



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

TESE DE DOUTORADO

ALTERAÇÕES DE VOLUMES CORTICAIS E SUBCORTICAIS
EM USUÁRIOS DE CRACK

SILVIA BASSANI SCHUCH GOI

Orientadora: Profa. Dra. Lisia von Diemen

Co-orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda

Porto Alegre

Fevereiro de 2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

TESE DE DOUTORADO

ALTERAÇÕES DE VOLUMES CORTICAIS E SUBCORTICAIS
EM USUÁRIOS DE CRACK

Tese de Doutorado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

SILVIA BASSANI SCHUCH GOI

Orientadora: Profa. Dra. Lisia von Diemen

Co-orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda

Porto Alegre

Fevereiro de 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Schuch Goi, Silvia Bassani

Alterações de volumes corticais e subcorticais em usuários de crack / Silvia Bassani Schuch Goi. -- 2018.

109 f.

Orientadora: Lisia von Diemen.

Coorientador: Raffael Massuda.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. crack. 2. neuroimagem. 3. núcleo accumbens. I. von Diemen, Lisia, orient. II. Massuda, Raffael, coorient. III. Título.

... “As coisas tangíveis
tornam-se insensíveis
à palma da mão.
Mas as coisas findas,
Muito mais que lindas,
Essas ficarão”.

(Memória – Carlos Drummond de Andrade)

... “Hoje me sinto mais forte
Mais feliz, quem sabe
Só levo a certeza
De que muito pouco sei
Ou nada sei”...

(Tocando em frente – Almir Sater e Renato Teixeira)

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, que aceitaram participar desta pesquisa de forma voluntária e interessados em colaborar com possíveis melhores abordagens no tratamento de um Transtorno tão grave;

Aos colegas do Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas, por fazerem o estudo se tornar leve e ao mesmo tempo desafiador, além de muito prazeroso. Agradeço especialmente à Silvia Halpern, Carla Dalbosco, Juliana Scherer e Felipe Ornell, que compartilharam comigo as angústias e as alegrias desse período;

Aos bolsistas do CPAD, que auxiliaram nas coletas dos dados. Especialmente à Letícia Fara e à Mariane Bermudez, que se interessaram pela pesquisa e não mediram esforços para ajudar no recrutamento dos pacientes e na aquisição das imagens;

Aos colegas da Unidade Álvaro Alvim, Anne Sordi, Patricia Saibro e André Lopes. Tantas descobertas, ensinamentos e trabalho que coincidiram com o período do doutorado, sempre me auxiliando e vibrando com minhas conquistas, além de momentos muito divertidos compartilhados;

Aos colegas de trabalho e amigos do Pronto Atendimento da Cruzeiro do Sul, em especial à Carolina Cachoeira, Thiago Freire e Tatiana Garcia. O convívio com vocês fez a vivência diária com problemas e doenças tão graves e complexos se tornarem toleráveis e motivadores para gerar mudança;

À equipe do Laboratório de Psiquiatria Molecular, em especial à Clarissa Gama e à Leticia Czepielewski pelo auxílio nesta pesquisa;

À equipe do Serviço de Radiologia do HCPA, em especial aos técnicos da Ressonância Magnética Arcanjo e Sandra, que gentilmente cederam seu tempo e disponibilidade para auxiliar na aquisição das imagens;

À banca do Exame Geral de Qualificação, Mireia Sulzbach, Thiago Pianca e Juliana Duarte, pelas excelentes contribuições que permitiram o aprimoramento desta tese e dos artigos;

Ao meu co-orientador, Raffael Massuda, que em todos os momentos se mostrou muito disponível e motivado a pesquisar neuroimagem, e contribuiu com a vontade de seguir em um campo de pesquisa complexo e inovador;

Ao HCPA, PPG-Psiquiatria e SENAD. Instituições que foram fundamentais para oportunizar meu crescimento acadêmico;

À CAPES, que proporcionou condições para que eu realizasse este trabalho;

Aos membros da banca, Prof. Giovanni Salum, Prof. Ives C. Passos, Prof. Paulo J. Cunha e Dra. Carla Dalbosco, por terem aceitado participar na defesa e discussão deste trabalho.

À minha família. Pai, mãe, irmãs, cunhados. Especialmente à minha mãe, que abdicou de tantas coisas e sempre me incentivou para que eu chegasse até aqui. É um exemplo de superação e dedicação. E às minhas irmãs, Natalia e Gabriela, que admiro muito;

Ao Tomislav, um companheiro de todas as horas;

À Cátia e à Julia, a família que eu escolhi, por tantos momentos bons e pela superação dos mais difíceis. Sempre me estimularam a seguir em frente e torceram pelo meu sucesso. Ao meu sogro, que mesmo não estando mais aqui, é uma inspiração para que a vida seja sempre aproveitada ao máximo, mas sempre conciliada com responsabilidade e amor à profissão que escolhemos;

Ao professor Flavio Pechansky e ao professor Felix Kessler. Exemplos de idoneidade, responsabilidade e fontes de inspiração. Obrigada pela oportunidade que me deram ao entrar no grupo do CPAD. Toda a minha (ainda curta) trajetória acadêmica e profissional na Psiquiatria tem o incentivo e o voto de confiança que vocês me deram;

À minha orientadora e amiga Lisia. Obrigada por tudo. Pelas risadas, desafios, cobranças, elogios, parceria de trabalho, por me permitir participar da tua vida para além das salas do CPAD. Obrigada pelas oportunidades, pela confiança, por todos os ensinamentos. Todo o trabalho do doutorado fluiu sem maiores dificuldades, porque pra ti é natural fazer pesquisa e ter prazer de trabalhar, e isso é contagioso. És um modelo de profissional e de pessoa para mim;

Ao meu marido, Pedro. Essa tese não existiria sem o teu incentivo e o teu apoio. Obrigada por me dar tanto amor e por colocar meus pés no chão quando preciso. Admirar a pessoa que está ao seu lado é fundamental para um relacionamento feliz. Tu és um exemplo de dedicação e determinação, e vou tentar te acompanhar para ser um pouco do que tu gera nas pessoas.

RESUMO

Introdução: O consumo de crack tem sido alvo de grande preocupação, em função de sua expansão em várias regiões, além do aumento da prevalência do seu consumo nas últimas décadas, especialmente no Brasil. Os resultados de pesquisa em neuroimagem nesse campo são sobre alterações do uso de cocaína, substância semelhante ao crack, mas este possui diversas particularidades que, clinicamente, o tornam potencialmente mais agressivo e danoso ao organismo. Não se sabe se tais semelhanças também são compartilhadas no que diz respeito a modificações de volumes cerebrais. Os transtornos aditivos, de modo geral, afetam o sistema de recompensa, mas também circuitos cerebrais envolvidos com condicionamento, motivação e função executiva (controle inibitório, atribuição de valores e tomada de decisão). As drogas representam um complexo estressor para o organismo. À medida em que o uso ocasional se torna abusivo e crônico, há recrutamento duradouro dos mecanismos regulatórios do cérebro, modificando eixos fisiológicos de homeostase. Em 2011, Volkow *et al* propuseram um modelo de alteração do neurocircuito cerebral em um cérebro adicto em comparação com o funcionamento de um cérebro não-adicto. O objetivo desta tese foi investigar as alterações de volume cerebral, corticais e subcorticais, em usuários de crack, bem como avaliar a associação destes achados com o modelo de três estágios proposto por Volkow e Koob.

Método: estudo de caso-controle, com amostra de 15 usuários de crack e 15 controles saudáveis, pareados por gênero, idade, escolaridade e lateralidade, recrutados na Unidade de Adição da Unidade Álvaro Alvim do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Realizaram exame de Ressonância Magnética Nuclear após pelo menos 15 dias de desintoxicação. Foram excluídas comorbidades neurológicas, inflamatórias, cardiovasculares ou

sistêmicas. Os volumes das estruturas corticais e subcorticais foram determinados usando o programa Freesurfer v5.3.

Resultados: *Artigo 1.* Os dois grupos (casos e controles) não diferiram em relação à idade, gênero (todos os indivíduos eram do sexo masculino), educação, estado civil e ocupação principal. Todas as variáveis na amostra tiveram distribuição normal. Os usuários de crack tiveram menores volumes no núcleo *accumbens* esquerdo ($t = 3,604$, $df = 28$, $p = 0,001$) em relação aos pacientes. Os volumes do núcleo *accumbens* direito também foram menores nos pacientes e apresentaram diferenças significativas entre os grupos ($t = 2,098$, $df = 28$, $p = 0,045$). Os grupos não diferiram em relação aos volumes intracranianos ($p = 0,514$). *Artigo 2.* Os pacientes tiveram volumes de amígdala menores do que os controles, ($F(1,28) = 5,885$, $p = 0,023$). O córtex pré-frontal dorsolateral (dLPFC) também foi menor entre os usuários de crack quando comparado aos controles ($F(1,28) = 5,447$, $p = 0,027$). Não houve diferença entre os volumes do córtex orbitofrontal ($F(1,28) = 2,917$, $p = 0,100$) e ínsula ($F(1,28) = 2,815$, $p = 0,105$) entre os grupos. Houve uma tendência à significância entre os grupos no córtex cingulado Anterior ($F(1,28) = 3,992$, $p = 0,056$) e hipocampo ($F(1,28) = 3,535$, $p = 0,071$). Entre os casos, todos os volumes estudados não se correlacionaram com variáveis clínicas de gravidade (anos de dependência de crack, idade de primeiro uso, número diário de pedras de crack, e duração da abstinência). Os grupos não diferiram em relação à idade, educação, estado civil e ocupação. Todos eram homens e destros.

Conclusões: Os resultados deste trabalho mostram que a população de usuários de crack possui volumes cerebrais reduzidos em regiões corticais e subcorticais. Estas regiões estão

implicadas nos sistemas de recompensa, de motivação, de funções executivas e memória, e estão de acordo com os estágios propostos por Volkow e Koob e com as teorias de neuroprogressão das adições. Desta forma, tais achados podem auxiliar na compreensão da fisiopatologia do Transtorno por Uso de Crack e corroboram os déficits cognitivos já evidenciados clinicamente nesta população. Entretanto, ressalta-se a importância de estudos longitudinais com o objetivo de avaliar a causalidade e reversibilidade destas alterações, a fim de nortear futuras intervenções terapêuticas em um grupo tão complexo e grave.

Palavras-chave: neuroimagem, crack, substâncias psicoativas, neurocircuitos, volumes corticais, volumes subcorticais, neuroprogressão.

ABSTRACT

Introduction: Crack-cocaine consumption has been a major concern due to its geographical expansion, followed by a recent increase in its prevalence especially in Brazil. Neuroimaging research currently available is limited to cocaine use, a precursor of crack-cocaine. Clinically, crack-cocaine has several peculiarities that make it potentially more aggressive and damaging to the body when compared to cocaine. It is not known whether such similarities are also shared regarding changes in brain volumes. Addictive disorders, in general, affect the reward system, but also brain circuits involved with conditioning, motivation, and executive function (i.e. inhibitory control and decision making). Drugs represent a complex stressor for the body. As occasional use becomes abusive and chronic, there is a lasting recruitment of the regulatory mechanisms of the brain, modifying physiological axes of homeostasis. In 2011, Volkow et al proposed a model of brain neurocircuit alteration of addicted brains compared to the functioning of a non-addicted brain. In this sense, the aim of this thesis was to investigate changes in cortical and subcortical brain volumes in crack-cocaine users, as well as to evaluate the association of these findings with the three-stage model proposed by Volkow and Koob.

Method: This is a case-control study, with a sample of 15 crack-cocaine users and 15 healthy controls, matched by gender, age, education and handedness, recruited at the Álvaro Alvim Addiction Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). They underwent structural MRI after at least 15 days of detoxification. Neurological, inflammatory,

cardiovascular or systemic comorbidities were excluded. The volumes of the cortical and subcortical structures were determined using the Freesurfer v5.3 program.

Results: Article 1. The two groups (patients and controls) did not differ regarding age, gender (all individuals were male), education, marital status and occupation. Controls had higher volumes in the left nucleus accumbens ($t = 3.604$, $df = 28$, $p = 0.001$) compared to patients. Right nucleus accumbens volumes were also higher in controls and showed significant differences between groups ($t = 2.098$, $df = 28$, $p = 0.045$). Groups did not differ in relation to intracranial volumes ($p = 0.514$). Article 2. Patients had lower amygdala volumes than controls ($F(1,28) = 5.885$, $p = 0.023$). The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) volumes were reduced among crack-cocaine users when compared to controls ($F(1,28) = 5.447$, $p = 0.027$). No difference was found between groups in Orbitofrontal cortex ($F(1,28) = 2.917$, $p = 0.100$) and insula ($F(1,28) = 2.815$, $p = 0.105$). There was a trend toward significance between groups in the anterior cingulate cortex ($F(1,28) = 3.992$, $p = 0.056$) and hippocampus ($F(1,28) = 3.535$, $p = 0.071$). Among patients, volumes of all structures assessed were not correlated with clinical variables of severity (years of crack dependence, age of first use, daily number of crack-cocaine rocks, and duration of abstinence). Groups did not differ regarding age, education, marital status and occupation. They were all men and right-handed.

Conclusions: Our findings show that the population of crack users had smaller cerebral volumes in cortical and also subcortical regions compared to matched controls. These regions are implicated in reward systems, motivation, executive functions, and memory; and are in line with the theories of neuroprogression in substance use disorders. Thus, our findings may help in

understanding the pathophysiology of Crack-cocaine Use Disorder and it is in agreement with the cognitive deficits already clinically evidenced in this population. However, the importance of longitudinal studies evaluating the causality and reversibility of these alterations, in order to guide future therapeutic interventions in such a complex and severe group, is emphasized.

Keywords: neuroimaging, crack, psychoactive substances, neurocircuits, cortical volumes, subcortical volumes, neuroprogression.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TESE

Figura 1. Resumo das estruturas corticais, límbicas e dopaminérgicas, principais funções cognitivas e suas interações.

Figura 2. Estruturas cerebrais envolvidas nos Transtornos por Uso de Substâncias. Ênfase no Sistema de Recompensa.

Figura 3. A e B. Divisão funcional do córtex pré-frontal.

Figura 4. Estruturas cerebrais segundo Modelo de Neurocircuitos da Adição.

Figura 5. Neurocircuito das Adições.

Figura 6. Mudanças neuroadaptativas que contribuem para a neuroplasticidade causada pelo uso compulsivo de drogas.

Figura 7. Estágios dos neurocircuitos das adições.

Figura 8. Esquema representativo das neuroadaptações nos circuitos cerebrais para cada um dos três estágios.

ARTIGO 1

Figure 1. A. Difference in left accumbens volumes between crack-cocaine users and controls. ($t=3.604$, $df=28$, $p=0.001$). **B.** Difference in right accumbens volumes between crack-cocaine users and controls ($t=2.098$, $df=28$, $p=0.045$)

ARTIGO 2

Figure 1. Difference in amygdala volumes between crack-cocaine users and controls. ($F(1,28)=5.885$, $p=0.023$).

Figure 2. Difference in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) volumes between crack-cocaine users and controls. ($F(1,28)=5.474$, $p=0.027$).

LISTA DE TABELAS

TESE

Tabela 1. Vias de uso da cocaína, início de ação, duração de efeito e pico plasmático.

Tabela 2. Neurotransmissores envolvidos no modelo de neurocircuitos da adição, e respostas de cada fase.

Tabela 3. Estudos de volumes, conectividade e densidades cerebrais utilizando neuroimagem em usuários ativos ou abstinentes de cocaína e crack.

ARTIGO 1

Table 1. Sociodemographic and anatomical characteristics of crack-cocaine users and healthy controls.

ARTIGO 2.

Table 1. Sociodemographic and anatomical characteristics of crack-cocaine users and healthy controls.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACC – córtex cingulado anterior

ACTH - hormônio adrenocorticotrófico

avPFC - córtex pré-frontal anteroventral

BLA – amígdala basolateral

BNST – núcleo da *stria terminalis*

CeA – amígdala central

CPAD – Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas

CRF - fator de liberação da corticotrofina

DA – dopamina

dLPFC – córtex pré-frontal dorsolateral

dmPFC – córtex pré-frontal dorsomedial

fMRI – ressonância nuclear magnética funcional

GABA – ácido gama-aminobutírico

LA – amígdala lateral

NAc – Núcleo *accumbens*

OFC – córtex orbitofrontal

PET – tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

PFC – córtex pré-frontal

MRI – ressonância nuclear magnética

SL – sistema límbico

SPAs – Substâncias Psicoativas

SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único

SRC – Sistema de recompensa cerebral

T – tesla, unidade de medida

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TP – Transtornos de Personalidade

TUSP – Transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas

UAA – Unidade Álvaro Alvim

vIPFC – córtex pré-frontal ventrolateral

vmPFC – córtex pré-frontal ventromedial

vSub – *subiculum*

VTA – área tegmentar ventral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Epidemiologia do uso de crack	18
1.2	Crack – semelhanças e diferenças com as outras formas de cocaína	19
1.3	Impacto neuropsicológico do crack	21
1.4	Neuroanatomia	23
1.5	Neuroadaptação aos efeitos das substâncias psicoativas	32
1.6	Resumo dos estudos de neuroimagem em usuários de cocaína	43
2.1	Objetivo Geral.....	47
2.2	Objetivos Específicos.....	47
2.3	Considerações éticas	48
2	ARTIGOS	49
2.4	Artigo 1	49
2.5	Artigo 2	66
3	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
	ANEXO 1 - Artigos submetidos e publicados e durante o período do Doutorado	101
	ANEXO 2 – Capítulos de livro publicados durante o período do Doutorado.....	103
	ANEXO 3 – Prêmios recebidos durante o período do Doutorado.....	105
	ANEXO 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes.....	106

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do uso de crack

O consumo de crack tem sido alvo de grande preocupação, em função de sua crescente expansão em várias regiões, além do aumento da prevalência do consumo nas últimas décadas (1). O crack emergiu como um subtipo da cocaína inalada em meados dos anos 1980 em cidades da costa leste dos Estados Unidos, em comunidades da periferia e com marcada situação de vulnerabilidade e exposição social (2). Os cristais eram fumados em cachimbos e faziam um barulho característico, semelhante ao um estalo (*cracking*) ao serem queimados, daí a origem do nome da droga. Ao mesmo tempo, surgiram também as primeiras publicações científicas sobre o assunto, caracterizando a substância como “*uma droga fatal e diabólica*” (2, 3). No Brasil, os primeiros registros sobre o consumo do crack são de 1996, na cidade de São Paulo (4). Ademais, atualmente, é sabida a associação ente os altos índices de violência e criminalidade e a epidemia do crack, especialmente nas grandes cidades do país (1, 5).

A Pesquisa Nacional sobre o uso de crack, publicada em 2014 pela FIOCRUZ, procurou responder a questionamentos sobre o perfil sociodemográfico destes usuários em nosso país (1). Aproximadamente 4% da população brasileira já consumiu alguma apresentação de cocaína na vida. Atualmente, há em torno de 370 mil usuários de crack no Brasil. Pode-se caracterizar essa população como sendo, em sua maioria, de adultos jovens (média de idade de 30 anos), masculina (78,68%) e não-branca (79%). Além disso, apenas 16% dos indivíduos cursou o Ensino Médio e 40% se declaram moradores de rua. Quando se trata de obtenção de dinheiro para o uso da droga ou trabalho, a distribuição é majoritariamente de trabalhos

esporádicos/bicos, esmolos, dinheiro obtido com familiares, tráfico, ou ainda rendas de assistência ou benefício social. Apenas 4% possuem algum tipo de emprego formal (1).

Uma outra questão importante diz respeito a comorbidades com uso de outras substâncias. Consituem-se em uma população poliusuária, sendo o álcool e tabaco as drogas mais consumidas (6). O primeiro é consumido de forma concomitante com o objetivo de aliviar os sintomas estimulantes do crack. Já o cigarro de nicotina, ou palheiro, é utilizado desde o início da preparação do cachimbo de crack, a fim de acender e esquentar as pedras da droga (1, 6, 7).

O tempo médio de uso de crack entre os usuários, no Brasil, é de cerca de 8 anos. É difícil precisar a quantidade usada, visto que após o consumo os sujeitos não conseguem relatar o número de pedras, muitas vezes porque o valor monetário de cada uma é muito variável (1).

1.2 Crack – semelhanças e diferenças com as outras formas de cocaína

A cocaína é um estimulante do sistema nervoso central, derivada da planta *Erythroxylon coca*. Quimicamente, é um éster, pertencente à família dos alcaloides naturais. Entre a cocaína inalada, injetável e a pedra de crack existem diversas fases distintas de processamento da droga (8).

Sabe-se que as metodologias ilícitas de produção de cocaína e crack se modificaram muito nos últimos 20 anos. Em 1993, Casale e Klein publicaram um estudo no qual demonstravam como produzir a droga em seus diferentes estágios (9). Inicialmente, as folhas de coca são maceradas em álcool junto com querosene ou gasolina, e então adicionado ácido sulfúrico, formando a solução de cocaína. Esta solução é então filtrada, e acrescentados cal e amoníaco, o que resulta na pasta de cocaína, a qual após a introdução de novos aditivos, formará

a pasta base (9, 10). Desta são formados o cloridrato de cocaína, a merla ou o crack. O crack é produzido a partir do cloridrato de cocaína ou da pasta-base ao se adicionar amônia, bicarbonato de sódio e água, e fornecer um aquecimento leve (11).

Os “operadores da cocaína”, como são conhecidos os produtores, atualmente já não produzem pasta de coca na inicial fase de produção, mas produzem base de cocaína como um pó seco. Além disso, muitos operadores agora produzem base de cocaína no forma de crack diretamente das folhas de coca (10).

O crack é a cocaína na sua forma de base livre, e apresenta menor ponto de fusão (96 a 98 graus Celsius) do que o cloridrato de cocaína (198 graus Celsius). Por isso, o aquecimento do crack produz volatilização mais rápida e portanto maior absorção pelos pulmões, atingindo o sistema nervoso central mais rapidamente do que qualquer outra rota (12).

O uso do crack difere das outras vias de uso principalmente pelo seu rápido início de ação, pouco tempo de efeito e alta concentração plasmática, como pode se observar na tabela 1 (13). Dessa forma, o uso de crack se caracteriza por um efeito intenso, de curta duração, seguido por intensa fissura e desejo por nova dose. Quanto mais rápido, intenso e efêmero o efeito de uma substância, maior a chance de a droga ser consumida de novo. Sendo assim, o crack tem um potencial de abuso e dependência muito maior do que as outras vias de uso da cocaína (14). Ademais, a via fumada é a forma mais biodisponível da cocaína (entre 60 e 70% é absorvida pelo organismo) e com o maior pico plasmático (13).

Tabela 1. Vias de uso da cocaína, início de ação, duração de efeito e pico plasmático (adaptada de Hatsukami e Fischman, 1996)

Via	Início de ação (seg)	Duração do efeito (min)	Pico plasmático (ng/mL)
Oral Folhas de coca mascadas	300-600	45-90	150
Intranasal Pó de cocaína	120-180	30-45	150
Endovenosa Pó de cocaína diluído em água	30-45	10-20	300-400
Inalatória Pastilha de coca Crack	8-10	5-10	300-800

O crack produz, quando fumado, produz sensações de grande euforia, seguida de intensa fúria por nova dose. Isso se deve à ação da cocaína no bloqueio da recepção de dopamina no sistema de recompensa cerebral (14, 15). Os efeitos agudos do consumo são estado de alerta, ansiedade, desconfiança, sintomas autonômicos como taquicardia, aumento da temperatura corporal, sudorese, tremores, midríase e espasmos musculares (15).

1.3 Impacto neuropsicológico do crack

As funções executivas implicam em uma série de habilidades cognitivas e princípios de organização necessários para lidar com situações conflitantes e ambíguas do relacionamento

social, através de uma conduta apropriada, responsável e efetiva (16). Incluem medidas de formulação conceitual, motivacional, de planejamento, auto-regulação, insight, capacidade de abstração, manipulação de conhecimentos adquiridos e flexibilidade mental.

Ainda hoje há dificuldades no consenso sobre os prejuízos neuropsicológicos permanentes nos usuários de crack, em parte devido a estudos com falhas metodológicas, estudos pouco controlados, amostras pequenas ou muito heterogêneas (17).

Entretanto, há diversos estudos que avaliaram os danos cognitivos em usuários de cocaína e crack. No efeito agudo da droga, ocorre um prejuízo no processo de tomada de decisão e aumento de impulsividade, levando a avaliação inadequada dos riscos envolvidos em determinados comportamentos (18, 19). Os intensos sintomas de abstinência observados durante a dependência de crack podem levar ao envolvimento em determinados comportamentos para obtenção da droga, como trocas envolvendo sexo, drogas e dinheiro, principalmente em mulheres, e atividades criminosas, mais prevalentes entre homens (20-23). O uso crônico está associado à diminuição do desempenho cognitivo e alterações em partes específicas do cérebro que prejudicam ainda mais a capacidade de tomar decisões que avaliem adequadamente os riscos envolvidos em um comportamento (24, 25). Além disso, transtornos de personalidade e comorbidades psiquiátricas são fatores contribuintes nesse processo (26).

Para alguns autores, os prejuízos do crack perduram por longo prazo, podendo ser irreversíveis, especialmente no comprometimento cognitivo, atencional, na memória, aprendizagem, formação de conceitos, habilidades viso-espaciais, resolução de problemas e funções executivas (27, 28). Outros estudos referem que após um longo período de abstinência (6 meses), os pacientes demonstravam preservação da memória verbal, o que significa que o prejuízo possa estar ligado às fases de uso ativo da droga (29). Um recente estudo de caso-

controle evidenciou maiores déficits em testes cognitivos que avaliam a extensão da atenção, a memória verbal e a aprendizagem (*recall* e reconhecimento verbal imediato / tardio) na abstinência precoce, e tais déficits persistiram após quatro semanas de abstinência (30).

Uma recente revisão sistemática revisou os achados sobre alterações do controle inibitório em amostras de usuários de cocaína e/ou *crack* (31). O controle inibitório é um subcomponente de impulsividade que desempenha um papel importante nos TUSP. É relacionado à capacidade de ser flexível e adaptar o comportamento de acordo com o contexto em que se está inserido. Essa capacidade é considerada essencial para o autocontrole. Há evidências de comprometimento do controle inibitório relacionado seleção de atenção, varredura visual e lidar com vieses de informações irrelevantes. Além disso, pode-se compreender que tais prejuízos estão relacionados a mecanismos de *craving* (fissura), em que uma pessoa retoma o uso de substâncias psicoativas (SPAs) sem considerar as conseqüências negativas desse uso para múltiplos aspectos da vida (28, 29, 31).

1.4 Neuroanatomia

1.4.1 O Sistema de Recompensa Cerebral

A recompensa é definida como o valor subjetivo de um objeto, estímulo ou situação que tem o potencial de induzir um comportamento orientado. O abuso de drogas provoca disrupção nos processos fisiológicos de recompensa, instalando um ciclo de reforço negativo nas vias de gratificação cerebral (32, 33).

Em meados da década de 1950, o cientista americano James Olds descreveu um sistema de neurotransmissão de dopamina no cérebro, denominado sistema mesolímbico-mesocortical (34). Mais adiante, ele o batizou de sistema de recompensa cerebral (SRC). Anatomicamente, o SRC se projeta a partir da área tegmentar ventral (VTA) para o córtex pré-frontal e para o estriado ventral (núcleo *accumbens*). Tem participação na busca de estímulos causadores de prazer (alimentos, sexo, relaxamento). Por meio de reforço positivo, há o impulso de manter o prazer repetidas vezes, criando-se uma memória específica (32, 33, 35).

1.4.1.1 Corpo estriado

O estriado (ou *striatum*) é um dos componentes dos gânglios da base. Por sua vez, os gânglios basais consistem no estriado (que compreende o núcleo caudado, putamen e núcleo *accumbens*), o *globus pallidus* (segmentos interno e externo) e a substância *nigra pars reticulata*. O segmento interno do *globus pallidus* e a substância *nigra pars reticulata* são muitas vezes agrupados juntos e são referidos como os núcleos de saída dos gânglios basais (36).

O estriado é constituído por duas estruturas histologicamente divididas: o corpo estriado ventral, o qual tem conexões com áreas corticais do sistema límbico e, desse modo, participam da regulação do comportamento emocional; e o corpo estriado dorsal, com estruturas fundamentalmente motoras somáticas. O estriado ventral tem como principal componente o núcleo *accumbens*, situado na união entre o putâmen e a cabeça do núcleo caudado (36-38).

1.4.1.1.1 Núcleo *accumbens*

A organização anatômica do núcleo *accumbens* (NAc) é heterogênea, e subregiões foram estipuladas com base em marcadores histoquímicos e conexões de vias aferentes e eferentes. O

NAc é considerado como uma região composta por dois segmentos principais: uma sub-região "shell" medial e um componente "core" lateral (38, 39).

Este núcleo é composto por vários grupos de neurônios, alguns que fazem parte dos gânglios basais e outros possivelmente neurônios límbicos. Funcionalmente, esta área neural se ativa em situações que envolvem recompensa e punição, integrando aspectos cognitivos e emocionais (38, 39). Inúmeras evidências corroboram o papel fundamental do NAc nos TUSP, como região central na reorganização cerebral de estímulos prazerosos e de recompensa. Sabe-se que há diminuição volumétrica desta estrutura em usuários crônicos de cocaína, maconha e opióides (40-43).

1.4.1.2 Área tegmentar ventral

A área tegmentar ventral (do latim *tegmentum*, cobertura) ou tegmento mesencefálico é um agrupamento de cerca de 450.000 corpos de neurônios localizados no centro do mesencéfalo, cada grupo dividido por características histológicas distintas (44). É uma região composta basicamente de neurônios dopaminérgicos, mas também contém vias GABAérgicas e glutamatérgicas. Nela é produzida a dopamina que será liberada no núcleo *accumbens*. Suas projeções mesoestriatais, mesolímbicas e mesocorticais definem a VTA como um dos núcleos do sistema de recompensa cerebral (45). Em estudos pré-clínicos, administração aguda de cocaína aumentou a atividade dos neurônios dopaminérgicos na VTA, comprovando a hipótese de sensibilização dessa estrutura nos TUSP (46).

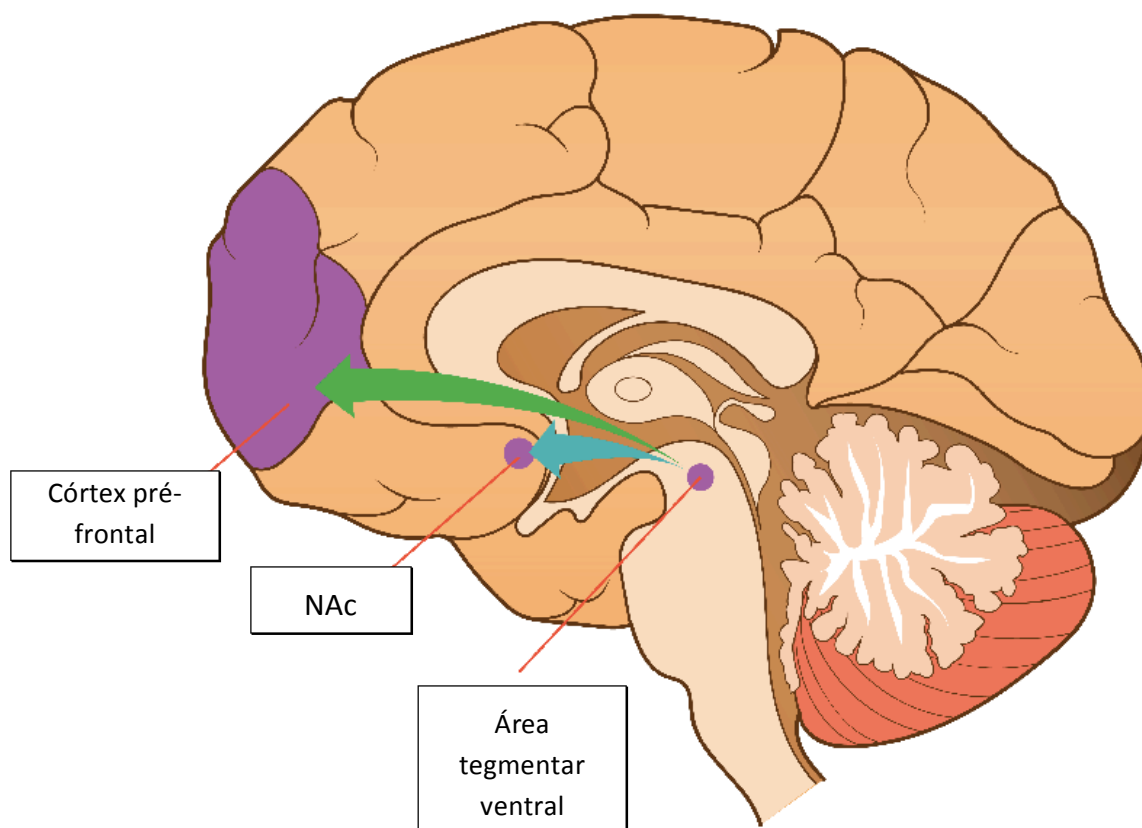


Figura 1. Estruturas cerebrais envolvidas nos no Sistema de Recompensa. NAc, núcleo *accumbens*.

1.4.2 Cortex pré-frontal

As áreas corticais que não são diretamente ligadas a uma função sensorial ou motora são chamadas “áreas de associação do córtex”. As partes mais anteriores do lobo frontal são as mais recentes na evolução da espécie, e são denominadas como córtex pré-frontal. Esta ampla área cortical é entendida como a região-chave executiva do cérebro (47).

O córtex pré-frontal corresponde à maior extensão do cérebro humano, constituindo 30% da area cortical total. É a região que distingue, basicamente, os primatas dos não-primatas. É subdividido em regiões que compartilham funções específicas, mas se interconectam (36, 38, 47).

O processo neuropsicológico mais importante relacionado com o córtex pré-frontal é a função executiva. Esta função se relaciona a habilidades para diferenciar pensamentos conflitantes, consequências futuras de atividades correntes, trabalho em relação a uma meta definida, previsão de fatos, expectativas baseadas em ações, e controle social. Planejamento, tomada de decisão, controle inibitório, atenção e memória de trabalho são consideradas funções que podem ser classificadas, da mesma forma, como funções executivas (47).

Fein et al, em 2002, avaliou um grupo de usuários de crack após seis semanas de abstinência (48). Houve diminuição dos volumes de PFC e essa redução estava negativamente correlacionada com prejuízos nas avaliações neurocognitivas, independentemente da comorbidade com o uso abusivo de álcool (48). A existência de uma diminuição significativa dessa região após um periodo de 6 semanas aponta que, provavelmente, as alterações volumétricas não se devem à exposição aguda ao crack, e que pode haver um dano irreversível estrutural.

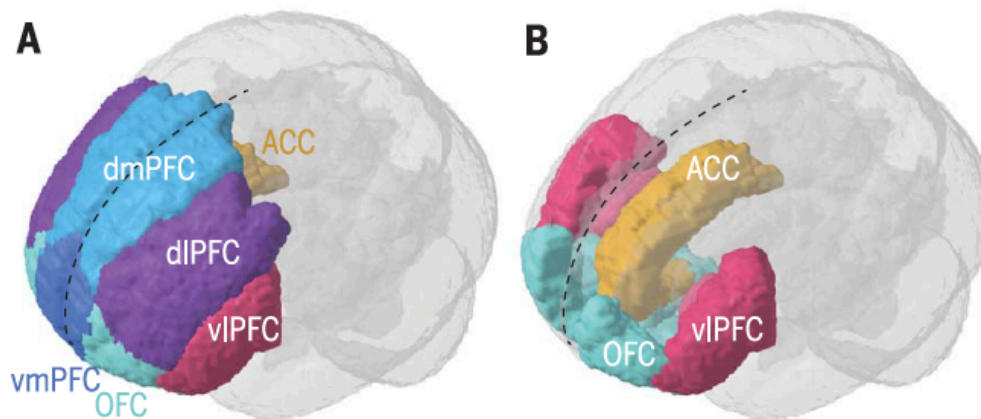


Figura 2. A e B. Divisão funcional do córtex pré-frontal. Visão frontal esquerda do cérebro humano. ACC, córtex cingulado anterior; dLPFC, córtex pré-frontal dorsolateral; OFC, córtex orbitofrontal; vmPFC, córtex pré-frontal ventromedial; vIPFC, córtex pré-frontal ventrolateral; dmPFC, córtex pré-frontal dorsomedial. (Extraído e adaptado de Carlén, 2017)

1.4.2.1 Córtex pré-frontal dorsolateral (dLPFC)

Essa subdivisão do córtex pré-frontal é peça-chave no entendimento dos processos cognitivos relacionados aos TUSP. Constitui-se em uma região que medeia a tomada de decisão que envolvem riscos. Além disso, é considerado essencial para a memória de trabalho e a retenção de informações relevantes para uma tarefa futura (13, 49, 50). Em roedores, o dLPFC demonstrou participar de funções como a representação de regras, controle de respostas, controle de impulsos, atenção e mudança de estratégias (50).

1.4.2.2 Córtex cingulado anterior (ACC)

O córtex cingulado anterior é compreendido como uma região de integração de informações viscerais e emocionais, além de estar envolvida na regulação dos afetos. Além

disso, é peça-chave da experiência emocional consciente. É dividida didaticamente em uma região dorsal (cognitiva) e ventral (“afetiva”), baseada em estudos de neuroimagem funcional (38, 51, 52). Em indivíduos poliusuários de drogas, há redução volumétrica nessa região, refletindo em redução nas respostas cognitivas esperadas (53). Em usuários de cocaína, há aumento da conectividade entre o ACC e o hipocampo durante a exposição a paradigmas com pistas relacionadas à droga (54).

1.4.3 O sistema límbico

James Papez, em 1937, propôs um modelo de mecanismo das emoções, o circuito de Papez (55). Anos mais tarde, Paul D. MacLean’s cunhou o termo sistema límbico (SL), que tem como principais funções o controle de sensações e emoções, tais como: olfato, apetite, sexo, sono, medo e raiva, além de ter participação na motivação e comportamentos ligados à recaídas (56). Até hoje, não há total consenso sobre quais as estruturas formam o SL, mas de forma geral, a composição neurofuncional é: hipocampo, parahipocampo, giro do cíngulo, amígdala, hipotálamo e área septal (38, 55-57).

1.4.3.1 Amígdala ou corpos amigdalóides

Identificada por Karl Burdach no início do século 19, a amígdala é uma estrutura em forma de amêndoa localizada dentro do lobo temporal medial, dividida em pelo menos 13 subnúcleos distintos; os mais claramente definidos são a amígdala basolateral (BLA), a amígdala lateral (LA) e a amígdala central (58). A CeA conecta a amígdala própria com a amígdala estendida, localizada entre a amígdala e o núcleo *accumbens* (NAc). A amígdala estendida é composta pelo núcleo da *stria terminalis* (BNST), bem como interliga núcleos como a substância

interna dorsal. Encontra-se na extremidade anterior da formação do hipocampo e na ponta anterior do chifre inferior do ventrículo lateral, que faz parte da superfície do uncus (36-38, 56).

A BLA consiste em neurônios principais glutamatérgicos e neurônios inibitórios. Os neurônios da CeA são principalmente GABAérgicos. Uma bainha interligada de neurônios GABAérgicos, denominada células intercaladas, também é encontrada interposta entre a BLA e aCeA, fornecendo uma importante fonte de inibição cerebral (59).

Funções primárias da amígdala incluem aprendizagem e regulação emocional, formação de memórias e processamento de recompensas. Ademais, está implicada também comportamentos de medo sustentado, ansiedade e medo (36, 56, 57).

Estudos de neuroimagem e estudos em modelos animais evidenciam o papel da amígdala nos TUSP. Está implicada no processo de aprendizagem associativa para agentes reforçadores e respostas condicionadas (60). Ela é parte de um circuito corticolímbico que medeia tanto a aquisição quanto a expressão de condicionamento que desempenha um papel crítico na recaída no comportamento de busca de drogas (56, 61).

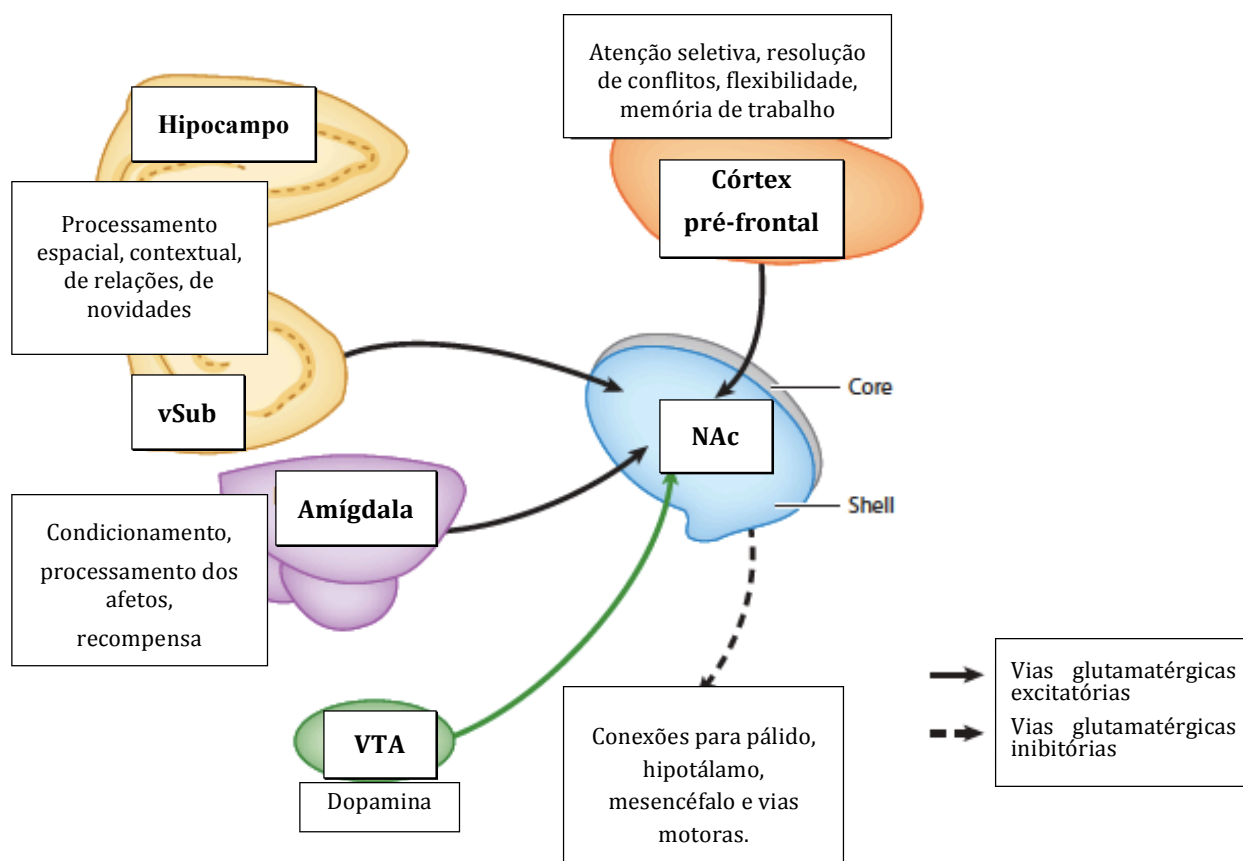
1.4.3.2 Hipocampo

O hipocampo é uma das estruturas mais estudadas do cérebro. Está localizado no interior do lobo temporal medial, e seu nome deriva de seu formato que, em cortes coronais, se assemelha a um cavalo-marinho (do grego *hippos* = cavalo, *kampi* = curva). O hipocampo é constituído de um córtex muito antigo, arquicórtex, do tipo allocórtex. Projeta-se para o corpo mamilar e área septal através de um feixe compacto de fibras, o fórnix. Este é a principal via eferente do hipocampo e conecta várias regiões do sistema límbico, incluindo o núcleo septal, o núcleo *accumbens*, tálamo e giro do cíngulo (37, 62, 63).

Estudos de biologia molecular, comportamentais e de neuroimagem atribuem ao hipocampo funções de memória e orientação espacial, reconhecimento, além dos processos de regulação das emoções – e por isso é uma das regiões centrais do sistema límbico (63).

A exposição inicial a estimulantes (por exemplo, cocaína, nicotina e anfetamina) e álcool podem aumentar a função e performance do hipocampo e, portanto, a formação de associações e mudança de humor que contribuem para o desenvolvimento das adições. De acordo com a hipótese de auto-medicação, a retirada ou abstinência de estimulantes, etanol e *cannabis* resulta em prejuízos de aprendizado e memória dependentes do hipocampo. Com isso, uma tentativa de aliviar esses déficits pode contribuir para a recaída no uso de drogas (64).

Figura 3. Resumo das estruturas corticais, límbicas e dopaminérgicas, principais funções cognitivas e suas interações. NAc, núcleo *accumbens*; vSub, *subiculum*; VTA, área tegmentar ventral. Adaptado de Floresco, 2015.



1.5 Neuroadaptação aos efeitos das substâncias psicoativas

Mesmo nos dias de hoje, ainda se discute se o uso de SPAs envolve uma escolha de vida ou uma vulnerabilidade biológica. Avanços das neurociências identificam os TUSP como uma doença crônica cerebral, com fortes componentes genéticos, comportamentais, socioculturais e neurodesenvolvimentais (65, 66). O documento final da Sessão Especial da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre os Problemas Mundiais Relacionados a Drogas de 2016 (UNGASS), reconheceu e reforçou os Transtornos Aditivos como transtornos complexos e multifatoriais, preveníveis e tratáveis (67, 68).

Os TUSP são caracterizados por compulsão em conseguir e usar a droga, perda de controle, surgimento de estados emocionais negativos (disforia, irritabilidade, ansiedade) e envolvem elementos de impulsividade e compulsão. Evidências pré-clínicas e clínicas sugerem que os TUSP apresentam sucessivas neuroadaptações, com modificações nas respostas emocionais fisiológicas e ruptura na homeostase. Como resultado, um uso agudo e impulsivo pode se tornar compulsivo e, assim, desenvolver o uso crônico, fissura, tolerância e recaída (69-72).

A adição a substâncias psicoativas compreende uma desregulação de circuitos motivacionais causados por incentivos exagerados e formação de hábitos, déficits no sistema de recompensa e comprometimento das funções executivas. Um dos maiores objetivos das pesquisas no campo das adições é compreender as mudanças dos neurocircuitos que medeiam a transição do uso ocasional ou recreativo de SPAs para a perda de controle e o desenvolvimento de TUSP (49, 71). Essa transição é influenciada por aspectos genéticos, desenvolvimentais e

ambientais. Muitos estudos tem demonstrado que as drogas afetam o neurodesenvolvimento, a morfologia cerebral, a neurofisiologia e as funções cerebrais.

Segundo um modelo proposto por Volkow e Koob, os TUSP podem ser conceitualizados como um ciclo de três estágios que avançam ao longo do tempo e que envolvem mudanças neuroplásticas nos sistemas de recompensa cerebral, de estresse e de funções executivas (Figuras 7 e 8): 1) *binge/intoxicação*, 2) *abstinência/afetos negativos* e 3) *preocupação/antecipação* (*craving* ou *fissura*) (49, 66, 73-75). Tal conceito é derivado de um conjunto de estudos de modelos animais, de biologia molecular, de neuroimagem e de testes neuropsicológicos, os quais juntos oferecem uma nova visão de neuroprogressão quando se trata de transtornos graves por uso drogas. O enfoque atual é compreender as alterações neuroadaptativas do uso crônico de SPAs e que resultam em recaída, abstinência e perpetuação do comportamento de busca e uso contínuo de drogas. É importante ressaltar que os três estágios estão assim divididos apenas por questões didáticas; eles ocorrem de forma simultânea e estão interrelacionados (Figura 4 e 5).

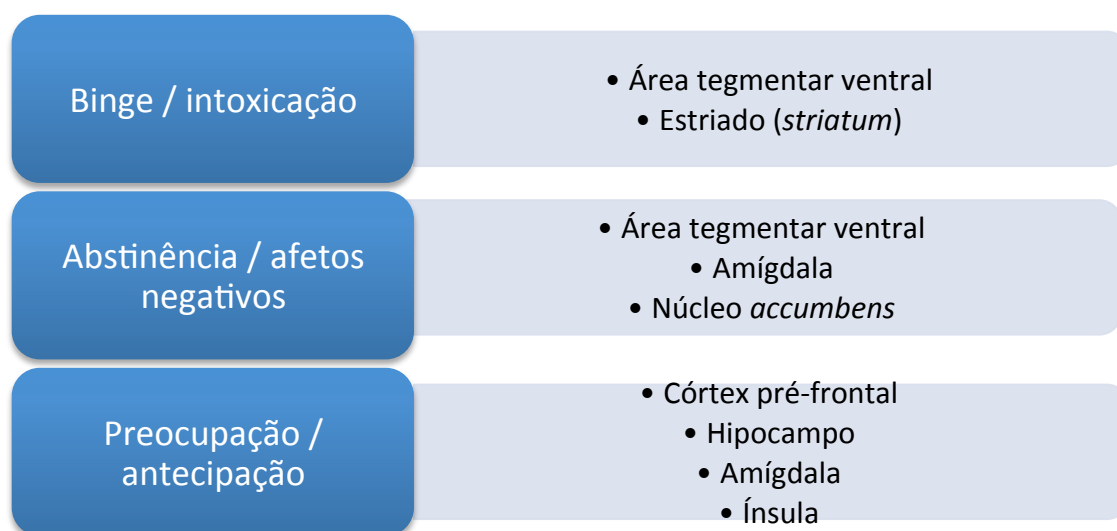


Figura 4. Estágios dos neurocircuitos das adições. Adaptado de Volkow e Koob, 2016.

Os mecanismos envolvidos em cada um dos três estágios podem ser entendidos como domínios, com enfoque em circuitos cerebrais específicos, e com mudanças moleculares, químicas e anatômicas durante a transição entre o uso eventual e a dependência (61, 70) (Figura 6). Os estágios interagem entre si e tornam-se mais intensos à medida em que o consumo de SPAs aumenta. Juntos, estes domínios podem explicar como tais alterações persistem e criam vulnerabilidade à recaída (73). Quando se trata especificamente de sujeitos usuários de estimulantes, como cocaína e anfetamínicos, há estudos demonstrando alterações de volume cerebral em estruturas relacionadas ao modelo dos estágios das adições (76, 77).

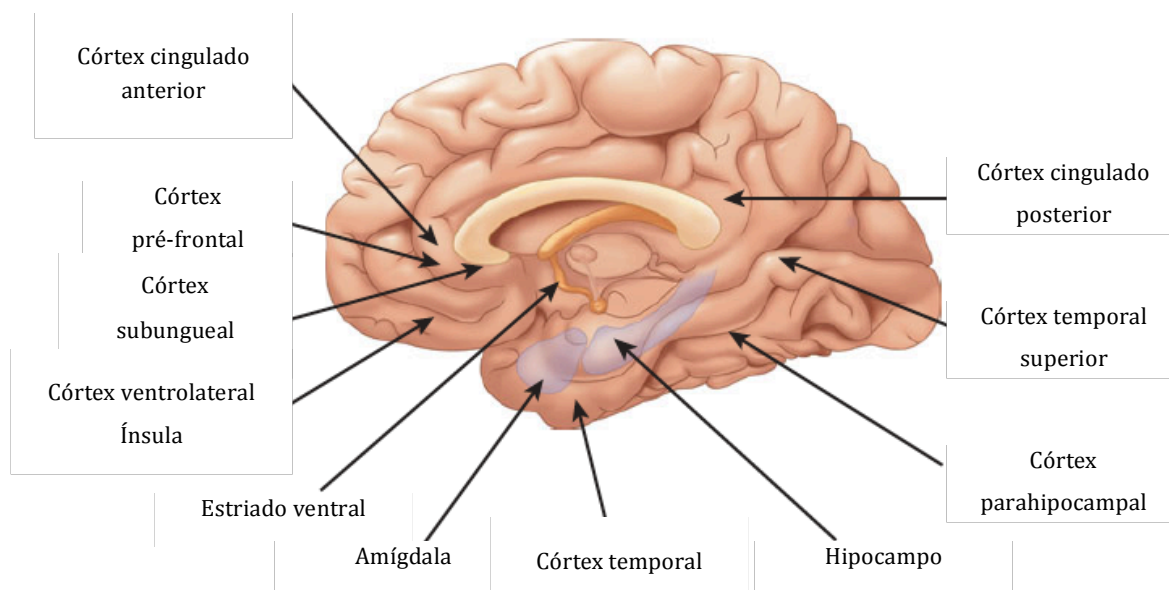


Figura 5. Estruturas cerebrais que participam do Modelo de Neurocircuitos das Adições. Adaptado de Machado, 2003.

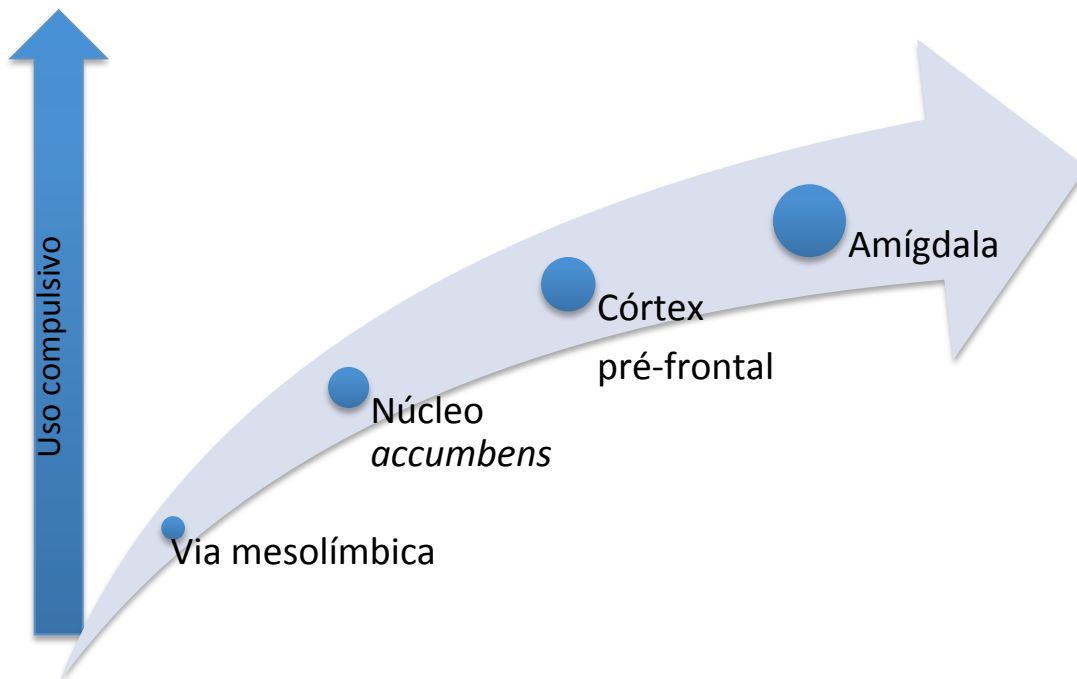


Figura 6. Mudanças neuroadaptativas que contribuem para a neuroplasticidade causada pelo uso compulsivo de drogas. Num estágio inicial, o uso agudo aumenta a excitabilidade da via mesolímbica dopaminérgica. Após, a ativação da dopamina aumenta a excitabilidade no estriado ventral (núcleo *accumbens*). O estriado dorsal parece contribuir para a criação de hábitos e automação do comportamento compulsivo. À medida que o uso se torna crônico, a passagem para a adicção envolve perda de funções no córtex pré-frontal, que controla as funções executivas e a tomada de decisão. Por fim, há modificações no sistema de estresse cerebral (amígdala), aumentando o reforço negativo das substâncias psicoativas.

1.5.1 *Binge* / intoxicação

Na maioria dos casos de desenvolvimento de um transtorno por uso de substâncias, o início do uso foi motivado pelos seus efeitos hedônicos. Além disso, há a pressão por grupos sociais ou ainda o uso pelas propriedades terapêuticas (por exemplo, analgesia, estimulante, sedativo).

As drogas de abuso ativam os sistema de recompensa cerebral, que é formado por vias dopaminérgicas mesocorticoestriatais, que aumentam a concentração de dopamina extracelular. Inclui entradas e saídas neurais do prosencéfalo, que ativam também outros neurotransmissores além da dopamina, como GABA, glutamato, serotonina, noradrenalina, acetilcolina e sistema endocanabinóide (66, 69, 73, 75, 78).

Neurônios dopaminérgicos localizados na área tegmental ventral (VTA) e projetados para o núcleo *accumbens* (NAc) possuem um papel-chave no processamento de estímulos relacionados com a recompensa. Quando em homeostase, estes circuitos atuam no controle inibitório, tomada de decisão, recompensa, motivação e circuitos de memória. Esses circuitos também interagem com os relacionados com a regulação do humor e estresse (que envolvem amígdala, hipotálamo e habênula) e interocepção (que envolve a ínsula e ACC) (49, 79, 80) (Figura 7). Todas as SPAs, quando administradas agudamente, diminuem os limiares de estimulação do sistema de recompensa. Já quando ocorre o uso crônico, há um aumento destes limiares, especialmente durante a abstinência (43, 49, 70).

É importante salientar que o reforço principal quando do uso de SPAs ocorre no NAc, com múltiplos *inputs* de ativação de circuitos de reforço e recompensa (80). Por outro lado, o estriado dorsal não parece ser ativado no uso agudo, mas tem um papel no comportamento de busca da droga. Há estudos evidenciando que, em modelos animais, lesões no NAc diminuíram a busca por cocaína, sugerindo que o estriado tem um componente de gratificação e recompensa (81). Pesquisas em neuroimagem funcional evidenciam o aumento de dopamina no estriado, incluindo o NAc. Em um estudo de fMRI em usuários de cocaína evidenciou-se que, durante a administração aguda da droga, a atividade do NAc estava inversamente correlacionado com sensações prazerosas. As rápidas mudanças na concentração da DA estão associadas com a

percepção subjetiva de recompensa, e a longo prazo são responsáveis pelas alterações plásticas do cérebro. Mesmo com um período prolongado de abstinência, já se sabe que há sensibilização persistente de sinapses excitatórias no NAc (82).

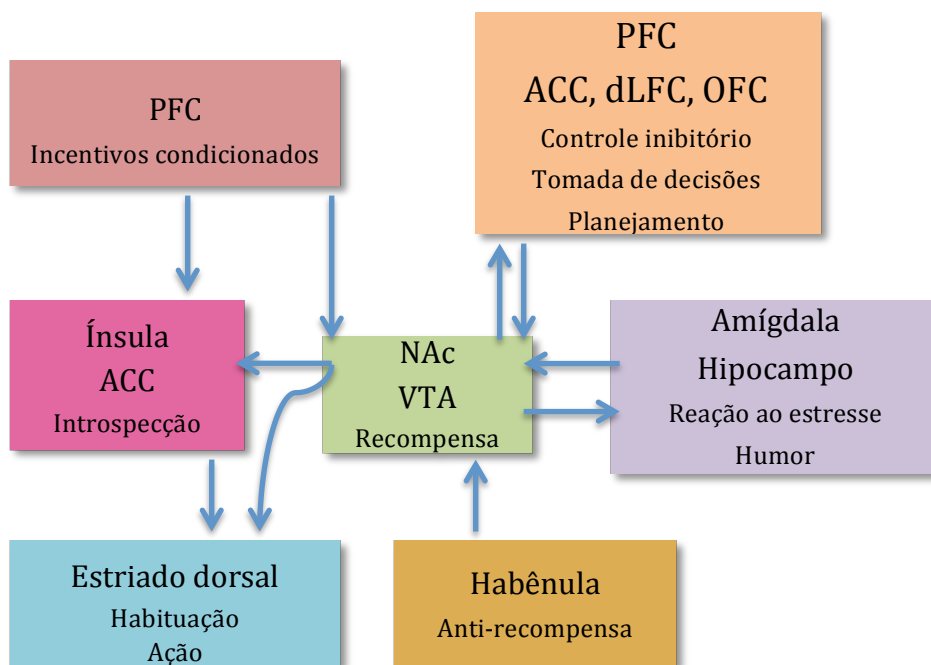


Figura 7. Neurocircuito das Adições. Este modelo propõe que o aumento da expectativa em utilizar a droga modifica os circuitos de controle (recompensa, motivação e memória), favorecendo um ciclo de feedback positivo que inicia com o consumo da substância. Tais circuitos também interagem com aqueles envolvidos na regulação do humor, reatividade ao estresse (que inclui amígdala, hipotálamo e habênula), e interocepção (ínsula, ACC). NAc, núcleo accumbens; VTA, área tgmentar ventral; PFC, córtex pré-frontal; OFC, córtex orbitofrontal; ACC, córtex cingulado anterior; dLPFC, córtex pré-frontal dorsolateral. (Adaptado de Volkow e Morales, 2015).

1.5.2 Abstinência / afetos negativos

Este estágio consiste em um conjunto de sinais e sintomas como irritabilidade crônica, sofrimento emocional, ansiedade, mal-estar, disforia, alexitimia, insônia, estados de estresse e perda de motivação. É caracterizada por elevação dos limiares de recompensa durante a abstinência. Acontece após a fase inicial, já com o uso mais frequente ou crônico de SPAs. Persistem efeitos desagradáveis mesmo após a retirada da droga. Há mudanças no padrão de neurotransmissão, com diminuição das sinapses dopaminérgicas e serotoninérgicas no NAc. Também ocorre aumento da resposta de receptores opióides, diminuição do GABA e aumento de transmissão de glutamato. A síndrome de retirada dos psicoestimulantes cursa com sintomas de fadiga, humor deprimido e lentificação psicomotora, efeitos estes decorrentes do declínio da função dopaminérgica (49, 66, 73, 75).

Esta fase também envolve uma neuroadaptação dos sistemas regulatórios, como o da modulação do estresse. Há ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com aumento de liberação do fator de liberação da corticotrofina (CRF) (83) e noradrenalina na amígdala, concomitantemente com elevação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticosterona, contribuindo para o surgimento de estados emocionais negativos e abstinência prolongada (Tabela 2). Cria-se, assim, um sistema de “anti-recompensa”, que atua para limitar o funcionamento do SRC (43, 66, 79).

As SPAs modificam as respostas a estímulos neutros, através de sensibilização neural. Tal fenômeno é denominado reforço condicionado, e ocorre quando tais estímulos neutros se fortalecem através de um reforçador. Sendo assim, gera-se o comportamento de busca da droga mesmo que ela tenha efeitos negativos ou sintomas de abstinência causados pelo seu uso. Essas alterações ocorrem através da modificação da sinalização dopaminérgica do estriado ventral e amígdala (49, 70, 74, 75, 84). Para exemplificar, a ativação da amígdala em um estudo de fMRI

em usuários de cocaína estava correlacionada com alterações em paradigmas com pistas afetivas, sexuais e relacionadas à droga, evidenciando alterações a nível de sistema límbico (85).

Binge / intoxicação	
Dopamina	Aumento
Peptídeos opióides	Aumento
GABA	Aumento
Acetilcolina	Aumento
Abstinência / estados negativos	
CRF	Aumento
Noradrenalina	Aumento
Dopamina	Redução
Serotonina	Redução
Endocanabinóides	Redução
Preocupação / antecipação	
Dopamina	Aumento
Glutamato	Aumento
Serotonina	Aumento
CRF	Aumento

Tabela 2. Neurotransmissores envolvidos no modelo de neurocircuitos da adição e respostas de cada fase. CRF, fator de liberação da corticotrofina ; GABA, ácido gama-aminobutírico. Adaptado de Koob e Volkow, 2016.

1.5.3 Preocupação / antecipação

O terceiro estágio, preocupação / antecipação, é o que define os Transtornos Aditivos como uma doença crônica que cursa com recaídas. É uma fase na qual o comportamento de busca à droga resurge após a abstinência, e atualmente é o principal foco dos estudos no campo das adições, principalmente no que tange à identificação de mecanismos neurobiológicos da recaída e desenvolvimento de alternativas de tratamento (Figura 8). A diminuição da função do

córtex pré-frontal leva a uma incapacidade em equilibrar o forte desejo em usar a droga com a vontade de se abster, desencadeando o ciclo dos Transtornos Aditivos (49, 61, 73, 78).

O controle executivo é primordial para manter o comportamento dirigido a um objetivo e a flexibilidade das associações de estímulo e resposta. Em modelos animais, o córtex pré-frontal envia projeções glutamatérgicas a neurônios do sistema mesocortical na VTA, exercendo ativação dopaminérgica reversa no PFC (86). O mesmo estímulo glutamatérgico ao estriado ventral modula o eixo estriatal-talamocortical. Assim, o córtex pré-frontal é a estrutura que regula o comportamento condicionado (47).

Já em humanos, a fissura (ou *craving*) parece ativar os mesmos circuitos cerebrais. Estudos com neuroimagem funcional mostram participação do dLPFC, ACC e OFC quando se avalia o momento de desejo intenso por cocaína (87). Há redução de função executiva que interfere na tomada de decisão, controle inibitório, informação espacial e memória de trabalho. Aqui também há o envolvimento de neurotransmissão GABAérgica. Além disso, Bjork e colaboradores mostraram que os volumes do dLPFC estavam inversamente correlacionados com preferências por gratificação imediata, avaliados através de testes de tomada de decisão (88). Isso comprova uma característica clínica marcada dos usuários de substâncias psicoativas, que é a inabilidade em adiar gratificações ou recompensas. Ademais, Bartzokis et al avaliaram a relação entre volumes cerebrais e idade em uma coorte de usuários de cocaína e anfetamina. Eles mostraram que ambos os grupos cursaram com diminuição em estruturas corticais de substância cinzenta ao longo do seguimento (89).

A ínsula (área adicional cortical, considerada o quinto lobo, situada profundamente ao sulco lateral) (37), é uma região também ativada durante a fissura, porém de forma diferente das demais, possivelmente devido a diferentes processos de neurotransmissão (90).

Há evidências de piores prognósticos de tratamento em pacientes usuários de cocaína com prejuízo de funções executivas mediadas pelo hipocampo, alterações como redução de performance em testes que envolvem atenção, reconhecimento e flexibilidade cognitiva (91). Em ratos, a auto-administração de cocaína já condicionada causa prejuízo da neurogênese no hipocampo, reforçando assim a importância desta região no entendimento das fases tardias das adições (92).

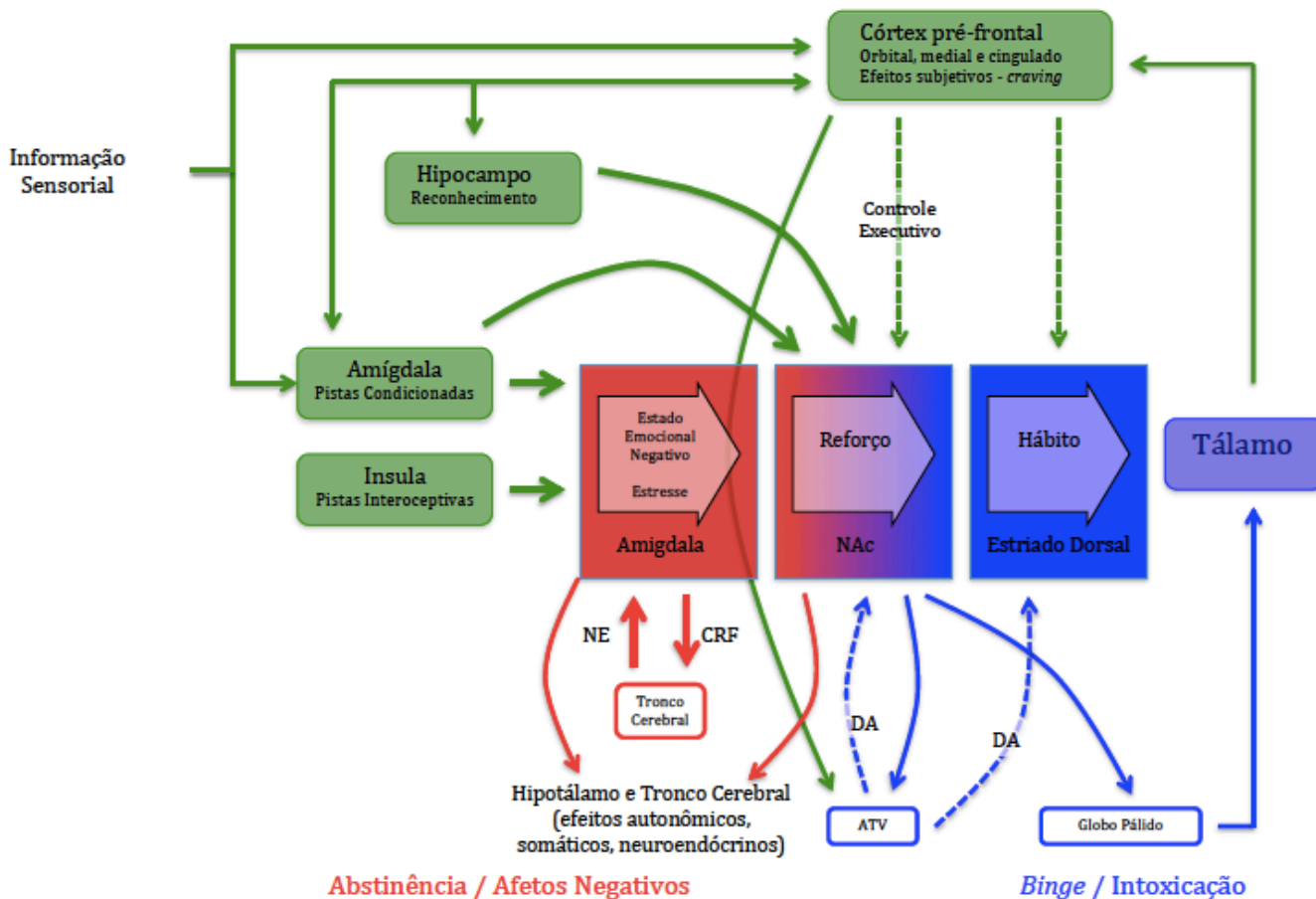
Preocupação / Antecipação *Craving*

Figura 8. Esquema representativo das neuroadaptações nos circuitos cerebrais para cada um dos três estágios. Adaptado de Koob e Volkow, 2010.

1.6 Resumo dos estudos de neuroimagem em usuários de cocaína

Diversos estudos utilizando Ressonância Magnética, PET e SPECT examinaram a relação entre alterações cerebrais e o uso crônico de cocaína (77). Entretanto, existe grande heterogeneidade das amostras estudadas (usuários de cocaína e crack, dias de abstinência muito amplos, nem sempre na mesma fase de tratamento e/ou motivação).

A comparação entre os estudos é limitada em razão das diferentes metodologias de aquisição das imagens (por exemplo, modelos de equipamentos utilizados, *softwares* para reconstrução e interpretação dos resultados). De forma geral, os resultados se concentram em alterações cerebrais relacionadas ao uso crônico. Entretanto, apesar da variabilidade citada anteriormente, há certa recorrência dos achados: redução de córtex pré-frontal em quase todos os estudos, alterações de volume do estriado, diferentes resultados sobre hipocampo e amígdala. Além disso, a redução de volumes em usuários de cocaína se mostrou mais frequente do que em usuários de anfetamínicos (77). A seguir, segue um resumo da literatura científica acerca das modificações de volumes, conectividade ou densidade cerebrais utilizando exames de neuroimagem.

Tabela 3. Estudos de volumes, conectividade e densidades cerebrais utilizando neuroimagem em usuários ativos ou abstinente de cocaína e crack. vmPFC, córtex pré-frontal ventromedial; avPFC, córtex pré-frontal anteroventral; ACC, córtex cingulado anterior; OFC, córtex orbitofrontal; dlPFC, córtex pré-frontal dorsolateral; PFC, córtex pré-frontal; TP, transtorno de personalidade. *Os casos variam entre os estudos, entre usuários de cocaína, cocaína + anfetamina ou somente anfetamina.

Artigo	Amostra (n)*	Status de uso da droga	Média de idade (anos)	Resultados de alteração cerebral
Liu et al (1998) (93)	23 casos 14 controles	> 15 dias abstinente	33,5	↓ pré-frontal
DiScaflani et al (1998) (94)	19 cocaína 28 cocaína + álcool 19 controles	Média 72 dias abstinente	39.2	Sem diferença
DiScaflani et al (1998) (95)	19 cocaína 18 cocaína + álcool 18 controles	Média 69 dias abstinente	38.7	Sem diferença
Bartzokis et al (2000) (89)	10 casos 16 controles	Não declarado	31.4	↓ lobo temporal
Jacobsen et al (2001) (96)	27 casos 16 controles	Média 13 dias abstinente	34.8	Sem diferenças na amígdala, hipocampo ou vol intracraniano
Jacobsen et al (2001) (97)	25 casos 20 controles	Média 15 dias abstinente	35.6	↑ putamen e caudado
O'Neill et al (2001) (98)	8 cocaína 17 cocaína + álcool 12 álcool 13 controles	Média 131 dias abstinente	41.8	↓ PFC, córtex temporal, cerebelo, ↑ córtex occipital
Bartzokis et al (2002) (99)	37 casos 52 controles	Uso atual	37.5	Sem diferenças
Franklin et al (2002) (100)	13 casos 16 controles	Uso atual	42	↓ vmPFC, avPFC, ACC, insula e cortex temporal superior
Fein et al (2002)	17 cocaína			↓ PFC

(48)	29 cocaína/crack e álcool 20 controles	Média 42 dias abstinente	39	(Ctr > Crack = Crack+Alcool)
Matochik et al (2003) (101)	14 casos 11 controles	20 dias abstinente	36.3	↓ córtex frontal subgenua e perigenual, OFC medial e lateral, giro do cíngulo medial e dorsal
Makris et al (2004) (102)	27 casos 27 controles	Uso atual	33.9	↓ amígdala
Martinez et al (2004) (103)	17 casos 17 controles	Uso atual	38.7	Tendência a significância em ↓ estriado ventral e ↑ estriado dorsal
Sim et al (2007) (104)	40 casos 41 controles	Uso atual	41.4	↓ córtex pré-motor, cortex frontal anterior direito, córtex temporal, tálamo direito e cerebelo
Lim et al (105) (106)	21 casos 21 controles	> 4 dias abstinente	40.9	Tendência à significância em ↓ córtex frontal inferior
Tanabe et al (2009) (107)	19 poliabuso 17 cocaína) 20 controles	60 dias	35	↓ OFC medial
Narayana et al (2010) (108)	34 casos 36 controles	Uso atual	41	Sem diferenças
Alia-Klein et al (2011) (109)	40 casos 42 controles	Uso atual	45	↓ córtex orbital e dlPFC, córtex temporal e hipocampo
Barros- Loscertales et al (2011) (40)	20 casos 16 controles	> 2 dias abstinente	33.3	↓ estriado e giro supramarginal
Ersche et al (2011) (110)	60 casos 60 controles	Uso atual	32.5	↓ córtex temporoparietal, cerebelar, insular, cíngulo e OFC
Ersche et al (2012) (111)	47 casos 50 controles	Uso atual	34.5	↑ putamen e amígdala, ↓ ínsula, fissura posterior, vmPFC, cortex medial orbital e medial occipital
Moreno-López et al (2012)	38 casos 38 controles	> 30 dias abstinente	29.5	↓ OFC, lobo frontal inferior direito, ínsula, amígdala, parahipocampo,

(112)				lobo temporal, caudado e ACC.
Moreno-López (2014) (113)	17 casos 17 casos com TP cluster B 12 casos com TP cluster C	> 15 dias abstinente	34.5	Prontidão para mudança estava relacionada com volumes do vmPFC, ACC, caudado e putamen e os TP
Moreno-López et al (2015) (114)	20 casos 21 controles	> 15 dias abstinente	34.6	↓ cerebelo
HU et al (2015) (115)	56 casos 56 controles	Uso atual	39.8	↑ conectividade fronto-estriatal, ↓ estriado, cingulado, hipocampo, amígdala e insula
Parvaz et al (2016) (116)	19 casos 12 controles	Abstinentes na baseline e em tratamento após 6 meses	42.5	↑ (recuperação) vmPFC e giro inferior frontal esquerdo após 6 meses

Por fim, há um movimento no Brasil no entendimento e enfrentamento do uso de substâncias psicoativas, em especial ao crack. Entretanto, as políticas atuais estão baseadas em intervenções já conhecidas de outras drogas, e não levam em consideração as particularidades dessa substância tão complexa e com graves repercussões sociais, psíquicas, culturais e biológicas. As propostas terapêuticas não levam em consideração as evidências científicas dentro dessa temática, o que distancia a pesquisa da prática clínica diária. Há escassez de literatura sobre o impacto cerebral do crack, especialmente sobre a neuroanatomia e suas interações com aspectos neurocognitivos. O modelo de neurocircuitos cerebrais vem, então, como uma possibilidade de entendimento das conexões entre diferentes regiões do encéfalo e o impacto que a droga exerce nesse sistema.

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral da presente tese foi investigar as alterações de volume cerebral, corticais e subcorticais, em usuários de crack, em relação a controles saudáveis.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a associação de variáveis demográficas com os achados de neuroimagem;
- Avaliar a associação dos achados de neuroimagem e os estágios tardios do uso de drogas, de acordo com o modelo de três estágios proposto por Volkow e Koob, em relação a controles saudáveis;
- Investigar se a gravidade da dependência de crack está relacionada às alterações de volume cerebral nos sujeitos de pesquisa, em relação a controles saudáveis.

2.3 Considerações éticas

Todos os participantes foram capazes de entender os instrumentos de pesquisa e também de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, previamente à entrada no estudo. Também tinham a possibilidade de retirar o consentimento e desistir do protocolo a qualquer momento. A identidade dos participantes foi mantida em sigilo durante todas as etapas do estudo, e houve a garantia de que as informações coletadas seriam utilizadas exclusivamente com finalidades científicas. Os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não maleficência, veracidade e confidencialidade foram seguidos.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número 14-0066, e também aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil.

2 ARTIGOS

2.4 Artigo 1

Accumbens volumes are reduced among Crack-Cocaine users.

Silvia Bassani Schuch-Goi, Pedro Domingues Goi, Mariane Bermudez, Leticia Schwanck Fara, Félix Paim Kessler, Flavio Pechansky, Clarissa Severino Gama, Raffael Massuda, Lisia von Diemen.

Publicado na revista: Neuroscience Letters, 2017 (Fator de Impacto - FI: 2,18)

DOI: 10.1016/j.neulet.2017.02.073

2.4.1 Carta de aceite do artigo

27-Feb-2017

Ms. No.: NSL-162270R2

Title: Accumbens volumes are reduced among Crack-Cocaine users
Neuroscience Letters

Dear Dr. Schuch-Goi,

We are pleased to inform you that your manuscript referenced above has been accepted for publication in Neuroscience Letters.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department and work will begin on creation of the proof. If we need any additional information to create the proof, we will let you know. If not, you will be contacted again in the next few days with a request to approve the proof and to complete a number of online forms that are required for publication.

Many thanks for submitting your fine paper to Neuroscience Letters. We look forward to receiving additional papers from you in the future.

When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>.

With kind regards,

David Self
Associate Editor

Accumbens volumes are reduced among Crack-Cocaine users

Silvia Bassani Schuch-Goi¹, Pedro Domingues Goi², Mariane Bermudez¹,
Leticia Schwanck Fara¹, Félix Paim Kessler¹, Flavio Pechansky¹,
Clarissa Severino Gama², Raffael Massuda², Lisia von Diemen¹

1 Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Running head: Accumbens and crack-cocaine users

Word count: 1452

Declarations: The authors report no conflicts of interest.

Contact Author:

Silvia Bassani Schuch-Goi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Center for Drugs and Alcohol Research

Rua Professor Alvaro Alvim, 400 Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brasil

CEP 9420-020 Phone: 55-51-33596471 email: silvia_schuch@yahoo.com

Abstract

Background and aims: The brain reward system is known to be the neuroanatomical basis of addictive behaviors. Systemic, cognitive and functional consequences of crack-cocaine addiction are clinically evident, but the neuroanatomical underpinnings are not yet well understood. We aim to assess the neuroanatomical differences between crack-cocaine patients and paired healthy controls.

Methods: Fifteen crack-cocaine patients recently discharged from the Addiction Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and fifteen controls matched for gender, age, education and handedness were scanned using a Philips Achieva 1.5T MRI equipment. All subjects had negative positive tests at admission and patients had at least 15 days of detoxification. Active neurologic, inflammatory, cardiovascular or systemic comorbidities were excluded. Subcortical structure volumes were determined using Freesurfer v5.1.

Results: Controls had greater volumes in the left accumbens ($t=3.604$, $df=28$, $p=0.001$) compared to patients (Figure 1). Right accumbens volumes were also greater in controls ($t=2.098$, $df=28$, $p=0.045$). Groups did not differ regarding intracranial volumes ($p=0.514$).

Conclusions: This preliminary and innovative data on crack-cocaine dependence suggests that there is a volumetric reduction of the accumbens, a region that has a significant role in motivation, pleasure, reward and reinforcement learning, and it could play a central role in the pathophysiology of this drug addiction. Therefore, these findings may contribute to understand some behavioral and cognitive deficits in this population.

Key words: crack-cocaine, accumbens, neuroimaging, freesurfer

Introduction

Crack-cocaine addiction is a chronic, relapsing, brain disorder characterized by compulsive drug seeking and drug taking behavior. It is a more potent form of cocaine than inhaled cocaine itself, which results in rapid and powerful stimulant effects on central nervous system when smoked [1]. This effect is achieved mainly because crack-cocaine produces higher and faster peak plasma concentrations than inhaled cocaine [2], thus, leading to more serious systemic and behavioral consequences. Cocaine exerts its reinforcing and early neuroadaptive effects by inhibiting the dopamine transporter, leading to a significant increase in extracellular mesolimbic dopamine [3, 4].

Structural neuroimaging techniques revealed smaller cortical and subcortical areas in cocaine users than in controls [5-8]. Neuroimaging studies in cocaine users point out lower striatum volumes and abnormal function in the reward system when compared to controls [6, 8, 9].

The striatum is the primary input nucleus of the basal ganglia, a network of brain structures that integrate sensory and motivational information, and use it to guide the selection of goal-directed behaviors [10]. The nucleus accumbens (NAcc) is a small ventromedial sector (called ventral striatum) in the rostral striatum, that receives inputs from specific cortical regions [11]. Extensive preclinical literature suggests that the NAcc plays an important role in cocaine addiction [8, 10].

While changes on cortical and subcortical structures have been reported in cocaine addiction and other stimulant drugs, evidence from affected volumes and neural mechanisms of crack-cocaine addiction are still incompletely understood. Also, considering the pharmacological (toxicokinetic and toxicodynamic) differences between crack-cocaine and inhaled cocaine, the

effect on brain tissue may be distinct. We hypothesize that they can act unequally on the brain, having distinct neuroanatomical repercussion, according to their pattern of affinity to neural tissue.

The main objective of the present study was to investigate alterations in subcortical volumes in crack-cocaine users (CCUs). We tested the hypothesis that CCUs have altered striatal volumes when compared with healthy controls (HCs).

Methods

Thirty subjects were enrolled to this study protocol. The case-control design included fifteen crack-cocaine patients recently discharged from the Addiction Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and fifteen healthy controls matched for gender, age, education and handedness.

Inclusion criteria for patients were: 1) fulfilling DSM-IV criteria for cocaine dependence; 2) 18-60 years old; 3) having positive urine tests for cocaine at hospital admission; 4) having at least 15 days of inpatient detoxification. Active neurologic, inflammatory, cardiovascular or systemic comorbidities were excluded. All patients received pharmacological treatment by their psychiatrist according to clinical protocols. The SCID-I were administered to confirm diagnosis. The control group consisted of healthy volunteers who had no current or previous history as well as no first-degree family history of a major psychiatric disorder, including dementia or mental retardation assessed by the non-patient version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Written informed consent was obtained from all subjects the study protocol was approved by the HCPA ethics committee under code 14-0066.

Drug use pattern and sociodemographic data were assessed using the Addiction Severity Index - 6th Version (ASI-6), validated for Brazilian Portuguese. Clinical outcome was assessed through the medical records.

Magnetic resonance imaging (MRI) data were obtained in a Philips Achieva 1.5 Tesla scanner (Amsterdam, the Netherlands). T1 high resolution sagittal 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) were acquired with NEX=1, image matrix=256 x 232, flip angle=8 degrees, echo time=4 ms, repetition time=8.63 ms and voxel size 1 x 1 x 1 mm³ yielding 160 slices. The cortical and subcortical volumetric segmentations were performed with the Freesurfer image analysis suite v.5.3.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Previous studies have shown that subcortical segmentations performed by Freesurfer are reliable when compared to a manual segmentation [12]. All images were processed and checked by the same researcher.

The Kolmogorov-Smirnov test was used to check normality of distribution. Demographic and clinical characteristics were analyzed using chi-square and T-test. Descriptive analyses are presented as mean (standard deviation) and p-values < 0.05 were considered significant (significance are indicated by italics).

Results

Groups did not differ regarding age, gender (all subjects were males), education, marital status and occupation (Table 1). All variables in the sample had normal distribution.

Controls had greater volumes in the left accumbens ($t=3.604$, $df=28$, $p=0.001$) compared to patients (Figure 1). Right accumbens volumes were also greater in controls, and had near-significant differences between groups ($t=2.098$, $df=28$, $p=0.045$). Groups did not differ

regarding intracranial volumes ($p=0.514$).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to examine subcortical volumes in crack-cocaine users compared to matched controls. NAcc volumes were decreased in patients with crack-cocaine addiction, right and left sides. There is a lack of neuroimaging studies that assess different presentations of cocaine, and those that exist, ordinarily end up grouping them in a single pharmacological set.

Breiter was one of the first to document the effects of acute cocaine administration in NAcc/striatum and cortical areas [13]. Recently, other studies have already shown abnormalities in striatal brain regions in stimulant drug addiction [14-17]. However, since different ways of cocaine consumption produces different serum levels of the drug (i.e. cocaine plasmatic levels are higher among crack-cocaine users than among inhaled cocaine users), it is possible that they impact differently in the brain as well 2.

Several studies have used structural MRI to examine brain structure in cocaine users but there have been inconsistencies in results across studies. Narayana et al (2010) failed to detect differences in brain regional volumes between cocaine dependences and healthy controls [7]. Those inconsistencies could be explained by the heterogenous samples, different times of crack cocaine exposure, different severity of addiction.

But, NAcc abnormalities are not exclusively found among crack-cocaine addiction. Cannabis exposure was correlated to smaller right ventral striatum [18]. Similarly, in a 3 tesla study, left NAcc volumes were reduced among heroin-addicted patients when compared to healthy controls [19].

Anatomically, the striatum receives both glutamatergic and dopaminergic projections from multiple cortical and midbrain regions, respectively. The ventral striatum (generally including the NAcc, ventral parts of both caudate and putamen) receives major projections from orbitofrontal cortex (OFC), medial prefrontal cortex (mPFC), anterior PFC (aPFC), anterior cingulate cortex (ACC), and temporal and limbic structures. Regarding function, the NAcc along with the mPFC, can be selectively activated by both painful and enjoyable stimuli. Together, imaging data revealed that the brain reward system and particularly the NAcc are crucial in the pathophysiology of drug addiction [20].

The dorsal striatum, which comprises the caudatum and the putamen, is a site of mostly motor functions. The ventral striatum is primarily limbic in function, whereas the dorsal striatum is involved in cognitive processing and sensorimotor integration [21]. Striatum is commonly assessed as a single region in neuroimaging studies on cocaine addiction. However, striatum volumes may differ depending on its segmentation. Moreover, the visualization and segmentation of the NAcc can be a complex task [22].

Neuroimaging, in the same way other fronts of research – such as genetics [4], is helping to improve the understanding about brain structure, function, and neurochemistry related to addictive behavior. This is important because it has the potential impact on treatment development for drug addiction, particularly crack-cocaine users [23]. The specificities of this more potent form of cocaine include shorter periods of abstinence, different patterns of response to psychotherapeutic strategies, worst prognosis, and greater mortality [24-27]. In this sense, the search for novel neuroanatomical underpinnings that could serve as biomarkers for crack-cocaine pathophysiology is extremely important. Not just as evidence for disease progression, but also for designing therapeutic targets.

These results must be interpreted bearing in mind its limitations. First of all, the small number of subjects reduces the power of the study. The exclusive male population can narrow the extrapolation of results. Still, crack-cocaine addiction is more prevalent among men, in a 4:1 proportion [28-30]. Greater samples with both genders could allow other important results to emerge. Besides, anatomical alterations of the accumbens do not necessarily imply that functional alterations are also present. Further studies using functional MRI, spectroscopy, or novel techniques in assessing NAcc neurophysiology should be developed to address this issue.

In the other hand, this homogeneous sample, including patients with active drug use and a formal demanding for hospitalization, helps to brighten the knowledge on real life crack-cocaine effects. Aside from that, this is a population of difficult access and investigation, owing to its social vulnerability, impulsive behaviors and short motivation for treatment.

Conclusion

This preliminary and innovative data on crack-cocaine dependence suggests that there is a volumetric reduction of the NAcc, a region that has a significant role in motivation, pleasure, reward and reinforcement learning. In this way, it could play a central role in the pathophysiology of this drug addiction. Therefore, these findings may contribute to understand some behavioral and cognitive deficits in this population.

Acknowledgements

We acknowledge all participants who took part in the present study, the research assistants who helped in the data collection and Hospital de Clinicas de Porto Alegre for providing the physical structure.

This study was supported by grants from CNPq (Universal 443526/2014-1, Universal 458294/2014-4 and PQ 304442/2014-0) and FIPE/HCPA (14-0066), Brazil. These agencies had no role in the study design, in the acquisition or interpretation of the data, or in writing the report.

References

1. Smart RG. Crack cocaine use: a review of prevalence and adverse effects. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 17 (1991) 1 13-26.
2. Strang J, Edwards G. Cocaine and crack. *Bmj*. 299 (1989) 6695 337-8.
3. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of clinical investigation*. 111 (2003) 10 1444-51.
4. Volkow ND, Baler RD. Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology*. 76 Pt B (2014) 235-49.
5. Lim KO, Wozniak JR, Mueller BA, Franc DT, Specker SM, Rodriguez CP, et al. Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence*. 92 (105) 1-3 164-72.
6. Vaquero L, Camara E, Sampedro F, Perez de Los Cobos J, Batlle F, Fabregas JM, 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. *Addiction biology*. (2016).
7. Narayana PA, Datta S, Tao G, Steinberg JL, Moeller FG. Effect of cocaine on structural changes in brain: MRI volumetry using tensor-based morphometry. *Drug and alcohol dependence*. 111 (2010) 3 191-9.
8. Barros-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Llopis JJ, Belloch V, et al. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. *NeuroImage*. 56 (2011) 3 1021-6.
9. 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. *Biological psychiatry*. 51 (2002) 2 134-42.

10. Kravitz AV, Tomasi D, LeBlanc KH, Baler R, Volkow ND, Bonci A, et al. Cortico-striatal circuits: Novel therapeutic targets for substance use disorders. *Brain research*. 1628 (2015) Pt A 186-98.
11. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 35 (2010) 1 4-26.
12. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 62 (2012) 2 774-81.
13. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. 19 (1997) 3 591-611.
14. Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*. 335 (2012) 6068 601-4.
15. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 26 (2006) 24 6583-8.
16. Duvauchelle CL, Ikegami A, Castaneda E. Conditioned increases in behavioral activity and accumbens dopamine levels produced by intravenous cocaine. *Behavioral neuroscience*. 114 (2000) 6 1156-66.
17. Gu H, Salmeron BJ, Ross TJ, Geng X, Zhan W, Stein EA, et al. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *NeuroImage*. 53 (2010) 2 593-601.
18. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R, Wood PK, Lynskey MT, Heath AC, et al. Shared Predisposition in the Association Between Cannabis Use and Subcortical Brain Structure. *JAMA psychiatry*. 72 (2015) 10 994-1001.
19. Seifert CL, Magon S, Sprenger T, Lang UE, Huber CG, Denier N, et al. Reduced volume of the nucleus accumbens in heroin addiction. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 265 (2015) 8 637-45.

20. Costa VD, Lang PJ, Sabatinelli D, Versace F, Bradley MM. Emotional imagery: assessing pleasure and arousal in the brain's reward circuitry. *Human brain mapping*. 31 (2010) 9 1446-57.
21. Hanlon CA, Wesley MJ, Porrino LJ. Loss of functional specificity in the dorsal striatum of chronic cocaine users. *Drug and alcohol dependence*. 102 (2009) 1-3 88-94.
22. Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol*. 66 (2015) 25-52.
23. Garrison KA, Potenza MN. Neuroimaging and biomarkers in addiction treatment. *Current psychiatry reports*. 16 (2014) 12 513.
24. Kessler F, Woody G, De Boni R, Von Diemen L, Benzano D, Faller S, et al. Evaluation of psychiatric symptoms in cocaine users in the Brazilian public health system: need for data and structure. *Public health*. 122 (105) 12 1349-55.
25. Moreira MM, Barbosa GL, Laranjeira R, Mitsuhiro SS. Alcohol and crack cocaine use in women: a 14-year cross-sectional study. *Journal of addictive diseases*. 33 (2014) 1 9-14.
26. Fischer B, Blanken P, Da Silveira D, Gallassi A, Goldner EM, Rehm J, et al. Effectiveness of secondary prevention and treatment interventions for crack-cocaine abuse: a comprehensive narrative overview of English-language studies. *The International journal on drug policy*. 26 (2015) 4 352-63.
27. Dias AC, Araujo MR, Laranjeira R. Evolution of drug use in a cohort of treated crack cocaine users. *Revista de saude publica*. 45 (2011) 5 938-48.
28. Cruz M, Bertoni N, Bastos FI, Burnett C, Gooch J, Fischer B. Comparing key characteristics of young adult crack users in and out-of-treatment in Rio de Janeiro, Brazil. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*. 9 (2014) 2.
29. Vernaglia TV, Vieira RA, Cruz MS. Crack cocaine users living on the streets - gender characteristics. *Ciencia & saude coletiva*. 20 (2015) 6 1851-9.

30. Moreira MR, Fernandes FM, Ribeiro JM, Franco Neto Tde L. A review of Brazilian scientific output on crack--contributions to the political agenda. *Ciencia & saude coletiva*. 20 (2015) 4 1047-62.

Table 1. Sociodemographic and anatomical characteristics of crack-cocaine users and healthy controls.

	Crack-Cocaine n=15	Controls n=15	<i>p</i>
Age (mean; SD)	34.9 (7.7)	37.2 (13.3)	0.576 ^a
Education (years; SD)	8.5 (2.8)	9.6 (2.4)	0.268 ^a
Marital Status (married)	5	6	0.769 ^b
Occupation (employed)	13	11	0.361 ^b
Handedness (% right)	100	100	
Positive family history of addiction (n)	10		
Positive family history of mood disorders (n)	5		
Lifetime crack-cocaine use (years; mean; SD)	9.2 (4.4)		
Duration of abstinence prior to MRI (days; mean; SD)	37.5 (17.5)		
Left Accumbens volume (mm ³ ; mean; SD)	433.2 (58.1)	522.9 (76.8)	0.001 ^a
Right Accumbens volume (mm ³ ; mean; SD)	467.2 (73.2)	529.9 (89.6)	0.045 ^a
Intracranial volume (mm ³ ; mean; SD)	1604175 (108996)	1626317 (70128)	0.514 ^a

^a T-test

^b Chi-square

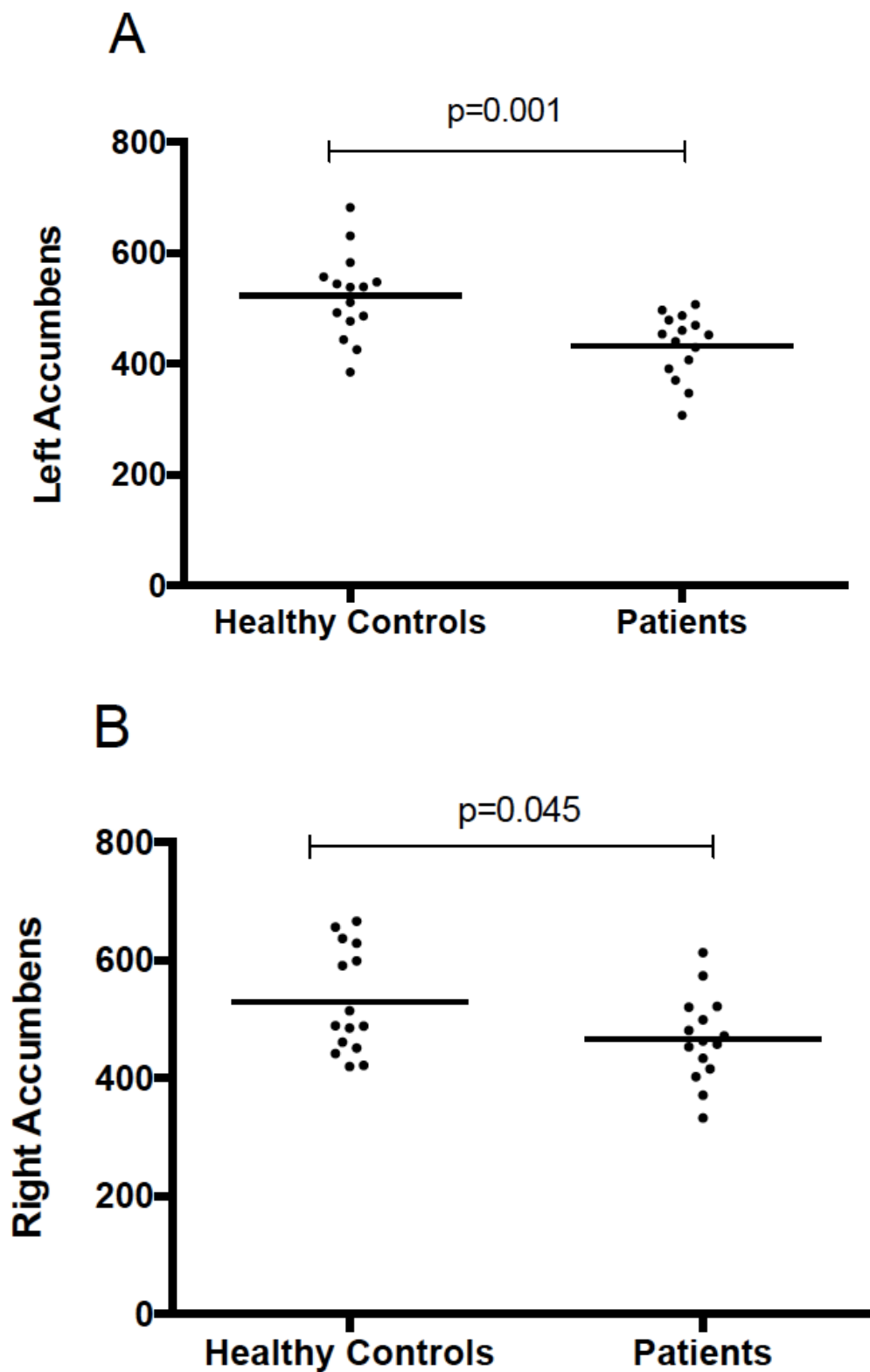


Figure 1. A. Difference in left accumbens volumes between crack-cocaine users and controls. ($t=3.604$, $df=28$, $p=0.001$). B. Difference in right accumbens volumes between crack-cocaine users and controls ($t=2.098$, $df=28$, $p=0.045$).

2.5 Artigo 2

Cortical modifications associated to crack-cocaine addiction and relationship with the brain disease model.

Silvia Bassani Schuch-Goi, Pedro Domingues Goi, Anne Orgler Sordi, Juliana Nichterwitz Scherer, Leticia Czepielewski, Félix Paim Kessler, Flavio Pechansky, Clarissa Severino Gama, Raffael Massuda, Lisia von Diemen.

Submetido na revista: Acta Psychiatrica Scandinavica (FI: 6,79)

2.5.1 Carta de submissão do artigo

24-Jan-2018

Dear Dr Goi

Thank you for submitting your manuscript entitled "Cortical modifications associated to crack-cocaine addiction and relationship with the brain disease model" to the Acta Psychiatrica Scandinavica.

Your manuscript ID is ACP-2018-7203.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/actapsych> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/actapsych>.

Best regards

Acta Psychiatrica Scandinavica Editorial Office

**Cortical modifications associated to crack-cocaine addiction and relationship
with the brain disease model**

Silvia Bassani Schuch-Goi¹, Pedro Domingues Goi², Anne Orgler Sordi¹, Juliana Nichterwitz
Scherer¹, Leticia Czepielewski², Félix Paim Kessler¹, Flavio Pechansky¹,
Clarissa Severino Gama², Raffael Massuda², Lisia von Diemen¹

1 Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul

2 Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul

Word count: 2779

Declarations: The authors report no conflicts of interest.

Contact Author:

Silvia Bassani Schuch-Goi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Center for Drugs and Alcohol Research

Rua Professor Alvaro Alvim, 400 Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brasil

CEP 9420-020 Phone: 55-51-33596471 email: silvia_schuch@yahoo.com

Abstract

Objective: To compare the volume of brain areas involved in the late stages of drug abuse in a sample of crack-cocaine users and in paired controls, and to correlate brain volumes with drug use severity.

Method: Fifteen crack-cocaine users and 15-paired controls were enrolled in this cross-sectional study. Brain region volumes were assessed through magnetic resonance imaging, while sociodemographic and clinical profile were assessed through clinical interviews. The comparison of brain volumes between crack users and controls, as well as the correlation between brain volumes and drug use severity were performed using analysis of covariance test.

Results: Crack users presented smaller amygdala ($F(1,28) = 5.885, p = 0.023$) and Dorsolateral Prefrontal Cortex ($F(1,28) = 5.474, p = 0.027$) volumes than controls. There was a trend of significant differences between groups for the Anterior Cingulate Cortex ($F(1,28) = 3.992, p = 0.056$) and Hippocampus ($F(1,28) = 3.535, p = 0.071$). No correlation was found among brain structural volumes and drug use severity variables.

Conclusion: These results corroborate the stages of addiction model proposed by Koob and Volkow, with severe users showing smaller cortical volumes in important brain regions. The identification of brain morphological changes linked to the clinical presentation of addiction could provide essential information about the development, maintenance prognosis of crack-cocaine use disorder.

Introduction

Among 0.3 to 0.4% of the global population has reported to use cocaine. On the other hand, crack-cocaine use rates on global population are unknown, even though it is considered one of the major preferences of street drug users among different countries [1, 2]. Crack-cocaine abuse has called attention for its severity related to craving symptoms and difficulty on treatment adherence, with dropout rates ranging from 30% to 60% [3]. This occurs because this form of cocaine administration produces higher and faster peak of plasma concentration, and therefore a much more powerful effect on dopamine release and dopamine transporter inhibition, what could be related to differences that are clinically evident when we compare crack-cocaine effects to other forms of cocaine administration [4, 5].

In the past decades, evidence has supported the knowledge that addiction is a brain disease. Many studies have shown a variety of neurobiological mechanisms involving neurotransmitters, neurotrophins, peptides and others that attempt to explain the different dimensions of substance use disorders (117) [6]. Pre-clinical and clinical studies have consistently pointed out to specific molecular and functional changes in the brain that are related to repeated drug exposure. Most evidence takes in consideration changes related to a compulsive and impulsive behavior as well as impairment in decision making [7]. Although science has evolved in this particular subject, there is still a lack of information on how to integrate this evidence into a solid model. Thus, it is important to improve knowledge on the neurobiology of addictions.

Volkow and colleagues have proposed a very interesting three-stage model for addiction: 1) binge and intoxication, 2) withdrawal and negative effect, and 3) preoccupation and

anticipation. During the first stage, repeated experiences of reward become related to the stimuli that precede them, leading to associative learning or conditioning cues that fire dopamine cells and start craving symptoms. On the withdrawal and negative effect stage, regular stimuli no longer are able to release normal amount of dopamine, therefore the individual will need a more potent stimuli, like drugs, to have a pleasuring sensation. Those dopamine enhanced effects caused by substances of abuse leads to neurological adaptations in the extended amygdala, resulting in the emergence of negative emotions [9, 10]. On the third stage, we are able to notice impairment on executive processes, indicating neuroadaptations on the prefrontal cortical regions, decreasing the capacity for self-regulation and decision making [8]. For each one of those stages there is specific neuroanatomical circuitry that are intimately connected, interacting with each other. This model is helpful not only to understand the underlying mechanisms of addiction, but also to correlate the patient's characteristics in a clinical setting which brain structures must be considered in order to establish a therapeutic approach.

Considering that SUD is developed throughout adaptations on the reward system, we could identify three major brain structures related to this process, which are the extended amygdala, basal ganglia and prefrontal cortex [7]. But, although there are many common mechanisms related to addiction to different substances, only a few studies evaluated specific alterations in cerebral structures of cocaine users. Data has shown that cocaine abuse is related to abnormalities in both gray and white matter, ventricular enlargement and cerebral atrophy [11, 12]. Franklin et al (2002) demonstrated decreased concentration in gray matter limbic structures [13]. White matter hyperintensities found in cocaine users are associated with demyelination, and more recent studies have correlated duration of use with decrease in brain volume structures [14]. Unfortunately, most of the studies use very heterogeneous samples, making it difficult to

the assess SUD neuroprogression. Therefore there is still a lack of information on how cocaine use severity could be correlated to those neuroimaging findings. Also, there is a shortage of studies on the three-stage model with clinical samples of severe drug addiction populations. Furthermore, the literature regarding specific samples of crack-cocaine users are very incipient, even more when it comes to neuroimaging.

Therefore, the primary objective of this study is to compare brain areas involved in the late stages of drug abuse (prefrontal areas, extended amygdala areas and hippocampal formation, according to the three-stage model) in a sample of crack-cocaine addicted patients and in paired controls. The secondary objective was to correlate the above mentioned brain volumes with patient clinical variables.

Methods

Participants and assessments

Thirty individuals were enrolled in this cross-sectional study: fifteen crack-cocaine addicted patients that completed the detoxification program (> 2 weeks after last drug use) recently discharged from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and fifteen healthy individuals. Patients and controls were paired for age, gender, level of education, and brain laterality, and had a similar socioeconomic background.

Patients had to be 18-60 years old; positive test for cocaine at hospital admission and fulfilling DSM-IV criteria for cocaine dependence. We excluded patients with active inflammatory, cardiovascular, neurologic or systemic comorbidities; intellectual disability; and

subjects that fulfilled criteria for dependence of other drugs. All diagnosis were confirmed by Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I).

Healthy individuals from the same geographical area were selected to compose the control group. They had no current or previous history as well as no first-degree family history of a major psychiatric disorder, including dementia or intellectual disability assessed by the non-patient version of the SCID-I.

With a significance level of 0.05 and statistical power of 80%, a 28-participant estimate for the sample size calculation was performed on WinPepi version 11.32.

All participants completed a structured interview with experienced clinicians that included sociodemographic and clinical aspects. Patients had their drug use pattern assessed using the study protocol. All participants provided written informed consent and the local ethical committee approved all procedures.

Image Acquisition and analysis

Magnetic resonance imaging (MRI) data were obtained in a Philips Achieva 1.5 T scanner (Amsterdam, the Netherlands). T1 high resolution sagittal 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) were acquired with NEX = 1, image matrix = 256×232 , flip angle = 8° , echo time = 4 ms, repetition time = 8.63 ms and voxel size $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ yielding 160 slices. The cortical and subcortical volumetric segmentations were performed with the Freesurfer image analysis suite v.5.3.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). In 2010, Christophe Destrieux proposed a novel parcellation of cortical surface. We analyzed sulci and gyri using Destrieux automatic parcellation in the Freesurfer software, as an internationally

accepted nomenclature for brain areas [15]. All images were processed and checked by the same researcher.

Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) volumes were constructed by grouping Frontal Middle and Frontal Superior gyri. Anterior Cingulate Cortex (ACC) was constructed by grouping Cingulate Anterior gyri and sulci. Orbital Cortex was constructed by grouping Orbital gyri and Frontal Inferior Orbital gyri. Insula, Hippocampus and Amygdala volumes were constructed by grouping right and left volumes of each structure.

Statistical Analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to check normality of distribution. Demographic and clinical characteristics were analyzed using chi-square and T-test. Descriptive analyses are presented as mean (standard deviation) and p-values <0.05 were considered significant (significance are indicated by italics). Our first level of analysis was to test age and intracranial volumes-adjusted differences between groups, an analysis of covariance (ANCOVA). Then, we wanted to check the relationship between brain volume abnormalities in patients with clinical aspects of drug abuse.

Results

Groups did not differ regarding age, education, marital status and occupation (table 1). Subjects were all males and right-handed. All variables analyzed had normal distribution.

Patients had smaller amygdala volumes compared to controls, ($F(1,28) = 5.885, p = 0.023$) (Figure 1). DLPFC was also smaller among crack cocaine patients when compared to controls ($F(1,28) = 5.474, p = 0.027$) (Figure 2). The volumes of the Orbitofrontal Cortex ($F(1,28) = 2.917, p = 0.100$) and Insular Cortex ($F(1,28) = 2.815, p = 0.105$), were similar between groups. There was a trend of significant differences between groups for ACC ($F(1,28) = 3.992, p = 0.056$, mean in patients = 10110mm^3 vs. controls = 9378mm^3) and Hippocampus ($F(1,28) = 3.535, p = 0.071$, mean in patients = 8817mm^3 vs. controls = 8293mm^3). ANCOVA tests were adjusted for age and intracranial volumes.

Among crack-cocaine subjects, volumes of the Amygdala, DLPFC, Orbitofrontal Cortex, Insular Cortex, ACC and Hippocampus were not correlated to clinical variables of severity (years of crack addiction, age of first use, daily number of crack-cocaine rocks, and abstinence duration).

Discussion

The present study showed that crack-cocaine users that recently completed a detoxification program presented smaller amygdala and DLPFC volumes, and a tendency of smaller ACC and Hippocampus volumes when compared to controls. This study corroborates the stages of addiction model proposed by Koob and Volkow [7, 8, 16-18], with severe users showing cortical volume alterations in important brain regions related with SUD development and maintenance. The stages are understood as neurocircuits that function independently, but maintain a feedback system. They are related to executive functions, inhibitory control and negative emotional states. Our findings, therefore, are in accordance to the second and third

stages of withdrawal and negative affect, and preoccupation and anticipation, involved in the concepts of relapse and understanding of SUD as a chronic and complex brain disease.

Both clinical and preclinical studies indicate that the amygdala plays an important role in the drug-related memory that contributes to cue-associative learning and cue-induced relapse [19]. Moreover, according with Koob and Volkow, neurocircuit and functional alterations in amygdala are directly involved in the withdrawal/negative affect stage [7, 8]. Differences found in the amygdala volumes between heavy drug users and healthy controls may reflect reduced cell sizes or density (neuronal or glial), or reduced synaptic density. They also may be a consequence of impaired neurogenesis, neurotoxicity, or individual differences before the onset of substance use [20, 21]. Available data show that amygdala volumes and shapes are altered in cannabis addiction [22]. Morphological volumetric reduction of the amygdala is also found in alcohol dependence [23] and in chronic prescription opioid use [24]. Until the moment, evidence regarding amygdala volumes in cocaine users is still dubious, with some studies reporting reduced volumes and others reporting no differences from controls subjects [25]. Also, samples are often heterogeneous and not specific for crack-cocaine. However, studies evaluating late stages of cocaine users using samples with higher severity of use found reduced volumes of the amygdala when compared to controls [26-28], which are in agreement with the results found here.

Studies that evaluated brain volumes in stimulant dependents also showed that DLPFC, a region implicated in working memory and decision making processes, is reduced [29]. Anatomically, the DLPFC is a division of prefrontal cortex and constitutes the association cortex. Therefore, this structure is central to understand the third stage of addiction - preoccupation and anticipation [7, 8]. There is evidence of deficits in functional activation of

DLPFC in SUD individuals and this is associated with poor inhibitory control and consequently increased impulsivity [30]. Moreover, a review by Goldstein and Volkow [31] had reported grey matter DLPFC decrements in cocaine and other drug users, which were frequently associated with duration and severity of drug use. This review also suggested that the persistence of these structural changes after abstinence could be related with the influence of pre-morbid or stable factors that might predispose drug use. In contrast, Parvaz et al [32] showed recovery of prefrontal cortex gray matter in cocaine users after six months of treatment, corroborating the hypothesis that these alterations are possibly also modulated by the drug use. In our sample, even though patients had been in abstinence for at least two weeks, they present different volumes of DLPFC from controls. The importance of DLPFC in the addiction model is also being confirmed by recent studies showing that DLPFC repetitive transcranial magnetic stimulation have a potential therapeutic role in reducing cocaine and other substances use [33, 34].

Other important regions are the ACC and the hippocampus. The ACC can be splitted in a cognitive dorsal region, and affective ventral region [35, 36]. In SUD, there is volumetric reduction in this structure, with a consequent reduction of the cognitive responses [37]. Among cocaine users, there is also a functional connection enhance between ACC and Hippocampus during clue exposure to drugs [38]. Initial exposure to stimulants (eg, cocaine, nicotine, and amphetamine) and alcohol may increase hippocampal function and performance. A withdrawal or abstinence from stimulants, ethanol and cannabis results in learning disabilities, suggesting that an attempt to alleviate these deficits may contribute to non-drug relapse [39]. There is evidence of worse treatment prognosis in cocaine users with impairment of executive functions mediated by the hippocampus (i.e. attention, recognition and cognitive flexibility) [40]. In our sample, the total hippocampus volume and total ACC volume were larger in the control group

compared to patients, but this difference was just a trend to significance. Nevertheless, these non-significant differences are in line with the altered characteristics proposed by three-stage addiction model.

In general, the great majority of studies that evaluated brain imaging in cocaine users had focused on neurocircuits and functional alterations, especially concerning dopamine transporters and release, cue-induced brain differences, and brain connectivity [7, 16, 41]. In this sense, some studies had reported that some of these molecular alterations could be recovered with drug withdrawal, probably due to brain plasticity mechanisms [7, 42-44]. However, structural changes are possibly associated with more severe addiction stages, and perhaps contribute to a worse recovery and prognosis, biasing neuroplasticity transitions [32, 45, 46]. Regarding morphological alterations, damage can be irreversible. In the present study, brain volumes prior to the exposure to crack-cocaine are not known.

Although several studies had found associations between brain structural volumes and drug use severity, it is possible that no correlation was found here because all individuals presented high and homogeneous levels of severity. Thus, longer longitudinal studies with different stages of addiction during follow-up are necessary. For such a better understanding of the association between volumetric changes, clinical and prognosis variables may be necessary.

The results of this study must be interpreted in face of its limitations and strengths. First, as previously explained, is the size of the sample, which may explain the lack of power to demonstrate differences between groups in some brain regions. However, although small, it has already shown significant differences in important brain regions in the understanding of crack dependence. In addition, this is a cross-sectional study, and data prior to crack-cocaine exposure was not available. It is worth pointing out that the sample consists in severe crack-cocaine users,

who also use alcohol and tobacco, and may not be possible to separate these comorbidities due to the high prevalence of consumption in this population. However, they do not meet criteria for alcohol dependence, but for mild to moderate use and. In this sense, Fein et al. had shown that crack and alcohol concomitant use was not associated with greater prefrontal volume reductions than crack use without alcohol use [47]. In addition, this is an exclusively male sample, but it is in agreement with the prevalence of crack-cocaine in the general population. Studies involving gender differences may certainly contribute to a better understanding of the neuroanatomical alterations of these patients. Longitudinal designs also could help understand whether treatment and / or abstinence can recover compromised regions. Furthermore, there is a major difficulty in recruiting crack-cocaine users individuals due to contexts of social vulnerability and historical poor adherence to treatments. Notwithstanding, this study was successful in recruiting them and in contributing with evidence for the viability of such research.

Conclusion

In summary, we found that crack-cocaine users had smaller amygdala and DLPFC volumes than healthy controls, in addition to a trend level difference in ACC and hippocampus volumes. These findings support the second and third stages of withdrawal and negative affect, and preoccupation and anticipation, but were not correlated with variables of drug use.

The identification of mechanisms of brain change linked to the clinical presentation of this disorder, in the present population, can provide us essential information about the prognosis of crack-cocaine users, as well as information on how severe substance dependence perpetuates the cycle of addictions. DTI and fMRI studies among crack cocaine users may help in

understanding the impairment of brain connections and functions in these individuals. They also raise questions that could propel cohort studies assessing populations at risk for substance use.

Acknowledgements

We acknowledge all participants who took part in the present study, the research assistants who helped in the data collection and Hospital de Clínicas de Porto Alegre for providing the physical structure.

This study was supported by grants from CNPq (Universal 443526/2014-1, Universal 458294/2014-4 and PQ 304442/2014-0) and FIPE/HCPA (14-0066), Brazil. These agencies had no role in the study design, in the acquisition or interpretation of the data, or in writing the report.

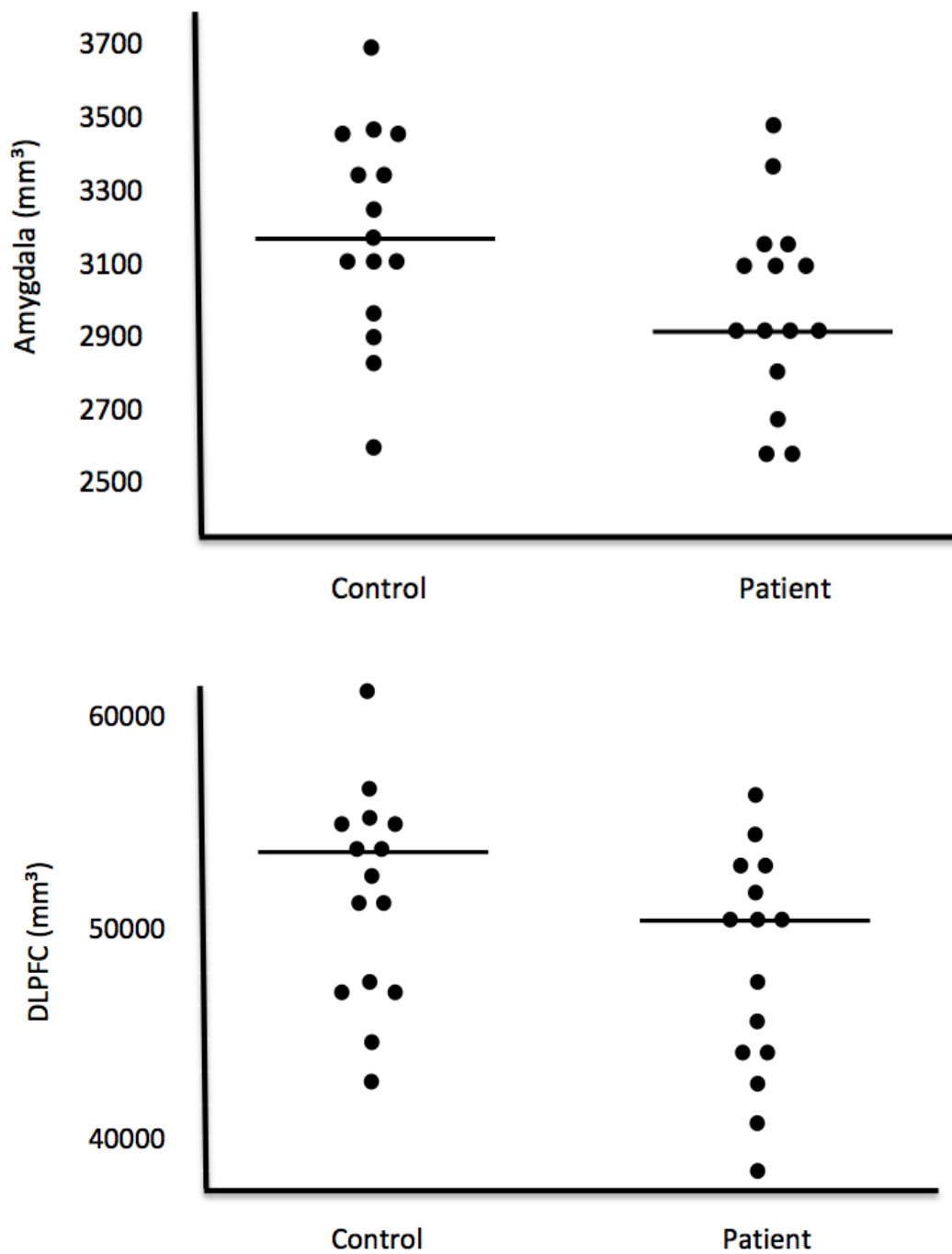


Figure 1. Difference in amygdala volumes between crack-cocaine users and controls. ($F(1,28)=5.885$, $p=0.023$, controlled for age and ICV).

Figure 2. Difference in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) volumes between crack-cocaine users and controls. ($F(1,28)=5.474$, $p=0.027$, controlled for age and ICV).

Table 1. Sociodemographic and anatomical characteristics of crack-cocaine users and healthy controls.

	Crack-Cocaine n=15	Controls n=15	<i>p</i>
Age (mean; SD)	34.9 (7.7)	37.2 (13.3)	0.576 ^a
Education (years; SD)	8.5 (2.8)	9.6 (2.4)	0.268 ^a
Marital Status (married)	5	6	0.769 ^b
Occupation (employed)	13	11	0.361 ^b
Lifetime crack-cocaine use (years; mean; SD)	9.2 (4.4)		
Duration of abstinence prior to MRI (days; mean; SD)	37.5 (17.5)		
Amygdala volume (mm ³ ; mean; SE)	3020.4 (67.8)	3254.7 (67.8)	0.023 ^c
DLPFC volume (mm ³ ; mean; SE)	48367.0 (1118.4)	52094.2 (1118.4)	0.027 ^c
Anterior Cingulate Cortex (mm ³ ; mean; SE)	10120.6 (305.9)	9368.9 (291.4)	0.056 ^c
Hippocampus (mm ³ ; mean; SE)	8850.5 (195.6)	8260.5 (214.1)	0.071 ^c
Intracranial volume (mm ³ ; mean; SE)	1626317.1 (18107.1)	1604175.7 (28142.8)	0.514 ^a

^a T-test

^b Chi-square

^c ANCOVA

References

1. Butler AJ, Rehm J, Fischer B. Health outcomes associated with crack-cocaine use: Systematic review and meta-analyses. *Drug and alcohol dependence*. 180 (2017) 401-16.
2. Fischer B, Coghlan M. Crack use in North American cities: the neglected 'epidemic'. *Addiction*. 102 (2007) 9 1340-1.
3. Ribeiro M, Dunn J, Sesso R, Lima MS, Laranjeira R. Crack cocaine: a five-year follow-up study of treated patients. *European addiction research*. 13 (2007) 1 11-9.
4. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of clinical investigation*. 111 (2003) 10 1444-51.
5. Volkow ND, Baler RD. Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology*. 76 Pt B (2014) 235-49.
6. Volkow ND, Koob G, Baler R. Biomarkers in substance use disorders. *ACS chemical neuroscience*. 6 (2015) 4 522-5.
7. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet Psychiatry*. 3 (2016) 8 760-73.
8. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 374 (2016) 4 363-71.
9. Jennings JH, Sparta DR, Stamatakis AM, Ung RL, Pleil KE, Kash TL, et al. Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. *Nature*. 496 (2013) 7444 224-8.
10. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 35 (2010) 1 105-35.
11. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Bridge P, Mintz J. Brain maturation may be arrested in chronic cocaine addicts. *Biol Psychiatry*. 51 (2002) 8 605-11.

12. Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology*. 41 (1991) 1 34-8.
13. 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*. 51 (2002) 2 134-42.
14. Lim KO, Wozniak JR, Mueller BA, Franc DT, Specker SM, Rodriguez CP, et al. Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence*. 92 (105) 1-3 164-72.
15. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*. 53 (2010) 1 1-15.
16. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 52 (2012) 321-36.
17. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. 162 (2015) 4 712-25.
18. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 35 (2010) 1 217-38.
19. Luo YX, Xue YX, Shen HW, Lu L. Role of amygdala in drug memory. *Neurobiology of learning and memory*. 105 (2013) 159-73.
20. Yucel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of general psychiatry*. 65 (105) 6 694-701.
21. Schacht JP, Hutchison KE, Filbey FM. Associations between cannabinoid receptor-1 (CNR1) variation and hippocampus and amygdala volumes in heavy cannabis users. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 37 (2012) 11 2368-76.

22. Gilman JM, Kuster JK, Lee S, Lee MJ, Kim BW, Makris N, et al. Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J Neurosci.* 34 (2014) 16 5529-38.
23. Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry.* 64 (105) 3 192-202.
24. Younger JW, Chu LF, D'Arcy NT, Trott KE, Jastrzab LE, Mackey SC. Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain. *Pain.* 152 (2011) 8 1803-10.
25. Jacobsen LK, Giedd JN, Kreek MJ, Gottschalk C, Kosten TR. Quantitative medial temporal lobe brain morphology and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in cocaine dependence: a preliminary report. *Drug and alcohol dependence.* 62 (2001) 1 49-56.
26. Moreno-Lopez L, Catena A, Fernandez-Serrano MJ, Delgado-Rico E, Stamatakis EA, Perez-Garcia M, et al. Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals. *Drug and alcohol dependence.* 125 (2012) 3 208-14.
27. Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, Goldstein JM, Gastfriend DR, Elman I, et al. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron.* 44 (2004) 4 729-40.
28. Hu Y, Salmeron BJ, Gu H, Stein EA, Yang Y. Impaired functional connectivity within and between frontostriatal circuits and its association with compulsive drug use and trait impulsivity in cocaine addiction. *JAMA psychiatry.* 72 (2015) 6 584-92.
29. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry.* 55 (2004) 1 77-84.
30. Moreno-Lopez L, Perales JC, van Son D, Albein-Urios N, Soriano-Mas C, Martinez-Gonzalez JM, et al. Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addiction biology.* 20 (2015) 3 546-56.
31. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* 12 (2011) 11 652-69.

32. Parvaz MA, Moeller SJ, d'Oleire Uquillas F, Pflumm A, Maloney T, Alia-Klein N, et al. Prefrontal gray matter volume recovery in treatment-seeking cocaine-addicted individuals: a longitudinal study. *Addiction biology*. 22 (2017) 5 1391-401.
33. Terraneo A, Leggio L, Saladini M, Ermani M, Bonci A, Gallimberti L. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 26 (2016) 1 37-44.
34. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*. 104 (2009) 4 653-60.
35. Peoples LL. Neuroscience. Will, anterior cingulate cortex, and addiction. *Science*. 296 (2002) 5573 1623-4.
36. Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, et al. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience*. 144 (2007) 4 1153-9.
37. Noyan CO, Kose S, Nurmedov S, Metin B, Darcin AE, Dilbaz N. Volumetric brain abnormalities in polysubstance use disorder patients. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 12 (2016) 1355-63.
38. Ma L, Steinberg JL, Cunningham KA, Bjork JM, Lane SD, Schmitz JM, et al. Altered anterior cingulate cortex to hippocampus effective connectivity in response to drug cues in men with cocaine use disorder. *Psychiatry research*. (2017).
39. 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*. 23 (2016) 10 515-33.
40. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and alcohol dependence*. 81 (2006) 3 313-22.

41. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Current opinion in neurobiology*. 23 (2013) 4 639-48.
42. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 108 (2011) 37 15037-42.
43. Koob GF, Buck CL, Cohen A, Edwards S, Park PE, Schlosburg JE, et al. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology*. 76 Pt B (2014) 370-82.
44. Cui C, Noronha A, Warren KR, Koob GF, Sinha R, Thakkar M, et al. Brain pathways to recovery from alcohol dependence. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 49 (2015) 5 435-52.
45. Feldstein Ewing SW, Chung T. Neuroimaging mechanisms of change in psychotherapy for addictive behaviors: emerging translational approaches that bridge biology and behavior. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 27 (2013) 2 329-35.
46. Chung T, Noronha A, Carroll KM, Potenza MN, Hutchison K, Calhoun VD, et al. Brain mechanisms of Change in Addictions Treatment: Models, Methods, and Emerging Findings. *Current addiction reports*. 3 (2016) 3 332-42.
47. 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 and alcohol dependence*. 68 (2002) 1 87-93.

3 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados nesse trabalho são pioneiros em demonstrar alterações de volumes subcorticais e corticais e a relação destes achados com o modelo de neurocircuitos cerebrais dos Transtornos Aditivos. Apesar de o crack ser um produto derivado da cocaína, percebe-se que os usuários possuem particularidades diferentes dos usuários de cocaína inalada ou injetável ou de outros estimulantes, e as consequências deste transtorno atualmente epidêmico em nosso país demonstra o quão grave e complexo é o impacto que provoca no indivíduo, suas famílias e na sociedade.

A ressonância magnética é atualmente a técnica mais sofisticada para a aquisição de imagens morfológicas do encéfalo. De forma geral, usa-se o campo magnético de 1,5 tesla (T), mas atualmente há equipamentos mais potentes, com 3T e 7T, que permitem também o estudo funcional do cérebro. As técnicas de neuroimagem, especialmente a RM, vem ganhando espaço no estudo dos Transtornos Mentais, auxiliando em uma melhor compreensão da fisiopatologia e servindo de ferramenta para avaliar o prognóstico dos pacientes, baseando intervenções terapêuticas com evidências científicas. Quando se trata especificamente dos Transtornos por Uso de Substâncias, o entendimento como sendo uma doença complexa do cérebro, de caráter dinâmico, e com níveis de gravidade distintos, faz com que sejam necessárias pesquisas no sentido de se pensar em um modelo de estadiamento. Como já se vê na prática clínica, os usuários de crack apresentam estágios diferentes de motivação, de respostas ao tratamento e de deterioração cognitiva. Para isso, a investigação neuroanatômica tem se mostrado uma ferramenta promissora na elucidação desses processos.

Durante o período de coleta dos dados, foi necessário lidar com situações adversas que evidenciaram a dificuldade de recrutamento dos casos. Apesar de a realização da MRI se tratar de uma oportunidade importante de avaliação para os pacientes, chegar ao tamanho amostral necessário de quinze casos envolveu um tempo maior do que o previsto e dificuldades logísticas. Além disso, a baixa adesão dos pacientes ao programa de internação foi um obstáculo para que eles ficassem o período mínimo de quinze dias estipulado nos métodos do estudo e assim estarem aptos à realização do exame. Ademais, por questões éticas e metodológicas, era necessária a presença de um familiar ou responsável no dia da aquisição da neuroimagem. Isso, por si só, foi um impedimento para a seleção dos casos, visto que a população de usuários de crack sabidamente envolve situações de grande vulnerabilidade social e baixo suporte familiar.

Uma questão a ser abordada é se as alterações de volume cerebral encontradas nos usuários de substâncias psicoativas são prévias ao uso de SPAs ou se são resultado da exposição prolongada às drogas – o “dilema do ovo e da galinha”. Essa pergunta ainda é difícil de responder com as evidências científicas que temos nas pesquisas no campo das adições. Além disso, modelos dinâmicos de vida devem ser considerados e incluem obstrução de estágios maturacionais saudáveis e, em indivíduos mais velhos, uma exacerbação de processos relacionados ao envelhecimento mal sucedido. Já existem estudos que investigam os efeitos a longo prazo no desenvolvimento estrutural do cérebro em crianças expostas aos efeitos de substâncias estimulantes. É incipiente ainda pesquisas com populações de risco, estudos de base populacional com seguimento mais longo ou ainda sobre endofenótipos, para que esta dúvida possa ser melhor esclarecida.

A inovação deste trabalho também se deu no ineditismo em pesquisar neuroimagem em nosso Centro de Pesquisa. O CPAD desenvolve um projeto “guarda-chuva” chamado “Preditores Clínicos, Biológicos e Psicossociais da Recaída Precoce em Usuários de Crack”, que avalia através de estudos de biologia molecular, de vulnerabilidade social, manejo de fissura, intervenções farmacológicas, entre outros, todos os pacientes que internam na Unidade de Adição do UAA/HCPA. O estudo neuroanatômico destes usuários agregou uma nova ferramenta de avaliação em nosso Centro. Somado a isso, em 2016 ampliou-se a possibilidade de processamento e armazenamento das imagens cerebrais, com a criação do Laboratório de Neuroimagem na UAA. Possui estrutura para a realização de novos projetos e parcerias com outros centros de pesquisa, além de dar seguimento aos estudos já realizados no CPAD.

O material obtido com este trabalho foi um primeiro passo no nosso grupo na busca pelo entendimento das alterações neuroanatômicas dos usuários de crack. A continuidade deste projeto com um maior tamanho amostral, seguimento dos pacientes, além de iniciar o estudo de indivíduos em risco e de diferenças de gênero, certamente irá agregar na compreensão dos prejuízos agudos da droga, e se essas alterações são reversíveis ou não. O próximo passo é entender se o dano cerebral é permanente, refletindo modificações na neuroplasticidade destes usuários. Já há resultados acerca das aquisições das sequencias de DTI da amostra de pacientes deste trabalho, e também avaliaremos as alterações de integridade de substância branca destes sujeitos.

A neuroimagem entra, nesse sentido, como um possível marcador biológico na prática clínica psiquiátrica, auxiliando no entendimento dos mecanismos que permeiam o estabelecimento e o desenvolvimento dos Transtornos por Uso de Substâncias, além de, num futuro próximo, auxiliar no diagnóstico, prognóstico e seguimento dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastos FI, Bertoni N. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ; 2014. 224 p.
2. Strang J, Edwards G. Cocaine and crack. *Bmj*. 1989;299(6695):337-8.
3. Washton AM, Gold MS. Crack. *JAMA*. 1986;256(6):711.
4. Nappo AS, Galduroz JCF, Noto AR. Uso de crack em São Paulo: fenômeno emergente? *Rev ABP-APAL*. 1994(16):75-83.
5. Halpern SC, Scherer JN, Roglio V, Faller S, Sordi A, Ornell F, et al. [Clinical and social vulnerabilities in crack users according to housing status: a multicenter study in six Brazilian state capitals]. *Cadernos de saude publica*. 2017;33(6):e00037517.
6. van der Meer Sanchez Z, Nappo SA. [Progression on drug use and its intervening factors among crack users]. *Revista de saude publica*. 2002;36(4):420-30.
7. Narvaez JC, Jansen K, Pinheiro RT, Kapczinski F, Silva RA, Pechansky F, et al. Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. *Comprehensive psychiatry*. 2014;55(6):1369-76.
8. Blejer-Prieto H. Coca leaf and cocaine addiction--some historical notes. *Canadian Medical Association journal*. 1965;93(13):700-4.
9. Casale JF, Klein RF. Illicit Production of Cocaine. *Forensic science review*. 1993;5(2):95-107.
10. Casale JF, Boudreau DK, Jones LM. Tropane ethyl esters in illicit cocaine: isolation, detection, and determination of new manufacturing by-products from the clandestine purification of crude cocaine base with ethanol. *Journal of forensic sciences*. 2008;53(3):661-7.
11. Gigliotti A, Marbergier A, Marques ACPR, Marques R, Araujo MR, Andrada NC, et al. *Abuso e dependência de cocaína*. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Psiquiatria e Conselho Federal de Medicina; 2016.
12. Garcia RC, Dati LM, Fukuda S, Torres LH, Moura S, de Carvalho ND, et al. Neurotoxicity of anhydroecgonine methyl ester, a crack cocaine pyrolysis product. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2012;128(1):223-34.

13. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA*. 1996;276(19):1580-8.
14. Donato EM, Rezende EP, Ribeiro M, CJ S. Farmacologia e neurobiologia do consumo de crack. In: Ribeiro M, R L, editors. *O tratamento do usuário de crack*. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2010.
15. Diehl A, Cordeiro D, Laranjeira R. Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas. Porto Alegre: Artmed; 2010.
16. Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1995.
17. Cunha P, Nicastril S, Gomes L, Moino R, Peluso M. Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína/crack internados: dados preliminares. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2004;26(2):103-6.
18. Hoffman JA, Klein H, Eber M, Crosby H. Frequency and intensity of crack use as predictors of women's involvement in HIV-related sexual risk behaviors. *Drug Alcohol Depend*. 2000;58(3):227-36.
19. Garavan H, Kaufman JN, Hester R. Acute effects of cocaine on the neurobiology of cognitive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1507):3267-76.
20. Paim Kessler FH BTM, Faller S, Ravy Stolf A, Carolina Peuker A, Benzano D, et al. Crack users show high rates of antisocial personality disorder, engagement in illegal activities and other psychosocial problems. *Am J Addict*. 2012;21(4):370-80.
21. Nappo SA, Sanchez Z, De Oliveira LG. Crack, AIDS, and women in Sao Paulo, Brazil. *Subst Use Misuse*. 2010;46(4):476-85.
22. Kelley BJ, Yeager KR, Pepper TH, Beversdorf DQ. Cognitive impairment in acute cocaine withdrawal. *Cogn Behav Neurol*. 2005;18(2):108-12.
23. Carvalho HS, SD. Crack cocaine use and its relationship with violence and HIV. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(9):857-66.
24. Tucker KA, Potenza MN, Beauvais JE, Browndyke JN, Gottschalk PC, Kosten TR. Perfusion abnormalities and decision making in cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 2004;56(7):527-30.

25. Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*. 2003;19(3):1085-94.
26. Kessler F, Woody G, De Boni R, Von Diemen L, Benzano D, Faller S, et al. Evaluation of psychiatric symptoms in cocaine users in the Brazilian public health system: need for data and structure. *Public Health*. 2008;122(12):1349-55.
27. Stocker S. Cocaine Abuse May Lead to Strokes and Mental Deficits. *NIDA Notes*. 1998;13(3):175-92.
28. 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 and alcohol dependence*. 2002;66(2):161-71.
29. O'Malley SS, Gawin FH. Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *NIDA Res Monogr*. 1990;101:179-90.
30. Almeida PP, de Araujo Filho GM, Malta SM, Laranjeira RR, Marques A, Bressan RA, et al. Attention and memory deficits in crack-cocaine users persist over four weeks of abstinence. *J Subst Abuse Treat*. 2017;81:73-8.
31. Czermainski FR, Willhelm AR, Santos AZ, Pachado MP, de Almeida RMM. Assessment of inhibitory control in crack and/or cocaine users: a systematic review. *Trends in psychiatry and psychotherapy*. 2017;39(3):216-25.
32. Esch T, Stefano GB. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro endocrinology letters*. 2004;25(4):235-51.
33. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(12):741-52.
34. Olds J. A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology*. 1956;49(3):281-5.
35. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron*. 2015;86(3):646-64.
36. Nestler E, Hyman S, Malenka R. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. 2 ed. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2009.
37. Machado M. *Neuroanatomia Funcional*. São Paulo: Atheneu; 2003.
38. Hendelman W. *Atlas of functional neuroanatomy*. 2 ed: Taylor & Francis Group; 2006.

39. Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:25-52.
40. Barros-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Llopis JJ, Belloch V, et al. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. *NeuroImage.* 2011;56(3):1021-6.
41. Duvauchelle CL, Ikegami A, Castaneda E. Conditioned increases in behavioral activity and accumbens dopamine levels produced by intravenous cocaine. *Behavioral neuroscience.* 2000;114(6):1156-66.
42. Seifert CL, Magon S, Sprenger T, Lang UE, Huber CG, Denier N, et al. Reduced volume of the nucleus accumbens in heroin addiction. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 2015;265(8):637-45.
43. Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Advances in psychosomatic medicine.* 2011;30:22-60.
44. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(2):73-85.
45. Gantz SC, Ford CP, Morikawa H, Williams JT. The Evolving Understanding of Dopamine Neurons in the Substantia Nigra and Ventral Tegmental Area. *Annu Rev Physiol.* 2017.
46. Arencibia-Albite F, Vazquez-Torres R, Jimenez-Rivera CA. Cocaine sensitization increases subthreshold activity in dopamine neurons from the ventral tegmental area. *Journal of neurophysiology.* 2017;117(2):612-23.
47. Carlen M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science.* 2017;358(6362):478-82.
48. 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 and alcohol dependence.* 2002;68(1):87-93.
49. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet Psychiatry.* 2016;3(8):760-73.
50. Yamamoto DJ, Woo CW, Wager TD, Regner MF, Tanabe J. Influence of dorsolateral prefrontal cortex and ventral striatum on risk avoidance in addiction: a mediation analysis. *Drug and alcohol dependence.* 2015;149:10-7.

51. Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, et al. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience*. 2007;144(4):1153-9.
52. Peoples LL. Neuroscience. Will, anterior cingulate cortex, and addiction. *Science*. 2002;296(5573):1623-4.
53. Noyan CO, Kose S, Nurmedov S, Metin B, Darcin AE, Dilbaz N. Volumetric brain abnormalities in polysubstance use disorder patients. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016;12:1355-63.
54. Ma L, Steinberg JL, Cunningham KA, Bjork JM, Lane SD, Schmitz JM, et al. Altered anterior cingulate cortex to hippocampus effective connectivity in response to drug cues in men with cocaine use disorder. *Psychiatry research*. 2017.
55. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1995;7(1):103-12.
56. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian journal of psychiatry*. 2007;49(2):132-9.
57. Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(7):583-9.
58. Piche ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *The Canadian journal of cardiology*. 2015;31(2):153-66.
59. Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*. 2015;517(7534):284-92.
60. Stamatakis AM, Sparta DR, Jennings JH, McElligott ZA, Decot H, Stuber GD. Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis circuitry: Implications for addiction-related behaviors. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B:320-8.
61. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Current opinion in neurobiology*. 2013;23(4):639-48.
62. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002;35(4):625-41.
63. Knierim JJ. The hippocampus. *Current biology : CB*. 2015;25(23):R1116-21.
64. 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):515-33.

65. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(10):695-703.
66. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. 2015;162(4):712-25.
67. Volkow ND, Poznyak V, Saxena S, Gerra G, Network U-WIIS. Drug use disorders: impact of a public health rather than a criminal justice approach. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association*. 2017;16(2):213-4.
68. Problem UGAotWD. Cross-cutting issues: new challenges, threats and realities in preventing and addressing the world drug problem in compliance with relevant international law, including the three drug control conventions; strengthening the principle of common and shared responsibility and international cooperation New York2016 [18.11.2017]. Available from: <http://www.unodc.org/ungass2016/index.html>.
69. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1:18-31.
70. Koob GF. Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front Psychiatry*. 2013;4:72.
71. Koob GF. Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. *Current opinion in neurobiology*. 2013;23(4):559-63.
72. Koob GF. The dark side of emotion: the addiction perspective. *European journal of pharmacology*. 2015;753:73-87.
73. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38.
74. Volkow ND, Koob G. Brain disease model of addiction: why is it so controversial? *The lancet Psychiatry*. 2015;2(8):677-9.
75. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 2016;374(4):363-71.
76. Ersche KD, Williams GB, Robbins TW, Bullmore ET. Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience. *Current opinion in neurobiology*. 2013;23(4):615-24.

77. Mackey S, Paulus M. Are there volumetric brain differences associated with the use of cocaine and amphetamine-type stimulants? *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013;37(3):300-16.
78. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2012;52:321-36.
79. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001;24(2):97-129.
80. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1445-9.
81. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2008;363(1507):3125-35.
82. Kourrich S, Rothwell PE, Klug JR, Thomas MJ. Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2007;27(30):7921-8.
83. Koob GF, Zorrilla EP. Neurobiological mechanisms of addiction: focus on corticotropin-releasing factor. *Current opinion in investigational drugs*. 2010;11(1):63-71.
84. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1999;156(1):11-8.
85. Childress AR, Ehrman RN, Wang Z, Li Y, Sciortino N, Hakun J, et al. Prelude to passion: limbic activation by "unseen" drug and sexual cues. *PloS one*. 2008;3(1):e1506.
86. Geisler S, Wise RA. Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area. *Reviews in the neurosciences*. 2008;19(4-5):227-44.
87. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci*. 2006;26(24):6583-8.
88. Bjork JM, Momenan R, Hommer DW. Delay discounting correlates with proportional lateral frontal cortex volumes. *Biol Psychiatry*. 2009;65(8):710-3.

89. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E, et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry research*. 2000;98(2):93-102.
90. Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, Oosterlaan J, Veltman DJ. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addiction biology*. 2010;15(4):491-503.
91. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and alcohol dependence*. 2006;81(3):313-22.
92. Caine SB, Humby T, Robbins TW, Everitt BJ. Behavioral effects of psychomotor stimulants in rats with dorsal or ventral subiculum lesions: locomotion, cocaine self-administration, and prepulse inhibition of startle. *Behavioral neuroscience*. 2001;115(4):880-94.
93. Liu X, Matochik JA, Cadet JL, London ED. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1998;18(4):243-52.
94. Di Sclafani V, Clark HW, Tolou-Shams M, Bloomer CW, Salas GA, Norman D, et al. Premorbid brain size is a determinant of functional reserve in abstinent crack-cocaine and crack-cocaine-alcohol-dependent adults. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 1998;4(6):559-65.
95. V DIS, Truran DL, Bloomer C, Tolou-Shams M, Clark HW, Norman D, et al. Abstinent chronic crack-cocaine and crackcocaine/alcohol abusers evidence normal hippocampal volumes on MRI despite persistent cognitive impairments. *Addiction biology*. 1998;3(3):261-70.
96. Jacobsen LK, Giedd JN, Kreek MJ, Gottschalk C, Kosten TR. Quantitative medial temporal lobe brain morphology and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in cocaine dependence: a preliminary report. *Drug and alcohol dependence*. 2001;62(1):49-56.
97. 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(3):486-9.
98. O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Separate and interactive effects of cocaine and alcohol dependence on brain structures and metabolites: quantitative MRI and proton MR spectroscopic imaging. *Addiction biology*. 2001;6(4):347-61.

99. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Bridge P, Mintz J. Brain maturation may be arrested in chronic cocaine addicts. *Biol Psychiatry*. 2002;51(8):605-11.
100. 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(2):134-42.
101. 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):1095-102.
102. Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, Goldstein JM, Gastfriend DR, Elman I, et al. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron*. 2004;44(4):729-40.
103. Martinez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, et al. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004;29(6):1190-202.
104. Sim ME, Lyoo IK, Streeter CC, Covell J, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, et al. Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007;32(10):2229-37.
105. 2008 PHS Guideline Update Panel La, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008;53(9):1217-22.
106. Lim KO, Wozniak JR, Mueller BA, Franc DT, Specker SM, Rodriguez CP, et al. Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence*. 2008;92(1-3):164-72.
107. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, et al. Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psychiatry*. 2009;65(2):160-4.
108. Narayana PA, Datta S, Tao G, Steinberg JL, Moeller FG. Effect of cocaine on structural changes in brain: MRI volumetry using tensor-based morphometry. *Drug and alcohol dependence*. 2010;111(3):191-9.

109. Alia-Klein N, Parvaz MA, Woicik PA, Konova AB, Maloney T, Shumay E, et al. Gene x disease interaction on orbitofrontal gray matter in cocaine addiction. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):283-94.
110. 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 : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 7):2013-24.
111. Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*. 2012;335(6068):601-4.
112. Moreno-Lopez L, Catena A, Fernandez-Serrano MJ, Delgado-Rico E, Stamatakis EA, Perez-Garcia M, et al. Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals. *Drug and alcohol dependence*. 2012;125(3):208-14.
113. Moreno-Lopez L, Albein-Urios N, Martinez-Gonzalez JM, Soriano-Mas C, Verdejo-Garcia A. Prefrontal Gray Matter and Motivation for Treatment in Cocaine-Dependent Individuals with and without Personality Disorders. *Front Psychiatry*. 2014;5:52.
114. Moreno-Lopez L, Perales JC, van Son D, Albein-Urios N, Soriano-Mas C, Martinez-Gonzalez JM, et al. Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addiction biology*. 2015;20(3):546-56.
115. Hu Y, Salmeron BJ, Gu H, Stein EA, Yang Y. Impaired functional connectivity within and between frontostriatal circuits and its association with compulsive drug use and trait impulsivity in cocaine addiction. *JAMA psychiatry*. 2015;72(6):584-92.
116. Parvaz MA, Moeller SJ, d'Oleire Uquillas F, Pflumm A, Maloney T, Alia-Klein N, et al. Prefrontal gray matter volume recovery in treatment-seeking cocaine-addicted individuals: a longitudinal study. *Addiction biology*. 2017;22(5):1391-401.
117. Jesudason MV, Balaji V, Mukundan U, Thomson CJ. Ecological study of *Vibrio cholerae* in Vellore. *Epidemiology and infection*. 2000;124(2):201-6.
118. Valdez A, Kaplan C, Nowotny KM, Natera-Rey G, Cepeda A. Emerging patterns of crack use in Mexico City. *The International journal on drug policy*. 2015;26(8):739-45.

ANEXO 1 - Artigos submetidos e publicados e durante o período do Doutorado

- 1) *High levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with treatment adherence among crack-cocaine users*

Autores: Juliana N. Scherer, Silvia Schuch, Felipe Ornell, Anne O. Sordi, Giovana Bristot, Bianca Pfaffenseller, Flavio Kacpczinski, Felix H.P. Kessler, Fabio Fumagalli, Flavio Pechansky, Lisia von Diemen.

Revista: Neuroscience Letters, 2016.

- 2) *Hepatitis C: clinical and biological features related to different forms of cocaine use*

Autores: Silvia Schuch, Juliana Nichterwitz Scherer, Felix Henrique Paim Kessler, Anne Sordi, Flavio Pechansky e Lisia von Diemen.

Revista: Trends in Psychiatry and Psychotherapy, 2017.

- 3) *Childhood Trauma and Resilience: Vulnerabilities to Develop Crack/Cocaine Dependence*

Autores: Anne Orgler Sordi, Simone Hauck, Helen Laitano, Silvia Halpern, Silvia Schuch, Felix Kessler, Lisia von Diemen, Joana Narvaez, Luciano Guimarães e Flavio Pechansky.

Revista: Journal of Alcoholism & Drug Dependence, 2015.

- 4) *O complexo fraterno: reflexões acerca do ciúme e da inveja entre irmãos.*

Autor: Silvia Bassani Schuch

Revista: Revista Brasileira de Psicoterapia, 2015.

5) *Neuroimage findings in crack users: an analysis of ventricular volumes*

Autores: Mariane Bagatin Bermudez, Silvia Bassani Schuch-Goi, Leticia Schwanck Fara, Felix Paim Kessler, Flavio Pechansky, Clarissa Severino Gama, Raffael Massuda, Lisia von Diemen, Pedro Domingues Goi.

Revista: Acta Neuropsychiatrica

* Artigo em processo de submissão.

ANEXO 2 – Capítulos de livro publicados durante o período do Doutorado1) *Cocaine and Brain-Derived Neurotrophic Factor*

Autores: Lisia von Diemen, Giovana Brolese, Marianne Possa, Silvia Schuch, Anne Orgler Sordi.

Livro: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse, 1 ed, 2016.

2) *Transtornos por uso de substâncias*

Autores: Lisia von Diemen, Silvia Bassani Schuch-Goi, Anne Orgler Sordi, Melina de Catro, Flavio Pechansky.

Livro: Psicofármacos - Consulta Rápida, 5 ed , 2015.

3) *O uso de álcool e outras drogas no trânsito*

Autores: Aurinez Schmitz, Sinara Santos, Silvia Bassani Schuch.

Livro: Aperfeiçoamento em Técnicas para Fiscalização do Uso de Álcool e outras Drogas no Trânsito Brasileiro, 2 ed , 2014.

5) *Benzodiazepínicos*

Autores: Giovana Brolese, Silvia Bassani Schuch.

Livro: Aperfeiçoamento em Técnicas para Fiscalização do Uso de Álcool e outras Drogas no Trânsito Brasileiro, 2 ed , 2014.

6) *Toxicologia*

Autores: Renata Pereira Limberger, *Silvia Bassani Schuch*.

Livro: Aperfeiçoamento em Técnicas para Fiscalização do Uso de Álcool e outras Drogas no Trânsito Brasileiro, 2 ed , 2014.

7) *Substance abuse and neuroprogression*

Autores: Lisia von Diemen, Silvia Schuch Goi, Anne Orgler Sordi.

Livro: Neuroprogression in Psychiatry.

* Capítulo submetido e em processo de edição do livro.

8) *Transtornos por Uso de Substâncias: Álcool e Outras Drogas*

Autores: Lisia von Diemen, Silvia Bassani Schuch Goi, Felix Henrique Paim Kessler, Flavio Pechansky.

Livro: Psicoterapias – Abordagens Atuais

* Capítulo submetido e em processo de edição do livro.

ANEXO 3 – Prêmios recebidos durante o período do Doutorado

- 1) 2016: Primeiro Lugar, James Inciardi Award for Young Investigators, Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas HCPA/UFRGS, com o artigo “*Accumbens volumes are reduced among crack cocaine users*”. (Primeira autora)

- 2) 2017: Segundo Lugar, 1º SINAPSE Simpósio de Neurociências Aplicadas a Pesquisa Experimental, com o poster “*Evidências preliminares das modificações corticais associadas ao uso de crack*”. (Co-autora)

- 3) 2018: Primeiro Lugar, Melhor Trabalho de Conclusão de Residência Médica em Psiquiatria do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas – Porto Alegre, com o trabalho “*Neuroimaging Findings in Crack Users: An Analysis of Ventricular Volumes*”. (Co-Autora)

ANEXO 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes**Termos de Consentimento Livre e Esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES**

Você está sendo CONVIDADO a participar de uma pesquisa desenvolvida pelo Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas do HCPA. Pesquisador responsável: Dr. Flavio Pechansky, pesquisadora executora: Silvia Schuch Goi.

O OBJETIVO desse estudo é avaliar questões que podem estar relacionadas ao seu uso de *crack* e outras drogas, pois isso pode nos ajudar a entender melhor situações que podem favorecer o uso da droga e, a partir disso, pensar em melhores estratégias de tratamento.

Para isso, gostaríamos de entrevistá-lo para avaliar características do seu consumo de *crack* e outras drogas. Vamos lhe perguntar coisas sobre: uso de drogas ao longo de sua vida, experiências que você viveu na infância, características da sua família e sintomas psiquiátricos. Vamos entrevistá-lo durante a sua internação. O total da entrevista dura cerca de 2 horas, mas ela pode dividida em diferentes momentos se você se sentir muito cansado. Todas as informações que você relatar são confidenciais e não irão interferir no seu tratamento.

Algumas perguntas poderão lhe gerar um certo desconforto, por isso, mesmo que você tenha concordado em participar da pesquisa, pode desistir a qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer prejuízo no seu tratamento.

Você aceita responder a essa entrevista?

() sim () não

Além disso, gostaríamos de coletar alguns dados de seu prontuário hospitalar sobre o seu tratamento durante esta internação, para analisarmos os resultados de exames, medicações que

você possa usar e sintomas apresentados durante a sua internação. Você autoriza que um pesquisador deste estudo possa acessar seu prontuário para a coleta dessas informações?

() sim () não

A análise de algumas amostras de sangue, pode nos ajudar a entender melhor como a droga age na maneira como seu cérebro reage ao *crack* e o quanto o cérebro pode ir se recuperando conforme o andamento do tratamento.

Quando você internou, foi coletada uma amostra do seu sangue. Esta amostra está guardada. Se você permitir, nós iremos usar essa amostra de sangue para analisá-la e entender como a droga age no seu organismo. Se você não permitir, ela será descartada. Você permite a utilização dessa amostra de sangue para essa pesquisa?

() sim () não

Além do sangue que foi coletado quando você internou, gostaríamos de coletar uma amostra de seu sangue 1 vez por semana durante a sua internação e no dia da sua alta. Dessa forma, podemos analisar semana a semana como o tratamento e a abstinência podem interferir no dano causado pela droga no seu organismo. A coleta de sangue não traz nenhum risco grave para você, exceto pela possível formação de uma área roxa no local onde foi coletado o sangue.

Você concorda com essas coletas de sangue?

() sim () não

Além da entrevista e da coleta de sangue, um grupo de 14 (quatorze) participantes serão selecionados aleatoriamente e serão convidados para realizar um exame de Ressonância Magnética de Cranioenféfalo (cabeça). Ele será feito durante sua internação, próximo ao período de alta (em torno da terceira semana), a fim de que já tenha passado a abstinência. Com esse exame, queremos avaliar se as possíveis alterações de sangue e de cognição (pensamento, memória) estão relacionadas com medidas de volume cerebral. Esse é um exame de imagem seguro, que não envolve radiação e não é administrada nenhuma medicação, porém é contraindicada em pessoas que tenham implantes metálicos ou eletrônicos, quaisquer tipos de próteses permanentes, fragmentos metálicos no corpo, stent, piercings, tatuagens no rosto ou maquiagem

permanente recente, aparelhos ortodônticos, cirurgias recentes ou gravidez. O exame seguirá o protocolo do HCPA para coleta de imagem.

Esta pesquisa é considerada como de risco mínimo para a saúde, podendo ocorrer apenas um mal-estar passageiro ou manchas roxas no local da coleta de sangue. Durante o exame de ressonância magnética você ouvirá um barulho parecido com batidas a intervalos regulares. Além disso, o aparelho assemelha-se a um tubo, onde você ficará durante todo o exame. Isso poderá gerar certo desconforto. Entretanto, o técnico lhe dará protetores de ouvido para reduzir o barulho e o desconforto.

Atenção:

- A sua participação no estudo é totalmente voluntária.
- Você pode desistir a qualquer momento da pesquisa, sem que isso acarrete qualquer prejuízo no seu tratamento.
- Todas as informações coletadas serão mantidas de forma confidencial.
- Não haverá pagamento para a realização deste estudo, apenas ressarcimento de eventuais despesas de deslocamento até o local onde será realizada a Ressonância Magnética.

Sinta-se a vontade para esclarecer quaisquer dúvidas antes de decidir sobre sua participação no estudo. Você receberá uma via deste Termo de Consentimento.

Para demais informações, você poderá entrar em contato com o Dr. Flávio Pechansky ou com a pesquisadora Silvia Schuch Goi no endereço: Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas (CPAD), Rua Ramiro Barcelos, 2350 – CEP 90035-903 Bairro Rio Branco – Porto Alegre – RS, pelo telefone (51) 33597480 ou pelo e-mail cpad.fm@terra.com.br. O Comitê de Ética em Pesquisa (118) do Hospital de Clínicas, localizado no segundo andar do HCPA, sala 2227, também poderá fornecer esclarecimentos de segunda à sexta-feira, das 8 às 17 horas, , através do telefone (51) 3359-7640.

EU, _____, DECLARO TER LIDO E DISCUTIDO
O CONTEÚDO DO PRESENTE TERMO DE CONSENTIMENTO.

_____/_____/_____
Assinatura do Paciente Data

_____/_____/_____
Nome do entrevistador Assinatura do entrevistador Data