



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BÁRBARA PINTO CORREIA

***Alterações de Neuroimagem Resultantes do Consumo
de Drogas Ilícitas e Álcool***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOAQUIM MANUEL SOARES CEREJEIRA

DR^a TÂNIA RAQUEL VIEIRA DA SILVA

ABRIL/2023



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Alterações de Neuroimagem Resultantes do Consumo de Drogas Ilícitas e Álcool

Bárbara Pinto Correia¹, Tânia Raquel Vieira da Silva^{1,2}, Joaquim Manuel Soares Cerejeira^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

Contactos

Estudante: Bárbara Pinto Correia

Telemóvel: 935 449 420

E-mail: barbarapintocorreia@gmail.com

Índice

| | |
|---|-----------|
| Resumo | 5 |
| Palavras-Chave | 5 |
| Abstract | 6 |
| Keywords | 6 |
| Glossário de Abreviaturas | 7 |
| I. Introdução | 8 |
| II. Métodos | 9 |
| III. Discussão | 10 |
| Neuroimagem | 10 |
| Estimulantes | 10 |
| • Cocaína | 11 |
| • Metanfetaminas | 13 |
| MDMA | 15 |
| Canábis | 16 |
| • Canábis na adolescência | 19 |
| Álcool | 20 |
| • Alterações da substância cinzenta no consumo de álcool | 22 |
| • Alterações da substância branca no consumo de álcool | 23 |
| • Adolescência/ jovens adultos e álcool | 23 |
| IV. Conclusões | 25 |
| Agradecimentos | 27 |
| V. Referências Bibliográficas | 28 |

Resumo

A perturbação por uso de substâncias representa um grande desafio para a sociedade, tanto em termos de sofrimento individual como de custos socioeconómicos. Para além do elevado consumo de álcool, as drogas ilícitas mais consumidas em Portugal são o canábis, a cocaína e a 3,4-metilenodioximetanfetamina. Esta revisão narrativa tem como objetivo aferir quais as regiões mais afetadas pelos diferentes consumos e quais os possíveis mecanismos envolvidos.

Para isto procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica na PubMed e na Embase onde foram utilizados termos tanto em linguagem controlada (Mesh e Emtree), como em linguagem livre. Obtivemos um total de 49 artigos após aplicação de critérios de exclusão e inclusão.

Nesta revisão narrativa verificamos alterações de neuroimagem de volume, substância cinzenta, substância branca, atividade, conectividade e perfusão. Em suma, as principais áreas afetadas, pelo consumo das substâncias estudadas nesta revisão, são: a insula, o corpo caloso, o córtex pré-frontal, o córtex orbitofrontal, o cerebelo, o corpo estriado, o fascículo longitudinal inferior e superior, o giro frontal, o giro temporal e o córtex cingulado. Estas alterações estão associadas a défices de flexibilidade e funções cognitivas, memória de trabalho, desempenho psicomotor, processamento de recompensas, previsão de risco, inibição de resposta, toma de decisões, impulsividade e a um maior desejo de consumir.

Nos consumos de álcool, cocaína e metanfetaminas, são notáveis os números e gravidade das alterações de neuroimagem existentes, parecendo estar intimamente ligados a mecanismos de neuroinflamação. Verificamos também que nestes consumos havia uma diminuição dos recetores de dopamina D2/D3 no corpo estriado.

Esta revisão reflete a informação disponível mais recente nas alterações de neuroimagem das drogas ilícitas acima referidas e do álcool. Criando uma boa base para o surgimento de novos estudos na área que possam preencher possíveis lacunas atualmente existentes.

Palavras-Chave

Álcool, Drogas, Neuroimagem

Abstract

Substance use disorder represents a major challenge for society, both in terms of individual suffering and socioeconomic costs. In addition to high alcohol consumption, the most used illicit drugs in Portugal are cannabis, cocaine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. This narrative review aims to assess which regions are most affected by different consumption and the possible mechanisms involved.

For this, a bibliographical research was carried out in PubMed and Embase where the terms used were both in controlled language (Mesh and Emtree), and in free language. We obtained a total of 49 articles after applying exclusion and inclusion criteria.

In this narrative review, we verified changes in neuroimaging volume, white matter, gray matter, activity, connectivity, and perfusion. In conclusion, the main areas supported by the consumption of the substances treated in this review are the insula, the corpus callosum, the prefrontal cortex, the orbitofrontal cortex, the cerebellum, the striatum, the inferior and superior longitudinal fasciculus, the gyrus frontalis, the temporal gyrus, and cingulate cortex. These alterations are associated with deficits in flexibility and cognitive functions, working memory, psychomotor performance, reward processing, risk prediction, response following, decision making, a greater desire to consume and impulsivity.

In the consumption of alcohol, cocaine and methamphetamines, the numbers and severity of existing neuroimaging alterations are remarkable, appearing to be closely linked to mechanisms of neuroinflammation. We also verified that in these consumptions there was a decrease of dopamine D2/D3 receptors in the striatum.

This review reflects the most recent information available on neuroimaging changes from illicit drugs and alcohol. Creating a good basis for the emergence of new studies in the area that can fill possible gaps currently existing.

Keywords

Alcohol, Drugs, Neuroimaging

Glossário de Abreviaturas

AF: Anisotropia fracionada

CETC: Circuito cortico-estriado-tálamo-cortical

COF: Córtex orbitofrotal

DMB: Doença de Marchiafava-Bignami

DTI: *Diffusion tensor imaging*

EH: Encefalopatia hepática

EW: Encefalopatia de Wernicke

MPC: Mielinólise pontina central

PET: Tomografia por emissão de positrões

PFC: Córtex pré-frontal

PUA: Perturbação por uso de álcool

PUC: Perturbação por uso de canábis

PUM: Perturbação por uso de metanfetaminas

PUS: Perturbação por uso de substâncias

RI: Regiões de interesse

RM: Ressonância magnética

RMf: Ressonância Magnética funcional

SB: Substância branca

SC: Substância cinzenta

SERT: Transportadores de serotonina

SPECT: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

VBM: *Voxel-based morphometry*

WSK: Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Δ 9-THC: Delta-9-tetrahydrocannabinol

I. Introdução

A perturbação por uso de substâncias (PUS) é definida pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais, 5ª edição (DSM-5), como um distúrbio cerebral cronicamente recidivante, caracterizado pela procura e consumo compulsivo de drogas, apesar das sérias consequências negativas, e do aparecimento de um estado emocional negativo durante os primeiros tempos de abstinência. (21)

O uso problemático de drogas ilícitas e as PUS representam um grande desafio para a sociedade, tanto em termos de sofrimento individual como de custos socioeconómicos. As PUS são estimados contribuir para 20% das doenças mentais no mundo, sendo que mais de 35 milhões de pessoas preenchem os critérios para esta patologia. (18) Os indivíduos que abusam de substâncias muitas vezes diferem dos não consumidores na sua estrutura cerebral. O abuso e dependência de substâncias são frequentemente associados à atrofia e patologia da substância cinzenta (SC) e alterações da substância branca (SB). (17)

Em Portugal, as drogas ilícitas mais consumidas são o canábis, a cocaína e a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA). (28) Em 2020, 5.1% dos portugueses consumiam canábis (6) e 0.2% consumiam cocaína (41). Em 2021, 0.1% consumiam ecstasy (13). A prevalência do consumo problemático de drogas por cada 1.000 habitantes, em Portugal, em 2020, era de 5.4, sendo o decimo nono valor mais elevado da Europa. (29) Adicionalmente, em 2021 foi reportado que os portugueses, em média, consumiam doze litros de álcool por pessoa por ano, sendo um dos registos mais elevados dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico - OCDE. (24)

As alterações imagiológicas relacionam-se direta e indiretamente com lesões orgânicas associadas as substâncias, relacionadas com a natureza da própria substância e vias de consumos. Esta revisão narrativa visa aferir sobre a informação mais recente relacionada com alterações de neuroimagem nos consumos de álcool, cocaína, canábis, metanfetaminas e MDMA. Alterações estas de volume, SC, SB, atividade, conectividade e perfusão. Tendo em conta possíveis mecanismos que possam causar tais modificações. Tal possibilitará uma melhor compreensão no estado atual da literatura, criando uma base para novos estudos e futuras aplicações clínicas.

II. Métodos

Na realização deste trabalho foi elaborada uma pesquisa sobre as alterações de neuroimagem resultantes do consumo de drogas ilícitas e álcool. A literatura utilizada nesta revisão foi com o suporte de artigos da base de dados da PubMed e Embase. Foram utilizados os termos (tanto em linguagem controlada Mesh e Emtree, como em linguagem livre): "Alcoholism", "Cannabis", "Cocaine", "Magnetic Resonance Imaging", "Methamphetamine", "Neuroimaging", "N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine", "Positron-Emission Tomography", "Substance-Related Disorders", "Tomography, X-Ray Computed", com várias associações entre eles utilizando os operadores booleanos "AND" e/ou "OR". Para uma revisão o mais atual possível, foi ainda colocado o limite "nos últimos 5 anos" e foi dada primazia a revisões sistemáticas, meta análises, ensaios clínicos controlados e randomizados. A última pesquisa ocorreu em dezembro de 2022.

Foram obtidos um total de 147 artigos, dos quais foram excluídos aqueles duplicados/repetidos, artigos cujos objetivos não tinham relevância para esta revisão (consumos durante a gravidez ou o foco do estudo fosse a abstinência de substâncias ou não tivesse qualquer estudo de neuroimagem associado), atualizações que estavam presentes em artigos mais recente ou aqueles cujo tema não se enquadrava no trabalho. Alguns critérios de inclusão foram existir, obrigatoriamente, um estudo de imagem; ter, no mínimo, como foco do estudo uma das seguintes substâncias cocaína, álcool, canábis, MDMA, metanfetaminas; estudos em inglês ou português. Foram selecionadas um total 49 publicações, que constituem a base literária desta revisão narrativa.

III. Discussão

Neuroimagem

A forma de imagem estrutural utilizada nestes estudos foi a ressonância magnética estrutural (RM).

A RM estrutural é uma técnica não radioativa e não invasiva que tem como principal objetivo o estudo estrutural anatômico. Essa técnica apresenta excelente resolução espacial e contraste. Os princípios físicos da RM envolvem principalmente as propriedades magnéticas do aparelho de ressonância e ondas de radiofrequência. Desta forma, torna-se possível formar imagens espaciais de tecidos moles através dos dados adquiridos, logo esta técnica é utilizada com frequência para avaliar a estrutura cerebral com maior definição.

As formas de imagem funcional utilizadas foram a tomografia por emissão de positrões (PET) (total de nove estudos) e a ressonância magnética funcional (RMf) (total de trinta e nove estudos). Dentro da RMf foi utilizada para avaliar a perfusão (por exemplo, *arterial spin labelling* [ASL]), a conectividade (*diffusion tensor imaging* [DTI]), a conectividade funcional (*blood oxygenation level dependent* RM BOLD) e a química/utilização de energia (RM com espectroscopia). A PET é uma modalidade de imagem utilizada para investigar o metabolismo da glicose cerebral, a disponibilidade de recetores de neurotransmissores ou os níveis do neurotransmissor medidos indiretamente. (14) As aplicações mais proeminentes da PET, na doença aditiva, é o mapeamento de recetores dopaminérgicos, informando sobre metabolismo energético e fluxo de sangue.

A imagem por (DTI) é uma técnica avançada de RM que permite o exame da microestrutura cerebral. As medidas de DTI comumente relatadas são a anisotropia fracionada (AF), a difusividade média (DM), a difusividade axial (DA) e a difusividade radial (DR). Uma diminuição na AF geralmente está associada a um aumento na RD (associada à desmielinização) ou uma diminuição na DA (reflete lesão axonal), por outro lado, um aumento da DM está associado a lesão celular ou a edema aumentado. A RM utiliza a técnica *blood oxygenation level dependente* que é baseada no contraste da imagem devido a respostas hemodinâmicas (sangue oxigenado ou não oxigenado) que refletem indiretamente a atividade neuronal. Alterações do fluxo sanguíneo cerebral estão relacionadas ao aumento ou diminuição da utilização de energia pelas células cerebrais. (14) A *Voxel-based morphometry* (VBM) é uma técnica de análise para exames de RM estrutural que investiga diferenças na anatomia do cérebro. O processo central do VBM é segmentar o cérebro em SC, SB e líquido cefalorraquidiano.

Estimulantes

A dependência de psicostimulantes é um problema de saúde que afeta mais de 1 bilhão de indivíduos pelo mundo. (1) Os efeitos adversos da sua dependência têm sido associados a

uma ampla gama de défices neurológicos, cognitivos e psicossociais. (15) A cocaína e as metanfetaminas demonstraram causar processos neuroinflamatórios (ativando a microglia) podendo levar a alterações adaptativas da plasticidade sináptica. (2, 15, 19)

Numa meta-análise, utilizando DTI, foi verificada a deterioração da integridade da substância branca (SB), em regiões de interesse (RI) - corpo caloso e fibras de associação relacionadas. Nestas alterações foi observada um aumento da difusividade radial (RD), anteriormente provada estar relacionada com o compromisso da mielinização. (2). Alguns estudos através do uso da PET, Tomografias computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e RM identificaram uma hipoativação de algumas regiões do córtex pré-frontal (PFC). Estas alterações incluem, o PFC dorsal (incluindo o córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral e giro frontal inferior) que tem sido, predominantemente, implicado em funções de metacognição, o PFC ventromedial (incluindo córtex cingulado subgenua e córtex orbitofrontal medial) implicado na regulação de emoção, o PFC ventrolateral e o córtex orbitofrontal lateral implicado nas tendências de resposta automática e impulsividade. A disfunção destas regiões do PFC pode contribuir para o desenvolvimento de desejos de consumo, uso compulsivo e negação da doença e necessidade de tratamento — sintomas característicos da toxicodependência. Outra alteração verificada no efeito crónico dos estimulantes é a alteração da libertação da dopamina e dos seus recetores. (2)

- **Cocaína**

A dependência da cocaína é um problema de saúde pública mundial, sendo esta a segunda droga ilícita mais traficada no mundo, a seguir ao canábis. (11) A cocaína é a mais aditiva dos psicostimulantes devido à sua curta semivida e forte efeito sob o sistema dopaminérgico. (11) Adicionalmente, o seu potencial neurotóxico já é conhecido (1) e o seu consumo crónico está associado a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, nomeadamente o acidente vascular cerebral. (36) Adicionalmente, vários estudos mostraram alterações estruturais irreversíveis, causadas pelo consumo de cocaína, no cérebro, coração, pulmões, assim como noutros órgãos como o fígado e os rins. (11)

Numa meta-análise usando estudos com *voxel-based morphometry* (VBM) e RMf como forma de imagem verificamos, em indivíduos com dependência de cocaína, um aumento do volume de SC no giro parietal inferior direito (11), contrariamente, num outro estudo não se verificou nenhum aumento de SC, nesta área, no abuso de cocaína. (15) Ainda sobre alterações de SC, foi verificado um decréscimo significativo na ínsula direita (11, 15), ínsula esquerda (15, 31), córtex orbitofrontal medial e lateral (55), giro temporal superior esquerdo (11, 15, 31), giro temporal inferior esquerdo (15, 31), e giros frontais inferior médio e superior esquerdo (15) sendo que num estudo se verificou afeção bilateral deste. (31)

Posteriormente, foi observado aumento da atividade na ínsula direita e no giro temporal

inferior direito, e um déficit de atividade, bilateralmente, no giro parietal inferior e no giro frontal medial direito. (11)

Apesar de haver um aumento de atividade na ínsula direita, observamos um decréscimo do volume de SC desta estrutura. Estas alterações sugerem um mau controlo de impulsos manifestado através de uma procura constante do consumo e comportamentos repetitivos. O giro parietal inferior faz parte da rede de modo padrão, podendo esta estar afetada no consumo de cocaína. (11)

Existem algumas diferenças de género no que diz respeito às alterações de volume de SC na dependência da cocaína. Foi averiguado que as mulheres obtiveram resultados com maior volume de SC em muitas regiões frontais e temporais, no tálamo, núcleo caudado, giro para-hipocampal e na zona lateral do cerebelo em comparação com os homens. (31) No entanto, as mulheres apresentaram menor volume de SC na ínsula anterior esquerda e no giro lingual esquerdo. Existem evidências que sugerem que as anomalias da estrutura da ínsula estão associadas a um maior desejo de consumir e a uma maior dependência em indivíduos consumidores. Finalmente, verificamos, apenas nos homens, uma relação significativa entre a duração do uso de cocaína e o menor volume de SC no hipocampo direito. O alto grau de plasticidade do hipocampo, e o seu papel na aprendizagem de associações contextuais, desempenham uma função relevante na recaída de indivíduos consumidores. (31)

Num estudo de meta-análise verificamos uma diminuição da anisotropia fracionada (AF) em indivíduos com dependência de cocaína, comparativamente com controlos saudáveis. Esta diminuição foi observada com maior evidência no joelho do corpo caloso sugerindo uma menor integridade mielínica/axonal. Adicionalmente, também foram observadas diminuições do volume de SB no hemisfério direito das projeções talâmicas anteriores, corpo estriado, fascículo fronto-occipital inferior, na ponte, no fascículo longitudinal superior II e no giro temporal superior. (42) Os danos ao corpo caloso podem estar implicados em alguns dos efeitos cognitivos de longo prazo do consumo de cocaína, tais como, o comprometimento da inibição de resposta, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, adaptação de comportamentos, processamento de recompensas e desempenho psicomotor. (42) Adicionalmente, foi verificado que a gravidade e/ou extensão do consumo de cocaína está relacionada com a diminuição de SB, sugerindo neurotoxicidade axonal. (47)

Alguns estudos longitudinais demonstraram que, na abstinência, existe alguma recuperação das alterações da SC, provocadas pelo consumo crónico de cocaína. No entanto, a neuroplasticidade da SB não é tão bem definida, tendo pesquisas preliminares que revelam recuperação de alguns tratos enquanto outros não, particularmente aqueles envolvidos na toma de decisões, causando dificuldades no tratamento destes indivíduos. (42)

Alguns estudos indicaram uma menor disponibilidade de recetores de dopamina D2/D3, no corpo estriado em consumidores de cocaína em comparação com os controlos. (5) A exposição crónica à cocaína está ainda associada a uma redução na expressão do transportador vesicular de monoamina 2, o que leva a menos dopamina no espaço vesicular e mais no espaço citosólico. Esta redução do transportador vesicular de monoamina 2 foi demonstrada em primatas não humanos (que auto-administram cocaína de forma crónica), em consumidores humanos de cocaína e em estudos humanos pós-morte. Se o uso de cocaína realmente aumenta a dopamina citosólica, isso pode representar um risco para os neurónios. Pois, a oxidação da dopamina neste compartimento forma espécies reativas de quinona. No entanto, não há evidências claras do aumento da morte celular de dopamina, ou risco de doença de Parkinson em consumidores de cocaína, sendo, portanto, mais estudos necessários. (30)

Em comparação com os controlos, os indivíduos com dependência de cocaína mostraram uma hipoperfusão no córtex pré-frontal, cíngulo anterior, temporal direito, e na ínsula. Afetando várias funções cerebrais importantes como a função executiva, motivação, toma de decisões de risco e morais. A perfusão diminuída na amígdala e na ínsula também foram correlacionadas com níveis mais elevados de dependência. (55)

Num estudo, usando *magnetic correlation field imaging* como fora de imagem, verificamos que aqueles com dependência de cocaína apresentavam valores de ferro significativamente aumentados no globo pálido medial, em relação a um grupo controlo. (1) O excesso de ferro pode causar morte celular caracterizada por uma inflamação crónica e um aumento de ferro livre e hidroperóxidos de lipídios. Neste estudo, confirmamos a existência de vários indivíduos, consumidores de cocaína de 20 anos, com valores de ferro equivalentes a indivíduos de 40 anos do grupo controlo. Perspetivado a chegada a níveis de ferro prejudiciais mais cedo. (1)

- **Metanfetaminas**

As metanfetaminas têm semividas mais longas em comparação com a cocaína, sendo a duração de ação da cocaína aproximadamente 1 a 3 horas, enquanto a das metanfetaminas é de aproximadamente 8 a 13 horas. (19) A perturbação por uso de metanfetaminas (PUM) tem aumentado em todo o mundo, causando danos individuais e sociais. (2) Apesar de não ser uma das três drogas ilícitas mais consumidas em Portugal, achamos importante referenciá-la devido às suas características estimulantes.

Uma meta-análise baseada em VBM identificou, na dependência de metanfetaminas, uma redução significativa de SC na insula, bilateralmente (com maior alteração à esquerda), no giro parietal inferior direito, nos giros temporais superiores, corpo estriado e o giro frontal inferior. Não havendo aumento da SC regional. (15)

Um estudo de microestruturas do circuito cortico-estriado-tálamo-cortical (CETC) na PUM, através de DTI, uma diminuição da AF nas três estruturas estudadas (córtex orbitofrontal [COF], núcleo accumbens e tálamo). Esta alteração isolada da AF pode sugerir uma menor integridade miélica/axonal (22) Os estudos de PET forneceram evidências de anormalidades do CETC como a redução da densidade do transportador de dopamina no núcleo accumbens e no COF (3, 4), e uma diminuição do metabolismo do tálamo e do COF. Através dos dados existentes, nomeadamente, a diminuição de volume do COF direito, que contribui para o comportamento aditivo, foi construída uma hipótese. Esta diz que a disfunção do COF direito, em participantes adolescentes, antes da exposição a metanfetaminas, pode aumentar o risco da sua dependência. Sendo necessários novos estudos para provar a hipótese formada. Adicionalmente, foi observada uma maior gravidade de sintomas psiquiátricos associada a um maior nível de integridade microestrutural no tálamo. A interpretação desta associação poderá ter em conta a possibilidade de alterações microestruturais talâmicas para compensar disfunções nos córtices funcionalmente conectados ao tálamo. (22) Um outro estudo revelou, para além de uma AF diminuída no núcleo accumbens, acima referida, uma diminuição da AF na amígdala basolateral, bilateralmente, e no subículo. Estando uma dose mais elevada de metanfetaminas associada a uma maior diminuição de AF nestas três regiões. (23)

A existência de uma forte relação entre as medidas cerebrais de imagem e o desempenho cognitivo em indivíduos consumidores crónicos de metanfetaminas foi recentemente provada. Neste estudo, estes indivíduos demonstraram um desempenho significativamente pior que os controlos, em todos os domínios cognitivos. Comparações qualitativas entre diferentes modalidades de imagem mostraram que o pior desempenho foi associado a défices em mensurações cerebrais, tais como um metabolismo mais baixo, uma menor densidade de SC, redução da AF, menor concentração de ácido N-acetilaspártico (segunda molécula mais concentrada no cérebro) e ainda uma menor ativação cerebral. (33) Encontramos défices na estruturais no córtex frontal, corpo estriado e região límbica (52) Adicionalmente, uma diminuição dos recetores D2 de dopamina (autorrecetores - regulam a liberação e captação da dopamina), no corpo estriado, foi observada em indivíduos com dependência de metanfetaminas, tendo sido associada a uma maior impulsividade. (30, 33) Alguns estudos encontraram uma rápida recuperação da alteração destes recetores sob abstinência. (30)

Um estudo comparativo das alterações de SC na dependência de metanfetaminas e cocaína, verificou que as metanfetaminas parecem demonstrar anomalias estruturais únicas no giro parietal inferior direito, que tem sido associado à aprendizagem e aquisição de aptidões, bem como ao comportamento motor sequencial complexo. Este achado é

consistente com os respectivos défices neuropsicológicos que sugerem uma maior disfunção motora no consumo de metanfetaminas em comparação com a cocaína. A redução de SC no giro frontal superior esquerdo é apenas encontrada em indivíduos com dependência de cocaína. (15) Sendo este achado apenas encontrado neste estudo. O giro frontal superior esquerdo tem sido associado com fluência verbal e memória de trabalho verbal. Apesar de inconsistentes há evidências de défices de fluência verbal em pacientes dependentes de cocaína, não se verificando em indivíduos com PUM. (15)

Na literatura, verificamos alterações estruturais em áreas semelhantes no consumo de cocaína e metanfetaminas. Ambos revelaram diminuição da SC na ínsula, bilateralmente, e no giro temporal superior. Adicionalmente, ambos verificaram alterações estruturais talâmicas. Sugerindo uma possível alteração da função das áreas representadas e consequentemente demonstrações clínicas comuns.

MDMA

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma substância sintética estimulante e o principal constituinte das pílulas de *ecstasy*. O uso de MDMA é predominante entre os jovens adultos. Na Europa 1,7% das pessoas com idade entre 15 e 34 anos (2,1 milhões de pessoas) consumiram *ecstasy* em 2016. A MDMA aumenta os níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina no cérebro. (12)

Algumas características psicológicas do consumo de MDMA incluem excitação, percepção aumentada, pró-sociabilidade, humor e sentimentos de euforia. Efeitos fisiológicos agudos do consumo de MDMA consistem em aumentos da frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corporal e controlo homeostático alterado. (53) Pode também produzir leves alucinações que foram vinculadas ao recetor 5-HT_{2A}. É uma droga muito usada de forma recreacional devido a alguns dos seus efeitos psicológicos positivos acima referidos. (12)

Recentemente, a atenção da literatura afastou-se dos potenciais riscos associados ao consumo desta droga para direccionar os estudos para a avaliação da sua segurança como medicamento. Desde 2013, uma série de estudos clínicos vêm a demonstrar a eficácia da psicoterapia assistida por MDMA para o tratamento da perturbação de stress pós-traumático (46), não sendo esse o alvo desta dissertação.

Num estudo de RI, em que o foco era a ínsula e a sua conectividade sobre o efeito de MDMA, os resultados revelaram uma diminuição da conectividade funcional da rede de saliência/ínsula direita. Além disso, essas reduções correlacionaram-se com a experiência de ansiedade e alterações de sensações corporais agudas sobre o efeito de MDMA. As presentes descobertas destacam a desintegração insular (ou seja, adesão comprometida à rede de saliência) como uma assinatura neurobiológica da experiência do consumo de

MDMA, e relaciona esse efeito cerebral à ansiedade e às sensações corporais agudamente alteradas. (53)

Num estudo recente foram usados os dados do *Global Drug Survey*, o maior motor de pesquisa anónima de dados quantitativos sobre padrões de consumo de drogas, para caracterizar os padrões dos consumidores recreativos de ecstasy. Através destes dados e do uso de neuroimagem para observar o comportamento dos transportadores de serotonina (SERT), concluiu, que a maior parte da literatura até à data se concentrou num uso extraordinariamente pesado de MDMA. Logo, as conclusões desses estudos provavelmente sobrestimaram a extensão das alterações serotoninérgicas experienciadas pela maioria dos indivíduos consumidores de ecstasy. (46) Mais aprofundadamente, a relação dose-resposta entre a exposição à MDMA, redução da SERT e as diferenças de ligação entre eles, não tinha alterações estatisticamente significantes para indivíduos com padrões de uso semelhantes à maioria dos consumidores. Podendo colocar a hipótese de que os níveis da SERT podem não ser significativamente afetados pela maioria dos consumidores recreativos de ecstasy. Adicionalmente, este estudo colocou a hipótese de que a diminuição dos níveis da SERT, após exposição elevada à MDMA, é causada por internalização dos transportadores em oposição ao dano neuronal. Logo, as implicações exatas da diminuição dos níveis da SERT, observados em consumidores de altas doses de ecstasy, permanecem incertas. (46)

Em relação a alterações da SB, um estudo, utilizando DTI como método de imagem, verificou que o consumo crónico de MDMA não está associado a alterações graves da SB, mas sim a alterações da difusão desta. Estas alterações da difusão são indicadas pelo aumento de AF nomeadamente no istmo do corpo caloso e no trato corticoespinal. (56)

Canábis

A canábis é a droga mais usada e traficada no mundo. (11, 26) A delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) tem aumentado nas últimas décadas e, conseqüentemente, tem sido associada, a efeitos psicomiméticos elevados e efeitos prejudiciais à saúde mental, como por exemplo o risco aumentado para o desenvolvimento de esquizofrenia. (35)

A Δ^9 -THC, substância psicoativa do canábis mais estudada, é um agonista do recetor endocanabinoide tipo 1 (CB1R). Estes recetores estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, especialmente no córtex, hipocampo, núcleos da base e cerebelo. As suas funções incluem a modelação de libertação de glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) e a interação com o sistema dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e de opioides endógenos. (3)

Existe muita heterogeneidade nos estudos encontrados (3, 16), no entanto algumas das descobertas mais consistentes são o aumento de volume de SC do cerebelo após uso

crónico de canábis, aumento da atividade cerebelar em estado de repouso após uso agudo ou crónico, défices de memória, toma de decisões e aprendizagem associativa. (3)

Uma redução da SC também foi verificada em áreas como córtex temporal medial, polo temporal e giro parahipocampal (3) A evidência também defende que, na perturbação por uso de canábis (PUC), existe uma diminuição de volume do córtex orbitofrontal direito, contribuindo para o comportamento aditivo. No entanto, estas mudanças podem ser antecessoras do consumo e, por isso, aumentar o risco de dependência de canábis após primeira experiência. (22)

Num estudo da relação entre o consumo de canábis, a severidade da dependência e a microestrutura da SB, através de DTI, não foi possível retirar quaisquer conclusões, devido às inconsistências encontradas e falta de estudos na área. Alguns dos resultados obtidos em estudos, sugerem que o uso diário de canábis não influencia as microestruturas da SB em jovens adultos, mas em linha com resultados anteriores aqueles que iniciam um consumo semanal relativamente cedo podem apresentar um risco aumentado. (9) Contrariamente, existem estudos, de indivíduos com PUC, que verificaram diferenças significativas na microestrutura da SB (redução da AF). (16) Alguns destes revelam diferenças entre os valores de AF dependendo da duração do consumo. Pois, após o uso inicial regular, os indivíduos apresentavam valores de AF aumentados, mas com o uso prolongado a AF está diminuía. (16) Alguns fatores como a idade, a idade de início do consumo, a duração do uso e gravidade do uso são importantes no estudo da SB na PUC.

O impacto do consumo moderado a alto de canábis na conectividade funcional e estrutural cerebelar em adultos foi investigada nesta literatura. Revelando que os indivíduos com comportamentos mais problemáticos relacionados à canábis mostraram menos diferenciação entre a rede de modo padrão e a rede de atenção sustentada. Esta redução de diferenciação já foi previamente associada a um pior desempenho cognitivo. Adicionalmente, um maior desejo de consumir, foi associado a uma maior conectividade com o córtex pré-frontal medial, orbital lateral, córtex frontal e putamen, apoiando a hipótese que estas regiões são alteradas pelo consumo de canábis. (45)

Num estudo americano de julho de 2021, foi observado que os consumidores crónicos de canábis demonstraram alterações dos padrões de conectividade funcional em estado de repouso do cerebelo ao córtex cerebral. Aqui verificamos uma hiperconectividade entre as regiões cerebelares anteriores (ou seja, lóbulo I-IV) com o córtex cingulado posterior, e uma hipoconectividade entre o restante do cerebelo (ou seja, Crus I e II, lóbulo VIIb, VIIIa, VIIIb, IX e X) e o córtex. Esta hipoconectividade, em indivíduos com PUC, foi significativa para três áreas: giros pré-frontais, ínsula e neoestriado. O córtex pré-frontal é crítico para muitos processos envolvidos em comportamentos aditivos, incluindo toma de decisões, inibição de respostas inapropriadas e planeamento. Algumas funções relacionadas com a ínsula,

provavelmente incluem previsão de risco e incorporação de estados interoceptivos e emocionais na toma de decisões. Finalmente, o neocórtex desempenha um papel central na aprendizagem de sequências comportamentais habituais. A hipoconectividade entre estas regiões corticais e o cerebelo pode contribuir para falhas e/ou interrupções no fluxo de informações necessárias para o controle cognitivo, regulação emocional e planeamento, o que resulta em comportamentos impulsivos e hábitos de procura de drogas. (35)

Tanto as alterações comportamentais como as de imagem, provocadas pelo consumo de canábis, normalizaram após uma abstinência de curto prazo, sugerindo que o efeito do canábis é reversível. (3)

Uma evidência atual não observou nenhuma alteração da SC ou SB em associação ao consumo de canábis nos últimos 30 dias, entre adultos ou adolescentes. Isso é consistente com novas hipóteses, sugerindo que as diferenças regionais específicas entre consumidores e não consumidores de canábis são frequentemente inconsistentes entre os estudos devido a vieses de confundimento. E que algumas das associações observadas podem realmente estar relacionadas ao uso comórbido de álcool, ou até mesmo serem geneticamente explicadas. (50)

Em estudos de neuroimagem funcional, foi observado que independentemente da tarefa específica, um determinado conjunto de regiões tende a mostrar uma atividade reduzida durante os blocos de tarefas (comparando tarefa versus repouso). Essas regiões do cérebro foram nomeadas de “*task-negative networks*”. Por outro lado, as regiões que mostram uma atividade aumentada, durante os blocos de tarefas, foram apelidadas de “*task-positive network*”.(20, 26)

Um estudo de larga escala, usando RMf como forma de imagem, verificou que o uso recente de canábis, medido pelo tetrahidrocanabino (THC) urinário, está associado a um desempenho inferior de memória de trabalho, sendo esta afirmação apoiada por outros estudos (3, 26). Este estudo também descobriu que o uso recente de canábis foi associado a uma menor ativação da *task-positive network* (córtex pré-frontal dorsolateral, parietal posterior, área motora suplementar e ínsula) durante a tarefa de memória de trabalho. E uma maior ativação na *task-negative network* (córtex pré-frontal ventromedial). (26) A memória de trabalho tem se vindo a mostrar um dos preditores mais fortes de sucesso académico e profissional. Isto significa que pequenas consequências residuais do uso de canábis pode ter um impacto perceptível no desempenho académico ou profissional em indivíduos consumidores. Alguns processos que podem depender da memória de trabalho incluem a compreensão de leitura e raciocínio matemático. (26)

Existem alguns estudos que relatam possíveis efeitos anti-inflamatórios do consumo de canábis. A exposição aguda à planta aparenta diminuir as respostas imunes celulares, a excitotoxicidade e dano celular neuronal, inibindo a produção de citocinas e quimiocinas

inflamatórias. No entanto também existem alguns estudos que referem propriedades pro-inflamatória na PUC. (19) Devido a esta incoerência de resultados é fundamental que estudos futuros desvendem o efeito independente da canábis e o efeito interativo com outras drogas de abuso na sinalização imunológica, tendo em conta possíveis fatores confundidores.

- **Canábis na adolescência**

Existe uma tentativa de encontrar as diferenças neuroestruturais entre indivíduos cujo consumo de canábis se iniciou na adolescência versus em idade adulta, no entanto, sem grande sucesso até à data. (8) Alguns estudos realizados em indivíduos adolescentes consumidores (dos 13 aos 19 anos) verificaram uma alteração (tanto aumento como redução) na espessura e volume cortical, principalmente nas regiões do frontal e parietal. Regiões estas relacionadas com funções como memória de trabalho e controle cognitivo, que sofrem maturação no período da adolescência. O compromisso da SB nestes indivíduos também foi observado principalmente no fascículo longitudinal superior e inferior. Os estudos que utilizam RMf têm sido mais consistentes em comparação com os estudos estruturais. Observou-se um aumento de atividade no núcleo caudado, insula e região do frontal e parietal. (8) No entanto, existe um estudo que não verificou nenhuma alteração na estrutura da SB em adolescentes com PUC, sendo necessários mais estudos para comparação. (48)

Apoiado pela literatura, verificamos um aumento da ativação cerebral no córtex parietal posterior em consumidores iniciais de canábis. No entanto, foi demonstrado que tais diferenças podem ser observadas antes do início do consumo relatado da planta. (48, 49)

Uma relação dose-resposta significativa foi encontrada na atividade do cíneo, onde uma maior desativação foi associada a um maior consumo. (49)

Trabalhos recentes indicam que o desenvolvimento da SB é apoiado por: aumentos normativos do envolvimento de regiões de associação visual, e diminuições normativas nas regiões frontoparietais. Assim, o envolvimento reduzido das regiões de associação visual e o aumento do envolvimento das regiões frontoparietais, naqueles que iniciam o consumo de canábis, podem refletir um neurodesenvolvimento tardio. (49) Estas alterações em que as diferenças de ativação cerebral e medidas de desempenho cognitivo, previamente associadas ao uso de canábis, estão presentes antes do início do seu consumo levantam novas questões, solicitando novos estudos e mais informação na área.

Um viés de confundimento em alguns estudos observados é o tabaco, sendo importante o seu controlo em futuros trabalhos. (3,7) Por exemplo, foi descoberto que o uso de canábis em conjunto com tabaco estaria relacionado com uma redução da SC cerebelar esquerda – estes resultados foram verificados em indivíduos consumidores apenas de tabaco, mas não

em consumidores apenas de canábis. (3) Outros fatores de confundimento que poderão existir são a diferença de género, saúde mental, e consumo de outras substâncias (como por exemplo álcool). (7)

Álcool

A perturbação por uso de álcool (PUA) é uma das perturbações psiquiátricas mais comuns nos países desenvolvidos e afeta milhões de indivíduos em todo o planeta. (7, 12, 14, 40, 54) Adicionalmente, leva a uma extensa carga económica, e representa uma das principais causas de mortes evitáveis. (40). Algumas consequências neurológicas conhecidas do abuso de álcool são: encefalopatia de Wernicke (EW) que se não tratada pode progredir para síndrome de Wernicke-Korsakoff (WSK); encefalopatia hepática (EH); mielinólise pontina central (MPC); e doença de Marchiafava-Bignami (DMB). (14) Adicionalmente, a PUA está associado a um maior risco de convulsões, acidente vascular cerebral e lesão cerebral traumática. (14)

A EW é resultante da deficiência de tiamina (vitamina B1) associada ao consumo crónico de álcool. O corpo humano é incapaz de produzir vitamina B1, portanto, esta é derivada exclusivamente da dieta. A grande parte da ingestão calórica dos indivíduos com PUA vem do consumo de bebidas alcoólicas. Adicionalmente o álcool é conhecido por interferir com a absorção da tiamina no trato digestivo bem como no seu armazenamento pelo fígado. Por estas razões, esta patologia reversível, nos países ocidentais, está associada em 90% à PUA. (14, 25, 44) A tiamina é um cofator essencial e crítico para o funcionamento normal nervoso. Alguma da clínica é confusão, distúrbios oculomotores e ataxia. (14, 25)

A WSK é um distúrbio neurológico grave e irreversível, caracterizado por amnésia anterógrada e retrógrada. Na EW acredita-se existir uma desmielinização ou dano axonal na SC do mesencéfalo ao redor do aqueduto cerebral, corpos mamilares e terceiro ventrículo. (14) As regiões cerebrais afetadas (por exemplo, perda de volume) por EW incluem o tálamo, cerebelo (vérmis, núcleos denteados) (25), ponte, medula, placas tectais, corpos olivares e mesencéfalo (núcleos vermelhos, substância negra). A RM da SK revela uma redução substancial do volume dos corpos mamilares, hipocampo, tálamo, córtex orbitofrontal, cerebelo e ponte. (14) Está bem estabelecido que a deficiência de tiamina leva a neurotoxicidade com consequências negativas para o funcionamento cognitivo.

A EH ocorre em indivíduos com doença hepática grave, muitas vezes como consequência da PUA. Adicionalmente, acredita-se que ocorre devido a níveis elevados de amónia no corpo que influenciam diretamente o metabolismo do cérebro e podem levar ao inchaço da glia e à morte das células neuronais. As imagens de RM mostram sinais bilaterais e simétricos de alta intensidade nos gânglios da base, proeminentes no globo pálido e na

substância negra, bem como ao longo do trato córticoespinhal e na SB dos hemisférios cerebrais. (14)

A MPC é uma doença desmielinizante aguda causada por oscilações abruptas na osmolaridade sérica também fortemente ligada a uma história de PUA. Visualizamos lesões tipo “asa de morcego” na ponte representando a perda da integridade celular e axonal.

A DMB é uma condição rara associada ao consumo crônico de álcool e défices nutricionais. É tradicionalmente caracterizada por desmielinização e necrose do corpo caloso. (14)

Uma das descobertas mais consistentemente associadas ao abuso de álcool de longo prazo é uma redução dos recetores de dopamina D2/D3 em todo o cérebro. A perda de recetores dopaminérgicos inibitórios poderia explicar algumas das características comportamentais exibidas por estes indivíduos como a falta de inibição de impulsos e padrões comportamentais compulsivos. (14)

Estudos recentes de larga escala sobre a população geral têm contestado a noção que os baixos níveis de consumo de álcool são inofensivos ou mesmo benéficos (devido aos seus efeitos potencialmente favoráveis na saúde cardiovascular). Pois, um estudo demonstrou associações lineares negativas entre o consumo leve e a estrutura do cérebro, mostrando reduções generalizadas no volume da SC e SB, assim como da microestrutura da SB e espessura cortical. (25) Estes estudos destacam que não há nenhum efeito neuroprotetor no consumo leve de álcool (ex. 1–<7 bebidas por semana) em comparação com a abstinência. Concluindo que qualquer nível de consumo de álcool pode afetar o volume cerebral e a microestrutura da SB. (25)

Tanto no consumo crônico como no consumo esporádico excessivo de álcool as evidências revelam que o efeito neurotóxico induzido pelo álcool, é mediado por respostas imunomoduladoras inatas, como a ativação de células da glia, produção de citocinas e resposta neuronal do recetor *Toll-like 4* (TLR4). Agressões neurotóxicas repetidas devido ao consumo de álcool podem comprometer a resposta imune inata ou resultar em processos compensatórios e neuroadaptativos complexos que limitam a neuroinflamação. (19)

Um estudo que usou neuroimagem multimodal como forma de imagem observou nos indivíduos com PUA uma menor capacidade de resolução de problemas, extensão de memória visuoespacial e memória de trabalho. Adicionalmente, verificou menor volume na parte orbital do giro frontal inferior esquerdo, córtex orbitofrontal (COF) medial direito, giro frontal medial direito e hipocampo direito e esquerdo. (27) Esta diferença de volume do COF pode indicar a gravidade da perturbação. Em comparação com indivíduos com PUA ativos, os pacientes abstinentes em recuperação apresentaram maior volume de SB e cinzenta no COF. Além do volume deste córtex aumentar durante a abstinência, este correlaciona-se positivamente com a duração da mesma. Uma descoberta interessante de estudos longitudinais de RM, foi que as pessoas propensas a futuras recaídas são distintas daquelas

capazes de manter abstinência, sugerindo que pode haver diferenças biológicas que desempenham um papel na progressão do tratamento. (25) Evidências adicionais sugerem que o menor volume do COF está correlacionado com um maior risco de recaída, pois esta alteração de volume aparenta afetar a função do COF na toma de decisões. (37)

A medida “*Brain-age gap*” é a diferença entre idade estimada a partir de neuroimagem e a idade cronológica. Utilizando esta medida dois estudos revelaram lacunas significativas na idade do cérebro de consumidores sociais de álcool, com associações entre a quantidade de bebidas ingeridas durante os 90 dias que antecederam a RM, e os volumes esperados por idade. A aceleração da idade cerebral foi estimada ser de 5 dias por bebida consumida durante os 90 dias antes da RM. (44) Estas alterações defendem a hipótese de um envelhecimento acelerado em indivíduos com PUA. Estudos de imagem descobriram, há muito tempo, que a perda de volume de SC, bem como as alterações de microestrutura de SB normalmente observada na dependência de álcool, referidas nas próximas secções, são exacerbadas com idade. (25)

Em média, os cérebros das mulheres são aproximadamente 10% menores do que os cérebros dos homens. (44) De 2011 a 2021, as taxas de PUA aumentaram em 84% nas mulheres, em relação a um aumento de 35% nos homens. Uma revisão narrativa tentou realizar um estudo sobre as diferenças na função e estrutura do cérebro no uso de álcool, no entanto poucos estudos de neuroimagem incluem número suficiente de mulheres para alimentar uma análise por sexo/género. (51) Sendo importante que as amostras dos próximos estudos na área sejam mais abrangentes do sexo feminino devido ao aumento do consumo alcoólico que se verifica.

- **Alterações da substância cinzenta no consumo de álcool**

Foi observada uma atrofia da SC no córtex cingulado, na ínsula e no giro frontal medial esquerdo em indivíduos com PUA. (21, 25, 38, 39). Diminuição do volume de SC também foram observados no cerebelo nos lóbulos I-IV, VIIB, IX e Crus I. (43) Adicionalmente, num estudo de meta-análise também foi referenciado diminuição do volume de SC no lóbulo paracentral bilateralmente, nos giros pós-central e pré-central esquerdos e no giro frontal superior esquerdo. (39) Estas alterações podem ser associadas a um défice em funções cognitivas, de atenção, emocionais e de percetividade. (40)

O córtex cingulado está relacionado com várias de funções cognitivas, incluindo o controlo de impulsos e avaliação de respostas e comportamentos. A sua atividade diminuída foi relacionada com uma maior impulsividade. (21) A ínsula transmite informações importantes para o córtex pré-frontal, sistema límbico e sistema de recompensa cerebral (através do corpo estriado), envolvidos respetivamente na tomada de decisões, respostas emocionais e abuso de substâncias. (21) A ínsula está envolvida em diferentes comportamentos nos

indivíduos com PUA, desde responder de forma excessiva a sinais associados ao álcool a um consumo de álcool resistente à aversão. (38)

O giro frontal medial esquerdo aparenta desempenhar um papel importante em funções cognitivas, incluindo capacidade de memória de trabalho e inteligência fluida. (21)

Alguns fatores influenciadores de resultados foram a duração da abstinência, idade e o gênero. Pois verificamos que, na maioria da literatura, a atrofia de SC na ínsula direita se mantinha persistente apesar de longos períodos de abstinência, a atrofia de SC aumentava com a idade média dos participantes, e a proporção masculina das amostras verificaram ser mais sensíveis aos efeitos nocivos do álcool. (21)

- **Alterações da substância branca no consumo de álcool**

Foram observados vários danos microestruturais da SB envolvendo principalmente o joelho e tronco do corpo caloso (10, 25, 54) assim como fibras comissurais (ex. fórceps minor e fórceps major), fibras de projeção, bem como feixes associativos, incluindo o fascículo longitudinal superior e inferior, fascículo fronto-occipital, fascículo uncinado, fórnix e feixe do cíngulo. (10, 14, 34, 40) Adicionalmente, um estudo também identificou diminuição da SB no ramo posterior da cápsula interna, fibras estas que conectam regiões visuais, auditivas, somatossensoriais e motoras.

O corpo caloso é o principal sistema da SB que conecta regiões homólogas dos dois hemisférios. Uma redução da espessura de fibras calosas inter-hemisféricas tem sido tipicamente observada, particularmente no joelho (conectando as regiões pré-frontais) e tronco (conectando os lobos parietal e temporal). (10) Estas alterações da SB parecem afetar, nestes indivíduos, a velocidade de processamento de informação, a eficiência de funções cognitivas como a memória de trabalho, atenção e habilidade visuoespacial. (10, 14, 40, 44)

A duração do abuso de álcool é refletida no grau do comprometimento da microestrutura da SB, logo esta pode ser considerada como um marcador geral da história da doença. (10)

Adicionalmente, um estudo recente verificou que o consumo leve e moderado de álcool foi associado ao aumento da AF, enquanto o consumo pesado (28 bebidas ou mais num período de duas semanas) foi associado a reduções acentuadas na AF. (16)

Algumas diferenças entre homens e mulheres foram reportadas num estudo em que os homens com PUA apresentavam a AF diminuída em porções como o corpo caloso, os fascículos longitudinais superiores (II, III e fascículo arqueado) e a cápsula extrema. Contrariamente, as mulheres com PUA tiveram um valor superior de AF nessas regiões. (34)

- **Adolescência/ jovens adultos e álcool**

O final da adolescência/início da vida adulta é uma janela crítica no neurodesenvolvimento humano, pois envolve a maturação de regiões relacionadas com o sistema recompensa e áreas corticais envolvidas com a função executiva. (7, 17) Durante este período o álcool pode impactar as trajetórias do neurodesenvolvimento. (25, 32)

A maturação cerebral pode ser caracterizada por uma perda da densidade da SC devido à poda sináptica, juntamente com o crescimento contínuo do volume de SB que reflete o aumento da mielinização. Nos adolescentes com hábitos alcoólicos elevados ou esporadicamente excessivos, verificamos uma maior diminuição do volume da SC, juntamente com um aumento atenuado de volume de SB, bem como distúrbios na microestrutura da SB em comparação com adolescentes abstinentes de álcool. (25) Estes efeitos foram encontrados nas regiões pré-frontal, cingulada e temporal, bem como no corpo caloso, e pode refletir uma aceleração do desenvolvimento típico relacionado à idade. (25)

Diferenças na estrutura do cérebro, precedentes à iniciação do álcool, que podem predispor os indivíduos ao seu abuso, foram encontradas, principalmente, no córtex pré-frontal e na SB fronto-límbica. Estes resultados mostraram sobreposição considerável com diferenças estruturais encontradas em indivíduos com história familiar de dependência de álcool. (25) No entanto, os estudos que sugeriram as diferenças não as atribuem apenas ao risco familiar, sendo mais pesquisas necessárias para melhor entender esses fatores de risco.

O consumo excessivo esporádico de álcool é o aumento do nível de álcool no sangue para uma concentração mínima de 0,08%, o que equivale ao consumo de cinco bebidas para um homem e quatro para uma mulher em cerca de 2 horas. É a forma mais comum de abuso de álcool em adolescentes e jovens adultos. Consumo excessivo persistente inclui o mesmo critério anteriormente referido, mas com uma maior frequência (5 ou mais dias nos últimos 30 dias). (17)

Embora ainda estejam a surgir novas evidências sobre o consumo excessivo esporádico de álcool nos adolescentes e jovens adultos, na atual literatura verificamos que em relação à SC existe uma diminuição do seu volume nos lobos frontal, temporal e no cerebelo, enquanto no lobo occipital observamos um aumento do volume. Num outro estudo, as áreas afetadas, em adolescentes com 4 anos de hábitos alcoólicos, pela diminuição do volume de SC foram: o cúneo, o percuneo, e o córtex cingulado posterior. (50) Quanto à AF houve uma diminuição no corpo caloso, na corona radiata, nos fascículos longitudinais inferior e superior, (50) e no cerebelo, sendo que esta foi acompanhada de uma diminuição de SB. (17) Adicionalmente, dois estudos independentes conseguiram correlacionar uma redução da AF com o abuso de álcool em adolescentes. A AF parece ainda ser um marcador de gravidade, sendo que aqueles com valores superiores de critérios para PUA tendem a ter valores inferiores de AF. (16)

IV. Conclusões

Nesta revisão narrativa verificamos alterações de neuroimagem de volume, SC, SB, atividade, conectividade e perfusão.

Nas alterações de volume observamos uma diminuição no COF medial direito, hipocampo, bilateralmente, giro frontal inferior esquerdo e medial direito (álcool).

Em relação às alterações de SC, encontramos esta diminuída na insula (álcool, cocaína e metanfetaminas), giro frontal medial e superior esquerdo (álcool e cocaína), COF medial e lateral (cocaína, canábis), giro frontal inferior, corpo estriado, giro parietal inferior direito, giros temporais superiores (metanfetaminas), giro temporal superior e inferior esquerdo (cocaína), córtex temporal medial, polo temporal, giro parahipocampal (canábis), lóbulo paracentral bilateralmente, giros pós e pré-centrais esquerdos, cerebelo, cingulado, cúneo e percuneo (álcool). A SC aparecia apenas aumentada no cerebelo no caso da PUC.

Relativamente às alterações de SC, encontramos esta diminuída no fascículo longitudinal superior (álcool, cocaína, canábis), tálamo (cocaína e metanfetaminas), fascículo fronto-occipital (álcool, cocaína), fascículo longitudinal inferior (álcool, canábis), corpo caloso (álcool, cocaína), giro temporal superior, corpo estriado, ponte (cocaína), núcleo accumbens, amígdala basolateral direita e esquerda, COF, subículo (metanfetaminas), cerebelo, fascículo uncinado, fórnix, fascículo do cíngulo, ramo posterior da capsula interna e corona radiata (álcool). A SB não se apresentou aumentada em nenhum dos casos.

A atividade apresentava-se aumentada na insula direita (cocaína, canábis), giro temporal inferior direito (cocaína), córtex cingulado posterior, cerebelo, e núcleo caudado (cânabis). Esta estava diminuída no córtex cingulado anterior e subgeneal, COF medial, córtex pré-frontal dorsal, dorsolateral, ventromedial e ventrolateral, giro frontal inferior (cocaína e metanfetaminas), giro frontal medial direito (cocaína), giro parietal inferior (cocaína), e tálamo (metanfetaminas).

De forma complementar, a conectividade apresentava-se diminuída na insula direita (MDMA, canábis), giros pré-frontais, e neostriados (canábis). Enquanto que verificamos uma hipoperfusão na insula, córtex cingulado anterior, temporal e pré-frontal no consumo cocaína.

Adicionalmente, tanto nos consumos de álcool, cocaína e metanfetamina, verificamos uma redução de recetores D2/D3 de dopamina no corpo estriado, associado a uma maior impulsividade.

Em suma, as principais áreas afetadas, pelo consumo das substâncias estudadas nesta revisão, são: a insula, o corpo caloso, o córtex pré-frontal, o COF, o cerebelo, o corpo estriado, o fascículo longitudinal inferior e superior, o giro frontal, o giro temporal e o córtex cingulado. Estas alterações estão associadas a défices de flexibilidade e funções cognitivas, memória de trabalho, desempenho psicomotor, processamento de recompensas, previsão

de risco, inibição de resposta, toma de decisões, a um maior desejo de consumir e impulsividade.

Nos consumos de álcool, cocaína e metanfetaminas, são notáveis os números e gravidade das alterações de neuroimagem existentes, parecendo estar intimamente ligados a mecanismos de neuroinflamação.

É importante salientar que os estudos da MDMA foram menores devido à alteração de rumo da pesquisa. No entanto, é de salientar a literatura que defende uma sobrestimação da extensão das alterações serotoninérgicas experienciadas pela maioria dos indivíduos consumidores de *ecstasy*, e a inalteração estrutural da SB no consumo desta droga.

No estudo do consumo de canábis, foi onde encontramos mais incoerência de estudos, defendendo as hipóteses colocadas de existirem vieses de confundimento como idade, idade de início do consumo, duração do uso, gravidade do uso, consumo de outras substâncias, fatores genéticos. No entanto, uma alteração bem sedimentada é a da memória de trabalho.

Ainda existem muitas dúvidas e hipóteses que necessitam de respostas, logo estudos futuros são necessário para melhor compreensão dos mecanismos e alterações de neuroimagem no consumo de drogas e álcool.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Dr. Joaquim Manuel Soares Cerejeira, e à minha coorientadora, a Dr.^a Tânia Raquel Vieira da Silva, pela dedicação, acompanhamento e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço também aos meus pais pelo apoio incondicional que sempre me deram. À Mariana, à Sara, ao Pedro, à Andreia, à Margarida e à Teresa por serem os alicerces dos quais eu vou construindo este curso superior.

V. Referências Bibliográficas

1. Adisetiyo V, McGill CE, DeVries WH, Jensen JH, Hanlon CA, Helpern JA. Elevated Brain Iron in Cocaine Use Disorder as Indexed by Magnetic Field Correlation Imaging. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2019 Jun;4(6):579–88.
2. Argiolas A, Melis MR, Fadda F, Gessa GL. Evidence for dopamine autoreceptors controlling dopamine synthesis in the substantia nigra. *Brain Research*. 1982 Feb;234(1):177–81.
3. Beard CL, Schmitz JM, Soder HE, Suchting R, Yoon JH, Hasan KM, et al. Regional differences in white matter integrity in stimulant use disorders: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Drug and Alcohol Dependence*. 2019 Aug;201:29–37.
4. Blithikioti C, Miquel L, Batalla A, Rubio B, Maffei G, Herreros I, et al. Cerebellar alterations in cannabis users: A systematic review. *Addiction Biology*. 2019 Feb 27;24(6):1121–37.
5. Bodea S. CNS metabolism in high-risk drug abuse. *Der Radiologe*. 2017 Jul 10;58(S1):34–9.
6. Cannabis use in Europe 2020 [Internet]. Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/597692/cannabis-use-europe-by-country/>
7. Chumin EJ, Grecco GG, Dziedzic M, Cheng H, Finn P, Sporns O, et al. Alterations in White Matter Microstructure and Connectivity in Young Adults with Alcohol Use Disorder. *Alcoholism, clinical and experimental research* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Jul 15];43(6):1170–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6551253/>
8. Chye Y, Christensen E, Yücel M. Cannabis Use in Adolescence: A Review of Neuroimaging Findings. *Journal of Dual Diagnosis*. 2019 Jul 16;16(1):83–105.
9. Cousijn J, Toenders YJ, Velzen LS, Kaag AM. The relation between cannabis use, dependence severity and white matter microstructure: A diffusion tensor imaging study. *Addiction Biology*. 2021 Aug 17;
10. Crespi C, Galandra C, Canessa N, Manera M, Poggi P, Basso G. Microstructural damage of white-matter tracts connecting large-scale networks is related to impaired executive profile in alcohol use disorder. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Sep 5];25:102141. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158219304875?via%3Dihub>
11. Dang J, Tao Q, Niu X, Zhang M, Gao X, Yang Z, et al. Meta-Analysis of Structural and Functional Brain Abnormalities in Cocaine Addiction. *Frontiers in Psychiatry*. 2022 Jun 24;13.

12. Dipasquale O, Selvaggi P, Veronese M, Gabay AS, Turkheimer F, Mehta MA. Receptor-Enriched Analysis of functional connectivity by targets (REACT): A novel, multimodal analytical approach informed by PET to study the pharmacodynamic response of the brain under MDMA. *NeuroImage*. 2019 Jul;195:252–60.
13. Ecstasy use in Europe 2021 [Internet]. Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/597763/ecstasy-use-europe-by-country/>
14. Fritz M, Klawonn AM, Zahr NM. Neuroimaging in alcohol use disorder: From mouse to man. *Journal of Neuroscience Research*. 2019 Apr 22;100(5):1140–58.
15. Hall MG, Alhassoon OM, Stern MJ, Wollman SC, Kimmel CL, Perez-Figueroa A, et al. Gray matter abnormalities in cocaine versus methamphetamine-dependent patients: a neuroimaging meta-analysis. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2015 Jun 30;41(4):290–9.
16. Hampton WH, Hanik IM, Olson IR. Substance abuse and white matter: Findings, limitations, and future of diffusion tensor imaging research. *Drug and Alcohol Dependence* [Internet]. 2019 Apr;197:288–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871618304939>
17. Jones SA, Lueras JM, Nagel BJ. Effects of Binge Drinking on the Developing Brain. *Alcohol Res*. 2018;39(1):87-96.
18. Klugah-Brown B, Di X, Zweerings J, Mathiak K, Becker B, Biswal B. Common and separable neural alterations in substance use disorders: A coordinate-based meta-analyses of functional neuroimaging studies in humans. *Human Brain Mapping*. 2020 Sep 10;41(16):4459–77.
19. Kohno M, Link J, Dennis LE, McCready H, Huckans M, Hoffman WF, et al. Neuroinflammation in addiction: A review of neuroimaging studies and potential immunotherapies. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Apr 15];179:34–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637953/>
20. Laureys S, Gosseries O, Tononi G. *The neurology of consciousness : cognitive neuroscience and neuropathology*. San Diego, CA: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2016.
21. Li L, Yu H, Liu Y, Meng YJ, Li XJ, Zhang C, et al. Lower regional grey matter in alcohol use disorders: evidence from a voxel-based meta-analysis. *BMC psychiatry* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 4];21(1):247. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8111920/>
22. Li Y, Dong H, Li F, Wang G, Zhou W, Yu R, et al. Microstructures in striato-thalamo-orbitofrontal circuit in methamphetamine users. *Acta Radiologica*. 2017 Feb 9;58(11):1378–85.

23. Li Y, Zhou W, Dong H, Shen W, Zhang J, Li F, et al. Lower Fractional Anisotropy in the Gray Matter of Amygdala-Hippocampus-Nucleus Accumbens Circuit in Methamphetamine Users: an In Vivo Diffusion Tensor Imaging Study. *Neurotoxicity Research* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2019 Dec 17];33(4):801–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-017-9828-4>
24. Lusa. Portugueses são dos que consomem mais álcool. Esperança de vida pode cair um ano [Internet]. PÚBLICO. Available from: <https://www.publico.pt/2021/05/19/sociedade/noticia/portugueses-paises-consome-alcool-sao-media-12-litros-alcool-pessoa-cair-esperanca-vida-1963192>
25. Nutt D, Hayes A, Fonville L, Zafar R, Palmer EOC, Paterson L, et al. Alcohol and the Brain. *Nutrients*. 2021 Nov 4;13(11):3938.
26. Owens MM, McNally S, Petker T, Amlung MT, Balodis IM, Sweet LH, et al. Urinary tetrahydrocannabinol is associated with poorer working memory performance and alterations in associated brain activity. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Oct 10;44(3):613–9.
27. Pandey AK, Ardekani BA, Kamarajan C, Zhang J, Chorlian DB, Byrne KNH, et al. Lower Prefrontal and Hippocampal Volume and Diffusion Tensor Imaging Differences Reflect Structural and Functional Abnormalities in Abstinent Individuals with Alcohol Use Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2018 Aug 17;42(10):1883–96.
28. Portugal R e T de. Linha da Frente. Cocaína, cannabis e ecstasy são as drogas mais consumidas em Portugal [Internet]. Linha da Frente. Cocaína, cannabis e ecstasy são as drogas mais consumidas em Portugal. [cited 2023 Jan 25]. Available from: https://www.rtp.pt/noticias/pais/linha-da-frente-cocaina-cannabis-e-ecstasy-sao-as-drogas-mais-consumidas-em-portugal_v1170779
29. Problem drug use prevalence in Europe in 2020 [Internet]. Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/597788/problem-drug-use-prevalence-europe-by-country/>
30. Proebstl L, Kamp F, Manz K, Krause D, Adorjan K, Pogarell O, et al. Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. *European Psychiatry*. 2019 Jun;59:15–24.
31. Rabin RA, Mackey S, Parvaz MA, Cousijn J, Li C, Pearlson G, et al. Common and gender-specific associations with cocaine use on gray matter volume: Data from the ENIGMA addiction working group. *Human Brain Mapping*. 2020 Aug 28;
32. Rakesh D, Lv J, Zalesky A, Allen NB, Lubman DI, Yücel M, et al. Altered resting functional connectivity patterns associated with problematic substance use and

- substance use disorders during adolescence. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Oct;
33. Sabrini S, Wang GY, Lin JC, Ian JK, Curley LE. Methamphetamine use and cognitive function: A systematic review of neuroimaging research. *Drug and Alcohol Dependence*. 2019 Jan;194:75–87.
 34. Sawyer KS, Maleki N, Papadimitriou G, Makris N, Oscar-Berman M, Harris GJ. Cerebral white matter sex dimorphism in alcoholism: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 2018 May 9;43(9):1876–83.
 35. Schnakenberg Martin AM, Kim DJ, Newman SD, Cheng H, Hetrick WP, Mackie K, et al. Altered cerebellar-cortical resting-state functional connectivity in cannabis users. *Journal of Psychopharmacology*. 2021 May 25;35(7):823–32.
 36. Shen Y, Ward HB. Transcranial magnetic stimulation and neuroimaging for cocaine use disorder: Review and future directions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2020 Nov 20;47(2):144–53.
 37. Shields CN, Gremel CM. Review of Orbitofrontal Cortex in Alcohol Dependence: A Disrupted Cognitive Map? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2020 Sep 20;44(10):1952–64.
 38. Sommer WH, Canals S, Bifone A, Heilig M, Hyytiä P. From a systems view to spotting a hidden island: A narrative review implicating insula function in alcoholism. *Neuropharmacology*. 2022 May;209:108989.
 39. Spindler C, Mallien L, Trautmann S, Alexander N, Muehlhan M. A coordinate-based meta-analysis of white matter alterations in patients with alcohol use disorder. *Translational Psychiatry*. 2022 Jan 27;12(1).
 40. Spindler C, Trautmann S, Alexander N, Bröning S, Bartscher S, Stuppe M, et al. Meta-analysis of grey matter changes and their behavioral characterization in patients with alcohol use disorder. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 Mar 4;11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-84804-7.pdf>
 41. Stewart C. Cocaine use in Europe 2020 [Internet]. Statista. 2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/597731/cocaine-use-europe-by-country/>
 42. Suchting R, Beard CL, Schmitz JM, Soder HE, Yoon JH, Hasan KM, et al. A meta-analysis of tract-based spatial statistics studies examining white matter integrity in cocaine use disorder. *Addiction Biology*. 2020 Apr 8;e12902.
 43. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Alcohol use disorder: Neuroimaging evidence for accelerated aging of brain morphology and hypothesized contribution to age-related dementia. *Alcohol*. 2022 Jul;

44. Sullivan EV, Zahr NM, Saranathan M, Pohl KM, Pfefferbaum A. Convergence of three parcellation approaches demonstrating cerebellar lobule volume deficits in Alcohol Use Disorder. *NeuroImage: Clinical*. 2019;24:101974.
45. Sweigert J, Pagulayan K, Greco G, Blake M, Larimer M, Kleinhans NM. A multimodal investigation of cerebellar integrity associated with high-risk cannabis use. *Addiction Biology*. 2019 Dec 8;25(6).
46. Szigeti B, Winstock AR, Erritzoe D, Maier LJ. Are ecstasy induced serotonergic alterations overestimated for the majority of users? *Journal of Psychopharmacology*. 2018 May 7;32(7):741–8.
47. Tannous J, Mwangi B, Hasan KM, Narayana PA, Steinberg JL, Walss-Bass C, et al. Measures of possible allostatic load in comorbid cocaine and alcohol use disorder: Brain white matter integrity, telomere length, and anti-saccade performance. *PloS One* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 2];14(1):e0199729. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625144>
48. Tervo-Clemmens B, Simmonds D, Calabro FJ, Day NL, Richardson GA, Luna B. Adolescent cannabis use and brain systems supporting adult working memory encoding, maintenance, and retrieval. *NeuroImage*. 2018 Apr;169:496–509.
49. Tervo-Clemmens B, Simmonds D, Calabro FJ, Montez DF, Lekht JA, Day NL, et al. Early Cannabis Use and Neurocognitive Risk: A Prospective Functional Neuroimaging Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* [Internet]. 2018 Aug;3):713–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451902218301289>
50. Thayer RE, YorkWilliams S, Karoly HC, Sabbineni A, Ewing SF, Bryan AD, et al. Structural neuroimaging correlates of alcohol and cannabis use in adolescents and adults. *Addiction*. 2017 Aug 1;112(12):2144–54.
51. Verplaetse TL, Cosgrove KP, Tanabe J, McKee SA. Sex/gender differences in brain function and structure in alcohol use: A narrative review of neuroimaging findings over the last 10 years. *Journal of Neuroscience Research*. 2020 Apr 24;99(1):309–23.
52. Vuletic D, Dupont P, Robertson F, Warwick J, Zeevaart JR, Stein DJ. Methamphetamine dependence with and without psychotic symptoms: A multi-modal brain imaging study. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 12];20:1157–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158218303334>
53. Walpola IC, Nest T, Roseman L, Erritzoe D, Feilding A, Nutt DJ, et al. Altered Insula Connectivity under MDMA. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Feb 14;42(11):2152–62.

54. Wang Y, Li X, Zhang C, Wang H, Li Z, Zhu J, et al. Selective micro-structural integrity impairment of the isthmus subregion of the corpus callosum in alcohol-dependent males. *BMC Psychiatry*. 2019 Mar 25;19(1).
55. Wang Z, Suh J, Duan D, Darnley S, Jing Y, Zhang J, et al. A hypo-status in drug-dependent brain revealed by multi-modal MRI. *Addiction Biology*. 2016 Sep 22;22(6):1622–31.
56. Zimmermann J, Friedli N, Bavato F, Stämpfli P, Coray R, Baumgartner MR, et al. White matter alterations in chronic MDMA use: Evidence from diffusion tensor imaging and neurofilament light chain blood levels. *NeuroImage : Clinical* [Internet]. 2022 Sep 13 [cited 2023 Mar 21];36:103191. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9486575/>