alberoni M, Blasi V, Griffanti L, Falini A, Nemni R, Marchetti A. Theory of mind in amnesic mild cognitive impairment: an fMRI study. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(1):25-37.
14. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, Stevens MC, Pearlson GD, Carroll KM, Potenza MN. Neurofunctional Reward Processing Changes in Cocaine Dependence During Recovery. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(8):2112-21.
15. Barrós-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Llopis JJ, Belloch V, Parcet MA, Avila C. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. *Neuroimage.* 2011;56(3):1021-6.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571.

17. Berlingeri M, Losasso D, Girolo A, Cozzolino E, Masullo T, Scotto M, Sberna M, Bottini G, Paulesu E. Resting state brain connectivity patterns before eventual relapse into cocaine abuse. *Behav Brain Res.* 2017;327:121-132.
18. Beyer MK, Bronnick KS, Hwang KS, Bergsland N, Tysnes OB, Larsen JP, et al. Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:23-28.
19. Bierot LJ, Strickland JR, Thompson JR, Afful SE, Cottler LB. Drug use and dependence in cocaine dependent subjects, community-based individuals, and their siblings. *Drug Alcohol Depend.* 2008;95(1-2): 14-22.
20. Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999; 11(3):361-369.
21. Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, Matochik J, Kurian V, Cadet J, Kimes A, Funderbunk F, London E. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16(4):456-64.
22. Brasil. Presidência da República. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. I Levantamento Nacional sobre o Uso de Álcool, Tabaco e Outras Drogas entre Universitários das 27 Capitais Brasileiras / Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas; GREA/IPQ-HCFMUSP; organizadores Arthur Guerra de Andrade, Paulina do Carmo Arruda Vieira Duarte, Lúcio Garcia de Oliveira. – Brasília: SENAD, 2010. 284 p.
23. Brewer JA, Worhunsky PD, Carroll KM, Rousanville BJ, Potenza MN. Pre-Treatment Brain Activation During Stroop Task is Associated with Outcomes in Cocaine Dependent Patients. *Biol Psychiatry.* 2008;64(11):998-1004.

24. Camchong J, Macdonald AW 3rd, Mueller BA, Nelson B, Specker S, Slaymaker V, Kim KO. Changes in resting state functional connectivity during abstinence in stimulant use disorder: a preliminary comparison of relapsers and abstainers. *Drug Alcohol Depend.* 2014;139:145-51.
25. Cannella N, Cosa-Linan A, Büchler E, Falfan-Melgoza C, Weber-Fahr W, Spanagel R. *In vivo* structural imaging in rats reveals neuroanatomical correlates of behavioral sub-dimensions of cocaine addiction. *Addict Biol.* 2018;23:182-195.
26. Carbo-Gas M, Vazquez-Sanroman D, Aguirre-Manzo L, Coria-Avila GA, Manzo J, Sanchis-Segura C, et al. Involving the cerebellum in cocaine-induced memory: patterns of cFos in mice trained to acquire conditioned preference for cocaine. *Addict Biol.* 2014;19:61-76.
27. 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.
28. Ceci SJ, Williams WM. Schooling, intelligence and income. *American Psychologist.* 1997; 52: 1051-1058.
29. Chang L, Cloak C, Patterson K, Grob C, Miller EN, Ernst T. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: A possible compensatory response. *Biol Psychiatry.* 2005;57(9):967-974.
30. Clarck VP, Beatty GK, Anderson RE, Kodituwakku P, Phillips JP, Lane TD, Kiehl KA, Calhoun VD. Reduced fMRI activity predicts relapse in patients recovering from stimulant dependence. *Hum Brain Mapp.* 2014; 35(2):414-28.
31. Connolly CG, Foxe JJ, Nierenberg J, Shpaner M, Garavan H. The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 2012;121:45-53.

32. Connolly CG, Bell RP, Foxe JJ, Garavan H. Dissociated grey matter changes with prolonged addiction and extended abstinence in cocaine users. *PlosONE*. 2013; 8(3): e59645.
33. Contreras-Rodríguez O, Albein-Urios N, Perales JC, Martínez-Gonzalez JM, Vilar-López R, Fernández-Serrano MJ, Lozano-Rojas O, Verdejo-García A. Cocaine-specific neuroplasticity in the ventral striatum network is linked to delay discounting and drug relapse. *Addict Biol*. 2015; 110(12):1953-62.
34. Cook R, Bird G, Catmur C, Press C, Heyes C. Mirror neurons: from origin to function. *Behav Brain Sci*. 2014;37(2):177-92.
35. Costumero V, Rossel-Negre P, Bustamante JC, Fuentes-Claramonte P, Llopis JJ, Ávial C, Barrós-Loscertales A. Left frontoparietal network activity is modulated by drug stimuli in cocaine addiction. *Bain Imag Behav*. 2018;12(5):1259-1270.
36. Courtney KE, Ghahremani DG, London ED, Ray LA. The association between Cue-Reactivity in the Precuneus and Level of Dependence on Nicotine and Alcohol. *Drug Alcohol Depend*. 2014;141:21-26.
37. Creed M, Pascoli VJ, Lüscher C. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology. *Science*. 2015; 347(6222): 659-664.
38. Crinion J, Ashburner J, Leff A, Brett M, Price C, Friston K. Spatial normalization of lesioned brains: Performance evaluation and impact on fMRI analyses. *Neuroimage*. 2007;37(3):866-875.
39. Crunelle CL, Kaag AM, Wingen G, Munkhof HE, Homberg JR, Reneman L, Brink W. Reduced Frontal Brain Volume in Non-Treatment-Seeking Cocaine-Dependent Individuals: Exploring the Role of Impulsivity, Depression and Smoking. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:7.

40. Cunha PJ, Nicastrì S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína/crack internados: dados preliminares. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(2):103-6.
41. Cunha PJ. Alterações Neuropsicológicas em dependentes de cocaína. São Paulo. Tese. [Doutorado em ciências] - Universidade de São Paulo; 2005.
42. Cunha PJ, Nicastrì S, Andrade AG, Bolla KI. The Frontal Assessment Battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav.* 2010;35:875-881.
43. Cunha PJ, Gonçalves PD, Ometto M, dos Santos B, Nicastrì S, Busatto GF, Andrade AG. Executive cognitive dysfunction and ADHD in cocaine dependence: searching for a common cognitive endophenotype for addictive disorders. *Front Psychiatry.* 2013;4:126.
44. Cunha PJ. Conscious and Unconscious mechanisms in the emotional brain underlying difficulties to stop overeating, drinking and/or using drugs: Challenges and New treatment perspectives for obesity and addiction. *J Addict Med Ther.* 2014;2(1):1007.
45. Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the Default Mode Network. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38(2):938-956.
46. Dantes AC, Veiga CAG, Valadão GFWC, Silva IBR, Carvalho JS, Penna JDM, Barroso LA, Valadares RD, Serufo JC. Infarto agudo do miocárdio relacionado ao uso de cocaína. *Rev Med Minas Gerais.* 2010; 20(2 Supl 1):S38-S41.

47. Das RK, Gale G, Walsh K, Hennessy VE, Iskandar G, Mordecai LA, Brandner B, Kindt M, Curran HV, Kamboj SK. Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nature Communications*. 2019;10(1):5187.
48. Del-Ben C, Vilela V, Crippa J, Hallaka J, Labatec C, Zuardia A. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV- Versão Clínica" traduzida para o português. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(3):156-9.
49. Despotovic I, Goossens B, Philips W. MRI Segmentation of the human brain: Challenges, methods, and applications. *Comput Math Methods Med*. 2015; 2015: 450341.
50. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66(2):161-171.
51. Dor-Ziderman Y, Berkovich-Ohana A, Glicksohn J, Goldstein A. Mindfulness-induced selflessness: a MEG neurophenomenological study. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:582.
52. Duran, FLS Análise morfométrica voxel-a-voxel de estudos de ressonância magnética do crânio em transtornos psiquiátricos e neurológicos: implementação e otimização de métodos. São Paulo. Tese. [Doutorado em Ciências] - Universidade de São Paulo; 2008.
53. Eckert MA, Tenforde A, Galaburda AM, Bellugi U, Korenberg JR, Mills D, Reiss AL. To modulate or not to modulate: Differing results in uniquely shaped Williams syndrome brains. *Neuroimage*. 2006;32:1001-1007.
54. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:7900–7905.

55. Ekstrom AD, Kahana MJ, Kaplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, Fried I. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*. 2003;425(6954):184-8.
56. Ersche KD, Fletcher PC, Lewis SJ, Clark L, Stocks-Gee G, London M, Deakin JB, Robbins TW, Sahakian BJ. Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine and opiate dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;180(4):612-623.
57. Ersche KD, Barnes A, Jones PS, Morein-Zamir S, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain*. 2011;134(7):2013-2024.
58. Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal Brain Structure Implicated in Stimulant Drug Addiction. *Science*. 2012;335(6068):601-604.
59. Ersche KD, Williams GB, Robbins TW, Bullmore ET. Metaanalysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience. *Curr Opin Neurobiol*. 2013; 23:615-624.
60. Farrel MR, Schoch H, Mahler SV. Modeling cocaine relapse in rodents: Behavioral considerations and circuit mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;87:33-47.
61. Fein G, Landman B, Tran H, Barakos J, Moon K, Sclafane V, Shumway R. Statistical Parametric Mapping of Brain Morphology: Sensitivity is Dramatically Increased by Using Brain-Extracted Images as Inputs. *Neuroimage*. 2006;30(4): 1187-1195.

62. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research. 1995.
63. Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR, et al. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br J Psychiatry*. 2011;198:442-447.
64. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry*. 2002;51:134-142.
65. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 1995;2:189-210.
66. Garavan H, Weierstall K. The neurobiology of reward and cognitive control systems and their role in incentivizing health behavior. *Prev Med*. 2012;55:23.
67. Garcia, E. Biofísica. Sarvier. 1998:387.
68. Gardini S, Venneri A. Reduced grey matter in the posterior insula as a structural vulnerability or diathesis to addiction. *Brain Res Bull*. 2012;87(2-3):205-11.
69. Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ. Quantitative brain MRI in alcohol dependence: preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:1484-1495.
70. Ge X, Sun Y, Han X, Wang Y, Ding W, Cao M, Du Y, Xu J, Zhou Y. Difference in the functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex between smokers with nicotine dependence and individuals with internet gaming disorder. *BMC Neurosci*. 2017;18:54.

71. Geng X, Hu Y, Gu H, Salmeron BJ, Adinoff B, Stein EA, Yang Y. Salience and default mode network dysregulation in chronic cocaine users predict treatment outcome. *Brain*. 2017;140(5):1513-1524.
72. Gil-Miravet I, Guarque-Chabrera J, Carbo-Gas M, Olucha-Bordonau F, Miquel M. The role of the cerebellum in drug-cue associative memory: functional interactions with the medial prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*. 2018;50(3):2613-2622.
73. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug Addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1642-1652.
74. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(11):652-669.
75. Gómez-Gastiasoro A, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Lucas-Jiménez O, Díez-Cirarda M, Rilo O, Montoya-Murillo G, Zubiaurre-Elorza L, Ojeda N. A Neuropsychological Rehabilitation Program for Cognitive Impairment in Psychiatric and Neurological Conditions: A Review That Supports Its Efficacy. *Behav Neurol*. 2019;2019:4647134.
76. Gonçalves PD, Ometto M, Bechara A, Malbergier A, Amaral R, Nicastrí S, Martins PA, Beraldo L, dos Santos B, Fuentes D, Andrade AG, Busatto GF, Cunha PJ. Motivational interviewing combined with chess accelerates improvement in executive functions in cocaine dependent patients: a one-month prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;141:79-84.
77. Hall MG, Alhassoon OM, Stern MJ, Wollman SC, Kimmel CL, Perez-Figueroa A, Radua J. Gray matter abnormalities in cocaine versus methamphetamine-dependent patients: a neuroimaging meta-analysis. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015;41(4):290-9.

78. Hanlon CA, Dufault DL, Wesley MJ, Porrino LJ. Elevated gray and white matter densities in cocaine abstainers compared to current users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218:681-692.
79. Hassabis D, Maguire EA. Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci*. 2007; 11(7):299-306.
80. Hester R, Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate and cerebellar activity. *J Neurosci*. 2004; 24(49):11017-11022.
81. Hu L, Zhang L, Chen R, Yu H, Li H, Mourax A. The primary somatosensory cortex and the insula contribute differently to the processing of transient and sustained nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(11):4346-4360.
82. Ide JS, Zhang S, Hu S, Sinha R, Mazure CM, Li CR. Cerebral gray matter volumes and low-frequency fluctuation of BOLD signals in cocaine dependence: duration of use and gender difference. *Drug Alcohol Depend*. 2014;51-62.
83. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e outras Drogas (INPAD). II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD). 2012.
84. Jan RK, Lin JC, Miles SW, Kydd RR, Russel BR. Striatal volume increases in active methamphetaminedependent individuals and correlation with cognitive performance. *Brain Sci*. 2012;2(4):553-572.
85. Jasinska AJ, Stein EA, Kaiser J, Naumer MJ, Yalachkov Y. Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:1-16.

86. Jayakar R, Tone EB, Crosson B, Turner JA, Anderson PL, Phan KL, Klumpp H. Amygdala volume and social anxiety symptom severity: Does segmentation technique matter? *Psychiat Res-Neuroim.* 2020;295(30):111006.
87. Jeneson A, Wixted JT, Hopkins RO, Squire LR. Visual working memory capacity and the medial temporal lobe. *J Neurosci.* 2012;32(10):3584-3589.
88. Jernigan TL, Gamst AC, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Mindt MR, Marcotte TD, Heaton RK, Ellis RJ, Grant I. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1461-1472.
89. Jia Z, Worhunsky PD, Carroll KM, Rousanville BJ, Stevens MC, Pearlson GD, et al. An initial study of neural responses to monetary incentives as related to treatment outcome in cocaine dependence. *Biol Psychiatry.* 2011;70:553-560.
90. Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage.* 2005;26:546-554.
91. Júnior EA, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;23(1):2-3.
92. Kaag AM, van Wingen GA, Caan MWA, Homberg JR, van den Brink W, Reneman L. White matter alterations in cocaine users are negatively related to the number of additionally (ab)used substances. *Addict Biol.* 2017;22(4):1048-1056.
93. Kalivas PW. Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. *Am J Addict.* 2007;16:71-78.
94. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell.* 2014;157:163-186.

95. 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;279:376–380.
96. Kedzior KK, Gerkenmeier I, Schuchinski M. Can deep transcranial brain stimulation (DTMS) be used to treat substance use disorders (SUD)? A systematic review. *BMC Psychiatry*. 2018;18:137.
97. Keller SS, Wilke M, Wieshmann UC, Sluming VA, Roberts N. Comparison of standard and optimized voxel-based morphometry for analysis of brain changes associated with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2004;23(3):860-8.
98. Keralapurath MM, Briggs SB, Wagner JJ. Cocaine self-administration induces changes in synaptic transmission and plasticity in ventral hippocampus. *Addict Biol*. 2017; 22 (2): 446-456.
99. Kessels RP, Remmerswaal M, Wilson BA. Assessment of nondeclarative learning in severe Alzheimer dementia: The Implicit Memory Test (IMT). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(2):179-83.
100. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE. The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol. Med*. 2005;(2):245-256.
101. Kilner JM, Neal A, Weiskopf N, Friston KJ, Frith CD. Evidence of mirror neurons in human inferior frontal gyrus. *J Neurosci*. 2009;29(32):10153-10159.
102. Klauschen F, Goldman A, Barra V, Meyer-Lindenberg A, Lundervold A. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. *Human Brain Mapp*. 2009; 30(4):1310-1327.

103. Kosten TR, Scanley BE, Tucker KA, Oliveto A, Prince C, Sinha R, et al. Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:644-650.
104. Kutlu MG, Gould TJ. Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learn Mem*. 2016;23(10):515-533.
105. Khlif MS, Egorova N, Werden E, Redolfi A, Boccardi M, DeCarli CS, Fletcher E, Singh B, Li Q, Bird L, Brodtmann A. A comparison of automated segmentation and manual tracing in estimating hippocampal volume in ischemic stroke and healthy control participants. *Neuroimage Clin*. 2019; 21:101581.
106. Krakauer JW, Shadmehr R. Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci*. 2006; 29: 58-64.
107. Kronfeld A, Buchholz HG, Maus S, Reuss S, Muller-Forell W, Lutz B, Schreckenberger M, Miederer I. Evaluation of MRI and cannabinoid type 1 receptor PET templates constructed using DARTEL for spatial normalization of rat brains. *Med Phys*. 2015;42(12):6875.
108. Lane SD, Steinberg JL, Ma L, Hasan KM, Kramer LA, Zuniga EA, Narayana PA, Moeller FG. Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. *PLoS One*. 2010;5(7): e11591.
109. Leite MC, Segal A, Cabral ACJ. Complicações médicas do consumo de cocaína. In Leite MC, Andrade AG. Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda; 1999: 98-110.
110. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. Neuropsychological assessment. 4th ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2004.

111. Liu H, Hao Y, Kaneko Y, Ouyang X, Zhang Y, Xu L, Xue Z, Liu Z. Frontal and cingulate gray matter volume reduction in heroin dependence: Optimized voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(4):563-568.
112. Luo X, Zhang S, Hu S, Bednarski SR, Erdman E, Farr OM, Hong KI, Sinha R, Mazure CM, Li CS. Error processing and gender –shared and -specific neural predictors of relapse in cocaine. *Brain*. 2013;136(Pt4):1231-44.
113. Lockwood-Estrin G, Thom M, Focke NK, Symms MR, Martinian L, Sisodya SM, Duncan JS, Eriksson SH. Correlating 3T MRI and histopathology in patients undergoing epilepsy surgery. *J Neurosci Methods*. 2012;205(1):182-9.
114. Lopes BM, Gonçalves PD, Ometto M, dos Santos B, Cavallet M, Chaim-Avancini M, et al. Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. *Addict Behav*. 2017;73:41-47.
115. Loprinzi PD, Edwards MK. Exercise and implicit memory: a brief systematic review. *Psychol Rep*. 2018;121(6):1072-1085.
116. Lyoo IK, Streeter CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, Nassar L, Levin JM, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Renshaw PF, Kaufman MJ. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res*. 2004;131(2):135-145.
117. Ma L, Hasan KM, Steinberg JL, Narayana PA, Lane SD, Zuniga EA, Kramer LA, Moeller FG. Diffusion tensor imaging in cocaine dependence: regional effects of cocaine on corpus callosum and effect of cocaine administration route. *Drug Alcohol Depend*. 2009;104(3):262-267.
118. Ma L, Chen Z. Study on gray and white matter changes in ALS with voxel-based morphometry using DARTEL. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2010;18: 4259.

119. Mackey S, Paulus MP. Are there volumetric brain differences associated with the use of cocaine and amphetamine-type stimulants? *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(3):300-316.
120. Mackey S, Stewart JL, Connolly CG, Tapert SF, Paulus MP. A voxel-based morphometry study of young occasional users of amphetamine-type stimulants and cocaine. *Drug Alcohol Depend.* 2014;135:104-111.
121. Mackey S, Allgaier N, Chaarani B, Spechler P, Orr C, Bunn J, Allen NB, Alia-Klein N, Batalla A, Blaine S, Desrivieres S, Feldstein-Ewing S, Foxe JJ, Goldstein RZ, Goudrian AE, Heitzeg MM, Hester R, Hutchison K, Korucuoglu O, Li CR, London E, Lorenzetti V, Lujiten M, Martin-Santos R, May A, Monenan R, Morales A, Paulus MP, Pearlson G, Rousseau ME, Salmeron BJ, Schluter R, Schmaal L, Schumann G, Sjoerds Z, Stein DJ, Stein EA, Sinha R, Solowij N, Tapert S, Uhlmann A, Veltman D, van Holst R, Whittle S, Wright MJ, Yücel M, Zhang S, Yurgelunn-Todd D, Hibar DP, Jahanshad N, Evans A, Thompson PM, Glahn DC, Conrod P, Garavan H; ENIGMA Addiction Working Group. Mega-analysis of gray matter volume in substance dependence: general and substance-specific regional effects. *Am J Psychiatry.* 2019;176(2):119-128.
122. Madureira LCA, Oliveira CS, Seixas C, Nardi V, Araújo RPC, Alves C. Importância da imagem por ressonância magnética nos estudos dos processos interativos dos órgãos e sistemas. *Rev Cien Med Biol.* 2010;9(1):13-19.
123. Maeshima S, Osawa A. Stroke rehabilitation in a patient with cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain Injury.* 2007;21(8):877-883.
124. Maguire EA, Mullally SL. The hippocampus: a manifesto for change. *J Exp Psychol Gen.* 2013;142(4):1180-9.
125. Marek S, Siegel JS, Gordon EM, Raut RV, Gratton C, Newbold DJ, et al. Spatial and temporal organization of the individual human cerebellum. *Neuron.* 2018;100:1-17.

126. Marhe R, Luijten M, van de Wetering BJM, Smits M, Franken IHA. Individual differences in anterior cingulate activation associated with attentional bias predict cocaine use after treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:1085-1093.
127. Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2003;19:1095-1102.
128. Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E et al. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1109-1114.
129. Matuskey D, Bhagwagar Z, Planeta B, Pittman B, Gallezot J, Chen J, Wanyiri J, Najafzadeh S, Ropchan J, Geha P, Huang Y, Potenza MN, Neumeister A, Carson RE, Malison RT. Reductions in brain 5-HT_{1B} receptor availability in primarily cocaine-dependent humans. *Biol Psychiatry*. 2014;76(10):816-822.
130. Mazzola, A. Ressonância Magnética: Princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev Bras Fis Med*. 2009; 3(1): 117-29.
131. McHugh MJ, Demers CH, Salmeron BJ, Devous MD Sr, Stein EA, Adinoff B. Cortico-amygdala coupling as a marker of early relapse risk in cocaine-addicted individuals. *Front Psychiatry*. 2014;5:16.
132. McHugh MJ, Gu H, Yang Y, Adinoff B, Stein EA. Executive control network connectivity strength protects against relapse to cocaine use. *Addict Biol*. 2017;22(6):1790-1801.
133. Meade CS, Bell RP, Towe SL, Hall SA. Cocaine-related alterations in fronto-parietal gray matter volume correlate with trait and behavioral impulsivity. *Drug Alcohol Depend*. 2019;107757.

134. Melo CVI, Gonçalves PD, Oliveira HP, Lima DR, Serpa MH, Duran F, Malbergier A, Busatto GF, Cunha PJ. Gray and white matter alterations in cocaine addiction: clinical and methodological aspects. *Addict Biol.* 2019;25(2):e12773.
135. Menchelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Curr Med Imaging Rev.* 2005; 1(2):105-113.
136. Mendrik AM, Vincken KL, Kuijf HJ, Breewuer M, Bouvy WH, Bresser J, Alansary A, Bruijne M, Carass A, El-Baz A, Jog A, Katyal R, Khan AR, van der Lijn F, Mahmood Q, Mukherjee R, van Opbroek A, Paneri S, Pereira S, Persson M, Rajchl M, Sarikaya D, Smedby O, Silva CA, Vrooman HA, Vyas S, Wang C, Zhao L, Biessels GJ, Viergever MA. MRBrainS Challenge: online evaluation framework for brain image segmentation in 3T MRI scans. *Comput Intell Neurosci.* 2015:813696.
137. Mikl M, Mareček R, Hlušík P, Pavlicová M, Drastich A, Chlebus P, Brázdil M, Krupa P. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *J Magn Reson Imaging.* 2008; 26: 490-503.
138. Miquel M, Vazquez-Sanroman D, Carbo-Gas M, Gil-Miravet I, Sanchis-Segura C, Carulli D, et al. Have we been ignoring the elephant in the room? Seven arguments for considering the cerebellum as part of addiction circuitry. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;60:1-11.
139. Mitchell MR, Balodis IM, DeVito EE, Lacadie CM, Yeston J, Scheinost D, Costable RT, Carroll KM, Potenza MN. A preliminary investigation of Stroop-related intrinsic connectivity in cocaine dependence: associations with treatment outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2013;39(6):392-402.
140. Mitoma H, Buffo A, Gelfo F, Guell X, Fucà E, Kakei S, Lee J, Manto M, Petrosini L, Shaikh AG, Schmahmann JD. Consensus paper. Cerebellar reserve: from cerebellar physiology to cerebellar disorders. *Cerebellum.* 2020;19 (1):131-153.

141. Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Santos RM, Valdes I, Swann AC, Barratt ES, Narayana PA. Reduced anterior corpus callosum White matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(3):610-617.
142. Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Valdes I, Lai LY, Swann AC, Narayana PA. Diffusion tensor imaging eigenvalues: preliminary evidence for altered myelin in cocaine dependence. *Psychiatry Res*. 2007;154(3):253-258.
143. Moeller FG, Steinberg JL, Schmitz JM, Ma L, Liu S, Kjome KL, Narayana PA. Working memory fMRI activation in cocaine-dependent subjects: Association with treatment response. *Psychiatry Res*. 2010;181(3):174-182.
144. Moeller SJ, Tomasi D, Woicik PA, Maloney T, Alia-Klein N, Honorio J, et al. Enhanced midbrain response at 6-month follow-up in cocaine addiction, association with reduced drug-related choice. *Addict Biol*. 2012;17:1013-1025.
145. Moeller SJ, Fleming SM, Gan G, Zilverstand A, Malaker P, Uquillas FD, Schneider KE, PrestonCampbell RN, Parvaz MA, Maloney T, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Metacognitive impairment in active cocaine use disorder is associated with individual differences in brain structure. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2016; 26:653-662.
146. Moningka H, Lichenstein S, Worhunsky PD, DeVito EE, Scheinost D, Yip S. Can neuroimaging help combat the opioid epidemic? A systematic review of clinical and pharmacological challenge fMRI studies with recommendations for future research. *Neuropsychopharmacology*. 2018;44:259-273.
147. Morales AM, Lee B, Hellemann G, O'Neill J, London ED. Gray-matter volume in methamphetamine dependence: cigarette smoking and changes with abstinence from methamphetamine. *Drug Alcohol Depend*. 2012;125(3):230-238.

148. Moreno-López L, Catena A, Fernández-Serrano MJ, Delgado-Rico E, Stamatakis EA, Pérez-García M, Verdejo-García A. Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125(3):208-14.
149. Moreno-López L, Perales JC, van Son D, Albein-urios N, Soriano-Mas C, Martinez-Gonzalez JM, Wiers RW, Verdejo-García A. Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addict Biol.* 2015;20(3):546-56.
150. Moreno-rius J, Miquel M. The cerebellum in drug craving. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 173:151-158.
151. 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 Psychiatr.* 1993;150:1712-7.
152. Nardi B, Massei M, Arimatea E, Perfetti-Molledo A. Effectiveness of group CBT in treating adolescents with depression symptoms: a critical review. *Int J Adolesc Med Health.* 2016; 29(3)
153. Nicastrì, S. Métodos de neuroimagem e abuso de substâncias psicoativas. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;23(1):28-31.
154. Normando D, Tjäderhane L, Quintão CCA. A escolha do teste estatístico- um tutorial em forma de apresentação em PowerPoint*. *Dental Press J Orthod.* 2010; 15(1):101-106.
155. Parvaz MA, Maloney T., Moeller SJ, Malaker P, Konova AB, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Multimodal evidence of regional midcingulate gray matter volume underlying conflict monitoring. *Neuroimage Clin.* 2014; 5:10-18.

156. Parvaz MA, Moeller SJ, Uquillas FD, Pflumm A, Maloney T, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Prefrontal gray matter volume recovery in treatment-seeking cocaine-addicted individuals: a longitudinal study. *Addict Biol.* 2017;22:1391-1401.
157. Peng Y, Li S, Zhuang Y, Liu X, Wu L, Gong H, Liu D, Zhou F. Density abnormalities in normal-appearing gray matter in the middle-aged brain with white matter hyperintense lesions: a DARTTEL-enhanced voxel-based morphometry study. *Clin Interv Aging.* 2016;11:615–622.
158. Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, Helwig JA, Roberts C, Hamilton BE. Qualitative comparison of 3-T and 1,5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *Am J Roentgenol.* 2008;191:890-895.
159. Potvin S, Stavro K, Rizkallah E, & Pelletier J. Cocaine and cognition: a systematic quantitative review. *J Addict Med.* 2014; 8(5):368-376.
160. Prisciandaro JJ, Myrick H, Henderson S, McRae-Clarck AL, Brady KT. Prospective associations between brain activation to cocaine and no-go cues and cocaine relapse. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 131(1-2):44-49.
161. Qiu Y, Jiang G, Su H, Lv X, Tian J, Li L, Zhuo F. The impulsivity behavior is correlated with prefrontal cortex gray matter volume reduction in heroin-dependent individuals. *Neurosci Lett.* 2013;538:43-48.
162. Rando K, Tuit K, Hannestad J, Guarnaccia J, Sinha R. Sex differences in decreased limbic and cortical grey matter volume in cocaine dependence: a voxel-based morphometric study. *Addict Biol.* 2013a; 18: 147-160.
163. Rando K, Chaplin TM, Potenza MN, Mayes L, Sinha R. Prenatal cocaine exposure and gray matter volume in adolescent boys and girls: relationship to substance use initiation. *Biol Psychiatry.* 2013b;74(7):482-489.

164. Rawson R, Huber A, Brethen P, Obert J, Gulati V, Shoptaw S, Ling W. Methamphetamine and cocaine users: differences in characteristics and treatment retention. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32:233-238.
165. Ray S. Cocaine, appetitive memory and neural connectivity. *J Clin Toxicol*. 2012;7:003.
166. Rocha HSC. Estudo da técnica de VBM em imagens de ressonância magnética de cérebros com lesões [Monografia]. Lavras, Minas Gerais, Brasil: Universidade Federal de Lavras; 2010.
167. Roiser JP, Linden DE, Gorno-Tempinin ML, Moran RJ, Dickerson BC, Grafton ST. Minimum statistical standards for submission to Neuroimage: Clinical. *Neuroimage Clin*. 2016;12:1045-1047.
168. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004; 55(1):11-29.
169. Romero MJ, Asensio S, Palau C, Sanchez A, Romero FJ. Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate White matter. *Psychiatry Res*. 2010;181(1):57-63.
170. Rorden C, Karnath H, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cognitive Neurosci*. 2007;19(7):1081-1088.
171. Rowbothan MC, Lowenstein DH. Neurologic consequences of cocaine use. *Annu Rev Med*. 1990; 41: 417-422.
172. Sassi RB, Soares JC. Ressonância magnética estrutural nos transtornos afetivos. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(1):11-14.

173. Schnell T, Kleiman A, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Becker B. Increased gray matter density in patients with schizophrenia and cannabis use: a voxel-based morphometric study using DARTEL. *Schizophr Res.* 2012;138(2-3):183-187.
174. Schoemaker D, Buss C, Head K, Sandman CA, Davis EP, Chakravarty MM, Gauthier S, Pruessner JC. Hippocampus and amygdala volumes from magnetic resonance images in children: Assessing accuracy of FreeSurfer and FSL against manual segmentation. *Neuroimage.* 2016;129:1-14.
175. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev.* 2010;20:236-260.
176. Schweizer TA, Levine B, Rewilak D, O'Connor C, Turner G, Alexander MP, Cusimano M, Manly T, Robertson IH, Stuss DT. Rehabilitation of executive functioning after focal damage to the cerebellum. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008;22(1):72-77.
177. Scouten A, Papademetris X, Constable RT. Spatial resolution, signal-to-noise ratio, and smoothing in multi-subject functional MRI studies. *Neuroimage.* 2006;30:787-793.
178. Sim ME, Lyoo IK, Streeter CC, Covell J, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Kim MJ, Kaufman MJ, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:2229-2237.
179. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *Manual for State-Trait Anxiety Inventory.* In. Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
180. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage.* 2009;44:489-501.

181. Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum*. 2012; 11: 352-65.
182. Suzuki WA. Making new memories: the role of the hippocampus in new associative learning. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1907: 1-11.
183. Talairach I, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme; 1998.
184. Takahashi R, Ishii K, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, Ohkawa S, Kakigi T, Yokoyama K. Measurement of gray and white matter atrophy in dementia with lewy bodies using diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra: a comparison with conventional voxelbased morphometry. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:1873-1878.
185. Takao H, Abe O, Ohtomo K. Computational analysis of cerebral cortex. *Neurorad*. 2010; 52: 691-698.
186. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, Banich M. Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psych*. 2009;65(2):160-164.
187. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use metamphetamine. *J Neurosci*. 2004;24(26):6028-6036.
188. Torres US, Duran FLS, Schaufelberger MS, Crippa JAS, Louzã MR, Sallet PC, Kanegusuku CYO, Elkis H, Gattaz WF, Bassitt DP, Zuardi AW, Hallak JEC, Leite CC, Castro CC, Santos AC, Murray RM, Busatto GF. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin*. 2016;12:1-15.

189. Tudorascu DL, Karim HT, Maronge JM, Alhilali L, Fakhran S, Aizenstein HJ, Muschelli J, Crainiceanu CM. Reproducibility and bias in healthy brain segmentation: comparison of two popular neuroimaging platforms. *Front Neurosci.* 2016;10:503.
190. Turner BO, Crossley MJ, Ashby FG. Hierarchical control of procedural and declarative category-learning systems. *Neuroimage.* 2017;150:150-161.
191. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2018). World Drug Report 2018. United Nations Publication: Viena.
192. van Dun K, van Overwalle F, Manto M, Mariën P. Cognitive impact of cerebellar damage: Is there a future for cognitive rehabilitation? *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(3):199-206.
193. Vaquero L, Cámara E, Sampedro F, Cobos JP, Batlle F, Fabregas JM, Sales JA, Cervantes M, Ferrer X, Lazcano G, Rodríguez-Fornells A, Riba J. Cocaine addiction is associated with abnormal prefrontal function, increased striatal connectivity and sensitivity to monetary incentives, and decreased connectivity outside the human reward circuit. *Addict Biol.* 2017;22(3):844-856.
194. Vazquez-Sanroman D, Leto K, Cerezo-Garcia M, Carbo-Gas M, Sanchis-Segura C, Carulli D, et al. The cerebellum on cocaine: plasticity and metaplasticity. *Addict Biol.* 2015;20:941-955.
195. Verdejo-García A, Verdejo-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstanceusers: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;190(4):517-530.
196. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23:639-648.
197. Volpe FM, Tavares A, Vargas AP, Rocha PR. Vasculite cerebral e uso de cocaína e crack. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999;21(3):174-176.

198. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*.1993;150:885-90.
199. Weller RE, Stoeckel LE, Milby JB, Bolding M, Twieg DB, Knowlton RC, Avison MJ, Ding Z. Smaller regional gray matter volume in homeless African American cocaine-dependent men: A preliminary report. *Open Neuroimag J*. 2011;5:57-64.
200. Weston BW, Krishnaswami S, Maraty GT, Coly G, Kotchen JM, Grim CE, Kotchen TA. Cocaine use in inner city African American research volunteers. *J Addict Med*. 2009;3(2):83-88.
201. White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction*.1996;91(7):921–50.
202. Wingen GAV, Brink WVD, Veltman JD, Schmaal L, Dom G, Booij J, Crunelle CL. Reduced striatal brain volumes in non-medicated adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131:198-203.
203. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Ashburner J, Duncan JS. Voxel by voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter – a rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage*. 1999;10(4):373-384.
204. Worhunsky PD, Stevens MC, Carroll KM, Rousanville BJ, Calhoun VD, Pearlson GD, Potenza MN. Functional brain networks associated with cognitive control, cocaine dependence, and treatment outcome. *Psychol Addict Behav*. 2013;27(2):477-488.
205. Xu J, Kober H, Wang X, DeVito EE, Carroll KM, Potenza MN. Hippocampal volume mediates the relationship between measures of pre-treatment cocaine use and within-treatment cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:74-80.

-
206. Yuan Y, Zhu Z, Shi J, Zou Z, Yuan F, Liu Y, Lee TMC, Weng C. Gray matter density negatively correlates with duration of heroin use in young lifetime heroin-dependent individuals. *Brain Cogn.* 2009;71(3):223-228.
207. Yuan K, Qin W, Dong M, Liu J, Sun J, Liu P, Zhang Y, Wang W, Wang Y, Li Q, Zhao L, Deneen KM, Liu Y, Gold MS, Tian J. Gray matter deficits and resting-state abnormalities in abstinent heroin-dependent individuals. *Neurosci Lett.* 2010;482:101-105.
208. Zeidman P, Maguire EA. Anterior hippocampus: the anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat Rev Neurosci.* 2016; 17(3):173-182.

10 ANEXO



Artigo publicado no periódico *Addiction Biology*Received: 28 March 2019 | Revised: 10 April 2019 | Accepted: 11 April 2019
DOI: 10.1111/adb.12773

COMMENTARY

WILEY *Addiction Biology*

SSA

Gray and white matter alterations in cocaine addiction: Clinical and methodological aspects

Caio V.I. Melo^{1,3}  | Priscila D. Gonçalves² | Hercílio P. Oliveira^{1,3} | Danielle R. Lima^{1,3}  |
Maurício H. Serpa³ | Fábio Duran³ | André Malbergier² | Geraldo F. Busatto^{1,3} |
Paulo Jannuzzi Cunha^{1,3}¹Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil²Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil³Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM-21), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence

Caio Melo, Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM-21), 785 Dr. Ovidio Pires de Campos St., São Paulo 05403-903, São Paulo, Brazil.
Email: caio.videmelo@gmail.com

Vaquero et al.¹ have found that intense rewards were related to higher activation in the ventral striatum and with an inverse pattern of blood level oxygen-dependent (BOLD) signaling in the prefrontal cortex (PFC) among cocaine addicted individuals (CAI), which is consistent with the literature.² PFC dysfunction has been associated with impulsivity and major vulnerability to relapses.² However, some of the findings reported by Vaquero et al.¹ are significantly divergent from what has been reported by neuroimaging studies. For example, this study did not report any less gray matter volume (GMV) among CAI in comparison with controls. This result contrast with a large body of research that has found less GMV in different cortical areas among CAI.³⁻⁶ More intriguingly, the authors found increased fractional anisotropy (FA) using DTI and also a GMV "hypertrophy" in the orbitofrontal cortex (OFC) among CAI. The OFC is an important sub-area in the PFC that has been associated with conflict resolution and decision-making, being a key region of interest (ROI) in the addiction field.² This finding is totally divergent from a consistent body of evidence reporting decreased FA levels and less GMV in prefrontal areas including the OFC^{2,4-13} of CAI. Furthermore, decreased activity in the OFC could predict higher vulnerability and clinical severity of addicted patients.¹⁴ The authors did not discuss thoughtfully such abnormal findings, and also, they included references with opposite results—less GMV in the PFC (⁹)—and neutral findings—no changes in the PFC.¹⁵ In our opinion, these references could not be the most appropriate to corroborate their results. In addition, these counterintuitive findings could be erroneously understood as the presence of more "preserved" or even "stronger" macrostructure and microstructure especially in the OFC of CAI when compared to controls. A more recent study has already identified inconsistent results in Vaquero et al.,¹ attributing

different approaches of neuropsychological evaluation and participant characteristics as possible explanations.¹⁶ The subjects included in Vaquero et al.¹ had, in average, 6.3 months of abstinence, which might also have influenced the results, considering that longer periods of abstinence have been associated with GMV and white matter recovery (but not hypertrophy).^{6,17} A correlational analysis with time of abstinence could help to clarify these findings. Finally, the most important issue: The authors adopted a $P = .005$ for DTI and VBM results, but they did not correct their results for multiple comparisons. Correction for multiple comparisons has been considered a crucial statistical step for neuroimaging studies¹⁸ since it may prevent the occurrence of false-positive results.¹⁹ In our opinion, these unexpected structural results might not survive correction for multiple comparisons; in this case the authors could interpret them as a possible result of neuroplasticity and recovery after a 6-month period of abstinence. Discussing these corrected results and other important clinical methodological limitations in this study is important, aiming a better understanding of the complex phenomena related to addiction and neuroimaging investigations.

ORCID

Caio V.I. Melo  <https://orcid.org/0000-0002-8788-7374>Danielle R. Lima  <https://orcid.org/0000-0002-3513-3562>

REFERENCES

1. Vaquero L, Cámara E, Sampedro F, et al. Cocaine addiction is associated with abnormal prefrontal function, increased striatal connectivity and sensitivity to monetary incentives, and decreased connectivity outside the human reward circuit. *Addict Biol.* 2017;22(3):844-856.

2. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Rev.* 2011;12:652-669.
3. Hanlon CA, Canterberry M. The use of brain imaging to elucidate neural circuit changes in cocaine addiction. *Subst Abuse Rehabil.* 2012;3:115-128.
4. Moeller SJ, Fleming SM, Gan G, et al. Metacognitive impairment in active cocaine use disorder is associated with individual differences in brain structure. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016;26:653-662.
5. Parvaz MA, Maloney T, Moeller SJ, et al. Multimodal evidence of regional midcingulate gray matter volume underlying conflict monitoring. *Neuro Image Clin.* 2014;5:10-18.
6. Parvaz MA, Moeller SJ, Uquillas FD, et al. Prefrontal gray matter volume recovery in treatment-seeking cocaine-addicted individuals: a longitudinal study. *Addict Biol.* 2017;22:1391-1401.
7. Barrós-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, et al. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. *Neuro Image.* 2011;56:1021-1026.
8. Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science.* 2012;3(335):601-604.
9. Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend.* 2002;68(1):87-93.
10. Lim KO, Wozniack JR, Mueller BA, et al. Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2008;92(1-3):164-172.
11. Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *NeuroImage.* 2003;19(3):1095-1102.
12. Romero MJ, Asensio S, Palau C, Sanchez A, Romero FJ. Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter. *Psychiatry Res: Neuroimaging.* 2010;181:57-63.
13. Wingen GAV, Brink WVD, Veltman JD, et al. Reduced striatal brain volumes in non-medicated adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Drug and Alcohol Depend.* 2013;131:198-203.
14. Volkow ND, Fowler JS, Wang G, et al. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuro Image.* 2010;49(3):2536.
15. Jacobsen LK, Giedd JN, Gottschalk C, Kosten TR, Krystal JH. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 2001;158:486-489.
16. Moreno-López L, Albein-Urrios N, Martínez-González JM, Soriano-Mas C, Verdejo-García A. Neural correlates of impaired self-awareness of apathy, disinhibition and dysexecutive deficits in cocaine-dependent individuals. *Addict Biol.* 2017;22:1438-1448.
17. Connolly CG, Bell RP, Foxe JJ, Garavan H. Dissociated grey matter changes with prolonged addiction and extended abstinence in cocaine users. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e59645.
18. Roiser JP, Linden DE, Gorno-Tempini ML, Moran RJ, Dickerson BC, Grafton ST. Minimum statistical standards for submission to *Neuroimage: Clinical. Neuroimage Clin.* 2016;12:1045-1047.
19. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113:7900-7905.

How to cite this article: Melo CVI, Gonçalves PD, Oliveira HP, et al. Gray and white matter alterations in cocaine addiction: Clinical and methodological aspects. *Addiction Biology.* 2020;25:e12773. <https://doi.org/10.1111/adb.12773>