



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

PSIQUIATRIA

---

TESE DE DOUTORADO

**O AMOR NOS TEMPOS DO CRACK:**

PSICODINÂMICA, COMPORTAMENTO, BIOLOGIA E  
UMA PROPOSIÇÃO DE ESTADIAMENTO FUNCIONAL

**Joana Corrêa de Magalhães Narvaez**

---

**Porto Alegre, 2014**

**JOANA CORRÊA DE MAGALHÃES NARVAEZ**

**O AMOR NOS TEMPOS DO CRACK:**

VIOLÊNCIA, SEXUALIDADE, QUALIDADE DE VIDA,  
FUNCIONALIDADE SOCIAL, BIOMARCADORES, TRATAMENTO E  
ESTADIAMENTO EM USUÁRIOS DE CRACK

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria à Universidade Federal do Rio Grande do Sul Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

Co-Orientador: Prof. Dr. Pedro Magalhães

Porto Alegre, Agosto, 2014

## CIP - Catalogação na Publicação

Narvaez, Joana Correa de Magalhães  
O AMOR NOS TEMPOS DO CRACK: Psicodinâmica,  
Comportamento, Biologia e uma Proposição de  
Estadiamento Funcional / Joana Correa de Magalhães  
Narvaez. -- 2014.  
359 f.

Orientador: Flávio Kapczinski.  
Coorientador: Pedro VS Magalhães.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto  
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Cocaína Crack. 2. Funcionalidade Social /  
Qualidade de Vida. 3. Violência / Sexualidade. 4.  
Biomarcadores. 5. Estadiamento / Tratamento. I.  
Kapczinski, Flávio, orient. II. Magalhães, Pedro VS,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

JOANA CORREA DE MAGALHÃES NARVAEZ

**O AMOR NOS TEMPOS DO CRACK:**  
PSICODINÂMICA, COMPORTAMENTO, BIOLOGIA E  
UMA PROPOSIÇÃO DE ESTADIAMENTO FUNCIONAL

**Tese, requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria,** apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:

**Porto Alegre, 08 de agosto 2014.**

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese: “O AMOR NOS TEMPOS DO CRACK: Psicodinâmica, Comportamento, Biologia e uma Proposição de Estadiamento Funcional”, elaborada por Joana Correa de Magalhães Narvaez, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Psiquiatria.

Comissão examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Zila van der Meer Sanchez Dutenhofner (Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Dalbosco (Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas - CPAD/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS e Fiocruz - Brasília)

---

Prof. Dr. Rogério Lessa Horta (Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS)

---

Prof. Dr. Maurício Kunz (Relator - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA/ UFRGS)

---

Prof. Dr. Flávio Kapczinski (Orientador - HCPA/ UFRGS)

---

Prof. Dr. Pedro Vieira da Silva Magalhães (Co-orientador - HCPA/ UFRGS)

## DEDICATÓRIA

*À Aida que tempera até ovo frito com pimenta do reino e  
leva a família em cozimento brando,  
agrega noz-moscada todos juntos,  
encaram os Karam berinjela o quente calor,  
com cobertura gratinada de amor.*

*&*

*Ao Lucas que temperava tudo com pimenta vermelha e,  
com uma pitada de açúcar, via nos meus, os seus dedos.*

## **COAUTORIA AFETIVA**

*Para além de dedicar, partilho este trabalho com alguém que  
mais que envergadura, me deu asas para me lançar  
pela produção intelectual e pela vida em geral.*

*Neste entremeio, vivemos muitos momentos intensos, para consumo externo  
e mergulho interno: a distância bem próxima, a proximidade egoísta, o assalto  
suprido, saúde contida, doença unida, verões mareados... e tu, sempre alí. Aqui.*

*Atrevido do barlavento!*

*Navegamos a boreste e encontro alí meu leste.*

*Que bom perder o norte quando se tem um sítio manso para aportar...*

*Pai, certa vez, beirando um lampejo espanhol,  
me disseste que levarias contigo um tropeço meu,*

*mal sabes que levas muito de mim onde fores.*

*Muito de mim nasce e morre nestes campos.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço ao meu orientador, embora distante, sempre próximo, suscitando a desconforto e trazendo dúvidas onde habitavam categorizações;*

*Ao Pedro Magalhães, mais que co-orientador, um primo distante e um amigo próximo, em tempos de carga maciça na assistência, meu verdadeiro link com a academia;*

*Ao Flávio Pechansky, que me ensina a pescar possibilidades e afetos;*

*À banca examinadora, que gentilmente aceitou ler e compartilhar comigo: Zila Sanchez, Rogério Horta, Carla Dalbosco e o relator Maurício Kunz;*

*À chefia da psicologia, pelo equilíbrio de justiça e afetividade;*

*Agradeço aos diversos grupos dos quais faço parte: ao Serviço de Psicologia do HCPA por compartilhar a presença, ao grupo de Psiquiatria Molecular por entender minhas ausências;*

*Deste grupo, não posso deixar de citar: Márcia pelos inputs intelectuais, Clarissa Gama, Gabriel Fries e Gabriela Colpo pelo suporte bioquímico e afetivo, Keila Ceresér, as parceiras Ana Loredo, Jô Bücken, Lê Czepielewski, as solícitas Biancas, Giovana Bristot, Thaís Martini e a amiga Adri Rosa, todos de alguma forma impressos nestas páginas;*

*À equipe multi da UAA, pela experiência fluída e aprendizagem;*

*Ao CPAD, pela disponibilidade de troca, especialmente alguns membros ativos neste projeto e na minha trajetória: à Lísia pelo incentivo e por viabilizar a execução dos projetos com seu senso prático e afetivo, ao Félix pelo apoio e motivação, Federico pelo suporte à maternal e divertida Cleide;*

*Aos divertidos colegas do Hospital Clinic de Barcelona, dentre eles: Vieta, Anabel Martínez-Arán e Mar, Carla, Imma, Núria, Iria, José, Juan, Palaus e Vicent Balanzá de Valencia que me deixaram com a vontade do não vivido;*

*Aos meus amigos, que me ensinam que algumas dependências podem ser bem positivas;*

*À minha família, irmãos, tios, primos que me dão a certeza de uma caminhada partilhada;*

*Ao meu marido, que traz a diversão e a leveza de um rock pesado para contrabalancear a sisudez da vida acadêmica, sobretudo expressa em um trabalho que versa sobre dor;*

*Ao meu pai, que me impulsionou a abocanhar a vida com ganas de saber;*

*À minha mãe, que equilibra doçura e posicionamento;*

*Aos meus pacientes, que generosamente partilham a experiência de viver e me dão as mãos para obscura jornada de desvendar amor na dor.*

Há Tempos

Dado Villa-Lobos, Renato Russo e Marcelo Bonfá

*Parece cocaína, mas é só tristeza, talvez tua cidade.  
Muitos temores nascem do cansaço e da solidão  
E o descompasso e o desperdício herdeiros são  
A glória da virtude que perdemos.*

*Há tempos tive um sonho, não me lembro  
não me lembro...*

*Tua tristeza é tão exata  
E hoje o dia é tão bonito  
Já estamos acostumados  
A não termos mais nem isso.*

*Os sonhos vêm e os sonhos vão  
O resto é imperfeito.*

*Disseste que se tua voz tivesse força igual  
À imensa dor que sentes  
Teu grito acordaria  
Não só a tua casa  
Mas a vizinhança inteira.*

*E há tempos nem os santos têm ao certo  
A medida da maldade  
Há tempos são os jovens que adoecem  
Há tempos o encanto está ausente  
E há ferrugem nos sorrisos  
E só o acaso estende os braços  
A quem procura abrigo e proteção.*

*Meu amor, disciplina é liberdade  
Compaixão é fortaleza  
Ter bondade é ter coragem  
Lá em casa tem um poço  
mas a água é muito limpa.*



## RESUMO

**Introdução:** Estudos destacam a prevalência crescente do crack (forma fumada de apresentação da cocaína, com ação psicoestimulante, com impacto nos neurônios e neurotransmissores cerebrais dopaminérgicos) no Brasil, em contraponto aos limitados resultados terapêuticos. Dados recentes apontam que cerca de 1% dos jovens já fizeram uso na vida de crack. A expressão clínica de um funcionamento piorado pode se dar através de marcadores de externalização social, como violência, impulsividade e comportamentos autodestrutivos. A literatura demonstra associação do crack com comportamentos sexuais de risco, violência e contravenções. Para além dos indicadores de impacto na sociedade, os sujeitos com histórico de uso de crack, podem apresentar prejuízo nos múltiplos domínios vitais, como: qualidade de vida, capacidade para o trabalho, estudo e manutenção satisfatória dos vínculos sociais. Além de tratarem-se usualmente de usuários de múltiplas substâncias e com importantes índices de associação com comorbidades psiquiátricas. É por isso que a literatura tem ampliado os estudos no que se refere à qualidade de vida dos usuários, apoio social e comorbidades associadas, tratando-se de indicadores de resultados terapêuticos que impactam no ingresso do uso, manutenção, abstinência posterior e prognóstico. No entanto, ainda são escassos os estudos no campo do abuso de substâncias, sobretudo em relação à usuários de crack. Ademais, um crescente corpo de evidências sugere que o uso de crack tem consequências sistêmicas generalizadas, mas pouca atenção tem sido dada à sua fisiopatologia. Neste sentido, o entendimento do funcionamento social e biológico dos usuários pode contribuir para alavancar terapêuticas mais efetivas e direcionadas as distintas etapas e características dos usuários. Neste sentido, esta tese **objetiva:** Avaliar a funcionalidade social, exposição à risco, comorbidades e biomarcadores em usuários de crack, culminando na proposição de um modelo de estadiamento. Apresentamos aqui três modelos **metodológicos:** O primeiro, de base populacional que avaliou aspectos sobre a funcionalidade social (qualidade de vida, produtividade, estrutura e apoio parental, adesão à prática religiosa, acesso e adesão ao tratamento), exposição à risco (práticas sexuais, episódios de agressão e porte de armas), além de comorbidades (psiquiátricas e com demais substâncias) em sujeitos de 18 a 24 anos com histórico de uso de crack em relação à população

em geral. O segundo estudo diz respeito à avaliação de biomarcadores, se deu através de estudo de comparação de grupos com cinquenta e três pacientes ambulatoriais usuários de crack, combinados com cinquenta controles. O terceiro estudo pressupõe uma revisão da literatura para proposição de um modelo de estadiamento incluindo as variáveis verificadas nos demais estudos. Os **resultados** do estudo de base populacional indicam que os sujeitos com histórico de uso de crack demonstram prejuízo, em relação à população geral, nas múltiplas dimensões da funcionalidade social e qualidade de vida, em destaque a saúde geral, física, significativas mesmo controlando para uso na vida de cocaína, além da saúde emocional, mental e da percepção de dor. Do ponto de vista relacional evidenciam diferenças no que se refere estrutura da família nuclear no lar, na qual mães se mostram mais presentes e pais mais ausentes em relação à população em geral. Há indícios de impacto expresso na produtividade funcional em termos de escolaridade e na relação com instituições sociais, como o sistema de saúde. O histórico de uso de crack está associado com prejuízos no que tange a gestão de autocuidado e de exposição à risco, demonstrando maiores índices, em relação à população geral, de comportamento agressivo, uso de armas e práticas sexuais de risco. No que se refere aos biomarcadores e marcadores inflamatórios, evidenciou-se um aumento significativo no BDNF, IL- 1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$  e IL- 10 em usuários, sendo que não há diferenças no dano oxidativo, em relação aos controles. O estudo destes aspectos serviu de base para proposição de um modelo de estadiamento do uso do crack tendo como base a funcionalidade social dos usuários. Como **considerações finais**, ao que tudo indica, usuários de crack apresentam especificidades desde a constituição parental no lar à maior vulnerabilidade psicossocial. Revela-se um caráter de descontinuidade e irregularidade na adaptação à demanda funcional inicial, que se reedita na circularidade do sujeito pelas diferentes instâncias sociais, em códigos de autopreservação, e em comportamentos de externalização, estando eles mais expostos a condutas de risco e comorbidades associadas, além do prejuízo expresso também em termos de biomarcadores. O discernimento de tal aspecto pode ter impacto clínico e na elaboração de políticas públicas combativas não somente ao crack, mas às vulnerabilidades sociais preliminares e associadas à droga.

**Palavras-chave:** Crack. Funcionalidade social. Produtividade. Qualidade de vida. Estadiamento. Comorbidades psiquiátricas. Biomarcadores. Comportamento de risco. Comportamento sexual. Violência. Tratamento. Apoio familiar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Studies highlight the rising prevalence of crack cocaine (form of cocaine that are smoked, with psychostimulant action, affect dopaminergic brain neurotransmitters and neurons) users in Brazil, in contrast to the limited therapeutic results. Recent data indicate that approximately 1% of young people have already used crack cocaine in lifetime. The clinical expression of a worsened functioning may be through outsourcing social markers such as violence, impulsivity and self-destructive behaviors. The literature demonstrates association of crack cocaine with risky sexual behavior, and violence misdemeanors. In addition to indicators of impact on society, the subjects with a history of crack cocaine use may experience impairments in multiple vital areas such as: quality of life, ability to work, study and satisfactory maintenance of social bonds, and most often they are multiple substances users and have significant rates of psychiatric comorbidities associations. That is why the literature has extended the studies of the quality of life of users, social support and associated comorbidities, the therapeutic outcomes indicators that impact the inflow of use, maintenance, withdrawal and subsequent prognosis. However, there are still few studies in the field of substance abuse, especially in relation to crack cocaine users. Moreover, a growing body of evidence suggests that crack cocaine use has widespread systemic consequences, but little attention has been given to its pathophysiology. In this sense, an understanding of the social and biological functioning of the users can help to leverage more effective targeted therapies linked to different stages and characteristics of users. This thesis aims to evaluate the social functioning, exposure to risk, comorbidities and biomarkers in crack cocaine users, culminating in proposing a model of staging. Here are three **methodological** models: The first, a population-based study that assessed aspects of social functioning (quality of life, productivity, structure and parental support, adherence to religious practice, access and adherence to treatment), exposure to risk (sexual practices, episodes of aggression and possession of weapons), and comorbidity (psychiatric and other substances) in subjects between 18 to 24 years-old with a history of crack cocaine use, compared to the general population. The second study focus on evaluation of biomarkers through a comparative study between groups with fifty-three outpatients crack cocaine users, combined with fifty

controls. The third study presupposes a literature review, to propose a model of staging including variables verified in other studies. The **results** of the population-based study indicate that subjects with a history of crack cocaine use (compare with the general population) show a loss in the multiple dimensions of social functioning and quality of life, highlighted the general health, physical, in significant even after controlling for use in the life of cocaine, plus the emotional, mental and perception of pain. The relational dimension revealed differences regarding the structure of the nuclear family in the home, in which mothers are more present and fathers more absent in relation to the general population. There are indications of impact, expressed in functional productivity in terms of scholarship and relationship with social institutions, such as the health system. The history of crack cocaine use is associated with damage in terms of self-care management and risk exposure, demonstrating highest rates of aggressive behavior, use of weapons and risky sexual practices, when compared with the general population. With regard to biomarkers and inflammatory markers, revealed a significant increase in BDNF, IL- 1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$  and IL- 10 in users, with no differences in oxidative damage, compared to controls. The study of these aspects formed the basis for proposing a model of staging of the use of crack cocaine, based on the social functionality of users. As **conclusion**, it seems that crack cocaine users have specificities from the parental constitution of the home to greater psychosocial vulnerability. There is a character discontinuity and irregularity in the initial adaptation to functional demands, which replays in the circularity of the subject by the various social environments, codes of self-preservation, and externalizing behaviors, while they are more exposed to risk behaviors and associated comorbidities besides the loss also expressed in terms of biomarkers. The insight of that aspect may have clinical and developmental impact, not only the crack cocaine combative public policy, but also to combat social pre-crack cocaine vulnerabilities.

**Keywords:** Crack. Social functionality. Productivity. Quality of life. Staging. Psychiatric comorbidities. Biomarkers. Risk behavior. Sexual behavior. Violence. Treatment. Family support.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Evolução de distintos grupos de usuários de crack	16
Figura 2	Diagrama dos problemas relacionados ao uso de drogas	18
Figura 3	Retraumatizações na dependência química	36
Figura 4	Equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes	64
Figura 5	Marcadores pró-inflamatórios	67
Figura 6	Esquema estadiamento, linha de pesquisas e perspectivas futuras	232
Artigo 4	Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders	
Figure 1	BDNF Levels	146
Artigo 5	Proposição de um Estadiamento Funcional de Usuários de Crack	
Figura 1	Ciclo de Retraumatizações: trauma e TEPT na dependência química	175
Figura 2	Fatores de impacto na progressão disfuncional do crack distribuídos nos distintos estágios	186
Quadro 1	Quadro de Estadiamento para Transtornos por Uso de Substâncias	20/ 165
Quadro 2	Modelo de Estadiamento Funcional para o Uso de Crack	193

## LISTA DE TABELAS

Article 1	Quality of life, social functioning, family structure and treatment history associated with crack cocaine use in youth from the general population	
Table 1	Sociodemographic data of young adults with and without a history of crack use	87
Table 2	Family structure, support network and medical treatment in youth with and without a history of crack cocaine use	88
Table 3	Quality of life of youth in the general population and youth with a history of crack use	90
Article 2	Violent and sexual behaviors and lifetime use of crack cocaine: a population-based study in Brazil	
Table 1	Sociodemographic data of young adults reporting and not reporting lifetime use of crack cocaine	108
Table 2	Violent and sexual behaviors associated with crack cocaine use	110
Article 3	Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population	
Table 1	Sociodemographic data of youth with and without lifetime crack cocaine use	124
Table 2	Prevalence and association between crack use and psychiatric comorbidities	125
Table 3	Association between crack use and the use and dependence on other psychoactive substances	126
Article 4	Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders	
Table 1	Distributions of demographic and clinical characteristics in crack cocaine users	145
Table 2	Peripheral biomarkers in patients and controls	146

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS/SIDA	Acquired Immunodeficiency Syndrome, em português Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida
ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ATV/ VTA	Área Tegmental Ventral, em inglês Ventral Tegmental Área
B	Coeficiente Angular
B	Coeficiente Linear
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês Brain-Derived Neurotrophic Factor
BJS	Bureau of Justice Statistics
CASA	National Center on Addiction and Substance Abuse
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial, em inglês Psychosocial Care Centers
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBA	Cytometric Bead Array
CEBRID	Centro de Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas
CID	Classificação Internacional de Doenças
Chi <sup>2</sup>	Qui-quadrado
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, em inglês Brazilian National Committee for Ethics in Research
CPF	Córtex Pré-Frontal
DNPH	Dinitrofenilhidrazina, do inglês Dinitrophenylhydrazine
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EO	Estresse Oxidativo
ERRO	Espécies Reativas do Oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
F	Valor do teste F
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre



HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês Human Immunodeficiency Virus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC/ CI	Intervalo de Confiança, em inglês Confidence Interval
IL	Interleucinas
LENAD II	Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas
MeSH	Medical Subject Headings
MINI	International Neuropsychiatric Interview
N	Tamanho Amostral
NACC	Núcleo Accumbens
NGF	Fator de Crescimento Neural, do inglês Nerve Growth Factor
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Razões de Chance, do inglês Odds Ratio
P	Valor do teste P
PCC	Conteúdo de Carbonil Protéico, do inglês Protein Carbonyl Content
PIB	Produto Interno Bruto
QI	Coeficiente de Inteligência
R	Coeficiente de Correlação de Pearson
RS	Rio Grande do Sul
SAMHSA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SCID I	Structured Clinical Interview for DSM-IV – axis I
SD	Mean
SENAD	Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas
SF-36	Short Form
SNC	Sistema Nervoso Central
SRQ-20	Self-Reported Questionnaire
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TA	Transtornos Ansiosos
TC	Transtorno de Conduta
TEPT/ PTSD	Transtorno de Estresse Pós-Traumático, em inglês Post-Traumatic Stress Disorder
TB	Transtorno do Humor Bipolar

TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico, do inglês Thiobarbituric Acid Reactive
TD	Transtorno Depressivo
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TOD	Transtorno de Oposição e Desafio
TPA/ ASPD	Transtorno de Personalidade Anti Social, em inglês Antisocial Personality Disorder
TUS	Transtorno por Uso de Substâncias
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do inglês Tumor Necrose Factor
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
WHOQoL	World Health Organization Quality of Life

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	IX
<b>ABSTRACT</b>	XII
<b>LISTA DE TABELAS</b>	XIV
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	XV
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	XVI
<b>PREFÁCIO</b>	XXII
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>01</b>
1.1 <i>JUSTIFICATIVA</i>	04
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>07</b>
2.1 <i>COCAÍNA E CRACK</i>	07
2.1.1 <b>NEUROBIOLOGIA DA PROGRESSÃO DO ABUSO PARA DEPENDÊNCIA</b>	08
2.1.2 <b>DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CRACK</b>	10
2.1.2.1 <i>ESPAÇOS DE TRATAMENTO</i>	13
2.1.2.2 <i>GÊNERO</i>	13
2.2 <i>MODELOS DE ESTADIAMENTO EM SAÚDE MENTAL</i>	14
2.2.1 <b>O MODELO DO ESTADIAMENTO NA DEPENDÊNCIA QUÍMICA</b>	15
2.2.1.1 <i>ESTADIAMENTO NO USO DE COCAÍNA E CRACK</i>	22
2.3 <i>PERFIL DO USUÁRIO</i>	24
2.3.1 <b>PADRÃO DE CONSUMO E FATORES PROGNÓSTICOS</b>	25
2.3.2 <b>COMORBIDADE COM MÚLTIPLAS SUBSTÂNCIAS</b>	26
2.3.3 <b>COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS</b>	29
2.3.3.1 <i>TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS TRAUMÁTICO</i>	30
2.3.3.2 <i>ESPECTRO DE HUMOR E ANSIEDADE</i>	31
2.3.3.3 <i>SUICÍDIO</i>	32
2.3.3.4 <i>TRANSTORNO DE PERSONALIDADE</i>	33
2.3.3.5 <i>CRACK, COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS E CADEIA CAUSAL</i>	33
2.4 <i>TRAUMA E TEPT</i>	35
2.5 <i>EXPOSIÇÃO A RISCOS E CONSEQUÊNCIAS FISIOLÓGICAS</i>	38
2.6 <i>COMPORTAMENTOS SEXUAIS</i>	39
2.7 <i>COMPORTAMENTO VIOLENTO</i>	41

2.8 QUALIDADE DE VIDA	44
2.8.1 QUALIDADE DE VIDA E RELIGIOSIDADE	45
2.8.1.1 RELIGIOSIDADE E USO DE SUBSTÂNCIAS	46
2.9 FUNCIONALIDADE	48
2.9.1 FUNCIONALIDADE: FATORES ASSOCIADOS	49
2.9.2 FUNCIONALIDADE SOCIAL: RELACIONAL E FAMILIAR	50
2.9.3 FUNCIONALIDADE EDUCACIONAL & LABORAL- FORMAL E INFORMAL	52
2.9.4 FUNCIONALIDADE E NEUROCOGNIÇÃO	53
2.9.4.1 COGNIÇÃO, FUNÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS E CRACK	54
2.9.4.2 DETERIORAÇÃO E PRESERVAÇÃO COGNITIVA NO CRACK: MEDIDAS PRÉ-MÓRBIDAS	55
2.10 IMPACTO CEREBRAL	56
2.11 BIOMARCADORES: NEUROTROFINAS	57
2.11.1 BDNF	58
2.11.1.1 BDNF COMO UM BIOMARCADOR	59
2.11.1.2 BDNF E A DEPENDÊNCIA QUÍMICA	60
2.11.1.3 BDNF E O SISTEMA DE RECOMPENSA NAS ADIÇÕES	61
2.11.1.4 BDNF NAS ADIÇÕES E SEU IMPACTO NAS REGIÕES CEREBRAIS	62
2.11.2 ESTRESSE OXIDATIVO E PROCESSOS INFLAMATÓRIOS	63
2.11.3 CITOCINAS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS	65
2.12 ADESÃO E MANUTENÇÃO DO TRATAMENTO	67
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>70</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	70
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
<b>4 MÉTODOS</b>	<b>72</b>
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>79</b>
5.1 ARTIGO PUBLICADO: QUALITY OF LIFE, SOCIAL FUNCTIONING, FAMILY STRUCTURE AND TREATMENT HISTORY ASSOCIATED WITH CRACK COCAINE USE IN YOUTH FROM THE GENERAL POPULATION	80
5.2 ARTIGO PUBLICADO: VIOLENT AND SEXUAL BEHAVIORS AND LIFETIME USE OF CRACK COCAINE: A POPULATION-BASED STUDY IN BRAZIL	102

5.3 ARTIGO PUBLICADO: <i>PSYCHIATRIC AND SUBSTANCE-USE COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH LIFETIME CRACK COCAINE USE IN YOUNG ADULTS IN THE GENERAL POPULATION</i>	119
5.4 ARTIGO PUBLICADO: <i>PERIPHERAL TOXICITY IN CRACK COCAINE USE DISORDERS</i>	139
5.5 ARTIGO DE REVISÃO: <i>PROPOSIÇÃO DE UM ESTADIAMENTO FUNCIONAL DE USUÁRIOS DE CRACK</i>	154
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>214</b>
6.1 <i>PERSPECTIVAS DE SEGUIMENTO: PROPOSIÇÃO DE UMA LINHA DE PESQUISAS</i>	230
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>233</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>241</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>285</b>
<b>ANEXO 1</b> - Questionário- Pesquisa sobre comportamentos de saúde	286
<b>ANEXO 2</b> - Questionário de Pesquisa	328

## PREFÁCIO

Esta tese versa sobre o crack, uma droga em pauta no contexto social atual. Em grande parte o que nos movimenta, sobretudo intelectualmente, encontra motivação em raízes preliminares, ainda que encobertas. Pouco original, a confecção deste trabalho não fugiu a regra e teve estímulo inicial na dissertação de mestrado que o precedeu. Neste sentido, a cronologia apresentou-se fidedigna e a data de defesa do mestrado foi a mesma da inscrição para dar início a esta tese de doutorado. Na ocasião defendi que o trauma infantil em usuários de crack traz impactos que transpõe o uso de drogas, e se expressam associados a prejuízos nas funções executivas, conferindo dificuldade na mediação dos componentes cognitivos e emocionais diante das vicissitudes da vida. Mas que impactos posteriores apresentariam estes sujeitos na circuitaria funcional da vida?

O entendimento da complexidade que perpassa o tema nos faz circular por distintas facetas. Este espectro pode parecer demasiado amplo ao leitor, no entanto, configura-se uma tentativa de abranger, com a devida amplitude, o fenômeno que pulsa latente atrás da droga: o usuário. Em contraponto à frequente “desumanização” do usuário, a droga parece ganhar caráter humano, quase animada e, por isso, combatível. No entanto, incorremos no esquecimento de que a droga é, antes de tudo, produzida e consumida pela sociedade, em última instância, pelo sujeito. O crack é uma das tantas formas vigentes de um desligamento que toma ares destrutivos, porém bastante em voga, pois é passível de extrapolar a esfera individual e trazer impacto no convívio social. Mas o que faz alguém lançar-se na experimentação de uma droga difundidamente dependógena como o crack?

Não pretendemos responder integralmente esta pergunta, mas na tentativa de suscitar hipóteses a este respeito é interessante explorar o sujeito que chega a experimentá-la. A incursão para esta investigação abrange questões relativas ao contexto e impacto efetivo do uso de crack para o sujeito e na sua relação com a sociedade. No entanto, é ilusório supor abarcar extensa circunscrição, qualquer estudo que se proponha a investigar aspectos sobre algo multifatorial e complexo é reducionista e recorta apenas uma parcela do fenômeno. Ainda assim, acreditamos tratar-se de uma tentativa válida e honesta.

Para tal, trabalhamos a partir de três blocos de estudos que perpassam desde a estrutura concreta do núcleo familiar originário do sujeito, seu funcionamento produtivo, a manifestação de comportamentos de risco, comorbidades associadas ao perfil do usuário, bem como a investigação de biomarcadores e uma proposição teórica de como organizar os dados estudados de forma clinicamente plausível.

Antes de dar seguimento a apresentação da estrutura da tese é válido clarear alguns conceitos que o leitor irá se deparar no decorrer do texto. Tratam-se de formulações, compostas por aspectos já instituídos na literatura prévia, que assim acoplamos e nomeamos:

-“Funcionalidade social”: engloba as diversas esferas do funcionamento do sujeito, desde a relação consigo, no que se refere à produtividade e aspectos envoltos na qualidade de vida, mas que transpõe a esfera individual, envolvendo a relação com demais, em termos de estrutura parental, apoio sentido, sexualidade e comportamento agressivo, por fim, na relação com algumas instituições sociais, como o sistema de saúde. A funcionalidade é aqui proposta como uma medida de efeito prático para o usuário, a fim de escapar de algo que incorresse em metalinguagem científica, no sentido de configurar-se importante para o investigador, mas não ao sujeito.

-“Marcadores de externalização social”: como agressividade e violência. Embora todo comportamento tenha, em algum grau, expressão exterior e impacto social, elegemos aspectos que transbordam o sujeito intoxicado e impactam na sociedade. É possível que se trate de um componente marcador de gravidade e progressão na relação com a droga.

A organização do material é disposta da seguinte forma: inicialmente apresenta-se uma **introdução e justificativa** do estudo. Em sequência faz-se um **revisão literária** de todos os distintos pontos que compuseram os estudos apresentados. Logo são expostos os **objetivos** e **metodologia** separados de acordo com os 3 distintos modelos metodológicos que pautaram a produção dos **resultados**, expostos sob forma de artigos publicados e, por fim, um estudo preliminar que esboça perspectivas de seguimento do presente trabalho:

-Estudo Populacional: resultou na produção de três artigos, alguns compostos de aspectos já investigados em amostras clínicas, no entanto aqui buscamos dar alcance populacional a estes dados em uma amostra comunitária de jovens. As variáveis foram eleitas com base no impacto clínico, de evolução e prognóstico do

uso de crack. O primeiro versa sobre a funcionalidade social, no que se refere aos seguintes itens: estrutura parental, qualidade de vida, religiosidade, produtividade, além de circularidade, acesso e adesão ao sistema de saúde. O segundo trata sobre comportamentos de externalização social e de exposição à riscos, como práticas sexuais pouco seguras e comportamentos agressivos. O terceiro diz respeito às comorbidades psiquiátricas e com demais substâncias associadas ao perfil do usuário.

-Estudo Biomarcadores: originou o primeiro estudo em usuários de crack que investiga marcadores biológicos, inflamatórios e estresse oxidativo. Para tal, foi realizado através de comparação entre grupos, a partir de uma amostra de dimensão clínica e mais específica, pois a verificação de biomarcadores, exige maior controle e rigor para manipulação de material biológico.

-Estudo Estadiamento: com base nos aspectos estudados e revisados, esta tese apresenta como produto adicional a proposição preliminar de um modelo teórico de estadiamento baseado na funcionalidade para usuários de crack. Nele foram inseridos os itens estudados para compor este trabalho (por exemplo, exposição à riscos, biomarcadores e comorbidades), distribuídos como fatores associados e latentes. Embora o desenho dos resultados não nos permitisse atribuir às variáveis um caráter de progressão entre os usuários de crack, este modelo foi proposto através: dos dados revisados para composição dos estudos, acrescido de revisões adicionais mais sistematicamente articuladas. Os aspectos da literatura foram integrados à avaliação da plausibilidade clínica dos fatores passíveis de demarcar um escalonamento em termos de gravidade entre os usuários de crack. Portanto, o leitor revisitará alguns aspectos teóricos previamente revisados ao longo desta tese, pois esta proposição é fruto dos conceitos aqui estudados. Este modelo preliminar apresentado sob forma de artigo carrega em si, igualmente, uma projeção de seguimento de estudos para validá-lo. As pretensões da autora dentro deste campo de estudos serão delineadas na seção que segue.

Após apresentação deste material, a tese conta com uma seção de **discussão**. Nela os resultados quantitativos são extrapolados em nível de hipóteses psicodinâmicas e ponderações no sentido de ampliá-los e agregar reflexões adicionais de possíveis fatores psicossociais associados, contextualizando-os mais amplamente com base na literatura prévia. Muito embora o delineamento populacional não nos permitisse atribuir às variáveis um caráter de causabilidade, foi



realizada nesta seção uma tentativa de sugerir possíveis encadeamentos que culminassem na apresentação dos resultados averiguados.

Esta seção ainda passeia por um esboço dos direcionamentos futuros das nossas pesquisas. A proposta de estadiamento além de um resultado é uma articulação dos dados da presente tese e da dissertação que a precedeu. Considerando a perspectiva de desenvolvimento contínuo dos estudos apresentados, esta proposição preliminar pretensamente instaura a criação de uma linha de pesquisas, através da qual se explicita as perspectivas de seguimento por parte da autora. Compartilho com os leitores esta proposição de continuidade.

Por fim, encontra-se uma seção de **considerações finais**, na qual as conclusões e hipóteses que as acompanham são apresentadas. Nela são apresentadas as perspectivas futuras para o campo de estudos do crack. A propósito, vão na linha do estímulo a continuidade de estudos que caminhem no sentido de conferir atenção à progressão sintomática do crack e à complexidade multidimensional que compõe cada estágio de envolvimento com a droga. Bem como, os direcionamentos terapêuticos, atrelados a estas distintas etapas com abordagens que contemplem as variadas demandas e potencialidades de cada uma delas. O desvelamento de biomarcadores deve ser uma tendência adicional. Estudos também devem incluir a articulação com políticas públicas que contemplem as vulnerabilidades sociais reveladas através do crack.

Como **anexos** apresentamos o questionário de coleta do estudo populacional e do estudo de biomarcadores.

## 1 INTRODUÇÃO

O consumo de substâncias não se trata de uma peculiaridade do cenário atual, remonta a história da civilização e perpassa diferentes culturas (1). No entanto, o que inicialmente se pretendia uma tentativa de dar vazão aos sentimentos e demandas despertadas no viver, em última instância pode se transformar em dependência e desligamento. O entendimento deste comportamento humano ainda carrega divergências e habitualmente é perpassado por um componente moral. O conhecimento científico, quando isento deste viés, pode contribuir no desvendamento dos variados aspectos vinculados à dependência química.

Apesar do longínquo cenário humano no consumo de drogas, o crack renovou a discussão sobre o impacto social do uso de substâncias, uma vez que encontra-se em destaque na mídia e no contexto social, pois popularmente vem sendo associado como passível de gerar descontrole, agressividade e violência. No entanto, esta estigmatização midiática e categorização hermética não auxiliam em uma diferenciação mais isenta e clara dos diferentes padrões funcionais, cognitivos, emocionais e biológicos dos usuários e de resposta às práticas atuais propostas para o tratamento.

Um estudo preliminar de nosso grupo, que originou o presente trabalho, detectou a alta prevalência de histórico prévio de trauma infantil (67%) em uma amostra de usuários de crack (2). O trauma precocemente instituído configura-se um possível preditor de gravidade, que demarca pior prognóstico do ponto de vista neuropsicológico e comportamental, tendo como medida um padrão impulsivo de se relacionar com o meio. Uma linha possível para a compreensão dos desencadeamentos psicológicos da experiência traumática é a de que o trauma precoce, sem base ambiental que confira continência afetiva, pode afetar o desenvolvimento emocional dos recursos internos e capacidades adaptativas do ego, como estratégias de autopreservação e de enfrentamento (2). Nesta perspectiva, o trauma primitivo poderia instituir uma memória neuropsicológica e comportamental, que seria passível de permanecer adesivada no indivíduo, em uma compulsória reedição traumática, onde a violência outrora sofrida é redirecionada para si e no meio. No entanto, os posteriores desfechos e a perpetuação deste ciclo

em termos de comportamento autodestrutivo e o padrão relacional com demais e com a sociedade não parecem claros.

A expressão clínica de um funcionamento piorado pode se dar através -do que no presente estudo nomeamos- de marcadores de externalização social, como violência, impulsividade e comportamentos destrutivos. A literatura demonstra associação do crack com comportamentos sexuais de risco, doenças psiquiátricas, violência e contravenções (3-8). Ao que tudo indica, a cena do crack denota maior exposição à práticas de risco (7, 9). Particularmente, estes aspectos têm chamado atenção, pois são passíveis de impacto direto na sociedade que se vê convidada a encarar esta realidade que já tramitava mais silenciosa antes do crack, mas que possivelmente sofre agravo a partir da relação com a droga.

No entanto, para além dos indicadores alarmantes para sociedade, dependentes químicos, incluindo, sujeitos com histórico de uso de crack, podem apresentar impacto nos múltiplos domínios vitais, como qualidade de vida, capacidade para o trabalho, estudo, manutenção satisfatória dos vínculos sociais e situação de moradia (10), aqui conceituados como funcionalidade social. A própria descrição habitual do perfil do usuário de crack engloba prejuízos nos domínios que compõe a funcionalidade social e qualidade de vida: tratam-se de desempregados, com problemas profissionais, baixa escolaridade e provenientes de famílias desestruturadas com dificuldades relacionais e baixo suporte social (6, 11, 12). Além disso, tratam-se usualmente de usuários de múltiplas substâncias (2, 13) e expressam importantes índices de associação com comorbidades psiquiátricas (12, 14, 15).

É por isso que a literatura tem ampliado os estudos no que se refere à qualidade de vida dos usuários, incluindo religiosidade, apoio social e comorbidades associadas, tratando-se de aspectos que impactam no ingresso do uso (16, 17), manutenção (11), abstinência posterior (18, 19) e prognóstico (20). Portanto, configurando-se importantes indicadores para os resultados terapêuticos (14, 21). No entanto, apesar do movimento crescente, ainda são escassos os estudos com o devido aprofundamento e que abarquem a complexidade do campo do abuso de substâncias em relação a estes indicadores (22), sobretudo no que se refere aos usuários de crack (23).

Além do mais, carece uma visão mais complexa dos transtornos relacionados ao uso do crack, que englobe a integração dos múltiplos aspectos envolvidos. Neste

contexto, estudos sobre marcadores biológicos que auxiliem a delimitar o prognóstico entre usuários de crack são ainda incipientes. As alterações nos fatores de crescimento têm sido as mais promissoras pelo seu impacto na plasticidade estrutural e comportamental associada à dependência química, sobretudo o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (do inglês, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*-BDNF) (24). O BDNF parece ter papel na neuroadaptação e progressão induzida pela cocaína (25, 26). Recentemente, um estudo de nosso grupo evidenciou que marcadores biológicos são passíveis de demarcar uma diferenciação entre usuários de crack, demonstrando a associação dos níveis de BDNF em relação à gravidade da dependência (27). Isto por que a exposição crônica às substâncias ocasiona alterações que afetam a apresentação subsequente das recaídas (28). De tal forma que, mesmo entre usuários de uma mesma via de administração da cocaína, há distintas evoluções, de acordo com o escalonamento de critérios de gravidade (29, 30). Esta diferenciação sugere que a eficácia do tratamento para uso de substâncias deve ser adaptado de acordo com o estágio do uso/ dependência química (31).

Especificar o diagnóstico dos sujeitos usuários de crack torna-se fundamental para subsidiar suas terapêuticas (32). Sobretudo, por que o padrão de consumo dos usuários de crack que buscam suporte assistencial costuma ser mais prejudicial, apresentam piores índices sociais e estão mais propensos ao abandono do tratamento, em comparação aos de cocaína (3, 33). É possível que isso se dê, ao menos em parte, em função da baixa efetividade dos tratamentos farmacológicos e psicossociais. Por outro lado, este comprometimento na eficácia clínica pode ser devido ao não direcionamento das terapêuticas a grupos específicos de pacientes. Esta canalização das ações assistenciais permitiria a disposição de um foco ampliado dentro das demandas particulares, englobando a complexidade multifatorial envolta no processo de dependência. O tratamento para abusadores ou dependentes de crack comporta um grupo de grande heterogeneidade, onde rotulações e estigmas cegam terapêuticas mais efetivas que contemplem as especificidades dos padrões individualizados de relação com a substância. Em paralelo, há um movimento cada vez mais expressivo na psicologia clínica e psiquiatria de estagiar doenças, caracterizando-as de acordo com a sua gravidade, extensão, desenvolvimento e recursos de tratamento (34).

Em suma, os desvendamentos na área da dependência química correm em campos paralelos, integrá-los é um desafio. Para tal, torna-se interessante abranger

estudos das múltiplas dimensões de funcionamento social e relacional, do ponto de vista micro e macro: do sujeito consigo (qualidade de vida, comorbidades, marcadores biológicos), com os demais (percepção das relações familiares, violência, sexualidade) e com a sociedade e suas instituições (capacidade de trabalho, estudo, religiosidade, acesso a recursos de tratamento e relação com sistema de saúde). Aprofundar o entendimento sobre o usuário pode auxiliar a discriminar, de forma mais complexa e menos reducionista, os fatores associados aos danos do crack ou decorrentes de comorbidades e vulnerabilidades sociais que o acompanham. Suscitar estes aspectos direciona para uma posterior reflexão através da qual a apresentação do crack pode se estabelecer de formas divergentes: como manifestação sintomática na tentativa de “tamponamento”, como causa, mediador ou marcador.

### *1.1 JUSTIFICATIVA*

O crack emergiu como um demarcado problema de saúde pública, em destaque no contexto social por ser qualificado como uma substância com alto potencial dependógeno, podendo desencadear danos na funcionalidade social. No entanto, ainda pouco se estuda sobre a extensão que envolve a funcionalidade do usuário, de forma que é comum o viés de compor um entendimento reducionista em relação às variáveis psicossociais passíveis de mediar muitos dos fatores associados ao crack. Igualmente, com frequência os estudos incorrem na negligência de aspectos de impacto direto aos usuários como a qualidade de vida e demais medidas de efeito prático na vida, com efetiva expressão funcional para o sujeito. Ao mesmo tempo em que no encontro com a droga o sujeito é produtor de mais desfechos patológicos e disfuncionais em relação ao socialmente instaurado, torna-se necessário investigá-lo como produto de uma estrutura social. Pouco se verifica, por exemplo, acerca do contexto socioafetivo originário dos usuários de crack e seus desfechos posteriores, na medida em que mais fortemente o investigamos enquanto sintoma já manifesto.

Na avaliação destes aspectos, estudos populacionais tem forte poder de extrapolação. Na mesma medida em que este tipo de delineamento não permite aprofundar especificidades do contexto particular de cada sujeito, nem a

temporalidade; uma visão das variáveis sociais e funcionais associadas a este público trata-se de aspecto fundamental para o entendimento de uma substância com desmembramentos tão complexos e intrincados como o crack.

A representatividade de uma amostra comunitária auxilia na relevância e poder de alcance dos resultados quantitativos, permitindo a formulação de conjecturas posteriores para seu entendimento. O fato de não restringirmos a seleção aos sujeitos cronicamente dependentes confere maior amplitude a amostra e evita estigmas usualmente associados a este público. Ademais, a comparação com a população em geral é mais conservadora do que com controles idealmente saudáveis. Mesmo dados já pesquisados em amostras clínicas de usuários, como comorbidades psiquiátricas e com outras substâncias merecem ser revisitados a partir das possibilidades que estudos populacionais abrangem. Sobretudo, considerando um público jovem que instaura um novo padrão relacional com a droga, mais representativo da atualidade. Aliás, o fato de serem jovens agrega maior isenção em termos da carga de exposição prévia e reduz os fatores associados. Estes, ao longo da vida, vão cronicamente se sobrepondo e, em usuários mais velhos, podem ser ainda mais arraigados e difíceis de discriminar na tentativa de avaliar algo multifacetado e, naturalmente com tantas associações, como a dependência de crack.

Justamente em função da complexidade, também torna-se essencial não negligenciar outro aspecto que compõe a dependência química e pouco é estudado em relação aos usuários de crack, sendo nosso estudo o primeiro a abordá-lo: a relação do crack com marcadores biológicos, inflamatórios, neurotrofinas e estresse oxidativo. Neste sentido, a especificidade de fatores envolvidos e a logística de coleta e análise de material biológico, prevê melhor controle através de um estudo clínico de comparação entre grupos.

Por fim, na introdução citávamos a baixa efetividade dos tratamentos em relação ao crack e a impressão de que comportam um grupo heterogêneo, onde rotulações reducionistas condicionam à terapêuticas generalistas, passíveis de negligenciar as especificidades dos distintos perfis. Apesar da proposta de estadiamentos tratar-se de uma tendência na área da saúde, inclusive mental, na dependência química as tentativas de estadiar parecem reduzidas aos juízos nosológicos. Nos transtornos por uso de substâncias, os critérios para classificação diagnóstica seguem amplos, abrangendo as distintas substâncias e restritos ao

padrão de uso, não contemplam uma qualificação sobre o funcionamento do sujeito. Enquanto que, na prática, um usuário pode transitar em um amplo espectro da dimensão da droga em sua vida e nos desdobramentos em relação aos demais campos vitais. A concepção holística trata-se de um componente importante em termos de aprimoramento das terapêuticas atuais e seu direcionamento na rede de cuidados, integrada à trama comunitária, delimitando a abrangência das ações (espacial e temporalmente). Este discernimento também permite adiantar as intervenções para etapas preventivas e mais precoces de uso, para além da sintomatologia aguda ou cronicamente instalada. A possibilidade de lançar um olhar sobre a progressão do dimensionamento do crack na vida do sujeito, pode auxiliar na diferenciação dos usuários e projeção de modalidades terapêuticas passíveis de melhor adequação às demandas efetivas de cada grupo, explorando seus potenciais e fortalecendo vulnerabilidades.

Desta forma, este estudo pretende ampliar a compreensão sobre fatores ligados ao perfil biopsicosocial do usuário, como qualidade de vida, produtividade, estrutura parental, acesso ao tratamento, violência, sexualidade, bem como comorbidades e biomarcadores. Ademais, como um trabalho para ser explorado em perspectivas futuras, estes aspectos são integrados através da proposição de um modelo de escalonamento da severidade funcional dos transtornos ligados ao uso de crack, que igualmente prediz a indicação terapêutica.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 COCAÍNA E CRACK

As folhas da coca são utilizadas há mais de 1200 anos pelos povos dos Andes e Incas, em função de suas propriedades estimulantes. Ainda hoje a coca é consumida legalmente em países como Peru e Bolívia, extraída sob a forma de chá, por esta via a absorção do princípio ativo é mais amena (35, 36).

A cocaína é um alcalóide que atua no sistema nervoso central (SNC), age diretamente sobre os neurônios e neurotransmissores cerebrais dopaminérgicos, que estão envolvidos nas respostas do corpo ao prazer produzindo efeitos psicoestimulantes (37, 38). Anteriormente, a cocaína chegou a ter seu uso medicinal como estimulante. Freud a utilizou e recomendou-a para seus pacientes como estratégia terapêutica pelo vigor adicional que lhes conferia na rotina e para tratamento da compulsão (39), chegou a ser usada também para combater a abstinência da morfina, para transtornos digestivos, respiratórios e como anestésico local. No entanto, o surgimento de casos de dependência, fez Freud retratar-se junto à comunidade médica (40).

A cocaína apresenta uma peculiaridade em relação às outras substâncias de abuso, uma vez que possui diferentes vias de administração, dentre elas a fumada, ou crack. Assim batizado, em decorrência do estalo que as pedras fazem ao serem fumadas: *crackling sound* (41). As pedras são produzidas através da extração de solventes e resíduos da folha de coca, obtendo-se a *freebase*, uma forma mais concentrada de cocaína, que misturada com bicarbonato de sódio ou amônia e água destilada, forma cristais que são fumados em cachimbos (36, 41, 42).

O uso da cocaína fumada difere das outras vias principalmente pela sua rápida ação (8 a 10 segundos) e curta duração em termos de efeito (5 a 10 minutos), comparativamente menores que na via injetável. Portanto, caracteriza-se por um efeito intenso rapidamente instalado, de curta duração, seguido por forte fissura que o distingue da cocaína aspirada. Quanto mais rápido, intenso e efêmero o efeito de uma substância, maior a chance de ser consumida novamente. Portanto, o crack possui índices de abuso e dependência potencialmente maiores que as outras vias de uso (43). Seu consumo surgiu como uma alternativa à administração da cocaína



intravenosa, com potência similar, ausentando os riscos de infecção inerentes à punção (44). Muito embora, possa agregar outros riscos de exposição comportamental, como em termos de violência e sexualidade. Desta forma, o crack projeta-se como uma questão de saúde pública em função do declarado potencial para causar dependência, instalada rapidamente e desencadeando danos na saúde.

### **2.1.1 NEUROBIOLOGIA DA PROGRESSÃO DO ABUSO PARA DEPENDÊNCIA**

O consumo agudo de crack causa uma estimulação dopaminérgica. Uma vez que atua inibindo os transportadores de monoaminas, especialmente o transportador pré-sináptico de dopamina, impedindo sua captura e o processo normal de reabsorção, mantendo-a por mais tempo na fenda sináptica (38, 45). Esta permanência na fenda aumenta sua disponibilidade no núcleo accumbens (NACC) e na amígdala, acentuando efeitos estimulantes psicomotores e emocionais. Além disso, também inibe a captação da noradrenalina, resultando em taquicardia, vasoconstrição e elevação da pressão arterial. O mesmo se estabelece em relação à serotonina, que por sua vez está envolvida na produção da euforia (35, 46, 47).

A referida estimulação da dopamina impacta no sistema de recompensa (responsável pelo prazer e motivação) composto pelo sistema límbico, através da via mesocorticolímbica- que se projeta da área tegmental ventral (ATV) do mesencéfalo para o NACC e para o córtex pré-frontal (CPF) (48, 49). Assim, ocasiona a ativação das regiões pré frontais do cérebro, responsáveis pela tomada decisória e controle inibitório (45). Tal processo confere ao usuário uma sensação de intensa euforia e prazer, referida como “indescritível” (38, 50). Como depois de liberada na sinapse a dopamina continua estimulando o receptor, cria um sentimento permanente de empolgação no usuário, com superestimulação motora e sensorial (37), que pode ser descrita como um estado de hiperatividade (50).

No entanto, no crack, diferentemente da cocaína inalada, em aproximadamente 5 minutos este efeito desaparece (51). O usuário, então, pode experimentar sensações muito desagradáveis como cansaço e intensa depressão (52), tendendo a repetição do uso na tentativa de replicar a percepção prazerosa. Com a continuidade do uso, após consecutivos binges (episódios de uso intenso de crack), os receptores dopaminérgicos medeiam síndromes de abstinência crescentemente incômodas (47), visto que sofrem desregulação nas sinapses (53). Eis que ocorre um processo de *down-regulation*, através da depleção de receptores

pós-sinápticos de dopamina. Portanto, regiões como o CPF sofrem um processo de dessensibilização, como se estivessem adaptadas à exposição crônica e passam a ficar hipometabolizadas (45). Eis que, devido à função do CPF, isto pode ocasionar prejuízo no freio inibitório e uma decorrente tomada decisória mais impulsiva, direcionando a compulsão. A dessensibilização descrita impele a necessidade de níveis maiores de dopamina para manter o impulso sináptico e proporcionar o tão ansiado efeito (54), o que somado ao afrouxamento no rigor decisório, impulsionam que o sujeito recorra ao crack para reativá-las e manter a homeostase do sistema dopaminérgico (45, 47, 53).

A tendência é aumentar a dose na tentativa de restituir o bem-estar. Porém, quantidades maiores podem gerar alterações comportamentais, como hipervigilância, descontrole, irritabilidade e paranóia. Eventualmente podem apresentar alucinações e delírios (52). Justamente, o excesso de atividade dopaminérgica na via mesolímbica é uma possível explicação para a psicose paranoide (46). Desta forma, diversas áreas e mecanismos moleculares regulam diferentes aspectos da complexa composição da dependência química. Por exemplo, há fatores que medeiam os aspectos de tolerância e dependência; em contraste, a indução de outros fatores de transcrição exerce o efeito oposto e pode contribuir base para as respostas de sensibilização à exposição à droga (45, 55).

Concomitante a isto, estudos recentes indicam o estabelecimento de neuroadaptações no sistema dopaminérgico e no circuito glutamatérgico, com impacto no aprendizado e memória (56). Portanto, não só o desconforto, mas o registro de sensações positivas com a droga também contribuem para a manutenção do uso: levam ao sentimento de fissura frente a ruptura do fluxo continuado de consumo, fazendo com que, no caso da dependência, o sujeito recorra sucessivamente à droga de forma compulsiva (51, 53). Em termos de recompensa, a preferência por gratificações imediatas em detrimento das tardias -que requerem um processo de racionalização e postergação-, é considerada essencial para o desenvolvimento da dependência química (48, 49) e pode ser alavancado pelo próprio efeito da droga em termos do CPF. Isto por que as mudanças estruturais que vão se processando impactam na performance neurocomportamental, através da manutenção de um padrão que influencia na tomada decisória, que, por sua vez, falha em descontinuar este ciclo estabelecido, ativado por funções pré-frontais (53). Tal qual apontado pelos conceitos atuais de epigenética, estímulos químicos e

influências ambientais podem alterar a estrutura da célula nervosa e a expressão dos genes (57). Aliás, estudos epidemiológicos chegam a conferir ao componente genético percentuais de até 50% no risco de desenvolver transtornos relacionados a uso de cocaína (55).

Fato é que, ao que tudo indica, independentemente das causas e mecanismos, o processo dependógeno do crack parece expressar cada vez mais seu impacto através da prevalência crescente em nossa sociedade.

### **2.1.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CRACK**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (58) sinaliza que 10% da população mundial consome abusivamente substâncias psicoativas (SPA), independente da idade, sexo, nível de instrução e poder aquisitivo. Apesar do consumo de SPA tratar-se de algo que data dos primórdios da cultura humana, há indícios de que vêm tornando-se cada vez mais prevalente nas últimas décadas (59).

Dados considerando dimensões globais apontam que o número total de pessoas que fizeram uso de cocaína ao menos uma vez durante o último ano (2007) é estimado em uma faixa entre 16 e 21 milhões (60). Portanto, a cocaína é consumida por cerca de 0,3% da população mundial; destes, 70% concentram-se nas Américas (consumida no último ano por 3,35 milhões de americanos em 2012)- distribuídos de forma mais expressiva no que tange a América do Norte, seguido pela América do Sul- e 13% na Europa, sendo aí mais destacada na Europa Ocidental e Central (13, 60, 61). Embora dados do *World Drug Report* (relatório mundial de drogas) de 2009 já indicassem um declínio significativo no consumo de cocaína na América do Norte, sobretudo entre os novos consumidores- como aponta o relatório mundial de 2014, os Estados Unidos da América (EUA) ainda é, em termos de números absolutos, o maior mercado mundial de cocaína (60, 61).

Os países europeus mostram os primeiros sinais de estabilização, na África do Sul há redução do consumo de crack, já na América do Sul o consumo de cocaína ainda dá sinais de aumento (60, 61). Índices recentes do relatório mundial destacam a expansão do mercado de cocaína, particularmente do crack, em alguns países da América do Sul (61). Um dado que é representativo desta tendência diz respeito à demanda clínica nos continentes: na América do Sul, a cocaína representa 52% da busca por tratamento em relação às drogas, na América do Norte

este mesmo índice representa 33,5%, seguido por 8,4% na Europa e 7,2% na África (60).

Desta forma, o cenário Brasileiro não é muito animador, segundo dados do *Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD II)* (62), cerca de 2 milhões de brasileiros usaram cocaína fumada (crack/ merla e oxi) pelo menos uma vez na vida. Tais dados conferem ao Brasil o título de maior mercado do mundo de crack (62). Além disso, destaca-se que o Brasil é o segundo maior mercado de cocaína do mundo quando se trata de número absoluto de usuários, respondendo a 20% do consumo global (62). No entanto, é válido ressaltar que, sendo o Brasil o quinto país mais populoso do mundo, quando a métrica se dá em termos de proporções, considerando nossa densidade populacional, “perdemos” posições no ranking mundial. Assim sendo, dados do *World Drug Report 2014* (61) destacam que o Brasil contém aproximadamente metade da população da América do Sul, portanto, naturalmente, configura-se mais vulnerável ao consumo devido à grande população urbana, agrega-se que, dada sua geografia, tramita como área conveniente para preparação da cocaína traficada para a Europa (61).

Tal qual se deu em relação à cocaína, o crack no Brasil acompanhou o mesmo processo dos EUA e Europa, mas com alguns anos de atraso. O crack surgiu prioritariamente em São Paulo por volta de 1988, contudo, seu aumento mais evidente deu-se a partir de 1990 (63, 64). Até 1988, os levantamentos epidemiológicos do *Centro de Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas* (o já mencionado CEBRID) (65) realizados com meninos em situação de rua não detectavam a presença do crack, corroborando a insignificância do consumo anterior a esta data (13), ao menos nesta população. Entretanto, vale ponderar que anteriormente a esta data os questionários sequer incluíam questões sobre crack, portanto, são escassas informações sobre este período.

Em âmbito nacional, os levantamentos epidemiológicos, realizados pelo CEBRID começaram a ser publicados no final dos anos 90 (30). Em 2001, o *I Levantamento Domiciliar Nacional sobre o uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil*, abrangendo 107 cidades, apontou que o uso de crack na vida era de 0,4% (66). Para fins de um parâmetro comparativo, os EUA, na mesma época, apresentavam um consumo médio de 2,4%, seis vezes maior que o Brasil (67). No entanto, em 2005, no *II Levantamento Domiciliar Nacional sobre o uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil*, a prevalência estimada de uso na vida de crack já atingia 0,7% (68).

Atualmente dados preliminares da II LENAD apontam que 1,4% dos adultos e 1% dos jovens já fizeram uso na vida da cocaína fumada (62).

Recentemente, um estudo estimou que existem aproximadamente 50 mil adolescentes usuários de crack nas capitais brasileiras (69). Ao que tudo indica, os dados seguem dobrando no decorrer dos levantamentos nacionais. Por outro lado, o *VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública e Privada nas Capitais Brasileiras* (70) sinaliza a redução no consumo de drogas na vida, na comparação entre os dados averiguados em 2004 e 2010, inclusive no que diz respeito ao crack, distribuído em 0,7% e 0,4%, respectivamente. No entanto, é possível que tais dados perpassem pelo viés de corresponderem somente aos jovens que se mantêm estudando. Embora a redução do consumo entre estudantes pareça ser uma tendência mundial, o uso na vida de crack neste público ainda merece destaque, sendo nos EUA de 1,5% (71) e na Europa de 2% (72).

A distribuição inicial de uso na vida de crack entre as diferentes regiões brasileiras apresentava-se de forma bastante homogênea (66). Entretanto, a prevalência de cocaína aspirada parece dar indícios da posterior evolução do crack, em termos de volume de consumo entre as regiões. Em 2001, a prevalência mais significativa de uso na vida da cocaína aspirada, seguido respectivamente pela de crack se deu nas regiões Sul (3,6% / 0,5%) e Sudeste (2,6% / 0,4%), sendo intermediária no Nordeste (1,4% / 0,4%) e Centro-Oeste (1,4% / 0,4%) e em menor frequência na região Norte (0,8% / 0,2%). Tais dados apontaram a região Sul como mais prevalente no uso na vida de crack (66). No levantamento realizado pelo CEBRID em 2005 (68), a região Sul manteve-se em destaque pela alta prevalência no que se refere ao consumo na vida (1,1%), sendo o crack apontado como umas das drogas de maior crescimento nesta região. Em sequência as regiões Sudoeste (0,9%) e Nordeste (0,7%) demonstraram crescimento em termos de consumo, o que se mantêm como uma tendência ainda hoje (68). Dados atuais da Fiocruz (69) destacam o imponente consumo de crack nas regiões centro-oeste, sul e nordeste, sendo que esta última se destaca pelo acentuado consumo entre usuários menores de 18 anos. A comparação dos dados entre os levantamentos do CEBRID afirmou o crescente o número de usuários da região Sul e Sudeste, apontadas como pioneiras no surgimento e mantem-se despontando o recrudescimento do crack (68).

Em Porto Alegre, o aparecimento do crack evidenciou-se em meados de 1993, com aumento progressivo no decorrer dos anos subsequentes. Nesta época a coleta de dados era mais direcionada a um público mais específico de consumidores: jovens, em situação de rua e usuários de drogas injetáveis. Em 1993 o uso na vida atingia cerca de 36% entre este público, sendo que em 1997 já chegava a 46%, conforme um levantamento realizado em diversas capitais brasileiras, incluso, Porto Alegre (73).

#### *2.1.2.1 ESPAÇOS DE TRATAMENTO*

Evidência da prevalência crescente e do fator dependógeno do crack é sua ascendência nos espaços de tratamento ao longo dos anos no contexto brasileiro. Em 1990 a proporção de usuários de crack entre os que buscavam tratamento ambulatorial em São Paulo era estimada em 17%, alavancando em apenas 4 anos para 64% (74). Da mesma forma, em outros estados do Brasil, os serviços de saúde registram um aumento significativo de usuários de crack na última década (20, 75). Segundo consta usuários de crack e cocaína são responsáveis por até 80% do fluxo ambulatorial de instituições especializadas em dependência química (3, 13, 33, 76-78).

Nos últimos anos, a dependência de crack estabeleceu-se como causa mais prevalente de internação por uso de cocaína, correspondendo a 70% dos pacientes internados por uso de algum derivado da cocaína (30) e demarcando presença de destaque (até 77%) no volume de internações psiquiátricas (63, 79, 80). Acompanhando os dados da distribuição de prevalência da droga, apresentados na seção cima, este recrudescimento deu-se de forma mais pronunciada, novamente, nas regiões Sul e Sudeste do país (13), onde também registrou-se um aumento expressivo nas apreensões da substância pelas autoridades (81), na procura por internações (63) e na prevalência do consumo entre jovens em situação de rua (73), em comparação a demais regiões do país (13).

#### *2.1.2.2 GÊNERO*

Em relação à prevalência de consumo por gênero, em 2001 o uso de crack na vida para o sexo masculino distribuía-se de forma mais prevalente em 1,2% na faixa dos 25- 34 anos, já o público feminino atingia seu percentual mais elevado no equivalente a 0,3% e mais precocemente dos 18- 24 anos (66). Na réplica do

levantamento, em 2005 (68), o sexo masculino chegava a um índice de 3,2% e o feminino 0,5%, ambos mantiveram seu consumo mais acentuado nas mesmas faixas etárias apontadas pelo estudo anterior.

Apesar do evidente crescimento, quando em comparação com um parâmetro externo: a porcentagem nacional de uso do crack na vida entre o público masculino englobando todas as faixas etárias era de 1,5%, nos EUA o mesmo dado correspondia ao dobro- 3,3% (82). No entanto, vale lembrar que o crack ingressou mais tardiamente no Brasil. A prevalência masculina costuma ser um consenso nos estudos atuais nacionais, correspondendo a 78,8%, o que se confirma em termos de cenas abertas e na interface com o tráfico (83), embora alguns dados do surgimento do crack nos EUA revelavam um número acentuado de mulheres usuárias (84).

Com base em dados epidemiológicos mais diretos é importante compor um perfil sociodemográfico do usuário, o que será exposto na seção relativa ao perfil do usuário. No entanto, dado o impacto que as características aliadas ao perfil conferem em termos prognósticos, optou-se por apresentá-las em sequência dos modelos de estadiamento, que se constituem uma tendência atual para entendimento e organização destes dados.

## 2.2 MODELOS DE ESTADIAMENTO EM SAÚDE MENTAL

O prognóstico distinto para grupos de pacientes com a mesma patologia, mas com diferentes gravidades, não é novidade na Medicina. O modelo de estadiamento de doenças clínicas tem, há muitos anos, auxiliado na elaboração de condutas de tratamento e no estabelecimento de fatores prognósticos para diferentes patologias. Um marco neste sentido foi a formulação do estadiamento de diversos tipos de cânceres, sendo este fator decisivo para a indicação de condutas curativas ou paliativas (85). Abordagem similar é vista no tratamento de outras doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica e asma, por exemplo (86-88).

Em 2006 McGorry e colaboradores propuseram que o modelo de estadiamento clínico poderia ser útil para as doenças psiquiátricas, exemplificando através dos estágios propostos para transtorno de humor e psicose (89). Esses autores ponderam que:

*“este modelo pode restabelecer a utilidade do diagnóstico em psiquiatria, promover intervenção precoce e trazer sentido aos achados confusos da*

*pesquisa biológica ao organizar os dados em um formato clínico patológico coerente. (...) O estadiamento clínico tem potencial imediato para melhorar a lógica e o momento das intervenções em psiquiatria, da mesma maneira do que várias doenças graves” (89).*

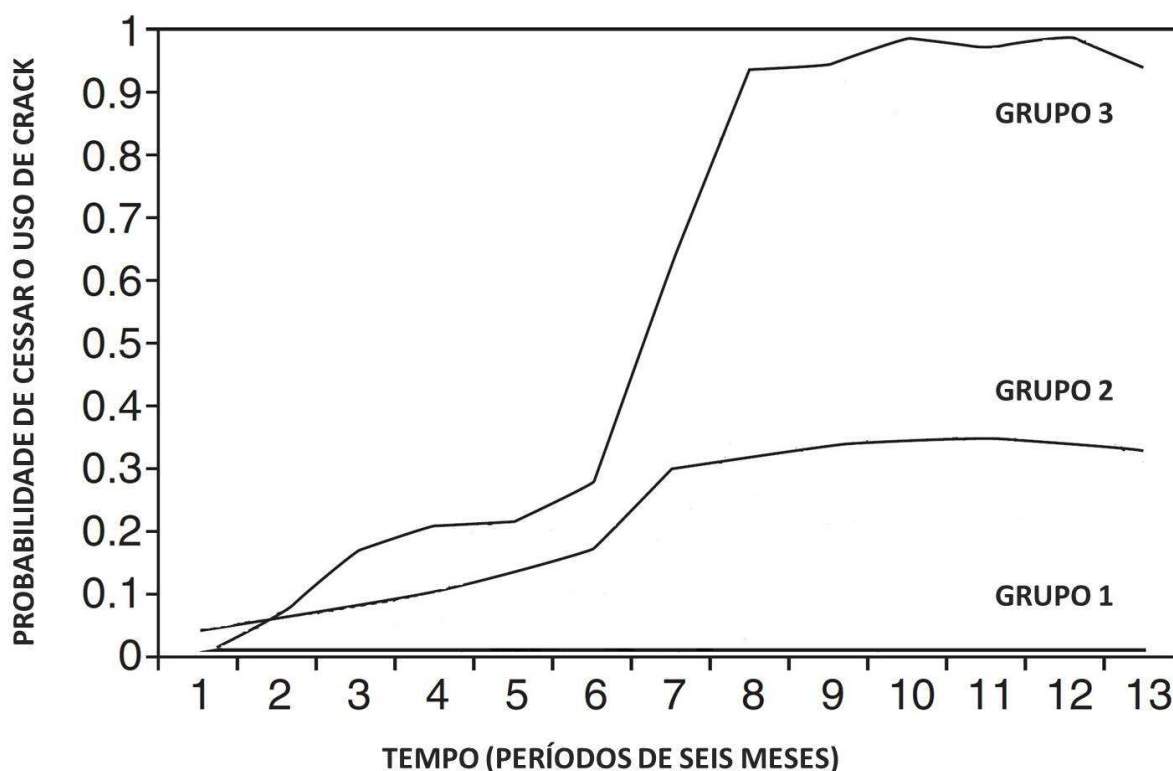
Desde então, outros pesquisadores da psicologia e psiquiatria tem aplicado e adaptado o conceito a algumas doenças mentais. Nosso grupo, liderado pelo professor Kapczinski propôs um modelo de estadiamento para o Transtorno Afetivo Bipolar como maneira de prever resposta ao tratamento e prognóstico em relação ao grau de funcionalidade do paciente (90). O modelo classifica o indivíduo desde uma fase de latência, onde se apresenta com fatores de risco para o desenvolvimento do transtorno, até uma fase avançada na qual não mais possui autonomia e evidencia diversas alterações neurobiológicas (90). Dentro deste modelo, o grau de comprometimento da doença depende de uma série de variáveis clínicas, como a apresentação dos sintomas psiquiátricos, vulnerabilidades biológicas, funções cognitivas e histórico de trauma infantil- determinando diferentes prognósticos e sugerindo distintas condutas terapêuticas. Outros exemplos se fazem presentes na área da psiquiatria e psicologia, como Clarke e colaboradores (91) que propuseram um modelo de estadiamento destinado a jovens que se apresentavam com fobia social. Tais formulações são crescentes na tentativa de entendimento da progressão das psicopatologias.

### **2.2.1 O MODELO DO ESTADIAMENTO NA DEPENDÊNCIA QUÍMICA**

O tratamento da dependência de cocaína permanece sendo um desafio, tanto pela alta prevalência dos transtornos, quanto pelos escassos resultados obtidos. Todavia, uma parcela desses pacientes evolui bem e busca-se entender quais fatores os diferenciam (92). Estudos têm focado principalmente em preditores de tratamento a médio e longo prazo, o que faz sentido quando se pretende avaliar a efetividade de uma terapêutica proposta (93). Em ensaios clínicos com dependentes de substâncias pode-se identificar grupos mais vulneráveis a recaída ou abandono precoce do tratamento (94, 95). Entre dependentes de cocaína, independentemente do fármaco ou terapia psicossocial testada, as taxas de recaída em quatro semanas de tratamento apresentam-se em torno de 50% (95, 96). Especificamente em relação à dependência do crack, as taxas de recaída e abandono precoce do tratamento são descritas como ainda maiores (97).



No entanto, mesmo em relação ao dimensionamento do crack, há distintos grupos quanto a progressão para abstinência, como nos mostra um estudo longitudinal que, ao término de 8 anos de seguimento, identificou três grupos quanto à evolução (vide Figura 1): os praticamente “imutáveis” em relação ao uso, com chances remotas de abstinência- correspondentes a 64% da amostra, sendo que apenas 5% atingiu a abstinência; o segundo com grande oscilação entre consumo e abstinência- equivalente a 22%, sendo que a abstinência entre estes manteve-se em torno de 30-40% e o terceiro grupo considerado o da “mudança expressiva” no que se refere à abstinência- com menor representação em termos de prevalência na amostra- 14%, dos quais 90% atingiram abstinência (98).



**Figura 1** - Evolução de distintos grupos de usuários de crack.

Adaptado do estudo de Falck e colaboradores (98).

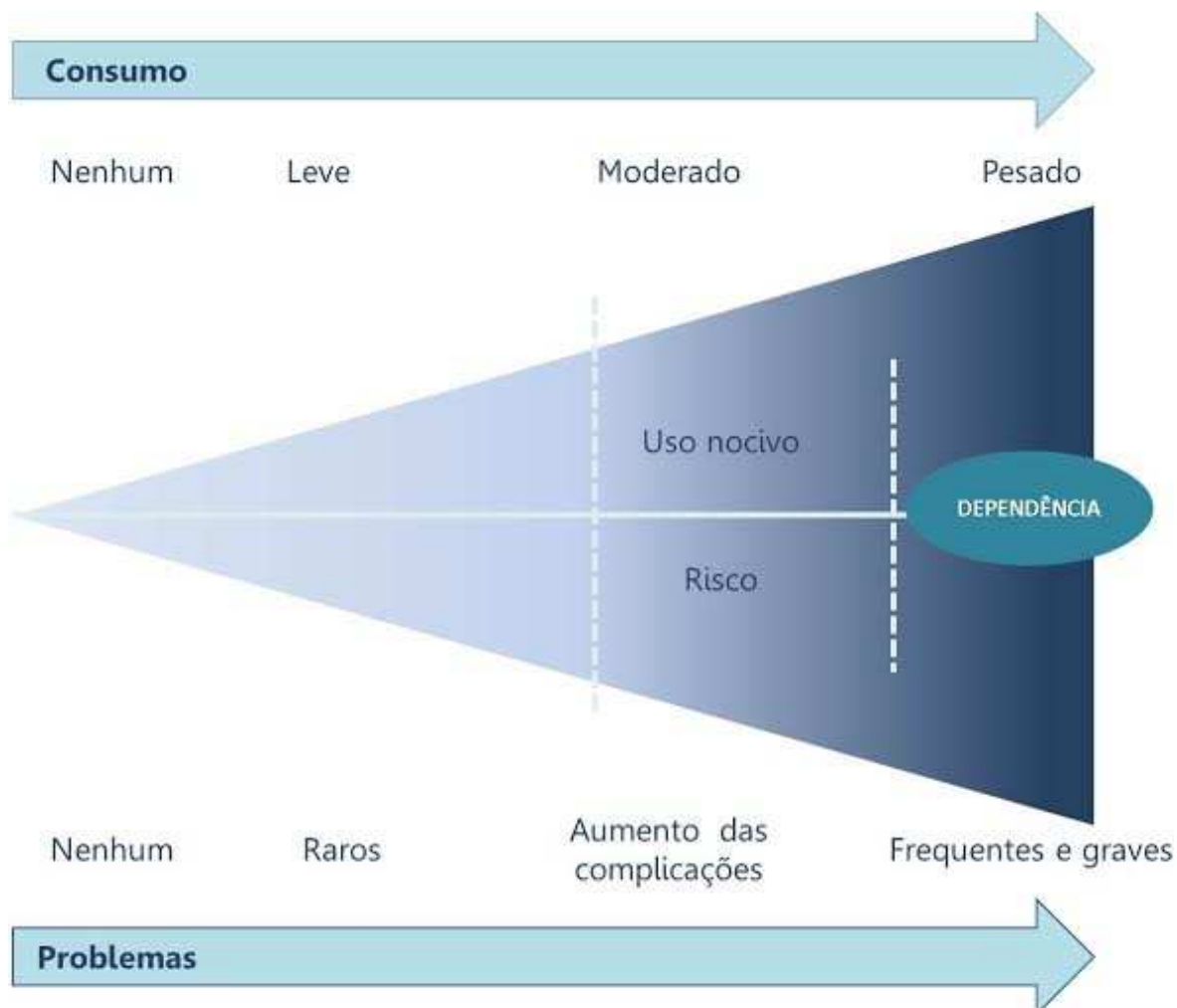
Trata-se de um estudo interessante que denuncia as diferenças em termos de desenvolvimento entre usuários, embora não se tenha encontrado um modo de evolução previsível em cada grupo. É possível que isto se dê, entre outros aspectos, pela própria eleição da abstinência enquanto variável para delimitar a evolução do tratamento, não englobando outros aspectos que podem ser marcadores de ganhos do tratamento. No entanto, qualquer estudo que se proponha a investigar o

desenvolvimento vai incorrer em reducionismos pela dificuldade de abranger a complexidade humana e as especificidades individuais em termos de meta de tratamento. Mas afinal, o que difere estes indivíduos com evoluções tão distintas? A identificação das características desses grupos com diferentes progressões e respostas a tratamentos pode direcionar intervenções mais específicas e com maiores taxas de recuperação.

Dentre as patologias psiquiátricas, talvez os problemas relacionados ao uso de substâncias sejam os que mais claramente apresentem essa distinção entre estágios de gravidade perpassando desde o uso eventual, sistemático, abuso e dependência. A dependência química já possui um conceito de estágios mesmo nos sistemas diagnósticos atuais. Como exemplo o manual diagnóstico *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fourth Edition* (DSM-IV) (99) tem como parâmetro o padrão de uso, dividindo em abuso/ uso nocivo e dependência com diferentes graus de gravidade e prognóstico em relação a cada classificação nosológica. Neste caso, os critérios para abuso e dependência são os mesmos para nicotina ou cocaína, bem como para as demais drogas. Já na quinta edição do DSM-V (100), recentemente estabelecida, o diagnóstico para Transtorno por Uso de Substâncias (TUS) é distribuído em um continuum que vai de leve a severo, no qual se especifica o tipo de substância, embora todas sejam classificadas com base nos mesmos critérios gerais.

Portanto, as classificações atuais são genéricas para todas as substâncias psicoativas, essa falta de especificidade para substâncias tão distintas e com evoluções e características tão peculiares também dificulta o direcionamento dos tratamentos e avaliação das respostas terapêuticas. A gravidade do uso da substância, bem como o grau de comprometimento neurobiológico, emocional e funcionamento mais global do indivíduo nem sempre são representados pelos critérios diagnósticos atuais, que focam mais no padrão de uso. Também é importante considerar a necessidade de algum grau de flexibilização e progressão em uma proposta de categorização, uma vez que, o dimensionamento das drogas, inclusive do crack na trajetória de um mesmo indivíduo pode apresentar variações importantes de acordo com avanço ou estancamento do envolvimento com a substância, através das diferentes etapas: experimentação, estabelecimento de padrão compulsivo, desenvolvimento de tolerância com aumento progressivo das doses, desligamento dos demais campos vitais e síndrome de abstinência com

disforia (32, 101). A partir do qual, o padrão de uso seria o marcador para indicar o grau de progressão dos riscos e problematizações associadas, como demonstra a Figura 2, em sequência exposta.



**Figura 2** - Diagrama dos problemas relacionados ao uso de drogas.

Adaptado de Ribeiro e Marques (101) e do estudo de Edwards, Marshall e Cook (32).

Em suma, a concepção de um estadiamento que, para além da gravidade do uso da substância, seja baseado na capacidade de funcionamento em diversos aspectos da vida, tais como: emocional, social, evolução clínica, terapêuticas adequadas e prognóstico para esse transtorno ainda não foi estabelecida. Esta poderia ser uma alternativa na direção de melhor conhecer a evolução do transtorno e as medidas terapêuticas mais específicas passíveis de interferir no curso natural da patologia (102). Especialistas apontam que a caracterização do nível de cuidado e a intensidade da demanda se estabelece através de um continuum que é determinante para potencializar as intervenções e direcioná-las conforme um

mapeamento dos recursos da rede de cuidados (Rush, trabalho em preparação)<sup>1</sup>. Alguns modelos já foram propostos, principalmente, no sentido de classificar o grau de motivação para a mudança do indivíduo em relação ao seu consumo de álcool ou drogas, viabilizando a aplicação de psicoterapias direcionadas ao estágio motivacional (103, 104).

Fava e Cosci (34) realizaram uma recente revisão sistemática sobre estadiamentos na área da psicologia e psiquiatria, contemplando o uso de substâncias. O Quadro 1, abaixo exposto é um resumo dos estudos revisados pelos autores (e é reapresentado de forma mais compacta no artigo 5.5, Quadro 1):

---

<sup>1</sup>Trabalho em preparação: Rush BR. Key Principles for evidence-informed development and evaluation of Substance Use Treatment System. 2014.

### Quadro de Estadiamento para Transtornos por Uso de Substâncias

Estadiamento	3 estágios de desenvolvimento de dependência de álcool	4 estágios de desenvolvimento de dependência de álcool	Junção dos modelos estadiamento de dependência de álcool propostos por Langenbucher e Chung (1995); Chung et al., (2001)	3 fases progressivas da abstinência	Estadiamento dos níveis de resistência ao tratamento em transtornos por uso de álcool, em 4 fases	Sistema de estadiamento clínico da Heroína- de adesão a tratamento, com base nos preditores: uso de heroína, histórico prévio de prisão e reformatório e doenças médicas relacionadas ao uso de drogas (cardiopatias, hepatite e overdoses)	Modelo transteórico de motivação para mudança: estadiamento clínico que avalia a prontidão para envolver-se a tratamento e comportamento mudança em relação ao uso de substâncias, em 6 etapas
Autores	Langenbucher e Chung (1995)	Chung et al. (2001)	Cosci e Fava (2013)	Yeh, Che e Wu (2009)	Langenbucher e Chung (1995)	Favrat et al. (2002)	Prochaska e DiClemente (1993; 1992); Prochaska e Norcross (2001)
Fase 0	_____	_____	_____	_____	Estágio 0: Sem história de não resposta a tratamento	_____	Pré- contemplação: não reconhecimento do problema e não intenção de mudar
Fase 1	Abuso de álcool	Fase 1: abuso	Fase prodromica, abuso de álcool	Indulgência, ambivalência e ciclo de tentativa (tentar desistir e falha)	Estágio 1: Sem resposta a pelo menos uma intervenção terapêutica	Estágio I ( 0 e 1 pontos)	Contemplação: marcado pela ambivalência e inação
Fase 2	Dependência de álcool	Fase 2: consequências sociais, problemas médicos, psicológicos e tentativas de parar ou reduzir	Manifestações agudas: atividades importantes diminuídas ou cortadas em função do álcool, grande parte do tempo é gasto beber, tentativas infrutíferas de parar	Ponto de virada: desespero e medo, auto-confiança e aceitação (admissão da doença e esforço constante para permanecer sóbrio)	Estágio 2: Sem resposta a pelo menos 2 intervenções terapêuticas	Estágio II (2 pontos)	Preparação/ determinação: indivíduo percebe uma discrepância significativa entre o estado atual e o almejado, tornando-se comprometido e se preparando para mudar
Fase 3	Alojamento da doença: cerceamento das atividades em prol da bebida e de tempo gasto bebendo	Fase 3: acomodação na doença	Fase residual: várias atividades abandonadas, tolerância presente e prejuízo evidente	Mudança e auto- resgate	Estágio 3: Sem resposta a pelo menos 3 intervenções terapêuticas e uma internação de desintoxicação	Estágio III (3 e 4 pontos)	Ação: implementação de um plano de mudança de comportamento
Fase 4	_____	Estágio 4: dependência fisiológica	Fase crônica: dependência de álcool	_____	Estágio 4: Sem resposta a 3 ou mais intervenções terapêuticas (intervenção psicológica ou farmacológica), incluindo pelo menos 1 intervenção mais intensiva	_____	Manutenção: consolida o novo padrão de comportamento e se concentra em evitar a recaída
Fase 5 Manutenção	_____	_____	_____	_____	_____	_____	Término: em que o indivíduo concluiu o processo de mudança, possui alto nível de confiança em todas as situações de alto risco e nenhuma tentação de recair

Em sequência são tecidas algumas considerações a respeito do quadro acima exposto. Cosci e Fava (34) sugerem uma integração dos modelos propostos por Langenbucher e Chung (105) e Chung e colaboradores (106), na qual as etapas referem-se ao diagnóstico proposto pelo DSM de abuso e dependência de álcool, os tratamentos sugeridos são os incluídos nos guidelines mais recentes (107, 108), através da proposição de um estadiamento em termos de resistência ao tratamento. Este modelo é baseado na não adesão e remissão, uma vez que a abstinência tende a ser um processo contínuo da dependência, passando pelo abuso e mau uso, antes da suspensão (105). Após a remissão, os sintomas como abuso de substâncias, por exemplo, tendem a tornarem-se sintomatologia residual que pode progredir como manifestação prodrômica da recaída.

Já Favrat e colaboradores (109), propõem um sistema de estadiamento com enfoque clínico que, com base nas características dos pacientes na admissão, tem a intenção de prever resultados adversos em um programa de tratamento com metadona. Os principais preditores para a retenção em tratamento foram: quantidade de heroína usada, histórico prévio de prisão e centro reformatório e doenças médicas relacionadas ao uso de drogas (como cardiopatias, hepatite e overdoses).

Prochaska e DiClemente (110, 111) desenvolveram o modelo transteorético de motivação para mudança, uma espécie de estadiamento clínico para transtornos por uso de substância que avalia a prontidão para envolver-se em tratamento e comportamento de mudança. Já testado em amostras na cessação do tabaco, de cocaína (112), dependentes de opiáceos e no abuso de álcool (113, 114). No entanto, ainda se sugere a necessidade da validação conceitual do modelo em termos de utilidade prática (115, 116). Desta forma, é bastante descritivo da dependência química, porém não possui valor preditivo e os pacientes costumam oscilar de forma muito fluída entre os estágios, sendo estes representativos da doença de forma mais geral e não demarcam associação com outros marcadores funcionais, biológicos ou clínicos. O modelo proposto por Yeh, Che e Wu (117) tem proposta semelhante ao modelo motivacional, descreve as etapas a que o indivíduo perpassa no processo de mudança.

Um aspecto já presente na literatura é a subdivisão de usuários de álcool de acordo com tipologias, baseadas na idade de início e comorbidades relacionadas, que classificam usuários quanto ao padrão de uso e características emocionais

associadas ao consumo. Encontraram que pacientes com início precoce e comorbidades de personalidade possuem padrão mais grave (118-120). No entanto, a subdivisão em tipologias demonstra menor valor prognóstico e de evolução da doença, sendo mais descritiva de diferentes perfis de usuários.

Um exemplo recente na literatura da tentativa de especificar abordagens de tratamento conforme a fase da adição e mecanismos neurobiológicos envolvidos, diz respeito à atividade física, que tem sido sugerida como um potencial tratamento para a dependência de drogas. Estudos em relação ao tratamento fundamentado em exercícios físicos baseiam-se em modelos para o desenvolvimento da dependência química (121, 122). Um recente estudo avalia a eficácia da atividade física em diferentes fases do processo de dependência, a partir de mecanismos neurobiológicos e seu impacto na via de recompensa do cérebro. Aponta que em fases mais tardias da dependência química o tempo de duração do exercício é bastante crítico para determinar a resposta ao tratamento, afetando a regulação do BDNF e reduzindo a vulnerabilidade. No entanto, durante a abstinência tardia os exercícios podem mimetizar os efeitos da exposição às drogas e aumentar a vulnerabilidade (31).

Apesar dos modelos propostos, ainda é escassa na literatura uma abordagem ligada ao estadiamento do TUS, no que se refere ao comprometimento mais efetivo e possibilidades dos pacientes. Sobretudo, especificando de acordo com as particularidades das substâncias e de funcionamento nas distintas fases, além das terapêuticas recomendadas. Sobretudo, em relação aos usuários de crack.

### *2.2.1.1 ESTADIAMENTO NO USO DE COCAÍNA E CRACK*

Conforme a ciência avança, no sentido de compreendermos quais os fatores que podem predispor ao uso de drogas e quais as variáveis psicossociais e neurobiológicas que medeiam esse processo, é possível supor que o usuário de cocaína/crack se adeque ao modelo de estadiamento, com grupos distintos de risco, impacto do uso, resposta a tratamento e prognóstico (98). De forma similar a outras doenças, a vulnerabilidade para desenvolver problemas com SPA é influenciada por uma combinação entre fatores genéticos e ambientais (123).

Na progressão do início do consumo de cocaína para os estágios mais graves da dependência, é possível identificar fatores de risco para uso de cocaína e crack, que impulsionam a evolução para o abuso, deste para dependência e para

consequências do uso crônico. Alguns fatores de risco, como a idade precoce na experimentação, gênero, escolaridade, parecem estar mais associados ao perfil mais propenso à transição do início do consumo para o abuso. Por outro lado, há fatores de risco que, além de aumentarem o risco de progressão, são agravantes e determinam um pior prognóstico desde os estágios iniciais do uso do crack, como trauma precoce, transtornos de personalidade e abuso e dependência de outras substâncias (92). Outros fatores como impulsividade, prejuízo cognitivo, baixo suporte social, baixo nível socioeconômico, comorbidades psiquiátricas e doenças físicas, podem estar presentes antes do início do consumo, mas também são agravados pelo uso crônico, podendo ter impacto prognóstico (124-126). Há ainda condições associadas ao uso crônico, como alterações morfológicas, funcionais e neuroplasticidade do cérebro, o envolvimento em violência e criminalidade para manutenção do consumo, além do uso compulsivo da droga e fissura intensa (127-131).

Os fatores acima descritos em conjunto com os efeitos diretos induzidos pelas drogas irão influenciar a progressão da experimentação para o uso regular, deste para o abuso e para dependência, bem como para risco de recaída após período de abstinência (132). Durante a transição do uso inicial para a dependência, há o desenvolvimento de tolerância e sensibilização a vários aspectos da ação da droga (conforme vimos na seção relativa à neurobiologia da progressão do abuso para a dependência): disfunção no prazer com a substância, aumento progressivo da quantidade/ frequência e no final uso compulsivo com graves consequências físicas e psicossociais (132).

O impacto de cada um desses fatores como desenvolvimento cerebral, personalidade, comorbidades, sensibilidade/ resiliência ao estresse, limiar entre prazer e aversão, neuroplasticidade e farmacogenômica é diferente nos estágios que levam do uso à dependência grave. Isto por que, sabe-se que a exposição crônica às drogas causa alterações que afetam as posteriores recaídas (28), de tal forma que um padrão de consumo mais severo do crack evidencia associação inversa ao BDNF, neurotrofina protetora (27). Tais achados indicam que a eficácia do tratamento para uso de substâncias deve ser adaptado de acordo com o estágio da adição às drogas e suas particularidades(31).

Uma vez que as características associadas ao perfil, incluso as comorbidades e o padrão de consumo do usuário crack podem ter impacto na progressão e



desenvolvimento da dependência química, é fundamental investigá-las. A seguir será feita uma revisão da literatura sobre aspectos que delimitam o perfil do usuário e fatores que impactam na evolução do uso de crack, bem como das variáveis biopsicossociais passíveis de manifestarem alterações nos usuários.

### *2.3 PERFIL DO USUÁRIO*

Um dos primeiros estudos realizados no Brasil, em São Paulo, descreveu o perfil dos usuários de crack como composto por homens, com menos de 30 anos, desempregados, baixa escolaridade e poder aquisitivo, provenientes de famílias desestruturadas (6). O mesmo estudo revela que usuários de crack, quando comparados aos de cocaína intranasal, possuem um padrão mais grave de consumo, com maior risco de efeitos adversos, em termos de saúde, dificuldades sociais, mais chance de viver em estado de mendicância, maiores índices de prostituição e de envolvimento em atividades ilegais- como depois reforçaram outros estudos mais recentes (3, 4, 6). De forma geral, o perfil mantém-se estável, no entanto, os usuários mais recentes costumam iniciar o consumo mais precoce e diretamente (3, 13). Diferentemente dos estudos iniciais, nos quais, devido ao impacto da migração de ex-usuários de drogas endovenosas, as faixas etárias mantinham-se mais elevadas e com escalonamento que perpassava mais drogas antes do crack- como veremos detalhadamente adiante (13, 133).

Ainda assim, desde as primeiras coletas de dados, demarca-se que a maioria dos usuários de crack já relatava consumo prévio de drogas e tinham um padrão atual de poliabuso (uso de múltiplas drogas) (3). O uso de cocaína, inicialmente predominante entre a classe média e alta, passou a atingir estratos economicamente mais vulneráveis através da via intravenosa e do crack (134). No entanto, este “barato” custa muito caro aos usuários, que pela recorrente necessidade de uso da substância acabam pagando um custo dispendioso não só em termos de investimento financeiro, mas pelo desinvestimento em relação à saúde física, emocional e relacional. Atualmente, o perfil do usuário do crack já engloba um público com maior poder aquisitivo, embora ainda concentre-se de forma mais prevalente entre os economicamente vulneráveis.

Para além do uso comórbido de outras substâncias, outro aspecto que tem sido mais estudado é a prevalência de comorbidades psiquiátricas (12, 14). As pesquisas atuais também têm se detido no entendimento de como estes fatores relacionados ao perfil impactam no desenvolvimento da dependência e em termos prognósticos.

### **2.3.1 PADRÃO DE CONSUMO E FATORES PROGNÓSTICOS**

O perfil de consumo compreende vários aspectos, como a idade de início na experimentação do crack e das outras substâncias, progressão em termos de tempo de uso ao longo dos anos, quantidade utilizada e intensidade em cada episódio (binges) que podem impactar no prognóstico e na evolução.

Recentemente um estudo de nosso grupo evidenciou que, dentre os aspectos relativos a um padrão mais grave de uso do crack com impacto em funções executivas (que medeiam a aplicabilidade da cognição nas tarefas diárias), destacam-se o início precoce no uso de substâncias, a intensidade dos episódios de uso e o consumo ininterrupto, sem períodos intercalados de abstinência, além do padrão de poliabuso de drogas ilícitas associadas ao uso de crack (2). A intensidade do uso de cocaína parece ser mais significativa do que a duração da exposição na associação aos danos cognitivos e neuropsicológicos (2, 53).

Em sua maioria, os usuários de crack iniciam o consumo de forma bastante precoce, na faixa dos 12 aos 24 anos (3, 13, 135). Uma vez que o ingresso no uso de substâncias tipicamente se dá durante a adolescência, pode gerar consequências sobre o desenvolvimento cerebral da área responsável pelas funções neuropsicológicas e controle de impulsos (136). Isto por que o CPF é a última região do cérebro a estabelecer-se funcionalmente madura, estendendo-se até aproximadamente os 20 anos. Quanto mais cedo o consumo de SPA, mais precoce é sua atuação num cérebro imaturo, elevando as chances do indivíduo estabelecer um uso regular, problemático e dependente (50, 137). Assim, autores propõem modelos teóricos para explicar o impacto do controle inibitório no risco para dependência química (138), já que os distúrbios na maturação do CPF, ao menos em parte, podem constituir a base do desenvolvimento bioquímico da dependência.

Outro aspecto relevante, é que o padrão de grande quantidade por episódio de consumo, intercalado por períodos de abstinência, remete a um processo de desregulação dos receptores dopaminérgicos, produzindo síndromes de abstinência

mais intensas (53). Tal dado torna-se importante na medida em que a gravidade da dependência de cocaína/ crack e dos sintomas de abstinência é associada com pior prognóstico no tratamento (139). Neste sentido, estudos iniciais já apontavam um volume de consumo de crack de 4 gramas por dia, 5 dias por semana (3). O número de dias de uso de cocaína no último um mês prévio ao ingresso no tratamento, bem como teste de urina positivo nesse momento também estão relacionados a desfechos menos favoráveis, assim como a não abstinência de álcool e cigarro após o tratamento (140).

### **2.3.2 COMORBIDADE COM MÚLTIPLAS SUBSTÂNCIAS**

O consumo de múltiplas substâncias é conceitualmente referido como o padrão usual para consumidores de drogas ilícitas, sendo atípico a restrição a uma única substância (141). Novos padrões de consumo constantemente se renovam (142), através da utilização simultânea de múltiplas drogas, como estratégias para alavancar efeitos (143, 144).

Comumente usuários de crack tratam-se de poliusuários que possuem histórico prévio de consumo de outras substâncias, que adicionaram o crack ao seu padrão de abuso e o adotaram como droga de escolha (2, 13). As dependências mais comumente envolvidas com o crack em estudos que se utilizaram de amostras clínicas são: cocaína (59,7%), álcool (37,7%) e cannabis (12,1%) (14). Neste sentido, a progressão sofre impacto da faixa etária: no que se refere aos usuários que atualmente encontram-se com menos de 30 anos, a trajetória inicia com uso pesado de drogas lícitas, mais usualmente álcool e tabaco, em idade precoce, sendo, geralmente, a primeira substância ilícita a maconha e em seguida ocorre a migração para o crack. Dentre os mais velhos, a escalada inicia da mesma forma, mas, anteriormente ao crack, passa pela cocaína aspirada, medicamentos e cocaína injetável, que, após o cenário mais estabelecido da AIDS (em português, SIDA Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida), passou a ser preterida pelo crack, na busca de vias de administração mais seguras e com igual intensidade (133).

A interação sinérgica de múltiplas drogas foi apontada como potencial desfecho negativo (145). Ao que tudo indica, a mistura de substâncias diversas produz consequências na apresentação da doença. Martinotti e colaboradores (141) constataam que mono e polidependentes diferem quanto à características sociodemográficos, desenvolvimentais e fatores de personalidade. O poliabuso está

associado com pior saúde física, risco aumentado de dependência e de overdose (146). Poliabusadores também demonstram outros problemas sociais e de saúde mental (147, 148), além de proeminência na impulsividade, taxas significativamente aumentadas de tentativas de suicídio (141), maior exposição à AIDS (149), o que culmina em pouco resultado no tratamento (150). Em termos de anamnese, o poliabuso ainda tem mais histórico de trauma infantil (141). Já a monodependência encontra maior associação com transtornos psiquiátricos do eixo I, como Depressão e Bipolaridade.

É consensual o pior prognóstico, em particular estimulantes comórbidos com a dependência de álcool (140, 151). O abuso comórbido de álcool ou tabaco parece ter um impacto negativo no sucesso do tratamento para cocaína, especialmente quando o uso destas substâncias lícitas persiste, ou é retomado, após o início da abstinência da cocaína (140). Ademais, ao que tudo indica, a comorbidade com álcool acarreta maior interferência em medidas neuropsicológicas e cognitivas, como atenção, função executiva e memória verbal (152, 153).

Em relação às substâncias comórbidas com crack, a seguir apresentaremos dados pontuais sobre sua prevalência e seu efeito dependógeno na população em geral e os escassos dados que se referem aos usuários de crack.

- *Tabaco*

O Levantamento Nacional deflagra uma prevalência de uso na vida de tabaco de 44%, na região Sul este índice é de 49,3% (68). A literatura aponta índices de 10% a 32% em termos de efeito dependógeno desta substância (68, 154). Um estudo de nosso grupo demonstra a alta prevalência (65,6%) do uso de tabaco entre usuários de crack (2). Uma possível explicação para a destacada comorbidade entre o consumo destas substâncias é que as cinzas do cigarro com frequência são utilizadas na produção do cachimbo do crack.

- *Álcool*

Dados do *II Levantamento Domiciliar sobre drogas Psicotrópicas do Brasil* apontam que 74,6% dos brasileiros os já fizeram uso de álcool na vida, sendo que destes, 12,3% são dependentes (68), um índice semelhante ao efeito dependógeno de tal substância (15,4%) apontado no estudo Americano de Anthony, Warner e Kessler (154). Em relação ao álcool, estudos com usuários de crack no Brasil

apontam um alto índice de prevalência comórbida, 83,8% referem uso no último mês anterior à coleta de dados (83).

- *Maconha*

Estudos apontam que o efeito dependógeno da maconha distribui-se em um índice de 9,2% (154). A taxa de uso na vida na região sul apontada no Levantamento Brasileiro é de 9,7% (68). Entre usuários de crack destaca-se a prevalência de uso de maconha no último mês, marcada em 76,1% (83). A maconha parece ser uma droga “eleita” para consumo conjunto com o crack, possivelmente por apagar parte dos efeitos de paranóia e agitação provocados pelo uso constante de estimulantes.

- *Cocaína*

Sobre o efeito dependógeno da cocaína, a literatura aponta que distribui-se em 16,7% (154). No que tangencia ao uso na vida populacional o Levantamento Brasileiro aponta a Região Sul como destacada em relação à média nacional, apresentando um índice de 3,1% (68). A prevalência da dependência de cocaína entre usuários de crack é descrita em torno de 37,7% (14), já o uso nos últimos 30 dias é descrito por 52,2% (83).

- *Inalantes*

No que se refere aos inalantes, o índice dependógeno desta substância apontado pela literatura dá-se em torno de 3,7% (154). A média nacional de consumo está distribuída na faixa de 6,1%, enquanto na Região Sul encontramos a média de 5,2% (68). Já entre os usuários de crack no Brasil, 26,4% referem uso de inalantes nos últimos 30 dias (83).

- *Sedativos*

Em relação aos sedativos, a literatura prévia aponta como efeito dependógeno dos ansiolíticos um índice de 11,2% (154), sendo a média nacional de uso na vida estimada em 5,6% (68). Em relação aos benzodiazepínicos 14,6% dos usuários de crack brasileiros descreveram o uso no último mês (83).

- *Anfetamina*

Entre jovens universitários o uso de anfetamina vem crescendo. O *V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino* (155) aponta índices de 3,7% de uso de anfetamínicos na vida em relação ao Brasil e 4,1% no que se refere à Região Sul. O último levantamento realizado em 2010- *VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública e Privada nas Capitais Brasileiras* (70), aponta que o uso de anfetaminas vem diminuindo, e considerando o período de uso no último ano distribui-se em 1,7%. No entanto, dados relativos aos usuários de crack, destacam que o uso de anfetamina no último mês foi mencionado por 3,0% dos sujeitos (83).

- *Alucionógenos*

Já os alucinógenos são apontados com poder dependógeno estimado em 4,9% (154). O uso na vida tanto na Região Sul, como na média brasileira encontra-se em 1,1% (68). Já entre usuários de crack o uso de LSD no último mês é descrito por 2% (83).

- *Opióides*

A média nacional de uso na vida de opióides é de 1,3% e da Região Sul 2,7%. A dependência não é referida como significativa dentre aqueles que fizeram experimentação da droga (68). Os usuários de crack evidenciam uso de opióides, considerando o último mês, de 1,2% (83).

### **2.3.3 COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS**

Além de fatores diretamente relacionados ao padrão de uso de substâncias, outras variáveis, como as comorbidades têm sido identificadas como fatores de vulnerabilidade para um pior prognóstico no abuso/dependência de cocaína. A psicopatologia associada ao uso de crack também parece ser complexa, com aspectos bidirecionais no recrudescimento dos sintomas. Estudos recentes destacam a gravidade dos sintomas psiquiátricos relacionados ao uso de crack (12), bem como a associação destes com a gravidade da adição (156). Neste sentido, comorbidades psiquiátricas têm impacto negativo no desenvolvimento, curso da

dependência química e na adesão ao tratamento (157). Ademais, transtornos mentais estão associados com uma variedade de desfechos clínicos negativos em usuários de substâncias, a citar: recaída, suicídio e problemas legais (15). Por isso, há crescente atenção voltada para pacientes que abusam substâncias com comorbidades não diagnosticadas ou tratadas (158).

Em estudos que se utilizam de amostras clínicas, os transtornos mais comumente associados ao crack tem sido Transtorno de Personalidade Antissocial (TPA) (24%/25%), depressão (17,8%) e estresse pós traumático (11,8%), além de suicídios (12, 14). Sendo que proporcionalmente mais usuários do sexo masculino e brancos tinham comorbidade com TPA, enquanto mulheres demonstraram maior estresse pós traumático e fobias (14). Sob outra perspectiva, os dados também mostram-se relevantes em relação à predominância do uso de substâncias entre os transtornos psiquiátricos. Regier e colaboradores (159) examinaram em 20.000 pacientes psiquiátricos, constatando que o maior índice de abuso de substâncias ou dependência esteve presente no TPA (83,6%) e no Transtorno do Humor Bipolar (TB) tipo I (60,7%).

### *2.3.3.1 TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS TRAUMÁTICO*

Estudos apontam a frequente comorbidade de Transtorno de Estresse Pós Traumático (TEPT) e uso de substâncias, sobretudo com as drogas consideradas mais pesadas como cocaína, heroína e crack, sendo que tal associação acarreta mais graves desfechos clínicos, como vírus da imunodeficiência humana (em inglês, the human immunodeficiency virus- HIV) e envolvimento em questões legais (160-162), além de um padrão mais grave de dependência e recaídas precoces pós tratamento (163). No entanto, há exceções a estes dados, alguns estudos não encontraram evidências da associação entre uso de crack e sintomas de TEPT, como o de Tull e colegas (164). Esta discussão pode ser particularmente incrementada, pois tal achado é contrário à hipótese de automedicação (17), que preconiza o uso de drogas enquanto entorpecimento dos sintomas emocionais oriundos das lembranças traumáticas, neste caso, através da anestesia do crack. É possível que a explicação conciliatória se dê através dos estudos que verificaram associações mais consistentes entre os sintomas de TEPT e substâncias com efeito ansiolítico e depressor do que entre estimulantes do SNC, como crack, que seriam

evitados justamente por se somarem aos sintomas de hipervigilância oriundos do TEPT (164).

No entanto, trata-se de uma discussão polêmica na medida em que o uso do crack pode não ser motivado pelos sintomas do TEPT, mas pelo desejo de anestesia/ amortecimento das emoções desagradáveis associadas à experiência traumática (165). Pacientes usuários de álcool e cocaína com TEPT utilizam mais substâncias diante de gatilhos negativos (165), como forma de lidar com emoções suscitadas e de facilitar comportamentos sociais, reforçando a ideia prévia de que usuários com padrão de uso mais pesado de álcool e maiores problemas relacionados ao uso possuem mais expectativas em relação aos efeitos das substâncias (166, 167). Tais afirmativas re-encontram a hipótese de automedicação, pois pacientes com mais sintomas psíquicos e prejuízos associados se sentem mais recompensados pelas propriedades do álcool.

Desta forma, outro ponto a ser discutido é que o TEPT pode ser precedente ao uso de substâncias, reforçando a ideia de automedicação (17), ou decorrente do uso, na medida em que o próprio consumo deixa o sujeito mais vulnerável à exposição à situações potencialmente traumáticas (168). Ainda assim, mesmo frente a uma dependência química preliminar ao trauma, é possível que ambos se engatem em uma cadeia de reforçamento, mantendo um ciclo de re-traumatizações (169).

Neste sentido, uma possibilidade para adicionar ao entendimento destes dados é que as deficiências na busca de apoio social entre os usuários de crack os condicionam a uma maior propensão para apresentar TEPT após uma experiência traumática, em um ciclo de re-traumatizações (vide Figura 3 exposta na seção subsequente sobre Trauma e TEPT) (2, 169). A presença dos sintomas de TEPT pode impactar no padrão de uso da substância de eleição, de tal modo que, o consumo, originalmente motivado pelo reforço positivo (sensações decorrentes do uso), passe a encontrar sua motivação no reforço negativo (o alívio dos sintomas do TEPT) (164, 165).

### *2.3.3.2 ESPECTRO DE HUMOR E ANSIEDADE*

Estudos nacionais e internacionais de base clínica apontam o Transtorno Depressivo (TD) e Transtornos Ansiosos (TA) como os mais prevalentes entre os usuários de crack e cocaína (30, 170). A associação do TD com uso do crack é



esperada, uma vez que o crack trata-se de um estimulante, seu uso pode parecer atrativo como tentativa de contrapor os sintomas depressivos, no entanto, a longo prazo a fissura tende a aumentá-los (171). O mesmo se dá em relação ao espectro dos TA, já que estimulantes reforçariam esta sintomatologia, em função da hiper vigilância e paranóia gerada pelo crack, sobretudo durante os períodos de fissura. Ademais, a literatura aponta a associação da ansiedade com a dificuldade na regulação emocional entre usuários de crack, bem como seu impacto sobre o desenvolvimento de TEPT neste público (172).

Portanto, a comorbidade TD ou TA com o crack aumenta a gravidade da manifestação de ambas patologias, através de uma correlação positiva de sintomas de ansiedade, depressão e a gravidade da dependência (156). Neste sentido, indivíduos com maior índice de gravidade da dependência química em termos de frequência do uso, demonstraram maior incidência de sintomas depressivos (173, 174). Apesar da consagrada associação dos estimulantes do SNC com a depressão, um estudo realizado por Hadland e colaboradores (171) não encontrou diferença no que tange aos sintomas depressivos entre usuários diários de crack em comparação aos de maconha, o que pode se dar em função de variáveis sociodemográficas e de perfil de abuso das substâncias. Por exemplo, na amostra em questão os usuários de crack recorriam mais a tratamento em comparação aos de maconha, o que pode impactar em um papel protetor em relação aos sintomas depressivos subjacentes. Ainda assim, embora possa haver maior disponibilidade em buscar auxílio terapêutico, o TD foi associado a um maior risco de abandono precoce do tratamento e piora no padrão de uso, direcionando a um prognóstico desfavorável (175).

Em relação ao TB, dados apontam que mais de metade dos indivíduos com esta patologia desenvolvem problemas com uso de substâncias em algum momento de suas vidas (176). O uso de substâncias entre os bipolares agrega prejuízos na funcionalidade e curso da doença (177-180). Há indícios que o abuso de substâncias aumenta a sintomatologia maníaca (181).

### *2.3.3.3 Suicídio*

O uso de substâncias é reconhecidamente um fator de risco para o suicídio (182-185). Entre usuários de álcool, maconha, cocaína e crack estudos detectam índices de risco de suicídio em torno de 29% (186). Dentre as possíveis causas para

o potencial suicida entre usuários está a disfuncionalidade, em termos da incapacidade ao longo dos anos associada ao uso de substâncias, sobretudo do álcool e cocaína, como nos ensinam dados recentes (187, 188). Outra causa já bastante consolidada na literatura e reconhecida em estudos revisionais (188) é a associação do risco de suicídio com o incremento da impulsividade em usuários de substâncias (182-185). Este aspecto estaria potencializado em relação aos usuários de cocaína, uma vez que é estabelecido na literatura o impacto da cocaína no aumento da impulsividade, em função do comprometimento frontal (189).

Demais causas são associadas ao suicídio, um estudo, realizado por Zubaran e colaboradores (190), demonstra que tendências suicidas e de desesperança estão associadas com sintomas depressivos e demais comorbidades psiquiátricas em usuários de crack. Ademais, estudos apontam para uma possível sinergia entre a presença de TEPT e tentativa de suicídio em usuários de cocaína (191). Por fim, há dados na literatura que suportam a idéia de que o crack apresenta-se como fator preditivo para tentativas de suicídio (192).

#### *2.3.3.4 TRANSTORNO DE PERSONALIDADE*

Evidências apontam que traços e transtornos de personalidade são variáveis importantes na evolução e prognóstico das adições (157). Uma comorbidade relevante neste sentido é o TPA, muito associada ao crack (173, 193). Há evidências na literatura de que usuários de crack apresentam maiores taxas de TPA (25%) do que os de cocaína aspirada (9%) e controles não-usuários de cocaína (9%) (12). O TPA e Transtorno Borderline são frequentes entre abusadores/ dependentes de cocaína (194). Os transtornos de personalidade, sobretudo TPA, são apontados como determinantes de respostas diferentes às terapias, bem como uso mais intenso de drogas, com início mais precoce e mais sintomas de abstinência (195-197).

#### *2.3.3.5 CRACK, COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS E CADEIA CAUSAL*

A explanação teórica até aqui apresentada versa em grande parte sobre a associação entre o uso de crack e comorbidades, não sobre suas relações causais. Sintomas psiquiátricos na infância, sobretudo os caracterizados por comportamento impulsivo, com mais frequência estão associados ao desenvolvimento de transtorno de abuso de substâncias quando adultos. Portanto, mesmo com literatura

controvérsia (198), prevalece dentre os estudos, a tendência de considerar Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e Transtorno de Conduta (TC) como fatores de risco para o uso futuro de substâncias (199, 200), sobretudo quando comórbidos (201, 202) e associados ao Transtorno de Oposição e Desafio (TOD) (202).

No entanto, não fica claro o que é de ordem ambiental ou constitucional, afinal, se sabe do aspecto transgeracional da dependência. A história de abuso de substâncias na família está associada à dificuldade de autoregulação e maiores escores de impulsividade (203). Prejuízos na função executiva na infância, como déficits no controle inibitório expressos na mediação de situações de risco, predizem a possibilidade do uso de drogas na adolescência (204). Além disso, a desinibição neurocomportamental, em conjunto com o uso parental de drogas e a ocorrência de problemas psicossociais, indicam uma população de alto risco para desenvolver dependência química antes dos 22 anos. Por outro lado, eventos traumáticos na infância e o desfecho de TUS são consideravelmente associados ao curso de doença psiquiátrica (205), especialmente o TB (206-209). Interligando estas variáveis: dependentes químicos, que relataram experiências de abuso na infância, apresentam mais problemas associados ao uso de substâncias (questões legais e disfunções interpessoais), bem como uma maior probabilidade de apresentar um transtorno psiquiátrico adicional (210).

Diante deste cenário, a relação causal entre o uso de substâncias e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos não é clara. Uma hipótese plausível é que o TUS e outros transtornos psiquiátricos compartilhem de predisposições comuns, como vimos em relação ao trauma infantil (171). Outra possibilidade é que as alterações biopsicossociais resultantes do uso de substâncias predisponham aos transtornos mentais (211). Uma terceira leitura dos dados propõe que o uso de drogas representa uma forma de apagar um transtorno pré-existente (17). Estas distintas hipóteses implicam em diferentes abordagens de tratamento, onde o foco prioritário pode ser a doença psiquiátrica ou o uso de substâncias.

## 2.4 TRAUMA E TEPT

O trauma por conceituação é um conjunto de eventos externos, reais, extraordinários ou de exposição crônica, que contem um peso emocional além da capacidade do indivíduo (212, 213). Desta forma, abusos, sejam físicos, emocionais ou sexuais, vivenciados na infância, em uma etapa em que ainda não foram estruturadas condições egóicas para lidar com a carga afetiva dispendida nestas vivências, podem gerar traumas.

A prevalência de trauma infantil varia de 40 a 70% (2, 214) e a de TEPT de 12 a 50% considerando usuários de cocaína e crack (14, 215, 216). Estudos têm documentado a associação entre traumas psicológicos, abuso de substâncias e a sintomatologia do TEPT (169, 217-219). Para entender o desencadeamento destes dados é necessário remontar ao impacto do trauma sob uma perspectiva desenvolvimentista.

O trauma infantil pode afetar o desenvolvimento neuropsicológico (185, 220) e emocional, uma vez que eleva o estresse subjetivo (221, 222), impacta no senso de controle e autoestima (223). Esta vulnerabilidade neuropsicológica e emocional às problemáticas pode tornar a droga mais atrativa (2):

- enquanto forma de automedicação (17),
- na tentativa de regular a afetividade (221, 224),
- na busca de uma condição controlável- como um catálogo de sentimentos reconhecíveis e não erradicáveis (225), e
- na anestesia frente à dor provinda da lembrança traumática (226).

Mulheres usuárias de crack apresentam uma grande associação com trauma infantil, principalmente abuso sexual, sendo que nesta condição possuem menos chance de procurar tratamento do que as que não sofreram abuso, apresentando-se este efeito menos claro nos homens (227, 228). Alguns estudos associam a gravidade do abuso infantil a níveis mais elevados no curso do uso de drogas e a uma maior perspectiva de recaída, sobretudo no que diz respeito à cocaína (229, 230). Um estudo recente de nosso grupo encontrou que parte do impacto psicológico produzido pelo trauma é mediado pelo abuso de substâncias (até aí, tal qual apontaram outros estudos) (231), sendo que o trauma infantil apresenta-se primariamente relacionado aos déficits neuropsicológicos, que por sua vez evidenciam associação às variáveis ligadas ao comportamento de incorrência às

drogas. Além disso, o trauma infantil demonstra associação direta com comportamentos impulsivos e de risco associados ao uso da droga, além de TEPT (2).

É sabido desde a psicanálise clássica (232) à neurociência moderna (53) que a vivência traumática deixa como herança memórias de imantação do trauma (213), já que estes registros permanecem fixados. O histórico de violência sexual e de abuso comumente relatado pelos usuários de crack pode se dar da seguinte forma: o trauma inicial não elaborado gera consequências neuropsicológicas (diante da dificuldade emocional de aplacá-lo ou canalizá-lo por outra via) o uso pode ser iniciado para aliviar os sintomas do trauma inicial (2), revivendo-o através dos esforços empenhados para assegurar a droga, em seguida, tentando abrandar este novo trauma com a droga que, frequentemente, proporciona oportunidades adicionais de revitimização (168, 233). É possível que esta circuitaria ganhe reforços por um correlato emocional, já que esta exposição acentua o desligamento das funções do ego de preservação e autocuidado já vigentes desde o abuso inicial (esta figura agrega a complementação gráfica e cíclica desta hipótese em sua rerepresentação nos resultados desta tese, vide artigo 5.5, Figura 1). Abaixo, a Figura 3 expõe uma representação ilustrativa do ciclo descrito:



**Figura 3** - Retraumatizações na dependência química.

Neste sentido, mulheres usuárias de crack com histórico de trauma infantil que sofreram novo trauma na idade adulta (como perda da custódia do filho ou morar nas ruas) tiveram aumentada em três vezes a probabilidade de fazer uso regular de crack (212). Cria-se assim, um ciclo de retraumatizações (168). Evidência que reforça esta formulação é a frequente associação entre trauma infantil, abuso de substâncias e o desenvolvimento do TEPT (217-219). No entanto, tal cadeia associativa implica em uma interação complexa, por exemplo, a reincidência no trauma e o conseqüente prejuízo na autopreservação e na predisposição a riscos posteriores, parecem sofrer impacto da precocidade e gravidade do trauma inicial. Uma recente pesquisa aponta que os maus-tratos graves na primeira década de vida estão associados com o risco de TEPT entre os expostos ao trauma adulto (234).

Assim sendo, a equação da exposição ao trauma conta com a sutil interação entre fatores externos (como gravidade, precocidade, duração e frequência do trauma experimentado), inter e intrapessoais (como privação precoce, suporte social, estratégias de enfrentamento e fatores de personalidade) (217). Destaca-se, portanto, que parte do impacto do trauma se deve às eficiências na busca de apoio social entre os usuários de crack, que os condicionam a uma maior propensão para apresentar TEPT após uma experiência traumática (169), cronificando a doença. Portanto, a literatura pondera o poder do abuso *per se* gerar esta cadeia, uma vez que o apoio, coesão e organização familiar amortecem o desenvolvimento de distúrbios psicológicos vivenciados após a experiência de abuso, estando significativamente relacionados com a adaptação posterior (235).

Em suma, alguns estudos sugerem que, nestes contextos, o TEPT pode ser uma consequência do abuso sexual na infância isento de um contexto protetor (218, 236, 237). Isto por que a experiência traumática e o desenvolvimento de TEPT podem ter efeitos neurobiológicos, contribuindo para a psicopatologia e transtornos psiquiátricos (205). O uso da substância acompanha o diagnóstico de TEPT como um meio de automedicação (226, 238), mas reafirma a experiência subsequente do trauma, sendo que o trauma precedente ao início do uso de drogas, com frequência, trata-se do abuso infantil (226, 237). Fica, assim, o sujeito mais exposto a recriar o trauma através do uso de substâncias, negligenciando o autocuidado e exposição à riscos passível de ocorrer na vigência da intoxicação.

## 2.5 EXPOSIÇÃO À RISCOS E CONSEQUÊNCIAS FISIOLÓGICAS

A maneira como o sujeito lida com o sentido de autopreservação ou de exposição à riscos é importante, na medida em que delimita seu jeito de relacionar-se consigo, com os demais e, em última instância com o mundo a sua volta. Um dos fatores que medeia a exposição à riscos é a impulsividade, acionada durante o processo de relação ativa do sujeito com o crack. A impulsividade é apontada como fator significativo no início e na manutenção das drogas (95, 132, 239-243).

No entanto, a origem da impulsividade em relação à dependência química não é clara, pode refletir um traço de personalidade, uma característica de patologia psiquiátrica comórbida (244, 245), ou, ainda, exacerbar-se em função do uso de substâncias; por fim pode tratar-se de uma composição destas alternativas. É provável que a impulsividade tenha um componente inato, possivelmente hereditário, ligado a disfunções executivas e de controle inibitório, mas que também possa ser acentuada por fatores externos, como o uso de drogas (132, 202).

A maioria dos estudos aponta que tanto o uso agudo como crônico da droga impactam negativamente sobre as medidas de controle inibitório motor, tomada de decisão e controle executivo (243, 246, 247), expondo o usuário a situações de risco. Desta forma, a impulsividade funcionaria como o aspecto inverso à função executiva (a conceituação de função executiva encontra-se na seção “Cognição, Funções Neuropsicológicas e Crack”), uma vez que através do prejuízo inibitório condiciona à exposição de uma resposta inadequada ou prematura, motora ou cognitiva e passível de medição através de paradigmas comportamentais (138). Fato é que estudos referem o impacto da impulsividade em dependentes químicos. Há uma correlação direta entre escores mais intensos de impulsividade com desfechos como: piora do padrão de consumo de cocaína, suicídio e abandono de tratamento (95, 183, 184, 248). Em suma, no que se refere aos pacientes adictos, o incremento da impulsividade parece gerar consequências desfavoráveis de tratamento, de exposição à riscos e, em última instância, de vida.

Um exemplo de exposição à risco em destaque na literatura é a relação estabelecida com a sexualidade pelos usuários, que desencadeia alta associação com soroprevalência (8, 249), além de outras doenças sexualmente transmissíveis e hepatite C (57). Outro aspecto diz respeito à exposição à situações de violência (como agressões físicas e homicídio), sugerindo maior vulnerabilidade e aumento de

fatores de risco para a saúde dessa população (250), como veremos mais a fundo nas seções subsequentes relativas a estes temas.

Fato é que, atribuíveis ao incremento da impulsividade ou simplesmente a um desligamento da pulsão de vida propiciada pela droga, tais aspectos impactam na saúde do usuário. Estudos apontam que metade dos usuários apresenta algum desconforto físico, estando entre os sintomas mais expressivos: calor e rubor (84%), tremores incontroláveis (76%), desmaios (21%) e convulsões (18%) (30). Dentre os sintomas fisiológicos de impacto na saúde corporal estão a insônia e a falta de apetite, que podem gerar a perda de até 8 a 10 Kg em um mês; além do descuido nas noções básicas de higiene e de autopreservação (50, 51). Com a cronicidade do uso de crack podem surgir sintomas somáticos com consequências circulatórias e cardíacas, como: vasoconstrição, isquemias, infarto do miocárdio, arritmias (52), taquicardia e hipertensão (50). Além disso, o uso longínquo pode ocasionar lesões neuronais, atrofia cortical, conduzindo a doenças degenerativas, como demência e Alzheimer (devido à ingestão de alumínio pela via de administração em latas) ou até mesmo ao óbito (50, 52).

Em suma, estudos revisionais reforçam o prejuízo na saúde global, incluso no que se refere ao aspecto emocional, com o desenvolvimento de quadros psiquiátricos (57). O crack é descrito como causador de mais deterioração do que outras drogas, desfechos clínicos como problemas emocionais, redução das atividades, maiores sintomas de tolerância e de descontrole em relação ao uso da substância são descritos três vezes mais entre usuários de crack quando comparados aos de cocaína aspirada, mesmo ajustando para frequência de uso da cocaína (251). Esta falta de controle emocional do uso e direcionamento maciço dos investimentos vitais na droga agrega prejuízos com extensão física e de exposição, que também recrudescem os aspectos emocionais. O impacto da exposição à riscos no prognóstico e na capacidade funcional é mais evidente, mas o quanto isso reflete na posterior adesão ao tratamento do crack ainda precisa ser melhor estudado.

## *2.6 COMPORTAMENTOS SEXUAIS*

O estudo do comportamento sexual entre usuários de crack trata-se de algo importante, na medida em que revela o funcionamento do indivíduo em termos de



relação consigo, com o outro e com meio. Dados apontam a associação do crack com comportamentos sexuais de risco, tais como prostituição e uso infrequente de preservativos (5, 7, 8). Pesquisas recentes relativas ao cenário nacional sinalizam que mais de um terço dos usuários de crack no Brasil – 39,5% (IC95%: 35,5-43,5) informaram não ter usado o preservativo em nenhuma das relações sexuais vaginais no mês anterior à entrevista (83). Disto resulta que, para além de destacados índices de HIV e demais doenças sexualmente transmissíveis, metade das usuárias já havia engravidado ao menos uma vez desde que iniciou o uso do crack. Este dado preocupa devido às consequências neurológicas do consumo do crack durante a gestação sobre o desenvolvimento do feto (83); bem como os possíveis desdobramentos na relação de maternagem da usuária com seu bebê, que podem reproduzir a relação de desligamento da mãe com seu próprio corpo.

Ao que tudo indica, os dados locais são mais alarmantes. Um estudo realizado em usuárias de crack de POA demonstrou que, considerando os últimos 6 meses, 43,4% havia tido relações sexuais com um ou mais parceiros, 71,1% referiu uso infrequente de preservativos, sendo que 38,2% não os utilizavam; a soroprevalência entre estas foi de 37% (8). Outro estudo com a população feminina de usuárias de crack evidencia uma taxa inferior no que se refere ao relato de uso infrequente de preservativos (49.3%), no entanto, a porcentagem de um dos desfechos decorrentes de tal comportamento sexual, a prevalência de HIV (37,0%) manteve-se constante, sendo a troca de sexo para aquisição das drogas relatada por 17,8% (249). Já uma pesquisa que avaliou usuários de crack em São Paulo indica que cerca de 50% das mulheres entrevistadas relatavam histórico de prostituição em troca de crack. Atividade, segundo os autores, já previamente atribuída à cultura de crack no contexto brasileiro e internacional (5, 7). No entanto, este estudo destaca que, mais atualmente, surge um padrão nomeado como “prostituição compulsória”, na qual homens “emprestam” suas esposas a traficantes ou a outros usuários em troca de crack.

A maioria dos estudos sobre comportamento sexual entre usuários de crack focam no público feminino. Entre os usuários masculinos, as atividades de prostituição são relatadas mais recentemente no Brasil e nos EUA (7, 9). Entretanto, ao que estudiosos indicam, a prostituição difere no que se refere aos objetivos para os diferentes sexos: nas mulheres estaria ligada de forma mais direta e exclusiva à busca de droga para extinção da fissura. Já no público masculino seria produto

combinado da fissura e aumento da libido induzida pelo crack (7); no entanto, é válido destacar que clinicamente se observam relatos divergentes a esta suposição de incremento libidinal. Assim, a prostituição masculina ocorre, sobretudo, na modalidade homossexual, mesmo quando o usuário se define como heterossexual, sendo a prática de sexo oral a mais comumente relatada, tendo em vista que, segundo os entrevistados, era a modalidade sexual que menos comprometeria sua sexualidade em termos de opção sexual. Tais modalidades de prostituição acima descritas, em geral não possuem um valor fixo, sendo negociadas no momento do programa (7).

Em suma, a geração do crack parece estampar um fator de maior exposição à práticas sexuais de risco, no que se refere à população feminina e masculina com histórico de uso (7, 9).

## 2.7 COMPORTAMENTO VIOLENTO

Estudos correlacionam o uso de *crack* a um aumento da agressividade, especialmente nos períodos de abstinência, podendo desencadear sintomas como: impaciência, irritabilidade, paranóia e comportamento violento. Tais componentes são expressos através de uma forte relação entre atos agressivos e a mortalidade dos usuários. Evidência disto é a forma através da qual os óbitos relacionados à droga se estabelecem: mais comumente associados a elementos de tráfico ou enfrentamentos com a polícia, do que pelo dano causado diretamente pela droga (252). A mortalidade entre usuários de crack é estimada em 20%, sendo a causa atribuída principalmente a homicídios (253, 254).

Sobre o padrão de violência, uma coorte brasileira de 131 pacientes dependentes de crack analisou indicadores de mortalidade num seguimento de 12 anos e revelou 27 mortes, dentre estas 16 por homicídio, devido à exposição à violência (254). Neste sentido, a taxa de mortalidade de uma amostra de usuários de crack provou superar em mais de sete vezes a mortalidade geral do município de São Paulo, sendo na maioria dos casos, atribuída a homicídios (253). Não apenas no Brasil estes dados de mortalidade são destacados, estima-se que na Europa até 15% das mortes relacionadas às drogas tem relação com o uso de cocaína (255). No entanto, nos países desenvolvidos as mortes decorrem de complicações

cardiovasculares, cardiopatias e overdose causadas pela droga (256); enquanto no Brasil mais comumente são atribuídas a homicídio (253).

No que se refere aos jovens a situação parece mais preocupante. A literatura aponta que adolescentes e adultos jovens usuários de crack representam uma população ainda mais exposta ao risco de homicídios, devido ao expressivo envolvimento em situações de roubo, violência e endividamento com traficantes (257); além da “queima de arquivo”, configurando-se esta uma das principais causas de morte entre os jovens usuários de Porto Alegre (258). Isto explicaria por que as regiões onde há grande consumo do crack costumam apresentar índices mais altos de violência e crimes em geral (252). No entanto, é importante ponderar que o consumo de crack também se trata de um sintoma social atrelado a outras possíveis causas de violência e de traumatizações (2).

Outros aspectos descritos pela literatura como mais associados ao uso de crack são passíveis de causar violência. A contravenção é frequente: estudos apontam grande envolvimento em atividades ilegais, índices de 23% a 80%, principalmente em usuários mais graves de crack (3, 4, 6, 12, 259). No entanto, esta variabilidade dos indicadores em relação às contravenções parece encontrar respostas quando se especifica o tipo de transgressão. A primeira investigação sobre o consumo de crack no Brasil -um estudo etnográfico no município de São Paulo- indicou que 39% declaravam crimes para aquisição da droga, como furtos e tráfico (6). No final dos anos noventa, estudos apontavam que as atividades ilegais já expressavam maior prevalência: 80% descreviam ter realizado alguma contravenção sem especificá-las e 40% referiam o uso de armas para proteção pessoal (3). No entanto, em pesquisas mais atuais em Porto Alegre, o percentual de envolvimento com crimes manteve-se em torno de 40% considerando roubo e tráfico (4). Talvez a especificação do tipo de contravenção justifique os índices em torno de 40%, enquanto a generalização eleva este percentual.

De qualquer forma, este cenário implica, conforme detectado por estudos do contexto nacional, que metade dos usuários de crack brasileiros já foram presos ao menos uma vez na vida, sendo que 41,6% relataram terem sido detidos no último ano. Entre os motivos de detenção, destacam-se o uso ou posse de drogas (13,9%), assalto/ roubo (9,2%), furto/ fraude/ invasão de domicílio (8,5%) e tráfico ou produção de drogas (5,5%) (83). Portanto, em consonância com a prevalência aumentada de práticas violentas entre os usuários de crack em relação às demais

substâncias, as detenções parecem ser mais frequentes entre os usuários de crack (57%), permanecendo maior tempo na cadeia e consumindo mais drogas neste período, quando comparados aos usuários de outras substâncias (250). A presença de antecedentes criminais, tal qual a violência, estaria associada à maior fissura, sintomas de ansiedade e de depressão (4).

Ao que tudo indica, esta mesma diferenciação na comparação entre os usuários de crack e demais drogas, em relação à contravenção, ocorre no que se refere ao comportamento violento. Estudos que avaliam práticas violentas manifestas entre os usuários de drogas (detectam: argumentos verbais, agressões físicas, ameaças de morte, roubos e tráfico de drogas), sendo estes atos significativamente maiores entre usuários de crack (129). Tais achados são corroborados por outro estudo, que avaliou o perfil sociodemográfico de dependentes de cocaína internados em hospitais psiquiátricos da região metropolitana de São Paulo, concluindo que usuários de crack estão mais expostos a situações de violência (250).

Apesar das evidências em relação ao comportamento violento e contraventor, é importante destacar que as cadeias causais que canalizam a tal fenômeno ainda geram controvérsia na literatura. Segundo estudos, a prevalência aumentada da violência associada aos usuários de crack, em relação aos de cocaína inalada, pode se dar em função de variáveis secundárias como comorbidades psiquiátricas, com demais substâncias e características sociodemográficas (260). Uma comorbidade relevante no contexto do crack é o TPA (173, 193). Neste sentido, ações ilícitas cometidas pelos usuários de crack poderiam se dar isentas de uma motivação ligada diretamente à intoxicação pelo uso de drogas (4). Já em um estudo de Paim e colaboradores (12), usuários de crack apresentavam taxas significativamente maiores em termos de problemas legais, como furto e roubo (23%) e violência através de ameaças ou agressão (32%), mesmo controlando para possíveis fatores confundidores, entre eles, as comorbidades psiquiátricas, no entanto em comparação a controles não usuários de cocaína.

Em relação aos mecanismos farmacológicos subjacentes à indução de comportamentos violentos e agressivos associados ao uso da cocaína, a literatura aponta que podem estar envolvidos sistemas de neurotransmissores, como o sistema límbico (261). Além disso, o comportamento violento encontra explicação pelo prejuízo nas funções executivas (o que consequentemente acarreta maior

impulsividade na tomada decisória) e pela liberação de norepinefrina (que pode recrudesce reações de luta e fuga quando frente à sensação de perigo), passível de ser disparada a partir dos sintomas de paranóia e pela fissura (262).

No entanto, a caracteriologia criminal descrita nesta seção pode designar um estigma social e rotular os usuários sem uma exata distinção entre fases evolutivas da doença, o que dificulta o desenvolvimento de terapêuticas voltadas para os diferentes perfis e etapas da dependência química. Os problemas associados à violência entre usuários de crack agregam maior severidade à doença em termos psicossociais, além de um possível impacto no tratamento, uma vez que requer ajustes considerando a presença de comorbidades como o TPA (259), e de sintomas de ansiedade e depressão (4). Neste sentido, o reconhecimento das diferenças no que tange ao perfil dos usuários, permite melhor atendê-los, contemplando no tratamento proposto suas características pessoais e de relação com a sociedade.

## *2.8 QUALIDADE DE VIDA*

A OMS define qualidade de vida como a percepção do indivíduo sobre sua “posição na vida”, considerando seu contexto cultural e sistema de valores, em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (263). No entanto, autores ponderam que se trata de uma definição relativamente complexa, pois não há um padrão correto de viver, estando tal conceito pautado pela singularidade (264).

Os transtornos mentais não tratados corretamente são uma das principais causas de incapacidade e redução da qualidade de vida (170). Como a qualidade de vida configura-se um importante indicador para os resultados terapêuticos, a literatura tem ampliado os estudos deste tema em dependentes químicos (21). No entanto, as pesquisas sobre qualidade de vida ainda são escassas no campo do uso de substâncias (22), sobretudo em relação ao crack (23).

Os poucos estudos realizados até o momento detectam que usuários de substâncias, inclusive de crack, apresentam prejuízo global na qualidade de vida, em todos os domínios do WHOQOL-bref em relação a não usuários (10). A qualidade de vida destes sujeitos é inversamente associada com a frequência e

severidade do uso da droga, o mesmo vale em relação ao crack (265-267). Outros estudos mostram que, mesmo frente às fases iniciais da dependência de cocaína, os usuários já apresentam impacto na qualidade de vida (16). Entretanto, ao que tudo indica, o maior impacto da qualidade de vida dá-se em relação à manutenção da abstinência. O prejuízo na qualidade de vida impele à recaída mesmo que haja uma melhora durante o período de remissão do uso em relação à ativa (11). Em usuários de crack a satisfação com a vida na linha de base é um preditor da abstinência pelos dois anos seguintes (18). Para além do usuário e seu prognóstico, resultados indicam que o prejuízo na qualidade de vida se estende aos familiares (10).

O suporte social tem sido fator de destaque pelo impacto que confere no desenvolvimento da qualidade de vida: a estrutura do apoio emocional conferido e o senso de pertencimento melhoram a satisfação com a vida (11, 268, 269). É possível que, em situações de carência na rede de apoio, o tratamento deva, ao menos em parte, suprir o apoio emocional e pertencimento. Portanto, como ficou evidente ao longo da literatura revisada, a qualidade de vida é apontada como fator de impacto na adesão às práticas de tratamento de usuários de substâncias, tratando-se de um componente importante na recuperação (270). Resulta que instrumentos, pautados na OMS, para avaliar resultado e satisfação com o tratamento na dependência de substâncias, incluso o crack, englobam aspectos de funcionalidade social e qualidade de vida, como saúde física, emocional, relacionamentos interpessoais e aspectos laborais (271).

Tais dados reforçam a necessidade de abranger estudos das múltiplas dimensões de funcionamento social e relacional dos usuários de crack, em termos de qualidade de vida, percepção das relações familiares, com os demais, com a sociedade e suas instituições, além de capacidade de trabalho.

### **2.8.1 QUALIDADE DE VIDA E RELIGIOSIDADE**

A religiosidade e espiritualidade, embora distintas, são constructos latentes e multidimensionais que incluem variáveis comportamentais, cognitivas, existenciais, espirituais, ritualísticas e sociais (11). Enquanto a religiosidade abarca um sistema social de culto e doutrina que é compartilhado dentro de um grupo, a espiritualidade está preocupada com o transcendente, uma experiência subjetiva que existe dentro e fora dos sistemas religiosos tradicionais (272). No entanto, nos estudos muitas práticas religiosas são conceituadas de forma mais ampla como espiritualidade, pela

finalidade subjetiva que denunciam. No presente trabalho trataremos da finalidade comum que pode tangenciá-las: o impacto na qualidade de vida, na capacidade de resiliência e suporte emocional.

Apesar da religião datar dos primórdios da humanidade, apenas recentemente a ciência e prática clínica passaram a investigar o papel dessa dimensão da experiência humana (11). Em grande parte isso se deve ao fato de ser composta através de medidas não quantificáveis, além do aspecto subjetivo e da conotação mística que possui. Nos últimos vinte anos, e especialmente na década vigente, vários grupos de pesquisadores têm desenvolvido e testado instrumentos que avaliam tal dimensão, o que têm contribuído para uma compreensão cada vez maior de sua importância na prática clínica.

A literatura científica e voltada à prática clínica, tem apoiado a noção de que a religiosidade desempenha um papel positivo no ajuste e melhora da saúde emocional e física, atuando na redução da psicopatologia e melhora das habilidades de enfrentamento, com impacto na qualidade de vida e funcionalidade (273-275). As práticas religiosas e espirituais funcionariam como fatores de proteção que medeiam ou moderam a relação entre qualidade de vida, estressores e bem-estar (11, 276). A religiosidade estaria associada a índices mais elevados de satisfação com a vida, menos consequências psicossociais negativas e maior resiliência em situações estressantes e eventos traumáticos (11, 277).

De forma mais ampla, a literatura documenta a inversa, forte e consistente relação entre o constructo multidimensional bem-estar espiritual e a vivência de afetos negativos em situações estressoras (278). Esta beneficia-se mantém inclusive frente às doenças crônicas e terminais, conferindo uma tentativa de dar sentido e apoio social diante dos períodos estressantes (279-281). Entre pacientes com doenças crônicas, os com maior espiritualidade demonstram índices mais altos de qualidade e satisfação com a vida em relação aos que não aderem a uma prática religiosa (282-287), apoiando a noção de que a espiritualidade pode conferir resiliência mesmo em situações estressantes (288).

### *2.8.1.1 RELIGIOSIDADE E USO DE SUBSTÂNCIAS*

A associação entre religiosidade/ espiritualidade e redução do uso de substâncias, somada com os ascendentes resultados sobre o papel da fé religiosa em relação à qualidade de vida e ao tratamento clínico, resultaram em interesse

renovado neste tópico na área de dependência química (11). Um crescente corpo de pesquisas, somado ao relato de pacientes em recuperação, suportam a associação inversa entre a participação na religião e a probabilidade de uso de substância no decorrer dos estágios de vida, além de evidências de melhora nos índices de qualidade de vida entre dependentes químicos (275, 289-291). Tal dado também se confirma entre adolescentes, pois nestes a religiosidade atuaria reduzindo o impacto dos estressores de vida e o ingresso no uso de substâncias (292).

Para o público de não usuários a religiosidade atuaria como fator preventivo primário, o que significa que os impediria de iniciar o consumo. Já aos usuários serviria como aspecto preventivo secundário ou terciário, ou seja, impele à redução ou abandono do consumo (293). Neste sentido, estudos longitudinais têm documentado a associação entre a adesão à prática religiosa e a remissão alcoólica (294, 295).

Portanto, o envolvimento religioso pode conferir um mecanismo de proteção na prevenção primária e secundária às drogas, fornecendo apoio social durante a abstinência e ocupando tempo com atividades incompatíveis com o uso de drogas, bem como a promoção de valores pró-sociais pela filiação religiosa (296). Além disso, a própria crença em um ser superior, cujas leis visariam sempre ao bem-estar, sugerindo cuidados físicos e emocionais é incongruente com o uso de drogas (293). Assim, a explicação para o impacto da fé e espiritualidade na melhora de pacientes dependentes químicos está ligada à associação com processos cognitivos mais positivos, como maiores habilidades de enfrentamento ao estresse e menores níveis de ansiedade, alavancando eficazes resultados de saúde (11, 297, 298).

Em suma, há suporte para o papel positivo que a espiritualidade e a religiosidade podem desempenhar na minimização do comportamento de uso de substâncias e evidências preliminares de que esta dimensão pode também facilitar a processo de recuperação da dependência química (11). Para além da prática religiosa *per se*, o papel moderador da religiosidade e das crenças espirituais em relação à qualidade de vida pode estar relacionado essencialmente com o bem-estar espiritual e significado de vida (286, 299, 300). É importante demarcar que a fé ou religiosidade antecedente ao processo de tratamento, não é um pré-requisito para terapêuticas pautadas na espiritualidade (301, 302).

Tal cenário justifica o interesse ascendente dos profissionais clínicos da área de dependência nesta temática e de sua presença em instrumentos, em manuais



técnicos da área, em pesquisas desenvolvidas por institutos como *The National Center on Addiction and Substance Abuse (CASA)* na Universidade de Columbia (2001) e o *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism of the National Institutes of Health* e no *Instituto John Fetzer* (2000). O próprio programa dos “12 passos” para tratamento da dependência química bastante consolidado entre usuários, é instituído com base espiritual no “poder superior” (303). Ademais, depois de ser avaliada como componente impactante na qualidade de vida através de grupos focais, a espiritualidade foi incluída como um dos aspectos a serem mensurados no instrumento para avaliar qualidade de vida da OMS (304).

## 2.9 FUNCIONALIDADE

Conceituar funcionalidade é tarefa complexa, alguns estudos a definem como o grau adequado de funcionamento considerando o trabalho e atividades avaliadas como vitais (305-308). Pesquisas focadas em doenças psiquiátricas sugerem que a funcionalidade deve incluir múltiplos domínios, abarcando mais dimensões para além do funcionamento essencial, tais como: capacidade para o trabalho, estudo, para viver de forma autônoma, manter uma vida social satisfatória e a realização atividades de lazer (309). Normalmente, estudos têm medido um ou dois aspectos da funcionalidade, não levando em conta todos os domínios necessários para uma correta avaliação da capacidade funcional do indivíduo (310).

A literatura em transtornos psiquiátricos é vasta neste sentido, e demonstra a relevância da definição e avaliação de múltiplos domínios para uma adequada conceitualização da funcionalidade. Um estudo constatou que metade dos pacientes com TB recuperou sua funcionalidade em três de quatro áreas avaliadas, embora apenas 5% tenha resgatado o funcionamento em todas as quatro áreas (311). Isto exemplifica claramente a importância da definição multidimensional do termo “recuperação funcional” e salienta a necessidade de inclusão de mais medidas de funcionalidade nas pesquisas, podendo os estudos sofrerem vieses e resultados super estimados pela redução da funcionalidade a uma área específica.

O mesmo se dá quando se avalia algo tão complexo como a dependência química, que não pode ser reduzida à relação do sujeito com a droga, mas inclui o movimento concêntrico do entorpecente nas demais facetas de vida. A avaliação da

gravidade e impacto funcional do uso de crack, segundo Ribeiro e Marques (101), deve ser conduzida através da pergunta “quem molda quem?”. Na medida em que é cabível analisar se as rotinas estabelecidas pelo consumo do crack se colocam de forma a engolfar demais campos funcionais da vida ou se o sujeito mantém relações, vínculos, atividades, trabalhos os quais prioriza. O dimensionamento do crack na trajetória de um mesmo indivíduo pode apresentar variações importantes de acordo com avanço ou estancamento do envolvimento com a substância, através de diferentes etapas: experimentação, estabelecimento de um padrão compulsivo, desenvolvimento de tolerância com aumento progressivo das doses, desligamento demais campos vitais e síndrome abstinência com disforia (101). Em cada uma destas etapas o envolvimento com demais esferas de vida pode sofrer impacto, tratando-se este de um aspecto importante de ser estudado em relação a este público.

### **2.9.1 FUNCIONALIDADE: FATORES ASSOCIADOS**

Pesquisas têm demonstrado que fatores demográficos assim como algumas variáveis clínicas de doenças psiquiátricas estão fortemente associados com baixas taxas de recuperação funcional (312). Entender quais fatores estão associados à funcionalidade pode ser útil para amparar estudos e terapêuticas. Na dependência química, pesquisas sobre funcionalidade, englobando-a de forma mais ampla, ainda são escassas.

Uma das áreas bastante estudadas neste sentido são os transtornos afetivos. No que diz respeito a estes, a literatura aponta como variáveis ligadas à doença com impacto negativo sob a funcionalidade, o número de episódios (313, 314) e a idade de início precoce de TB (315-317). As variáveis sociodemográficas e ambientais relacionadas com a funcionalidade em doenças psiquiátricas são: idade (318), sexo masculino (319-321), estar solteiro (322, 323), baixo nível socioeconômico (319, 324, 325) e de escolaridade (325, 326), além de prejuízo no funcionamento premórbido (325, 327, 328) e falta de autonomia (329). Entre os fatores ambientais, os acontecimentos vitais estressantes precipitam novos episódios, além de retardar a recuperação funcional associada à vida profissional, relações sociais e familiares (330). Somado a estes fatores, aqueles pacientes que percebem mais o estigma social pela doença estão mais predispostos a apresentar pior funcionalidade (331).

A comorbidade de TUS com TB, tida como frequente nos estudos (332, 333) também parece causar impacto na funcionalidade. A literatura aponta dados que oscilam de 35% a 60% de prevalência da associação entre TB e TUS, mais especificamente, 48,5% no caso do abuso de álcool (334, 335). A comorbidade com abuso de substâncias não só piora o curso clínico da doença psiquiátrica, como também exerce um impacto negativo na funcionalidade (178-180). Em geral, pacientes com abuso de substâncias ocupam postos de trabalho mais desqualificados e apresentam menor nível de escolaridade, em relação àqueles sem tal comorbidade (178-180, 336). Em suma, a comorbidade de abuso de substâncias com TB se relaciona com mais incapacidade, altas taxas de suicídio, demora para entrar em remissão e mais recaídas (332, 337). No entanto, os estudos relacionados ao crack são escassos.

### **2.9.2 FUNCIONALIDADE SOCIAL: RELACIONAL E FAMILIAR**

É sabido pela literatura que o abuso de substâncias está relacionado à dinâmica e às interações familiares (338-340). Estudos evidenciam que os diferentes estilos parentais de socialização e a relação estabelecida com os pais são variáveis psicossociais que exercem grande influência na adoção de comportamentos prejudiciais à saúde, entre eles o consumo de SPA (341, 342). Corroborando estes achados, Pechansky, Szobot e Scivoletto (343) constataram que os traumas familiares (como separação e agressões) estavam diretamente associados a um maior grau de dependência no consumo de substâncias entre adolescentes. No entanto, é possível que o impacto sobre o padrão de consumo não se dê somente pela situação de trauma em si (ainda mais se a vivência negativa tratar-se de um fato isolado e não corresponder a um padrão de funcionamento), mas pelo seu eventual reflexo sobre as relações e no apoio intrafamiliar para superá-lo. Neste sentido, autores colocam que níveis mais baixos de apoio social podem ser preditivos de recaída (344), enquanto os níveis mais elevados estão associados à diminuição do uso de substâncias (345, 346).

No que se refere ao crack, estudos que avaliam o perfil dos usuários apontam que, em sua maioria, são provenientes de famílias desestruturadas e com dificuldades relacionais (6, 12). No que tange aos adolescentes, os dados replicam estes mesmos achados, no entanto com a especificidade de relacionamento ruim com os pais, que se apresentam permissíveis ao uso (155, 347, 348).

Os estilos parentais negligentes, indulgentes e autoritários são apontados como os mais passíveis de associação com uso de substâncias (349, 350). Do ponto de vista psicodinâmico, a falência da função paterna, enquanto figura que introduz um exercício de limites e lei, é apontada como um facilitador para o desenvolvimento de quadros aditivos (351, 352). Neste contexto, a figura paterna dos usuários se mostraria permissivo, negligente e indiferente ao uso de drogas (293). A falta de suporte parental, o histórico familiar de uso de drogas pelos pais, atitudes parentais permissivas e de incapacidade de controlar os filhos são fatores predisponentes à iniciação ou manutenção do uso de drogas (342).

As pesquisas com usuários de cocaína confirmam prejuízos estruturais e funcionais nas famílias. Neste sentido, os dados reportam estruturas familiares triangulares, que funcionam através de fusão intergeracional, demarcam fronteiras difusas e expressam dificuldade no estabelecimento de um sistema de hierarquia e poder. Tal cenário constitui uma unidade estrutural na qual a individuação e autonomia dos jovens ameaça a frágil homeostase familiar (353). O entendimento psicodinâmico bastante consagrado das famílias de dependentes químicos aponta para o esvaziamento da figura paterna em seu poder simbólico de castração (limites, imposição da realidade, inserção no meio da díade mãe - bebê), que se encontraria no limite do ausente (354). Em contraponto a uma figura materna que estabeleceria uma simbiose carregada com aspectos de superproteção "intoxicante" em relação ao desenvolvimento de um senso de autocontrole e responsabilidade nos filhos. Esta fusão onipotente demarca a impossibilidade de rompimento com o desejo materno e não deixa espaço para a constituição do eu e o empoderamento de si. A droga entraria como objeto de fetiche, cuja incorporação se dá na busca da tentativa ilusória de restabelecimento da plenitude ideal, fálica e onipotente da dupla, frente à não satisfação da realidade (354).

Em termos de desfechos de tratamento, estudos apontam o impacto da função social (que abarca ainda qualidade de vida, educação e situação de moradia) na adesão ao tratamento de dependentes químicos, incluso usuários de crack (271). Se por um lado o suporte social deficitário é associado com piores taxas de resposta aos tratamentos (157, 355) e maiores índices de recaída em cocainômanos (344); inversamente, o investimento no tratamento familiar é sabido como terapêutica que avança resultados de tratamento. Apoiar as famílias e incluí-las nas abordagens melhora significativamente o engajamento e a adesão do usuário às terapias

oferecidas, além de desenvolver estruturas preventivas mais fortes do que o atendimento isolado do paciente (356).

### **2.9.3 FUNCIONALIDADE EDUCACIONAL & LABORAL- FORMAL E INFORMAL**

O uso de crack ainda é associado a um perfil de vulnerabilidade econômica e social composto por desempregados, com histórico de prejuízo escolar (6, 30, 68). Estudos apontam irregularidade em termos da continuidade no que diz respeito à capacidade de produção social e aprendizado formal. No que se refere à condição educacional, a prevalência mais expressiva entre usuários se distribui na faixa de ensino fundamental incompleto (357), com taxas em torno de 40% (358), sendo a maioria concentrada entre 4ª e 8ª série do ensino fundamental (83). Ademais, a população de usuários brasileiros de crack apresenta-se proporcionalmente reduzida em sua expressão no Ensino Superior, o que difere, segundo autores, dos levantamentos relacionados às demais drogas (83). Entre os usuários adolescentes é comum contextos demarcados pela defasagem escolar (155). O ingresso precoce no consumo de substâncias é fator impactante para a evasão escolar prematura (343, 359).

Estudos mostram que o abandono escolar de jovens usuários de substâncias não se restringe à motivação de fazer uso da droga, mas também devido às dificuldades cognitivas, de aprendizado que resultam em baixo desempenho, atribuídas pelos autores à droga (343, 360). No entanto, é possível que a evasão escolar trate-se de um processo que sofre agravo das variáveis de forma complexa e bidirecional: se por um lado jovens com dificuldade de aprendizado prévias podem mais facilmente recorrer às drogas, até pela dificuldade de cumprir a demanda escolar/ social que lhes é conferida; por outro, as drogas podem reforçar dificuldades de aprendizado e convívio social no ambiente escolar. A presença de dificuldades neuropsicológicas pré-morbidas ao uso é uma hipótese de um estudo prévio com usuários de crack, que apontou a associação do trauma infantil com déficits na função executiva (uma das habilidades importantes para aprendizado, flexibilidade mental e resolução de problemas), esta, por sua vez, estaria ligada ao uso de crack (2).

Ao que tudo indica, estas dificuldades na produtividade perduram na vida adulta. Estudos indicam taxas significativamente maiores de problemas profissionais e jurídicos entre usuários de crack (12). Embora os dados da Fiocruz (83) apontem

que 65% dos usuários trabalhem, a literatura reforça que, uma grande porcentagem destes, possuem vínculo informal de emprego, através de trabalho autônomo, esporádico (bicos) e frequência elevada de prostituição em troca de dinheiro/ drogas (7,5%, enquanto na população geral a proporção de profissionais do sexo é inferior a 1% - PCAP, 2008) (4, 75, 83). Assim, a extensa maioria dos usuários de crack - 80% - possuem vínculo informal de emprego com períodos de descontinuidade na empregabilidade ou estão desempregados, sendo uma parcela pequena os que conseguem manter atividade formal de trabalho (4, 135). Destes 43,3%, nos períodos em que estão trabalhando, o fazem como autônomos, em sua maioria trabalham com serviços gerais ou na construção civil. A renda declarada é de 1,45 salários mínimos (4). Baixo nível econômico, escolar e desemprego têm sido associados com piores taxas de resposta aos tratamentos (157, 355) e agravo no consumo (4).

A informalidade tem forte expressão através de vias ilegais visando a obtenção da substância. Como mencionamos na seção relativa à violência, a literatura aponta grande envolvimento em atividades ilegais, com índices de até 80% em relação a atividades como furto e tráfico de entorpecentes para aquisição da droga (3, 4, 6, 12). Lembrando que a criminalidade agrega ou é reflexo de maior fissura, fato é que está associada a mais sintomas de depressão e ansiedade(4). No entanto, a preocupação é não generalizar estes dados de forma a rotular os usuários e garantir tratamento com as especificidades necessárias para todos. Outro ponto é que, independente do caráter informal do trabalho dos usuários, aqueles que conseguem manter-se ocupados em outras atividades que não estejam voltadas à droga, possivelmente desenvolvem melhores perspectivas, até por um provável melhor controle da fissura. No entanto, mais estudos precisam ser desenvolvidos em relação ao impacto do desenvolvimento de atividades laborais formais ou informais entre usuários de crack.

#### **2.9.4 FUNCIONALIDADE E NEUROCOGNIÇÃO**

A maioria dos estudos que medem funcionalidade em transtornos psiquiátricos não avaliavam sua associação com a capacidade neurocognitiva. Isto se deve ao fato de que se acreditava que apenas variáveis clínicas exerciam um impacto sobre a funcionalidade, deixando de lado o importante papel da cognição (361). No entanto, pesquisas atuais em psiquiatria, como as de um destacado grupo

na Espanha que estuda este tema em TB, tem mostrado que a perda da capacidade cognitiva influencia negativamente a funcionalidade (362): déficits de atenção, concentração, memória a longo prazo e verbal, encontram-se fortemente associados com pior funcionamento psicossocial (362-364). A dificuldade em recordar coisas parece estar diretamente associada com a baixa atividade laboral, prejuízo no desempenho de tarefas diárias e nas relações interpessoais, reforçando a memória como um preditor de desempenho profissional favorável em doenças psiquiátricas. Uma vez que os prejuízos na memória verbal, de aprendizado e na recuperação funcional também se confirmam como relacionados com a progressão da dependência química (cronicidade, número de recaídas), novas estratégias terapêuticas focadas na prevenção de recaídas, reabilitação cognitiva e consequentemente melhora da funcionalidade fazem-se necessárias.

#### *2.9.4.1 COGNIÇÃO, FUNÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS E CRACK*

A avaliação das funções cognitivas e neuropsicológicas se torna importante na medida em que a função executiva indica uma série de habilidades cognitivas e princípios de organização necessários para lidar com situações flutuantes e ambíguas do relacionamento social, através de uma conduta apropriada e efetiva (365). As funções executivas medem a flexibilidade do pensamento e abstração na utilização de *feedbacks* ambientais para modificar contextos cognitivos, modular a resposta impulsiva e gerar estratégias para a solução de problemas de forma plástica (123, 366). São, portanto, fundamentais para a produção de respostas comportamentais adequadas aos diferentes contextos, visando a determinados objetivos (367). Autores sugerem que a avaliação neuropsicológica pode ser uma ferramenta importante para direcionar o tratamento (368).

Em uma revisão recente sobre performance neuropsicológica na dependência de cocaína, autores constataram que, mesmo com importantes diferenças metodológicas, os resultados convergem para alterações na atenção, memória verbal e visual e funções executivas- memória de trabalho, flexibilidade mental, fluência verbal, inibição e tomada decisória (368). No entanto, apesar da consistência dos dados neuropsicológicos em pacientes dependentes químicos (369), as pesquisas ainda apresentam divergências em alguns aspectos.

Para alguns autores, os déficits do crack perduram por longo prazo, podendo ser irreversíveis, especialmente no que tange ao comprometimento cognitivo,

atencional, na memória, aprendizagem, formação de conceitos, habilidades visoespaciais, resolução de problemas e funções executivas (52, 152, 370). Outros estudos, como o de O'Malley e Gawin (371), referem que após longo período de abstinência (135 dias) os pacientes demonstram preservação da memória verbal, sendo possível que o prejuízo nesta área estivesse mais ligado às fases ativas de uso da droga.

Algumas pesquisas atribuem os déficits ao uso prolongado do crack, por exemplo, no que tange a memória a curto prazo (372). Outras, como a de Hoff e colaboradores (373), evidenciam um desempenho adverso a partir do uso contínuo por cerca de 3/ 4 anos, particularmente pronunciado nas medidas de memória espacial, resolução não verbal de problemas, flexibilidade cognitiva e velocidade percepto-motora. Portanto, de forma geral, vale destacar que há uma clara distinção entre os usuários recreacionais (com poucas alterações), abusadores e dependentes (nos quais estas se manifestam de forma muito mais intensa) (368).

Em relação às alterações cognitivas na vigência da abstinência da cocaína e crack, estudos têm convergido na evidência da permanência de déficits localizados durante o período inicial da abstinência, primeira e segunda semanas (374), sendo estes mais expressivos nas áreas de aprendizagem, memória, atenção (375-377) e função executiva (378-380).

Quanto à polidependência, a maioria dos estudos indicam que a dependência de crack com ou sem comorbidade com álcool pode levar a graves e persistentes déficits neuropsicológicos sobre um vasto leque de domínios sem alterações significativas entre grupos (152, 153, 381). Já Abi-Saab e colegas (377) verificaram que dependentes de cocaína com histórico de abuso de álcool mostram-se menos comprometidos em termos de memória, mas com semelhantes déficits na atenção e funcionamento neuropsicológico geral, quando comparados aos dependentes puros de cocaína, possivelmente por que a vasodilatação produzida pelo álcool pode atenuar alguns dos efeitos neurotóxicos e de vasoconstrição da cocaína (377).

#### *2.9.4.2 DETERIORAÇÃO E PRESERVAÇÃO COGNITIVA NO CRACK: MEDIDAS PRÉ-MÓRBIDAS*

Como vimos na seção acima, a literatura em relação ao crack ainda é controversa no que tange as consequências cognitivas. No entanto, de forma geral, estudos apontam preservação de medidas pré-mórbidas, como vocabulário e



capacidade de conceitualização e prejuízo significativo no que tange a memória não-verbal e as funções visoconstrutivas (52). Contudo, o impacto do padrão de consumo no prejuízo das funções, bem como da abstinência na recuperação destas, é questionável, pelo menos no que se refere ao nível cognitivo geral. Ollo e colaboradores (382) concluíram através da predição da capacidade pré-mórbida que a abstinência e as variáveis de gravidade de uso não estavam correlacionadas com a previsão do quociente de inteligência (QI). Da mesma forma, segundo pesquisas, funções como nível intelectual e linguagem em especial, além de capacidade de julgamento da realidade, de análise e síntese, não são evidenciadas como divergentes na comparação com controles, ao que tudo indica mantem-se mais preservadas do impacto da substância (52). Estas, configuram-se, portanto, boas medidas pré-mórbidas.

## *2.10 IMPACTO CEREBRAL*

Um dos aspectos que mais chama a atenção na expansão do uso de crack é a velocidade do deterioro da vida mental, orgânica e social do indivíduo, ao menos quando ativo no consumo. Esses prejuízos são expressos no SNC através de avaliações neurocognitivas e alterações morfológicas e funcionais em exames de imagem.

Estudos de neuroimagem na dependência de cocaína têm mostrado que o impacto da droga no cérebro envolve uma complexa rede de circuitos corticais e subcorticais, além dos efeitos no sistema de recompensa cerebral (383). De uma forma geral, estudos de neuroimagem em dependentes de cocaína e outras drogas apontam para um papel central do CPF no processo de dependência de substâncias (384).

Os achados sugerem que as alterações de neuroimagem em usuários de cocaína apresentam um correspondente funcional nos testes neuropsicológicos. As alterações no CPF têm sido associadas a um maior período de exposição à droga e incremento na intensidade de uso, sendo que permanecem durante a abstinência e revelam um pior desempenho em testes neuropsicológicos, em especial no que se refere à função executiva (384-386). Portanto, as implicações são diferentes na medida em que a dependência progride, já que as alterações na conectividade

funcional vão se associando com modificações na integridade estrutural (121, 123, 384). A avaliação do impacto dessas alterações no prognóstico ou na resposta ao tratamento ainda são incipientes, mas os achados indicam que podem ter um importante valor prognóstico e estão associadas com a gravidade do uso de cocaína (387-391).

### 2.11 BIOMARCADORES: NEUROTROFINAS

Os fatores neurotróficos são responsáveis pelo crescimento neuronal e o estabelecimento das conexões sinápticas entre os neurônios, portanto, são importantes indicadores de potencial saúde e adoecimento. A primeira família de moléculas com atividade neurotrófica foi identificada em 1953, através do Fator de Crescimento Neural (*Nerve Growth Factor* - NGF). Este desvendamento ampliou o conhecimento da neurobiologia para a elucidação das funções celulares, como o protótipo das neurotrofinas para neurônios do sistema nervoso autônomo. Trinta anos após, foi isolado um homólogo do NGF, nomeado como Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (conforme já mencionado na seção introdutória: *Brain Derived Neurotrophic Factor* - BDNF). A identificação de receptores neurotróficos configurou um avanço considerável na neurobiologia, uma vez que forneceu ferramentas para o desvelamento das rotas controladas pelas neurotrofinas. Estas vias de sinalização intracelular estão envolvidas na modulação de plasticidade fisiológica e nos mecanismos relacionados a eventos patológicos (392, 393). Como exemplo, cita-se a facilitação da memória em roedores e ativação de Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (do inglês *Mitogen Activated Protein Kinase*- MAPK) pelo NGF (392).

No entanto, devido à grande complexidade destes engendramentos, ainda há muito que desvendar a respeito das relações entre as neurotrofinas, seus receptores (uma vez que estes possuem distintas consequências neuronais), além do entendimento das cascatas que ativam e seus decorrentes efeitos (394, 395). Assim, as neurotrofinas são passíveis de promover uma dança particularmente variada de passos que requerem, por sua vez, um mecanismo altamente regulado de transdução de sinal (396), no qual o antagonismo pode desempenhar um importante papel biológico (397).

O que parece consenso entre os autores, é que o aumento das neurotrofinas tem a função prioritária de proteger os neurônios da excitotoxicidade (393), funcionando como um mecanismo de compensação endógeno para promover regeneração e reparação no SNC (398). Às neurotrofinas tem sido atribuído o papel de promotoras da plasticidade neuronal, atuando na neuroproteção e reorganização. No entanto, além deste efeito de regeneração, as neurotrofinas podem ser responsáveis pela sobrevivência ou morte neuronal. Este efeito a princípio paradoxal se justifica a partir de dois fatores: a concentração das neurotrofinas e o modo de ativação dos receptores (399).

### **2.11.1 BDNF**

O BDNF foi identificado em 1982 (400), hoje é considerado a principal neurotrofina do cérebro. Ao que tudo indica, medeia os principais processos dependentes de estímulo externo, aprendizado, experiências e memórias. O BDNF é produzido principalmente pela glia e pelos núcleos neuronais, sendo que possui demarcada expressão no hipocampo, neocórtex, amígdala e cerebelo (24) (justamente as áreas responsáveis pela regulação de funções complexas como a memória e emoções), corroborando com evidências clínicas que sugerem a relevante implicação do BDNF na plasticidade neuronal e memória (307, 401, 402). Eis que, se por um lado o BDNF determina e modula a potencialização dos modelos de aprendizagem, de outra maneira, alterações no sistema de sinalização do BDNF podem estar implicadas no declínio cognitivo observado em algumas patologias neuropsiquiátricas (403, 404). Portanto, suas características o tornam um potencial mediador neurobiológico dos efeitos das experiências de vida.

Em modelos animais, a exposição ao estresse diminui os níveis de BDNF (405). Mesmo eventos ocorridos na vida precoce podem desenvolver efeitos tardios, através da repetida ativação da resposta ao estresse e do efeito em termos de BDNF (406). Esta evidência, corrobora com a ideia de que episódios recorrentes de estresse psicossocial têm repercussões nas redes cerebrais, uma vez que diminuem o BDNF e promovem maior dano celular, que por sua vez, também ocasiona a redução do BDNF, agravando o dano (407).

Em níveis fisiológicos, esta neurotrofina faz a modulação de diversas funções sinápticas, estabelece conexões entre os neurônios induzindo estímulos à maturação, nutrição, crescimento e integridade neuronal. A modulação dos efeitos

neurotróficos se dá através da liberação de proteínas neuroprotetoras e a inibição de fatores pró-apoptóticos. A indução destes visa prevenir lesão e morte neurônio-glial secundária a variadas formas de estresse celular (408). Este impacto sobre estresse promove a ideia de que as neurotrofinas, especialmente o BDNF, parecem estar implicadas na base fisiopatológica de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas.

#### 2.11.1.1 BDNF COMO UM BIOMARCADOR

A sinalização neurotrófica no SNC de adultos começou a ser estudada com maior interesse na década passada. A partir daí evidenciou-se a modulação da plasticidade neural e comportamental na vida orgânica (409). O BDNF atravessa a barreira hematoencefálica e seus níveis no soro e no plasma tem uma alta correlação com BDNF no líquido cefalorraquidiano (LCR) ( $r = 0,8$ ) (410, 411). Portanto, é provável que os níveis de BDNF periférico forneçam informações importantes sobre suas alterações no cérebro. Periféricamente, pode ser avaliado através do soro e do plasma de forma não invasiva por meio de venopunção. A investigação da relação entre o curso de doenças psiquiátricas e alterações das neurotrofinas pode contribuir para a identificação de mecanismos bioquímicos através dos quais ocorre a redução de volume cerebral e déficit cognitivo.

Utilizando esta “janela para o cérebro”, na busca de insights sobre a fisiopatologia de doenças psiquiátricas, diversos estudos do nosso grupo de pesquisa tem avaliado o papel do BDNF durante os distintos estados de humor. Os níveis séricos de fatores neurotróficos estão diminuídos em pacientes com TB, sendo que se correlacionando inversamente com a gravidade dos sintomas (307). Neste sentido, há um crescente corpo de evidências sugerindo que os fatores neurotróficos e a via de sinalização do BDNF parecem estar envolvidos na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos, bem como no mecanismo de ação de agentes terapêuticos, como na ação dos antidepressivos e dos estabilizadores de humor (412). Estas medicações podem aumentar os níveis séricos de BDNF (413) no hipocampo, bem como no córtex pré-frontal (408). É válido reforçar que o BDNF tem diferentes ações nas diversas áreas neuroanatômicas.

Ainda não se sabe se as alterações nas neurotrofinas estão presentes desde o início das doenças psiquiátricas ou se são uma consequência dos múltiplos episódios. No entanto, uma vez que, os níveis séricos de BDNF podem refletir, ao

menos em parte, a integridade cerebral em humanos (414), nos interessa investigar as neurotrofinas enquanto mediadores do funcionamento neural, como fonte de identificação de mecanismos bioquímicos na dependência química, sobretudo no que diz respeito a uma droga potencialmente deletéria como o crack.

#### *2.11.1.2 BDNF E A DEPENDÊNCIA QUÍMICA*

O estudo das dependências químicas, especialmente do crack, por tratar-se uma substância relativamente nova, está muito baseado em percepções clínicas e sintomáticas; quando não em reducionismos formatados pela generalização dos usuários. O estudo de biomarcadores pode ampliar um entendimento mais fidedigno da interação da droga com o organismo, bem como do prognóstico e tratamento.

Como mencionado acima, nosso grupo de pesquisa já vêm promovendo estudos com biomarcadores em doenças psiquiátricas, encontrando fortes indícios que associam a normalização dos níveis de BDNF com a estabilização clínica do paciente (415). Tal empenho se justifica através da tentativa de propor formas mais efetivas de tratamento farmacológico, visando efeitos terapêuticos e neuroprotetores. Usuários de substâncias possuem demarcada associação com comorbidades psiquiátricas (transtornos de personalidade, de humor, ansiedade, depressão). Além disso, dependentes químicos crônicos demonstram aumentado o risco de desenvolvimento de doença clínicas, evidenciado por altas taxas de comorbidades médicas (cardiovascular, cerebrovascular e doenças metabólicas) tanto em função de efeitos gerados pela droga, como pelos seus sistemas imunológicos. Tais comorbidades demarcam a importância dos fatores bioquímicos, para ampliar a compreensão sobre a química corporal, ponto fundamental para podermos desintoxicar e aderir o paciente ao tratamento, independente da abordagem a que se vá optar para seguimento.

A busca por marcadores biológicos que auxiliem a determinar impacto ou prognóstico do uso de drogas tem se intensificado nos últimos anos (416). As alterações nos fatores de crescimento tem sido a principal influência na plasticidade estrutural e comportamental associada à dependência química. Na busca por desvendar marcadores que indiquem evolução e prognóstico, os níveis de BDNF tem sido os mais promissores (24).

Já na década passada, trabalhos utilizando roedores analisaram a influência do BDNF em várias fases do processo de dependência química. Estudos em

animais sugerem que o BDNF possa ter um importante papel na neuroadaptação induzida pela cocaína, relacionada à transição do uso para a dependência, em termos de fissura, recaída e sensibilização à droga (25, 26). Mais especificamente, no que se refere à abstinência precoce de cocaína (14 dias), há indicativos de que os níveis de BDNF aumentaram no decorrer da desintoxicação e, ao término de duas semanas, foram correlacionados positivamente com sintomas de abstinência, de depressão, ansiedade e fissura (131). A transposição dos achados em animais para humanos é complexa, já que as alterações no BDNF diferem nas diversas regiões do cérebro.

Estudos em humanos são limitados e têm sido observadas alterações nos níveis de BDNF em usuários de cocaína, anfetaminas, álcool e opióides. No entanto, a relevância destas alterações na manutenção do uso ou adição permanece obscura (409). Estudos do nosso grupo indicam que os níveis de BDNF após abstinência precoce estão inversamente relacionados à gravidade do consumo de crack, sugerindo que este marcador possa auxiliar na diferenciação entre os distintos padrões de consumo da droga (27). Outras pesquisas já demonstraram associação com recaída em dependentes de cocaína (417). Entretanto, apesar do reconhecido papel do BDNF na plasticidade dos neurônios, ainda não se sabe ao certo como ocorre a modulação da motivação para o abuso de substâncias (418, 419). Há hipótese de que o BDNF induz a capacidade de adaptação celular e molecular, refletindo nas mudanças morfológicas do sistema de recompensa.

### *2.11.1.3 BDNF E O SISTEMA DE RECOMPENSA NAS ADIÇÕES*

O circuito cerebral de recompensa tem implicação com recursos naturais para obtenção de gratificação. No entanto, a rede cerebral pode ser “corrompida” por drogas de abuso, sendo a plasticidade geralmente caracterizada por alterações nos dendritos (número, espessura e tamanho da espinha) (409). Espera-se que um cérebro maduro possua ao menos 10% de espinhas nas formas imaturas, sugerindo que a plasticidade é um processo de renovação contínua ao longo da vida (420, 421). Estas estruturas são transitórias e podem se formar horas após um estímulo e persistirem durante alguns dias (422, 423). Acredita-se que a estabilização de uma espinha dendrítica imatura ocorra através de um mecanismo de atividade independente (424).

A maioria das substâncias de abuso, quando administradas cronicamente, alteram a plasticidade neuronal e conseqüentemente o circuito cerebral. Estimulantes como anfetamina e cocaína tem demonstrado aumentar os espinhos dendríticos e a complexidade dos neurônios dopaminérgicos do NACC, ATV e neurônios piramidais (425, 426). Grande parte dos estudos correlacionam e associam mudanças estruturais em áreas específicas do cérebro com um comportamento fenotípico indicativo da dependência química (409). Muito embora os mecanismos moleculares através dos quais o BDNF medeia a plasticidade do circuito de recompensa cerebral permaneçam desconhecidos, em modelos animais de adição a sinalização do BDNF se correlaciona com desfechos morfológicos e comportamentais.

#### *2.11.1.4 BDNF NAS ADIÇÕES E SEU IMPACTO NAS REGIÕES CEREBRAIS*

Alterações nos níveis de BDNF têm sido observadas em várias regiões cerebrais após administração de substâncias de abuso. Por exemplo, o uso crônico de estimulantes aumenta os níveis de BDNF, bem como a administração de derivados opióides diminui sua expressão em variadas regiões cerebrais (409). Isto por que, os estimulantes produzem uma difusão transitória de BDNF no CPF, NACC, ATV, núcleo basolateral e central da amígdala, aumentando seus níveis, o que se mantém mesmo após abstinência de 90 dias, conforme estudos com uso de cocaína em animais (427-429). Ao que tudo indica, o aumento do BDNF nestas regiões cerebrais está intimamente ligado ao processo de dependência.

No entanto, como indicam Russo e colaboradores (409) em uma revisão, é válido lembrar que a sinalização do BDNF produz diferentes efeitos sobre o comportamento e morfologia dos neurônios dependendo da região examinada. Estudos iniciais mostraram que a infusão local do BDNF na ATV e NACC aumentam as respostas de reforço a cocaína, potencializando a recaída, enquanto uma diminuição global de BDNF exerce efeitos opostos (429-431). Da mesma forma, a auto administração de cocaína aumenta a sinalização do BDNF no NACC. Isto está ligado ao fato de que o aumento de BDNF no NACC reforça os comportamentos induzidos pela cocaína (429), enquanto no CPF o BDNF cessa estes mesmos comportamentos (432). Por outro lado, a infusão de anticorpos anti BDNF no CPF e a administração local de genes com ações antagônicas no NACC, bloqueiam estas respostas. Baseado nestes resultados, Graham e colaboradores (429) concluíram

que a liberação de BDNF no NACC durante o início do uso da cocaína é um componente implicado no processo de adição. Após a suspensão de uma exposição repetida a cocaína, as sinapses excitatórias dos neurônios dopaminérgicos na ATV são mais responsivas a estímulos pré-sinápticos, um efeito que requer sinalização dependente de BDNF (409). A indução de BDNF pela cocaína é também regulada de maneira diferente nestas regiões cerebrais, um padrão que pode explicar estas diferenças comportamentais.

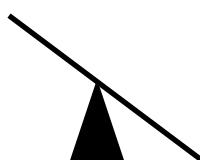
Estes dados suportam a ideia de que o BDNF é uma molécula candidata a mediadora das alterações estruturais nos neurônios do NACC produzidos após exposição crônica a cocaína ou outros estimulantes (409). De acordo com esta hipótese, um aumento na sinalização do BDNF induzida por estimulantes no NACC pode ocasionar um acréscimo na arborização dos dendritos, constituindo a base de respostas comportamentais aos estimulantes bem como compondo aspecto crucial para as memórias relacionadas à recaída e dependência de drogas (409, 433).

É importante multiplicar os achados da atividade protéica, para que se possa correlacionar aspectos bioquímicos com os desfechos morfológicos, fisiológicos e comportamentais (409). Através de recursos multidisciplinares que abarquem estes diferentes desfechos, pode-se chegar à definição dos mecanismos relacionados à adição, incluindo o papel do BDNF. Este conhecimento poderá levar ao desenvolvimento de novas medicações e intervenções para normalizar a plasticidade induzida por drogas de abuso em diversas regiões cerebrais e então reverter o processo de dependência em humanos (409).

### 2.11.2 ESTRESSE OXIDATIVO E PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

O estresse oxidativo (EO) é uma condição biológica que se estabelece quando ocorre um desequilíbrio entre:

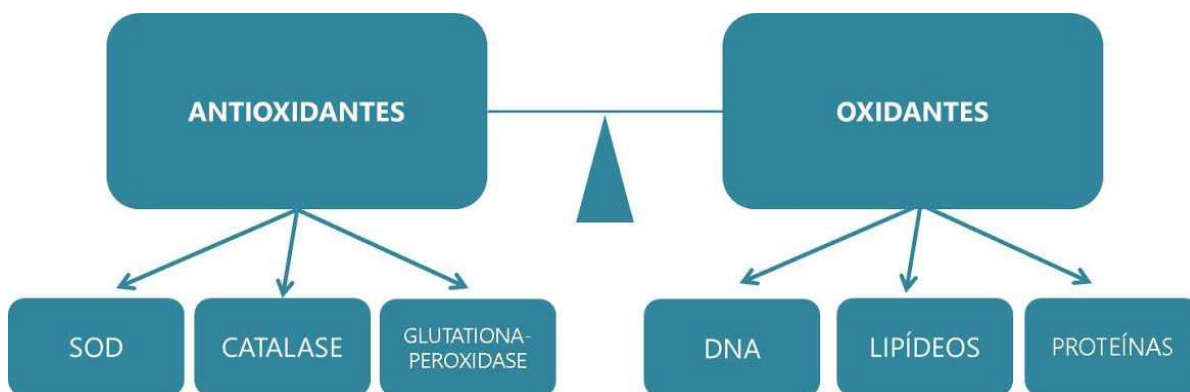
a produção de espécies reativas de oxigênio



a capacidade do organismo de desativá-las, realizando sua desintoxicação através de sistemas biológicos que as removam ou reparem os danos por elas causados (434).



Todos os organismos possuem um ambiente intracelular que se direciona no sentido do equilíbrio entre formas oxidadas e reduzidas de moléculas, mantido por enzimas à custa de energia metabólica. Perturbações neste equilíbrio podem provocar a produção de radicais livres que danificam todos os componentes celulares, incluindo carboidratos, proteínas, lipídios e DNA (434).



**Figura 4** - Equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes.

Em situações patológicas o EO pode aumentar a produção de espécies reativas do oxigênio (ERO), ou seja, radicais que podem lesar nosso organismo e reduzir o nível de enzimas antioxidantes, responsáveis pelos mecanismos defensivos celulares. Portanto, são passíveis de causar dano ao DNA, o que pode ocasionar mutações da espécie e aumento do envelhecimento (435).

Existem evidências mostrando o envolvimento das ERO em diversas patologias, especialmente nos transtornos neurológicos e psiquiátricos, devido à vulnerabilidade do SNC ao EO (436). Por exemplo, Andrezza e colaboradores (437) encontraram que bipolares apresentam elevação da frequência de dano ao DNA em relação ao grupo controle, sugerindo um potencial dano oxidativo em pacientes psiquiátricos. Além disso, a variação oxidativa encontrada durante os episódios ativos da doença pode estar ligada ao dano no DNA.

Os mecanismos de estresse oxidativo têm sido associados também ao abuso e dependência de SPA, principalmente em relação à toxicidade induzida por estas (438). A indução de estresse oxidativo foi encontrada em diferentes substâncias, como: nicotina, álcool, maconha, cocaína, metanfetamina e opióides (439). Ademais, evidências sugerem que a administração de cocaína aumenta os níveis de dopamina e seus metabólitos, resultando na produção exacerbada de ERO (440, 441). A produção de ERO também pode ocorrer através da oxidação de metabólitos de cocaína por reações redox (438).

No que se refere à cocaína, a indução de estresse oxidativo é apontada como mecanismo responsável por diferentes danos produzidos pela droga (442). Estudos recentes também demonstraram que a utilização de substâncias, como a cocaína, induz estresse oxidativo em órgãos, tais como, fígado, coração e cérebro (443-445). Além disso, o estresse oxidativo pode promover a inflamação (446), que já tem sido associada com a cocaína (447, 448). Estas drogas estimulam o eixo hipotálamo - hipófise - adrenal, levando a alterações no sistema imunológico e nas citocinas (449, 450).

Tanto os níveis de BDNF quanto os marcadores de estresse oxidativo podem ter comportamentos diferentes de acordo com a progressão da dependência química. É plausível supor que os distintos comportamentos de marcadores de plasticidade cerebral (como BDNF) e de estresse oxidativo seriam compatíveis com os achados de neuroimagem, com testes neuropsicológicos que demonstram alterações associadas à gravidade do uso da cocaína e com padrões já demonstrados para outras doenças neuropsiquiátricas (451, 452). Sendo a dependência química uma doença multifatorial -que tem base em aspectos genéticos, ambientais, biológicos, neurológicos-, examinar biomarcadores e estresse oxidativo passa a ser importante para ampliar a compreensão da carga fisiopatológica associada ao uso de crack. A identificação de vias e sistemas deficientes pode apontar para novos e interessantes caminhos de pesquisa. Sobretudo por que, o abuso do consumo de cocaína inalada tem sido associada com marcadores de lesão cerebral periféricos (453), mas isso foi pouco dirigido especificamente ao crack.

### **2.11.3 CITOCINAS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS**

A literatura atual tem conferido ao sistema imunológico papel de maior destaque, na medida em que a supressão imune abandona a posição passiva/receptiva, através da qual era entendida como vítima de estressores psicossociais e da psicopatologia psiquiátrica. Atualmente se percebe o aspecto bidirecional desta interação. Fica estabelecido o papel de impacto do sistema imunológico sobre a saúde geral e como produtor de consequências na fisiopatologia das doenças mentais (454).

No aprofundamento da pesquisa sobre a relação entre o sistema imune e o cérebro, as citocinas merecem destaque. Citocinas são proteínas, peptídeos ou

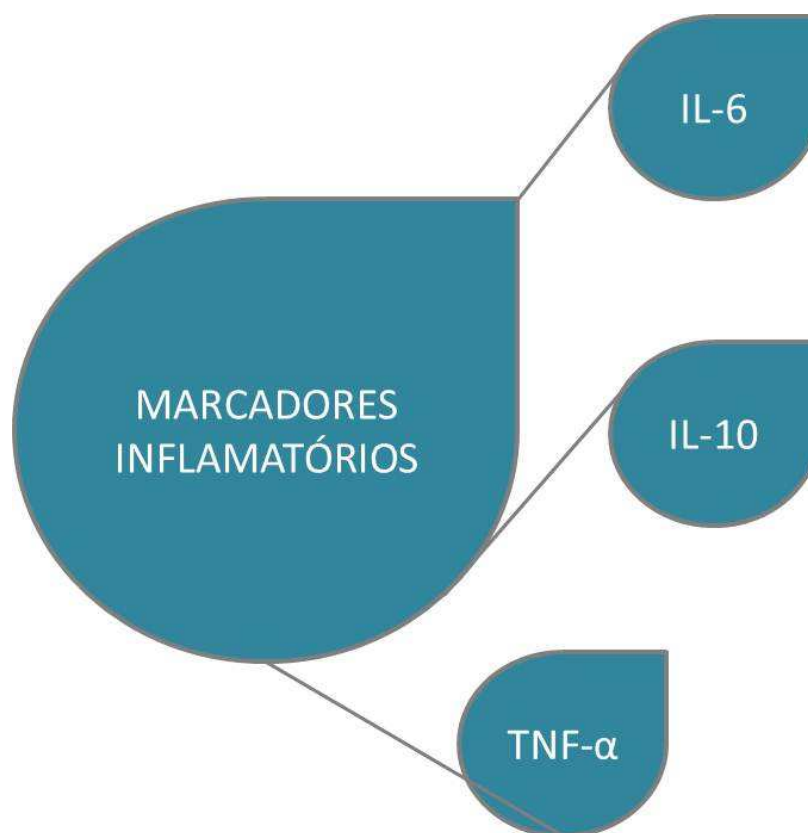
glicoproteínas produzidos por uma variedade de células e responsáveis por modular as atividades funcionais de diversos alvos celulares (455). Assim, as citocinas atuam formando redes de comunicação intercelular, através da emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento de respostas imunes. Desta forma, estão envolvidas na coordenação e supressão das respostas imunológicas e das ações neuromodulatórias (456). Centenas de citocinas foram identificadas, dentre elas: interleucinas (IL), quimiocinas, interferons, fatores estimuladores de colônia, fatores de crescimento e fatores de necrose tumoral (TNFs) (457).

É possível que as citocinas apresentem implicações na clínica psiquiátrica, uma vez que demonstram impacto sobre o desenvolvimento do sistema imunológico inato e adaptativo, além de operarem no intermédio entre o sistema nervoso central e o imune (457-460). Desta maneira, as citocinas influenciam uma série de mecanismos neurais da termorregulação ao comportamento, possivelmente atuando em mecanismos centrais de memória e aprendizado. Estudos recentes demonstram que as citocinas não possuem somente papel periférico, é possível que cruzem a barreira hematoencefálica e são passíveis de indiretamente sinalizar o cérebro através de outras substâncias (461).

No entanto, a ação das citocinas pode se dar de forma pró-inflamatória ou anti-inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias incluem a IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa e IFN, e funcionam através da ativação dos macrófagos, células NK, T e B e da proliferação de imunoglobulinas (462). Ao que tudo indica, induzem alterações neuroendócrinas em neurotransmissores centrais e comportamentais (463). Já as citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta diminuem a resposta inflamatória atuando sobre a redução das citocinas pró-inflamatórias e na supressão de monócitos (462, 464).

Em dependência química, pouco se tem estudado sobre as citocinas e marcadores inflamatórios. Um estudo que verificou os níveis de citocinas periféricas em indivíduos dependentes de cocaína encontrou aumento na citocina pró-inflamatória TNF- $\alpha$  em indivíduos expostos a imagens de estresse em comparação aos usuários de álcool e aos expostos a imagens relaxantes, além de uma diminuição de citocinas anti-inflamatórias em relação ao basal (465). Tal dado reforça o impacto no organismo de estressores emocionais, sobretudo em uma condição psiquiátrica. Estresse e drogas impactam no sistema imune de citocinas, que atua como um modulador dos estados de humor. Assim, as citocinas podem ser

potenciais biomarcadores para o desenvolvimento do tratamento em populações dependentes de estimulantes (465).



**Figura 5** - Marcadores pró-inflamatórios.

O estudo de marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e biomarcadores pode auxiliar na elucidação da complexa trama neuroquímica envolta no processo de abuso de substâncias. Sobretudo, no que se refere a uma substância com maior impacto químico e com terapêuticas menos efetivas como o crack.

## *2.12 ADESÃO E MANUTENÇÃO DO TRATAMENTO*

Os fatores relacionados ao abandono do tratamento são muito semelhantes aos que foram vistos em relação ao prognóstico, ocorrendo uma grande superposição entre eles. A premissa mais vigente na literatura é que a desistência do tratamento, na maioria das vezes, está relacionada à recaída ou ao fato de não ter alcançado a abstinência. Estudos apontam que usuários de crack e cocaína possuem os maiores índices de abandono, sendo os fatores preditivos para tal

desfecho: a existência de problemas legais, baixo nível de habilidades sociais, uso de álcool comórbido, desestrutura familiar, diagnóstico de doença mental familiar e comorbidade psiquiátrica (30, 94, 98). Estudos corroboram esta noção, indicando que usuários de crack com menores escores de angústia psicopatológica permanecem mais tempo abstinentes e obtêm maior adesão ao tratamento ambulatorial (19). Outros estudos também destacam o prejuízo das comorbidades psiquiátricas e com demais substâncias no tratamento (14). No entanto, estes aspectos estão, em grande parte, ligados ao perfil do usuário de crack.

De forma geral, o padrão de consumo dos usuários de crack que buscam suporte terapêutico costuma ser mais prejudicial em comparação aos de cocaína, de tal forma que: apresentam piores índices sociais e estão mais propensos ao abandono do tratamento (3, 33). Embora em sua maioria as famílias dos usuários de crack sejam descritas como disfuncionais (72,9 %) em termos de estrutura e dinâmica, a configuração familiar possui um papel relevante na recuperação e nos resultados de tratamento (466). A importância da vertente social e relacional para o tratamento se justifica uma vez que a promoção de vínculos estáveis é apontada como fator terapêutico importante para a recuperação e resultados de tratamento (356). Tal qual a motivação interna, o apoio social está associado à melhor saúde mental, bem-estar e redução do uso de substâncias (270, 283).

Assim, estudos indicam que a adesão às práticas de tratamento de usuários de substâncias sofre impacto direto e indireto sobre vários componentes importantes para recuperação, dentre eles, além dos aspectos relativos ao padrão de uso, relacionamentos e qualidade de vida (270). De tal forma que, como vimos ao longo desta revisão, os critérios da OMS para avaliar resultados e satisfação com tratamento na dependência de crack e outras SPA, englobam funcionalidade social e qualidade de vida, através de saúde física, emocional, relacionamentos interpessoais e aspectos laborais (271). Revisões sobre usuários de crack vão na mesma linha e apontam que a qualidade de vida, rede social de apoio e estrutura familiar exercem grande impacto no tratamento e em seus resultados (57, 466).

Em relação ao acesso ao tratamento, como vimos na seção relativa a este tema, os estudos detectam o aumento da procura por tratamento dos usuários de crack em suas diversas modalidades de forma exponencial nos últimos anos, configurando atualmente de 70 a 80% da demanda ambulatorial e de internações em dependência química (3, 13, 33, 63, 76-80).

Portanto, evidencia-se o alto impacto do uso de crack no sistema de saúde, no entanto, a dificuldade de adesão aos modelos vigentes de tratamento, faz com que este público provoque uma crescente utilização de recursos em saúde, devido à necessidade de serem readmitidos nos serviços de alta complexidade (4, 30, 250). Um possível entendimento para alta rotatividade dos usuários de crack no sistema de tratamento advém dos achados (acima mencionados) de estudos que apontam o impacto de medidas psicopatológicas, em termos de comorbidades psiquiátricas e com outras substâncias, além da qualidade relacional e de vida na retenção em tratamento (14, 19, 57, 466).

Neste sentido, o histórico de comorbidades implica em diferentes desfechos em termos de tratamento, onde o foco pode ser a doença psiquiátrica ou os efeitos alavancados pelo uso simultâneo de múltiplas substâncias. Fato é que o tratamento da comorbidade associada permite melhor prognóstico em relação ao crack (20). Ademais, a abordagem terapêutica deve incluir a família, se dar em etapas, sendo inicialmente direcionada aos problemas mais graves associados aos dependentes, como os problemas psiquiátricos (252).

Ao que tudo indica, torna-se importante verificar os dados relativos ao acesso, adesão e satisfação com o tratamento, na medida em que a possibilidade de acesso ao sistema de saúde, enquanto espaço para busca de recursos, revela outra faceta do funcionamento social adaptativo. Sobretudo em um público que possui carências em termos da saúde em suas diversas instâncias e promove uma demanda ascendente de atendimentos (30, 63, 79, 80, 250).

A revisão da literatura nos indica a amplitude de aspectos envolvidos no uso do crack e a carência de tratamentos efetivos e políticas preventivas. Para instituí-los torna-se importante avançar em estudos que propiciem conhecimento mais abrangente do contexto originário e desfechos associados ao crack.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a funcionalidade social, comportamentos de risco, aspectos clínicos e biomarcadores em usuários de crack, propor a organização destes dados através de um modelo teórico de estadiamento.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

##### **Estudo Populacional**

A. Em uma amostra populacional de sujeitos com histórico de uso de crack avaliar aspectos relativos à funcionalidade social (produtividade, qualidade de vida, rede de apoio e relação com instituições sociais- como o sistema de saúde), comportamentos de externalização social e exposição à riscos (violência e sexualidade), além de aspectos clínicos em termos de comorbidades psiquiátricas e com demais substâncias.

A.1 Analisar a estrutura e apoio parental de jovens com histórico de uso de crack em comparação com a população geral;

A.2 Avaliar a qualidade de vida em termos de saúde geral, física, mental e emocional de jovens com uso na vida de crack, em relação à população geral;

A.3 Comparar a adesão à práticas religiosas de jovens com uso de crack na vida, em relação aos jovens sem uso desta droga;

A.4 Examinar a produtividade, no que se refere à situação laboral e escolaridade de jovens com uso de crack, em relação à população em geral;

A.5 Mapear como se estabelece a procura, acesso e satisfação com tratamento em jovens usuários de crack em um estudo de base populacional;

A.6 Investigar a associação entre uso na vida de crack e comportamentos violentos (agressividade e posse de armas) em jovens adultos oriundos de um estudo de base populacional;

A.7 Verificar o comportamento sexual em jovens com histórico de uso de crack na vida em comparação à população geral;

a  
r  
t  
i  
g  
o

1

a  
r  
t  
i  
g  
o

2

A.8 Averiguar a associação entre o uso de crack na vida e comorbidades psiquiátricas em uma amostra populacional;

A.9 Examinar a associação entre o uso de crack na vida e comorbidades com demais substâncias psicotrópicas, no que se refere a uso abuso e dependência em uma amostra populacional;

a  
r  
t  
i  
g  
o  
3

### **Estudo Biomarcadores**

B. Pesquisar marcadores biológicos, inflamatórios e estresse oxidativo em usuários de crack.

B.1 Comparar fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em uma amostra de usuários de crack em relação aos controles não usuários.

B.2 Relacionar o estresse oxidativo de usuários de crack em relação aos controles;

a  
r  
t  
i  
g  
o  
4

### **Estudo Estadiamento**

C. Desenvolver um modelo -teórico e clinicamente plausível- de estadiamento para transtornos relacionados ao uso de cocaína, mais especificamente o crack, tendo como parâmetro a funcionalidade social, através de um escalonamento entre usuários, considerando fatores latentes e prognósticos associados à progressão da gravidade funcional do crack, como: histórico de trauma, aspectos neuropsicológicos, exposição à riscos, comorbidades psiquiátricas, padrão de uso e biomarcadores, além de indicação terapêutica.

C.1 Propor um modelo conceitual, com base em parâmetros de gravidade estabelecidos a partir da literatura, através da identificação de variáveis associadas à evolução, preditores de resposta a tratamento e prognóstico do uso de cocaína e crack.

C.2 Definir domínios, compostos através das variáveis identificadas como associadas ao ingresso, evolução, impacto e prognóstico do uso crônico de crack, a serem construídos de acordo com o parâmetro da capacidade funcional, de forma a diferenciar grupos de usuários de crack quanto à progressão, gravidade e perspectivas terapêuticas.

C.3 Propor uma linha de pesquisas futura, para fins de validação deste modelo e de sua aplicabilidade clínica e assistencial.

a  
r  
t  
i  
g  
o  
5



## 4 MÉTODOS

### Estudo Populacional

#### *Participantes*

Jovens entre 18 e 24 anos de idade, residentes na zona urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul (RS), foram captados para um estudo transversal de base populacional.

Localizada no sul do Brasil, Pelotas é a terceira cidade mais populosa do estado, considerada uma das capitais regionais do Brasil. Trata-se de uma cidade com uma cultura bem estabelecida de estudos populacionais. O Brasil é um país com grandes disparidades sociais, amostras de base populacional que abrangem o espectro social permitem um estudo mais detalhado das consequências a longo prazo de vários problemas na saúde (467). Apesar das distinções socioeconômicas da região sul em relação ao restante do Brasil, Pelotas, ao longo dos anos, apresentou uma queda progressiva do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* (468), tornando-se mais representativa da realidade de outras regiões brasileiras (469).

A amostragem deste estudo foi sistemática e baseada em conglomerados. Para tal, dos 448 setores censitários da cidade de Pelotas, 89 foram selecionados aleatoriamente. Os dados foram coletados entre agosto de 2007 a dezembro de 2008. O tamanho da amostra original foi calculado tendo em vista um estudo sobre fatores de risco para ideação suicida nesta faixa etária, tendo sido incluído um adicional de 30% para compensar as perdas e recusas, assim como para controlar fatores confundidores (470). Aspectos relacionados à psicopatologia da amostra encontram-se publicados em Jansen e colaboradores (471). A amostra identificada foi de 1762 sujeitos e houve 11,6% de recusas. Resultando, portanto, em uma composição final de 1560 indivíduos.

#### *Instrumentos*

Para o rastreamento do uso de drogas psicoativas durante a vida, os participantes responderam ao *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST), na versão validada para o português (472). O instrumento, na versão empregada, apresenta boas qualidades psicométricas em relação à cocaína. As

questões relativas ao uso de crack foram acrescentadas ao instrumento original, como já feito anteriormente (473). O uso de crack durante a vida foi a variável de interesse neste relato, devido à baixa prevalência de abuso e dependência.

Os indivíduos incluídos responderam ao *International Neuropsychiatric Interview* (MINI), uma entrevista clínica estruturada a partir dos critérios do DSM-IV e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) foi aplicada para averiguar o diagnóstico de transtornos de eixo I (humor, TA, TEPT, risco de suicídio) e TPA (474). O MINI tem sido amplamente utilizado no Brasil (474). A versão eleita foi utilizada em estudos prévios na população usuários de substâncias (475). Os entrevistadores eram psicólogos com nível de mestrado e graduandos de psicologia que foram treinados para usar o MINI. A qualidade dos dados era checada pela equipe de pesquisa local (KJ e RAS) (476).

Como avaliação complementar foi empregada a versão validada do *Self-Reported Questionnaire* (SRQ-20) para investigar transtornos mentais comuns, como sintomas de depressão, ansiedade e transtorno somatoforme (477).

A qualidade de vida foi avaliada com as subescalas do questionário SF-36 (*Short Form*) nos domínios: estado geral de saúde, aspecto físico, saúde mental e emocional, aspecto social, vitalidade, capacidade funcional e dor (478). No SF-36, quanto maior o escore, melhor a percepção subjetiva de qualidade de vida. O SF36 considera a avaliação da qualidade de vida no último mês.

As questões relacionadas ao comportamento agressivo, sexual, estrutura familiar, sentimento de apoio, religiosidade e relativas ao tratamento faziam parte de um protocolo criado pelos pesquisadores (em ANEXO 1), conforme anteriormente descrito em da Silva (479). Estas variáveis foram avaliadas em relação ao momento presente da coleta.

Foi aplicado com um questionário de variáveis sociodemográficas que incluía status socioeconômico, avaliado através dos itens da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (480), baseado em bens materiais e na escolaridade do chefe de família. Além disso, a classificação da ABEP foi dicotomizada para as análises em: alta (classes A, B ou C) e baixa (classes D e E).

### *Análise de Dados*

O teste do qui-quadrado ( $\text{Chi}^2$ ) foi utilizado para comparar variáveis categóricas. Regressão logística múltipla foi empregada para testar associações com uso na vida de crack.

Três modelos são apresentados: o primeiro apresenta apenas as razões de chance (OR) bivariadas; o segundo é ajustado para sexo e classe social (A, B ou C versus D ou E); e o terceiro ajustado para as variáveis já citadas, acrescido do uso na vida de cocaína. O objetivo de apresentar tais modelos é encontrar um equilíbrio entre o controle de confundidores e um potencial informativo mesmo com o baixo número de indivíduos que utilizaram crack durante a vida nesta amostra. Regressão linear múltipla foi aplicada, utilizando os três modelos descritos acima, para aferir o impacto do uso de crack nas escalas de qualidade de vida do SF-36.

### *Aspectos Éticos*

O estudo recebeu a aprovação do comitê de ética e pesquisa da Universidade Católica de Pelotas, órgão vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Foram incluídos no estudo apenas os indivíduos que ofereceram sua concordância por escrito após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O TCLE foi formulado de acordo com as normas da resolução N° 196 da CONEP- Ministério da Saúde. Além disso, foi oferecida a possibilidade de tratamento a todos sujeitos do estudo que apresentaram Transtornos Psiquiátricos.

## **Estudo Biomarcadores**

### *Participantes*

Foram recrutados para este estudo 53 pacientes ambulatoriais com diagnóstico primário de abuso ou dependência de crack. A amostra é oriunda de ambulatório voluntário especializado em dependência química da Cruz Vermelha de Porto Alegre, (RS), Brasil, uma organização não governamental que atua em todo o mundo. O programa de tratamento não tem custo para o paciente e inclui consultas clínicas, grupos de apoio e psicoeducação, de acordo com as necessidades do usuário (2).

Para isenção de intoxicação aguda induzida por substâncias, foram excluídos pacientes que tivessem utilizado qualquer droga nas 24 horas anteriores à entrevista. Igualmente, não foram incluídos os pacientes que se recusaram a fornecer o consentimento informado. Considerou-se em abstinência os pacientes que não tinham feito uso de qualquer substância pelo menos um mês anteriormente à coleta.

O grupo controle foi composto por 50 indivíduos voluntários saudáveis, isentos de diagnóstico psiquiátrico e de abuso de substâncias, oriundos do banco de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que manifestaram interesse em participar do estudo. A isenção diagnóstica se deu com base na entrevista clínica. Os controles e sujeitos foram pareados por idade e sexo.

### *Instrumentos*

Foi utilizado um questionário padronizado para avaliar as variáveis sociodemográficas (em ANEXO 2). Para estabelecer o diagnóstico de TUS e comorbidades de eixo 1, foi realizada a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV-SCID I (Structured Clinical Interview for DSM-IV - axis I). Este instrumento foi aplicado por psiquiatras treinados.

### *Coleta de Dados*

O sangue foi coletado em tubos sem anticoagulante, para todos, pacientes e controles, no período da manhã e foi mantido refrigerado até a centrifugação. O soro foi separado por centrifugação a 4000 x g a 4° C e armazenado a -80° C até o ensaio.

- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

Os níveis de BDNF foram determinados por ELISA sanduíche utilizando anticorpos monoclonais específicos para o BDNF (R & D Systems, Minneapolis, Minnesota), de acordo com as instruções do fabricante.

- Estresse Oxidativo

Os níveis de peroxidação lipídica foram medidos utilizando o método de ácido tiobarbitúrico (TBARS) descrito por Wills (481), e os dados foram expressos como

nmol/ ml. O dano oxidativo às proteínas foi medido por meio da determinação de grupos carbonil (conteúdo de carbonil protéico- PCC), com base na reação com dinitrofenilhidrazina (DNPH) (482).

- Marcadores Inflamatórios

A concentração de citocinas no soro foi determinada por citometria de fluxo utilizando o kit BD™ Cytometric Bead Array (CBA) para citocinas inflamatórias humanas (BD Biosciences, San Diego, CA), de acordo com as instruções do fabricante. O kit CBA empregado permite a discriminação das seguintes citocinas: interleucina 12p70 (IL-12p70), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 8 (IL -8) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Para esta análise somente foi possível avaliar 37 pacientes com abuso de crack e 27 controles, devido a problemas técnicos durante a realização da citometria de fluxo.

#### *Análise Estatística*

A análise de variância foi utilizada para verificar diferenças entre os grupos no que se refere aos níveis séricos de BDNF. Foi utilizado ainda  $g$  de Hedge como uma medida de tamanho do efeito. Os dados relativos às citocinas e danos oxidativos (todas as IL, PCC e TBARS) desviaram da distribuição paramétrica e, portanto, foram reportados através das medianas e intervalos interquartis. O teste de Mann-Whitney não paramétrico foi utilizado para comparar as diferenças entre os grupos.

#### *Aspectos Éticos*

As informações coletadas que identificam os participantes foram mantidas sob sigilo. Somente foram incluídos pacientes que leram, compreenderam e assinaram o TCLE. O TCLE foi estruturado em linguagem de fácil compreensão, contendo todas as informações necessárias sobre o estudo, possíveis desconfortos associados à punção venosa, bem como os dados do pesquisador para contato do participante sempre que julgasse necessário. Também consta no documento a possibilidade dos participantes retirarem-se do estudo em qualquer momento da pesquisa, sem que isso ocasionasse nenhum tipo de prejuízo no seu tratamento. O termo foi confeccionado em duas vias, sendo que uma ficou de posse do participante e outra do pesquisador.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA e igualmente submetido à aprovação da instituição de origem de coleta Cruz Vermelha Brasileira de Porto Alegre. O estudo seguiu os procedimentos éticos obrigatórios determinados pelo regulamento do Ministério de Saúde, bem como pelo Conselho Federal de Psicologia.

## **Estudo Estadiamento**

### *Revisão Narrativa da Literatura*

O modelo de estadiamento é um produto do trabalho de pesquisas que desenvolvemos até aqui. Não atoa as variáveis que o compõe são as mesmas que compuseram os estudos até então mencionados no presente trabalho (funcionalidade social, exposição à risco, comorbidades psiquiátricas, biomarcadores) e na dissertação precedente que deu origem a esta pesquisa (trauma infantil e aspectos neuropsicológicos). Estes aspectos foram originalmente eleitos para compor nossos estudos clínicos com base na literatura vigente e na experiência clínica pelo potencial impacto no ingresso e evolução do uso de crack e posteriormente transpostos para o modelo. Portanto, a revisão teórica que embasou a proposição de estadiamento é oriunda destes estudos, no entanto conduzida de forma mais sistemática e contemplando aspectos adicionais. A referida revisão abrangeu: os modelos de estadiamento previamente existentes na área da saúde, sobretudo ligados à psiquiatria e dependência química, e aspectos relacionados à cocaína, mais especificamente o crack, no que concerne as variáveis com maior evidência de impactar na evolução, prognóstico, preditores de adesão ao tratamento e na funcionalidade dos usuários.

A estratégia de busca se deu através da base do PUBMED- US National Library of Medicine National Institutes of Health, da ferramenta Medical Subject Headings- MeSH database, na pesquisa de fatores relevantes para compor o modelo de estadiamento. Os descritores eleitos foram:

("Crack Cocaine"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh], resultou em 63 artigos; OR "Child Abuse"[Mesh] totalizando 20 artigos; OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh]= 16 artigos OR "Violence"[Mesh]= 49; OR "Severity of Illness Index"[Mesh]= 21; OR "Quality of Life"[Mesh]= 1; OR "Neuropsychology"[Mesh]= 0;

OR "Neuropsychological Tests"[Mesh]= 22; OR "Sociology"[Mesh]= 341; OR "Treatment Refusal"[Mesh]= 4

Totalizando 537 artigos, a partir de então eleitos com base na leitura dos abstracts e selecionados por conveniência. Termos correlatos foram utilizados para aprimorar as buscas. Também a revisão foi acrescida da pesquisa de palavras chave para termos que não tinham descritores correspondentes, como "staging", "staging and mental disorders", "staging and psychiatry or psychology", "funcionalidade", "funções neuropsicológicas", "neuropsychology" e "trauma infantil". Dados sobre a realidade brasileira ou demais especificidades também foram averiguadas em outras bases de dados, como Scielo- Scientific Eletronic Library Online.

#### *Agrupamento dos Dados*

A partir de uma revisão da literatura foram selecionadas as variáveis usando critérios de plausibilidade clínica, assim como força de associação e reprodutibilidade dos achados nos estudos (variáveis que igualmente vieram a compor nossos estudos originais). Em sequência, foram verificadas as evidências da performance do modelo, através da validade de face (483), na qual a plausibilidade clínica do modelo foi avaliada, expondo-o e debatendo-o com especialistas da área para fins de aprimoramento.

Para validação do modelo, estudos subsequentes a este devem englobar as etapas relativas à transposição do modelo teórico para testes práticos para fins de verificação da consistência interna do modelo, sensibilidade dos parâmetros, análises com dados externos e, por fim, análise das consequências das decisões (483), para validação em relação ao impacto de condutas clínicas.

## **5 RESULTADOS**

Apresentados na forma dos artigos oriundos da tese.



5.1 ARTIGO PUBLICADO - NA REVISTA BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA (IMPACT FACTOR 1.86)

**Title: Quality of life, social functioning, family structure and treatment history associated with crack cocaine use in youth from the general population**

**Short title:** Crack use, QOL, functioning and treatment

**Authors:** Joana CM Narvaez<sup>1,2</sup>; Flávio Pechansky<sup>2</sup>; Karen Jansen<sup>3</sup>; Ricardo T Pinheiro<sup>3</sup>; Ricardo A Silva<sup>3</sup>; Flávio Kapczinski<sup>1</sup>; Pedro V Magalhães<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Institute for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Graduate Program in Health and Behavior, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil.

**ABSTRACT**

**Objective:** To assess the relationship between crack cocaine use and dimensions of quality of life and social functioning in young adults.

**Methods:** This was a cross-sectional, population-based study involving 1560 participants in Pelotas, Brazil. Crack cocaine use and abuse were investigated using the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) inventory. Outcomes of interest were quality of life, religiosity, and social functioning in terms of education, occupational status, family structure, and medical treatment history.

**Results:** Lifetime crack cocaine use was associated with poor quality of life, worse functioning, impaired academic performance and lower religious involvement. A greater maternal presence and higher paternal absence were more also more pronounced in crack cocaine users, who were also more likely to seek psychological and psychiatric treatment than the general population.

**Conclusion:** Quality of life is severely impacted by crack cocaine use, especially in terms of general and physical health. Social functioning also differed between the general population and crack users, who had lower educational attainment and religious involvement. Maternal presence, paternal absence, and mental health-seeking behaviors were also more frequent among crack cocaine users, although these individuals reported lower rates of treatment satisfaction. Crack cocaine users also had significant social impairment, so that interventions involving family management and a greater focus on general health, quality of life, and functioning may make crucial contributions to the recovery of crack cocaine users.

**Keywords:** Crack cocaine, Substance use disorders, Religion, Quality of life, Treatment.

## INTRODUCTION

Crack cocaine use is associated with significant functional impairment, and has become an important public health concern in Brazil (1). Recent years have witnessed a growing demand for outpatient and inpatient services for substance use problems (2, 3). Studies have found that substance use treatments have a significant effect on the social functioning and quality of life of substance users (4). In psychiatric diseases, daily functioning is associated with several lifestyle factors such as quality of life, the ability to work and study, the maintenance of social bonds, and living situation (5).

The profile of crack cocaine users has been found to include significant impairments in social functioning and quality of life, both of which have an impact on treatment adherence. This population tends to have high unemployment rates, frequent occupational problems, low education levels and poorly structured, conflict-ridden families (6). Emotional support and a sense of belonging have both been found to have a positive effect on life satisfaction in drug users (7). Conversely, low education levels and unemployment generally tend to be associated with poorer treatment outcomes and increased drug use (8, 9). Lower levels of social support may also predict relapse (10), while higher social support levels are associated with reduced substance use (11).

In light of recent studies regarding the association between quality of life and treatment outcomes (12), research into the relationship between these variables has grown at an exponential rate. However, studies of this nature in populations of drug users, especially those with crack cocaine as their drug of choice, are still scarce (13). The few studies on the topic which included crack cocaine users in their samples reported that these individuals have a global impairment in quality of life and obtain lower scores on all domains of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) brief than individuals without substance use disorders (14). The quality of life of active crack cocaine users, as well as of patients with other substance use disorders, is inversely proportional to the frequency and severity of drug use (15). Studies of cocaine users have also shown that impairments in quality of life may begin to appear as early as the initial phases of drug dependence (16). According to recent studies, the most important implication of quality of life in patients with substance disorders is its impact on the maintenance of abstinence (7). In crack

cocaine users, life satisfaction has been identified as a predictor of remission status for up to two years after the time of assessment (17).

Research has also suggested that the adherence to substance use treatment may be directly or indirectly affected by quality of life (18). Additionally, social and relational variables may contribute to patient prognosis since stable emotional bonds have been found to have beneficial therapeutic effects on drug user recovery and treatment. Like internal motivation, social support has also been found to be associated with better mental health and reductions in substance use (18). Reviews on the treatment of crack cocaine use have found that quality of life, social support networks and family structure may have a significant impact on treatment outcomes (19). Given these findings, instruments designed to assess treatment outcomes and satisfaction based on WHO criteria tend to include items related to social functioning and quality of life such as physical and emotional health, interpersonal relationships and occupational aspects (4).

The assessment of access and adherence to, as well as satisfaction with, substance use treatment is also an extremely important topic of study, since health-care seeking behaviors are an important component of adaptive social functioning. Crack cocaine use places significant demands on public health and accounts for a growing proportion of hospitalizations, corresponding to 70% of admissions for cocaine-related problems (2, 9).

There has also been a growing body of research investigating the positive influence of religion on psychosocial adjustment and quality of life. Engagement in religious and spiritual practices may consist of protective factors which mediate the relationship between quality of life, stressors and well-being (7). Therefore, spirituality and religion were included as one of the domains of the instrument developed by the World Health Organization to assess quality of life (20). The association between religious involvement and substance use has also been investigated by several studies, which have identified an inverse association between these two variables (7), as well as a relationship between religious participation, improved quality of life and response to treatment in youth with substance-related disorders (7, 21). Religious involvement has been hypothesized to reduce the impact of life stressors, and consequently, decrease their potency as triggers of drug use (21).

Such findings underscore the need for multidimensional assessments of social functioning in substance dependence disorders, ranging from macro aspects such as

relationships with social institutions and access to health care, to micro factors, which include perceived quality of life and social support. In spite of the social and economic costs associated with the ineffective treatment of crack cocaine use, surprisingly few population-based studies have investigated the impact of social functioning, occupational and educational aspects, religious involvement, parental structure and support, as well as medical treatment history on access to health care, adherence and satisfaction with treatment in users of this substance. Such studies are especially relevant given that the inadequately treated mental illnesses are a major cause of incapacitation and poor quality of life (22). Population-based studies could make important contributions to this area of research, given their ability to produce generalizable findings and to provide a more comprehensive assessment of the nature of the conditions studied. Such investigations are also less susceptible to the biases inherent in clinical samples of treatment-seeking patients. Therefore, the present study was performed in an attempt to estimate the lifetime prevalence of crack cocaine use and of factors associated with quality of life and social functioning (as defined by a social support network, parental structure, academic and occupational performance and relationship with social institutions) in a population-based sample of young adults from the city of Pelotas.

## **METHOD**

### *Participants*

This cross-sectional study was performed on a population-based sample, recruited using the following inclusion criteria: age between 18 and 24 years, sufficient cognitive ability to understand and complete the assessment instruments, and written informed consent for participation. Because of the study's naturalistic design, no exclusion criteria were applied. All participants resided in the metropolitan area of Pelotas, in the state of Rio Grande do Sul (RS), Brazil. Pelotas is the third most populous city in the state, and is considered a regional capital of Brazil. The city also has a long history of population studies. In countries such as Brazil, which struggle with pronounced social inequality, the comprehensiveness of the population coverage in such studies is especially advantageous, since it allows for the study of the long-term consequences of several conditions across different socioeconomic levels (23). Moreover, the Gross Domestic Product per capita in Pelotas has decreased steadily over recent years and come very close to the national average

(24), becoming more representative of the general Brazilian population (25). The present sample was recruited through the random selection of 89 of the 448 census tracts in the city. This is an exploratory analysis of the impact of crack cocaine use on the outcomes variables mentioned below. Sample size was calculated based on a study of risk factors for suicidal ideation in the age range of interest (the primary outcome, as can be seen in Ores et al. this is a secondary analysis of the original study) (26). This figure was increased by 30% to account for sample loss and refusals to participate, as well as to help control for confounding factors (26). The final sample comprised 1560 participants. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Católica de Pelotas, an institution associated with the Brazilian National Committee for Ethics in Research (CONEP). All participants provided written informed consent prior to participating in data collection.

### *Instruments*

Lifetime psychoactive drug use was screened using the Brazilian Portuguese version of the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) (27) which has been found to be psychometrically adequate for detecting cocaine use. Questions regarding crack use were added to the original instrument, as observed in other studies in the literature (28). Due to the low rates of crack cocaine abuse and dependence in the sample, lifetime crack use was selected as the variable of interest in this study.

Quality of life in the previous month was assessed using the SF-36, whose items can be divided into the following domains: general health, role physical, role emotional, mental health, social functioning, vitality, physical functioning and bodily pain (29). Higher scores on the SF-36 are indicative of better perceived quality of life. Data regarding family structure, perceived support, religion, and history of psychological or psychiatric treatment were obtained using a behavior and health questionnaire designed by the researchers. Family structure, perceived support, and religion were evaluated based on participant perceptions at the time of the assessment.

The history of psychotherapeutic treatment was evaluated using the following questions: "Have you ever had a nervous breakdown?", "Have you ever consulted a psychiatrist or psychologist?", "Have you ever or are you currently receiving treatment from a psychiatrist or psychologist?". Subjects who answered affirmatively

were asked to respond to the following questions based on their last treatment: "Where did you receive treatment?" (*Treatment was defined as at least two sessions over the course of a month. The following alternatives were provided to the patient: private clinic, hospital, Psychosocial Care Center, outpatient clinic, or other*), "How did you get to treatment?" (options: public health system, health insurance, or private health care), "How satisfied were you with your last treatment?" (options: not satisfied, satisfied, very satisfied), "Did you begin treatment, but abandon it before completion?", "*If so, why did you abandon treatment? (options: long interval between sessions, dissatisfaction with treatment outcome, dissatisfaction with therapist, believing the problem was already resolved, other reasons)*", "Have you ever been hospitalized for a nervous breakdown?", "If so, *how many times?*".

All participants completed a sociodemographic questionnaire which contained a measure of socioeconomic status developed by the Brazilian Association of Research (30), which involves the assessment of material possessions per household and the education level of the head of the family. The results of this instrument were used to dichotomize participants into high (levels A, B or C) or low socioeconomic status groups (levels D and E).

### *Data Analysis*

Chi-squared tests were used to compare categorical variables, while multiple logistic regressions were employed to evaluate the association between independent variables and lifetime crack cocaine use. Three regression models were constructed as part of this study. The first focused on bivariate odds ratios (OR) only, while the second was adjusted for gender and socioeconomic status (levels A, B or C versus levels D or E), and the third controlled for lifetime cocaine use in addition to the two aforementioned variables. The three models were then compared in terms of their ability to control for confounding variables in spite of the small number of individuals with lifetime crack cocaine use in the sample. The models were tested using multiple linear regression analysis, so as to assess the impact of crack cocaine use on participant scores on Short Form 36 (SF-36) subscales.

## RESULTS

Participant demographic characteristics are described in Table 1. The prevalence of lifetime crack use in the sample was 2.51% (95%CI 1.79 – 3.41), with men being more likely to have a history of crack use than women. Crack cocaine users had a mean age of 21.11 years, while those without a history of crack cocaine use had an age of 20.49 years, on average. A total of 71.8% of subjects with a history of crack cocaine use (n=28) made occasional use of the drug, while 28.2% (n=11) were dependent on the substance. The lifetime prevalence of tobacco, alcohol, and cannabis use were 44.7%, 81.5% and 18.2%, respectively (31). Data regarding religious involvement is also displayed in Table 1.

Crack cocaine use was also found to be associated with low education levels (p <0.001). The analysis of residuals showed that most (85.2%) subjects with a history of crack cocaine use had at most primary education, with only 14.8% of these individuals having reached secondary school. In the remainder of the population, 41.2% of subjects had primary-level education, while the majority of participants (53.6%) had reached primary school. The remaining subjects had entered higher education.

**Table 1** - Sociodemographic data of young adults with and without a history of crack use.

Sociodemographic variables	Crack use	No Crack use	OR (95%CI)	p
	(n= 39)	(n= 1516)		
Male	82.1%	42.5%	6.17 (2.71 - 14.07)	<0.001
Caucasian	59.0%	74%	1.97 (1.03 - 3.78)	0.04
Studied in the past 12 months	53.3%	79.5%	0.30 (0.14 - 0.65)	0.002
Worked in the past 12 months	69.2%	66%	1.16 (0.58 - 2.30)	0.677
Religious involvement	41.0%	62.6%	0.42 (0.22 - 0.79)	0.008
Socioeconomic levels A+B	1.7%	98.3%	1	***
Socioeconomic levels C	2.1%	97.9%	1.25 (0.56 – 2.77)	0.590
Socioeconomic levels D+E	5.9%	94.1%	3.56 (1.54 – 8.24)	0.003

OR = odds ratios

\*\*\* Socioeconomic level used as reference

Results regarding family structure, perceived parental support and history of medical treatment can be found in Table 2.



**Table 2** - Family structure, support network and medical treatment in youth with and without a history of crack cocaine use.

Variables		Bivariate			Multivariate-Crack*		Multivariate-Crack/Cocaine**	
Family Structure	Crack use	No Crack use	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Living with father	23.1%	44.3%	0.38 (0.18 - 0.80)	0.011	0.38 (0.18 – 0.83)	0.015	0.46 (0.20 - 1.05)	0.066
Living with mother	74.4%	62.6%	1.73 (0.84 - 3.58)	0.138	1.93 (0.90 – 4.15)	0.090	2.43 (1.05 - 5.64)	0.038
Living with partner	69.2%	72.0%	1.14 (0.57 - 2.27)	0.708				
Feels supported in life	92.3%	96.6%	0.43 (0.13 - 1.43)	0.167	0.44 (0.12 – 1.54)	0.198	0.48 (0.10 - 2.22)	0.345
Feels supported by mother	94.4%	91.4%	1.59 (0.38 - 6.71)	0.525	1.94 (0.45 – 8.35)	0.373	3.60 (0.78 – 16.76)	0.102
Feels supported by father	60.6%	72.7.1%	0.58 (0.28 - 1.17)	0.577	0.64 (0.31 – 1.34)	0.241	0.85 (0.38 – 1.93)	0.698
<b>Treatment</b>								
Treatment by psychologist/psychiatrist	43.6%	25.9%	2.21 (1.16 - 4.20)	0.016	2.66 (1.38 – 5.14)	<0.001	1.94 (0.93 - 4.07)	0.080
Failure to complete treatment	55.6%	45.0%	1.53 (0.40 - 5.84)	0.538				

OR = odds ratios

\*Multivariate Crack: controlled for the effects of gender and socioeconomic status.

\*\*Multivariate Crack Cocaine: controlled for the effect of sex, socioeconomic status and cocaine use.

The present results revealed that crack cocaine users had lower quality of life scores than the general population, corresponding to poorer general, physical, emotional and mental health, as well as greater bodily pain. Even after analyses were adjusted for lifetime cocaine use, a history of crack use was found to have a significant impact on role physical and general health scores (Table 3).

Previous psychiatric treatment was also more frequent among crack cocaine users than the general population (44% VS. 26%;  $\chi^2=6.11$ ;  $p=0.014$ ). These results remained significant even after adjusting for the effect of lifetime cocaine use. Upon further inquiry, 62.5% of crack cocaine users reported to seeking help in clinics and private practices while 12.5% attended hospitals. In contrast, the prevalence of treatment seeking in the general population was 2%. Subjects with a history of crack cocaine use were also more likely to seek hospital care for "nervous breakdowns" (5.1%) than participants in the general population (2.4%).

A total 12.5% of crack cocaine users as compared to 7% of individuals in the general population reported to attending Psychosocial Care Centers (CAPS).

Treatment was funded by government health insurance (the Brazilian Unified Health System) in the case of 33.3% of crack cocaine users, while 22.2% had private insurance and 33.3% paid for their own medical expenses. Questions regarding satisfaction with treatment revealed that 11.1% of patients were very satisfied, 44.4% were satisfied, 33.3% were mildly satisfied and 11.1% were unsatisfied with the treatment received. Failure to complete treatment was reported by 55.6% of crack cocaine users. However, while this figure may appear to be high, it was not significantly different from that found among non-users (45%) – (Table 2). Analyses of treatment abandonment revealed that 60% of the crack cocaine users who interrupted their treatments did so because "treatment was not satisfactory," while 40% reported that they "thought their problem had already been resolved."

**Table 3** - Quality of life of youth in the general population and youth with a history of crack use.

Variables	Bivariate				Multivariate- Crack*		Multivariate - Crack/ Cocaine**	
	Mean Crack use	Mean No Crack use	F	p	$\beta$ (95%CI)	p	$\beta$ (95%CI)	p
Physical Functioning	89.6	92.4	1.779	0.183	-4.49 (-8.47; -0.51)	0.027	-2.43 (-6.86; 1.99)	0.281
Role Physical	69.9	86.1	13.312	<0.001	-15.46 (-24.25; -6.68)	0.001	-10.79 (-20.56; -1.02)	0.030
General Health	66.1	77.3	12.371	<0.001	-12.76 (-19.02; -6.49)	<0.001	-8.80 (-15.76; -1.83)	0.013
Vitality	63.1	60.4	0.813	0.367	-0.72 (-6.44; 4.99)	0.804	4.57 (-1.77; 10.90)	0.158
Role Emotional	68.4	79.5	4.047	0.044	-12.57 (-23.4; -1.75)	0.023	-2.81 (-14.82; 9.20)	0.646
Mental Health	66.4	74.2	5.59	0.018	-10.49 (-16.83; -4.15)	0.001	-4.18 (-11.21; 2.85)	0.243
Social Functioning	78.5	83.9	2.221	0.136	-7.27 (-14.35; -0.18)	0.044	1.97 (-5.85; 9.79)	0.621
Bodily Pain	65.3	75.2	8.383	0.004	-11.30 (-18.03; -4.57)	0.001	-4.13 (-11.58; 3.32)	0.277

$\beta$ : Linear Coefficient

\*Multivariate Crack: controlled for the effects of gender and socioeconomic status.

\*\*Multivariate Crack/ Cocaine: controlled for the effect of sex, socioeconomic status and cocaine use.

## DISCUSSION

Our findings revealed a strong association between lifetime crack cocaine use and poor quality of life in terms of general and physical health. This relationship remained significant even after controlling for the use of inhaled cocaine. Some aspects of social functioning also differed between users and non-users of crack cocaine, with the former reporting a distinct family structure, characterized by greater maternal presence and paternal absence in the home, as well as low adherence to religious practices and high impaired academic performance rates. Regarding treatment, almost half of the substance users reported seeking health care and many of those were not satisfied with the treatment received.

An interesting finding was that only half the individuals with lifetime crack use had studied in the 12 months preceding the present investigation. Studies have found that low education levels and academic difficulties are common among young adult substance users (32, 33). Therefore, it is possible that the elevated truancy rates observed in crack cocaine users may not be exclusively caused by the substance use itself, but also by its repercussions on academic performance (33). The presence of prior psychosocial and neuropsychological risk factors, which may have an impact on the ability to meet social and emotional demands (34), may also be associated with academic difficulties and make substance use more attractive to adolescents. Crack cocaine use was more frequent among participants with primary education, while most individuals without a history of drug use reported at least incomplete secondary school. Education levels differed significantly between groups, corroborating previous literature on crack cocaine users, which has found that approximately 40% of these patients do not complete primary education (35) and tend to leave school between 4<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> grade (36). According to the Fiocruz data (36), unlike users of other drugs of abuse, very few individuals with a history of crack cocaine use attain higher education.

No between-group differences were found in employment rates. These data are in agreement with the findings reported by national researches (36), according to which 65% of respondents with crack cocaine use were employed at the time of the survey. However, according to the literature, most of these individuals are informally or self-employed, or have odd jobs. Prostitution is also common in this population (9, 36). It is possible that the employment results in the present study refer to informal and temporary work interspersed with periods of unemployment, since this topic was

only investigated by open questions regarding work in exchange for money or other goods.

Subjects with a history of crack use also had a significantly poorer quality of life than control individuals, obtaining lower scores on the general, mental, physical and emotional health domains, as well as on the bodily pain subscale of the SF-36. Our study revealed that a history of crack cocaine use was significantly associated with worse physical and general health in this study, even when controlling for socioeconomic status and lifetime cocaine use. The literature has shown that crack cocaine use may impact several organ systems, leading to impairments in general and physical health, as well as to significant discomfort (37). In previous studies, adverse clinical outcomes were three times more frequent among crack users than cocaine users, and tend to be more closely associated with emotional well-being, reduced functioning, and more severe drug use (38). Nevertheless, asserting the direction of causality in this case is difficult, because low quality of life can also be one of the impact factors for admission in the use of crack. Quality of life and crack cocaine use may be linked through different pathways, including the possibility of residual confounding from unmeasured variables.

Crack cocaine has also been found to have a significant impact on mental health, especially in chronic users of the drug (37, 39). However, in many cases, emotional difficulties associated with childhood trauma (34) and parental negligence, both of which are frequently reported by crack cocaine users, may precede the onset of substance use disorders and be aggravated by them. Especially in these situations, the perceived social support from significant others and family members may be an important contributor to emotional health (7).

The analysis of the family structure of individuals with a history of crack use revealed high rates of paternal absence from the home. This has been found to be an important risk factor for crack cocaine use. Mothers appear to be more present in the homes of crack users than in those of individuals in the general population. These findings remained significant even after controlling for socioeconomic status and lifetime cocaine use, suggesting that this family configuration may be especially common among crack users. However, the levels of perceived general emotional support, as well as maternal and paternal support did not differ between users and non-users of crack cocaine.

Family structure characteristics have been found to have significant functional consequences for cocaine users (40). A psychodynamic explanation for the repercussions of a father who is perceived as supportive but is actually absent from the home deals with the failure of the paternal function as a source of limits and laws, resulting in the facilitation of addictive behaviors (41, 42) by exposing children to a supportive but negligent and reckless caregiver. According to this hypothesis, the fathers of drug users, are likely to be permissive or indifferent to their children's drug use (43). Permissive attitudes and a perceived incapacity to control one's own children are predisposing factors to the onset and maintenance of drug use (44).

A complementary explanation for these results is that, in a contrast to the absent father, mothers, in attempt to compensate the frustrations and limitations of reality, may have difficulty setting limits for their children, tending toward toxic levels of overprotection and impairing the development of self-control and responsibility in their children. On a symbolic level, the contrast between a nearly absent father figure and intense mother-child fusion may have significant repercussions for the child's subjectivation process and identity construction (45). This process results in families with diffuse boundaries, intergenerational fusion and unclear hierarchical relationships, in which child individuation and autonomy may represent a threat to family homeostasis (40).

Although these hypotheses are based on well-accepted psychodynamic theories, care must be taken to ensure the present findings are not misinterpreted. Since our study did not involve longitudinal assessments, causal directionality cannot be definitely determined, and it is possible that family vulnerability may actually be a result of substance use. Nevertheless, family structure and support systems must still be carefully studied. Additionally, it must be noted that parental influence is not directly associated with cohabitation, and that the quality of family relationships is not necessarily higher among those who share the same home (46). As such, the in-depth study of family structure and relationships and of the impact of substance use on these factors is crucial for the development of more comprehensive and effective treatment strategies.

Our findings regarding participant sociocultural information are in agreement with those of other studies, which have reported that drug use during adolescence is often associated with school delay, low socioeconomic status, and permissive parenting (32, 47).

The present study also assessed the association between substance use and another social institution which is intricately linked with quality of life and emotional stress: religion (7). Crack users reported lower religiosity than the remainder of the population (59% vs. 37.4% reported having no religious beliefs). Religion may play a protective role against substance use in adolescents with low socioeconomic status, in addition to being a primary preventive factor for non-users, and a secondary or tertiary preventive factor for users, due to its influence on the discontinuation of drug use and contributions to the stability of family structures (43).

One hypothesis for these findings is that religious beliefs may act as a coping mechanism for subjects and their families, and that religious principles may help guide and control behavior in addition to providing emotional support, serving as a source of comfort in times of adversity. Therefore, religious affiliation and activities may function as protective and preventive mechanisms against drug use, and contribute to recovery and social reinsertion by providing social support and instilling prosocial religious values (7, 43), resulting in greater resilience to stress and increased coping abilities (7). Although we do not aim to compare and contrast religious involvement to the use of psychoactive substances, both behaviors may be viewed as ancient, universal and socially sanctioned practices which reveal the frailty of the human condition. It is possible that religion may provide a sense of belonging and personal values which could decrease the reliance on drug use to attenuate feelings of emotional and social vulnerability.

### *Treatment*

Subjects with a history of crack cocaine use place considerable demands on the public health system, possibly due to the consequences of the use of this substance on quality of life, impaired general, physical, mental and emotional health, and social functioning. Regarding access to treatment, the present study found that individuals with a history of crack cocaine use were more likely to have received psychological and psychiatric treatment than the general population. A significant portion of these patients also sought treatment in hospitals and CAPS.

Crack and cocaine-related problems account for up to 80% of the demand for outpatient substance abuse treatment (3). Crack cocaine use has also been found to account for up to 77% of psychiatric hospitalizations, and for 70% of the admissions of patients with cocaine-related problems (2), at least in state of São Paulo, which,

like states in the southern region of Brazil, have also reported high rates of crack cocaine use (1).

However, in spite of their greater contact with the health care system, some crack cocaine users do not appear to be satisfied with the treatments received. Only a small percentage of patients claimed to be "very satisfied" with the medical care received, and a high percentage of crack cocaine users failed to complete treatment, many of whom justified their non-adherence by their dissatisfaction with the treatment itself. Studies have shown that help-seeking crack cocaine users have more severe patterns of drug use than non-help-seeking patients, and that the former may have poorer social functioning and be more likely to interrupt treatment than the latter (3). This occurs because treatment adherence, satisfaction and outcomes are associated with general social determinants, and are therefore, susceptible to the influence of quality of life, well-being, mental health, social support and family structure (18). This observation leads to a delicate issue which should be considered in treatment planning initiatives: the families of crack cocaine users are generally described as dysfunctional (72.9%) in terms of their structure and relationship dynamics; however, family structure plays an important role in patient recovery and treatment outcomes (19).

This psychosocial vulnerability may explain, in part, the increased use of health services in this population, which may require complex treatments by multidisciplinary teams with backgrounds in different areas of health care (2). The unmet needs of crack cocaine users draw attention to dysfunctions in the health sector, and reveal a pronounced lack of comprehensive, integrated and multidisciplinary services. Treatments for this population should involve family management and social reinsertion, and be tailored to the specific needs of these subjects, encompassing, for instance, psychiatric care for mental health disorders. This is especially necessary since the treatment of comorbid conditions is essential for recovery from substance use disorders, and psychiatric treatments as well as comorbidity with other mental or substance-use disorders have a significant impact on treatment adherence and abstinence (48). Psychiatric comorbidities were especially prevalent in the present sample (31).

Given the low prevalence of crack cocaine use in the general population, we focused on subjects with lifetime crack cocaine use rather than those who were currently dependent on the substance. Although this may constitute a limitation of our



study, it allowed for a more conservative assessment of the extended impact of factors associated with crack cocaine use, beyond the visible impairments associated with dependence on the substance. Our study also had a low statistical power to estimate the prevalence of crack use, since it was difficult to find individuals who only used this substance. The fact that cocaine use is very commonly associated with that of crack cocaine may have impacted our ability to identify variables and comorbidities which were exclusively associated with crack use. However, the co-occurrence of crack and cocaine use in our naturalistic sample made it more representative of populations of substance users. Nevertheless, in an attempt to distinguish between the effects of the use of each substance, a conservative statistical model was used to control for cocaine use in the sample. Another limitation of the present study was our inability to evaluate crack cocaine users with comorbid psychiatric disorders as a distinct group, since this would result in an even smaller sample size.

An additional limitation of this study was that data were collected in subjects' homes. This automatically restricted our sample to subjects with a somewhat stable living condition or who had some sort of relationship with their families, which may have been a source of bias. However, a previous study reported that 90% of substance users admitted to a clinic in Porto Alegre owned a home (9). These findings differ from those reported in early studies of this population (6), which were representative of the first wave of crack cocaine users. Unlike the subjects of earlier investigations, the crack cocaine users described in the present study were younger, tended to have an earlier onset of substance use and to live at home. Recent data published by Fiocruz revealed that most crack cocaine users, especially those who reside in non-capital cities, tend to live with their families (36).

In conclusion, subjects with a history of crack use display impairments in several dimensions of quality of life and social functioning, such as mental, emotional and physical health, as well as in their nuclear family structure and social productivity in terms of educational attainment and relationship with social and health institutions.

Lifetime crack use had a significant impact on quality of life, especially on general and physical health. The influence of substance use on emotional health was also an important finding of our study. The family structure of individuals with lifetime crack use presents peculiarities which differentiate it from the general population even when controlling for cocaine use, and is characterized by greater maternal presence combined with higher paternal absence from the home. It is possible that

the lack of the paternal presence in the home can indicate (rather than the physical absence) an absence of some symbolic parental functions, whose association with experimental crack use may, in turn, be indicative of weaker limits and boundaries, leading, first and foremost, to difficulties in self-regulation, and culminating in impairments in several areas of social functioning. Crack cocaine users also had higher truancy rates than non-users. However, substance users were less likely to be religious, suggesting that spiritual beliefs may provide moral values and emotional support, offering comfort in times of stress and adversities.

Help seeking, especially from the health care system, is an aspect of social functioning which has a clear impact on quality of life. Subjects with a history of crack cocaine use were more likely to seek psychological and psychiatric treatment; however, in spite of their high frequency of health care utilization, these individuals tended to be unsatisfied with the care received, which may have justified, in part, the significant treatment abandonment rates observed in the sample.

These data speak to the importance of developing treatment programs which focus on increasing adherence rates and securing access to health care for non-treatment seeking users, as well as of greater investment in the reinsertion of these individuals in all areas of social life. Crack cocaine users report comprehensive social impairment, so that family management and a greater focus on general health, quality of life, and functioning may make crucial contributions to the recovery of crack cocaine users.

#### **FINANCIAL DISCLOSURE**

The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

#### **CONFLICT OF INTEREST**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## REFERENCES

1. Ribeiro M. Estudo de seguimento com usuários de crack: mortalidade durante cinco anos. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.
2. Ferreira Filho OF, Turchi MD, Laranjeira R, Castelo A. Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. *Rev Saúde Pub.* 2003;37(6):751-9.
3. Dunn J, Laranjeira R. Cocaine--profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Subst Use Misuse.* 1999;34(11):1527-48.
4. Marsden J, Farrell M, Bradbury C, Dale-Perera A, Eastwood B, Roxburgh M, et al. Development of the Treatment Outcomes Profile. *Addiction.* 2008;103(9):1450-60.
5. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom.* 2006;75(2):72-84.
6. Nappo SA. Baqueros e Craquêros - Um estudo etnográfico sobre o consumo de cocaína na cidade de São Paulo. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.
7. Laudet AB, Morgen K, White WL. The Role of Social Supports, Spirituality, Religiousness, Life Meaning and Affiliation with 12-Step Fellowships in Quality of Life Satisfaction Among Individuals in Recovery from Alcohol and Drug Problems. *Alcohol Treat Q.* 2006;24(1-2):33-73.
8. Ciraulo DA, Piechniczek-Buczek J, Iscan EN. Outcome predictors in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26(2):381-409.
9. Guimarães CF, Santos DVV, Freitas RC, Araújo RB. Profile of crack users and factors related to criminality at the detoxication ward at Hospital Psiquiátrico São Pedro. 2008:101-8.
10. Havassy BE, Hall SM, Wasserman DA. Social support and relapse: commonalities among alcoholics, opiate users, and cigarette smokers. *Addict Behav.* 1991;16(5):235-46.
11. Rumpf HJ, Bischof G, Hapke U, Meyer C, John U. The role of family and partnership in recovery from alcohol dependence: comparison of individuals remitting with and without formal help. *Eur Addict Res.* 2002;8(3):122-7.
12. González-Saiz F, Rojas OL, Castillo II. Measuring the impact of psychoactive substance on health-related quality of life: an update. *Curr Drug Abuse Rev.* 2009;2(1):5-10.
13. Rudolf H, Watts J. Quality of life in substance abuse and dependency. *Int Rev Psychiatry.* 2002;14(3):190-7.
14. Moreira TC, Figueiró LR, Fernandes S, Justo FM, Dias IR, Barros HMT, et al. Qualidade de vida em usuários de substâncias psicoativas, familiares e não usuários por meio do WHOQOL-BREF. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2013;18(7):1953-62.
15. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. Longitudinal application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey with not-in-treatment crack-cocaine users. *Med Care.* 2000;38(9):902-10.

16. Lozano OM, Domingo-Salvany A, Martinez-Alonso M, Brugal MT, Alonso J, de la Fuente L, et al. Health-related quality of life in young cocaine users and associated factors. *Qual Life Res.* 2008;17(7):977-85.
17. Laudet AB, Becker JB, White WL. Don't wanna go through that madness no more: quality of life satisfaction as predictor of sustained remission from illicit drug misuse. *Subst Use Misuse.* 2009;44(2):227-52.
18. Magura S. Effectiveness of dual focus mutual aid for co-occurring substance use and mental health disorders: a review and synthesis of the "Double Trouble" in Recovery evaluation. *Subst Use Misuse.* 2008;43(12-13):1904-26.
19. Hidalgo Carmona CG, Santis Barros R, Rodríguez Tobar J, Hayden Canobra V, Anselmo Montequín E. Family functioning of out-of-treatment cocaine base paste and cocaine hydrochloride users. *Addict Behav.* 2008;33(7):866-79.
20. WHOQOL Group. Development of the WHOQOL - World Health Organization Quality of Life: Rationale and current status. *International Journal of Mental Health.* 1994;23(3):24-56.
21. Wills TA, Yaeger AM, Sandy JM. Buffering effect of religiosity for adolescent substance use. *Psychol Addict Behav.* 2003;17(1):24-31.
22. Watkins KE, Hunter SB, Wenzel SL, Tu W, Paddock SM, Griffin A, et al. Prevalence and characteristics of clients with co-occurring disorders in outpatient substance abuse treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2004;30(4):749-64.
23. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):237-42.
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso e utilização de serviços de saúde. PNAD 1998 Rio de Janeiro 2002 [cited 2014 Apr 28]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pibmunicipios/2002/tab01.pdf>.
25. Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Araújo CL, Gigante DP, Menezes AM, et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 3:S371-80.
26. Ores LaC, Quevedo LeA, Jansen K, Carvalho AB, Cardoso TA, Souza LD, et al. [Suicide risk and health risk behavior among youth between the ages of 18 and 24 years: a descriptive study]. *Cad Saude Publica.* 2012;28(2):305-12.
27. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(2):199-206.
28. Chow C, Vallance K, Stockwell T, Macdonald S, Martin G, Ivsins A, et al. Sexual identity and drug use harm among high-risk, active substance users. *Cult Health Sex.* 2013;15(3):311-26.
29. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.

30. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil 2008 [cited 2014 May 19]. Available from: <[http://www.abep.org/codigosguias/criterio\\_brasil\\_2008.pdf](http://www.abep.org/codigosguias/criterio_brasil_2008.pdf)>.
31. 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. *Compr Psychiatry*. 2014.
32. Galduróz JCF, Noto AR, Fonseca AM, Carlini EA. V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras - 2004. São Paulo: SENAD/CEBRID; 2005.
33. Pechansky F, Szobot CM, Scivoletto S. [Alcohol use among adolescents: concepts, epidemiological characteristics and etiopatogenic factors]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26 Suppl 1:S14-7.
34. Narvaez JC, Magalhães PV, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant'anna M, Gama CS, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry*. 2012;53(3):238-44.
35. Scheffer M, Pasa GG, Almeida RMM. Dependência de álcool, cocaína e crack e transtornos psiquiátricos. *Psic Teor Pesq*. 2010;26(3):533-41.
36. 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: Editora ICICT/FIOCRUZ. 2014 [cited 2014 Mar 27]. Available from: <[http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto\\_epidemiologico\\_17set.pdf](http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto_epidemiologico_17set.pdf)>.
37. Tuller N, Rosa D, Menegatt R. Crack e os Perigos de uma Viagem sem Retorno. *Iniciação Científica CESUMAR*. 2007;9(2):153-61.
38. Chen CY, Anthony JC. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172(1):78-86.
39. CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Cocaína. CEBRID 2008 [cited 2008 Sept 20]. Available from: <<http://www.cebrid.epm.br/index.php>>.
40. Pinheiro RT, Pinheiro KA, Magalhães PV, Horta BL, da Silva RA, Sousa PL, et al. Cocaine addiction and family dysfunction: a case-control study in southern Brazil. *Subst Use Misuse*. 2006;41(3):307-16.
41. Olievenstein C, Parada C. Drogas, adolescentes e sociedade: como um anjo canibal. São Paulo: Instituto Piaget; 2002.
42. Freitas LAP. Adolescência, família e drogas: a função paterna e a questão dos limites. Rio de Janeiro: Editora MAUAD; 2002.
43. Sanchez ZVM, Oliveira LG, Nappo SA. Protective factors from adolescents against drug use emphasizing the role of religiosity. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;9(1):43-55.
44. Wright DR, Fitzpatrick KM. Psychosocial correlates of substance use behaviors among African American youth. *Adolescence*. 2004;39(156):653-67.

45. Birman J. Mal estar na atualidade. Rio de Janeiro: Record; 1999.
46. Horta RL, Horta BL, Pinheiro RT, Krindges M. Violent behavior in adolescents and parent-child cohabitation. Rev Saude Publica. 2010;44(6):979-85.
47. Abramovay M, Castro M. Drogas nas escolas: versão resumida. Brasília: UNESCO; 2005.
48. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: an exploratory study with practical implications. J Nerv Ment Dis. 2004;192(7):503-7.

5.2 ARTIGO PUBLICADO - NA SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC  
EPIDEMIOLOGY (IMPACT FACTOR 2.861)

**Title: Violent and sexual behaviors and lifetime use of crack cocaine: a population-based study in Brazil**

**Authors:** Joana CM Narvaez<sup>1,2</sup>; Karen Jansen<sup>3</sup>; Ricardo T Pinheiro<sup>3</sup>; Flávio Kapczinski<sup>1</sup>; Ricardo A Silva<sup>3</sup>; Flávio Pechansky<sup>2</sup>; Pedro V Magalhães<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Institute for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Graduate Program in Health and Behavior, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil.

**ABSTRACT**

**Objective:** To estimate the prevalence of lifetime use of crack cocaine and to assess associations with violent and sexual behaviors in young adults selected from the general population of Pelotas, southern Brazil.

**Methods:** This cross-sectional population-based study included 1,560 participants aged 18 to 24 years. The use of alcohol and other substances, including crack cocaine, was assessed using the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). Other variables included violent behaviors, firearm possession, and sexual risk behaviors. The frequency of antisocial personality disorder was also investigated. Associations were analyzed using a crude model and models adjusted for sex, social class, and the use of snorted cocaine.

**Results:** Lifetime prevalence of crack cocaine use was 2.51%, and it was higher among males and individuals coming from more vulnerable social classes (D or E). In the final multivariate models, lifetime use of crack cocaine was associated with episodes of aggression and firearm possession, as well as with a higher chance of not having used condom in the last sexual intercourse. In less conservative models, crack cocaine use was associated with other violent and sexual risk behaviors.

**Discussion:** The strong association observed between lifetime use of crack cocaine and different violent and sexual risk behaviors underscores relevant characteristics of people who use crack cocaine. Improving our understanding of possible causal chains leading to such associations should be a priority in future studies.

**Keywords:** crack cocaine, violence, sexual behavior, population-base study.



## INTRODUCTION

The use of crack cocaine in Brazil started around 1988 and quickly became a public health problem due to the rapid and severe development of dependence (1). The prevalence of crack cocaine use in Brazil has been estimated at 0.7% (2). According to data from National Survey of Drug and Alcohol - Alcohol Consumption in Brazil (LENAD II) about 2 million Brazilians have used smoked cocaine (crack / merla and oxy) at least once in life. Moreover, we highlight that Brazil is the second largest market for cocaine in the world when it comes to absolute number of users, accounting for 20% of global consumption and setting the largest market in the world crack (3).

The predominance of males is a consensus; peak use among males reaches 3.2% in the 25-34-year age group, compared with 0.5% among females in the 18-24-year age group (4). Crack cocaine use tends to start early, between 12 and 24 years of age (1, 5). Population-based studies have indicated that crack cocaine users are younger than 30 years, and live under precarious employment, education, and financial conditions (6, 7).

One factor that evidences the impact crack on health is mortality, which occurs predominantly in this population by violent causes (56.5%) and for complications of HIV or cytomegalovirus infections (30.4%) (8). Regarding violent behaviors, criminal offences are frequent: studies have referred that 23 to 80% of crack cocaine users engage in illegal activities to obtain the drug, e.g., thefts and drug trafficking (4, 9). A study conducted in Salvador (Brazil), demonstrates that crack users were frequently arrested by the police in the previous year (7). Moreover, 40% of crack cocaine users report the use of weapons for self-defense (4). Another factor related to these behaviors could be comorbidity with antisocial personality disorder, commonly found among users (10).

Finally, crack cocaine use has been associated with sexual risk behaviors, e.g., prostitution and infrequent use of condom (7, 11-13), as regards the risk sexual behavior, these are the most studied aspects in the literature. In this sense, Crack users showed higher rates of risky sexual activity and higher rates of involvement in illegal issues, when compared to the injecting cocaine. Most studies addressing the consequences of sexuality of crack users are focused in diseases such as HIV. HIV seroprevalence and hepatitis among crack users is higher than general population (hepatitis: 2,9% Vs 1,38% and HIV: 5% or 7% v 0,6%) (14), although it is lower than

injecting cocaine users, even with access to information on HIV risk behaviors, they maintain risk behaviors that may expose them to HIV infection and dissemination (15).

Considering the relevance of crack cocaine use in society, especially in Brazil, where the consumption of stimulants is increasing (16), there is a scarcity of epidemiological studies detailing its use and individual impacts. In particular, in Brazil, population-based data on the use of crack cocaine and its outcomes are very limited, except for data published by the Brazilian Center for Psychotropic Drug Information (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, CEBRID) (2, 17, 18) and LENAD II (3). Population-based studies are important because of the possibility to extrapolate findings and also because they allow to assess the whole spectrum of the disease. Moreover, this type of study is less susceptible to bias, an inevitable condition in clinical samples of patients seeking treatment.

The objective of the present study was to estimate the prevalence of lifetime use of crack cocaine and associated risk behaviors in a population-based sample of young adults from the municipality of Pelotas, state of Rio Grande do Sul, southern Brazil.

## **METHODS**

### *Participants*

Young adults aged 18 to 24 years and living in urban areas of the municipality of Pelotas were selected to participate in a cross-sectional, population-based study. Of the 448 census regions of the city, 89 were randomly selected for recruitment. Within these 89 conglomerates, a systematic sampling technique was employed for recruitment; data was collected from August 2007 to December 2008 (19). Sample size was calculated based on a previous study assessing risk factors for suicidal ideation in the same age group, plus 30% to compensate for losses and refusals and to control for confounding factors (19, 20). The initial sample comprised 1,762 subjects, and 11.6% refused to participate. As a result, a final sample of 1,560 individuals was assessed. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Católica de Pelotas. Only those individuals signing an informed consent form were included in the analysis.

### *Instruments*

Lifetime use of psychoactive substances was assessed using the Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST), validated in Brazilian Portuguese (21). The version used in this study has shown good psychometric properties for cocaine. Questions related to the use of crack cocaine were added to the original instrument, as reported previously (22). Lifetime use of crack cocaine was the outcome of interest, because of the low prevalence of abuse and dependence on this drug. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) was used to diagnose antisocial personality disorder according to DSM-IV. The MINI has been used extensively in Brazil (23); when compared to the Structured Clinical Interview for DSM-IV in primary care patients, it has generally good agreement, with kappa values ranging from 0.65 to 0.85 (24). Several studies have used the MINI in people with substance use disorders to assess psychiatric comorbidities, including ASPD (25). This version has also been used in Brazil previously in this population (26) and the use of substances such as crack, with psychiatric comorbidities, such as TPA (9). Interviewers were master's level psychologists as well as psychology undergraduates who were trained to use the MINI and the quality of the data they collected checked by the local research staff (KJ and RAS) (27).

The section on violent and sexual behaviors of the participant interview was employed to gather information on these issues, as published elsewhere (28). Briefly, these simple questions asked: "In the last 12 months, you walked into a fight that involved physical aggression?", "In the last 12 months, on the occasions you've stepped into a fight, had you been drinking alcohol?", "You or someone in your family own firearms at home?", "Over the past 30 days, how many times you carried with you a knife or stick?", "In the last 30 days, how many times you carried a firearm? (Eg handgun, shotgun)".

Finally, a questionnaire was used to assess sociodemographic variables, including socioeconomic status, assessed according to criteria established by the Brazilian Association of Market Research Companies (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, ABEP) (29), i.e., material goods and education level of family head. The ABEP classification was dichotomized into high class (ABEP classes A, B, and C), and low class (ABEP classes D and E).

### *Statistical Analysis*

The chi-square test was used to compare categorical variables, and multiple logistic regression was used to test associations with lifetime use of crack cocaine. Since the main limitation of the analyses presented is the relatively reduced number of individuals who ever used crack cocaine, we present three statistical models on the relation of crack cocaine use on the outcomes tested. The objective of this procedure is to balance the need to control for relevant confounders with the limited ability to develop realistic multivariate models related to relatively low sample size. The first model shows only bivariate odds ratios (OR); the second one showing results adjusted for sex and social class (high vs. low), which are strongly associated to crack cocaine use (30); and the third model adjusted for the same variables plus lifetime use of snorted cocaine. The rationale for showing this third model is the prevalence of polysubstance abuse in people who use crack cocaine; using snorted cocaine as a proxy of illicit substance use, we expected to be able to show a more conservative analysis (and possibly more specific) on the associations of crack cocaine use and outcomes.

## RESULTS

Sociodemographic characteristics of the sample are shown in Table 1. The prevalence of lifetime use of crack cocaine was 2.51% (95%CI 1.79-3.41%). The lifetime prevalence of tobacco use was 44.7%, alcohol 81.5%, cannabis 18.2% and cocaine 8.1%. There was a predominance of men among crack cocaine users in relation to those who had never used the drug ( $p<0.001$ ); low social class ( $p=0.003$ ) and lifetime use of snorted cocaine ( $p<0.001$ ) were also more frequent among crack cocaine users.

**Table 1** - Sociodemographic data of young adults reporting and not reporting lifetime use of crack cocaine (n=1,560).

### Sociodemographic variable

	Total	Lifetime use of crack cocaine		OR (IC95%)	p
		Yes	No		
Male sex	43.5	82.1	42.5	6.17 (2.71 - 14.07)	<0.001
White skin color	73.6	59.0	73.9	1.97 (1.03 - 3.78)	0.04
Studied in the last 12 months	46.0	20.5	46.7	0.30 (0.14 - 0.65)	0.002
Worked in the last 12 months	66.1	69.2	66.0	1.16 (0.58 - 2.30)	0.677
Lower social classes (D or E)	14.3	33.3	13.8	3.13 (1.58 - 6.18)	0.002
Lifetime use of snorted cocaine	8.2	84.6	6.1	85.13 (34.78 - 208.35)	<0.001

OR = odds ratios

\*\*\* Socioeconomic level used as reference

In the models adjusted for lifetime use of snorted cocaine, crack cocaine use was associated with violent episodes of aggression (OR 2.44, 95%CI 1.10-5.41,  $p=0.028$ ) and firearm possession (OR 5.38, 95%CI 1.17-24.79,  $p=0.031$ ). Individuals who had used crack cocaine also showed a higher probability of not having used condoms in the last sexual intercourse (OR 2.41, 95%CI 1.129-5.15,  $p=0.023$ ). Data related to violence, firearm possession, and sexual risk behaviors are presented in Table 2. Median age at first sexual intercourse was 14 years among subjects reporting lifetime use of crack cocaine and 16 years in non-users, a difference that reached statistical significance among males ( $p<0.001$ ), but not among females ( $p=0.363$ ).

The prevalence of antisocial personality disorder was 15.4% among crack cocaine users (vs. 1.3% in non-users,  $p < 0.001$ ), but the difference lost significance in the model controlling for the use of snorted cocaine (OR 1.82, 95%CI 0.58-5.71,  $p = 0.302$ ).

**Table 2** - Violent and sexual behaviors associated with crack cocaine use (n=1,560).

Variables			Bivariate		Multivariate – model 1*		Multivariate – model 2**	
	Crack user (%)	Crack non-user (%)	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
<b>Violent behaviors</b>								
Episode of aggression	41.0	9.7	6.47 (3.35 - 12.53)	<0.001	4.45 (2.24 - 8.81)	<0.001	2.44 (1.10 - 5.41)	0.028
Knife possession	15.8	2.3	7.86 (3.09 - 20.00)	<0.001	3.81 (1.42 - 10.22)	0.008	2.02 (0.60 - 6.78)	0.254
Firearm possession	15.4	0.6	30.22 (10.17 - 89.81)	<0.001	14.94 (4.65 - 48.03)	<0.001	5.38 (1.17 - 24.79)	0.031
<b>Sexual behaviors</b>								
Previous sexual intercourse	100	90.76	***	0.998	***	0.999	***	0.998
Previous pregnancy	55.3	29.7	2.92 (1.53 - 5.60)	0.001	3.26 (1.63 - 6.49)	0.001	2.09 (0.96 - 4.55)	0.063
Did not use condom in last sexual intercourse	66.6	42.3	2.86 (1.44 - 5.56)	0.002	0.28 (0.14 - 0.55)	<0.001	2.41 (1.129 - 5.15)	0.023
Used alcohol before last sexual intercourse	39.5	15.9	3.44 (1.77 - 6.71)	<0.001	2.74 (1.38 - 5.41)	0.004	1.37 (0.63 - 2.99)	0.426
Has a regular sexual partner	65.8	74.0	0.68 (0.34 - 1.34)	0.262	0.93 (0.462 - 1.86)	0.834	0.93 (0.42 - 2.06)	0.865
History of forced sexual intercourse	9.5	3.6	2.85 (0.64 - 12.71)	0.170	3.68 (0.77 - 17.71)	0.104	2.40 (0.39 - 14.79)	0.347

\* Adjusted for sex and social class.

\*\* Adjusted for sex, social class, and lifetime use of powdered cocaine.

\*\*\* OR could not be calculated.

## DISCUSSION

Despite the low prevalence of lifetime use of crack cocaine, a strong association was observed in terms of violent behaviors and exposure to sexual risk behaviors. Results remained significant even after adjustment for the use of snorted cocaine, suggesting an increased severity associated with crack cocaine use. In our sample of young adults aged 18 to 24 years, 2.51% had already used crack cocaine at least once in their lifetime. Even though our prevalence rate was high, it is in agreement with the literature considering the same age group and geographic region. Data from SENAD / CEBRID indicate the use of crack in Life, age 18 to 24, in the southern region of Brazil of 2.1% (2). Moreover, the higher incidence observed among males and in individuals coming from more vulnerable social classes confirmed our expectations and previous reports (2, 6, 18).

### ***Violent behaviors***

Subjects who reported the use of crack cocaine showed a higher probability of being involved with an episode of aggression in the last month when compared with those who had never used the substance. In particular, crack cocaine users differed from non-users in relation to firearm possession (30-fold higher probability), even after adjustment for use of snorted cocaine. Other studies conducted with crack cocaine users have reported rates as high as 80% for criminal offenses, such as thefts and trafficking, and 40% for weapon possession (4, 6, 10). In fact, the literature describes this population, especially in the age group here assessed, as being exposed to a higher risk of homicide, as a result of their frequent involvement in thefts and debts to traffickers (31, 32). Therefore, the use of a population-based sample in the present study makes our data more representative of this phenomenon and underscores its relevance in the general population.

In our study, the presence of episodes of aggression among subjects with a history of crack cocaine use remained significant even after control for social class, sex, and lifetime use of snorted cocaine. A clear evidence of violent behaviors in this group is related to causes of deaths, e.g., drug-related murders and confrontation with the police, rather than as a result of drug use per se (33). Mortality among crack cocaine users is estimated at 20%, with homicides being the primary cause (8, 34). These data suggest the vulnerability of and increased risks faced by this population (35).



Despite the evidence of violence among crack cocaine users, it is important to emphasize that the causal chains leading to this phenomenon are still controversial in the literature, and the current study is unable to illuminate the association. According to some studies, the increased prevalence of violence observed among crack cocaine users when compared with snorted cocaine users could be a result of secondary variables, e.g., psychiatric comorbidities, multiple substance use, and sociodemographic characteristics (36). Notwithstanding, in a study conducted by Kessler et al. (9), crack cocaine users showed significantly higher rates of legal problems, such as theft and robbery (23%), and violence, such as threats or aggression (32%), even after control for possible confounders (including psychiatric comorbidities), in relation to crack cocaine non-users. Another relevant caveat for this finding is that violent behaviors were not observed, but reported, and this is a limitation of the population-based design.

A relevant comorbidity in the context of crack cocaine use, assessed in the present study, is the presence of antisocial personality disorder (37, 38). From this perspective, the illegal acts committed by crack cocaine users might not always be directly motivated by the drug (10). Precisely due to limited sample size, we decided not use ASPD as a control variable (i.e., a confounder). Facing this relevant limitation, we thought it would be more meaningful to explore the association of ASPD with use of crack cocaine. Furthermore, the causal nature of the relationship between these two variables is likely complex. ASPD might be a moderator, a mediator or a confounder of crack related outcomes. It might precede or be an epiphenomenon of drug abuse. The cross-sectional nature and limited size of this study precluded us from testing these hypotheses, and we limited the analyses to testing associations. Further work specifically designed to test the direction of this associations should be able to shed light on its nature.

Within this scenario, it is possible to assert that studies specifically designed to achieve a more detailed understanding of the causal chains regulating the relationships between violence and crack cocaine use are sorely in need. Violence may not only be a consequence of drug use, but it may also, when considered from a broader perspective, have an impact on subjects early exposed to violence and thus make the use of crack cocaine more attractive. This possibility becomes especially interesting when we think of early exposure to aggressive and violent events, combined with the deleterious effects of crack cocaine on inhibitory control functions,

could subsequently contribute to the replication of aggression externally (39). This hypothesis could actually explain at least in part the higher exposure to risk behaviors observed in these individuals as well as the higher mortality rates reported in the literature.

### ***Sexual behaviors***

The use of crack cocaine was associated with factors characterized by noxious effects on health, such as an earlier age at first sexual intercourse, the use of alcohol before sexual intercourse, non-use of condoms, and previous pregnancy. Not using condoms and previous pregnancy remained associated with crack cocaine use even after adjustment for variables such as social class, sex, and lifetime use of snorted cocaine. Having been pregnant/having impregnated someone and irregular use of condoms were 3-fold more likely among subjects reporting the use of crack cocaine. Data from Fiocruz (2013) indicate that more than a third of crack users in Brazil - 39.5% (95% CI: 35.5 to 43.5) reported not having used a condom in any of vaginal intercourse in the month prior to interview (14).

In agreement with our findings, a study conducted with female crack cocaine users in the city of Porto Alegre showed that 71.1% reported infrequent use of condoms, whereas 38.2% did not use condoms at all (13). Another study, also focusing on female users, reported high rates of infrequent condom use (49.3%), exchange of sex for the drug (17.8%), and prevalence of HIV infection (37.0%) (40). These findings seem to suggest that the crack cocaine culture imposes a higher degree of exposure to sexual risk behaviors on both female and male users (12, 41), even when compared with users of snorted cocaine.

The decision to assess individuals reporting lifetime use of crack cocaine rather than limiting selection to those diagnosed with dependence was the result of a more conservative approach to data, as our goal was to offer a broader view of the impact of crack cocaine use, beyond the most evident, well-known impairments. In this regard, a limitation of the present study is its reduced power to assess the specific impact of crack cocaine. For the same reason, it was not possible to assess the impact of crack cocaine-related [psychiatric] disorders, as this would result in an even smaller sample size.

Finally, because of the low prevalence of crack cocaine use in the general population, it was not possible to assess a wide spectrum of control variables. In this

sense, an important aspect that should be taken into consideration is the complexity of biopsychosocial variables associated with crack cocaine use. Not only this, cross-sectional studies have a very limited role in investigating causality, being unable to disentangle the temporal association between variables. Longitudinal studies assessing relevant at-risk populations are warranted in this respect. Moreover, the use of the ASSIST instrument to assess the use of crack cocaine may be debatable, and more complete, structured interviews are necessary. Notwithstanding, such an instrument would also be expected to underestimate the use of the drug, potentially introducing a conservative bias into the study.

## **CONCLUSION**

Lifetime use of crack cocaine is an important marker of several negative and maladaptive outcomes, including violent behaviors and unsafe sexual practices. Our findings demonstrate the social impact of the use of a drug with a relatively low prevalence but major effects on more vulnerable social groups. In particular, the data here reported underscore associations of crack cocaine use with risk behaviors, even in a conservative statistical model including the use of snorted cocaine. Longitudinal studies are warranted to more actively investigate the causal chains leading to the associations observed. However possible it is that crack cocaine is merely a marker of these behaviors, and not a causal factor, this may pose relevant issues for treatment planning.

## **CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare they have no conflict of interest in the matter.

## REFERENCES

1. Ribeiro M. Estudo de seguimento com usuários de crack: mortalidade durante cinco anos. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.
2. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil - 2005. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 2006.
3. R L, CS M, I P, Caetano R, Ribeiro M, Mitsuhiro S. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD II) - Consumo de Álcool no Brasil: Tendências entre 2006/2012 São Paulo: INPAD; 2013 [cited 2013 Dec 3]. Available from: <[http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD\\_ALCOOL\\_Resultados-Preliminares.pdf](http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD_ALCOOL_Resultados-Preliminares.pdf)>.
4. Ferri CP. Cocaína: padrão de consumo e fatores associados à procura de tratamento. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.
5. Nappo SA. Baqueros e Craquêros - Um estudo etnográfico sobre o consumo de cocaína na cidade de São Paulo. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.
6. Nappo SA, Galduróz JC, Noto AR. Uso do "crack" em São Paulo: fenômeno emergente? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1994;16:75-83.
7. Santos Cruz M, Andrade T, Bastos FI, Leal E, Bertoni N, Villar LM, et al. Key drug use, health and socio-economic characteristics of young crack users in two Brazilian cities. *Int J Drug Policy*. 2013;24(5):432-8.
8. Ribeiro M, Dunn J, Laranjeira R, Sesso R. High mortality among young crack cocaine users in Brazil: a 5-year follow-up study. *Addiction*. 2004;99(9):1133-5.
9. Paim Kessler FH, Barbosa Terra M, 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.
10. Guimarães CF, Santos DVV, Freitas RC, Araújo RB. Profile of crack users and factors related to criminality at the detoxication ward at Hospital Psiquiátrico São Pedro. 2008:101-8.

11. Inciardi JA, Surratt HL. Drug use, street crime, and sex-trading among cocaine-dependent women: implications for public health and criminal justice policy. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33(4):379-89.
12. Oliveira LG, Nappo SA. [Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use]. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):664-71.
13. Pieta MAM, Kessler F, Pechansky F, Von Diemen L, Inciardi J, Surratt H, et al. Doenças sexualmente transmissíveis em mulheres pobres usuárias de crack de Porto Alegre, Brasil. *Revista HCPA*. 2005;25.
14. Fiocruz. Estimativa do número de usuários de crack e/ou similares nas capitais do país. 2013 [cited 2013 Dec 18]. Available from: <[http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto\\_epidemiologico\\_17set.pdf](http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto_epidemiologico_17set.pdf)>.
15. de Azevedo RC, Botega NJ, Guimarães LA. Crack users, sexual behavior and risk of HIV infection. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(1):26-30.
16. UNIAD (Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro Rio de Janeiro: UNIAD; 2010 [cited 2013 Dec 3]. Available from: <<http://www.uniad.org.br/desenvolvimento/index.php/blogs/dependencia-quimica/5076-uso-de-estimulantes-e-medicamentos-e-crescente>>.
17. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. I Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil - 2001. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 2002.
18. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s545-57.
19. Jansen K, Ores LaC, Cardoso TeA, Lima RaC, Souza LD, Magalhães PV, et al. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *J Affect Disord*. 2011;130(1-2):328-33.
20. Ores LaC, Quevedo LeA, Jansen K, Carvalho AB, Cardoso TA, Souza LD, et al. [Suicide risk and health risk behavior among youth between the ages of 18 and 24 years: a descriptive study]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(2):305-12.

21. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(2):199-206.
22. Chow C, Vallance K, Stockwell T, Macdonald S, Martin G, Ivsins A, et al. Sexual identity and drug use harm among high-risk, active substance users. *Cult Health Sex.* 2013;15(3):311-26.
23. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:106-15.
24. de Azevedo Marques JM, Zuardi AW. Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(4):303-10.
25. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, Koeter MW, Allsop S, Auriacombe M, Barta C, et al. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction.* 2014;109(2):262-72.
26. Pondé MP, Freire AC, Mendonça MS. The prevalence of mental disorders in prisoners in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *J Forensic Sci.* 2011;56(3):679-82.
27. Souza LD, Maragalhoni TaC, Quincoses MT, Jansen K, Cruzeiro AL, Ores L, et al. [Psychological well-being of young people 18 to 24 years of age and associated factors]. *Cad Saude Publica.* 2012;28(6):1167-74.
28. Silva RA, Jansen K, Godoy RV, Souza LD, Horta BL, Pinheiro RT. [Prevalence of weapons possession and associated factors and involvement in physical aggression among adolescents 15 to 18 years of age: a population-based study]. *Cad Saude Publica.* 2009;25(12):2737-45.
29. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil 2008 [cited 2014 May 19]. Available from: <[http://www.abep.org/codigosguias/criterio\\_brasil\\_2008.pdf](http://www.abep.org/codigosguias/criterio_brasil_2008.pdf)>.
30. Cornish JW, O'Brien CP. Crack cocaine abuse: an epidemic with many public health consequences. *Annu Rev Public Health.* 1996;17:259-73.

31. Chesnais JC. A violência no Brasil: causas e recomendações políticas para a sua prevenção. *Ciênc Saúde Coletiva*. 1999;4(1):53-69.
32. Sant'Anna A, Aerts D, Lopes MJ. Homicídios entre adolescentes no Sul do Brasil: situação de vulnerabilidade segundo seus familiares. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(1):120-9.
33. Kessler F, Pechansky F. A psychiatric view on the crack phenomenon nowadays. *Revista de Psiquiatria RS*. 2008;30(2):96-8.
34. Dias AC, Araújo MR, Dunn J, Sesso RC, de Castro V, Laranjeira R. Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: a 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *J Subst Abuse Treat*. 2011;41(3):273-8.
35. Ferreira Filho OF, Turchi MD, Laranjeira R, Castelo A. Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. *Rev Saúde Pub*. 2003;37(6):751-9.
36. Vaughn MG, Fu Q, Perron BE, Bohnert AS, Howard MO. Is crack cocaine use associated with greater violence than powdered cocaine use? Results from a national sample. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(4):181-6.
37. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT, Investigators I. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*. 2008;103(2):284-93.
38. Falck RS, Wang J, Carlson RG, Eddy M, Siegal HA. The prevalence and correlates of depressive symptomatology among a community sample of crack-cocaine smokers. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(3):281-8.
39. Narvaez JC, Magalhães PV, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant'anna M, Gama CS, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry*. 2012;53(3):238-44.
40. von Diemen L, De Boni R, Kessler F, Benzano D, Pechansky F. Risk behaviors for HCV- and HIV-seroprevalence among female crack users in Porto Alegre, Brazil. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(3):185-91.
41. Maranda MJ, Han C, Rainone GA. Crack cocaine and sex. *J Psychoactive Drugs*. 2004;36(3):315-22.

5.3 ARTIGO PUBLICADO - NA COMPREHENSIVE PSYCHIATRY (IMPACT FACTOR 2.376)

**Title: Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population**

**Authors:** Joana CM Narvaez<sup>1,2</sup>; Karen Jansen<sup>3</sup>; Ricardo T Pinheiro<sup>3</sup>; Flávio Kapczinski<sup>1</sup>; Ricardo A Silva<sup>3</sup>; Flávio Pechansky<sup>2</sup>; Pedro V Magalhães<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Institute for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Graduate Program in Health and Behavior, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil.



**ABSTRACT**

**Objective:** To assess the association between lifetime crack cocaine use and psychiatric (post-traumatic stress disorder, current depression, current dysthymia, generalized anxiety disorder, panic disorder with agoraphobia, social phobia, as well as SRQ scores and suicide risk) and substance-use disorders (tobacco, alcohol, cannabis, cocaine, amphetamine, inhalants, sedatives, hallucinogens and opioids) in youth in the general population of the city of Pelotas, RS.

**Method:** This was a cross-sectional population-based study, involving 1560 participants between 18 and 24 years old. Lifetime substance use and abuse was investigated using the ASSIST inventory. Psychiatric comorbidities were assessed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview and symptoms of common mental disorders were evaluated with the Self-Reported Questionnaire (SRQ).

**Results:** The prevalence of lifetime crack cocaine use in the sample was 2.5%. Its use was associated with total SRQ scores and the presence of post-traumatic stress disorder, antisocial personality disorder and suicide risk in the final regression model. Tobacco, alcohol, cannabis, cocaine, amphetamine and cocaine dependence were also associated with lifetime use of crack cocaine.

**Discussion:** Youth with a history of crack cocaine use had a higher prevalence of psychiatric conditions such as post-traumatic stress disorder, as well as an increased risk of tobacco, alcohol, cannabis, cocaine, amphetamine and inhalant use and dependence.

**Keywords:** Crack Cocaine, Substance-use Related Disorders, Psychiatric Disorders, Population-based Studies.

## INTRODUCTION

The severity of the psychiatric symptoms and psychosocial disturbances associated with crack cocaine use have been demonstrated by several recent studies (1). The relationship between psychopathology and crack cocaine use is incredibly complex, and the presence of comorbidity between mental and substance-use disorders has been associated with a range of negative outcomes including relapse, suicide, and legal issues (2). Studies suggest that the disorders most commonly associated with crack cocaine use are antisocial personality disorder (ASPD), depression, post-traumatic stress disorder (PTSD) and suicide (1, 3).

Growing attention has also been paid to patients with substance abuse who have undiagnosed or untreated comorbidities (4). Studies have found that the presence of psychiatric comorbidities is associated with the severity of addiction (5), as individuals with comorbid substance use and PTSD are more likely to develop severe clinical outcomes, such as being HIV positive and being involved in legal issues (6-8). Such patients also tend to have more severe addictions and to relapse soon after treatment (9).

In general, individuals who report frequent crack use are polysubstance users or have a history of using other illegal substances, but who eventually began to smoke crack cocaine and adopted it as their drug of choice (10, 11). The most common substance dependence disorders observed in crack cocaine users are cocaine, alcohol and cannabis dependence (3). Polysubstance abuse is associated with worse physical health, an increased risk of dependence and overdose (12), greater exposure to AIDS (13), poor treatment results (14), as well as other social and mental health problems (15, 16).

Although some studies have found crack use to be related to the presence of infectious diseases such as HIV, data on the prevalence of psychiatric comorbidities in this population are extremely limited. There is a significant demand for such information (17), not least due to its relevance for the development of more effective treatment plans for patients with different presenting problems. Although population studies on the topic would also be of immeasurable importance due to their high validity and generalizability, such studies are even scarcer. Population studies would also be free of the biases inherent to clinical investigations, such as treatment-seeking biases. Therefore, the present study aimed to estimate the prevalence of

psychiatric comorbidities and other substance-use disorders associated with lifetime crack use in a population sample of youth in the city of Pelotas.

## **METHOD**

### *Participants*

Individuals aged between 18 and 24 years residing in urban Pelotas were recruited for this cross-sectional population study through systematic conglomerate sampling, conducted by the random selection of 89 of the 448 census tracts in the city. Pelotas is a city located in southern Rio Grande do Sul, Brazil. Considered one of the regional capitals of Brazil, is the third most populous city in the state. It is a city with a well-established culture of population studies. Brazil is a country with wide social disparities, and a population-based sample covering the entire social spectrum allows the detailed study of long-term consequences of various issues on health (18). Furthermore, compared with the state of Rio Grande do Sul, Pelotas over the years showed a progressive fall of GDP per capita (19), being more representative of other Brazilian regions (20). Sample size was calculated based on a study of risk factors for suicidal ideation conducted on participants in the same age as that assessed by the present study; however, the sample was increased by 30% to compensate for eventual losses and nonparticipation in the study, as well as to help control for confounding factors (21). Of the 1762 participants recruited, 11.6% refused to participate in the study. As such, the final sample consisted of 1560 individuals. The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Católica de Pelotas, an institution associated with the Brazilian National Committee for Ethics in Research (CONEP). Participants were only included in the study upon providing written consent by signing an informed consent form.

### *Instruments*

Lifetime psychoactive drug use was assessed using the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST), which was adapted to Brazilian Portuguese by Henrique et al. (22). The instrument has proved to be psychometrically adequate to screen for cocaine use. Questions regarding crack use were added to the original instrument, as has been done in other studies in the literature (23). Due to the low prevalence of crack cocaine abuse and dependence, lifetime crack use was the variable of interest in this study.

All participants were administered the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), a clinical interview based on DSM-IV and CID-10 criteria for the diagnosis of Axis I disorders (24). The same instrument was used to assess the presence of mood and anxiety disorders, suicide risk and ASPD. The MINI has been used extensively in Brazil (24). This version has also been used previously in this population (25). Interviewers were master's level psychologists and psychology undergraduates who were trained to use the MINI. Data quality was checked by the local research staff (KJ and RAS) (26). The Brazilian Portuguese version of the Self-Report Questionnaire (SRQ-20) was used to investigate the presence of common mental disorders (27).

A sociodemographic questionnaire was used to assess socioeconomic status according to the criteria established by the Brazilian Association of Research Companies (ABEP) (28). These criteria assess individuals' material possessions and the education level of the head of the family. The ABEP criteria were then used to classify patients as having a high (levels A, B or C) or low socioeconomic status (levels D and E).

### *Data Analysis*

The chi-square test was used to compare categorical variables, and multiple logistic regression was used to test associations with lifetime use of crack cocaine. Since the main limitation of the analyses presented is the relatively reduced number of individuals who ever used crack cocaine, we present three statistical models on the relation of crack cocaine use on the outcomes tested. The objective of this procedure is to balance the need to control for relevant confounders with the limited ability to develop realistic multivariate models related to relatively low sample size. The first model shows only bivariate odds ratios (OR); the second one showing results adjusted for sex and social class (high vs. low), which are strongly associated to crack cocaine use (29); and the third model adjusted for the same variables plus lifetime use of snorted cocaine. The rationale for showing this third model is the prevalence of polysubstance abuse in people who use crack cocaine; using snorted cocaine as a proxy of illicit substance use, we expected to be able to show a more conservative analysis (and possibly more specific) on the associations of crack cocaine use and outcomes (30).

## RESULTS

Participant demographic characteristics are displayed in Table 1. The prevalence of lifetime crack cocaine use in the sample was 2.51% (95%CI 1.79 – 3.41).

**Table 1** - Sociodemographic data of youth with and without lifetime crack cocaine use (n=1,560).

Sociodemographic variable	Lifetime crack use		p
	Yes (%)	No (%)	
Male	82.1	42.5	<0.001
Caucasian	59.0	74.0	0.04
Studied in the last 12 months	53.3	79.5	0,002
Worked in the last 12 months	69.2	66.0	0,677
Socioeconomic level A or B (high)	25.6	37.7	*
Socioeconomic level C	41.0	48.5	0,590
Socioeconomic level D or E (low)	33.4	13.8	0,003
Lifetime nasal cocaine use	84.6	6.1	<0.001

\*Reference category.

The use of crack cocaine was found to be associated with several psychiatric disorders. Even when regression models were adjusted for lifetime cocaine use, crack use was associated with the presence of common mental disorders (OR 2.83, 95%CI 1.31 - 6.10,  $p=0.008$ ), PTSD (OR 9.29, 95%CI 1.94 - 44.60,  $p=0.005$ ) and suicide risk (OR 3.03, 95%CI 1.22 - 7.50,  $p=0.017$ ) (Table 2). The data regarding the presence of psychiatric comorbidities in the sample are presented in Table 2. Crack use was also found to be related to lifetime use and dependence on psychotropic substances such as tobacco, alcohol, cocaine, amphetamine and inhalants (Table 3).

**Table 2** - Prevalence and association between crack use and psychiatric comorbidities.

Variables	Bivariate				Multivariate 1*		Multivariate 2**	
	Lifetime crack use		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Psychiatric Comorbidities	Yes (%)	No (%)						
Suicide Risk	28.2	8.0	4.53 (2.20 - 9.32)	<0.001	5.73 (2.65 – 12.36)	<0.001	3.03 (1.22 - 7.50)	0.017
Current Depression	23.1	12.2	2.16 (1.01 - 4.62)	0.047	2.99 (1.35 - 6.61)	0.007	1.32 (0.54 - 3.23)	0.548
Current Dysthymia	7.7	2.5	3.24 (0.96 - 10.99)	0.059	4.11 (1.15 – 14.78)	0.03	1.32 (0.32 - 5.48)	0.702
Generalized Anxiety Disorder	20.5	9.4	2.50 (1.13 - 5.54)	0.024	3.17 (1.39 - 7.25)	0.006	1.99 (0.76 - 5.17)	0.16
Panic Disorder with Agoraphobia	2.6	1.7	1.51 (0.2 - 11.40)	0.691	1.44 (0.18 – 11.63)	0.735	0.57 (0.06 - 5.421)	0.625
Current Social Phobia	5.1	4.0	1.31 (0.31 - 5.57)	0.713	1.82 (0.41 - 8.04)	0.433	0.75 (0.15 - 3.75)	0.724
Antisocial Personality Disorder	15.4	1.3	13.57 (5.12 - 36.00)	<0.001	10.29 (3.67 - 28.84)	<0.001	1.82 (0.58 - 5.71)	0.302
Current post-traumatic stress disorder	12.8	1.7	8.43 (3.05 - 23.27)	<0.001	16.01 (4.85 - 52.85)	<0.001	9.29 (1.94 - 44.60)	0.005
Common psychiatric disorders (SRQ)	21.1	46.2	3.20 (1.69 - 6.09)	<0.001	4.16 (2.12 - 8.17)	<0.001	2.83 (1.31 - 6.10)	0.008

\*Multivariate 1: controlled for the effects of gender and socioeconomic status.

\*\*Multivariate 2: controlled for the effect of sex, socioeconomic status and cocaine use.

**Table 3** - Association between crack use and the use and dependence on other psychoactive substances.

Substances	Use and Dependence on Psychoactive Substances										
	Lifetime use					Dependence					
	Bivariate					Bivariate				Multivariate*	
	Lifetime crack use		OR (95%CI)	P		Lifetime crack use		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Yes	No	Yes				No					
Tobacco	97.40%	43.30%	49.68 (6.80 - 362.80)	<0.001	74.40%	23.50%	9.42 (4.54 - 19.51)	<0.001	8.39 (3.97 - 17.73)	<0.001	
Alcohol	94.90%	81.20%	4.28 (1.03 - 17.87)	0.05	64.10%	25.80%	5.14 (2.64 - 9.98)	<0.001	4.08 (2.07 - 8.02)	<0.001	
Cannabis	94.90%	16.20%	95.97 (22.98 - 400.81)	<0.001	48.70%	3.20%	28.44 (14.27 - 56.67)	<0.001	19.16 (9.31 - 39.41)	<0.001	
Cocaine	84.60%	6.10%	85.13 (34.78 - 208.35)	<0.001	30.80%	1.20%	36.99 (16.23 - 84.29)	<0.001	20.82 (8.66 - 50.07)	<0.001	
Amphetamine	25.60%	5.90%	5.46 (2.58 - 11.56)	<0.001	12.80%	0.50%	27.72 (8.62 - 89.13)	<0.001	37.85 (10.17 - 140.83)	<0.001	
Inhalants	56.40%	3.90%	31.96 (16.12 - 63.36)	<0.001	5.10%	0.10%	81.89 (7.26 - 923.26)	<0.001	81.62 (5.42 - 1228.46)	<0.001	
Sedatives	30.80%	6.60%	6.29 (3.10 - 12.80)	<0.001	0.00%	2.00%	**		**		
Hallucinogens	5.10%	1.70%	3.10 (0.71 - 13.54)	0.13	0.00%	0.10%	**		**		
Opioids	5.10%	0.50%	11.65 (2.34 - 58.00)	0.02	0.00%	0.10%	**		**		
Other Drugs	0.03	0.00	6.62 (0.78 - 56.37)	0.08	0.00	0.00	**		**		
Other Illicit Substances					0,56	0,06	20,75 (10,64 - 40,48)	<0.001			

\*Multivariate: controlled for the effects of gender and socioeconomic status.

\*\* OR could not be calculated.

## DISCUSSION

Lifetime crack use is associated with complex levels of psychopathology in the general population. The comorbidities most frequently associated with crack use were PTSD and suicide risk. Lifetime crack use was also found to increase the probability of dependence on other illicit substances by a factor of 20. These results were significant even when calculations were adjusted for nasal cocaine use, underscoring the severity of the psychological impact of crack use.

In the present sample, 2.51% of individuals had used crack at least once by the age of 18 to 24 years. This rate is significantly higher than that calculated by the most recent household survey on the use of psychotropic drugs in Brazil (2005), which estimated the national prevalence of lifetime crack use to be approximately 0.7% (31). However, a closer look at the results of this survey reveals that, when only 18 to 24-year-olds in Southern Brazil are considered, the prevalence of lifetime crack use was estimated to be 2.1% (31). These results are more similar to those obtained in the present sample.

Our results regarding the relationship between crack use and psychiatric disorders corroborate the findings of other studies conducted on clinical samples (2, 32). Subjects with prior crack use were eight times more likely to present with PTSD than individuals who had never used the drug. The presence of comorbid PTSD and crack use has been found to be associated with more severe clinical outcomes (6-8). These findings suggested that individuals with a history of crack use may have had more traumatic experiences, since PTSD was more prevalent among these individuals even when controlling for the use of snorted cocaine. However, it is important to note that not all studies in the literature have identified a relationship between PTSD symptoms and crack/cocaine use. A study conducted by Tull and colleagues (33), for instance, found no evidence of an association between these two variables, but did report a more consistent relationship between PTSD symptoms and substances with anxiolytic and depressant effects. According to these findings, individuals with PTSD may actually avoid crack use, since the drug may aggravate the hypervigilance symptoms associated with the disorder (33).

The relationship between PTSD and substance use may work in two ways. In some cases, PTSD may precede substance use habits, which may be acquired in an attempt to self-medicate (34) - to reduce the emotional symptoms caused by the traumatic experiences. However, since substance use increases the likelihood of



exposure to traumatic situations, it is also possible that the onset of PTSD symptoms may come after substance use habits are acquired (35). Regardless of the order of onset of these conditions, PTSD and substance use may eventually form a reinforcement chain, perpetuating a cycle of retraumatization (36). The presence of PTSD symptoms may have an impact on drug use patterns, as it may lead individuals to transition from using drugs in search of positive reinforcement (sensations that result from the use of the drug) to relying on them for negative reinforcement, or the relief of PTSD symptoms (33, 37).

In the present sample, individuals who reported lifetime crack use also had an increased suicide risk. The association between these two variables remained significant even controlling for gender, socioeconomic status and lifetime cocaine use. Substance use is a known contributing factor for suicide risk (38-41). Review studies show that suicide in substance users has been associated among other things to increased impulsivity (42). Possibly this effect of cocaine is mediated by frontal lobe impairment (43). Studies estimate the prevalence of suicide risk among alcohol, cannabis and crack/cocaine users to be approximately 28.6% (44). A study conducted by Zubaran et al. (45) also found an association between hopelessness and suicidal tendencies with symptoms of depression and the presence of other psychiatric comorbidities in crack users. As such, crack use has been suggested to be predictive of suicide attempts (46). In cocaine-dependent patients, the presence of PTSD has also been found to be associated with a higher likelihood of suicide attempts (47).

In the present sample, individuals with a history of crack use were also more likely to present with generalized anxiety disorder, current depression and current dysthymia. Scores on the SRQ scale, which assesses symptoms of depression, anxiety and somatoform disorder, were also found to be higher among individuals with a history of crack use, even after controlling for gender, socioeconomic status and lifetime cocaine use. Both Brazilian and international studies have found depression and anxiety disorders to be the most prevalent mental disorders in crack/cocaine users (48, 49). Psychiatric conditions tend to present with greater severity in these patients, as there appears to be a positive correlation between anxiety and depression symptoms, and the severity of the substance dependence (5). More specifically, individuals with more frequent substance use are more likely to

experience depression symptoms (50, 51). The literature has also uncovered an association between anxiety and impaired emotion regulation in crack users (52).

However, in the present study, when analyses were controlled for lifetime cocaine use, the association between anxiety, mood disorders and crack use was no longer statistically significant. The only result which remained significant even after controlling for this variable was the association between SRQ scores and crack use. This may have been caused by a lack of power in the sample or by the role of cocaine use as a confounder. The association between psychiatric symptoms and drug use was to be expected, as the stimulant properties of both crack and cocaine may compel individuals to use these drugs in an attempt to counter symptoms of depression, in spite of the fact that, in the long term, drug use may actually aggravate these symptoms (53). The same may occur in patients with anxiety symptoms, which may be worsened by stimulant use. This is particularly worrisome in the case of crack, which tends to cause hypervigilance and paranoia, especially during craving.

The present sample was also found to display high rates of ASPD (50, 54). There is evidence to suggest that the prevalence of ASPD is higher in crack users (25%) than in individuals with nasal cocaine use (9%) and in non-users of cocaine (9%) (1). Therefore, crack use appears to be associated with a complex pattern of substance abuse and psychiatric comorbidities.

Although the present results revealed a number of associations between crack use and other psychiatric comorbidities, they did not identify the causal links between these factors. One plausible hypothesis for this association is that substance use and other disorders have similar predisposing factors, such as childhood trauma (53). It is also possible that substance use may lead to biopsychosocial alterations which, in turn, could cause mental disorders (55). A third explanation for the present findings involves the idea of drug use as form of self-medication to alleviate the symptoms of a preexisting disorder (34). A more thorough investigation of these hypotheses is required, since each could have different repercussions on treatment planning, and lead to the development of treatment strategies with either the psychiatric disorder or the substance use as a main focus. As such, longitudinal studies must be conducted so as to elucidate the order of onset of mental and substance-use disorders in patients who present with both conditions.

Over half the subjects with a history of crack use in the present sample had dependence or abuse disorders involving other illicit substances. These findings

suggested that individuals with lifetime crack use are 21 times more likely to use other illicit substances than those without such a history. The most common substances used concomitantly with crack were tobacco, alcohol, cannabis, cocaine, amphetamine and inhalants, in descending order of frequency. Previous studies have suggested that most crack users have a history of drug use and tend to present with polysubstance abuse (1, 56). The simultaneous use of multiple drugs may have especially negative consequences (57), leading to worse physical, mental and social health (12, 13, 15, 16), lower treatment effectiveness (14) and a higher number of suicide attempts (58).

Individuals with a history of crack use are approximately 50 times more likely to smoke tobacco and 9 times more likely to be tobacco-dependent than the general population. The comorbid use of these two substances is very frequent, since, according to drug users, cigarette ashes may be used to produce the combustion flame in crack pipes. The present results also showed that crack users were four times more likely to report lifetime alcohol use and five times more likely to be dependent on this substance than non-crack users.

Interesting results were also obtained with regard to cannabis use. A total of 94.9% of crack users in the present sample reported lifetime cannabis use, as compared to 16.2% of non-crack users. Cannabis use may either precede or occur concomitantly with crack use. Individuals with a history of crack use were also 28.44 times more likely to develop cannabis dependence than the general population. This rate is alarmingly high, given that the estimated prevalence of cannabis dependence in the general population is estimated to be 9.2 to 9.7% (31, 59). Further studies are required to assess whether cannabis use is predictive of future crack use, or if cannabis tends to be used simultaneously with crack due to its ability to attenuate the paranoia and agitation caused by the latter drug. According to the II Brazilian National Survey of Alcohol and Drug use (LENAD), approximately 70% of cocaine users also make use of cannabis (60).

In the present sample, the rates of both lifetime use (8.1%) and dependence on cocaine (22.8%) were higher than those reported in the literature, which estimates the prevalence of cocaine dependence in the general population to be 16.7% (59). These rates remain higher than those reported in previous studies even when accounting for the fact that the prevalence of crack use in Southern Brazil is higher than the national average (3.1%) (31). A total of 84.6% of crack users in the present

sample reported lifetime cocaine use. This percentage was significantly higher than that obtained for non-crack users. These results suggested that crack users were 85 times more likely to have used cocaine than the remainder of the sample. The rates of lifetime opiate, sedative and hallucinogen use among crack users were 11, 6 and 3 times higher than those found in the general population. However, the prevalence of dependence on these substances among crack users was extremely low, probably because crack has a stronger stimulant effect and is more likely to cause dependence than the aforementioned substances.

The present results suggest that some drugs may be more likely to cause dependence in individuals with a history of crack use, as these individuals are 20 times higher to have a substance dependence disorder, save for sedative, hallucinogens and opiate dependence, which the present study had insufficient power to investigate.

The history of comorbidities implies different outcomes in terms of treatment, where the focus can be a psychiatric illness or the effects leveraged by the simultaneous use of multiple substances. In this sense, studies highlight the impact of psychiatric comorbidity and other substances in the treatment retention (3, 61). Comorbidities require adjustments in treatment, in terms of a plan that fits the specific demands of the user. Treatment of the associated comorbidity has been shown to allow a better prognosis (62). One possible strategy to encompass the complexity and diversity of areas that are involved in the meeting of crack addiction with other drugs and other psychiatric disorders, is the organization of multidisciplinary support services and offering different modalities with psychological, biological and socio – cultural focus. The approach should include the family, initially targeted to the most serious problems associated with dependents such as psychiatric problems (63).

The goal of the present study was to assess the impact of crack use on young adults. However, the results focused on individuals who reported lifetime crack use rather than those diagnosed with crack dependence. Although lifetime use and abuse of crack may have different effects on users, only patients reporting the former could be studied in the present sample. Some additional limitations also preclude the exclusive assessment of the impact of crack use, such as the fact that the use of this substance is often associated with lifetime cocaine use. Nevertheless, it could be argued that including only patients that exclusively used crack cocaine would be a limitation in terms of external validity of the findings given the high prevalence of

polysubstance use in this population. Lastly, the fact that the association between crack cocaine use and disorders such as depression, anxiety and ASPD was no longer significant after controlling for cocaine use may reflect a lack of power in the present study to detect more subtle associations between the aforementioned variables.

## **CONCLUSION**

The present study found that young crack cocaine users have a high rate of psychiatric and substance abuse comorbidities. These data underscore the impact of crack cocaine use in populations of young adults, and reveal the strength of associations between this drug and psychiatric conditions such as PTSD and suicide attempts, as well as the likelihood of using and being dependent on other substances, such as tobacco, alcohol, cannabis, amphetamines and inhalants, even when controlling for nasal cocaine use.

The high prevalence of mental disorders in patients with a history of crack cocaine use also calls attention to the health needs of these individuals, who would greatly benefit from health services tailored to attend to these individuals' complex psychiatric conditions. Future studies are required to assess the causal chain between crack cocaine use, psychiatric conditions, and the increased vulnerability of crack cocaine users to other substance-abuse disorders. Such investigations would allow for the development of better designed and more effective treatments for these populations.

## REFERENCES

1. Paim Kessler FH, Barbosa Terra M, 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.
2. Tull MT, Trotman A, Duplinsky MS, Reynolds EK, Daughters SB, Potenza MN, et al. The effect of posttraumatic stress disorder on risk-taking propensity among crack/cocaine users in residential substance abuse treatment. *Depress Anxiety.* 2009;26(12):1158-64.
3. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: an exploratory study with practical implications. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(7):503-7.
4. Havassy BE, Alvidrez J, Owen KK. Comparisons of patients with comorbid psychiatric and substance use disorders: implications for treatment and service delivery. *Am J Psychiatry.* 2004;161(1):139-45.
5. Magrinelli M. Padrões de consumo e motivação para a mudança em dependentes de cocaína. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2003.
6. Hoff RA, Beam-Goulet J, Rosenheck RA. Mental disorder as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in a sample of veterans. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(9):556-60.
7. Najavits LM, Harned MS, Gallop RJ, Butler SF, Barber JP, Thase ME, et al. Six-month treatment outcomes of cocaine-dependent patients with and without PTSD in a multisite national trial. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007;68(3):353-61.
8. Salgado DM, Quinlan KJ, Zlotnick C. The relationship of lifetime polysubstance dependence to trauma exposure, symptomatology, and psychosocial functioning in incarcerated women with comorbid PTSD and substance use disorder. *J Trauma Dissociation.* 2007;8(2):9-26.
9. Ouimette P, Coolhart D, Funderburk JS, Wade M, Brown PJ. Precipitants of first substance use in recently abstinent substance use disorder patients with PTSD. *Addict Behav.* 2007;32(8):1719-27.
10. Ribeiro M. Estudo de seguimento com usuários de crack: mortalidade durante cinco anos. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

11. Narvaez JC, Magalhães PV, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant'anna M, Gama CS, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry*. 2012;53(3):238-44.
12. Risser D, Schneider B. Drug-related deaths between 1985 and 1992 examined at the Institute of Forensic Medicine in Vienna, Austria. *Addiction*. 1994;89(7):851-7.
13. Darke S, Swift W, Hall W, Ross M. Predictors of injecting and injecting risk-taking behaviour among methadone-maintenance clients. *Addiction*. 1994;89(3):311-6.
14. Downey KK, Helmus TC, Schuster CR. Treatment of heroin-dependent poly-drug abusers with contingency management and buprenorphine maintenance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2000;8(2):176-84.
15. Kendall JC, Sherman MF, Bigelow GE. Psychiatric symptoms in polysubstance abusers: relationship to race, sex, and age. *Addict Behav*. 1995;20(5):685-90.
16. Schensul JJ, Convey M, Burkholder G. Challenges in measuring concurrency, agency and intentionality in polydrug research. *Addict Behav*. 2005;30(3):571-4.
17. 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.
18. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):237-42.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso e utilização de serviços de saúde. PNAD 1998 Rio de Janeiro 2002 [cited 2014 Apr 28]. Available from: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pibmunicipios/2002/tab01.pdf>>.
20. Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Araújo CL, Gigante DP, Menezes AM, et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 3:S371-80.
21. Jansen K, Ores LaC, Cardoso TeA, Lima RaC, Souza LD, Magalhães PV, et al. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *J Affect Disord*. 2011;130(1-2):328-33.

22. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(2):199-206.
23. Chow C, Vallance K, Stockwell T, Macdonald S, Martin G, Ivsins A, et al. Sexual identity and drug use harm among high-risk, active substance users. *Cult Health Sex.* 2013;15(3):311-26.
24. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:106-15.
25. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, Koeter MW, Allsop S, Auriacombe M, Barta C, et al. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction.* 2014;109(2):262-72.
26. Souza LD, Maragalhoni TaC, Quincoses MT, Jansen K, Cruzeiro AL, Ores L, et al. [Psychological well-being of young people 18 to 24 years of age and associated factors]. *Cad Saude Publica.* 2012;28(6):1167-74.
27. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. *Br J Psychiatry.* 1986;148:23-6.
28. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil 2008 [cited 2014 May 19]. Available from: <[http://www.abep.org/codigosguias/criterio\\_brasil\\_2008.pdf](http://www.abep.org/codigosguias/criterio_brasil_2008.pdf)>.
29. Cornish JW, O'Brien CP. Crack cocaine abuse: an epidemic with many public health consequences. *Annu Rev Public Health.* 1996;17:259-73.
30. Narvaez JC, Jansen K, Pinheiro RT, Kapczinski F, Silva RA, Pechansky F, et al. Violent and sexual behaviors and lifetime use of crack cocaine: a population-based study in Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014.
31. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil - 2005. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 2006.



32. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
33. Tull MT, Gratz KL, Aklon WM, Ljuej CW. A preliminary examination of the relationships between posttraumatic stress symptoms and crack/cocaine, heroin, and alcohol dependence. *J Anxiety Disord*. 2010;24(1):55-62.
34. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985;142(11):1259-64.
35. Fullilove MT, Lown A, Fullilove RB. Crack `hos and skeezers: Traumatic experiences of woman crack users. *The Journal of Sex Research*. 1992;29:275-87.
36. Boyd CJ, Mieczkowski T. Drug use, health, family and social support in "crack" cocaine users. *Addict Behav*. 1990;15(5):481-5.
37. Waldrop AE, Back SE, Verduin ML, Brady KT. Triggers for cocaine and alcohol use in the presence and absence of posttraumatic stress disorder. *Addict Behav*. 2007;32(3):634-9.
38. Roy A. Childhood trauma and impulsivity. Possible relevance to suicidal behavior. *Arch Suicide Res*. 2005;9(2):147-51.
39. Cuomo C, Sarchiapone M, Giannantonio MD, Mancini M, Roy A. Aggression, impulsivity, personality traits, and childhood trauma of prisoners with substance abuse and addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(3):339-45.
40. Wojnar M, Ilgen MA, Jakubczyk A, Wnorowska A, Klimkiewicz A, Brower KJ. Impulsive suicide attempts predict post-treatment relapse in alcohol-dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2008;97(3):268-75.
41. Braquehais MD, Oquendo MA, Baca-García E, Sher L. Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Compr Psychiatry*. 2010;51(2):121-9.
42. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(10):819-28.
43. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;146(4):373-90.

44. Hess RB, Almeida RMM, Moraes AL. Comorbidades psiquiátricas em dependentes químicos em abstinência em ambiente protegido. *Estudos de Psicologia*. 2012;17(1):171-8.
45. Zubarán C, Foresti K, Thorell MR, Franceschini P, Homero W. Depressive symptoms in crack and inhalant users in Southern Brazil. *J Ethn Subst Abuse*. 2010;9(3):221-36.
46. Kelly TM, Cornelius JR, Lynch KG. Psychiatric and substance use disorders as risk factors for attempted suicide among adolescents: a case control study. *Suicide Life Threat Behav*. 2002;32(3):301-12.
47. Najavits LM, Weiss RD, Shaw SR. A clinical profile of women with posttraumatic stress disorder and substance dependence. *Psychol Addict Behav*. 1999;13:98-104.
48. Watkins KE, Hunter SB, Wenzel SL, Tu W, Paddock SM, Griffin A, et al. Prevalence and characteristics of clients with co-occurring disorders in outpatient substance abuse treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2004;30(4):749-64.
49. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s545-57.
50. Falck RS, Wang J, Carlson RG, Eddy M, Siegal HA. The prevalence and correlates of depressive symptomatology among a community sample of crack-cocaine smokers. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(3):281-8.
51. Latkin C, Davey-Rothwell M, Yang JY, Crawford N. The relationship between drug user stigma and depression among inner-city drug users in Baltimore, MD. *J Urban Health*. 2013;90(1):147-56.
52. McDermott MJ, Tull MT, Gratz KL, Daughters SB, Lejuez CW. The role of anxiety sensitivity and difficulties in emotion regulation in posttraumatic stress disorder among crack/cocaine dependent patients in residential substance abuse treatment. *J Anxiety Disord*. 2009;23(5):591-9.
53. Hadland SE, Marshall BD, Kerr T, Qi J, Montaner JS, Wood E. Depressive symptoms and patterns of drug use among street youth. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):585-90.
54. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT, Investigators I. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*. 2008;103(2):284-93.

55. Goodman E, Capitman J. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. *Pediatrics*. 2000;106(4):748-55.
56. Ferri CP. *Cocaína: padrão de consumo e fatores associados à procura de tratamento*. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.
57. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction*. 2003;98(1):7-22.
58. Martinotti G, Carli V, Tedeschi D, Di Giannantonio M, Roy A, Janiri L, et al. Mono- and polysubstance dependent subjects differ on social factors, childhood trauma, personality, suicidal behaviour, and comorbid Axis I diagnoses. *Addict Behav*. 2009;34(9):790-3.
59. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 1994;2:244-68.
60. R L, CS M, I P, Caetano R, Ribeiro M, Mitsuhiro S. *II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD II) - Consumo de Álcool no Brasil: Tendências entre 2006/2012* São Paulo: INPAD; 2013 [cited 2013 Dec 3]. Available from: <[http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD\\_ALCOOL\\_Resultados-Preliminares.pdf](http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD_ALCOOL_Resultados-Preliminares.pdf)>.
61. Sterling RC, Gottheil E, Weinstein SP, Shannon DM. Psychiatric symptomatology in crack cocaine abusers. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(10):564-9.
62. Cruz RM, Vargens RW, Ramôa ML. Crack. Unidade 10 - Uma abordagem multidisciplinar. In: *Prevenção ao uso indevido de drogas: Capacitação para Conselheiros e Lideranças Comunitárias* Brasília: Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas - SENAD.; 2011 [cited 2014 Apr 25]. 4ª ed. Available from: <[http://www.uniad.org.br/desenvolvimento/images/stories/livros/livro\\_completoiv\\_oficial%20copia.pdf#page=193](http://www.uniad.org.br/desenvolvimento/images/stories/livros/livro_completoiv_oficial%20copia.pdf#page=193)>.
63. Kessler F, Pechansky F. A psychiatric view on the crack phenomenon nowadays. *Revista de Psiquiatria RS*. 2008;30(2):96-8.

5.4 ARTIGO PUBLICADO - NA NEUROSCIENSE LETTER (IMPACT FACTOR 2.026)

**Title: Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders**

**Authors:** Joana CM Narvaez<sup>1,2,3,4</sup>; Pedro V Magalhães<sup>1,2</sup>; Gabriel R Fries<sup>1,5</sup>; Gabriela D Colpo<sup>1,6</sup>; Letícia S Czepielewski<sup>1</sup>; Priscila Vianna<sup>7</sup>; José Artur Bogo Chies<sup>7</sup>; Adriane Rosa<sup>1,4</sup>; Lisia Von Diemen<sup>2,3</sup>; Eduard Vieta<sup>4</sup>; Flávio Pechansky<sup>2,3</sup>; Flávio Kapczinski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Bipolar Disorders Program & INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Postgraduate Program in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup> Centro Universitário Unilasalle, Victor Barreto 2288, Canoas, RS

<sup>5</sup> Postgraduate Program in Biological Sciences: Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>6</sup> Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>7</sup> Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

**ABSTRACT**

**Background:** A growing body of evidence suggests that crack cocaine misuse has widespread systemic and cognitive consequences, but little attention has been given to its systemic pathophysiology. We report here changes in inflammation markers, oxidative damage and brain derived neurotrophic factor in a sample of outpatients with crack cocaine use disorders.

**Methods:** Fifty-three outpatients were recruited for this cross-sectional study and matched with fifty control subjects. The focus of this report is in between group differences in cytokines, oxidative damage and brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

**Results:** Crack cocaine use was associated with higher BDNF levels when compared to controls, present only in those who used crack cocaine in the last month. Patients also had higher circulating levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-10 when compared to controls. There were no significant differences in oxidative damage between patients and controls.

**Conclusions:** These results represent a first demonstration that crack cocaine use disorders entail an activation of the reward, immune and inflammatory systems.

**Keywords:** crack cocaine, inflammation markers, oxidative damage, brain derived neurotrophic factor.

## INTRODUCTION

Crack cocaine use affects several human organ systems (1). Despite its known toxicity, little attention has been given to central and peripheral alterations associated with crack cocaine use. Drugs of abuse have been reported to increase allostatic load (2) via chronic exposure to stress (3). Biomarkers of allostatic load include neurotrophins, oxidative stress parameters and inflammatory cytokines, among others (4, 5). Cognitive and systemic alterations give support for the hypothesis drugs of abuse can induce toxicity via multiple mechanisms. We put forth the notion that allostatic load is associated with systemic toxicity and changes in peripherally measured biomarkers (6-9).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most widely distributed neurotrophic factor in the central nervous system. It modulates synaptic functions, establishes connections between neurons and induces neuronal maturation, growth and integrity (10). BDNF is also involved in external stimuli-dependent processes (11, 12). Although the role for BDNF signaling in physiological processes is well established, its involvement in drug addiction is a more recent discovery. There are few studies that evaluate the levels of BDNF in drug users, but studies in animal models have shown that the expression of this neurotrophin is changed in the brain after administration of drugs of abuse (13). Stimulants, such as amphetamine and cocaine, increase dendritic spines and the complexity of dopaminergic neurons in the nucleus accumbens (NAc), ventral tegmental area (VTA) and pyramidal neurons (14). Furthermore, they can cause permanent changes in dopamine levels and alterations in BDNF and tyrosine hydroxylase expression. This implicates BDNF and dopamine in drug-induced long-term neuroadaptations (15, 16). Studies have shown that BDNF mRNA and protein are differentially regulated in the different phases of addiction. Acute exposure to cocaine results in increased BDNF expression in distinct areas of brain as a result of a transient increase in pCREB (16). Chronic administration of stimulants increases BDNF levels in brain areas, altering neuronal plasticity and brain circuitry (17-19).

Recent studies have also demonstrated that cocaine induces oxidative stress in organs such as liver, heart and brain (20-22). The extant evidence suggests that the administration of cocaine increases levels of dopamine and its metabolites, resulting in an exacerbated production of reactive oxygen species (ROS) (23, 24). Oxidative stress also promotes inflammation (25), also associated with cocaine

misuse (26, 27). Cocaine also stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, leading to changes in cytokines levels (28-30). Also of note, immune system dysregulation seems to predict HIV infections. Indeed, a recent report showed that there is a strong correlation between drug misuse, particularly among subjects with intravenous drug users, and HIV/AIDS infections (31). Assessing peripheral cytokines levels in cocaine dependent individuals, Fox et al. (32) found an increase in pro-inflammatory TNF- $\alpha$  in subjects exposed to stress imagery compared to those who were exposed to relaxing imagery, and also showed decreased basal anti-inflammatory cytokines (32). The investigation of peripheral markers is important for a better understanding of the pathophysiological burden associated with crack cocaine use. Moreover, the concomitant assessment of neurotrophic factors, oxidative stress parameters and inflammatory markers has been previously reported as a form of systemic toxicity associated with psychiatric disorders (8). We build upon this concept here in an attempt to identify specifically impaired pathways and systems that may point to novel and interesting research avenues. Abuse of inhaled cocaine has been associated with peripheral brain injury markers (33), but this has not yet been addressed specifically regarding crack cocaine. In this preliminary case control study we set out to identify relevant systemic alterations in people with crack cocaine use disorders that were currently undergoing outpatient treatment in Brazil.

## **METHODS**

Fifty-three outpatients with a primary diagnosis of crack cocaine abuse or dependence were recruited for this study. Patients were excluded if they had used any substance on the day of the interview (to exclude any acute intoxication induced by the substance) or refused to provide informed consent. Patients that had not used any substance for at least one month were considered in abstinence. A standardized protocol was used to assess sociodemographic variables. To confirm the substance use disorder diagnosis and Axis-I comorbidities, an interview based on the Structured Clinical Interview for the DSM-IV was conducted by trained psychiatrists. The subjects were patients in a voluntary treatment program of crack cocaine use disorders in a Red Cross outpatient facility of Porto Alegre, Brazil, a non-governmental worldwide organization. The treatment program has no cost to the

patient, and includes clinical consultations, support groups and psychoeducation, according to the patient's needs (34).

Fifty subjects with no psychiatric diagnosis and no substance abuse who manifested interest in participating in the study formed the healthy control group based on a clinical interview. They were frequency matched to patients for age and sex. The local Ethics Committee approved the study, and informed consent was obtained from all participants.

#### *Blood Withdrawal*

Blood was withdrawn without anticoagulant from all patients and healthy controls in the morning, and kept refrigerated until its centrifugation. Serum was separated within 2 hours by centrifugation at 4000 x g at 4°C. The supernatant was stored at -80 °C until the assay.

#### *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*

BDNF levels were determined by sandwich-ELISA using monoclonal antibodies specific for BDNF (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota), according to the manufacturer's instructions.

#### *Oxidative Stress*

Levels of lipid peroxidation were measured using the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) method described by Wills (35), and data were expressed as nmol/mL. The oxidative damage to proteins was measured by the determination of carbonyl groups (protein carbonyl content; PCC) based on the reaction with dinitrophenylhydrazine (DNPH) (36).

#### *Inflammatory Markers*

The concentration of serum cytokines was determined by flow cytometry using the BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Human Inflammatory Cytokine Kit (BD Biosciences, San Diego, CA), according to the manufacturer's instructions. The CBA kit employed here allows for the discrimination of the following cytokines: interleukin 12p70 (IL-12p70), interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), interleukin 1β (IL-1β), interleukin 8 (IL-8) and tumor necrosis factor α (TNF-α). We were able to include for



this study of inflammatory markers 37 patients with crack/cocaine abuse and 27 controls, due to technical issues.

### *Statistical Analyses*

Analysis of variance was used to verify between-group differences in BDNF serum levels. We further report Hedge's  $g$  as a measure of effect size. Cytokine and oxidative damage data (all interleukins, PCC and TBARS) were skewed and could not be usefully transformed for parametric analysis. We thus report data on these variables as medians and interquartile ranges; the non-parametric Mann-Whitney test was used to compare between-group differences.

## **RESULTS**

Table 1 displays demographic and clinical characteristics of the sample. Crack cocaine use was associated with higher BDNF levels when compared to controls ( $n=103$ ,  $F(1)=4.87$ ,  $p=0.030$ ) (Figure 1), with a moderate effect size (Hedge's  $G=0.43$ ). A further post-hoc analysis suggested that this effect was present only in those who used crack cocaine in the last month ( $n=43$ ;  $p=0.048$ ), as opposed to those who were abstinent ( $n=10$ ,  $p=0.694$ ). Patients had higher circulating levels of IL-1 $\beta$  ( $Z=2.18$ ,  $p=0.029$ ), TNF- $\alpha$  ( $Z=2.22$ ,  $p=0.026$ ) and IL-10 ( $Z=1.99$ ,  $p=0.047$ ) when compared to controls (Table 2). Moreover, cytokines were not associated with a current clinical illness, psychiatric comorbidities, having no periods of abstinence or heavy use ( $p>0.05$  for all) in patients. IL-8 levels were higher in those with a comorbidity with other drugs of abuse ( $p=0.035$ ) and IL-12p70 was associated with daily use ( $p=0.049$ ). Three patients were HIV positive; removing these cases from analysis did not change nominal significance levels (not shown).

Finally, there were no significant differences in oxidative damage between patients and controls ( $n=103$ ), either in lipid ( $Z=0.62$ ,  $p=0.53$ ) or protein damage ( $Z=0.70$ ,  $p=0.48$ ).

Furthermore, although patients typically used other substances, current use of tobacco, alcohol and other illicit drugs (see Table 1) were not associated with a difference in BDNF or interleukin levels ( $p>0.05$  for all comparisons, data available upon request).

**Table 1** - Distributions of demographic and clinical characteristics in crack cocaine users (n=103).

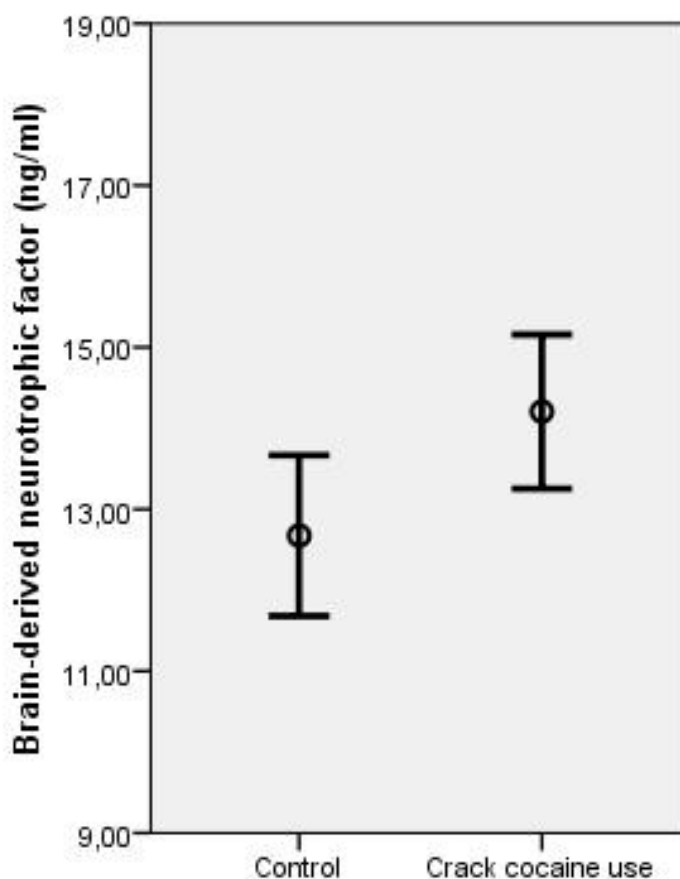
Characteristic	Crack cocaine use (N=53)	Healthy control (N=50)	<i>P</i>
Age	30.4 ± 8.2	33.2 ± 10.0	0.124
Women	10%	13%	0.733
Education			
High school or higher	39%	71.2%	0.007
Occupation			
Working/studying	40%	97.9%	<0.001
Not working	56%	2.1%	
Housewife	1%	0	
On welfare	2%	0	
Age at onset			
Any substance	13.6±2.9		
Crack cocaine	24.2±6.5		
Crack cocaine use			
Days since last use	3 (1 – 30)		
Daily use	83%		
Years of use	3.70 (3.67)		
Currently Abstinent	10.7%	100%	
Current use			
Tobacco	87%		
Alcohol	68%		
Cannabis	60%		
Cocaine	37%		
Inhalants	5%		
Amphetamine	2%		
Hallucinogens	2%		
Benzodiazepines	12%		
Opiates	1%		
Lifetime comorbidities			
Psychiatric	49%		
Clinical	7%		

Frequencies shown as mean ± S.D. or median (interquartile range)

**Table 2** - Peripheral biomarkers in patients and controls.

	Control	Patient	p
IL-1 $\beta$ * (pg/ml)	8.57 (7.36 – 9.32) <sup>a</sup>	9.51 (8.04 – 12.25) <sup>a</sup>	0.044
IL-6 (pg/ml)	8.40 (7.30 – 9.74) <sup>a</sup>	8.81 (8.05 – 11.06) <sup>a</sup>	0.122
TNF- $\alpha$ * (pg/ml)	10.66 (9.68 – 12.43) <sup>a</sup>	12.43 (10.47 – 15.56) <sup>a</sup>	0.037
IL-8 (pg/ml)	20.79 (17.29 – 25.44) <sup>a</sup>	24.03 (17.50 – 55.44) <sup>a</sup>	0.169
IL-10* (pg/ml)	9.14 (7.51 – 10.28) <sup>a</sup>	9.81 (8.55 – 11.28) <sup>a</sup>	0.026
IL-12p70 (pg/ml)	14.14 (13.10 – 17.34) <sup>a</sup>	16.02 (14.32 – 18.09) <sup>a</sup>	0.133
BDNF* (ng/ml)	12,67 (3,74) <sup>b</sup>	14,21 (3,24) <sup>b</sup>	0.030
TBARS (nmol/ml)	0.024 (0.018 – 0.028) <sup>a</sup>	0.024 (0.020 – 0.028) <sup>a</sup>	0.53
PCC nmol/mg	0.059 (0.041 – 0.072) <sup>a</sup>	0.055 (0.041 – 0.072) <sup>a</sup>	0.48

\*P<0.05; <sup>a</sup> Median (interquartile range); <sup>b</sup> Mean (SD)

**Figure 1** - BDNF Levels

## DISCUSSION

As far as we are aware, this is the first study to evaluate BDNF, oxidative stress parameters and peripheral inflammatory markers in patients with crack cocaine use disorders. We found significant increases in BDNF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-10 in patients and no differences in oxidative damage when compared to controls. We are unaware of previous studies conducted specifically in crack cocaine users.

Although the precise source of peripheral BDNF is not completely understood, there is a correlation between serum and CNS levels of this neurotrophin (37). The stimulant-induced BDNF increase at the nucleus accumbens may lead to an enhancement of dendritic arborization, responsible for the behavioral responses following drug use. These responses have been associated with structural changes in specific brain areas and a phenotypic addictive behavior (18, 38). BDNF release in the NAc during the beginning of cocaine use is a potentially relevant part of the addiction process, acting as a reinforcer of cocaine-induced behaviors (39-41). Taken together, these data support the notion that BDNF mediates structural neuronal alterations at the NAc produced after chronic exposure to cocaine and other stimulants (18). They also support the hypothesis that BDNF alterations are related to the formation of drug relapse and addiction memories.

Given that this is a cross-sectional study, we cannot rule other possible reasons for the increase in BDNF levels. Crack cocaine use may lead to neuronal death (42) and a consequent increase in BDNF production and secretion by the remaining cells, which could be a compensatory mechanism. Future studies assessing specific markers of neuronal death in crack cocaine users are warranted to explore this hypothesis, which would also make sense when combined with our findings on cytokine levels.

Changes in cytokine levels suggest further modulation of the immune system induced by crack cocaine. The results presented here showed increased levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in people with crack cocaine use disorder. The inflammatory activation may be a response to neuronal death, which has been associated with chronic use of psychostimulants (43, 44). The increased levels of IL-10, an anti-inflammatory cytokine, suggests the presence of concomitant mechanisms taking place to decrease inflammation in users. In rats, chronic administration of cocaine raised the production of IL-10 and TNF- $\alpha$  (45). Previous studies had shown that cocaine induces oxidative damage in cell culture and in the prefrontal cortex and striatum of

rats (46, 47). We found no differences of lipid peroxidation and protein damage markers in drug users compared to controls.

One of the limitations of this study is the fact that the measurements were peripherally performed, which may not reflect what is taking place at the central nervous system. Nevertheless, oxidative stress and inflammation have their own relevance in the periphery. BDNF serum levels have been shown to reflect neuronal integrity in humans (48). In addition, due to the fact that this is an outpatient sample, other variables may be interfering in our results, such as the time of use and the abstinence/lack of abstinence of the patients. Furthermore, considering that infectious diseases such as HIV may be a confusing factor, we performed further analyses controlling for this variable. The number of abstinent patients may not have been large enough to detect an effect, therefore requiring further investigation. Moreover, many participants reported using multiple drugs of abuse, such as tobacco, alcohol and other illicit drugs, what is usual among these users and which limits our discussion of the specific effects of crack cocaine. It is worth mentioning that, although chemical dependence had installed in these sample, the usage pattern of the crack was chosen as the preferred substance of choice. Further studies are required to clarify these common mechanisms in crack cocaine users.

In summary, the present study shows that people that chronically misuse crack cocaine present increased BDNF, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels when compared to healthy controls. This suggests an activation of the reward, immune and inflammatory systems. We hypothesize that crack cocaine use is associated with neuronal death, given that pro-inflammatory cytokines are increased. In this scenario, BDNF increase may be understood as a compensatory mechanism to the neuronal death, acting as a resilience mediator. Moreover, the increased BDNF levels could also act as a reinforcement mechanism for the establishment of the maladaptive crack use pattern, given that its impact on brain structure and neuroplasticity can influence behavioral phenotype and addiction memories.

## REFERENCES

1. Leite MC, de Andrade AG. *Cocaína e Crack: dos fundamentos ao tratamento*. Porto Alegre: Artmed; 1999.
2. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42 Suppl 1:S32-41.
3. McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(2):108-24.
4. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2-16.
5. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):675-92.
6. Grande I, Magalhães PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*. 2012;106(1):46-50.
7. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):156-61.
8. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):784-6.
9. Magalhães PVS, Fries GR, Kapczinski F. Peripheral markers and the pathophysiology of bipolar disorder. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2012;39:60-7.
10. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):732-9.
11. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. BDNF and memory formation and storage. *Neuroscientist*. 2008;14(2):147-56.
12. Cowansage KK, LeDoux JE, Monfils MH. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. *Curr Mol Pharmacol*. 2010;3(1):12-29.

13. McCarthy DM, Brown AN, Bhide PG. Regulation of BDNF expression by cocaine. *Yale J Biol Med.* 2012;85(4):437-46.
14. Russo SJ, Dietz DM, Dumitriu D, Morrison JH, Malenka RC, Nestler EJ. The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends Neurosci.* 2010;33(6):267-76.
15. Schroeder FA, Penta KL, Matevossian A, Jones SR, Konradi C, Tapper AR, et al. Drug-induced activation of dopamine D(1) receptor signaling and inhibition of class I/II histone deacetylase induce chromatin remodeling in reward circuitry and modulate cocaine-related behaviors. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(12):2981-92.
16. Fumagalli F, Di Pasquale L, Caffino L, Racagni G, Riva MA. Repeated exposure to cocaine differently modulates BDNF mRNA and protein levels in rat striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 2007;26(10):2756-63.
17. Lee KW, Kim Y, Kim AM, Helmin K, Nairn AC, Greengard P. Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(9):3399-404.
18. Russo SJ, Mazei-Robison MS, Ables JL, Nestler EJ. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:73-82.
19. Sarti F, Borgland SL, Kharazia VN, Bonci A. Acute cocaine exposure alters spine density and long-term potentiation in the ventral tegmental area. *Eur J Neurosci.* 2007;26(3):749-56.
20. Bashkatova V, Meunier J, Maurice T, Vanin A. Memory impairments and oxidative stress in the hippocampus of in-utero cocaine-exposed rats. *Neuroreport.* 2005;16(11):1217-21.
21. Moritz F, Monteil C, Isabelle M, Bauer F, Renet S, Mulder P, et al. Role of reactive oxygen species in cocaine-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2003;59(4):834-43.
22. Ndikum-Moffor FM, Schoeb TR, Roberts SM. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;284(1):413-9.
23. Hermida-Ameijeiras A, Méndez-Alvarez E, Sánchez-Iglesias S, Sanmartín-Suárez C, Soto-Otero R. Autoxidation and MAO-mediated metabolism of dopamine as a potential cause of oxidative stress: role of ferrous and ferric ions. *Neurochem Int.* 2004;45(1):103-16.

24. Smythies J, Galzigna L. The oxidative metabolism of catecholamines in the brain: a review. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1380(2):159-62.
25. Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(1):1-10.
26. Crawford FC, Wood ML, Wilson SE, Mathura VS, Hollen TR, Geall F, et al. Cocaine induced inflammatory response in human neuronal progenitor cells. *J Neurochem*. 2006;97(3):662-74.
27. Knuepfer MM, Bloodgood TA, Matuschak GM, Lechner AJ. Cocaine enhances susceptibility to endotoxemic shock in a subset of rats. *Crit Care Med*. 2004;32(1):175-83.
28. De Kloet ER, Oitzl MS, Schöbitz B. Cytokines and the brain corticosteroid receptor balance: relevance to pathophysiology of neuroendocrine-immune communication. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(2):121-34.
29. Rivest S. How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(8):761-88.
30. Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immun*. 1995;9(4):253-75.
31. Bhunu CP, Mushayabasa S. Assessing the effects of drug misuse on HIV/AIDS prevalence. *Theory Biosci*. 2013;132(2):83-92.
32. Fox HC, D'Sa C, Kimmerling A, Siedlarz KM, Tuit KL, Stowe R, et al. Immune system inflammation in cocaine dependent individuals: implications for medications development. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(2):156-66.
33. Kessler FH, Woody G, Portela LV, Tort AB, De Boni R, Peuker AC, et al. Brain injury markers (S100B and NSE) in chronic cocaine dependents. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(2):134-9.
34. Narvaez JC, Magalhães PV, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant'anna M, Gama CS, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry*. 2012;53(3):238-44.
35. Wills ED. Mechanisms of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J*. 1966;99(3):667-76.



36. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990;186:464-78.
37. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328(3):261-4.
38. Tanaka J, Horiike Y, Matsuzaki M, Miyazaki T, Ellis-Davies GC, Kasai H. Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science.* 2008;319(5870):1683-7.
39. Graham DL, Edwards S, Bachtell RK, DiLeone RJ, Rios M, Self DW. Dynamic BDNF activity in nucleus accumbens with cocaine use increases self-administration and relapse. *Nat Neurosci.* 2007;10(8):1029-37.
40. Hall FS, Drgonova J, Goeb M, Uhl GR. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(8):1485-90.
41. Lu L, Dempsey J, Liu SY, Bossert JM, Shaham Y. A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal. *J Neurosci.* 2004;24(7):1604-11.
42. 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. *Toxicol Sci.* 2012;128(1):223-34.
43. Cunha PJ, Nicastrì S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. [Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(2):103-6.
44. Pace-Schott EF, Morgan PT, Malison RT, Hart CL, Edgar C, Walker M, et al. Cocaine users differ from normals on cognitive tasks which show poorer performance during drug abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(1):109-21.
45. Kubera M, Filip M, Budziszewska B, Basta-Kaim A, Wydra K, Leskiewicz M, et al. Immunosuppression induced by a conditioned stimulus associated with cocaine self-administration. *J Pharmacol Sci.* 2008;107(4):361-9.

46. Dietrich JB, Mangeol A, Revel MO, Burgun C, Aunis D, Zwiller J. Acute or repeated cocaine administration generates reactive oxygen species and induces antioxidant enzyme activity in dopaminergic rat brain structures. *Neuropharmacology*. 2005;48(7):965-74.
47. Numa R, Kohen R, Poltyrev T, Yaka R. Tempol diminishes cocaine-induced oxidative damage and attenuates the development and expression of behavioral sensitization. *Neuroscience*. 2008;155(3):649-58.
48. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):530-5.

### 5.5 ARTIGO DE REVISÃO

Este artigo corresponde à apresentação de mais um resultado desta tese, no entanto, concentra e retoma os aspectos até aqui estudados integrando-os através de uma proposição teórica de estadiamento, com perspectivas de seguimento para sua validação.

**Title: Proposição de Estadiamento Funcional de Usuários de Crack**

**Authors:** Joana CM Narvaez<sup>1,2</sup>; Lisia Von Diemen<sup>2</sup>; Félix Kessler<sup>2</sup>; Anne Sordi<sup>2</sup>; Federico Troiano<sup>2</sup>; Flávio Pechansky<sup>2</sup>; Pedro V Magalhães<sup>1</sup>; Flávio Kapczinski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Institute for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

## RESUMO

**Introdução:** O crack tem sido alvo de grande preocupação em vista de sua demarcada expansão e proeminência no cenário brasileiro e americano. Esta exponência reflete na alta demanda e baixa adesão ao tratamento. É possível que, ao menos em parte, a baixa efetividade dos tratamentos psicossociais e farmacológicos possa ser atribuída ao fato de não serem direcionados a grupos específicos de pacientes. Dados suportam a idéia de que entre os usuários de crack demarcam-se distintos padrões funcionais. Em um continuum de gravidade, a expressão clínica de um funcionamento piorado pode se dar através de marcadores de externalização social, como violência, impulsividade e comportamentos autodestrutivos. Portanto, há evidências de que o tratamento para uso de substâncias deva ser adaptado de acordo com o estágio da adição. Uma das formas utilizadas, na última década, para distinguir os pacientes e aprimorar as estratégias terapêuticas, de forma mais custo-efetivas, é o estadiamento.

**Objetivo:** Este estudo pretende através de uma revisão da literatura ampliar a compreensão sobre as variáveis que podem estar associados a um escalonamento da gravidade funcional dos transtornos ligados ao uso substâncias, mais especificamente de crack, culminando no estabelecimento de uma proposta teórica de estadiamento com base em fatores clínicos, comportamentais e de tratamento.

**Método:** A revisão da literatura abrangeu: os modelos de estadiamento previamente existentes na área da saúde, sobretudo os ligados à psiquiatria e dependência química, e aspectos relacionados à cocaína, mais especificamente o crack, no que concerne as variáveis com maior evidência de impactar na evolução, prognóstico, preditores de adesão ao tratamento e na funcionalidade dos usuários. A estratégia de busca se deu através do base do PUBMED- US National Library of Medicine National Institutes of Health, da ferramenta Medical Subject Headings (MeSH) database.

**Resultados:** O estadiamento teve como parâmetro a funcionalidade social (produtividade e aspecto interrelacional), uma medida de efeito prático na vida do sujeito. O modelo foi composto por fatores latentes, presentes antes do início do consumo, agregam risco para evolução, como trauma infantil e comorbidades psiquiátricas; fatores associados ou prognósticos que são agravados pelo uso crônico, com impacto na progressão, tais como exposição à riscos, aspectos

neuropsicológicos, padrão de consumo, aspectos clínicos e biomarcadores. O modelo ainda apresenta uma perspectiva prognóstica e de indicação terapêutica.

**Considerações finais:** O estadiamento do uso de crack deve colaborar para o direcionamento de práticas terapêuticas mais focadas nos potenciais e vulnerabilidades dos distintos estágios funcionais dos usuários. Estudos futuros devem avançar no sentido de contemplar a transposição do modelo teórico para testes práticos para fins de verificação da consistência interna do modelo, sensibilidade dos parâmetros, análises com dados externos, análise das consequências das decisões, para validação em relação ao impacto de condutas clínicas e por fim, a aplicabilidade clínica e assistencial do modelo.

**Palavras-chave:** Transtorno por uso de substâncias, crack, estadiamento, funcionalidade social, produtividade, trauma infantil, comorbidades psiquiátricas, biomarcadores, funções neuropsicológicas, exposição à riscos.

## ABSTRACT

**Background:** Use of crack cocaine has been the subject of great concern because of its marked expansion and prominence in Brazilian and American scene. This exponentiation reflects the high demand and low adherence to treatment. It is possible that, at least in part, the low effectiveness of psychosocial and pharmacological treatments may be attributed to the fact that they are not targeted to specific groups of patients. Data supporting the idea that among crack users are distinct functional patterns. On a continuum of severity, the clinical expression of a worsened functioning may be reflected in external social markers such as violence, impulsivity and self-destructive behaviors. There is evidence that treatment for substance use should be adjusted according to the stage of addiction. One of the most cost-effective forms used in the last decade to distinguish patients and improve therapeutic strategies is the staging.

**Objective:** This study aims through a literature review to broaden the understanding of the variables that may be associated with an escalation of the functional severity of disorders related to substance use, specifically crack cocaine, culminating of a theoretical proposal of staging based on clinical, behavioral and treatment factors.

**Methods:** The literature review included: the previously staging models existing in healthcare, especially those related to psychiatry and chemical dependency, and aspects related to cocaine and specifically crack cocaine, regarding the variables with greater evidence of impact on the evolution, prognostic predictors of adherence and functionality for users. The search strategy was performed using the PUBMED-U.S. National Library of Medicine database, using the tool Medical Subject Headings (MeSH).

**Results:** The staging was the parameter of social functioning (productivity and interrelation aspect), a measure of practical effect on the subject's life. The model comprised latent factors present before the start of consumption that add risk for development as social anxiety disorder and childhood trauma; Prognostic factors associated with or which are compounded by chronic use, with an impact on progression, such as exposure to risks, neuropsychological aspects, consumption pattern, clinical features and biomarkers. The model also provides an overview of prognostic and therapeutic indication.

**Conclusions:** The staging of crack cocaine should help for targeting on therapeutic practices more focused on potential and vulnerabilities of different functional states of

the users. Future studies should progress towards the implementation of the theoretical model for practice tests, to evaluate the internal consistency of the model, sensitivity parameters, tests with external data, analysis of the consequences of decisions, all that for validation regarding the impact of clinical procedures, and finally, to evaluate the clinical and healthcare applicability of the model.

**Keywords:** Substance use disorder, crack cocaine, staging, social functioning, productivity, childhood trauma, psychiatric comorbidities, biomarkers, neuropsychological functions, exposure to risks.

## INTRODUÇÃO

As drogas remontam à história mais primitiva do homem, no entanto, o que supostamente se configuraria um meio de aplacar as demandas, pode se transformar em dependência e desligamento das potencialidades funcionais. Apesar do longínquo cenário humano no consumo de drogas, o crack renovou a discussão sobre o impacto social do uso de substâncias uma vez que se trata de uma droga em destaque na mídia e no contexto social, pois popularmente vem sendo associada como passível de gerar descontrole, agressividade e violência social. Entretanto, esta estigmatização não auxilia em uma diferenciação mais isenta e clara no que se refere aos diferentes padrões funcionais, cognitivos, emocionais e biológicos dos usuários e de resposta as práticas atuais propostas para o tratamento.

O crack tem sido alvo de grande preocupação em vista de sua demarcada expansão e proeminência no cenário brasileiro e americano. Estudos epidemiológicos vêm documentando um aumento do consumo de crack nas últimas décadas no Brasil, de 0,4% (1) passou a 0,7% (2), sendo que nos EUA, no período equivalente, os índices detectavam 2,4% de uso na vida (3). Atualmente os dados nacionais apontam consumo na vida de 1.4% entre adultos e 1% nos jovens (4). No entanto, ainda são dados pouco expressivos no que se refere à dimensão integral desta problemática (1). Em populações específicas, como usuários de drogas que buscam tratamento, o consumo de crack é um dos principais problemas (5, 6), reforçando a idéia de um potencial dependógeno destacado em relação às demais drogas.

Além disso, num continuum de gravidade, a expressão clínica de um funcionamento piorado pode se dar através de marcadores de externalização social, como violência, impulsividade e condutas autodestrutivas. A literatura demonstra associação do crack com comportamentos sexuais de risco, doenças psiquiátricas, violência/ agressividade e contravenções (7-12). Ao que tudo indica, a cultura do crack demarca um fator de maior exposição à práticas de risco (12, 13), mesmo quando considerarmos a comparação com o impacto da cocaína inalada.

As peculiaridades deste público têm expressão em termos de demanda e adesão às abordagens terapêuticas. Usuários de crack que buscam tratamento costumam apresentar um padrão mais prejudicial de uso, piores índices sociais e maior propensão ao abandono do tratamento em relação às demais drogas (8, 14). É possível que, ao menos em parte, a baixa efetividade dos tratamentos



psicossociais e farmacológicos possa ser atribuída ao fato de não serem direcionados a grupos específicos de pacientes. Especificar o diagnóstico dos sujeitos usuários de crack torna-se fundamental para subsidiar suas terapêuticas (15) e para direcionar as intervenções na rede de cuidados do sistema de saúde (16). O tratamento para abusadores ou dependentes de cocaína e crack comporta um grupo de grande heterogeneidade, onde rotulações e estigmas cegam terapêuticas mais efetivas que contemplem as especificidades dos padrões individualizados de relação com a substância.

Assim, há evidências de que o tratamento para uso de substâncias deva ser adaptado de acordo com o estágio da adição (17). Isto por que a exposição crônica às substâncias ocasiona alterações que afetam a apresentação subsequente das recaídas (18). O diagnóstico da dependência química em geral é feito tardiamente e condicionado ao fenótipo, ou seja, à apresentação sintomática manifesta e prejuízos instalados, pouco se conhece sobre sua etiologia. Adiantar intervenções de saúde para fases prodrômicas que visem estancar a progressão deletéria, é factível através da diferenciação dos usuários conforme a fase de evolução no consumo articulada com os aspectos funcionais e psicossociais envolvidos no processo, propiciando a integração de tais demandas na rede de assistência. Eis que mesmo entre usuários de uma mesma via de administração da cocaína há distintas evoluções, de acordo com o escalonamento de critérios de gravidade (5, 19). Em paralelo, há um movimento cada vez mais expressivo na psicologia clínica e psiquiatria de estagiar doenças, caracterizando-as de acordo com a sua gravidade, extensão, desenvolvimento e recursos (20).

Em suma, o crack emergiu como um demarcado problema de saúde pública, em destaque no contexto social por ser qualificada como uma substância com alto potencial dependógeno, podendo desencadear danos na funcionalidade social, familiar e produtividade do indivíduo. Uma das formas utilizadas, especialmente na última década, para distinguir os pacientes e aprimorar as estratégias terapêuticas de forma mais custo-efetivas, é o estadiamento. Aplicado em doenças como Transtorno Bipolar e Esquizofrenia, permite conhecer melhor o curso da doença, a psicopatologia envolvida, além facilitar o estudo dos preditores de resposta ao tratamento e os inúmeros fatores de risco e proteção normalmente envolvidos na complexidade dos transtornos psiquiátricos.

Este estudo pretende, através de uma revisão da literatura, ampliar a compreensão sobre as variáveis comportamentais e clínicas que podem estar associadas a um escalonamento da gravidade funcional dos transtornos ligados ao uso substâncias, mais especificamente o de crack, culminando no estabelecimento de uma proposta teórica de estadiamento com base em fatores funcionais, sociais, laborais, cognitivos, clínicos e de tratamento- prognóstico e indicação terapêutica. Trata-se de uma proposta original, sem precedentes na literatura, que pretensamente objetiva contribuir, através da distinção funcional, com terapêuticas melhor direcionadas e integralizadas na abordagem de usuários de crack.

## **MÉTODO**

### ***REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA***

O processo de desenvolvimento de um modelo é complexo e requer etapas, inicialmente se estabelece o modelo conceitual e parâmetros (21). Com base na experiência clínica e em modelos prévios de estadiamento em saúde mental, foram eleitos fatores relevantes para compor uma revisão da literatura vigente que desse suporte à proposição do presente modelo. A referida revisão abrangeu: os modelos de estadiamento previamente existentes na área da saúde, sobretudo ligados à psiquiatria e dependência química, e aspectos relacionados à cocaína, mais especificamente o crack, no que concerne as variáveis com maior evidência de impactar na evolução, prognóstico, preditores de adesão ao tratamento e na funcionalidade dos usuários.

A estratégia de busca se deu através da base do PUBMED- US National Library of Medicine National Institutes of Health, da ferramenta MeSH database, na pesquisa de fatores relevantes para compor o modelo de estadiamento. Os descritores eleitos foram:

("Crack Cocaine"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh], resultou em 63 artigos; OR "Child Abuse"[Mesh] totalizando 20 artigos; OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh]= 16 artigos OR "Violence"[Mesh]= 49; OR "Severity of Illness Index"[Mesh]= 21; OR "Quality of Life"[Mesh]= 1; OR "Neuropsychology"[Mesh]= 0; OR "Neuropsychological Tests"[Mesh]= 22; OR "Sociology"[Mesh]= 341; OR "Treatment Refusal"[Mesh]= 4

Totalizando 537 artigos, a partir de então eleitos com base na leitura dos abstracts e selecionados por conveniência. Termos correlatos foram utilizados para

aprimorar as buscas. Também a revisão foi acrescida pelo rastreamento de palavras-chave para termos que não tinham descritores correspondentes, como “staging”, “staging and mental disorders”, “staging and psychiatry or psychology”, “funcionalidade”, “funções neuropsicológicas”, “neuropsychology” e “trauma infantil”. Dados sobre a realidade brasileira ou outras especificidades também foram averiguadas em outras bases de dados, como Scielo Scientific Eletronic Library Online.

#### *AGRUPAMENTO DOS DADOS*

A partir da revisão da literatura foram selecionadas variáveis usando critérios de plausibilidade clínica, assim como força de associação e reprodutibilidade dos achados nos estudos. As variáveis eleitas foram funcionalidade laboral, social, histórico de exposição à traumas, aspectos neuropsicológicos e cognitivos, padrão de uso de substâncias, saúde física e exposição à riscos, comorbidades psiquiátricas, adesão ao tratamento e fatores prognósticos. Como parâmetro para avaliar a progressão de gravidade no modelo proposto foi utilizado a funcionalidade psicossocial. Em sequência, foram verificadas as evidências da performance do modelo, através da validade de face (21), na qual a plausibilidade clínica do modelo foi avaliada, expondo-o e debatendo-o com especialistas da área para fins de aprimoramento.

No presente artigo exporemos a performance relativa à elaboração de um modelo teórico. No entanto, o presente modelo não se encerra na apresentação desta proposição, configura estímulo para condução de uma linha de pesquisa. Estudos futuros devem avançar no sentido de contemplar a transposição do modelo teórico para testes práticos, visando à verificação da consistência interna do modelo, a sensibilidade dos parâmetros, análises com dados externos e por fim, análise das consequências das decisões (21), para validação em relação ao impacto de condutas clínicas.

## REVISÃO DA LITERATURA

### *MODELOS DE ESTADIAMENTO EM SAÚDE MENTAL*

O prognóstico distinto para grupos de pacientes com a mesma patologia, mas com diferentes gravidades, não é novidade na área da saúde. O modelo de estadiamento de doenças clínicas tem auxiliado na elaboração de condutas de tratamento e no estabelecimento de fatores prognósticos para diferentes patologias, como foi o caso para indicação de condutas curativas ou paliativas em relação ao câncer (22). Em 2006, McGorry e colaboradores propuseram que o modelo de estadiamento clínico poderia ser útil para as doenças psiquiátricas, uma vez que pode organizar os achados em um formato clínico coerente, com potencial para melhorar a lógica e as intervenções em psiquiatria (23).

Kapczinski e colaboradores (24) propuseram um modelo de estadiamento para o Transtorno do Humor Bipolar com a finalidade de predizer resposta ao tratamento e prognosticar grau de funcionalidade do paciente. Neste modelo, o estágio de comprometimento da doença depende de variáveis clínicas, como a apresentação dos sintomas psiquiátricos, vulnerabilidades biológicas, funções cognitivas e histórico de trauma infantil. Estes fatores determinam diferentes prognósticos e sugerem distintas condutas terapêuticas.

### *O MODELO DO ESTADIAMENTO NA DEPENDÊNCIA QUÍMICA*

Apesar da alta prevalência dos transtornos por uso de cocaína e dos escassos resultados obtidos em tratamento, uma parcela desses pacientes evolui bem e tem se buscado entender quais fatores os diferenciam (25). Estudos têm focado principalmente em preditores de tratamento a médio e longo prazo, o que faz sentido quando se busca avaliar a efetividade de uma terapêutica proposta (26). Em ensaios clínicos com dependentes de substâncias é possível identificar grupos mais vulneráveis a recaída ou abandono precoce do tratamento (27, 28).

Entre dependentes de cocaína, independentemente do fármaco ou terapia psicossocial testada, as taxas de recaída em quatro semanas de tratamento apresentam-se em torno de 50% (27, 29). Em relação à dependência de crack, os índices de recaída e abandono precoce do tratamento são ainda maiores (30). No entanto, mesmo entre esta via de uso há distintos grupos quanto à progressão para abstinência, como evidencia um estudo longitudinal que, ao término de 8 anos de seguimento, identificou três grupos: um praticamente imutável em relação ao uso,

com chances remotas de abstinência (5%), o segundo com grande oscilação entre consumo e abstinência e o terceiro com menor prevalência na amostra, mas com mudança expressiva e com alta chance de atingir abstinência (90%) (31). Então, em que diferem indivíduos com evoluções distintas?

Os transtornos por uso de substâncias já apresentam nos sistemas diagnósticos atuais o conceito de distintos estágios de gravidade, sendo divididos em abuso/ uso nocivo e dependência. Contudo, estas classificações possuem critérios genéricos para todas as substâncias psicoativas (SPA) da nicotina ao crack. Essa falta de especificidade para substâncias distintas, com evoluções e características peculiares dificulta o direcionamento e avaliação das respostas terapêuticas. A progressão desde o uso eventual ao sistemático, até diversos graus de transtornos por uso de substância, possui diferentes prognósticos e variados funcionamentos em uma mesma classificação nosológica. Ainda não foi estabelecida uma concepção de um estadiamento que, para além da gravidade do uso da substância, seja baseada na capacidade de funcionamento nos diversos aspectos da vida. Esta poderia ser uma alternativa na direção de se conhecer melhor a evolução do transtorno e as medidas terapêuticas mais específicas passíveis de interferir no curso natural da patologia (32). Ademais, dados suportam a idéia de que para melhor potencializar as intervenções e mais adequadamente direcioná-las de acordo com os recursos do sistema de cuidados, estas devem ser pautadas de acordo com o nível de doença e da demanda em termos de saúde (16). Mapear potenciais terapêuticos da rede assistencial exige uma visão mais dinâmica e complexa da relação do sujeito com a droga e com outras esferas de vida.

Cosci e Fava (20) realizaram uma recente revisão sistemática sobre estadiamentos na área da psicologia e psiquiatria, contemplando o uso de substâncias. O **Quadro 1**, abaixo exposto é um resumo dos estudos revisados pelos autores:

**Quadro de Estadiamento para Transtornos por Uso de Substâncias**

<b>Estadiamento</b>	3 estágios de desenvolvimento de dependência de álcool	4 estágios de desenvolvimento de dependência de álcool	Junção dos modelos estadiamento de dependência de álcool propostos por Langenbucher e Chung (1995); Chung et al., (2001)	3 fases progressivas da abstinência	Estadiamento dos níveis de resistência ao tratamento em transtornos por uso de álcool, em 4 fases	Modelo transteórico de motivação para mudança: estadiamento clínico que avalia a prontidão para envolver-se a tratamento e comportamento mudança em relação ao uso de substâncias, em 6 etapas
<b>Autores</b>	Langenbucher e Chung (1995)	Chung et al. (2001)	Cosci e Fava (2013)	Yeh, Che e Wu (2009)	Langenbucher e Chung (1995)	Prochaska e DiClemente (1993; 1992); Prochaska e Norcross (2001)
<b>Fase 0</b>	_____	_____	_____	_____	Sem história de não resposta a tratamento	Pré- contemplação: não reconhecimento do problema e não intenção de mudar
<b>Fase 1</b>	Abuso de álcool	Abuso	Fase prodrômica, abuso de álcool	Indulgência, ambivalência e ciclo de tentativa (tentar desistir e falha)	Sem resposta a pelo menos uma intervenção terapêutica	Contemplação: marcado pela ambivalência e inação
<b>Fase 2</b>	Dependência de álcool	Consequências sociais, problemas médicos, psicológicos e tentativas de parar ou reduzir	Manifestações agudas: atividades importantes diminuídas ou cortadas em função do álcool, grande parte do tempo é gasto beber, tentativas infrutíferas de parar	Ponto de virada: desespero e medo, auto-confiança e aceitação (admissão da doença e esforço constante para permanecer sóbrio)	Sem resposta a pelo menos 2 intervenções terapêuticas	Preparação/ determinação: indivíduo percebe uma discrepância significativa entre o estado atual e o almejado, tornando-se comprometido e se preparando para mudar
<b>Fase 3</b>	Alojamento da doença: cerceamento das atividades em prol da bebida e de tempo gasto bebendo	Acomodação na doença	Fase residual: várias atividades abandonadas, tolerância presente e prejuízo evidente	Mudança e auto-resgate	Sem resposta a pelo menos 3 intervenções terapêuticas e uma internação de desintoxicação	Ação: implementação de um plano de mudança de comportamento
<b>Fase 4</b>	_____	Dependência fisiológica	Fase crônica: dependência de álcool	_____	Sem resposta a 3 ou mais intervenções terapêuticas (psicológica ou farmacológica), incluindo pelo menos 1 intervenção mais intensiva	Manutenção: consolida o novo padrão de comportamento e se concentra em evitar a recaída
<b>Fase 5 Manutenção</b>	_____	_____	_____	_____	_____	Término: em que o indivíduo concluiu o processo de mudança, possui alto nível de confiança em todas as situações de alto risco e nenhuma tentação de recair

Com base na Revisão Sistemática de Cosci &amp; Fava, (2013)

Os modelos possuem grande variabilidade, compostos com base desde as características da remissão à admissão no tratamento. Cosci e Fava (20) sugerem uma integração dos modelos propostos por Langenbucher e Chung (33) e Chung e colaboradores (34), através da proposição de um estadiamento em termos de resistência ao tratamento, baseado na não adesão e remissão; uma vez que a abstinência tende a ser um processo contínuo, no qual, após a remissão do comportamento dependente, a sintomatologia residual pode progredir como manifestação prodrômica da recaída. Já Favrat e colaboradores (35) propõem um sistema de estadiamento com enfoque clínico, com base nas características dos pacientes na admissão (quantidade de heroína usada, doenças médicas relacionadas ao uso, histórico prévio de prisão e centro reformatório) que prediz resultados adversos em um programa de tratamento com metadona.

Prochaska e DiClemente (36, 37) desenvolveram o modelo trans-teórico de motivação para mudança, uma espécie de estadiamento clínico para transtornos por uso de substância que avalia a prontidão para envolver-se em tratamento e comportamento mudança. Tal modelo é bastante descritivo da evolução motivacional na dependência química, porém não possui valor preditivo e há uma oscilação fluída entre os estágios, sendo estes representativos da doença de forma mais geral e não demarcam associação com outros marcadores clínicos ou funcionais.

Outro aspecto presente em estudos da área é a subdivisão de usuários de álcool de acordo com tipologias, baseadas na idade de início e comorbidades relacionadas, classificam usuários quanto ao padrão de consumo e demais características associadas ao uso, sendo o padrão mais grave associado ao início precoce e transtornos de personalidade (38, 39). No entanto, a subdivisão em tipologias demonstra menor valor prognóstico e de evolução da doença, sendo mais descritiva dos diferentes perfis de usuários. Uma tendência atual da literatura passa pela tentativa de especificar abordagens de tratamento conforme a fase da adição e mecanismos neurobiológicos envolvidos (17, 40, 41).

Apesar dos modelos propostos, ainda é escassa na literatura uma abordagem ligada ao estadiamento das fases do transtorno por uso de substâncias no que se refere ao comprometimento mais efetivo e possibilidades dos usuários, especificando de acordo com particularidades das substâncias e de funcionamento dos diferentes perfis, além das terapêuticas recomendadas. Sobre tudo, em relação aos usuários de crack.

### ***ESTADIAMENTO NO USO DE COCAÍNA E CRACK***

Avanços no sentido da compreensão dos fatores que podem predispor ao uso de drogas e das variáveis psicossociais que medeiam esse processo indicam que usuários de cocaína/ crack podem se adequar ao modelo de estadiamento, com grupos distintos de risco, funcionamento, impacto do uso, resposta a tratamento e prognóstico (31).

Considerando que a carência absoluta de modelos de estadiamento para dependência de crack, é válido esclarecer a organização conceitualmente estabelecida na revisão dos fatores eleitos (pelo impacto em termos de progressão funcional, prognóstico e tratamento) para compor o modelo de estadiamento que seguem, assim distribuídos:

-fatores latentes (trauma e comorbidades psiquiátricas): podem estar presentes anteriormente ao ingresso no crack, mas agravam sua apresentação e são passíveis de impulsionar o ingresso no crack;

-fatores associados/ prognósticos (funções neuropsicológicas, exposição à risco, padrão de consumo, marcadores biológicos): impactam no ingresso e evolução do uso de crack em termos de prognóstico no tratamento;

-variável de desfecho funcional (funcionalidade social e laboral): norteia o modelo baseado na severidade e potencialidade funcional de usuários de crack, distribuindo os distintos perfis em relação aos demais fatores.

Em conjunto, estas fatores constituem o modelo de estadiamento que será apresentado em sequência à revisão da literatura.

### ***FATORES LATENTES***

Na progressão do início do consumo de substâncias para os estágios mais graves da dependência de crack, é possível identificar fatores de risco para evolução e consequências do uso crônico. Variáveis como idade precoce, gênero e vulnerabilidade socioeconômica, parecem estar mais associados ao perfil mais propenso à transição do início do consumo para o abuso. Por outro lado, alguns fatores latentes além de aumentarem o risco de ingresso e progressão, são agravantes e, se não tratados, determinam um pior prognóstico desde os estágios iniciais do uso da cocaína/ crack, como: trauma precoce, transtornos psiquiátricos e de personalidade, além de abuso e dependência de outras substâncias (25). Fatores latentes como comorbidades psiquiátricas e características de perfil (como nível



socioeconômico), também parecem sofrer impacto pelo uso de crack, atuando de forma bidirecional, como veremos mais adiante na apresentação do modelo.

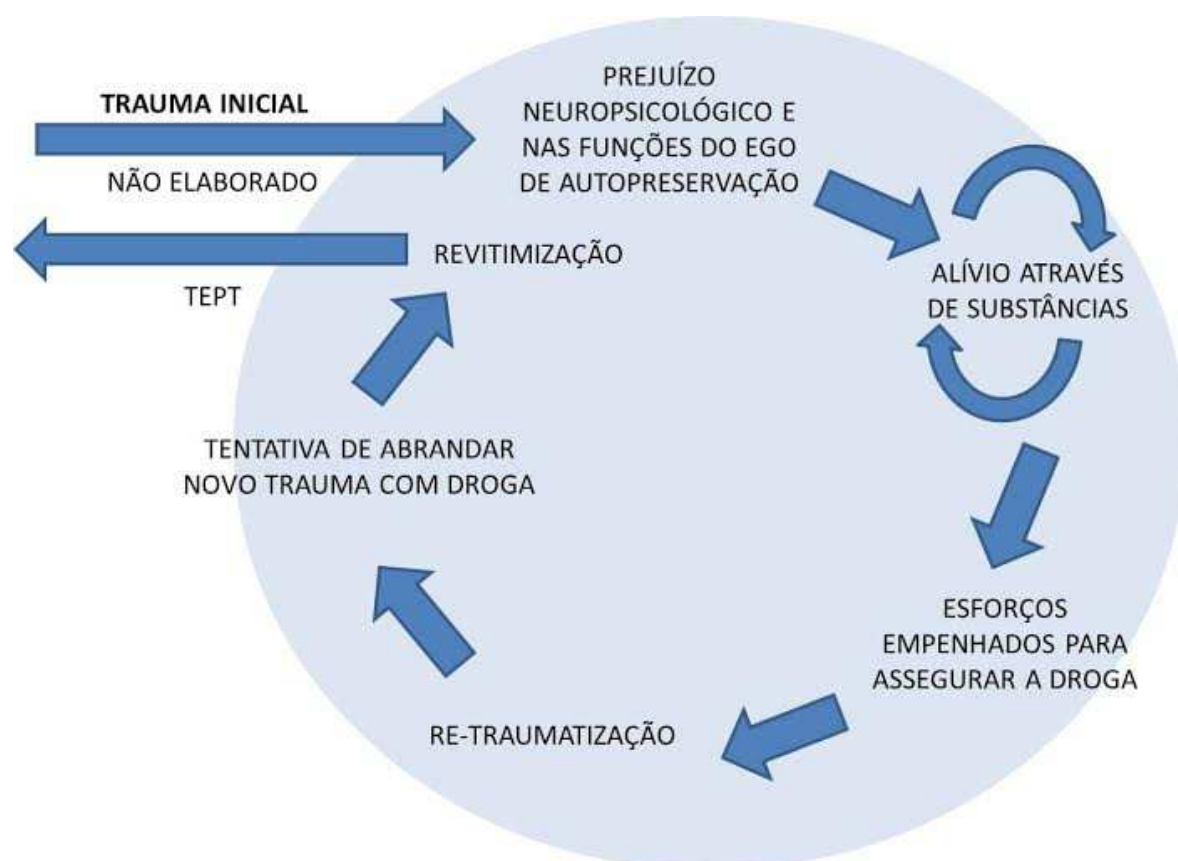
Merecem destaque as comorbidades psiquiátricas e histórico de trauma infantil, pois além do impacto em termos de ingresso no uso de substâncias anestésicas como o crack e de evolução e progressão do quadro, ao que tudo indica, são passíveis de interação de forma a agravar sua sintomatologia de forma mais deletéria à funcionalidade.

#### *TRAUMA INFANTIL E TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO*

A prevalência de trauma infantil varia de 40 a 70% entre os usuários de crack e a de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) de 11 a 50% (42-45). Estudos prévios têm documentado a associação entre traumas psicológicos, abuso de substâncias e a sintomatologia do TEPT. De uma perspectiva desenvolvimental, o trauma infantil pode acarretar vulnerabilidade neuropsicológica (46, 47), tornando, conseqüentemente, a droga torna-se mais atrativa:

- enquanto forma de automedicação (48),
- na tentativa de regular a afetividade (49, 50),
- na busca de uma condição controlável- como um catálogo de sentimentos reconhecíveis e não erradicáveis (51) e
- na anestesia frente à dor provinda da lembrança traumática (52).

A gravidade do abuso infantil está associada a níveis mais elevados no curso do uso de drogas e a uma maior perspectiva de recaída e menor chance de procura de tratamento, sobretudo no que diz respeito à cocaína (53-56). Ademais, é sabido desde a psicanálise clássica (57) à neurociência moderna (58) que a vivência traumática deixa como herança memórias de fixação do trauma (59). Cria-se assim, um ciclo de re-traumatizações (60). Prova disso é que estudos têm documentado a associação entre traumas psicológicos, abuso de substâncias e o desenvolvimento do TEPT (61-68). Nesta circuitaria o uso tende a ser iniciado para aliviar os sintomas de um trauma inicial, que proporciona oportunidades adicionais de revitimização (60, 69) com correlatos em termos de prejuízos neuropsicológicos e emocionais que o recrudescem (68). Em sequência, a Figura 1 expõe uma representação gráfica do ciclo de re-traumatização:



**Figura 1:** Ciclo de Retraumatizações: trauma e TEPT na dependência química.

Esta cadeia associativa implica em uma interação complexa, a reincidência no trauma e a conseqüente predisposição a riscos posteriores de re-traumatização e TEPT parecem sofrer impacto da precocidade e gravidade do trauma inicial (70) e da deficiência no apoio social (61, 63, 65, 66). Assim, a equação da exposição ao trauma conta com a sutil interação entre fatores externos (gravidade, precocidade, duração e frequência do trauma experimentado), inter e intrapessoais (como privação precoce, suporte social, estratégias de enfrentamento e fatores de personalidade) (62). Portanto, o trauma e TEPT possuem impacto direto sob aspectos da funcionalidade social e afetiva do sujeito. comorbidade com TEPT se associa a desfechos clínicos, como HIV e envolvimento em questões legais (71-73), além de um padrão mais grave de dependência e recaídas precoces pós-tratamento associados a esta comorbidade (74). Ademais, estudos indicam que a experiência traumática pode ter efeitos duradouros neurobiológicos sobre os seres humanos, contribuindo para a psicopatologia e transtornos psiquiátricos (75), podendo ter impacto na capacidade funcional do sujeito.

### *COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS*

Comorbidades psiquiátricas podem ter um impacto negativo no curso da dependência química, em termos de gravidade e adesão ao tratamento (76, 77). Os transtornos mais comumente associados ao crack são a personalidade antissocial (24%), depressão (17,8%/ 27,7%), ansiedade (21,2%) e TEPT (11,8%) (42, 78).

O Transtorno Depressivo foi associado ao abandono precoce de tratamento e piora no padrão de uso, direcionando a um prognóstico desfavorável (79). No espectro do humor, o Transtorno Bipolar comórbido com uso de substâncias agrega prejuízos na funcionalidade e curso da doença (80-82). Evidências apontam que a comorbidade com TEPT se associa a desfechos clínicos, como HIV e envolvimento em questões legais (71-73), além de um padrão mais grave de dependência e recaídas precoces pós-tratamento associados a esta comorbidade (74). Além dos prejuízos prognósticos, o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é considerado fator de risco para o ingresso no uso de substâncias (83).

Evidências apontam que traços e transtornos de personalidade são variáveis importantes na evolução e prognóstico dos quadros aditivos (76). O Transtorno de Personalidade Antissocial (TPA) e Borderline, frequentes entre abusadores/ dependentes de cocaína (84), determinam respostas diferentes às terapias, bem como associam-se ao uso mais intenso de drogas, com início mais precoce e maiores sintomas de abstinência (85-87). Por fim, dados recentes também indicam a associação do uso de substâncias, sobretudo do álcool e cocaína, com a disfuncionalidade em termos de incapacidade ao longo dos anos e com o suicídio (88). Há dados na literatura que suportam a idéia de que o crack apresenta-se como fator preditivo para tentativas de suicídio (89).

### *VARIÁVEL DE DESFECHO*

O presente artigo propõe um modelo de escalonamento de gravidade que, para além do uso de substâncias, é pautado nas consequências em termos de vida funcional- produtiva, laboral, relacional e de suporte social. Na medida em que a dependência se estabelece, pode passar a englobar demais campos vitais, agravando-se em um padrão autodestrutivo e de exposição à riscos, que pode culminar em comportamentos de externalização para além da vida particular do sujeito, mas com impacto social, como violência e criminalidade. A variável funcional foi eleita como desfecho, uma vez que se trata e uma medida de efeito prático na

vida do sujeito. De outra maneira, poderia se instalar um processo de metalinguagem- ao serem pontuados critérios de gravidade baseados no padrão de uso e que não necessariamente impactam para o usuário.

#### *FUNCIONALIDADE*

##### *Conceituação*

O conceito de funcionalidade é complexo, alguns estudos a definem como: o grau adequado de funcionamento considerando o trabalho e atividades vitais (90-93), o que inclui múltiplos domínios, tais como: capacidade para o trabalho, estudo, viver de forma autônoma, manter uma vida social satisfatória e a realização de atividades de lazer (94).

Autores sugerem que a avaliação da gravidade do uso de crack deve ser conduzida através da questão “quem molda quem?”. Na medida em que, se deve analisar se as rotinas estabelecidas pelo consumo do crack engolfam demais campos funcionais da vida ou se o sujeito mantém relações, vínculos, atividades, trabalhos os quais prioriza (95). Portanto, devido à amplitude e aspecto prático que este parâmetro denuncia, elegemos a funcionalidade como desfecho para validar a progressão, entre demais fatores associados, dos sujeitos usuários.

#### *FUNCIONALIDADE SOCIAL: RELACIONAL E FAMILIAR*

O perfil do usuário de crack remete a vulnerabilidades sociais, em geral são descritos como provenientes de famílias desestruturadas, com problemas relacionais e jurídicos (7, 78). Referente aos adolescentes, destaca-se a especificidade de relacionamento ruim com os pais, que se apresentam permissíveis ao uso (96-98).

O desenvolvimento do abuso de substâncias está relacionado à dinâmica e interações familiares (99-101). Estudos evidenciam que os estilos parentais negligente, indulgente e autoritário exercem grande influência na adoção de comportamentos de consumo de SPA (102-106). A falta de suporte parental, o histórico familiar/ parental de uso de drogas, atitudes permissivas e incapacidade de controlar os filhos são fatores predisponentes à iniciação ou manutenção do uso de drogas (103) e piores taxas de resposta ao tratamento (76, 107). Inversamente, o investimento no tratamento familiar é ferramenta que alavanca resultados terapêuticos, incluso entre usuários de crack, em termos de engajamento, adesão e fortalecimento de estruturas preventivas (108, 109).

### *DISFUNCIONALIDADE SOCIAL: VIOLÊNCIA*

Estudos correlacionam o uso de crack a um aumento do comportamento violento, especialmente durante a abstinência e fissura, podendo desencadear sintomas de irritabilidade, paranóia e agressividade. Prova da violência estabelecida pelos usuários é a forma através da qual os óbitos relacionados à droga se estabelecem: mais comumente associados a elementos de tráfico- disputa entre pontos de venda, enfrentamentos com a polícia ou endividamento- do que pelo dano causado diretamente pela droga (110-112). Uma coorte brasileira revelou uma mortalidade de 20% entre os usuários de crack após 12 anos de seguimento, mais da metade por homicídio (113). A mortalidade do crack supera em mais de sete vezes a mortalidade geral de São Paulo (114).

No entanto, apesar das evidências em relação ao comportamento violento mais prevalente entre usuários de crack em relação às demais substâncias (6), as cadeias causais ainda geram controvérsia: alguns estudos apontam que violência destacada pode dar-se em função de comorbidades psiquiátricas, com demais substâncias e características sociodemográficas (115); já outras pesquisas reforçam o aumento de problemas legais (furto e roubo) e de violência (ameaças e agressão) entre usuários de crack, mesmo controlando para comorbidades psiquiátricas (78). Uma comorbidade relevante no contexto do crack é o TPA, podendo gerar ações ilícitas independente do uso (11, 78, 116).

Além disso, o comportamento violento encontra reforço no prejuízo das funções executivas, que conseqüentemente acarreta maior impulsividade na tomada decisória, além do agravo devido nos sintomas de paranóia e fissura (117). Por fim, problemas associados à violência entre usuários de crack agregam maior severidade a doença em termos psicossociais, além de um possível impacto no tratamento, uma vez que requer ajustes considerando a presença de comorbidades, como o TPA (78).

### *FUNCIONALIDADE EDUCACIONAL & LABORAL- FORMAL E INFORMAL*

O uso de crack ainda é associado a um perfil de vulnerabilidade econômica e social composto por desempregados, baixo poder aquisitivo e com histórico de prejuízo escolar (5, 7, 118). Estudos apontam um funcionamento irregular no que diz respeito à capacidade de produção social e aprendizado formal.

No que se refere à condição educacional, a prevalência mais expressiva dos usuários (40%) se distribui na faixa de ensino fundamental incompleto (119, 120), sendo comum contextos demarcados pela defasagem escolar (98). O ingresso precoce no consumo de substâncias é fator impactante para a evasão escolar prematura (121, 122). No entanto, o abandono escolar não se restringe a motivação de fazer uso da droga, é devido às dificuldades cognitivas, de aprendizado que resultam em baixo desempenho, atribuídas à droga (121, 123). É possível que a evasão escolar trate-se de um processo que sofre agravo de forma bidirecional: se por um lado jovens com dificuldade de aprendizado prévias podem mais facilmente recorrerem às drogas, até pela dificuldade de cumprirem parte da demanda social que lhes é conferida, por outro, as drogas podem reforçar dificuldades de aprendizado e convívio social no ambiente escolar.

Ao que tudo indica, estas dificuldades perduram na vida adulta. A extensa maioria dos usuários de crack (80%) possui vínculo informal de trabalho com períodos de descontinuidade ou estão desempregados, sendo uma parcela pequena os que conseguem manter atividade laboral formal (11, 124, 125). A renda declarada é de 1,45 salários mínimos (11). O baixo nível econômico, escolar e desemprego têm sido associados com piores taxas de resposta ao tratamento (76, 107) e ao agravo do consumo (11).

Outro ponto relevante, é que a literatura aponta que informalidade laboral tem forte expressão através de vias ilegais. Estudos demonstram índices de 23% a 80% em envolvimento em atividade como furto e tráfico, visando à obtenção da substância, principalmente em usuários mais graves de crack (7, 8, 11, 78, 126). Tal qual a violência, a presença de antecedentes criminais está associada à maior fissura, no entanto também a sintomas de ansiedade e de depressão (11). É válido reforçar que, da mesma forma como foi pontuado na seção relativa à violência, a criminalidade, quando associada ao uso, pode designar uma fase evolutiva da dependência.

#### *FUNCIONALIDADE E NEUROCOGNIÇÃO*

A maioria dos estudos que medem funcionalidade em transtornos psiquiátricos não avaliam sua associação com a capacidade neurocognitiva. Isto se deve ao fato de que se acreditava que apenas variáveis clínicas exerciam um impacto sobre a funcionalidade, deixando de lado o importante papel da cognição

(127). No entanto, pesquisas em THB tem mostrado que a perda da capacidade cognitiva influencia negativamente a funcionalidade (128): déficits de atenção, concentração, memória a longo prazo e verbal, estavam fortemente associados com pior funcionamento psicossocial (128-130). A dificuldade em recordar coisas parece estar diretamente associada com a baixa atividade laboral, prejuízo no desempenho de tarefas diárias e nas relações interpessoais. Reforçando a memória como um preditor de bom desempenho profissional em doenças psiquiátricas.

### *FATORES PROGNÓSTICOS E ASSOCIADOS*

Aspectos como prejuízo cognitivo, impulsividade, comorbidades físicas, suporte social deficitário, podem estar presentes antes do início do consumo, mas também são agravados pelo uso crônico, podendo ter impacto prognóstico (131-133). São considerados fatores associados ou prognósticos. Há ainda condições associadas ao uso crônico e estágios mais avançados, como alterações na neuroplasticidade cerebral, o envolvimento em violência e crime para manutenção do consumo, além do uso compulsivo da droga e fissura intensa (6, 134-137).

Esses fatores em conjunto com os efeitos diretos induzidos pelas drogas irão influenciar a progressão da experimentação para o uso regular, deste para o abuso e para dependência, bem como para risco de recaída após período de abstinência (138). O impacto de cada um desses fatores é diferente nos estágios que levam do uso à dependência compulsiva com graves consequências físicas e psicossociais (139), demarcando a necessidade de moldar o tratamento de acordo com o estágio da adição às drogas e suas particularidades (17).

### *FUNÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS*

As funções cognitivas e neuropsicológicas evidenciam impacto no desenvolvimento da dependência química, na atuação sob a funcionalidade e direcionamento do tratamento (140). Apesar da consistência dos dados neuropsicológicos em dependentes químicos (141), as pesquisas ainda apresentam divergências em alguns aspectos. Para alguns autores, o comprometimento do crack perdura por longo prazo, podendo ser irreversível, no que tange a cognição, atenção, memória, aprendizagem, formação de conceitos, habilidades viso-espaciais, resolução de problemas e funções executivas (142-144). Outros estudos referem que após longo período de abstinência os pacientes demonstram

preservação da memória verbal (145). Há ainda pesquisas que apontam que o nível intelectual e funções verbais, como linguagem, julgamento da realidade e executivas como análise e síntese, não divergem na comparação com controles, mantendo-se preservadas do impacto da substância (144). Já outras pesquisas atribuem os déficits mais severos ao uso prolongado (por 3/ 4 anos) e continuado do crack, particularmente pronunciado nas medidas de memória espacial e imediata, resolução não verbal de problemas, flexibilidade cognitiva e velocidade percepto-motora (146, 147). Em relação às alterações cognitivas na vigência da abstinência, são apontados déficits localizados durante as primeiras semanas (148), mais expressivos nas áreas de aprendizagem, memória, atenção (149-151) e função executiva (152-154).

Em suma, mesmo com importantes diferenças metodológicas, estudos sobre performance neuropsicológica em usuários de crack convergem no sentido de alterações na atenção, memória visual e funções executivas- memória de trabalho, flexibilidade mental, fluência verbal, inibição e tomada decisória (140). Vale destacar a clara distinção entre os usuários recreacionais -com poucas alterações-, abusadores e dependentes -nos quais estas se manifestam de forma muito mais intensa- (140). No que se refere à deterioração e preservação cognitiva no crack, de forma geral, estudos apontam preservação de medidas pré-mórbidas, como vocabulário e capacidade de conceitualização e prejuízo significativo no que tange a memória não-verbal e as funções visoconstrutivas (144).

#### *DANO CEREBRAL*

Em relação ao dano cerebral atrelado as funções cognitivas, exames de neuroimagem confirmam alterações no Córtex Pré-Frontal (CPF) associadas a um período mais prolongado de exposição à droga e maior intensidade de uso, no entanto, que permanecem durante a abstinência e revelam um pior desempenho em testes neuropsicológicos, em especial no que se refere à função executiva (155-157). Isto por que ao longo da exposição crônica o CPF sofre um processo de dessensibilização (158), o que pode ocasionar prejuízo -justamente nas habilidades de função executiva atreladas ao CPF- no freio inibitório e uma decorrente tomada decisória mais impulsiva.



### *EXPOSIÇÃO À RISCOS: IMPULSIVIDADE & COMPORTAMENTO SEXUAL*

A impulsividade é apontada como fator significativo no início e manutenção das drogas (27, 159-162), seja devida a um traço de personalidade, ou característica de patologia psiquiátrica comórbida (163, 164), ou ainda exacerbada em função do uso de substâncias; ou, por fim, uma combinação destas (138, 165). Fato é que a maioria dos estudos apontam que tanto o uso agudo como crônico da droga impactam negativamente sobre as medidas de controle inibitório motor, tomada de decisão e controle executivo (162, 166, 167), expondo o usuário a situações de risco. Desta forma, a impulsividade funcionaria como o aspecto inverso a função executiva, já que devido ao prejuízo inibitório, denotaria a exposição de uma resposta inadequada ou prematura, seja ela motora ou cognitiva, mas com expressão em paradigmas comportamentais (168). Estudos pontuam a correlação direta da intensidade da impulsividade em relação à gravidade de consumo e desfechos como suicídio e abandono do tratamento (27, 169-171).

Ademais, pesquisas demonstram associação do crack com comportamentos sexuais de risco, tais como prostituição e uso infrequente de preservativos (9, 10, 12). Dados recentes relativos ao cenário nacional apontam que mais de um terço dos usuários de crack no Brasil – 39,5% informaram não ter usado o preservativo (172), o que resulta em soroprevalência estimada em 37% (10, 173). As informações sobre a troca de sexo para aquisição das drogas variam de 17,8% a 50%, ainda são mais prevalentes entre mulheres, mas há indícios de ocorrência mais recente no público masculino (12, 13).

### *CONSEQUÊNCIAS FISIOLÓGICAS*

De forma geral, o crack é descrito como causador de mais deterioração do que outras drogas, alguns desfechos clínicos possuem frequência três vezes mais elevada entre usuários de crack, quando comparados aos de cocaína (174). Dentre os sintomas fisiológicos estão a insônia e falta de apetite, chegando a perda de até 10 Kg em um mês, com descuido importante de noções básicas de higiene e autopreservação (175, 176). Com a cronicidade do uso de crack podem surgir sintomas somáticos com consequências circulatórias e cardíacas, como: vasoconstrição, isquemias, infarto do miocárdio, arritmias (144), taquicardia e hipertensão (175). Além disso, pode gerar lesões neuronais, atrofia cortical, e levar a doenças degenerativas, como demência e Alzheimer (ingestão de alumínio pela via

de administração em latas) ou até mesmo ao óbito (144, 175). O impacto da exposição à riscos e danos fisiológicos no prognóstico e capacidade funcional é mais evidente, mas o quanto isso reflete na posterior adesão ao tratamento do crack ainda precisa ser melhor estudado.

#### *PADRÃO DE CONSUMO E FATORES PROGNÓSTICOS*

O perfil de consumo compreende vários aspectos, como a idade de início de consumo de crack e das outras substâncias, progressão do uso, anos de consumo, quantidade, frequência e intensidade por episódio de uso (binges), que podem impactar no prognóstico e na evolução (58, 177). Dentre os aspectos relativos a um padrão mais grave de uso do crack com impacto em funções executivas, demarcase o início precoce no uso de substâncias, intensidade dos episódios de uso, o consumo ininterrupto- sem períodos intercalados de abstinência, além do padrão de poliabuso de drogas ilícitas associadas ao uso de crack (68). A intensidade do uso de cocaína parece ser mais significativa do que a duração da exposição na associação aos danos cognitivos e neuropsicológicos (58, 68). O consumo em binge remete a um processo de desregulação dos receptores dopaminérgicos, produzindo síndromes de abstinência mais intensas (58). O número de dias de uso de cocaína também está relacionado a desfechos menos favoráveis (177). A gravidade da dependência de cocaína/ crack e dos sintomas de abstinência é associada com pior prognóstico no tratamento (178). Outro aspecto relevante é a atuação precoce de substâncias em um cérebro imaturo, que pode gerar consequências sobre o desenvolvimento da área responsável pelas funções neuropsicológicas e controle de impulsos (168, 179), o que eleva as chances do estabelecimento de um uso problemático de drogas (175, 179, 180).

Usuários de crack comumente são poli-usuários (181), as dependências mais comuns envolvidas são cocaína (59,7%), álcool (37,7%), e a cannabis (12,1%) (42). A interação de múltiplas drogas é apontada como potencial de consequências negativas (182) e é consensual sua relação com pior prognóstico, em particular a dependência de álcool (177, 183). Os prejuízos englobam associação com pior saúde física (184), maior exposição à AIDS (185), problemas sociais e de saúde mental (186, 187), aumentadas tentativas de suicídio, trauma infantil (188) e pouco resultado no tratamento (189). O abuso comórbido de álcool ou tabaco parece ter

um impacto negativo no sucesso do tratamento, especialmente quando o uso persiste, ou é retomado, após o início da abstinência da cocaína (177).

#### *BIOMARCADORES*

Biomarcadores como BDNF podem ter um papel importante na neuroadaptação induzida pela cocaína, a qual está relacionada à transição do uso para a dependência, fissura, recaída e sensibilização à droga (190, 191). Da mesma forma, os mecanismos de estresse oxidativo têm sido associados também ao abuso e dependência de substâncias psicoativas, principalmente em relação à toxicidade induzida por estas (192). No conceito de estadiamento, tanto os níveis de BDNF quanto os marcadores de estresse oxidativo podem ter comportamentos diferentes de acordo com a progressão da doença.

Embora os achados indiquem que marcadores biológicos podem ter um importante valor prognóstico e estão associados com a gravidade do uso de cocaína (193-197), a avaliação do impacto dessas alterações na predição da evolução da dependência ou na resposta ao tratamento ainda são incipientes.

#### *ADESÃO E MANUTENÇÃO DO TRATAMENTO*

Os fatores relacionados ao maior abandono de tratamento são semelhantes aos que foram vistos em relação ao prognóstico, ocorrendo uma grande superposição entre eles. Estudos apontam que usuários de crack e cocaína possuem os maiores índices de abandono, sendo os fatores preditivos para tal defecho: a existência de problemas legais, baixo nível de habilidades sociais, uso de álcool comórbido, desestrutura familiar precoce, diagnóstico de doença mental familiar e comorbidade psiquiátrica (5, 28, 31).

Ainda assim, o padrão de consumo dos usuários de crack que buscam tratamento costuma ser mais prejudicial em comparação aos usuários de cocaína, apresentam piores índices sociais e estão mais propensos ao abandono do tratamento (8, 14). Isso faz com que este público provoque aumento na utilização de recursos em saúde, devido à necessidade de serem readmitidos nos serviços de alta complexidade, através de uma multiplicidade de propostas de atendimento (5, 11, 198).

Em relação ao acesso ao tratamento, estudos detectam o aumento da procura por tratamento dos usuários de crack em suas diversas modalidades.

Segundo constam, usuários de crack e cocaína são responsáveis por até 80% do fluxo ambulatorial de instituições especializadas em dependência química (8, 14, 181, 199-201) e correspondem a 70% dos pacientes internados por uso de algum derivado da cocaína (5, 198). Desta forma, evidencia-se o alto impacto do uso de crack no sistema de saúde, bem como a dificuldade de adesão aos modelos vigentes de tratamento.

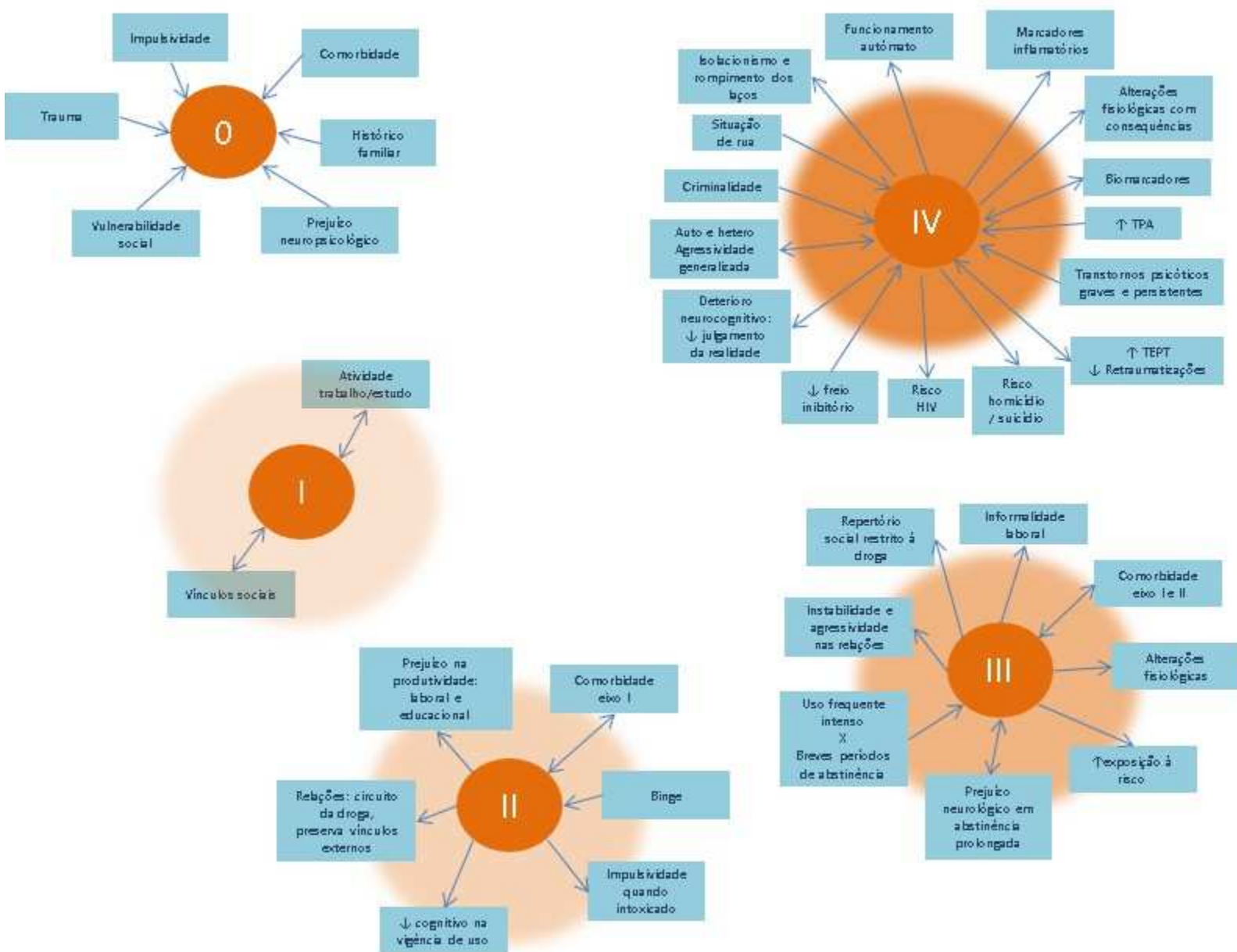
Um possível entendimento para a alta rotatividade dos usuários no sistema de tratamento advém de dados que apontam que piores taxas de resposta a tratamento, baixa adesão e menor abstinência estão associados a maiores índices de comorbidades psiquiátricas e com outras substâncias (42, 202), bem como ao deficitário apoio social (76, 107). Estes dados são relevantes na medida em que revelam outra faceta do funcionamento social: a relação estabelecida com o sistema de saúde; bem como a necessidade de adaptação das técnicas e modelos propostos a estas características, além da demanda de cuidado que revelam.

## **PROPOSIÇÃO DE UM MODELO TEÓRICO CLÍNICO DE ESTADIAMENTO FUNCIONAL PARA INDIVÍDUOS COM USO DE CRACK**

O modelo proposto no presente estudo identifica de forma sistematizada distintos padrões funcionais entre usuários de crack, expressos de forma progressiva em termos de gravidade, e de acordo com fatores eleitos como relevantes -através da literatura e experiência clínica- por impactarem no ingresso e evolução (dis)funcional do uso de crack, bem como nas perspectivas de tratamento. Este modelo é passível de comprovação em amostras destes pacientes.

Tendo como base o modelo de estadiamento utilizado em saúde mental e o critério de plausibilidade clínica, propõe-se um modelo incipiente de estadiamento em termos de prejuízos e recursos funcionais (social, laboral e educacional), associado à variáveis prognósticas clínicas (consequências fisiológicas e padrão de consumo), aspectos comportamentais (exposição à riscos), neuropsicológicos e de resposta ao tratamento. O modelo considera ainda o impacto de variáveis latentes (histórico de trauma infantil, comorbidades psiquiátricas, histórico familiar de uso de substâncias). Estes elementos compõem o modelo, visando contemplar a diversidade de aspectos envolvidos no uso de substâncias, sem incorrer em uma classificação reducionista dos usuários.

O modelo abarca um espectro do estágio 0- com fatores de risco para o ingresso no uso, ao estágio 4- onde são expressos índices de maior gravidade clínica e piores desfechos funcionais. A Figura em sequência ilustra a distribuição dos fatores associados à progressão disfuncional em usuários de crack, em relação aos seus distintos estágios, considerando que estes são fluídos e podem comportar igualmente projeções regressivas no continuum- que remontem a melhora funcional.



**Figura 2** - Fatores de impacto na progressão disfuncional do crack distribuídos nos distintos estágios.

No **Quadro 2** se encontra a descrição do modelo, levando em consideração:

A proposição de uma **etapa latente** referente aos fatores de risco para o ingresso e agravamento no consumo de cocaína e crack em termos de funcionamento, tratamento e prognóstico. Foram considerados fatores agravantes aqueles passíveis de impulsionar a progressão disfuncional: trauma na infância e TEPT, prejuízos na função executiva e impulsividade nas condutas de risco, comorbidades psiquiátricas, transtornos de personalidade antissocial e borderline, idade precoce no consumo de outras substâncias, vulnerabilidade socioeconômica, além do histórico familiar de dependência química.

Portanto, **verticalmente a variável latente** descreve em relação a cada domínio os fatores de risco, ou seja, aspectos que, de forma latente, compõem possíveis agravos para o ingresso em um uso deletério de substâncias. Por exemplo, o trauma é fator de risco para o ingresso no uso de substâncias, mas não necessariamente o condiciona; um sujeito em estágio 1 pode ter ausência de trauma infantil ou tê-lo vivenciado com alguma capacidade de elaboração e contenção ambiental (família que conferisse suporte para lidar com a situação traumática), que ocasiona menor chance de fixações emocionais disfuncionais, e conseqüentemente, de adesivar tão fortemente na droga como forma anestésica aos sentimentos despertos. Pode ainda, ter trauma severo e apresentar-se com maior vulnerabilidade para recorrer à droga de forma maciça, mais facilmente progredindo entre estágios, sobretudo se não der vazão ao aspecto traumático através de outras vias vitais.

Devido a este caráter de progressão e forte associação com transtornos relacionados ao uso de crack, trauma e comorbidades psiquiátricas foram desenvolvidas como domínios à parte, compondo facetas da **variável latente**, mas o fazem em seu eixo **horizontal**, de forma a torná-la bidimensional. São considerados transversais, pois não condicionam os estágios, mas quando ativos associam-se a eles projetando-se como agravantes para evolução, determinam caracterologia, impactam no tratamento e no prognóstico, sobretudo se não tratados.

Deste modo, o **trauma** foi incluído como variável independente, pelo claro potencial de re-traumatizações e, portanto, de atualização na trajetória do usuário, além do impacto prognóstico que os estudos desta população demonstram. No entanto, o trauma, sobretudo infantil, não se trata de um descritor, não sendo necessariamente atribuído aos estágios e a progressão da doença. Ainda assim, a carga de exposição ambiental- traumática demanda um escalonamento progressivo

de severidade ao longo dos estágios, pelo potencial de interação com ambiente e possíveis agravos no decorrer do uso de substâncias: o uso do crack pode expor, com maior propensão, para re-traumatizações, podendo levar a intensificação do uso como forma de anestesia e maior probabilidade de desenvolver TEPT.

As **comorbidades psiquiátricas** de eixo I ou II apresentam-se bidirecionais, ao mesmo tempo em que podem ser decisivas na vulnerabilidade à exposição às drogas (bem como no comportamento de recorrência e manutenção, tornando o uso atrativo enquanto via de automedicação) também podem ser agravadas ou disparadas com uso, dentro do conceito atual de epigenética e das alterações cerebrais e comportamentais decorrentes do abuso de substâncias. Apesar da interação complexa, da consequente nebulosidade em predizer cadeias causais, da dificuldade em estabelecer diagnóstico e das fronteiras difusas entre quadros psiquiátricos e sintomas decorrentes das drogas, as comorbidades parecem muito prevalentes neste público. O impacto diagnóstico se dá pela via categórica e dimensional, em termos de gravidade, resposta a tratamento e patamar do quadro psiquiátrico. A experiência clínica e literatura sinalizam que as mais fortemente associadas ao uso de crack e cocaína são: TEPT, transtornos de humor, de ansiedade (incrementam-se também como sintomatologia decorrente do uso) e TDAH (comumente apontado como fator de risco para o ingresso no uso, juntamente com Transtorno de Oposição e Desafio ou de Conduta, mas estes podem ter maior impacto enquanto pródromos de outras estruturas), além de estruturas de personalidade antissocial e borderline. Algumas comorbidades, sobretudo quando nos estágios iniciais, se tratadas podem melhorar o prognóstico, pois o uso de substâncias pode ser secundário a condição psiquiátrica. Em estágios mais avançados (independente da causalidade originária), a dependência já pode estar mais instalada e o quadro psiquiátrico mais cronificado. Há ainda o caso dos transtornos mais arraigados ao funcionamento emocional, que demandam tratamentos mais intensos e longínquos, é o caso dos transtornos de personalidade.

Quanto aos **transtornos de personalidade**, a observação clínica faz crer que estabelecem uma hierarquia, estando mais associados a etapas mais avançadas da dependência de crack, no entanto, não se sabe se isto se dá secundariamente- pela correlação destes com traumas precoces ou se pela própria estrutura emocional. O TPA (usualmente com mais recursos de fluência verbal e aparentes habilidades sociais, mesmo que dissimuladas) pode estar associado ao estágio 3 de

funcionalidade, mas dada a necessidade mais preponderante de tratamento e condutas de externalização social foi locado no estágio 4 (requerem holding ambiental, além de constantes e progressivas recontrações da proposta terapêutica). Igualmente, associam-se aos estágios finais os transtornos mentais graves e persistentes, com sintomas psicóticos agudos, vigentes e refratários. O risco de suicídio mais intencionalmente planejado pode estar associado aos estágios 2 e 3, foi atribuído ao estágio 3 pelas perspectivas terapêuticas. A conduta suicida gradual e cronicamente instalada (consequente do uso, falta de julgamento, de freio inibitório e de autopreservação) está associada ao estágio 4.

A vulnerabilidade **socioeconômica**, comumente demarcada na literatura como associada ao perfil do usuário e fator de risco para o ingresso, pode comportar-se através de um processo de retroalimentação: ao mesmo tempo em que pode ser agravante, em termos de acessibilidade à educação, saúde; também pode agravar-se com o consumo, na medida em que o dependente, com frequência, despe-se dos recursos que possui em prol do acesso à substância, comprometendo sua saúde financeira. No entanto, a condição socioeconômica não foi incluída como uma variável em separado, pois dada a proposição de um modelo de severidade funcional e prognóstica, sua manifestação enquanto consequência do crack pode ser verificada através da funcionalidade do indivíduo (reflexo da capacidade de produtividade e não enquanto sentença ambientalmente imposta, embora passível de agregar vulnerabilidade mais pelo impacto social). Além disso, estaria hierarquicamente abaixo de outras variáveis que são condicionantes por si só para os desfechos funcionais, como cognição e exposição à riscos.

O **padrão de consumo de substâncias** configurou-se de uma variável transversal, não estando o sujeito condicionado estritamente ao padrão de consumo enquanto determinante do estágio funcional em que se encontra. Há variáveis associadas que podem desempenhar um papel hierarquicamente superior, remetendo às etapas mais avançadas em termos de disfuncionalidade, deixando o uso de substâncias secundário no que se refere ao impacto funcional, é o caso, por exemplo, do TPA. No entanto, com muita frequência o padrão de consumo pode noticiar o quanto os investimentos vitais do sujeito estão direcionados de forma mais maciça a droga, restando pouca disponibilidade para demais campos vitais, como se dá nos estágios mais avançados. Portanto, embora não se trate de um condicionante optou-se por apresentar a variável padrão de consumo, como



hierarquicamente abaixo, mas paralela à progressão entre etapas, já que não necessariamente restringe o modelo ao uso (dada a interação dos demais fatores ligados ao crack com a funcionalidade), mas, com frequência, está associada a ela (na medida em que pode indicar a atrofia ou hiperdimensionamento condicionado a droga em relação as variadas esferas de vida).

A **neuropsicologia/ cognição** trata-se de outro aspecto que, ao mesmo tempo em que demarca progressão, também delimita prognóstico: se por um lado o prejuízo prévio nas funções executivas expõe mais o sujeito, na medida em que apresenta-se menos instrumentalizado para lidar com os estressores que o cercam, com o manejo de sentimentos e mais predisposto ao evitamento e anestesia; por outro lado, o uso de drogas também se configura agravante das funções cognitivas e neuropsicológicas, pelas alterações no comportamento e padrão de impulsividade- ligados ao CPF; e regressão da continência emocional- ligada à plasticidade executiva. Isto visto que a neuropsicologia perpassa pelo intermédio dos afetos e economia **psicodinâmica**: enquanto nos estágios iniciais a droga pode configurar mais uma dentre as modalidades de descarga emocional; em estágios avançados, a perseveração, a privação de outras formas de intermediar sentimentos (em amplo espectro da euforia e excitabilidade, passando pela eutímia, à frustração, tristeza e raiva/ dos conscientes aos obscuros), e conseqüentemente, de expandir o arcabouço subjetivo de ferramentas neuropsicológicas para elaboração emocional, pode, subseqüentemente, gerar um acúmulo quântico, que qualifica-se como toxicidade afetiva e uma tendência a vazão posta no ato, o uso passa a ser administrado como anestesia; no estágio final, há um recrudescimento deste ciclo a partir da redução da envergadura neuropsicológica e recipiência emocional, em contraponto há uma atuação externalizante maciça e o uso toma ares de um entorpecimento afetivo. Em suma, na presente proposição optou-se por deixar o funcionamento psicodinâmico atrelado com a neuropsicologia, pois a estrutura emocional é, aqui, melhor avaliada por seus desmembramentos práticos na interação com funções neuropsicológicas, com a substância e em última instância com a funcionalidade. Em contrapartida, a cognição poderia compor parte da funcionalidade, considerando sua repercussão em habilidades sociais e de produtividade, entretanto estaríamos condicionando a capacidade resolutiva expressa do sujeito, de acordo com seu potencial cognitivo e não sua manifestação efetiva. Portanto, configura-se uma variável à parte, mas associada à funcionalidade.

Desta forma, neuropsicologia e cognição, no decorrer dos estágios, foram avaliadas principalmente com base no impacto pelo uso de drogas e na capacidade de recuperação durante a abstinência, sobretudo pelos seus reflexos na funcionalidade.

Embora conste no modelo, o impacto dos **Biomarcadores** ainda é avaliado de forma incipiente nos estudos e as contradições da literatura da área não permitem um padrão robusto que mantenha o modelo conservador a partir de sua inserção. Por ora, possível que os biomarcadores tão somente auxiliem na distinção entre estágios iniciais e finais. Da mesma forma, **alterações cerebrais** se destacam mais expressamente em estágios mais avançados, através das modificações na integridade estrutural ligadas, sobretudo, ao CPF (com possível impacto da idade de ingresso e escalonamento precoce nas drogas), ocasionando consequências na conectividade funcional associadas ao padrão de dependência. Estudos posteriores prospectivos devem incluir exames de neuroimagem e análise de neurotrofinas.

A **descrição clínica** foi baseada no dimensionamento do padrão de consumo de substâncias em relação às demais esferas de vida, ou seja, da maneira como o sujeito transpõe o uso de drogas em sua vida, qual espaço disponibiliza e como estabelece sua aliança com a droga, bem como suas possíveis consequências fisiológicas. Por exemplo, no estágio 3: o sujeito, via de regra, tem um padrão de uso que está arraigado a hábitos de vida, sendo passível de maior impulsividade e exposição à situações de risco (sexual, roubo, violência, acidentes), sobretudo nos momentos de fissura, que é expressa de forma mais intensa. Exames clínicos podem denunciar alterações reversíveis, por exemplo, comprometimento cardiorrespiratório, além de perda de peso e prejuízo no sono. Já no estágio 4 as alterações podem ter um caráter irreversível nos exames clínicos, com maior possibilidade de distúrbios ventriculares, isquemias e microinfartos cerebrais, além do risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiorrespiratórias e maiores consequências pelas privações com impacto no ritmo circadiano.

Adicionalmente, a **exposição à situações de risco**, tanto por práticas sexuais, quanto por envolvimento em atividades ilegais, são entendidas como um padrão destrutivo que, seja pelo consumo ou pelo padrão de funcionamento anterior ao uso, acabam mais facilmente conduzindo a uma apresentação característica dos estágios mais avançados. As consequências da exposição às situações de risco no quanto ao que afetam a saúde, se expressam em termos do impacto na capacidade funcional do sujeito e são descritas nas condições clínicas.

A **funcionalidade**, desfecho condutor desta proposta de estadiamento, foi avaliada através das manifestações -prejuízos/ potenciais- nas diversas áreas da vida (social, relacional, familiar, histórico laboral, educacional, legal e lazer). A vulnerabilidade social tem expressão tanto pelo precário suporte social (família originária e ampliada), como pela escassa desenvoltura para constituir uma rede de apoio mais suportiva, produtiva e constante. Da mesma forma, considera-se a amplitude funcional em termos de produtividade; eis que a redução do repertório nas distintas e vastas facetas funcionais distribui-se nos estágios finais. Um dos índices que compõe o escopo funcional é a externalização social de comportamentos impulsivos e violentos, aspecto importante na delimitação de gravidade. Sendo tais situações, prévias ou decorrentes do uso, são indicadores de mau prognóstico e ligadas a estágios mais avançados da dependência de crack. A partir do estágio 2 há uma projeção naturalmente progressiva da disfuncionalidade (aspectos químico-afetivos gradualmente cronificam e sedimentam-se, recrudescendo as perspectivas funcionais que o sujeito vislumbra para si), entretanto intervenções e motivações vitais podem estancar e regredir a propensão disfuncional, conferindo-lhe mobilidade e um carácter abrangente em relação a trajetória e possibilidades singulares.

Por fim, o modelo preconiza a funcionalidade atrelada a perspectiva clínica propondo distintas **abordagens terapêuticas** variadas em sua robustez, intensidade, complexidade e foco. Ademais, o modelo suporta a mobilidade terapêutica e faixas crepusculares, considerando a fluência entre estágios.

O modelo em sequência exposto sumariza o estadiamento proposto.

**Quadro 2 - Modelo de Estadiamento Funcional para o Uso de Crack**

		Latente	Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
		0- Propensão	I- Sem dano aparente	II- Funcionalidade irregular	III- Funcionalidade diminuída	IV- Redução funcional com externalização social
Dimensionamento funcional		Presença de fatores de risco sem uso de substância	Abusador esporádico de cocaína e crack sem prejuízos aparentes na funcionalidade	Uso irregular, intercalado por períodos de abstinência, com recuperação da funcionalidade	Dependente intercalado com períodos de abstinência, nos quais mantém funcionamento diminuído	Uso intenso e ininterrupto com permanente redução do repertório funcional e impacto social
Variáveis Latente	Exposição Trauma	Trauma infantil precoce, sem ambiente continente, com posteriores retraumatizações e desenvolvimento de TEPT na idade adulta	Ausência de trauma infantil ou quando presente a droga não é administrada como anestésico emocional	Possível associação com trauma infantil	Mais frequentemente associado a vivência precoce de trauma infantil com repercussão clínica negativa	Muito frequentemente associado com a vivência precoce de trauma infantil + ambiente de pouca contenção Maior chance de exposições a retraumatização e desenvolvimento de TEPT na idade adulta
	Comorbidade e Psiquiátrica	Comorbidades psiquiátricas ativas: TDAH, Ansiedade e Humor Alterações de personalidade: Antissocial, Border ou Narcisista	Ausência de comorbidades psiquiátricas ou Critérios subclínicos/prodrômicos ou Comorbidade de Eixo I no qual a SPA não é utilizada como forma constante de automedicação	Possível associação com comorbidade com Eixo I	Maior probabilidade de comorbidades Psiquiátricas: Eixo I: Transtornos de Humor, Ansiedade Características Personalidade: Borderline, Narcisista	Maior associação com comorbidades Psiquiátricas: Transtornos mentais graves e persistentes, com sintomas psicóticos agudos, vigentes e refratários Eixo I: Transtornos de Humor, Ansiedade Características Personalidade Cluster B: Antissocial, Borderline, Narcisista
	Descrição clínica	Presença de agravantes: trauma infantil precoce com pouca continência ambiental, transtornos psiquiátricos com alterações de personalidade, prejuízo nas funções executivas prévio ao uso, início precoce no consumo de outras substâncias, história familiar de dependência química	Uso frente a estressores ambientais ou situações pontuais (Ex. festas...)  Agravante: uso pontual abusivo em binge	Uso vinculado a hábitos, porém mantém períodos de abstinência	Uso arraigado a hábitos de vida  Maior possibilidade de reações impulsivas e agressivas quando em fissura  Exames clínicos com alterações reversíveis Alterações no peso e sono	Hábitos condicionados ao uso da substância→ maior amplitude de fatores de risco Períodos de abstinência inexistentes ou pouco expressivos diante do uso  Exposição grave a situações de risco por conduta impulsiva Maior probabilidade de comportamento autodestrutivo e agressivo e explosivo  Privações no peso e sono com consequências pelo estado desnutricional e prejuízos no ritmo circadiano Mais frequentemente associado a agravantes do estágio latente
Fatores Prognósticos	Exposição a riscos	Comportamento impulsivo e autodestrutivo	Pontual ligada aos momentos de intoxicação	Pontual ligado aos momentos de intoxicação Recuperação do controle de impulsos e freio inibitório quando abstinente	Risco de acidentes quando intoxicado ou fissurado Risco suicídio (intencionalmente planejado) Risco aumentado de situações de violência- brigas e roubos Risco aumentado de exposição sexual- HIV e Hepatites Recuperação do controle de impulsos e freio inibitório após abstinência prolongada Agravamento das exposições e prejuízos a cada recaída	Comprometimento do controle inibitório na avaliação de riscos e conduta impulsiva Risco aumentado de exposição a HIV e Hepatites Risco de acidentes constantes/ Risco suicídio Risco de morte por homicídio aumentado
	Neuro-ψ/ Cognição	Prejuízo em domínios neuropsicológicos como função executiva e no intermédio dos sentimentos	Alterações na vigência do uso (memória e atenção) Mantém preservadas medidas de cognição geral e funções executivas (droga como uma das vias de descarga afetiva)	Prejuízo na vigência do uso e na abstinência precoce em áreas como memória, atenção e funções visoconstrutivas, com recuperação durante períodos longos de abstinência (tendência à descarga emocional posta no ato/ no uso)	Alterações graves durante períodos de uso e abstinência precoce, com recuperação parcial na abstinência prolongada- mais facilmente re-estabelecidas medidas verbais indicativas de funcionamento pré-morbido e prejuízos mais duradouros na abstração, memória, flexibilidade cognitiva, resolução de problemas, manejo da euforia, eutimia, raiva e frustração (droga como anestésico emocional)	Deterioro neurocognitivo, em funções executivas, freio inibitório, redução da continência emocional (atuação maciça/ droga como entorpecimento afetivo) e do julgamento da realidade, pouca recuperação durante períodos de abstinência Maior associação a prejuízos na função executiva preliminares ao uso (TPA: Fluência Verbal ↑, distorção no julgamento realidade)
	Impacto Cerebral/ Bio marcadores	Marcadores genéticos de risco Alta carga de exposição a estressores ambientais	Sem Alterações	Alterações durante o período de consumo, normalização durante a abstinência precoce Sem alterações morfológicas em neuroimagem Alterações em exames de funcionais de imagem do cérebro com normalização na abstinência tardia	Alterações durante o período de consumo, recuperação parciais durante a abstinência tardia Presença de alterações morfológicas em neuroimagem	Alterações permanentes, desequilíbrio nas neurotrofinas, que segue lesando mesmo quando o uso é interrompido Alterações morfológicas e funcionais permanentes em neuroimagem cerebral
	Padrão de Uso de Substâncias	Sem uso de crack Uso recreativo de substâncias lícitas Idade precoce de experimentação e consumo de substâncias Histórico familiar de abuso ou dependência	Uso de cocaína inalada ou experimentação inicial de crack, uso esporádico, as vezes mesclado com maconha Sem sintomas de fissura ou abstinência significativos entre períodos de uso Abuso de álcool ou de outras drogas pode estar presente	Uso intenso de cocaína inalada, uso irregular de crack ou cocaína injetável intercalado por períodos de abstinência Sintomas de fissura e abstinência leves a moderados Binge de álcool e abuso de outras substâncias podem estar presentes	Uso intenso e diário crack, intercalado com períodos curtos de abstinência Sintomas de fissura e abstinência de moderados a graves Múltiplas e precoces recaídas com agravamento dos prejuízos entre elas Dependência crack e cocaína, uso de outras substâncias em geral presente: tabaco, álcool e maconha Possível histórico de consumo precoce de substâncias e cocaína injetável em usuários + velhos	Sintomas de fissura e abstinência intensos, uso diário, intenso e ininterrupto de crack, períodos de abstinência inexistentes ou inexpressivos diante do uso (exceto TPA que mantém funcionamento estágio 4 mesmo com períodos breves de abstinência intercalados) Dependência de múltiplas drogas Frequentemente associado a histórico de consumo precoce de substâncias
Desfecho Funcional	Educacional e Laboral	Dificuldades Educacionais (aprendizado + adaptação social) e não linearidade na trajetória educacional	Repertório funcional e social não restrito ao uso e sem prejuízos mais explícitos Mantém em atividades de trabalho, estudo, lazer e/ ou práticas corporais	Prejuízos em várias áreas durante o uso, funcionamento diminuído durante a abstinência precoce, mas retoma após período longo de abstinência Histórico prévio laboral ou de estudo, mas possível evasão escolar e perda do trabalho formal	Prejuízos em várias áreas durante o uso, mantém funcionamento diminuído durante a abstinência precoce e tardia Maior chance de expressão na informalidade como manutenção do uso, comprometimento da saúde financeira com o uso	Prejuízos em várias áreas durante o uso, mantém funcionamento diminuído permanentemente, possibilidade de perda da autonomia Maior chance de envolvimento com atividades ilegais/ criminais para manutenção do uso (ou como expressão social no TPA), direcionamento maciço dos investimentos para o uso Associação aumentada com histórico prévio de evasão escolar
	Social	Relações desestruturadas na família nuclear Histórico familiar de uso de substâncias	Relações preservadas, mantém relações com a família (originária) ou com uma rede construída e/ ou vínculo com instituições sociais (ensino, religiosas, organizações comunitárias...) Consumo mais pontualmente focado nos companheiros de uso	Relações mais focadas no circuito da droga, mas ainda preserva relações externas ao meio de consumo Passível de comportamento instável com agressividade verbal e física- em intoxicação e + manifesta nas relações íntimas	Repertório social mais restrito ao uso, preserva poucos vínculos externos Potencial instabilidade e agressividade nas relações- ligada a intoxicação, fissura e abstinência	Prejuízos sociais intensos, com rompimento de laços e isolacionismo- viver na rua Maior associação a comportamentos agressivos e impulsivos nas relações em gerais
	Tratamento/ Prognóstico	Intervenção precoce em fatores de risco, ações preventivas, psicoeducativas, inserção em atividades culturais e comunitárias Prognóstico proporcional a redução do impacto dos agravantes: maior nº de fatores de risco pioram prognóstico	Intervenção precoce para evitar progressão, boa resposta a abordagem psicoterápica Prognóstico bom, inversamente proporcional ao impacto dos agravantes	Tratamento ambulatorial, multidimensional e familiar Boa resposta prognóstica e adesão a tratamento, mas agravantes pioram prognóstico Após abstinência prolongada, sintomas residuais tratados através de ← Abordagem psicoterápica Para manejo de sintomas prodrômicos acrescenta-se estratégias de prevenção a recaída e grupos	Tratamento ambulatorial pouco efetivo para iniciar abstinência, internação ou tratamento muito intenso de alta frequência, multiprofissional (biopsicossocial) acrescido de intervenções específicas, em todos os seus níveis de complexidade: inclusão da família, comunidade, judiciário Re-abilitação e abordagem suportiva, mapeamento de riscos Prognóstico reservado ← Se atingir prolongada abstinência, segue tratamento fase 2 Se não efetivo a ponto de resgatar funcionalidade→	Necessidade de tratamentos mais longos e intensivos, frequentemente incluindo internação hospitalar para dessintoxicação, com seguimento em comunidade terapêuticas ou espaços de continência ambiental, boa resposta ao desenvolvimento de espiritualidade Baixa adesão ao tratamento ambulatorial e Internação curta com pouca efetividade Tratamento para redução de danos, reinserção social, reabilitação cognitiva e resgate da rede familiar ou de apoio Prognóstico bastante reservado, pelo acúmulo de consequências devido ao uso crônico

Até onde sabemos, não há registros prévios na literatura de uma proposta de estadiamento do uso de crack, no entanto, destacamos a necessidade de estudos posteriores. A proposição inicial de um modelo para estadiar algo complexo e multifatorial como o crack, uma droga tão potencialmente dependógena, requer muitas investigações sequenciais. Portanto, como fruto deste trabalho, propomos a exposição teórica e seus desfechos subsequentes em termos da alicersamento de uma linha de pesquisas com finalidade clínica e assistencial.

O presente estudo limitou-se à apresentação teórica de um modelo com base na revisão da literatura e experiência clínica. Uma das limitações deste estudo diz respeito ao fato de tratar-se de uma revisão abrangente no número de temas, mas que não se propôs a revisar a totalidade de artigos disponíveis em cada um deles. Restringimo-nos a selecioná-los arbitrariamente, não compondo a revisão de forma sistemática e deixando alguns estudos de fora. Ademais, há uma clara noção das limitações desta primeira proposição teórica, pois não permite avaliar detalhadamente a interrelação entre todos os fatores estudados, a temporalidade e o peso de cada um no estadiamento dos usuários de crack. Além da fragilidade de dados que suportem de forma mais consistente as hipóteses biológicas e sua interação com variáveis psicossociais.

Assim sendo, esta proposição transpõe a exposição do modelo teórico e tem a pretensão de instaurar uma linha de pesquisa, através da qual se busca iluminar a investigação e assistência aos usuários com base nas possibilidades e prejuízos demonstrados através das distintas apresentações da funcionalidade social. Portanto, estudos futuros abrangendo análises com testes práticos para a validação da consistência interna do modelo, bem como análises com dados externos (21) e de impacto de condutas clínicas em relação ao modelo proposto devem ser realizados. Para tal, serão desenvolvidos desenhos de pesquisa específicos prospectivos, longitudinais, através de amostras robustas de usuários de crack coletadas em diversos centros de distintas localidades nacionais. É possível que a partir dos dados oriundos destes estudos o modelo possa ser revisado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do ponto de vista conceitual o presente modelo propõe a classificação sistematizada e fluída de distintos grupos entre usuários de crack, no que se refere à gravidade e potencialidade funcional em termos laborais e relacionais, amparada em fatores associados, como capacidades neurocognitivas, bioquímicas e a proposição de diferentes intervenções terapêuticas. O critério da funcionalidade social foi eleito, por tratar-se de uma medida de efeito prático, com impacto para o usuário. Tal modelo tem a pretensão de desenvolver-se de forma a sistematizar a progressão entre estágios do uso de crack, através da análise do impacto do uso crônico na funcionalidade social do sujeito e sua expressão em termos de efeito terapêutico, o que somente será possível de comprovação em estudos posteriores.

Neste sentido, esta proposta preliminar projeta como perspectiva de continuidade uma linha de pesquisa, através da qual estudos futuros de seguimento longitudinal e de intervenção poderão testar este modelo em amostras de usuários. De forma a verificar a distribuição destes domínios em termos de severidade, predição e evolução entre distintos estágios, bem como se esta se dá em caráter progressivo. Etapas posteriores de validação do modelo devem testar sua aplicabilidade clínica e assistencial.

Um entendimento aprofundado sobre aspectos relacionados aos diferentes perfis dos usuários em termos da funcionalidade manifesta e a possível progressão frente à droga cronicamente instalada, poderá auxiliar na proposição de terapêuticas e ações preventivas mais assertivas, melhor direcionadas para as especificidades, demandas e potencialidades das distintas etapas ligadas ao uso de crack; além de, mais bem distribuídas em relação aos recursos do sistema de saúde. Isto por que, estigmatizações e categorizações herméticas dos usuários não canalizam a uma diferenciação mais integral, realística e fluída, pautada no funcionamento expresso e latente, individual/ social, passível de reflexo nas práticas propostas de tratamento.

Por fim, novas estratégias terapêuticas ajustadas conforme a progressão/ regressão e dimensionamento do crack na vida do sujeito em relação aos demais campos vitais devem focar na recuperação funcional em termos de propostas multiprofissionais com inclusão e resgate da rede do usuário, reabilitação social, cultural e cognitiva, visando melhorar a circularidade do sujeito pelas diversas esferas de sua vida. Futuramente, um cenário frutífero seria a evolução na distinção de agentes terapêuticos neuroprotetores.

## REFERÊNCIAS

1. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. I Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil - 2001. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 2002.
2. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil - 2005. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 2006.
3. SAMHSA - Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Summary 2001 [cited 2010 Feb 6]. Available from: <Error! Referencia de hipervínculo no válida.>.
4. Laranjeira R, Madruga CS, Pinsky I, Caetano R, Ribeiro M, Mitsuhiro S. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD II) - Consumo de Álcool no Brasil: Tendências entre 2006/2012 São Paulo: INPAD; 2013 [cited 2013 Dec 3]. Available from:<[http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD\\_ALCOOL\\_Resultados-Preliminares.pdf](http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD_ALCOOL_Resultados-Preliminares.pdf)>].
5. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s545-57.
6. Carvalho HB, Seibel SD. Crack cocaine use and its relationship with violence and HIV. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(9):857-66.
7. Nappo SA, Galduróz JC, Noto AR. Uso do "crack" em São Paulo: fenômeno emergente? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1994;16:75-83.
8. Ferri CP. Cocaína: padrão de consumo e fatores associados à procura de tratamento. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.
9. Inciardi JA, Surratt HL. Drug use, street crime, and sex-trading among cocaine-dependent women: implications for public health and criminal justice policy. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33(4):379-89.
10. Pieta MAM, Kessler F, Pechansky F, Von Diemen L, Inciardi J, Surratt H, et al. Doenças sexualmente transmissíveis em mulheres pobres usuárias de crack de Porto Alegre, Brasil. *Revista HCPA*. 2005;25.

11. Guimarães CF, Santos DVV, Freitas RC, Araújo RB. Profile of crack users and factors related to criminality at the detoxication ward at Hospital Psiquiátrico São Pedro. 2008;101-8.
12. Oliveira LG, Nappo SA. [Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use]. Rev Saude Publica. 2008;42(4):664-71.
13. Maranda MJ, Han C, Rainone GA. Crack cocaine and sex. J Psychoactive Drugs. 2004;36(3):315-22.
14. Dunn J, Laranjeira R. Cocaine--profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. Subst Use Misuse. 1999;34(11):1527-48.
15. Edwards G, Marshall EJ, Cook CCH. A síndrome de abstinência do álcool. In: Edwards G, Marshall EJ & Cook CCH. O tratamento do alcoolismo - um guia para profissionais da saúde. Porto Alegre: Artmed; 2005.
16. Rush B. Evaluating the complex: Alternative models and measures for evaluating collaboration among substance use services with mental health, primary care and other services and sectors. Nordic Studies on Alcohol and Drugs. 2014;31:27-44 (Article in press).
17. Lynch WJ, Peterson AB, Sanchez V, Abel J, Smith MA. Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(8):1622-44.
18. Kovatsi L, Fragou D, Samanidou V, Njau S, Kouidou S. Drugs of abuse: epigenetic mechanisms in toxicity and addiction. Curr Med Chem. 2011;18(12):1765-74.
19. Dias AC, Vieira DL, Gomes LS, Araújo MR, Laranjeira R. Longitudinal outcomes among a cohort of crack users after 12 years from treatment discharge. J Addict Dis. 2011;30(3):271-80.
20. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. Psychother Psychosom. 2013;82(1):20-34.
21. Kopec JA, Finès P, Manuel DG, Buckeridge DL, Flanagan WM, Oderkirk J, et al. Validation of population-based disease simulation models: a review of concepts and methods. BMC Public Health. 2010;10:710.



22. Chaudhary RK, Bhaduri D, Bhatia M, Hatti S, Ba R, Meva J. Influence of comorbidity in cancer surgery on treatment decisions, postoperative course and oncological outcome. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013;9(1):47-52.
23. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(8):616-22.
24. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):957-66.
25. McKay JR, Foltz C, Stephens RC, Leahy PJ, Crowley EM, Kissin W. Predictors of alcohol and crack cocaine use outcomes over a 3-year follow-up in treatment seekers. *J Subst Abuse Treat*. 2005;28 Suppl 1:S73-82.
26. McKay JR, Weiss RV. A review of temporal effects and outcome predictors in substance abuse treatment studies with long-term follow-ups. Preliminary results and methodological issues. *Eval Rev*. 2001;25(2):113-61.
27. Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Schmitz JM, Swann AC, Grabowski J. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2001;21(4):193-8.
28. Dias AC, Araújo MR, Laranjeira R. Evolution of drug use in a cohort of treated crack cocaine users. *Rev Saude Publica*. 2011;45(5):938-48.
29. Wilkins JN, Majewska MD, Van Gorp W, Li SH, Hinken C, Plotkin D, et al. DHEAS and POMS measures identify cocaine dependence treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):18-28.
30. Campbell J, Nickel EJ, Penick EC, Wallace D, Gabrielli WF, Rowe C, et al. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine-dependent patients. *Am J Addict*. 2003;12(2):122-36.
31. Falck RS, Wang J, Carlson RG. Crack cocaine trajectories among users in a midwestern American city. *Addiction*. 2007;102(9):1421-31.
32. van den Brink W, Schippers GM. [Staging and profiling in addiction]. *Tijdschr Psychiatr*. 2012;54(11):941-8.

33. Langenbucher JW, Chung T. Onset and staging of DSM-IV alcohol dependence using mean age and survival-hazard methods. *J Abnorm Psychol.* 1995;104(2):346-54.
34. Chung N, Langenbucher J, McCrady B, Epstein E, Cook S. Use of survival analyses to examine onset and staging of DSM-IV alcohol symptoms in women. *Psychol Addict Behav.* 2002;16(3):236-42.
35. Favrat B, Rao S, O'Connor PG, Schottenfeld R. A staging system to predict prognosis among methadone maintenance patients, based on admission characteristics. *Subst Abus.* 2002;23(4):233-44.
36. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol.* 1983;51(3):390-5.
37. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif.* 1992;28:183-218.
38. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(8):861-8.
39. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(8):599-608.
40. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-38.
41. Kalivas PW, Volkow ND. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry.* 2011;16(10):974-86.
42. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: an exploratory study with practical implications. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(7):503-7.
43. Schäfer I, Najavits LM. Clinical challenges in the treatment of patients with posttraumatic stress disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(6):614-8.
44. Back SE, Brady KT, Waldrop AE, Yeatts SD, McRae AL, Spratt E. Early life trauma and sensitivity to current life stressors in individuals with and without cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(4):389-96.

45. Afful SE, Strickland JR, Cottler L, Bierut LJ. Exposure to trauma: a comparison of cocaine-dependent cases and a community-matched sample. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112(1-2):46-53.
46. Cicchetti D, Toth SL. Child maltreatment. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005;1:409-38.
47. Braquehais MD, Oquendo MA, Baca-García E, Sher L. Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Compr Psychiatry.* 2010;51(2):121-9.
48. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985;142(11):1259-64.
49. Wills TA, Hirky AE. Coping and substance abuse: A theoretical model and review of the evidence. In: Zeichner M, Eudler NS. *Handbook of coping: Theory, research and applications.* New York: Wiley; 1996.
50. Boys A, Marsden J, Strang J. Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Educ Res.* 2001;16(4):457-69.
51. Murphy SL, Khantzian EJ. Addiction as a "self-medication" disorder: application of ego psychology to treatment of substance abuse. In: Washton AD (Eds): *Psychotherapy and substance abuse.* New York: Guilford; 1995.
52. Wasserman DA, Havassy BE, Boles SM. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in cocaine users entering private treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1997;46(1-2):1-8.
53. Sinha R, Catapano D, O'Malley S. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;142(4):343-51.
54. Johnson SD, Striley C, Cottler LB. The association of substance use disorders with trauma exposure and PTSD among African American drug users. *Addict Behav.* 2006;31(11):2063-73.
55. Hyman SM, Paliwal P, Chaplin TM, Mazure CM, Rounsaville BJ, Sinha R. Severity of childhood trauma is predictive of cocaine relapse outcomes in women but not men. *Drug Alcohol Depend.* 2008;92(1-3):208-16.
56. Sacks JY, McKendrick K, Banks S. The impact of early trauma and abuse on residential substance abuse treatment outcomes for women. *J Subst Abuse Treat.* 2008;34(1):90-100.

57. Freud S. Além do princípio do prazer. Rio de Janeiro: Imago Editora; 1972.
58. Bolla KI, Cadet JL, London ED. The neuropsychiatry of chronic cocaine abuse. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(3):280-9.
59. Zimerman DE. Os Quatro Vínculos: Amor, ódio, conhecimento e reconhecimento na psicanálise e em nossas vidas. Porto Alegre: Artmed; 2010.
60. Fullilove MT, Lown A, Fullilove RB. Crack `hos and skeezers: Traumatic experiences of woman crack users. *The Journal of Sex Research*. 1992;29:275-87.
61. Boyd CJ, Mieczkowski T. Drug use, health, family and social support in "crack" cocaine users. *Addict Behav*. 1990;15(5):481-5.
62. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(3):216-22.
63. Rowan AB, Foy DW, Rodriguez N, Ryan S. Posttraumatic stress disorder in a clinical sample of adults sexually abused as children. *Child Abuse Negl*. 1994;18(1):51-61.
64. el-Bassel N, Gilbert L, Schilling RF, Ivanoff A, Borne D, Safyer SF. Correlates of crack abuse among drug-using incarcerated women: psychological trauma, social support, and coping behavior. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1996;22(1):41-56.
65. Gil-Rivas V, Fiorentine R, Anglin MD, Taylor E. Sexual and physical abuse: do they compromise drug treatment outcomes? *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(4):351-8.
66. Brady KT, Dansky BS, Sonne SC, Saladin ME. Posttraumatic stress disorder and cocaine dependence. Order of onset. *Am J Addict*. 1998;7(2):128-35.
67. Freeman RC, Collier K, Parillo KM. Early life sexual abuse as a risk factor for crack cocaine use in a sample of community-recruited women at high risk for illicit drug use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2002;28(1):109-31.
68. Narvaez JC, Magalhães PV, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant'anna M, Gama CS, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry*. 2012;53(3):238-44.

69. Bourgois P, Dunlap E. Exorcising Sex-For-Crack and Ethnographic Perspective from Harlem. In: Ratner MS. Crack Pipe as Pimp: An Ethnographic Investigation of Sex-for-Crack Exchanges. New York: Lexington Books; 1993.
70. Breslau N, Koenen KC, Luo Z, Agnew-Blais J, Swanson S, Houts RM, et al. Childhood maltreatment, juvenile disorders and adult post-traumatic stress disorder: a prospective investigation. *Psychol Med*. 2013;1-9.
71. Hoff RA, Beam-Goulet J, Rosenheck RA. Mental disorder as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in a sample of veterans. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185(9):556-60.
72. Najavits LM, Harned MS, Gallop RJ, Butler SF, Barber JP, Thase ME, et al. Six-month treatment outcomes of cocaine-dependent patients with and without PTSD in a multisite national trial. *J Stud Alcohol Drugs*. 2007;68(3):353-61.
73. Salgado DM, Quinlan KJ, Zlotnick C. The relationship of lifetime polysubstance dependence to trauma exposure, symptomatology, and psychosocial functioning in incarcerated women with comorbid PTSD and substance use disorder. *J Trauma Dissociation*. 2007;8(2):9-26.
74. Ouimette P, Coolhart D, Funderburk JS, Wade M, Brown PJ. Precipitants of first substance use in recently abstinent substance use disorder patients with PTSD. *Addict Behav*. 2007;32(8):1719-27.
75. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(7):583-93.
76. Ciraulo DA, Piechniczek-Buczek J, Iscan EN. Outcome predictors in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(2):381-409.
77. Magrinelli M. Padrões de consumo e motivação para a mudança em dependentes de cocaína. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2003.
78. Paim Kessler FH, Barbosa Terra M, 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.

79. McKay JR, Pettinati HM, Morrison R, Feeley M, Mulvaney FD, Gallop R. Relation of depression diagnoses to 2-year outcomes in cocaine-dependent patients in a randomized continuing care study. *Psychol Addict Behav*. 2002;16(3):225-35.
80. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):730-5; quiz 808-9.
81. Cardoso BM, Kauer SM, Dias VV, Andreazza AC, Cereser KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008;42(6):451-7.
82. van Rossum I, Boomsma M, Tenback D, Reed C, van Os J, Board EA. Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197(1):35-40.
83. Sullivan MA, Rudnik-Levin F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;931:251-70.
84. Echeburúa E, De Medina RB, Aizpiri J. Personality disorders among alcohol-dependent patients manifesting or not manifesting cocaine abuse: a comparative pilot study. *Subst Use Misuse*. 2009;44(7):981-9.
85. King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Carter JA, Brooner RK. Influence of antisocial personality subtypes on drug abuse treatment response. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189(9):593-601.
86. Messina N, Farabee D, Rawson R. Treatment responsivity of cocaine-dependent patients with antisocial personality disorder to cognitive-behavioral and contingency management interventions. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(2):320-9.
87. Fernández-Montalvo J, Lorea I. [Comorbidity between cocaine addiction and personality disorders]. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(2):225-31.
88. Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, Baxter AJ, Pirkis JE, Harris MG, et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2014;9(4):e91936.
89. Kelly TM, Cornelius JR, Lynch KG. Psychiatric and substance use disorders as risk factors for attempted suicide among adolescents: a case control study. *Suicide Life Threat Behav*. 2002;32(3):301-12.

90. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(10):366-71.
91. Cotter D, Hudson L, Landau S. Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2005;7(4):358-69.
92. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. 2006;398(3):215-9.
93. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2006;47(6):433-7.
94. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom*. 2006;75(2):72-84.
95. Ribeiro M, Marques ACPR. Diagnóstico clínico e motivacional. In: Ribeiro M & Laranjeira R (orgs). *O tratamento do usuário de crack*. São Paulo: Editora Casa Leitura Médica; 2010.
96. Almeida AMT. II Levantamento epidemiológico do uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus da rede estadual de ensino de Cuiabá-MT, 1997. Cuiabá: Universidade Federal do Mato Grosso; 1999.
97. Abramovay M, Castro M. *Drogas nas escolas: versão resumida*. Brasília: UNESCO; 2005.
98. Galduróz JCF, Noto AR, Fonseca AM, Carlini EA. V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras - 2004. São Paulo: SENAD/CEBRID; 2005.
99. Trangkasombat U. Family functioning in the families of psychiatric patients: a comparison with nonclinical families. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(11):1946-53.
100. Benchaya MC, Bisch NK, Moreira TC, Ferigolo M, Barros HM. Non-authoritative parents and impact on drug use: the perception of adolescent children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):238-44.

101. Johnson JG, Liu L, Cohen P. Parenting behaviours associated with the development of adaptive and maladaptive offspring personality traits. *Can J Psychiatry*. 2011;56(8):447-56.
102. Simons-Morton B, Chen R, Abroms L, Haynie DL. Latent growth curve analyses of peer and parent influences on smoking progression among early adolescents. *Health Psychol*. 2004;23(6):612-21.
103. Wright DR, Fitzpatrick KM. Psychosocial correlates of substance use behaviors among African American youth. *Adolescence*. 2004;39(156):653-67.
104. Sanchez ZVM, Oliveira LG, Nappo SA. Protective factors from adolescents against drug use emphasizing the role of religiosity. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;9(1):43-55.
105. Bahr SJ, Hoffmann JP, Yang X. Parental and peer influences on the risk of adolescent drug use. *J Prim Prev*. 2005;26(6):529-51.
106. Coley RL, Votruba-Drzal E, Schindler HS. Trajectories of parenting processes and adolescent substance use: reciprocal effects. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36(4):613-25.
107. McMahon RC. Personality, stress, and social support in cocaine relapse prediction. *J Subst Abuse Treat*. 2001;21(2):77-87.
108. Galanter M, Keller DS, Dermatis H. Network Therapy for addiction: assessment of the clinical outcome of training. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1997;23(3):355-67.
109. Marsden J, Farrell M, Bradbury C, Dale-Perera A, Eastwood B, Roxburgh M, et al. Development of the Treatment Outcomes Profile. *Addiction*. 2008;103(9):1450-60.
110. Chesnais JC. A violência no Brasil: causas e recomendações políticas para a sua prevenção. *Ciênc Saúde Coletiva*. 1999;4(1):53-69.
111. Sant'Anna A, Aerts D, Lopes MJ. Homicídios entre adolescentes no Sul do Brasil: situação de vulnerabilidade segundo seus familiares. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(1):120-9.
112. Kessler F, Pechansky F. A psychiatric view on the crack phenomenon nowadays. *Revista de Psiquiatria RS*. 2008;30(2):96-8.
113. Dias AC, Araújo MR, Dunn J, Sesso RC, de Castro V, Laranjeira R. Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: a 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *J Subst Abuse Treat*. 2011;41(3):273-8.



114. Ribeiro M, Dunn J, Laranjeira R, Sesso R. High mortality among young crack cocaine users in Brazil: a 5-year follow-up study. *Addiction*. 2004;99(9):1133-5.
115. Vaughn MG, Fu Q, Perron BE, Bohnert AS, Howard MO. Is crack cocaine use associated with greater violence than powdered cocaine use? Results from a national sample. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(4):181-6.
116. Falck RS, Wang J, Carlson RG, Eddy M, Siegal HA. The prevalence and correlates of depressive symptomatology among a community sample of crack-cocaine smokers. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(3):281-8.
117. Morton WA. Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 1999;1(4):109-13.
118. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo AS, Lima E, Adiala JC. Revisão: perfil de uso de cocaína no Brasil. *J Bras Psiquiat*. 1995;44(6):287-303.
119. Scheffer M, Pasa GG, Almeida RMM. Dependência de álcool, cocaína e crack e transtornos psiquiátricos. *Psic Teor Pesq*. 2010;26(3):533-41.
120. Garcia EL, Zacharias DG, Winter G, Sontag J. (Re)conhecendo o perfil do usuário de crack de Santa Cruz do Sul. *Barbarói*. 2012;36:83-95.
121. Pechansky F, Szobot CM, Scivoletto S. [Alcohol use among adolescents: concepts, epidemiological characteristics and etiopatogenic factors]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26 Suppl 1:S14-7.
122. Schenker M, Minayo MCS. Fatores de risco e de proteção para o uso de drogas na adolescência. *Ciêns Saúde Coletiva*. 2005;10(3):707-17.
123. Tavares BF, Béria JU, Lima MS. [Factors associated with drug use among adolescent students in southern Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2004;38(6):787-96.
124. Nappo SA, Galduróz JC, Noto AR. Crack use in São Paulo. *Subst Use Misuse*. 1996;31(5):565-79.
125. Horta RL, Horta BL, Rosset AP, Horta CL. [Crack cocaine users who attend outpatient services]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(11):2263-70.

126. Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS, et al. Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(1):24-33.
127. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry.* 1993;150(9):1355-62.
128. Martínez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):103-13.
129. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;109(1-2):149-56.
130. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 2010;121(1-2):156-60.
131. 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.
132. Kubicka L, Matejcek Z, Dytrych Z, Roth Z. IQ and personality traits assessed in childhood as predictors of drinking and smoking behaviour in middle-aged adults: a 24-year follow-up study. *Addiction.* 2001;96(11):1615-28.
133. Desrichard O, Denarié V. Sensation seeking and negative affectivity as predictors of risky behaviors: a distinction between occasional versus frequent risk-taking. *Addict Behav.* 2005;30(7):1449-53.
134. Patkar AA, Murray HW, Mannelli P, Gottheil E, Weinstein SP, Vergare MJ. Pre-treatment measures of impulsivity, aggression and sensation seeking are associated with treatment outcome for African-American cocaine-dependent patients. *J Addict Dis.* 2004;23(2):109-22.
135. Da Silveira DX, Doering-Silveira E, Niel M, Jorge MR. Predicting craving among cocaine users. *Addict Behav.* 2006;31(12):2292-7.

136. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-58.
137. Corominas-Roso M, Roncero C, Eiroa-Orosa FJ, Gonzalvo B, Grau-Lopez L, Ribases M, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in cocaine-dependent patients during early abstinence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(9):1078-84.
138. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1450-7.
139. Dietz DM, Dietz KC, Nestler EJ, Russo SJ. Molecular mechanisms of psychostimulant-induced structural plasticity. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42 Suppl 1:S69-78.
140. Lorea I, Fernández-Montalvo J, Tirapu-Ustárroz J, Landa N, López-Goñi JJ. [Neuropsychological performance in cocaine addiction: a critical review]. *Rev Neurol.* 2010;51(7):412-26.
141. Richards M, Sano M, Goldstein S, Mindry D, Todak G, Stern Y. The stability of neuropsychological test performance in a group of parenteral drug users. *J Subst Abuse Treat.* 1992;9(4):371-7.
142. Stocker S. Cocaine Abuse May Lead to Strokes and Mental Déficits. *NIDA notes.* 1998;13(3):175-92.
143. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 2002;66(2):161-71.
144. Rodrigues VS, Caminha RM, Horta RL. Déficits cognitivos em pacientes usuários de crack. *Rev Bras Ter Cogn.* 2006;2:67-72.
145. O'Malley SS, Gawin FH. Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *NIDA Res Monogr.* 1990;101:179-90.
146. Manschreck TC, Schneyer ML, Weisstein CC, Laughery J, Rosenthal J, Celada T, et al. Freebase cocaine and memory. *Compr Psychiatry.* 1990;31(4):369-75.
147. Hoff AL, Riordan H, Morris L, Cestaro V, Wieneke M, Alpert R, et al. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Res.* 1996;60(2-3):167-76.

148. Pace-Schott EF, Morgan PT, Malison RT, Hart CL, Edgar C, Walker M, et al. Cocaine users differ from normals on cognitive tasks which show poorer performance during drug abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(1):109-21.
149. Berry J, van Gorp WG, Herzberg DS, Hinkin C, Boone K, Steinman L, et al. Neuropsychological deficits in abstinent cocaine abusers: preliminary findings after two weeks of abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 1993;32(3):231-7.
150. Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1995;37(3):247-53.
151. Abi-Saab D, Beauvais J, Mehm J, Brody M, Gottschalk C, Kosten TR. The effect of alcohol on the neuropsychological functioning of recently abstinent cocaine-dependent subjects. *Am J Addict*. 2005;14(2):166-78.
152. Cunha PJ, Nicastrí S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. [Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(2):103-6.
153. De Oliveira LG, Barroso LP, Silveira CM, Sanchez ZV, De Carvalho Ponce J, Vaz LJ, et al. Neuropsychological assessment of current and past crack cocaine users. *Subst Use Misuse*. 2009;44(13):1941-57.
154. Cunha PJ, Bechara A, de Andrade AG, Nicastrí S. Decision-making deficits linked to real-life social dysfunction in crack cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*. 2011;20(1):78-86.
155. Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Zhang L, Cottone LA, Maloney T, et al. Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *Am J Psychiatry*. 2007;164(1):43-51.
156. George O, Koob GF. Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(2):232-47.
157. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(11):652-69.
158. Nestler EJ. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict*. 2001;10(3):201-17.

159. Lejuez CW, Bornovalova MA, Reynolds EK, Daughters SB, Curtin JJ. Risk factors in the relationship between gender and crack/cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007;15(2):165-75.
160. von Diemen L, Bassani DG, Fuchs SC, Szobot CM, Pechansky F. Impulsivity, age of first alcohol use and substance use disorders among male adolescents: a population based case-control study. *Addiction.* 2008;103(7):1198-205.
161. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:18-31.
162. Kjome KL, Lane SD, Schmitz JM, Green C, Ma L, Prasla I, et al. Relationship between impulsivity and decision making in cocaine dependence. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):299-304.
163. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1783-93.
164. Moeller GF, Dougherty DM. Impulsivity and substance abuse: What is the connection? *Addictive Diseases.* 2002;1:3-10.
165. Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):137-46.
166. 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.
167. Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(3):591-604.
168. Ivanov I, Schulz KP, London ED, Newcorn JH. Inhibitory control deficits in childhood and risk for substance use disorders: a review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(3):239-58.
169. Roy A. Childhood trauma and suicidal behavior in male cocaine dependent patients. *Suicide Life Threat Behav.* 2001;31(2):194-6.

170. Cuomo C, Sarchiapone M, Giannantonio MD, Mancini M, Roy A. Aggression, impulsivity, personality traits, and childhood trauma of prisoners with substance abuse and addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(3):339-45.
171. Wojnar M, Ilgen MA, Jakubczyk A, Wnorowska A, Klimkiewicz A, Brower KJ. Impulsive suicide attempts predict post-treatment relapse in alcohol-dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2008;97(3):268-75.
172. Bastos FI, Bertoni N. Perfil dos usuários de crack e/ou similares no Brasil. 2013 [cited 2014 Mar 27]. Available from: <[http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto\\_epidemiologico\\_17set.pdf](http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto_epidemiologico_17set.pdf)>].
173. von Diemen L, De Boni R, Kessler F, Benzano D, Pechansky F. Risk behaviors for HCV- and HIV-seroprevalence among female crack users in Porto Alegre, Brazil. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(3):185-91.
174. Chen CY, Anthony JC. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172(1):78-86.
175. Tuller N, Rosa D, Menegatt R. Crack e os Perigos de uma Viagem sem Retorno. *Iniciação Científica CESUMAR*. 2007;9(2):153-61.
176. CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Cocaína. CEBRID 2008 [cited 2008 Sept 20]. Available from: <<http://www.cebrid.epm.br/index.php>>].
177. Poling J, Kosten TR, Sofuoglu M. Treatment outcome predictors for cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33(2):191-206.
178. Kampman KM, Pettinati HM, Volpicelli JR, Oslin DM, Lipkin C, Sparkman T, et al. Cocaine dependence severity predicts outcome in outpatient detoxification from cocaine and alcohol. *Am J Addict*. 2004;13(1):74-82.
179. Tarter R, Vanyukov M, Giancola P, Dawes M, Blackson T, Mezzich A, et al. Etiology of early age onset substance use disorder: a maturational perspective. *Dev Psychopathol*. 1999;11(4):657-83.
180. Chen CY, Storr CL, Anthony JC. Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addict Behav*. 2009;34(3):319-22.

181. Ribeiro M. Estudo de seguimento com usuários de crack: mortalidade durante cinco anos. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.
182. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction*. 2003;98(1):7-22.
183. Patkar AA, Thornton CC, Mannelli P, Hill KP, Gottheil E, Vergare MJ, et al. Comparison of pretreatment characteristics and treatment outcomes for alcohol-, cocaine-, and multisubstance-dependent patients. *J Addict Dis*. 2004;23(1):93-109.
184. Risser D, Schneider B. Drug-related deaths between 1985 and 1992 examined at the Institute of Forensic Medicine in Vienna, Austria. *Addiction*. 1994;89(7):851-7.
185. Darke S, Swift W, Hall W, Ross M. Predictors of injecting and injecting risk-taking behaviour among methadone-maintenance clients. *Addiction*. 1994;89(3):311-6.
186. Kendall JC, Sherman MF, Bigelow GE. Psychiatric symptoms in polysubstance abusers: relationship to race, sex, and age. *Addict Behav*. 1995;20(5):685-90.
187. Schensul JJ, Convey M, Burkholder G. Challenges in measuring concurrency, agency and intentionality in polydrug research. *Addict Behav*. 2005;30(3):571-4.
188. Martinotti G, Carli V, Tedeschi D, Di Giannantonio M, Roy A, Janiri L, et al. Mono- and polysubstance dependent subjects differ on social factors, childhood trauma, personality, suicidal behaviour, and comorbid Axis I diagnoses. *Addict Behav*. 2009;34(9):790-3.
189. Downey KK, Helmus TC, Schuster CR. Treatment of heroin-dependent poly-drug abusers with contingency management and buprenorphine maintenance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2000;8(2):176-84.
190. Corominas M, Roncero C, Ribases M, Castells X, Casas M. Brain-derived neurotrophic factor and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction. *Neuropsychobiology*. 2007;55(1):2-13.
191. McGinty JF, Whitfield TW, Berglund WJ. Brain-derived neurotrophic factor and cocaine addiction. *Brain Res*. 2010;1314:183-93.
192. Kovacic P, Cooksy AL. Unifying mechanism for toxicity and addiction by abused drugs: electron transfer and reactive oxygen species. *Med Hypotheses*. 2005;64(2):357-66.

193. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81(3):313-22.
194. Brewer JA, Worhunsky PD, Carroll KM, Rounsaville BJ, Potenza MN. Pretreatment brain activation during stroop task is associated with outcomes in cocaine-dependent patients. *Biol Psychiatry.* 2008;64(11):998-1004.
195. Turner TH, LaRowe S, Horner MD, Herron J, Malcolm R. Measures of cognitive functioning as predictors of treatment outcome for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2009;37(4):328-34.
196. Moeller FG, Steinberg JL, Schmitz JM, Ma L, Liu S, Kjome KL, et al. Working memory fMRI activation in cocaine-dependent subjects: association with treatment response. *Psychiatry Res.* 2010;181(3):174-82.
197. Xu J, DeVito EE, Worhunsky PD, Carroll KM, Rounsaville BJ, Potenza MN. White matter integrity is associated with treatment outcome measures in cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(7):1541-9.
198. Ferreira Filho OF, Turchi MD, Laranjeira R, Castelo A. Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. *Rev Saúde Pub.* 2003;37(6):751-9.
199. Silveira Filho D, César AC. Perfil de usuários de drogas: caracterização dos pacientes atendidos no ambulatório do PROAD/EPM em 1989. *Rev ABP-APAL.* 1991;13(1):39-42.
200. Passos SR, Camacho LAB. Características da clientela de um centro de tratamento para dependência de drogas. *Rev Saúde Pub.* 1998;32(1):64-71.
201. Fochi EL, Moraes MS, Chiaravalloti Neto F, Gandolfi D, Ferreira EMA. Caracterização de 46 usuários de crack abordados pelo Programa de Redução de Danos "Tá Limpo". *HB Científica.* 2000;7(2):85-91.
202. Sterling RC, Gottheil E, Weinstein SP, Shannon DM. Psychiatric symptomatology in crack cocaine abusers. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182(10):564-9.



## 6 DISCUSSÃO

A presente tese circulou pelas múltiplas dimensões do funcionamento individual, biológico e social de sujeitos com histórico de uso de crack. A partir de um delineamento populacional abarcou-se amplo espectro do funcionamento dos usuários, do ponto de vista micro ao macro: do sujeito consigo (qualidade de vida, comorbidades, exposição à riscos), com os demais (percepção das relações familiares, violência, sexualidade) e com a sociedade e suas instituições (capacidade de trabalho, estudo, religiosidade, acesso aos recursos de tratamento e relação com sistema de saúde). Além disso, foram avaliados biomarcadores, estresse oxidativo e marcadores inflamatórios, em uma amostra de usuários de crack.

A distribuição da amostragem do estudo populacional apresenta-se como base importante para discussão dos dados apresentados, no sentido de garantir equivalência e representatividade em relação ao cenário nacional. A presente amostra é composta por jovens entre os 18 e 24 anos, dos quais 2,51% já haviam utilizado crack durante a vida. Esta prevalência pode ser avaliada, em um panorama inicial, como alta, em comparação aos levantamentos nacionais sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil (68). No entanto, em uma análise mais pormenorizada, considerando o intervalo etário e região correspondente à amostra em questão, os valores de uso de crack na vida se aproximam dos encontrados neste estudo.

Nossos resultados indicam que os sujeitos com histórico de uso de crack demonstram prejuízo, em relação à população geral, em diversos âmbitos da qualidade de vida. Em destaque, a saúde geral e física, que se mantêm significativos mesmo controlando para classificação econômica, sexo e uso na vida de cocaína. Ademais, demarca-se a percepção prejudicial em termos da dor, saúde emocional e mental. Evidenciam-se diferenças na estrutura familiar nuclear no lar, além da produtividade funcional no que diz respeito à escolaridade e na relação com instituições sociais- como o sistema de saúde. Da mesma forma, o histórico de uso de crack parece associado com comorbidades psiquiátricas e prejuízos no que tange a exposição à riscos, em termos de comportamento sexual e agressivo. Como o presente estudo não pode tecer direcionalidade, é possível que a baixa qualidade de

vida, prejuízos na funcionalidade social, na saúde mental e emocional também possam configurar fatores de impacto para o ingresso no uso de crack. De maneira geral, a qualidade de vida e o crack podem estar ligados através de diferentes vias causais, incluindo a possibilidade de confusão residual a partir de variáveis não mensuráveis.

Assim, é plausível supor que algumas das dificuldades que impactam na saúde emocional possam estar presentes anteriormente ao uso. Embora a temporalidade não possa ser apontada através do desenho deste estudo, uma pesquisa anterior de nosso grupo (2), que originou esta linha de pesquisas, demonstrou a destacada prevalência, bem como o impacto do trauma infantil entre usuários de crack, expresso em suas funções psicológicas; além da percepção de que o uso de substâncias como o crack envolvem questões preliminares e de entorno socioafetivo. O presente trabalho aprofundou o exame destes aspectos revelando que sujeitos com histórico de uso de crack na vida apresentam especificidades no que concerne a estrutura parental, composta com maior presença materna e ausência paterna no lar, mesmo quando controlada para uso de cocaína e classe social.

Do ponto de vista psicodinâmico, uma hipótese teórica, já bem estabelecida, para o entendimento do possível impacto da estrutura parental no histórico de uso de crack é de que: a ausência de uma estrutura hierárquica mais demarcada no núcleo familiar pode dar contornos a uma condição mais favorável para que o sujeito desenvolva dificuldades no estabelecimento de limites e tolerância na relação consigo e com a realidade. Podendo encontrar como via de canalização dos sentimentos (e transgressão dos mesmos) a experimentação e progressão no uso de substâncias; com impacto em termos de autocuidado e preservação, através, por exemplo, da posterior exposição à riscos. Estas frágeis barreiras internas podem esbarrar subsequentemente nos contornos do contato social em suas diversas esferas, quando externam comportamento agressivo, porte de armas, evasão escolar e atuação laboral informal. Onde falha o limite interno e a instância nuclear, as modalidades de contenção social existentes podem se fazer presentes, mas ainda há dificuldade nos arranjos atuais de considerar os dependentes sujeitos adoecidos e conferir-lhes o espaço de amparo da saúde, sem impulsionar-lhes as margens.

Por outro lado, em relação ao sentimento de amparo, os usuários relatam sentir apoio na vida, de forma que não há diferenças entre os grupos em termos do suporte descrito na vida, no que se refere tanto ao apoio materno, quanto paterno. Considerando a possibilidade de que não haja superestimativa do apoio retratado pelos jovens, o que neste caso poderia configurar uma tentativa de negação ou compensação de uma realidade ácida. Uma hipótese psicodinâmica para interpretação da ausência paterna no lar evidenciada, em contraponto ao apoio descrito, é de que tal quadro pode denunciar a falência da função paterna, enquanto figura que introduz um exercício de limites e lei, na medida em que apóia, mas é negligente e omissivo, o que poderia configurar-se um panorama facilitador para o desenvolvimento de quadros aditivos (352).

A hipótese complementar para o entendimento deste dado é de que, as mães, em contraponto a ausência paterna, mais presentes, podem ter dificuldade de estabelecer este limite e o lugar simbólico da figura de autoridade, enquanto espaço de inserção da realidade. Na tentativa de supercompensar as faltas externas podem propor uma díade que ilusoriamente remeta a proposta de completude, tendendo a uma superproteção “intoxicante” em relação ao desenvolvimento de um senso de autocontrole e responsabilidade nos filhos. Posteriormente, a droga pode tornar-se depositária desta tentativa de plenitude e de confronto com a realidade (354). De maneira alguma este aspecto é indicativo da necessidade de uma estrutura hierárquica formal familiar ou da presença parental concreta (até por que funções parentais podem operar internalizadas nas distintas figuras: a figura materna poderia, por exemplo, operar a função paterna), mas é possível que denuncie a falha de algumas funções simbolicamente instituídas.

Pesquisas futuras devem aprofundar questões sobre a qualidade do apoio sentido e ampliar sua investigação através da abrangência de maior extensão da rede familiar. Outra consideração a ser verificada em estudos futuros é de que, é possível que, devido à baixa prevalência do uso de crack na população, o N de usuários pode ter sido insuficiente para conferir poder à análise a ponto de detectar diferença estatística no que se refere ao apoio paterno e na vida, já que difere entre os grupos, mas não chega a ser estatisticamente significativo.

No entanto, apesar das teorias classicamente consagradas, é importante que a tais dados não seja atribuído significação distorcida. Nosso estudo não contempla a possibilidade de assegurar uma leitura longitudinal e para não incorrerem no risco

de reversibilidade causal, é relevante ampliarmos as ponderações a respeito deste dado. Se por um lado, cuidar de filhos numa relação uniparental pode tornar mais frágil o exercício do estabelecimento de limites, por outro, é possível que o próprio envolvimento com as drogas fragilize a estrutura familiar, ou seja, que o uso de crack dos filhos se associe a rupturas conjugais e as mães fiquem mais responsáveis pela prole. Ainda assim, se a dificuldade de lidar com o uso de substâncias dos filhos leva ao rompimento da estrutura familiar, também se deve questionar a capacidade de contenção desta rede.

Um estudo de Horta e colaboradores (484) realizado também em Pelotas mostrou aumento da chance de consumo de cigarros entre jovens com estruturas uniparentais e o incremento do uso das demais drogas ilícitas em jovens que não coabitavam com ambos os pais. Constatam o efeito protetor da presença parental no domicílio, mas reforçam que a influência parental não se restringe a moradia conjunta, sendo que tais dados não permitem o reforço de hipóteses de esvaziamento das funções parentais na atualidade, nem tampouco de culpabilização pelo consumo de SPA. Assim sendo, estudos demarcam que a família não se (des)constitui de suas funções sociais através da presença/ ausência concreta no lar (485).

Neste sentido, pesquisas mostram a importância de se investir nos vínculos com familiares que não coabitam. O apego elevado ao pai que não coabita mostra-se fator de proteção ao surgimento de problemas externalizantes (comportamento agressivo e delinquência) em adolescentes (486). Por outro lado, a coabitação não garante a qualidade da ambiência familiar e das relações interpessoais de pais e filhos. Inclusive situações de violência conjugal podem ser indutoras de comportamentos violentos perpetrados posteriormente pelos jovens (487-490). De qualquer forma, a coabitação parento-filial parece ter impacto sobre os vetores psicossociais, sendo sua ausência associada a comportamentos violentos, como uso de armas (490) e quiçá autodestrutivos. Estudar as novas configurações familiares e o exercício dos papéis parentais, estruturas uniparentais e famílias reconstituídas (rupturas de uniões conjugais e sobreposição de constituições), em termos da qualidade de suas relações, bem como o impacto no uso de substâncias torna-se fundamental na proposição de terapêuticas mais abrangentes, atuais e efetivas.

Para além da vinculação com as diferentes instâncias sociais, interpessoais e da relação com a qualidade de vida, nossos dados reforçam que um aspecto

preocupante neste público é o eventual prejuízo na autopreservação, através de comportamentos impulsivos e destrutivos (voltados a si e ao meio). Ao que tudo indica, uso de crack durante a vida é um marcador importante para comportamentos de risco, isso inclui envolvimento em desfechos agressivos como em episódios de agressão e probabilidade aumentada (30 vezes) de posse e uso de armas de fogo, mesmo quando ajustado para o uso de cocaína inalada, sexo e classe econômica. No entanto, apesar das evidências em relação ao comportamento violento ligado ao crack, é importante destacar que as cadeias causais que geram tal fenômeno ainda são controvérsias na literatura.

Embora nosso estudo tão somente possa versar a respeito da forte associação entre crack e violência, é importante alertar que esta pode ser atribuída à variáveis secundárias à droga, como características sociodemográficas, transtornos psiquiátricos (260), estrutura de personalidade (4) e familiar (490). Não se sabe se tais aspectos comportam-se como moderadores, mediadores ou confundidores. Isto porque a violência pode não apenas ser uma consequência do uso de crack, mas também, quando contextualizada de forma mais ampla, pode configurar-se uma das causas para o ingresso e experimentação precoce. Isso supondo a já validada associação deste público com exposição precoce a situações de agressão física e emocional (2), que podem tornar o sujeito mais vulnerável e o ingresso no crack mais atrativo. Subsequentemente, com auxílio da ação da droga em termos de paranóia e desregulação do controle inibitório -na medida em que dilui e atenua componentes de autocontrole- este padrão agressivo pode mais facilmente ser replicado externamente e mais dificilmente contido internamente.

À parte das tentativas de compreensão mais extensa do fenômeno, o que o presente estudo permite verificar é a associação do histórico de uso de crack com mais episódios autodestrutivos e de agressão direcionada ao meio, uma vez que episódios de agressão e a posse de armas indicam a possibilidade/ predisposição de externalização da agressividade (ou pelo menos de um ambiente interno e externo lido como ameaçador e instituindo como defesa a possibilidade de ataque). Isto por que as armas podem estar associadas à busca subjetiva por segurança (490) (e, portanto, à situações concretas de desproteção) em uma cultura onde são valoradas como instrumento de afirmação e poder (491).

Ainda no que se refere aos comportamentos de risco e impulsividade, nosso estudo indica que sujeitos com histórico de uso de crack apresentam média mais

precoce da primeira relação sexual, bem como maior associação da relação com o uso de álcool preliminar, não utilização de preservativos e maior incidência de gravidez prévia em relação à população não usuária. Tanto o hábito de negligenciar a utilização de camisinhas, como o histórico de gravidez ou de ter engravidado alguém, seguiram mostrando-se comportamentos associados ao público com histórico de uso de crack (probabilidade aumentada em três vezes) mesmo quando controlados para variáveis como classe social, sexo e uso na vida de cocaína. Este dado é particularmente preocupante, no caso da vigência do uso se dar durante a gestação, pelas possíveis consequências neurológicas do consumo do crack no desenvolvimento fetal (83) e desdobramentos na maternagem, que podem reproduzir com o bebê a relação de desligamento da usuária na gestão de seu autocuidado. Ao que tudo indica, a cultura do crack imprime um fator de maior exposição à práticas sexuais de risco, no que se refere à ambos os sexos, mesmo quando considerarmos o controle para cocaína inalada.

Apesar do evidente impacto do crack em relação aos comportamentos de risco entre jovens, é possível que o crack se apresente meramente um marcador destes comportamentos, e não um fator causal. O que reforça a necessidade de estudos longitudinais que investiguem ativamente as cadeias que levam a tais associações. A análise dos contextos violentos deve incluir vetores sócioambientais que não devem ser banalizados (490) e condicionados a fatia social que os manifesta. A contextualização ampliada da ambiência interna e externa pode representar uma questão relevante para o planejamento do tratamento. Ademais, a caracteriologia criminal pode designar um estigma sem uma exata distinção entre as fases evolutivas da dependência de crack, o que inibe o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas para os distintos perfis e etapas. Lembrando que os problemas associados à violência agregam maior severidade em termos psicossociais, além de impacto nas terapêuticas, que postulam ajustes (259).

Destaca-se a necessidade da inclusão destas diversas facetas no tratamento, através de psicoeducação, psicoterapia, além de suporte e assistência social. Autores sugerem que o estado e seus mecanismos de saúde devem se fazer presentes nas comunidades impedindo o acesso ilegal de armamentos, englobando ações de escuta, promoção da resolução de conflitos e tensões associadas a violência (490). O reforço e resgate de vínculos com o território e cultura local podem propulsar a autoestima e impactar na redução de medidas repressoras ou punitivas

nos ambientes familiares (490). Enfim, que o tratamento não se configure fonte de exclusão destes aspectos que podem compor o perfil do usuário e de sua relação com a sociedade.

No que se refere vinculação com instâncias e funções sociais, os usuários de crack evidenciam impacto na produtividade e rendimento educacional formal. Em nosso estudo populacional demonstram maior prejuízo escolar: a maioria dos sujeitos com histórico de crack (85,2%) alcançou no máximo o ensino fundamental, enquanto o restante da população distribuiu-se em sua maioria (53,6%) no ensino médio. No entanto, uma vez que o presente estudo não permite a verificação de temporalidade nas associações, não é possível atribuir à motivação para evasão escolar, nem as dificuldades de desempenho, de forma restrita ao uso da droga, como sugere a literatura (343). Todavia, um, já mencionado, estudo prévio de nosso grupo (2), detectou que vivências traumáticas precoces estão associadas ao prejuízo na função executiva (enquanto flexibilidade e mediação das habilidades cognitivas para lidar com o meio), estando esta, por sua vez, associada ao crack. Portanto, é possível que, ao menos em parte, o que torna os sujeitos mais vulneráveis para o ingresso em um uso mais adesivo de substâncias é um prejuízo preliminar na capacidade emocional para intermediar situações com o meio e sentimentos (seja advindo de vivências traumáticas, carências de amparo social, comorbidades psiquiátricas ou limitações cognitivas).

Este achado preliminar consente hipotetizar que, em alguns casos, a dificuldade escolar pode configurar-se pré-mórbida ao uso, quando atrelada a traumatizações e vulnerabilidades psicossociais precoces. Estas, por sua vez, podem desencadear déficits na função executiva, através dos quais se revela a dificuldade de intermédio e adaptação às demandas sociais. Esta marca de desadaptação é passível de reedição nos diferentes espaços sociais, tornando a ruptura com o sistema educacional, bem como o uso da substância mais atrativos. A recorrência deletéria deste ciclo pode se estabelecer na medida em que o uso crônico pode intensificar tais dificuldades, abarcando demais áreas vitais e por sua vez recrudescendo a disfuncionalidade (o que impulsiona a uma resolução conflitiva mais externante, posta no ato, em detrimento da contenção/ elaboração interna, como vimos em relação componentes auto e hetero destrutivos). Tal caráter de descontinuidade educacional pode ter expressão na posterior vida laboral, atribuindo à mesma um caráter irregular ou ilegal.

Embora o presente estudo não tenha identificado diferenças no que se refere ao trabalho no último ano entre sujeitos com histórico de uso de crack e demais, como trata-se de uma amostra composta por jovens estes podem, de forma geral, ter menor inserção no mercado de trabalho; ou a própria vulnerabilidade econômica dos sujeitos com uso de crack pode impulsioná-los a buscar trabalhos mais precocemente; ou ainda este dado pode refletir a adesão a trabalhos de caráter informal com períodos descontínuos de empregabilidade, como mostra literatura prévia (4). Por outro lado, em nossa amostra ambulatorial (referente ao estudo de biomarcadores), os usuários eram mais velhos (em média 30 anos) e já expressavam prejuízo laboral. O perfil desta amostra sinaliza ingresso no consumo de substâncias com 13 anos e de crack, mais tardiamente, com 24 anos, idade limite do estudo populacional. É possível que estes fossem representativos de um público que desenvolvia outra progressão no escalonamento de drogas até o crack (13, 133), com impacto na vigência da busca por tratamento, até pelo tempo de consumo, os problemas associados ao uso já tenham recrudescido (tanto que a ingressaram voluntariamente na rede de cuidados). Já a amostra populacional foi acessada em casa, os prejuízos em termos de produtividade laboral podem ainda ter menor impacto (classicamente adolescentes tardam mais para recorrer ao auxílio terapêutico).

Este trabalho também se propôs a investigar a relação com uma instituição social que, constitui-se parte importante da conceituação atual de qualidade de vida (282), com relevante impacto para dependentes químicos, sobretudo jovens (289-291): a religião. Nossos sujeitos com histórico de uso de crack demonstraram menor adesão à prática religiosa. Este aspecto pode impactar na medida em que, diante das adversidades da realidade, a religião é capaz de oferecer um constructo de valores norteadores e suporte social (11, 296), que podem amenizar a busca desta anestesia na droga. Portanto, a literatura aponta o papel do envolvimento religioso enquanto mecanismo protetor na prevenção de drogas e manutenção da abstinência (296). Não propomos com isso uma contraposição moral entre o usuário (à margem da instituição social) e a religião. Religião e consumo de drogas tratam-se de formas de expressão social arcaicas e universalmente instituídas, é possível que ambas revelem a fragilidade, busca de sentido e de apoio intrínsecos ao caráter humano.

Outro aspecto avaliado em relação ao funcionamento social, igualmente com impacto na qualidade de vida, é a busca de recursos de tratamento e a circulação



pelo sistema de saúde. A relação demandante que os sujeitos com histórico de uso de crack apresentam com o sistema de saúde, ao que tudo indica, é representativa dos prejuízos adicionais que demonstram na qualidade de vida em termos de saúde geral, mental e emocional, além dos aspectos suporte social. Eis que, no que se refere ao acesso ao tratamento, os sujeitos com relato prévio de uso de crack recorrem mais serviços psicológicos e psiquiátricos em relação à população em geral, buscam em maior escala os CAPS e em volume considerável hospitais, estes por “problemas nos nervos”. No entanto, apesar da expressiva procura por recursos de saúde, uma baixa parcela dos sujeitos descreve-se “muito satisfeito” com seus tratamentos e possuem importantes índices de desistência do tratamento. Embora este dado não difira estatisticamente da população geral, dada sua imponência (metade dos pacientes abortam seus tratamentos), nos remete a, de forma global, repensar a relação da população com o sistema de saúde e em última instância na efetividade dos recursos e das propostas terapêuticas oferecidas pela rede de cuidados. O abandono por parte dos sujeitos com histórico de uso é atribuído, em sua maioria (60%), a percepção dos usuários de que o tratamento “não estava funcionando de maneira satisfatória”, sendo o restante (40%) devido à crença de que “o problema já estava resolvido”.

Integrando com os demais achados, é possível que a dificuldade de adesão, satisfação e resultados terapêuticos reflita a capacidade de relacionamento social do sujeito de forma geral. Neste ponto, encontra-se um aspecto delicado, que deve ser levado em conta na estrutura de tratamento proposta aos usuários: a vulnerabilidade psicossocial pode explicar, ao menos em parte, o aumento na utilização de recursos em saúde provocado por este público, devido à necessidade de uma multiplicidade de propostas de atendimento (30, 250), sobretudo de cunho emocional e psicossomático. A literatura reforça este aspecto, apontando que a promoção de vínculos estáveis é fator terapêutico importante para a recuperação e resultados de tratamento (356). O apoio social está associado ao incremento da saúde mental e redução do uso de substâncias (270, 283). De tal forma que, o tratamento para usuários de crack deve englobar questões familiares e de reinserção social nos seus diversos âmbitos. O resgate da autoconfiança e da possibilidade de estabelecer uma relação com o outro que transponha o isolacionismo, autoerotismo e “ensimesmamento” da relação com a droga, compõe o tratamento e sua perspectiva de referenciamento.

No entanto, outros entendimentos se fazem complementares na compreensão da alta rotatividade dos usuários no sistema de tratamento, uma vez que tratam-se de sujeitos com comorbidades psiquiátricas e com outras substâncias, o que também é passível de interferência nas terapêuticas propostas e na adesão ao tratamento (14, 19). Quadros mais complexos e mais floridos do ponto de vista psicopatológicos podem impactar na capacidade crítica e na sintonia do sujeito com sua doença.

Tais dados apontam a relevância do desenvolvimento de terapêuticas que agreguem maior adesão aos usuários que recorrem ao sistema de saúde e na viabilização do acesso aos que não chegam a buscá-lo. Além de maior amplitude em termos das múltiplas áreas de reinserção social, uma vez que o histórico de uso de crack denuncia um problema que encobre prejuízos sociais mais amplos, sendo necessária a inclusão dos membros da família e abordagens que auxiliem no resgate da saúde geral e da qualidade de vida dos usuários.

Afora o desempenho de funções sociais, o sujeito na relação com o meio também produz sintomas para além da dependência química; estes, por sua vez, causam impacto social e na configuração individual. Justamente em função do impacto e caracterização específica que as comorbidades podem conferir em termos de tratamento e apresentação do quadro, o presente estudo ainda se propôs a investigar a relação do crack com comorbidades. Embora a literatura já possua dados a este respeito, em sua maioria advêm de amostras clínicas. Um aspecto adicional que qualifica o presente estudo diz respeito ao desenho populacional, que faz com que os dados possam ter um caráter representativo do fenômeno e de sua relevância na população geral.

No que se refere aos achados em relação às comorbidades, evidencia-se a associação do crack com formas complexas de psicopatologia. Em um público jovem de sujeitos com histórico de uso revelam-se altos índices de comorbidade com desfechos psiquiátricos: TEPT, suicidalidade e o espectro de ansiedade e humor. Em relação ao público geral demonstram maior frequência de transtorno de ansiedade generalizada, depressão atual, distímia atual e sintomas da SRQ. Aponta-se relevante nesta amostra a comorbidade com o TPA. Este estudo também evidencia a comorbidade com o uso abusivo de outras drogas, em relação à população geral.

Mais especificamente, esses dados demarcam a intensidade do impacto do uso de crack na vida em um estudo de base populacional, no qual mantem-se destacadas, mesmo quando controlado em relação ao uso da cocaína inalada, a comorbidade com TEPT, desfechos psiquiátricos medidos através da escala SRQ (sintomas de depressão, ansiedade e transtorno somatoforme) e suicidalidade. Além de um aumento considerável na chance de fazer uso e desenvolver dependência em relação às demais substâncias, como tabaco, álcool, maconha, cocaína, anfetaminas e inalantes.

A comorbidade psiquiátrica de maior destaque foi o TEPT. Este estudo não pode iluminar a discussão de se o TEPT é precedente ao uso de substâncias, reforçando a idéia de automedicação proferida por Khantzian (17), ou decorrente do uso, na medida em que o próprio consumo deixa o sujeito mais vulnerável à exposição à situações potencialmente traumáticas (168). No entanto, é possível que ambos se engatem em uma cadeia de reforçamento, mantendo um ciclo de retraumatizações (169), uma vez que a presença dos sintomas de TEPT pode impactar no padrão de consumo da substância de eleição, de tal modo que a motivação passe a ser o alívio dos sintomas negativos do TEPT (164, 165). Em alguns casos o disparador desta cadeia pode ser o trauma infantil.

Supondo que a amostra do presente estudo configure-se fiel correspondente da população de usuários no que se refere à alta incidência de traumas infantis (2, 214) destacada por estudos prévios. Neste caso, a hipótese de nossa pesquisa inicial se aplicaria, sugerindo um possível adesivamento do trauma precoce, que conduziria mais facilmente aos posteriores sintomas de TEPT. Isto ocorreria quando vivenciado sem um ambiente que conferisse continência sócioafetiva e sem capacidade egóicas para elaboração, podendo deixar um registro através do qual o sujeito vê-se desinstrumentalizado para, ao longo da vida, preservar-se e lidar com situações traumáticas (2). Desta forma, favoreceria vias imediatas de vazão, em contraponto a tolerância necessária para postergar o alívio das dores. Casamento bem-sucedido com a neurobiologia do crack, que gera impacto de aprendizado e memória no registro de sensações positivas (53, 56).

Juntando os aspectos abordados, sob licença metafórica... É como se, em casos de fixações traumáticas mais primordiais e arraigadas (quicá intrincadas em uma trama transgeracional?) e fragilidades ambiente-afetivas, o usuário recorrente da droga, a ela recorresse como uma tentativa de homeostase do sistema psíquico,

através da anestesia e alquimia das emoções (eis que o efeito da substância remete a um espectro reconhecido, controlado e previsível de sensações). Tal qual se mimetizasse um processo de “hibernação emocional”, no qual letargicamente vai consumindo suas energias afetivas em um ritmo metabólico que não lhe permite elaborá-las, e o faz sob a escassez de reservas prévias. Trata-se de um estado que beira a estagnação funcional; sendo que a busca pela reposição energética e preenchimento do self se dá através de um movimento autodestrutivo, que só recrudesce o apelo biológico, o vazio afetivo, e a disfuncionalidade egóica, produtiva e sociocultural.

Flertes com um “desligamento total”, podem se expressar através do aumento do risco suicida. A literatura recente nos ensina que uma das possíveis causas atrelada ao suicídio, ao menos entre usuários de álcool e cocaína, é a disfuncionalidade, em termos de incapacidade ao longo dos anos associada ao uso de substâncias (187). Como ambas demonstram forte expressão no presente estudo, é possível que o sentimento de inadequação e incapacidade de produção configure uma das causas que conduz ao suicídio, ou a desesperança de vida manifesta um desejo prévio de desligamento das funções de vida. Neste caso, o aumento da impulsividade através do comprometimento frontal da cocaína (189) pode potencializar a consumação do suicídio (182-185). Para incrementar esta discussão e grifar que nos referimos a um público de risco quanto ao suicídio, estudos demonstram a sinergia entre tendências suicidas com sintomas depressivos em usuários de crack (190) e de TEPT em usuários de cocaína de forma geral (191).

No entanto, os resultados aqui apresentados versam em grande parte quanto às associações entre o uso de crack e comorbidades, não sobre suas relações causais. Dado o compromisso com a difusão dos dados relatados, que, isentos de uma crítica mais aprofundada, podem tomar dimensões reducionistas no diagnóstico dos usuários, faz-se necessário ao menos iluminar pontos de reflexão. Hipóteses apontadas pela literatura prévia sobre a associação entre TUS e outros transtornos psiquiátricos, sugerem que ambos compartilham de predisposições comuns, como as já referidas, vivências traumáticas (171); ou de que o uso da substância resulta em alterações biopsicossociais que, por sua vez, predis põem aos transtornos mentais (211); ou ainda, de que o uso de drogas representa uma forma de automedicação para aplacar um transtorno preexistente (17). Estas variadas hipóteses ganham destaque, pois implicam em diferentes desfechos em termos de

tratamento, onde o foco prioritário pode ser a doença psiquiátrica ou o uso de substâncias.

Para esclarecer tais hipóteses, desenhos longitudinais são necessários, através dos quais a ordem de aparição dos transtornos poderá ser levada em conta. Fato é que a alta prevalência de transtornos mentais associada ao uso do crack evidencia o prejuízo presente nesta população, o que revela a necessidade de planejamento em serviços de saúde, contemplando o tratamento de forma integralizada destes pacientes- que frequentemente terão apresentações psicopatológicas complexas.

Outro aspecto de destaque em termos de comorbidades é que mais da metade dos sujeitos com histórico de uso de crack na presente amostra apresentava dependência ou abuso de outra substância ilícita. Isso representa uma probabilidade 21 vezes maior de estabelecer uma relação de abuso ou dependência com demais substâncias ilícitas entre sujeitos com uso na vida de crack. Considerando as substâncias lícitas, as mais comumente comórbidas foram tabaco (50 vezes mais chance de vir a fazer uso do que a população geral), álcool (5 vezes mais chance de virem a ser dependentes), maconha (28 vezes mais chance de estabelecerem uma relação de dependência do canabíóide em relação ao restante da população), cocaína (85 vezes mais chances de fazerem uso), anfetaminas e inalantes, nesta ordem de proporção.

Vale destacar, dentre as drogas ilícitas a *cannabis*, pois 95% dos sujeitos com histórico de uso de crack descrevem uso na vida de maconha. Para além de um possível preditor, o que requer mais estudos na área, a maconha também pode ser uma droga “eleita” para consumo conjunto com o crack, possivelmente por aplacar parte dos efeitos de paranóia e agitação provocados pelo uso constante do crack. Ao que tudo indica, na escalada para o crack os jovens usuários ainda perpassam o consumo e/ou dependência de maconha.

Outro ponto é que, o uso na vida de opióides, sedativos e alucinógenos, embora presente com maior chance de uso entre usuários de crack em relação à população geral, a dependência destas drogas se constitui insignificante. Possivelmente isto se deva a opção por uma droga de maior impacto estimulante e maior poder dependógeno, o crack.

Integrando os achados, segundo a literatura prévia, os dados sugerem que a interação sinérgica de múltiplas drogas está associada com desfechos presentes

neste estudo, como pior saúde física, mental e social (146-149), pouco resultado no tratamento (150) e aumentadas tentativas de suicídio (141).

Ao que tudo indica, as drogas de maneira geral tem seu poder dependógeno incrementado nos sujeitos que apresentam uso na vida de crack. Tal dado destaca uma particular associação do crack com outras drogas em uma potência aumentada, uma vez que se manifesta mesmo controlado para cocaína inalada. Estudos futuros se fazem necessários, no sentido de avaliar a cadeia de interação das drogas, além do impacto da exposição à outras substâncias de abuso entre usuários de crack. Este entendimento é importante para o desenvolvimento de terapêuticas mais efetivas e direcionadas a esta população de acordo com suas especificidades. Isto por que a polidependência também requer ajustes no tratamento em termos de planejamento mais individualizado que adeque as especificidades que tais associações agregam ao perfil do usuário, a fim de melhor contemplar suas demandas.

Os achados até aqui expostos correspondem a um desenho populacional, que é benéfico no intuito de mapear as condições sociais e de funcionalidade associadas ao perfil do sujeito com uso de crack na vida; neste estudo, acrescidos de um modelo estatístico conservador. O modelo propõe a investigação da droga independentemente do estabelecimento de uma relação de dependência, para abarcar a extensão de seu impacto em termos dos fatores associados ao perfil dos sujeitos que chegam a usá-la. Além disso, estabelece controle para cocaína na tentativa de suprir o viés do poliabuso (comum em estudos naturalísticos, por tratar-se de uma característica habitualmente ligada ao perfil do usuário), traduzido pela raridade do uso exclusivo de crack e, portanto, a dificuldade de atribuir exclusivamente ao mesmo as variáveis estudadas. Devido a baixa prevalência do uso de crack na população em geral, não foi possível controlar para amplo espectro das variáveis biológicas, psicológicas e sociais passíveis de confusão, como por exemplo comorbidades psiquiátricas e com demais substâncias.

É possível que o crack se apresente meramente um marcador dos comportamentos avaliados e não um fator causal. Isto pode representar uma questão relevante para o planejamento do tratamento, o que justifica (como vimos ao longo desta discussão) a necessidade de estudos longitudinais que investiguem ativamente as cadeias causais que levam a tais associações. Apesar dos estudos populacionais não permitirem a leitura de causalidade, ainda assim, devido ao seu

poder de extrapolação, este tipo de amostragem configura-se relevante e representativa dos usuários, que correspondem a uma parte significativa dos recursos alocados para o tratamento de pessoas com problemas de abuso de substâncias.

Outro modelo de estudo compôs esta tese para contemplar a investigação de biomarcadores. Como mencionávamos, o entendimento da progressão e interação de fatores associados é importante para compreensão de como se estabelece a dependência química e suas extensões corporais e interacionais com o meio. Isto por que, a literatura nos ensina que, na medida em que a dependência progride, as alterações na conectividade funcional são associadas com modificações na integridade estrutural (121, 123, 384), com reflexos comportamentais. Ao que tudo indica, o estresse nas redes psicossociais pode ter suas repercussões nas redes cerebrais. Isto movimenta a busca de insights sobre os mecanismos bioquímicos envolvidos na dependência de substâncias, seu impacto na química corporal e como esta pode recrudescer o processo de disfuncionalidade, sobretudo no que diz respeito a uma droga potencialmente deletéria como o crack. Portanto, o presente trabalho averiguou biomarcadores no crack, tratando-se do primeiro estudo a avaliar BDNF, parâmetros de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios periféricos em pacientes com transtornos por uso de crack.

Evidenciou-se um aumento significativo no BDNF, IL-  $1\beta$ , TNF-  $\alpha$  e IL- 10 em usuários de crack, sendo que não há diferenças no dano oxidativo, em relação aos controles. O aumento de BDNF induzido por estimulantes está associado com alterações estruturais em áreas específicas do cérebro, com impacto no comportamento (409, 433). Tal processo é reconhecido como parte potencialmente relevante no desenvolvimento de dependência, agindo como um reforçador de comportamentos induzidos pela cocaína (429-431). Estes dados dão suporte à noção de que o BDNF medeia alterações neuronais estruturais no NACC produzidos após exposição crônica a estimulantes (409). Estas modificações estão relacionadas com a formação da recaída e das memórias de dependência. Outra possível razão para o aumento dos níveis de BDNF é que o uso de cocaína pode levar à morte neuronal (492) e um conseqüente aumento na produção de BDNF pode configurar-se um mecanismo compensatório. Esta hipótese faz sentido quando combinado com nosso achado de que os níveis de citocinas estão aumentados entre os usuários de crack: sugerindo que há modulação do sistema imune induzida pela cocaína e crack.

No que se refere ao aumento dos níveis de IL- 1 $\beta$  e TNF-  $\alpha$ , a ativação inflamatória pode ser uma resposta a morte neuronal, associada ao uso de psicoestimulantes (374, 378) e a estressores emocionais; o que agrega impacto já que o sistema imune de citocinas, sabidamente, comporta-se como um modulador dos estados de humor (465). O aumento dos níveis de IL- 10 nos usuários, uma citocina anti-inflamatória, sugere a presença de mecanismos compensatórios concomitantes para diminuir a inflamação (493). Mais estudos são necessários para esclarecer estes mecanismos envolvidos na adição ao crack, controlando para o uso de outras substâncias, comorbidades psiquiátricas, padrão de uso de substâncias e doenças de potencial impacto, como HIV.

Como limitações deste estudo, podemos apontar que as informações a respeito do histórico de uso e abuso de substâncias foram baseadas em auto-relato, estando propensas a infidedignidades e inexatidões provenientes do discurso pessoal. Ademais, não foram realizados *screenings* nos usuários para confirmar os dados referidos sobre o uso de substâncias. No entanto, todos buscaram voluntariamente o serviço para tratamento da dependência química e optaram pela participação espontânea no estudo, que não estava condicionado ao tratamento, diminuindo o viés de simulação ou omissão de informações. Além disso, foi assegurada a confidencialidade, não conferindo aos sujeitos motivações para deturpar suas histórias de vida.

Os resultados aqui apresentados levam a pensar no impacto desde o ambiente originário do sujeito com histórico de uso de crack e seus posteriores desfechos sociais e bioquímicos. A hipótese é que vá se instalando uma progressão deletéria da dependência em relação as possibilidades de funcionamento em termos de promoção de qualidade de vida, saúde, biomarcadores, produtividade do indivíduo, com manifestações mais agudas e que transpõe a esfera individual e transbordam nas relações sociais. No entanto, como a relação com a droga estabelece sua progressão e a maneira como as diversas dimensões estudadas interagem ainda parece obscuro. Na tentativa de aplacar, ao menos em parte, esta lacuna se promoveu uma tentativa de integração dos dados estudados.

A proposição teórica do estadiamento concentrou os aspectos até aqui estudados. Lembrando que esta tese é decursiva de uma pesquisa prévia que avaliou trauma infantil e função executiva em usuários de crack. No atual projeto buscou-se ampliar o entendimento sobre o contexto socioafetivo originário, bem



como desfechos comportamentais, funcionais e decorrências biológicas deste público. Considerando as variáveis investigadas para o desenvolvimento destes estudos, bem como a sutil interação entre as mesmas, além da perspectiva exploratória e de extrapolação que um estudo de base populacional propicia, o presente trabalho culminou na apresentação de um modelo de estadiamento em termos funcionais do uso de crack.

O estadiamento do crack configura-se um estudo preliminar, que nada mais é do que uma proposta de organização progressiva dos dados aqui estudados. No entanto, a apresentação deste modelo teórico transpõe a exposição de um produto desta tese e projeta nossas perspectivas futuras de seguimento. Este projeto tem pretensões que se estendem em desdobramentos posteriores, em termos da proposição de uma linha de pesquisas e de assistência clínica.

#### *6.1 PERSPECTIVAS DE SEGUIMENTO: PROPOSIÇÃO DE UMA LINHA DE PESQUISAS*

O presente modelo de estadiamento instaura um trajeto investigatório através das diversas etapas necessárias em seu processo de validação: da consistência interna do modelo, perpassando pela sensibilidade dos parâmetros, análises com dados externos e por fim, análise das consequências das decisões (483). Como etapa avançada para validação deste modelo, prevê-se sua aplicação em um ambulatório de adição para crack e outras drogas do Centro Colaborador da Unidade Álvaro Alvim do HCPA.

Por exemplo, a **análise de dados externos** deve ser efetivada com base em um banco de dados coletado em 7 estados do Brasil, compondo mais de mil usuários de crack e passível de contemplar todas variáveis que compõe o modelo (494). A etapa de **evidências através da análise das consequências das decisões** equivale a avaliar se as respostas ao tratamento são realmente diferentes entre os distintos estágios de capacidade funcional, bem como a evolução e prognóstico. Estudos locais estão sendo desenvolvidos englobando questões clínicas e exames de neuroimagem.

Adicionalmente, o próprio entendimento do modelo impulsiona à multifatorialidade e ao caráter progressivo da disfuncionalidade na dependência química, além da recomendação de distintas terapêuticas aplicadas a cada etapa;

bem como, uma melhor distribuição na rede de cuidados da saúde- de acordo com o nível de complexidade e demanda. Tais aspectos deflagram a perspectiva de pesquisas prospectivas, com seguimento longitudinal, além de intervenções clínicas nas mais variadas esferas.

No que se refere aos desdobramentos clínicos futuros, demarca-se a proposição de aplicar o modelo de estadiamento para fins assistenciais no ambulatório de adições para Crianças, Adolescentes e Adultos da Unidade Álvaro Alvim do HCPA. Uma vez identificando o estágio de funcionamento social, (em termos de rede relacional, produtividade, bem como as variáveis clínicas associadas, exposição à risco, comorbidades, histórico de trauma e funções neuropsicológicas), se pode melhor direcionar as práticas terapêuticas. Este recorte das especificidades relativas a cada etapa de dimensionamento funcional permite que se agreguem olhares adicionais em termos de: reinserção social, cultural, psicoeducação no que se refere às práticas de risco, reabilitação cognitiva, além do tratamento das comorbidades; bem como intervenções psicodinâmicas para abarcar às traumatizações mais precoces de base e seus desfechos nas relações atuais, e, paralelamente, as regressões na capacidade de “recipiência” do arcabouço emocional (promovidas pela redução da plasticidade neuropsicológica e uso maciço da droga como canal de vazão dos sentimentos).

Em sequência expomos a Figura 6, um esquema resumido do modelo e o direcionamento de suas perspectivas futuras através dos estudos subsequentes, conforme mencionamos na metodologia.

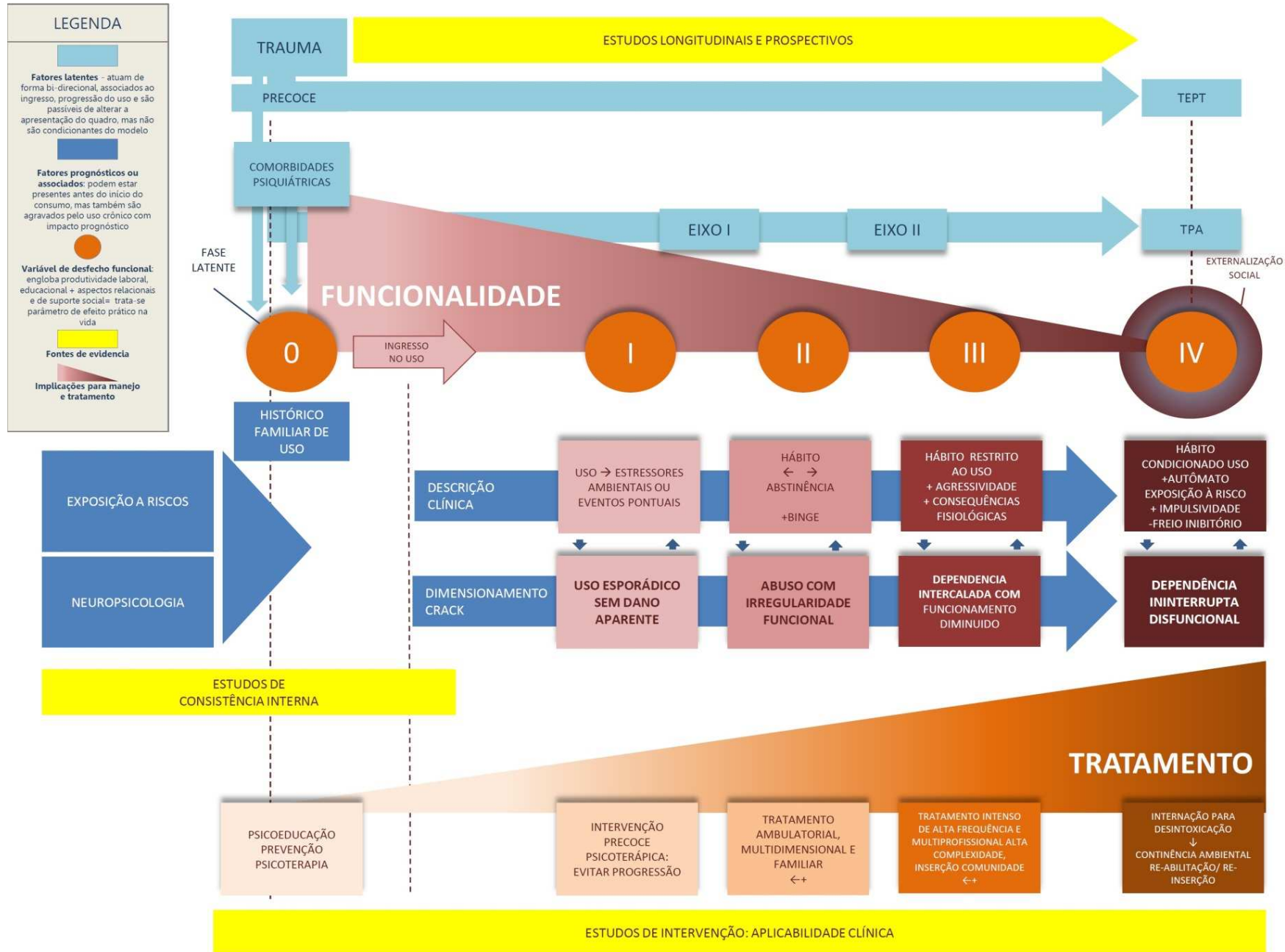


Figura 6 - Esquema estadiamento, linha de pesquisas e perspectivas futuras.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta tese avaliou múltiplos aspectos funcionais, sociais, clínicos e bioquímicos associados ao uso de crack, sendo que estes dados são integrados de forma a compor um modelo do dimensionamento progressivo do uso do crack nas demais esferas de vida do sujeito.

Os resultados do estudo de base populacional indicam que os sujeitos com histórico de uso de crack demonstram prejuízos, em relação à população geral, nas múltiplas dimensões da funcionalidade social. Apresentam desde diferenças na estrutura da família nuclear no lar, até desfechos expressos através do prejuízo na produtividade funcional, em termos de escolaridade, além de impacto na relação com instituições sociais e de tratamento. Na esfera individual, evidenciam uma avaliação desfavorável da qualidade de vida, em destaque na saúde geral e física, mais especificamente associadas ao uso de crack, além da saúde emocional, mental e na percepção de dor. Igualmente, o histórico de uso de crack está associado com impacto na gestão do autocuidado, manifesto através da exposição à riscos, culminando em comportamentos de externalização social, com maiores índices de condutas agressivas e práticas sexuais de risco, em relação à população geral. Adicionalmente, os sujeitos com histórico de uso apresentam mais comorbidades psiquiátricas associadas e potencial dependógeno mais destacado em relação às demais substâncias. Ademais, em uma amostra de usuários de crack, alterações em termos de biomarcadores e marcadores inflamatórios, também são evidenciadas em relação a controles. O estudo dos aspectos acima mencionados serviu de base para proposição de um modelo de estadiamento do uso do crack, tendo como base a funcionalidade social dos usuários.

Um estudo de nosso grupo, que antecedeu e norteou a linha de pesquisas desta tese, evidenciou que a dependência de crack está fortemente associada a traumatizações precoces e preliminares ao uso, com impacto na função executiva dos sujeitos. O presente trabalho aprofundou a investigação do entorno socioafetivo originário, evidenciando que a estrutura parental, entre os sujeitos com histórico de uso de crack na vida, apresenta peculiaridades mesmo quando controlada para uso de cocaína, tais como, maior presença materna e ausência paterna no lar. É possível hipotetizar que a ausência de uma estrutura funcional (e não

necessariamente formal) mais demarcada no núcleo familiar possa configurar-se um cenário fértil para (ou pelo menos associado ao) estabelecimento de uma relação mais tóxica e quiçá adesiva com a droga. Desdobramentos em sequência são impressos através da dificuldade em estabelecer um limite saudável na relação, antes de tudo consigo mesmo (em termos de gestão de riscos, qualidade de vida) e no posterior contato social em suas diversas instâncias (evasão escolar, comportamento agressivo e porte de armas). Impedidos de tecer direcionalidade e impelidos a ponderar a complexidade do tema, é possível que a leitura desfavorável da qualidade de vida, funcionalidade e escassez de recursos socioafetivos possam caracterizar fatores de impacto para o ingresso no uso de crack; bem como a relação com a droga pode auxiliar no desequilíbrio dos laços vinculares no lar e na vida.

No que se refere aos desfechos funcionais, deflagra-se prejuízo na progressão escolar dos sujeitos com histórico de uso de crack, que, em sua maioria, encontram-se no ensino fundamental, o que diverge do restante da população. A hipótese a ser discutida, considerando o desenvolvimento de estudos posteriores, é que este caráter de descontinuidade e irregularidade na adaptação à demanda funcional inicial -quando atrelado a vulnerabilidades psicossociais preliminares e constituintes (que impulsionam para o encontro com a droga e intensificam no mesmo)- pode prenunciar uma prerrogativa passível de reedição nos diferentes espaços e subseqüentes etapas de vida, através da ruptura com outros códigos sociais, de autopreservação e uma circulação menos desenvolvida por esferas produtivas e socioculturais. O discernimento de tal aspecto pode ter impacto clínico e na elaboração de políticas públicas combativas não somente à “pedra” que -sedimentada nestes caminhos- recrudescer esta problemática, mas às vulnerabilidades mais enraizadas na sociedade e petrificadas transgeracionalmente.

A relação com outra instituição social, reconhecida como passível de impactar na qualidade de vida, também apresenta distinções em relação ao restante da população. Sujeitos jovens com histórico de uso de crack evidenciam menor adesão à prática religiosa em relação ao restante da população, sugerindo que a religião pode operar enquanto fator de proteção na prevenção do uso de substâncias. Não propomos com isso a demonização das drogas em contraponto à religiosidade. É possível que ambas, tratando-se de práticas milenares e universais, denunciem aspectos da fragilidade e tentativa de amparo atreladas à condição humana. Neste

sentido, a religião oferta-se como um constructo de valores, conferindo sentido e uma rede de pertencimento que pode amenizar a busca por anestesia das vulnerabilidades emocionais e sociais na droga.

Além da vinculação com diferentes instâncias sociais, a relação consigo em termos de autopreservação parece apresentar impacto, expresso através de comportamentos auto e heterodestrutivos. Episódios de agressão e posse de armas, bem como o hábito de negligenciar a utilização de camisinhas e o histórico de gravidez ou de ter engravidado alguém, denunciam o impacto social do uso de uma droga que, mesmo com prevalência relativamente baixa, atinge decisivamente extratos vulneráveis da sociedade.

Justamente a associação do crack com violência pode ser um dos aspectos que lhe conferem posição de renovado destaque no contexto social atual, estampando sintomaticamente, o que antes já tramitava mais silencioso. No entanto, as manifestações de violência não devem ser reduzidas à anarquia ou subversão social, tampouco, circunscritas ao público a que se referem. Ainda que este estudo não possa pontuar relações causais- apenas associativas, o compromisso com os dados divulgados impulsiona a ponderá-los a partir de ampla contextualização, perpassando a análise crítica de vetores biopsicossociais e ambiente-culturais. Vale ressaltar que o crack não necessariamente se restringe a um fator causal. Igualmente, pode configurar-se consequência de um contexto de violência precocemente instaurado, subsequentemente, quando reforçado com a atuação da droga (no sentido de atenuar o limiar inibitório), pode ser replicado externamente com maior fluidez e menor contenção.

De qualquer forma, os resultados aqui apresentados indicam que o uso de crack durante a vida é um importante marcador para uma série de comportamentos de risco e violência nos jovens com histórico de uso avaliados, destacando-se um modelo estatístico conservador que incluía o controle de confundidores como o uso da cocaína inalada, o que confere indícios da gravidade adicional que o crack acarreta em termos de vulnerabilidade para exposição à riscos. Tratando-se de aspectos que igualmente devem ser incluídos e abordados no tratamento.

O aspecto cíclico e do estabelecimento de uma cadeia de retransmissão e recrudescimento do sofrimento psíquico também se evidencia a partir do estudo das comorbidades associadas. O histórico de uso de crack, controlado para o uso da cocaína inalada, parece impactar fortemente no que se refere à comorbidade com

desfechos psiquiátricos, como TEPT e suicidalidade, além de um aumento considerável (20 vezes) na chance de fazer uso e desenvolver dependência em relação às demais substâncias, como tabaco, álcool, maconha, cocaína, anfetaminas e inalantes. Esta imponente associação dá indícios de uma incursão pelas drogas permeada por um destacado potencial dependógeno, especificamente vinculado aos sujeitos com histórico de uso de crack, que apresentam-se mais vulneráveis às SPA de forma geral.

A associação com TEPT merece destaque pela constatação de que não há um estancamento do trauma originário. É possível que a motivação para o consumo seja a busca de anestesia para traumas sem uma contenção psíquica e ambiental, engatando-se num ciclo de retraumatizações e adesivamento traumático. Em sequência, o uso justifica-se para o alívio dos sintomas do próprio TEPT e para conferir vazão imediata ao que não possui contenção biopsíquica. Considerando que do ponto de vista psicodinâmico, o conteúdo traumático transborda a capacidade de represamento da barragem psíquica, o sujeito buscaria drenar a carga libidinal que o inunda, sem, contudo, metabolizar os afetos, “intoxica-se, para não sentir a toxicidade traumática” e canaliza seu fluxo pulsional de forma a expressá-lo (des)funcionalmente. Este circuito pode findar em um desligamento funcional total, explícito através do potencial suicida (que pode estar ligado as disfuncionalidades parciais manifestas ao longo da vida). Na apologia geodinâmica, justificasse a construção de diques afetivos e funcionais para melhor contenção do excesso sintomático da carga traumática e canais de escoamento mais efetivos e diversificados (do que o investimento maciço na droga), proporcionando uma confluência mais saudável, integrada e menos dissipada da energia vital e de sua expressão funcional. De qualquer modo, nesta circuitaria, a fixação da memória tóxica se justifica não só pela via emocional, mas também neurobiológica do crack.

Ao que tudo indica, há uma bidirecionalidade na tecitura das redes psicossociais e cerebrais, tanto no que diz respeito aos fatores estressores, como resilientes. Considerando as manifestações funcionais desadaptativas, torna-se importante verificar possíveis correlatos biológicos vinculados à adição do crack. No que se refere aos biomarcadores no crack, o presente estudo foi pioneiro e evidencia que usuários crônicos possuem aumento dos níveis de BDNF, bem como de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  quando comparados à controles saudáveis. Isto sugere uma ativação dos sistemas de recompensa, imune e inflamatório.

Nossa hipótese é que o uso de crack está associado com a morte neuronal e estressores emocionais, uma vez que as citocinas pró-inflamatórias mostram-se aumentadas. Neste cenário, o incremento do BDNF pode ser entendido como um mecanismo de compensação à morte neuronal, atuando tal qual um mediador de resiliência, devido aos seus dispositivos terapêuticos e neuroprotetores. Em contrapartida, os níveis elevados de BDNF podem atuar como uma engrenagem de reforço no estabelecimento do padrão de consumo de crack, uma vez que seu impacto sobre a estrutura cerebral e neuroplasticidade pode influenciar o fenótipo comportamental e o registro de memórias químico-afetivas da dependência. É possível que o BDNF se configure um potencial mediador neurobiológico dos efeitos das experiências de vida, sobretudo daquelas com maior impacto emocional e correlatos na química corporal.

Por isso, o tratamento do crack é um desafio, uma vez que abrange aspectos químicos, sociais e emocionais. Uma importante faceta do funcionamento social que culmina na junção de todos estes aspectos, diz respeito à circulação e relação com o sistema de saúde. É possível que a rede de cuidados originária, o estabelecimento do autocuidado e o padrão de interação social também impactem na relação do indivíduo com o sistema de saúde. Ao que tudo indica, a busca de recursos de saúde entre usuários de crack é representativa da demanda adicional que lhes confere os prejuízos na saúde geral, mental e emocional. Em termos de acesso, os sujeitos com uso de crack recorrem mais a tratamentos psicológicos e psiquiátricos. No entanto, apesar da expressiva procura, são muitos os que se mostram pouco satisfeitos com os recursos de saúde e possuem importantes índices de desistência do tratamento, em parte vinculados a percepção de insatisfação.

Neste sentido, este trabalho suscita a reflexão sobre a necessidade de implementação de estratégias terapêuticas que abarquem a complexidade e diversidade dos campos vitais envolvidos no uso de crack e das comorbidades que podem compor o perfil, como a dependência com outras drogas e patologias psiquiátricas. Tal configuração funcional preconiza a organização de serviços multiprofissionais com foco no oferecimento de modalidades biopsicossociais. Demarca-se a importância de um planejamento terapêutico individualizado que abarque as especificidades associadas ao perfil do usuário, a fim de melhor contemplar suas demandas; em sincronia, mas tensionando a emersão de seus desejos e auxiliando-o a traçar metas em acordância com estes; e por fim, que para



além da doença, abranja o resgate da saúde geral, reinserção sociocultural e qualidade de vida. Agrega-se que as intervenções não devem ser restritas ao usuário, que traz a problemática manifesta, mas irradiar seu entorno socioafetivo.

Enquanto a relação do sujeito com seus desdobramentos sociais e consigo for negativa é possível que com o tratamento também o será. Portanto, as abordagens devem resgatar o indivíduo de forma mais integral: alavancar seu protagonismo na gestão do autocuidado, legitimar seu empoderamento para uma circulação social e produtiva mais desenvolvida, além de fomentar seu potencial disseminador de saúde no entorno comunitário.

Considerando os aspectos estudados para o desenvolvimento do presente estudo, bem como a complexa interação entre os mesmos, esta tese culmina na integração de seus resultados através da proposição de um modelo preliminar de estadiamento funcional do uso de crack. Eis que categorizações diagnósticas herméticas e estanques acabam sendo reducionistas, sobretudo quando se almeja um direcionamento mais assertivo das terapêuticas; que, para tal, devem considerar aspectos de impacto efetivo aos sujeitos. O estadiamento funcional do uso do crack é uma proposta original, sem registros ou ensaios precedentes -portanto, requer desenvolvimentos posteriores-, mas que pretensamente visa, através da distinção funcional, contribuir com focos de atenção aos usuários de crack mais articulados, integralizados e humanizados. Enquanto que didaticamente e na cultura acadêmica da dependência química aspectos biopsicossociais ainda correm em paralelo, na prática o usuário pode transitar através de amplo espectro na relação com a droga e suas reverberações nas variadas esferas de vida. Integrar tamanha multiplicidade no campo de estudos e assistencial configura-se um desafio, sendo este reconhecimento importante para suscitar dispositivos de tratamento que visem explorar potencialidades e fortalecer vulnerabilidades do sujeito.

Nossa proposição de estadiamento preconiza canalização de ações terapêuticas com base nas distintas possibilidades funcionais expressas em progressivas etapas, atreladas ao dimensionamento -transbordamento ou atrofia- do crack na vida do sujeito em relação aos demais campos vitais, considerando fatores latentes, clínicos, sociais, neuropsicológicos e bioquímicos. A eleição por uma variável de expressão prática: a funcionalidade experienciada na trajetória dos usuários (coloca-se em contrapartida a um julgamento externo que incorre no risco de não lhes corresponder ou a uma valoração dialética moral -certo e errado- que

não se sustenta, suscita defesas e tende a polarizar com o desejo superficialmente reprimido de uso) visa contemplar um diálogo honesto com as motivações, subsídios plausíveis e perspectivas almejadas por estes indivíduos, apropriando-os de sua incursão terapêutica. Adicionalmente, configura-se este um marcador fluído, sensível ao trâmite entre a tendência exponencial do impacto do uso do crack -com suas associações- na apresentação funcional e ações vitais promotoras do movimento de interdição ou regressão da disfuncionalidade e progressão da vitalidade.

O modelo teórico de estadiamento proposto nesta tese pretensamente instaura uma linha de pesquisas, composta por estudos subsequentes necessários para validá-lo, através dos quais se busca iluminar a investigação e assistência aos usuários conforme as diversificadas e progressivas composições funcionais, e suas complexas e abrangentes reflexões na clínica ampliada. O foco em recursos e demandas mais singularmente considerados propicia amplitude multidimensional nas intervenções. Desenvolvimentos posteriores devem caminhar no sentido da aplicabilidade clínica e assistencial do estadiamento. A diferenciação de padrões funcionais dos usuários poderá convergir à práticas mais eficazes, do ponto de vista temporal e espacial: melhor articuladas em relação aos equipamentos do sistema; mais precocemente voltadas às fases prodrômicas (locadas anteriormente ao consagrado fenótipo, diante do qual se baseia o diagnóstico usualmente tardio de dependência química: frente à manifestações sintomáticas e prejuízos já instalados); além de ações intersetoriais de cunho preventivo integradas à rede de cuidados que visem o estancamento da progressão do crack e, sobretudo, à promoção de funcionalidade vital de forma geral.

A perspectiva de maior integralidade confere suporte a um posicionamento clínico que inclua vertentes de saúde, (re)inserção e qualidade de vida no que se refere aos diversos âmbitos do sujeito: consigo, nas relações e na sociedade; não reduzindo a perspectiva do tratamento e do sujeito à droga. Estudos futuros deste campo devem englobar aspectos do contexto socioambiental dos indivíduos usuários, para fins de alavancar estratégias preventivas, terapêuticas efetivas e políticas públicas mais adequadas. Desenhos longitudinais que auxiliem no desvelamento das cadeias causais e transgeracionais que compõe as associações aqui constatadas são importantes, na medida em que determinam direcionamentos socioassistenciais e, antes destes, norteiam o resgate, promoção e disseminação da qualidade de vida familiar. Igualmente, deve-se evoluir no estudo de possíveis

endofenótipos e marcadores biológicos, com impacto ao longo do processo de instalação da dependência, bem como de ação neuroprotetora, através de agentes terapêuticos combativos a adesão tóxica às substâncias.

Todos estes aspectos biopsicossociais são representativos da maneira como o sujeito circula e podem noticiar o movimento concêntrico, de hiperdimensionamento conferido à droga em relação às facetas de vida, de forma a engolfar campos funcionais e restringir a amplitude de investimentos afetivos- sendo o resgate destes, o melhor antídoto para formas de anestesia e entorpecimento como o crack.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graeff FG, Guimarães FS. Fundamentos de Psicofarmacologia. São Paulo: Ed Atheneu; 2005.
2. Narvaez JC, Magalhães PV, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant'anna M, Gama CS, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry*. 2012;53(3):238-44.
3. Ferri CP. Cocaína: padrão de consumo e fatores associados à procura de tratamento. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.
4. Guimarães CF, Santos DVV, Freitas RC, Araújo RB. Profile of crack users and factors related to criminality at the detoxication ward at Hospital Psiquiátrico São Pedro. 2008:101-8.
5. Inciardi JA, Surratt HL. Drug use, street crime, and sex-trading among cocaine-dependent women: implications for public health and criminal justice policy. *J Psychoactive Drugs*. 2001;33(4):379-89.
6. Nappo SA, Galduróz JC, Noto AR. Uso do "crack" em São Paulo: fenômeno emergente? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1994;16:75-83.
7. Oliveira LG, Nappo SA. [Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use]. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):664-71.
8. Pieta MAM, Kessler F, Pechansky F, Von Diemen L, Inciardi J, Surratt H, et al. Doenças sexualmente transmissíveis em mulheres pobres usuárias de crack de Porto Alegre, Brasil. *Revista HCPA*. 2005;25.
9. Maranda MJ, Han C, Rainone GA. Crack cocaine and sex. *J Psychoactive Drugs*. 2004;36(3):315-22.
10. Moreira TC, Figueiró LR, Fernandes S, Justo FM, Dias IR, Barros HMT, et al. Qualidade de vida em usuários de substâncias psicoativas, familiares e não usuários por meio do WHOQOL-BREF. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2013;18(7):1953-62.
11. Laudet AB, Morgen K, White WL. The Role of Social Supports, Spirituality, Religiousness, Life Meaning and Affiliation with 12-Step Fellowships in Quality of Life

Satisfaction Among Individuals in Recovery from Alcohol and Drug Problems. *Alcohol Treat Q.* 2006;24(1-2):33-73.

12. Paim Kessler FH, Barbosa Terra M, 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.

13. Ribeiro M. Estudo de seguimento com usuários de crack: mortalidade durante cinco anos. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

14. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: an exploratory study with practical implications. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(7):503-7.

15. Tull MT, Trotman A, Duplinsky MS, Reynolds EK, Daughters SB, Potenza MN, et al. The effect of posttraumatic stress disorder on risk-taking propensity among crack/cocaine users in residential substance abuse treatment. *Depress Anxiety.* 2009;26(12):1158-64.

16. Lozano OM, Domingo-Salvany A, Martinez-Alonso M, Brugal MT, Alonso J, de la Fuente L, et al. Health-related quality of life in young cocaine users and associated factors. *Qual Life Res.* 2008;17(7):977-85.

17. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985;142(11):1259-64.

18. Laudet AB, Becker JB, White WL. Don't wanna go through that madness no more: quality of life satisfaction as predictor of sustained remission from illicit drug misuse. *Subst Use Misuse.* 2009;44(2):227-52.

19. Sterling RC, Gottheil E, Weinstein SP, Shannon DM. Psychiatric symptomatology in crack cocaine abusers. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182(10):564-9.

20. Vargens RW, Cruz MS, dos Santos MA. [Comparison between crack and other drugs abusers in a specialized outpatient facility of a university hospital]. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19 Spec No:804-12.

21. González-Saiz F, Rojas OL, Castillo II. Measuring the impact of psychoactive substance on health-related quality of life: an update. *Curr Drug Abuse Rev.* 2009;2(1):5-10.

22. Smith KW, Larson MJ. Quality of life assessments by adult substance abusers receiving publicly funded treatment in Massachusetts. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2003;29(2):323-35.
23. Rudolf H, Watts J. Quality of life in substance abuse and dependency. *Int Rev Psychiatry*. 2002;14(3):190-7.
24. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70-5.
25. Corominas M, Roncero C, Ribases M, Castells X, Casas M. Brain-derived neurotrophic factor and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction. *Neuropsychobiology*. 2007;55(1):2-13.
26. McGinty JF, Whitfield TW, Berglind WJ. Brain-derived neurotrophic factor and cocaine addiction. *Brain Res*. 2010;1314:183-93.
27. von Diemen L, Kapczinski F, Sordi AO, de Magalhães Narvaez JC, Guimarães LS, Kessler FH, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor expression in early crack cocaine withdrawal. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(1):33-40.
28. Kovatsi L, Fragou D, Samanidou V, Njau S, Koidou S. Drugs of abuse: epigenetic mechanisms in toxicity and addiction. *Curr Med Chem*. 2011;18(12):1765-74.
29. Dias AC, Vieira DL, Gomes LS, Araújo MR, Laranjeira R. Longitudinal outcomes among a cohort of crack users after 12 years from treatment discharge. *J Addict Dis*. 2011;30(3):271-80.
30. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s545-57.
31. Lynch WJ, Peterson AB, Sanchez V, Abel J, Smith MA. Exercise as a novel treatment for drug addiction: a neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(8):1622-44.
32. Edwards G, Marshall EG, Cook CCH. A Síndrome da Dependência do Álcool. In: Edwards G, Marshall EG, Cook CCH. *O Tratamento do Alcoolismo - um guia para profissionais da saúde*. Porto Alegre: Artmed; 2005.

33. Dunn J, Laranjeira R. Cocaine--profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Subst Use Misuse*. 1999;34(11):1527-48.
34. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom*. 2013;82(1):20-34.
35. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.; 2001.
36. Siegel RK. Cocaine smoking. *J Psychoactive Drugs*. 1982;14(4):271-359.
37. Nappo SA. Baqueros e Craquêros - Um estudo etnográfico sobre o consumo de cocaína na cidade de São Paulo. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.
38. Watson S. Como funciona o crack [cited 2008 Sept 20]. Available from: <<http://saude.hsw.uol.com.br/crack5.htm>>.
39. Freud S. On Coca. In: Bick R. *Cocaine papers by Sigmund Freud (1884)*. New York: Meridian; 1975.
40. Chaves TV. A vivência da fissura por crack: rebaixamento de valores e estratégias utilizadas para o controle. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009.
41. Cooper EF. *The emergence of crack cocaine abuse*. Hauppauge: Nova Science Publishers, Inc.; 2002.
42. Lopes P. Efeitos e Consequências do Crack [cited 2008 Sept 20]. Available from: <<http://www.brasilecola.com/drogas/crack.htm>>.
43. Donato EM, Rezende EP, Ribeiro M, Silva CJ. *Farmacologia e neurobiologia do consumo de crack*. In M. Ribeiro & R. Laranjeira (Eds). *O tratamento do usuário de crack*. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2010.
44. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. Cocaine: patterns of use, route of administration, and severity of dependence. *Br J Psychiatry*. 1994;164(5):660-4.
45. Nestler EJ. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict*. 2001;10(3):201-17.
46. Koob GF, Le Moal M. *Neurobiology of Addiction*. Elsevier/Academic Press; 2006.
47. Stahl SM. *Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas*. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda; 2002.

48. Madden GJ, Petry NM, Badger GJ, Bickel WK. Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: drug and monetary rewards. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1997;5(3):256-62.
49. Mitchell SH. Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;146(4):455-64.
50. Tuller N, Rosa D, Menegatt R. Crack e os Perigos de uma Viagem sem Retorno. *Iniciação Científica CESUMAR*. 2007;9(2):153-61.
51. CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Cocaína. CEBRID 2008 [cited 2008 Sept 20]. Available from: <<http://www.cebrid.epm.br/index.php>>.
52. Rodrigues VS, Caminha RM, Horta RL. Déficits cognitivos em pacientes usuários de crack. *Rev Bras Ter Cogn*. 2006;2:67-72.
53. Bolla KI, Cadet JL, London ED. The neuropsychiatry of chronic cocaine abuse. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(3):280-9.
54. Lambert G, Karila L, Lowenstein W. [Neuroimaging and cocaine: mapping dependence?]. *Presse Med*. 2008;37(4 Pt 2):679-88.
55. Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect*. 2005;3(1):4-10.
56. Thomas MJ, Kalivas PW, Shaham Y. Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction. *Br J Pharmacol*. 2008;154(2):327-42.
57. Pulcherio G, Stolf AR, Pettenon M, Fensterseifer D, Kessler F. Crack - da pedra ao tratamento. *Rev AMRIGS*. 2010;54(3):337-43.
58. OMS - Organização Mundial da Saúde. Estatísticas Mundiais da Saúde. Porto Alegre: Artes Médicas; 2001.
59. Edwards G, Marshall EJ, Chistopher CH. O Tratamento do Alcoolismo - um guia para profissionais da saúde. 4ª Ed. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
60. UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2009. New York: United Nations Publications; 2009.



61. UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime - World Drug Report 2014. New York: United Nations Publications; 2014 [20/08/14]. Available from: [http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World\\_Drug\\_Report\\_2014\\_web.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf).
62. Laranjeira R, Madruga CS, Pinsky I, Caetano R, Ribeiro M, Mitsuhiro S. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD II) - Consumo de Álcool no Brasil: Tendências entre 2006/2012 São Paulo: INPAD; 2013 [cited 2013 Dec 3]. Available from: [http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD\\_ALCOOL\\_Resultados-Preliminares.pdf](http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD_ALCOOL_Resultados-Preliminares.pdf).
63. Carlini EA, Nappo SA, Galduróz JC. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. Rev ABP-APAL. 1993;15(4):121-27.
64. Leite MC, de Andrade AG. Cocaína e Crack: dos fundamentos ao tratamento. Porto Alegre: Artmed; 1999.
65. CEBRID - IV Levantamento Sobre o Uso de Drogas entre Estudantes de 1º e 2º graus em 10 Capitais Brasileiras 1997. Available from: <http://www.cebrid.epm.br/estudantes/intro.htm>
66. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. I Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil - 2001. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 2002.
67. SAMHSA - Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Summary 2001 [cited 2010 Feb 6]. Available from: <http://www.eric.ed.gov>
68. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil - 2005. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 2006.
69. Fiocruz. Estimativa do número de usuários de crack e/ou similares nas capitais do país. 2013 [cited 2013 Dec 18]. Available in: [http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto\\_epidemiologico\\_17set.pdf](http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto_epidemiologico_17set.pdf) >.
70. VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública e Privada nas Capitais Brasileiras. 2010 [13/08/14]. Available from:

<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Apresentacoes/328357.pdf>.

71. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. American teens more cautious about using synthetic drugs.: University of Michigan News Service: Ann Arbor, MI. ; 2013. Available from: <http://www.monitoringthefuture.org>.
72. Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A, et al. The 2011 ESPAD Report Substance Use Among Students in 36 European Countries. 2012.
73. Noto AR, Nappo SA, Galduróz JC, Mattei R, Carlini EA. IV Levantamento sobre uso de drogas entre crianças e adolescentes em situação de rua de seis capitais brasileiras - 1997. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - Universidade Federal de São Paulo; 1998.
74. Dunn J, Laranjeira RR, Da Silveira DX, Formigoni ML, Ferri CP. Crack cocaine: an increase in use among patients attending clinics in São Paulo: 1990-1993. *Subst Use Misuse*. 1996;31(4):519-27.
75. Horta RL, Horta BL, Rosset AP, Horta CL. [Crack cocaine users who attend outpatient services]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(11):2263-70.
76. Fochi EL, Moraes MS, Chiaravalloti Neto F, Gandolfi D, Ferreira EMA. Caracterização de 46 usuários de crack abordados pelo Programa de Redução de Danos "Tá Limpo". *HB Científica*. 2000;7(2):85-91.
77. Silveira Filho D, César AC. Perfil de usuários de drogas: caracterização dos pacientes atendidos no ambulatório do PROAD/EPM em 1989. *Rev ABP-APAL*. 1991;13(1):39-42.
78. Passos SR, Camacho LAB. Características da clientela de um centro de tratamento para dependência de drogas. *Rev Saúde Pub*. 1998;32(1):64-71.
79. Borini P, Guimarães RC, Borini SB. Usuários de drogas ilícitas internados em hospital psiquiátrico: padrões de uso e aspectos demográficos e epidemiológicos. *J Bras Psiquiat*. 2003;52(3):171-9.
80. Ferri CP, Laranjeira RR, Da Silveira DX, Dunn J, Formigoni MLOS. Aumento da procura de tratamento por usuários de crack em dois ambulatórios na cidade de São Paulo, nos anos de 1990 a 1993. *Rev Ass Med Brasil*. 1997;43(1):25-8.

81. Procópio A. O Brasil no mundo das drogas. Petrópolis: Editora Vozes; 1999.
82. SAMHSA - Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 1999-2000 National Household Survey on Drug Abuse. Rockville: Office of Applied Studies; 2006.
83. Bastos FI, Bertoni N. Perfil dos usuários de crack e/ou similares no Brasil. 2013 [cited 2014 Mar 27]. Available from: <[http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto\\_epidemiologico\\_17set.pdf](http://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/livreto_epidemiologico_17set.pdf)>.
84. BJS - Bureau of Justice Statistics. Drugs and Jail Inmates. Washington, DC: U.S. Department of Justice; 1989.
85. Chaudhary RK, Bhaduri D, Bhatia M, Hatti S, Ba R, Meva J. Influence of comorbidity in cancer surgery on treatment decisions, postoperative course and oncological outcome. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013;9(1):47-52.
86. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics*. 2012;32(6):1805-27.
87. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol*. 2012;4(4):128-34.
88. Moawad MA, Hassan W. Update in hypertension: the Seventh Joint National Committee report and beyond. *Ann Saudi Med*. 2005;25(6):453-8.
89. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(8):616-22.
90. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):957-66.
91. Clarke PJ, Hickie IB, Scott E, Guastella AJ. Clinical staging model applied to young people presenting with social anxiety. *Early Interv Psychiatry*. 2012;6(3):256-64.

92. McKay JR, Foltz C, Stephens RC, Leahy PJ, Crowley EM, Kissin W. Predictors of alcohol and crack cocaine use outcomes over a 3-year follow-up in treatment seekers. *J Subst Abuse Treat.* 2005;28 Suppl 1:S73-82.
93. McKay JR, Weiss RV. A review of temporal effects and outcome predictors in substance abuse treatment studies with long-term follow-ups. Preliminary results and methodological issues. *Eval Rev.* 2001;25(2):113-61.
94. Dias AC, Araújo MR, Laranjeira R. Evolution of drug use in a cohort of treated crack cocaine users. *Rev Saude Publica.* 2011;45(5):938-48.
95. Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Schmitz JM, Swann AC, Grabowski J. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2001;21(4):193-8.
96. Wilkins JN, Majewska MD, Van Gorp W, Li SH, Hinken C, Plotkin D, et al. DHEAS and POMS measures identify cocaine dependence treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(1):18-28.
97. Campbell J, Nickel EJ, Penick EC, Wallace D, Gabrielli WF, Rowe C, et al. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine-dependent patients. *Am J Addict.* 2003;12(2):122-36.
98. Falck RS, Wang J, Carlson RG. Crack cocaine trajectories among users in a midwestern American city. *Addiction.* 2007;102(9):1421-31.
99. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Fourth Edition ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
100. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). Fifth Edition ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
101. Ribeiro M, Marques ACPR. Diagnóstico clínico e motivacional. In: Ribeiro M & Laranjeira R (orgs). *O tratamento do usuário de crack.* São Paulo: Editora Casa Leitura Médica; 2010.
102. van den Brink W, Schippers GM. [Staging and profiling in addiction]. *Tijdschr Psychiatr.* 2012;54(11):941-8.

103. Maisto SA, Krenek M, Chung T, Martin CS, Clark D, Cornelius J. A comparison of the concurrent and predictive validity of three measures of readiness to change alcohol use in a clinical sample of adolescents. *Psychol Assess*. 2011;23(4):983-94.
104. Maisto SA, Krenek M, Chung T, Martin CS, Clark D, Cornelius J. Comparison of the concurrent and predictive validity of three measures of readiness to change marijuana use in a clinical sample of adolescents. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011;72(4):592-601.
105. Langenbucher JW, Chung T. Onset and staging of DSM-IV alcohol dependence using mean age and survival-hazard methods. *J Abnorm Psychol*. 1995;104(2):346-54.
106. Chung N, Langenbucher J, McCrady B, Epstein E, Cook S. Use of survival analyses to examine onset and staging of DSM-IV alcohol symptoms in women. *Psychol Addict Behav*. 2002;16(3):236-42.
107. National Institute for Health and Clinical Excellence: Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence | Guidance and guidelines | NICE. 2011.
108. Pilling S, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Drummond C, Group GD. Diagnosis, assessment, and management of harmful drinking and alcohol dependence: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;342:d700.
109. Favrat B, Rao S, O'Connor PG, Schottenfeld R. A staging system to predict prognosis among methadone maintenance patients, based on admission characteristics. *Subst Abus*. 2002;23(4):233-44.
110. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51(3):390-5.
111. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif*. 1992;28:183-218.
112. Prochaska JO, Velicer WF, Rossi JS, Goldstein MG, Marcus BH, Rakowski W, et al. Stages of change and decisional balance for 12 problem behaviors. *Health Psychol*. 1994;13(1):39-46.
113. Abellanas L, McLellan AT. "Stage of change" by drug problem in concurrent opioid, cocaine, and cigarette users. *J Psychoactive Drugs*. 1993;25(4):307-13.

114. Tejero A, Trujols J, Hernández E, Perez de los Cobos J, Casas M. Processes of change assessment in heroin addicts following the Prochaska and DiClemente transtheoretical model. *Drug Alcohol Depend.* 1997;47(1):31-7.
115. Sutton S. Back to the drawing board? A review of applications of the transtheoretical model to substance use. *Addiction.* 2001;96(1):175-86.
116. Bunton R, Baldwin S, Flynn D, Whitelaw J. The 'stages of change' model in health promotion: science and ideology. *Crit Public Health.* 2000;10:55-70.
117. Yeh MY, Che HL, Wu SM. An ongoing process: a qualitative study of how the alcohol-dependent free themselves of addiction through progressive abstinence. *BMC Psychiatry.* 2009;9:76.
118. Babor TF, Dolinsky ZS, Meyer RE, Hesselbrock M, Hofmann M, Tennen H. Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *Br J Addict.* 1992;87(10):1415-31.
119. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(8):599-608.
120. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(8):861-8.
121. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-38.
122. Kalivas PW, Volkow ND. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry.* 2011;16(10):974-86.
123. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(37):15037-42.
124. Desrichard O, Denarié V. Sensation seeking and negative affectivity as predictors of risky behaviors: a distinction between occasional versus frequent risk-taking. *Addict Behav.* 2005;30(7):1449-53.
125. 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.

126. Kubicka L, Matejcek Z, Dytrych Z, Roth Z. IQ and personality traits assessed in childhood as predictors of drinking and smoking behaviour in middle-aged adults: a 24-year follow-up study. *Addiction*. 2001;96(11):1615-28.
127. Patkar AA, Murray HW, Mannelli P, Gottheil E, Weinstein SP, Vergare MJ. Pre-treatment measures of impulsivity, aggression and sensation seeking are associated with treatment outcome for African-American cocaine-dependent patients. *J Addict Dis*. 2004;23(2):109-22.
128. Da Silveira DX, Doering-Silveira E, Niel M, Jorge MR. Predicting craving among cocaine users. *Addict Behav*. 2006;31(12):2292-7.
129. Carvalho HB, Seibel SD. Crack cocaine use and its relationship with violence and HIV. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(9):857-66.
130. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):238-58.
131. Corominas-Roso M, Roncero C, Eiroa-Orosa FJ, Gonzalvo B, Grau-Lopez L, Ribases M, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in cocaine-dependent patients during early abstinence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(9):1078-84.
132. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1450-7.
133. Sanchez ZM, Nappo SA. Progression on drug use and its intervening factors among crack users. *Rev Saúde Pub. São Paulo*2002. p. 420-30.
134. Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo AS, Lima E, Adiala JC. Revisão: perfil de uso de cocaína no Brasil. *J Bras Psiquiat*. 1995;44(6):287-303.
135. Nappo SA, Galduróz JC, Noto AR. Crack use in São Paulo. *Subst Use Misuse*. 1996;31(5):565-79.
136. Tarter R, Vanyukov M, Giancola P, Dawes M, Blackson T, Mezzich A, et al. Etiology of early age onset substance use disorder: a maturational perspective. *Dev Psychopathol*. 1999;11(4):657-83.
137. Chen CY, Storr CL, Anthony JC. Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addict Behav*. 2009;34(3):319-22.

138. Ivanov I, Schulz KP, London ED, Newcorn JH. Inhibitory control deficits in childhood and risk for substance use disorders: a review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(3):239-58.
139. Kampman KM, Pettinati HM, Volpicelli JR, Oslin DM, Lipkin C, Sparkman T, et al. Cocaine dependence severity predicts outcome in outpatient detoxification from cocaine and alcohol. *Am J Addict*. 2004;13(1):74-82.
140. Poling J, Kosten TR, Sofuoglu M. Treatment outcome predictors for cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33(2):191-206.
141. Martinotti G, Carli V, Tedeschi D, Di Giannantonio M, Roy A, Janiri L, et al. Mono- and polysubstance dependent subjects differ on social factors, childhood trauma, personality, suicidal behaviour, and comorbid Axis I diagnoses. *Addict Behav*. 2009;34(9):790-3.
142. Schifano F, Deluca P, Agosti L, Martinotti G, Corkery JM, Alex B, et al. New trends in the cyber and street market of recreational drugs? The case of 2C-T-7 ('Blue Mystic'). *J Psychopharmacol*. 2005;19(6):675-9.
143. Wibberley C, Price JF. Young people's drug use: facts and feelings. *J Child Health Care*. 1998;2(3):138-42.
144. Inciardi JA, Surratt HL, Kurtz SP, Cicero TJ. Mechanisms of prescription drug diversion among drug-involved club- and street-based populations. *Pain Med*. 2007;8(2):171-83.
145. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction*. 2003;98(1):7-22.
146. Risser D, Schneider B. Drug-related deaths between 1985 and 1992 examined at the Institute of Forensic Medicine in Vienna, Austria. *Addiction*. 1994;89(7):851-7.
147. Kendall JC, Sherman MF, Bigelow GE. Psychiatric symptoms in polysubstance abusers: relationship to race, sex, and age. *Addict Behav*. 1995;20(5):685-90.
148. Schensul JJ, Convey M, Burkholder G. Challenges in measuring concurrency, agency and intentionality in polydrug research. *Addict Behav*. 2005;30(3):571-4.
149. Darke S, Swift W, Hall W, Ross M. Predictors of injecting and injecting risk-taking behaviour among methadone-maintenance clients. *Addiction*. 1994;89(3):311-6.



150. Downey KK, Helmus TC, Schuster CR. Treatment of heroin-dependent poly-drug abusers with contingency management and buprenorphine maintenance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2000;8(2):176-84.
151. Patkar AA, Thornton CC, Mannelli P, Hill KP, Gottheil E, Vergare MJ, et al. Comparison of pretreatment characteristics and treatment outcomes for alcohol-, cocaine-, and multisubstance-dependent patients. *J Addict Dis*. 2004;23(1):93-109.
152. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66(2):161-71.
153. Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, Maloney T, Lukasik TM, Yeliosof O, et al. The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(5):1112-22.
154. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 1994;2:244-68.
155. Galduróz JCF, Noto AR, Fonseca AM, Carlini EA. V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras - 2004. São Paulo: SENAD/CEBRID; 2005.
156. Magrinelli M. Padrões de consumo e motivação para a mudança em dependentes de cocaína. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2003.
157. Ciraulo DA, Piechniczek-Buczek J, Iscan EN. Outcome predictors in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(2):381-409.
158. Havassy BE, Alvidrez J, Owen KK. Comparisons of patients with comorbid psychiatric and substance use disorders: implications for treatment and service delivery. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):139-45.
159. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.

160. Hoff RA, Beam-Goulet J, Rosenheck RA. Mental disorder as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in a sample of veterans. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(9):556-60.
161. Najavits LM, Harned MS, Gallop RJ, Butler SF, Barber JP, Thase ME, et al. Six-month treatment outcomes of cocaine-dependent patients with and without PTSD in a multisite national trial. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007;68(3):353-61.
162. Salgado DM, Quinlan KJ, Zlotnick C. The relationship of lifetime polysubstance dependence to trauma exposure, symptomatology, and psychosocial functioning in incarcerated women with comorbid PTSD and substance use disorder. *J Trauma Dissociation.* 2007;8(2):9-26.
163. Ouimette P, Coolhart D, Funderburk JS, Wade M, Brown PJ. Precipitants of first substance use in recently abstinent substance use disorder patients with PTSD. *Addict Behav.* 2007;32(8):1719-27.
164. Tull MT, Gratz KL, Aklon WM, Lejuez CW. A preliminary examination of the relationships between posttraumatic stress symptoms and crack/cocaine, heroin, and alcohol dependence. *J Anxiety Disord.* 2010;24(1):55-62.
165. Waldrop AE, Back SE, Verduin ML, Brady KT. Triggers for cocaine and alcohol use in the presence and absence of posttraumatic stress disorder. *Addict Behav.* 2007;32(3):634-9.
166. Connors GJ, O'Farrell TJ, Pelcovits MA. Drinking outcome expectancies among male alcoholics during relapse situations. *Br J Addict.* 1988;83(5):561-6.
167. Oei TP, Fergusson S, Lee NK. The differential role of alcohol expectancies and drinking refusal self-efficacy in problem and nonproblem drinkers. *J Stud Alcohol.* 1998;59(6):704-11.
168. Fullilove MT, Lown A, Fullilove RB. Crack `hos and skeezers: Traumatic experiences of woman crack users. *The Journal of Sex Research.* 1992;29:275-87.
169. Boyd CJ, Mieczkowski T. Drug use, health, family and social support in "crack" cocaine users. *Addict Behav.* 1990;15(5):481-5.
170. Watkins KE, Hunter SB, Wenzel SL, Tu W, Paddock SM, Griffin A, et al. Prevalence and characteristics of clients with co-occurring disorders in outpatient substance abuse treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2004;30(4):749-64.

171. Hadland SE, Marshall BD, Kerr T, Qi J, Montaner JS, Wood E. Depressive symptoms and patterns of drug use among street youth. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):585-90.
172. McDermott MJ, Tull MT, Gratz KL, Daughters SB, Lejuez CW. The role of anxiety sensitivity and difficulties in emotion regulation in posttraumatic stress disorder among crack/cocaine dependent patients in residential substance abuse treatment. *J Anxiety Disord*. 2009;23(5):591-9.
173. Falck RS, Wang J, Carlson RG, Eddy M, Siegal HA. The prevalence and correlates of depressive symptomatology among a community sample of crack-cocaine smokers. *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(3):281-8.
174. Latkin C, Davey-Rothwell M, Yang JY, Crawford N. The relationship between drug user stigma and depression among inner-city drug users in Baltimore, MD. *J Urban Health*. 2013;90(1):147-56.
175. McKay JR, Pettinati HM, Morrison R, Feeley M, Mulvaney FD, Gallop R. Relation of depression diagnoses to 2-year outcomes in cocaine-dependent patients in a randomized continuing care study. *Psychol Addict Behav*. 2002;16(3):225-35.
176. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(4):181-8.
177. Strakowski SM, DelBello MP. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(2):191-206.
178. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):730-5; quiz 808-9.
179. Cardoso BM, Kauer SM, Dias VV, Andreazza AC, Cereser KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008;42(6):451-7.
180. van Rossum I, Boomsma M, Tenback D, Reed C, van Os J, Board EA. Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197(1):35-40.
181. Swann AC, Janicak PL, Calabrese JR, Bowden CL, Dilsaver SC, Morris DD, et al. Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-

assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):123-32.

182. Roy A. Childhood trauma and impulsivity. Possible relevance to suicidal behavior. *Arch Suicide Res.* 2005;9(2):147-51.

183. Cuomo C, Sarchiapone M, Giannantonio MD, Mancini M, Roy A. Aggression, impulsivity, personality traits, and childhood trauma of prisoners with substance abuse and addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(3):339-45.

184. Wojnar M, Ilgen MA, Jakubczyk A, Wnorowska A, Klimkiewicz A, Brower KJ. Impulsive suicide attempts predict post-treatment relapse in alcohol-dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2008;97(3):268-75.

185. Braquehais MD, Oquendo MA, Baca-García E, Sher L. Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Compr Psychiatry.* 2010;51(2):121-9.

186. Hess RB, Almeida RMM, Moraes AL. Comorbidades psiquiátricas em dependentes químicos em abstinência em ambiente protegido. *Estudos de Psicologia.* 2012;17(1):171-8.

187. Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, Baxter AJ, Pirkis JE, Harris MG, et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One.* 2014;9(4):e91936.

188. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(10):819-28.

189. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(4):373-90.

190. Zubarán C, Foresti K, Thorell MR, Franceschini P, Homero W. Depressive symptoms in crack and inhalant users in Southern Brazil. *J Ethn Subst Abuse.* 2010;9(3):221-36.

191. Najavits LM, Weiss RD, Shaw SR. A clinical profile of women with posttraumatic stress disorder and substance dependence. *Psychol Addict Behav.* 1999;13:98-104.

192. Kelly TM, Cornelius JR, Lynch KG. Psychiatric and substance use disorders as risk factors for attempted suicide among adolescents: a case control study. *Suicide Life Threat Behav.* 2002;32(3):301-12.

193. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT, Investigators I. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*. 2008;103(2):284-93.
194. Echeburúa E, De Medina RB, Aizpiri J. Personality disorders among alcohol-dependent patients manifesting or not manifesting cocaine abuse: a comparative pilot study. *Subst Use Misuse*. 2009;44(7):981-9.
195. King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Carter JA, Brooner RK. Influence of antisocial personality subtypes on drug abuse treatment response. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189(9):593-601.
196. Messina N, Farabee D, Rawson R. Treatment responsiveness of cocaine-dependent patients with antisocial personality disorder to cognitive-behavioral and contingency management interventions. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(2):320-9.
197. Fernández-Montalvo J, Lorea I. [Comorbidity between cocaine addiction and personality disorders]. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(2):225-31.
198. Lynskey MT, Hall W. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: Is there a causal link? *Addiction*. 2001;96(6):815-22.
199. Moss HB, Lynch KG. Comorbid disruptive behavior disorder symptoms and their relationship to adolescent alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2001;64(1):75-83.
200. Sullivan MA, Rudnik-Levin F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;931:251-70.
201. Schachar R, Tannock R. Test of four hypotheses for the comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(5):639-48.
202. Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):137-46.
203. Dawes MA, Tarter RE, Kirisci L. Behavioral self-regulation: correlates and 2 year follow-ups for boys at risk for substance abuse. *Drug Alcohol Depend*. 1997;45(3):165-76.

204. Tarter RE, Kirisci L, Mezzich A, Cornelius JR, Pajer K, Vanyukov M, et al. Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1078-85.
205. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(7):583-93.
206. Garino JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:121-5.
207. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*. 2006;367(9516):1040-2.
208. Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol*. 2006;18(4):1181-211.
209. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):675-92.
210. Brems C, Johnson ME, Neal D, Freemon M. Childhood abuse history and substance use among men and women receiving detoxification services. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2004;30(4):799-821.
211. Goodman E, Capitman J. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. *Pediatrics*. 2000;106(4):748-55.
212. el-Bassel N, Gilbert L, Schilling RF, Ivanoff A, Borne D, Safyer SF. Correlates of crack abuse among drug-using incarcerated women: psychological trauma, social support, and coping behavior. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1996;22(1):41-56.
213. Zimmerman DE. *Os Quatro Vínculos: Amor, ódio, conhecimento e reconhecimento na psicanálise e em nossas vidas*. Porto Alegre: Artmed; 2010.
214. Back SE, Brady KT, Waldrop AE, Yeatts SD, McRae AL, Spratt E. Early life trauma and sensitivity to current life stressors in individuals with and without cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(4):389-96.

215. Schäfer I, Najavits LM. Clinical challenges in the treatment of patients with posttraumatic stress disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(6):614-8.
216. Afful SE, Strickland JR, Cottler L, Bierut LJ. Exposure to trauma: a comparison of cocaine-dependent cases and a community-matched sample. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(1-2):46-53.
217. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(3):216-22.
218. Gil-Rivas V, Fiorentine R, Anglin MD, Taylor E. Sexual and physical abuse: do they compromise drug treatment outcomes? *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(4):351-8.
219. Freeman RC, Collier K, Parillo KM. Early life sexual abuse as a risk factor for crack cocaine use in a sample of community-recruited women at high risk for illicit drug use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2002;28(1):109-31.
220. Cicchetti D, Toth SL. Child maltreatment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:409-38.
221. Wills TA, Hirky AE. Coping and substance abuse: A theoretical model and review of the evidence. In: Zeichner M, Eudler NS. *Handbook of coping: Theory, research and applications*. New York: Wiley; 1996.
222. Sinha R. Stress and drug abuse. In: Steckler T, Kalin NH, Reul JM. *Handbook on stress and the brain: Part 2: Stress: integrative and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier Science; 2005.
223. Mullen PE, Martin JL, Anderson JC, Romans SE, Herbison GP. The effect of child sexual abuse on social, interpersonal and sexual function in adult life. *Br J Psychiatry*. 1994;165(1):35-47.
224. Boys A, Marsden J, Strang J. Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Educ Res*. 2001;16(4):457-69.
225. Murphy SL, Khantzian EJ. Addiction as a "self-medication" disorder: application of ego psychology to treatment of substance abuse. In: Washton AD (Eds): *Psychotherapy and substance abuse*. New York: Guilford; 1995.
226. Wasserman DA, Havassy BE, Boles SM. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in cocaine users entering private treatment. *Drug Alcohol Depend*. 1997;46(1-2):1-8.

227. Johnson SD, Striley C, Cottler LB. The association of substance use disorders with trauma exposure and PTSD among African American drug users. *Addict Behav.* 2006;31(11):2063-73.
228. Sacks JY, McKendrick K, Banks S. The impact of early trauma and abuse on residential substance abuse treatment outcomes for women. *J Subst Abuse Treat.* 2008;34(1):90-100.
229. Sinha R, Catapano D, O'Malley S. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;142(4):343-51.
230. Hyman SM, Paliwal P, Chaplin TM, Mazure CM, Rounsaville BJ, Sinha R. Severity of childhood trauma is predictive of cocaine relapse outcomes in women but not men. *Drug Alcohol Depend.* 2008;92(1-3):208-16.
231. Garland EL, Pettus-Davis C, Howard MO. Self-medication among traumatized youth: structural equation modeling of pathways between trauma history, substance misuse, and psychological distress. *J Behav Med.* 2013;36(2):175-85.
232. Freud S. *Além do princípio do prazer.* Rio de Janeiro: Imago Editora; 1972.
233. Bourgois P, Dunlap E. *Exorcising Sex-For-Crack and Ethnographic Perspective from Harlem.* In: Ratner MS. *Crack Pipe as Pimp: An Ethnographic Investigation of Sex-for-Crack Exchanges.* New York: Lexington Books; 1993.
234. Breslau N, Koenen KC, Luo Z, Agnew-Blais J, Swanson S, Houts RM, et al. Childhood maltreatment, juvenile disorders and adult post-traumatic stress disorder: a prospective investigation. *Psychol Med.* 2013:1-9.
235. Ray KC, Jackson JL. Family Environment and Childhood Sexual Victimization: a Test of the Buffering Hypothesis. *Journal of Interpersonal Violence.* 1997;12:3-17.
236. Rowan AB, Foy DW, Rodriguez N, Ryan S. Posttraumatic stress disorder in a clinical sample of adults sexually abused as children. *Child Abuse Negl.* 1994;18(1):51-61.
237. Brady KT, Dansky BS, Sonne SC, Saladin ME. Posttraumatic stress disorder and cocaine dependence. Order of onset. *Am J Addict.* 1998;7(2):128-35.
238. Keane TM, Gerardi RJ, Lyons JA, Wolfe J. The interrelationship of substance abuse and posttraumatic stress disorder. Epidemiological and clinical considerations. *Recent Dev Alcohol.* 1988;6:27-48.



239. Dom G, Hulstijn W, Sabbe B. Differences in impulsivity and sensation seeking between early- and late-onset alcoholics. *Addict Behav.* 2006;31(2):298-308.
240. Lejuez CW, Bornovalova MA, Reynolds EK, Daughters SB, Curtin JJ. Risk factors in the relationship between gender and crack/cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007;15(2):165-75.
241. von Diemen L, Bassani DG, Fuchs SC, Szobot CM, Pechansky F. Impulsivity, age of first alcohol use and substance use disorders among male adolescents: a population based case-control study. *Addiction.* 2008;103(7):1198-205.
242. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:18-31.
243. Kjome KL, Lane SD, Schmitz JM, Green C, Ma L, Prasla I, et al. Relationship between impulsivity and decision making in cocaine dependence. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):299-304.
244. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1783-93.
245. Moeller GF, Dougherty DM. Impulsivity and substance abuse: What is the connection? *Addictive Diseases.* 2002;1:3-10.
246. 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.
247. Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(3):591-604.
248. Roy A. Childhood trauma and suicidal behavior in male cocaine dependent patients. *Suicide Life Threat Behav.* 2001;31(2):194-6.
249. von Diemen L, De Boni R, Kessler F, Benzano D, Pechansky F. Risk behaviors for HCV- and HIV-seroprevalence among female crack users in Porto Alegre, Brazil. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13(3):185-91.
250. Ferreira Filho OF, Turchi MD, Laranjeira R, Castelo A. Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. *Rev Saúde Pub.* 2003;37(6):751-9.

251. Chen CY, Anthony JC. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172(1):78-86.
252. Kessler F, Pechansky F. A psychiatric view on the crack phenomenon nowadays. *Revista de Psiquiatria RS*. 2008;30(2):96-8.
253. Ribeiro M, Dunn J, Laranjeira R, Sesso R. High mortality among young crack cocaine users in Brazil: a 5-year follow-up study. *Addiction*. 2004;99(9):1133-5.
254. Dias AC, Araújo MR, Dunn J, Sesso RC, de Castro V, Laranjeira R. Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: a 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *J Subst Abuse Treat*. 2011;41(3):273-8.
255. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual report 2005: the state of the drugs problem in Europe. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2005. Available in <<http://issues05.emcdda.eu.int/download/sel2005en.pdf>>.
256. Schifano F, Corkery J. Cocaine/crack cocaine consumption, treatment demand, seizures, related offences, prices, average purity levels and deaths in the UK (1990 - 2004). *J Psychopharmacol*. 2008;22(1):71-9.
257. Chesnais JC. A violência no Brasil: causas e recomendações políticas para a sua prevenção. *Ciênc Saúde Coletiva*. 1999;4(1):53-69.
258. Sant'Anna A, Aerts D, Lopes MJ. Homicídios entre adolescentes no Sul do Brasil: situação de vulnerabilidade segundo seus familiares. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(1):120-9.
259. Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS, et al. Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(1):24-33.
260. Vaughn MG, Fu Q, Perron BE, Bohnert AS, Howard MO. Is crack cocaine use associated with greater violence than powdered cocaine use? Results from a national sample. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(4):181-6.
261. Miller NS, Gold MS, Mahler JC. Violent behaviors associated with cocaine use: possible pharmacological mechanisms. *Int J Addict*. 1991;26(10):1077-88.

262. Morton WA. Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 1999;1(4):109-13.
263. WHOQOL Group. Development of the WHOQOL - World Health Organization Quality of Life: Rationale and current status. *International Journal of Mental Health*. 1994;23(3):24-56.
264. Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(1).
265. McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, et al. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat*. 1992;9(3):199-213.
266. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. Longitudinal application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey with not-in-treatment crack-cocaine users. *Med Care*. 2000;38(9):902-10.
267. Falck RS, Wang J, Carlson RG, Siegal HA. Crack-cocaine use and health status as defined by the SF-36. *Addict Behav*. 2000;25(4):579-84.
268. Dalgard OS, Tambs K. Urban environment and mental health. A longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:530-6.
269. Caplan G, Caplan R. Principles of community psychiatry. *Community Ment Health J*. 2000;36(1):7-24.
270. Magura S. Effectiveness of dual focus mutual aid for co-occurring substance use and mental health disorders: a review and synthesis of the "Double Trouble" in Recovery evaluation. *Subst Use Misuse*. 2008;43(12-13):1904-26.
271. Marsden J, Farrell M, Bradbury C, Dale-Perera A, Eastwood B, Roxburgh M, et al. Development of the Treatment Outcomes Profile. *Addiction*. 2008;103(9):1450-60.
272. Vaughan F, Wittine B, Walsh R. Transpersonal psychology and the religious person, in *Religion and the clinical practice of psychology*. Washington, DC: American Psychological Association; 1998.
273. Matthews DA, Larson DB. *The Faith factor: An annotated bibliography of clinical research on spiritual subject*. Rockville, MD: National Institute for Healthcare Research; 1995.

274. Park C, Folkman S. Meaning in the context of stress and coping. *Rev Gen Psychol.* 1997;1:115-44.
275. Koenig HG, McCullough M, Larson D. *Handbook of religion & health.* New York: Oxford University Press; 2001.
276. Miller WR, Thoresen CE. Spirituality, religion, and health. An emerging research field. *Am Psychol.* 2003;58(1):24-35.
277. Ellison CG. Religious involvement and subjective well-being. *J Health Soc Behav.* 1991;32(1):80-99.
278. Fehring RJ, Brennan PF, Keller ML. Psychological and spiritual well-being in college students. *Res Nurs Health.* 1987;10(6):391-8.
279. Landis BJ. Uncertainty, spiritual well-being, and psychosocial adjustment to chronic illness. *Issues Ment Health Nurs.* 1996;17(3):217-31.
280. Galanter M. Spiritual recovery movements and contemporary medical care. *Psychiatry.* 1997;60(3):211-23.
281. Underwood LG, Teresi JA. The daily spiritual experience scale: development, theoretical description, reliability, exploratory factor analysis, and preliminary construct validity using health-related data. *Ann Behav Med.* 2002;24(1):22-33.
282. Riley BB, Perna R, Tate DG, Forchheimer M, Anderson C, Luera G. Types of spiritual well-being among persons with chronic illness: their relation to various forms of quality of life. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(3):258-64.
283. Laudet AB, Magura S, Vogel HS, Knight E. Support, mutual aid and recovery from dual diagnosis. *Community Ment Health J.* 2000;36(5):457-76.
284. Fry PS. The unique contribution of key existential factors to the prediction of psychological well-being of older adults following spousal loss. *Gerontologist.* 2001;41(1):69-81.
285. Levine EG, Targ E. Spiritual correlates of functional well-being in women with breast cancer. *Integr Cancer Ther.* 2002;1(2):166-74.
286. Nelson CJ, Rosenfeld B, Breitbart W, Galietta M. Spirituality, religion, and depression in the terminally ill. *Psychosomatics.* 2002;43(3):213-20.

287. Coleman CL. The contribution of religious and existential well-being to depression among African American heterosexuals with HIV infection. *Issues Ment Health Nurs.* 2004;25(1):103-10.
288. Carson VB, Green H. Spiritual well-being: a predictor of hardiness in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Prof Nurs.* 1992;8(4):209-20.
289. McDowell D, Galanter M, Goldfarb L, Lifshutz H. Spirituality and the treatment of the dually diagnosed: an investigation of patient and staff attitudes. *J Addict Dis.* 1996;15(2):55-68.
290. Margolis R, Kilpatrick A, Mooney B. A retrospective look at long-term adolescent recovery: clinicians talk to researchers. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32(1):117-25.
291. Johnson B. A better kind of high: How religious commitment reduces drug use among poor urban teens. Pennsylvania: CRRUCS; 2001.
292. Wills TA, Yaeger AM, Sandy JM. Buffering effect of religiosity for adolescent substance use. *Psychol Addict Behav.* 2003;17(1):24-31.
293. Sanchez ZVM, Oliveira LG, Nappo SA. Protective factors from adolescents against drug use emphasizing the role of religiosity. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2004;9(1):43-55.
294. Vaillant GE, Milofsky ES. Natural history of male alcoholism. IV. Paths to recovery. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(2):127-33.
295. Moos RH, Finney JW, Ouimette PC, Suchinsky RT. A comparative evaluation of substance abuse treatment: I. Treatment orientation, amount of care, and 1-year outcomes. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(3):529-36.
296. Morjaria A, Orford J. The role of religion and spirituality in recovery from drink problems: A qualitative study of Alcoholics Anonymous members and South Asian men. *Addict Res Theory.* 2002;10(3):225-56.
297. Kondo C, Iimuro T, Iwai K, Kurata K, Kouda M, Tachikawa H, et al. [A study of recovery factor about drug addiction recovery center "DARC"]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 2000;35(4):258-70.
298. Pardini DA, Plante TG, Sherman A, Stump JE. Religious faith and spirituality in substance abuse recovery: determining the mental health benefits. *J Subst Abuse Treat.* 2000;19(4):347-54.

299. Cotton SP, Levine EG, Fitzpatrick CM, Dold KH, Targ E. Exploring the relationships among spiritual well-being, quality of life, and psychological adjustment in women with breast cancer. *Psychooncology*. 1999;8(5):429-38.
300. Tsuang MT, Williams WM, Simpson JC, Lyons MJ. Pilot study of spirituality and mental health in twins. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):486-8.
301. Jones GS. The surrender experience in recovery from substance dependence: A multiple case study. Ann Arbor, MI: UMI Dissertation Services; 1994.
302. Christo G, Franey C. Drug users' spiritual beliefs, locus of control and the disease concept in relation to Narcotics Anonymous attendance and six-month outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 1995;38(1):51-6.
303. Services AAW. Alcoholics Anonymous: The story of how many thousands of men and women have recovered from alcoholism. 3rd Ed. ed. New York: Alcoholic Anonymous World Services Inc.; 1939/1976.
304. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.
305. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(10):366-71.
306. Cotter D, Hudson L, Landau S. Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2005;7(4):358-69.
307. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. 2006;398(3):215-9.
308. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2006;47(6):433-7.
309. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom*. 2006;75(2):72-84.
310. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;71(4):309-29.

311. Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res.* 2000;34(3):193-200.
312. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Gadelrab HF, Cabello M, Torrent C, Bonnin CeM, et al. The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disabil Rehabil.* 2010;32 Suppl 1:S94-S104.
313. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(5):374-81.
314. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord.* 2010;12(5):557-67.
315. Birmaher B, Axelson D. Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Dev Psychopathol.* 2006;18(4):1023-35.
316. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, et al. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):174-83.
317. Findling RL, Youngstrom EA, Fristad MA, Birmaher B, Kowatch RA, Arnold LE, et al. Characteristics of children with elevated symptoms of mania: the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS) study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(12):1664-72.
318. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):401-9.
319. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(7):665-71.
320. Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, Faedda GL, Mayer PV, Goodwin DC, et al. The McLean First-Episode Psychosis Project: six-month recovery and recurrence outcome. *Schizophr Bull.* 1992;18(2):273-82.
321. Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord.* 1998;49(3):189-93.

322. Romans SE, McPherson HM. The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Disord.* 1992;25(4):221-8.
323. Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2010;12(3):319-26.
324. Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, et al. Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 1996;153(10):1301-7.
325. Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(1):49-55.
326. Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, Bertsch J, Vieta E, et al. 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(4):287-93.
327. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *J Affect Disord.* 1990;19(2):79-86.
328. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103(3):163-70.
329. Arns PG, Linney JA. Relating functional skills of severely mentally ill clients to subjective and societal benefits. *Psychiatr Serv.* 1995;46(3):260-5.
330. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM. The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev.* 2005;25(8):1043-75.
331. Vázquez GH, Kapczinski F, Magalhaes PV, Córdoba R, Lopez Jaramillo C, Rosa AR, et al. Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):323-7.
332. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):420-6.



333. Merikangas KR, Ames M, Cui L, Stang PE, Ustun TB, Von Korff M, et al. The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1180-8.
334. Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*. 2000;2(3 Pt 1):191-5.
335. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(5):883-9.
336. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(12):445-51.
337. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006;189:20-5.
338. Trangkasombat U. Family functioning in the families of psychiatric patients: a comparison with nonclinical families. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(11):1946-53.
339. Benchaya MC, Bisch NK, Moreira TC, Ferigolo M, Barros HM. Non-authoritative parents and impact on drug use: the perception of adolescent children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):238-44.
340. Johnson JG, Liu L, Cohen P. Parenting behaviours associated with the development of adaptive and maladaptive offspring personality traits. *Can J Psychiatry*. 2011;56(8):447-56.
341. Simons-Morton B, Chen R, Abroms L, Haynie DL. Latent growth curve analyses of peer and parent influences on smoking progression among early adolescents. *Health Psychol*. 2004;23(6):612-21.
342. Wright DR, Fitzpatrick KM. Psychosocial correlates of substance use behaviors among African American youth. *Adolescence*. 2004;39(156):653-67.

343. Pechansky F, Szobot CM, Scivoletto S. [Alcohol use among adolescents: concepts, epidemiological characteristics and etiopatogenic factors]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26 Suppl 1:S14-7.
344. Havassy BE, Hall SM, Wasserman DA. Social support and relapse: commonalities among alcoholics, opiate users, and cigarette smokers. *Addict Behav.* 1991;16(5):235-46.
345. El-Bassel N, Duan-Rung C, Cooper D. Social support and social network profiles among women in methadone. *Soc Serv Rev.* 1998;72(3):379-401.
346. Rumpf HJ, Bischof G, Hapke U, Meyer C, John U. The role of family and partnership in recovery from alcohol dependence: comparison of individuals remitting with and without formal help. *Eur Addict Res.* 2002;8(3):122-7.
347. Almeida AMT. II Levantamento epidemiológico do uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus da rede estadual de ensino de Cuiabá-MT, 1997. Cuiabá: Universidade Federal do Mato Grosso; 1999.
348. Abramovay M, Castro M. Drogas nas escolas: versão resumida. Brasília: UNESCO; 2005.
349. Bahr SJ, Hoffmann JP, Yang X. Parental and peer influences on the risk of adolescent drug use. *J Prim Prev.* 2005;26(6):529-51.
350. Coley RL, Votruba-Drzal E, Schindler HS. Trajectories of parenting processes and adolescent substance use: reciprocal effects. *J Abnorm Child Psychol.* 2008;36(4):613-25.
351. Freitas LAP. Adolescência, família e drogas: a função paterna e a questão dos limites. Rio de Janeiro: Editora MAUAD; 2002.
352. Olievenstein C, Parada C. Drogas, adolescentes e sociedade: como um anjo canibal. São Paulo: Instituto Piaget; 2002.
353. Pinheiro RT, Pinheiro KA, Magalhães PV, Horta BL, da Silva RA, Sousa PL, et al. Cocaine addiction and family dysfunction: a case-control study in southern Brazil. *Subst Use Misuse.* 2006;41(3):307-16.
354. Birman J. Mal estar na atualidade. Rio de Janeiro: Record; 1999.
355. McMahon RC. Personality, stress, and social support in cocaine relapse prediction. *J Subst Abuse Treat.* 2001;21(2):77-87.

356. Galanter M, Keller DS, Dermatis H. Network Therapy for addiction: assessment of the clinical outcome of training. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1997;23(3):355-67.
357. Garcia EL, Zacharias DG, Winter G, Sontag J. (Re)conhecendo o perfil do usuário de crack de Santa Cruz do Sul. *Barbarói*. 2012;36:83-95.
358. Scheffer M, Pasa GG, Almeida RMM. Dependência de álcool, cocaína e crack e transtornos psiquiátricos. *Psic Teor Pesq*. 2010;26(3):533-41.
359. Schenker M, Minayo MCS. Fatores de risco e de proteção para o uso de drogas na adolescência. *Ciê Saúde Coletiva*. 2005;10(3):707-17.
360. Tavares BF, Béria JU, Lima MS. [Factors associated with drug use among adolescent students in southern Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2004;38(6):787-96.
361. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*. 1993;150(9):1355-62.
362. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):103-13.
363. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;109(1-2):149-56.
364. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):156-60.
365. Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. ed. New York: Oxford University Press; 1995.
366. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Jayne M, et al. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*. 2010;49(3):2536-43.
367. Duffy JD, Campbell JJ. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(4):379-87.

368. Lorea I, Fernández-Montalvo J, Tirapu-Ustárrroz J, Landa N, López-Goñi JJ. [Neuropsychological performance in cocaine addiction: a critical review]. *Rev Neurol*. 2010;51(7):412-26.
369. Richards M, Sano M, Goldstein S, Mindry D, Todak G, Stern Y. The stability of neuropsychological test performance in a group of parenteral drug users. *J Subst Abuse Treat*. 1992;9(4):371-7.
370. Stocker S. Cocaine Abuse May Lead to Strokes and Mental Déficits. *NIDA notes*. 1998;13(3):175-92.
371. O'Malley SS, Gawin FH. Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *NIDA Res Monogr*. 1990;101:179-90.
372. Manschreck TC, Schneyer ML, Weisstein CC, Laughery J, Rosenthal J, Celada T, et al. Freebase cocaine and memory. *Compr Psychiatry*. 1990;31(4):369-75.
373. Hoff AL, Riordan H, Morris L, Cestaro V, Wieneke M, Alpert R, et al. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Res*. 1996;60(2-3):167-76.
374. Pace-Schott EF, Morgan PT, Malison RT, Hart CL, Edgar C, Walker M, et al. Cocaine users differ from normals on cognitive tasks which show poorer performance during drug abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(1):109-21.
375. Berry J, van Gorp WG, Herzberg DS, Hinkin C, Boone K, Steinman L, et al. Neuropsychological deficits in abstinent cocaine abusers: preliminary findings after two weeks of abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 1993;32(3):231-7.
376. Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1995;37(3):247-53.
377. Abi-Saab D, Beauvais J, Mehm J, Brody M, Gottschalk C, Kosten TR. The effect of alcohol on the neuropsychological functioning of recently abstinent cocaine-dependent subjects. *Am J Addict*. 2005;14(2):166-78.
378. Cunha PJ, Nicastrí S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. [Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(2):103-6.

379. De Oliveira LG, Barroso LP, Silveira CM, Sanchez ZV, De Carvalho Ponce J, Vaz LJ, et al. Neuropsychological assessment of current and past crack cocaine users. *Subst Use Misuse*. 2009;44(13):1941-57.
380. Cunha PJ, Bechara A, de Andrade AG, Nicastri S. Decision-making deficits linked to real-life social dysfunction in crack cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*. 2011;20(1):78-86.
381. 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. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998;4(6):559-65.
382. Ollo C, Lindquist T, Alim TN, Deutsch SI. Predicting premorbid functioning in crack-cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1995;40(2):173-5.
383. Verdejo-García A, Pérez-García M, Sánchez-Barrera M, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M. [Neuroimaging and drug addiction: neuroanatomical correlates of cocaine, opiates, cannabis and ecstasy abuse]. *Rev Neurol*. 2007;44(7):432-9.
384. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(11):652-69.
385. Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Zhang L, Cottone LA, Maloney T, et al. Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *Am J Psychiatry*. 2007;164(1):43-51.
386. George O, Koob GF. Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(2):232-47.
387. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(3):313-22.
388. Brewer JA, Worhunsky PD, Carroll KM, Rounsaville BJ, Potenza MN. Pretreatment brain activation during stroop task is associated with outcomes in cocaine-dependent patients. *Biol Psychiatry*. 2008;64(11):998-1004.
389. Turner TH, LaRowe S, Horner MD, Herron J, Malcolm R. Measures of cognitive functioning as predictors of treatment outcome for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37(4):328-34.

390. Moeller FG, Steinberg JL, Schmitz JM, Ma L, Liu S, Kjome KL, et al. Working memory fMRI activation in cocaine-dependent subjects: association with treatment response. *Psychiatry Res.* 2010;181(3):174-82.
391. Xu J, DeVito EE, Worhunsky PD, Carroll KM, Rounsaville BJ, Potenza MN. White matter integrity is associated with treatment outcome measures in cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(7):1541-9.
392. Walz R, Lenz G, Roesler R, Vianna MM, Martins V, Brentani R, et al. Time-dependent enhancement of inhibitory avoidance retention and MAPK activation by post-training infusion of nerve growth factor into CA1 region of hippocampus of adult rats. *Eur J Neurosci.* 2000;12(6):2185-9.
393. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2003;69(5):341-74.
394. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:609-42.
395. Lewis MA, Hunihan L, Franco D, Robertson B, Palmer J, Laurent DR, et al. Identification and characterization of compounds that potentiate NT-3-mediated Trk receptor activity. *Mol Pharmacol.* 2006;69(4):1396-404.
396. Schramm A, Schulte JH, Astrahantseff K, Apostolov O, Limpt V, Sieverts H, et al. Biological effects of TrkA and TrkB receptor signaling in neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2005;228(1-2):143-53.
397. Brodski C, Schnürch H, Dechant G. Neurotrophin-3 promotes the cholinergic differentiation of sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(17):9683-8.
398. Felderhoff-Mueser U, Sifringer M, Pesditschek S, Kuckuck H, Moysich A, Bittigau P, et al. Pathways leading to apoptotic neurodegeneration following trauma to the developing rat brain. *Neurobiol Dis.* 2002;11(2):231-45.
399. Kalb R. The protean actions of neurotrophins and their receptors on the life and death of neurons. *Trends Neurosci.* 2005;28(1):5-11.
400. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1(5):549-53.

401. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibińska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2003;5(6):468-72.
402. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Cunha AB, Quevedo J, et al. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2006;407(2):146-50.
403. Minichiello L, Korte M, Wolfer D, Kühn R, Unsicker K, Cestari V, et al. Essential role for TrkB receptors in hippocampus-mediated learning. *Neuron.* 1999;24(2):401-14.
404. Patterson SL, Pittenger C, Morozov A, Martin KC, Scanlin H, Drake C, et al. Some forms of cAMP-mediated long-lasting potentiation are associated with release of BDNF and nuclear translocation of phospho-MAP kinase. *Neuron.* 2001;32(1):123-40.
405. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res.* 2005;53(2):129-39.
406. Gomez-Pinilla F, Vaynman S. A "deficient environment" in prenatal life may compromise systems important for cognitive function by affecting BDNF in the hippocampus. *Exp Neurol.* 2005;192(2):235-43.
407. Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I, et al. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(4):354-60.
408. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):732-9.
409. Russo SJ, Mazei-Robison MS, Ables JL, Nestler EJ. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:73-82.
410. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37(12):1553-61.
411. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results

from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*. 2005;57(9):1068-72.

412. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;45(2):104-14.

413. Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Martins MR, Valvassori SS, Réus GZ, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci*. 2006;79(3):281-6.

414. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):530-5.

415. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1101-13.

416. Sinha R. New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(5):398-405.

417. D'Sa C, Fox HC, Hong AK, Dileone RJ, Sinha R. Increased serum brain-derived neurotrophic factor is predictive of cocaine relapse outcomes: a prospective study. *Biol Psychiatry*. 2011;70(8):706-11.

418. Pierce RC, Bari AA. The role of neurotrophic factors in psychostimulant-induced behavioral and neuronal plasticity. *Rev Neurosci*. 2001;12(2):95-110.

419. Bolaños CA, Nestler EJ. Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *Neuromolecular Med*. 2004;5(1):69-83.

420. Harris KM. Structure, development, and plasticity of dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;9(3):343-8.

421. Fiala JC, Allwardt B, Harris KM. Dendritic spines do not split during hippocampal LTP or maturation. *Nat Neurosci*. 2002;5(4):297-8.

422. Holtmaat AJ, Trachtenberg JT, Wilbrecht L, Shepherd GM, Zhang X, Knott GW, et al. Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron*. 2005;45(2):279-91.



423. Majewska AK, Newton JR, Sur M. Remodeling of synaptic structure in sensory cortical areas in vivo. *J Neurosci*. 2006;26(11):3021-9.
424. Tada T, Sheng M. Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(1):95-101.
425. Lee KW, Kim Y, Kim AM, Helmin K, Nairn AC, Greengard P. Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(9):3399-404.
426. Sarti F, Borgland SL, Kharazia VN, Bonci A. Acute cocaine exposure alters spine density and long-term potentiation in the ventral tegmental area. *Eur J Neurosci*. 2007;26(3):749-56.
427. Grimm JW, Lu L, Hayashi T, Hope BT, Su TP, Shaham Y. Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: implications for incubation of cocaine craving. *J Neurosci*. 2003;23(3):742-7.
428. Le Foll B, Diaz J, Sokoloff P. A single cocaine exposure increases BDNF and D3 receptor expression: implications for drug-conditioning. *Neuroreport*. 2005;16(2):175-8.
429. Graham DL, Edwards S, Bachtell RK, DiLeone RJ, Rios M, Self DW. Dynamic BDNF activity in nucleus accumbens with cocaine use increases self-administration and relapse. *Nat Neurosci*. 2007;10(8):1029-37.
430. Hall FS, Drgonova J, Goeb M, Uhl GR. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(8):1485-90.
431. Lu L, Dempsey J, Liu SY, Bossert JM, Shaham Y. A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal. *J Neurosci*. 2004;24(7):1604-11.
432. Berglind WJ, See RE, Fuchs RA, Ghee SM, Whitfield TW, Miller SW, et al. A BDNF infusion into the medial prefrontal cortex suppresses cocaine seeking in rats. *Eur J Neurosci*. 2007;26(3):757-66.

433. Tanaka J, Horiike Y, Matsuzaki M, Miyazaki T, Ellis-Davies GC, Kasai H. Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science*. 2008;319(5870):1683-7.
434. Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):2011-35.
435. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007;41(6):523-9.
436. Takuma K, Baba A, Matsuda T. Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2004;72(2):111-27.
437. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007;153(1):27-32.
438. Kovacic P, Cooksy AL. Unifying mechanism for toxicity and addiction by abused drugs: electron transfer and reactive oxygen species. *Med Hypotheses*. 2005;64(2):357-66.
439. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(6):851-76.
440. Smythies J, Galzigna L. The oxidative metabolism of catecholamines in the brain: a review. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1380(2):159-62.
441. Hermida-Ameijeiras A, Méndez-Alvarez E, Sánchez-Iglesias S, Sanmartín-Suárez C, Soto-Otero R. Autoxidation and MAO-mediated metabolism of dopamine as a potential cause of oxidative stress: role of ferrous and ferric ions. *Neurochem Int*. 2004;45(1):103-16.
442. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E, et al. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5624-46.
443. Ndikum-Moffor FM, Schoeb TR, Roberts SM. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284(1):413-9.
444. Moritz F, Monteil C, Isabelle M, Bauer F, Renet S, Mulder P, et al. Role of reactive oxygen species in cocaine-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2003;59(4):834-43.

445. Bashkatova V, Meunier J, Maurice T, Vanin A. Memory impairments and oxidative stress in the hippocampus of in-utero cocaine-exposed rats. *Neuroreport*. 2005;16(11):1217-21.
446. Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2(1):1-10.
447. Knuepfer MM, Bloodgood TA, Matuschak GM, Lechner AJ. Cocaine enhances susceptibility to endotoxemic shock in a subset of rats. *Crit Care Med*. 2004;32(1):175-83.
448. Crawford FC, Wood ML, Wilson SE, Mathura VS, Hollen TR, Geall F, et al. Cocaine induced inflammatory response in human neuronal progenitor cells. *J Neurochem*. 2006;97(3):662-74.
449. Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immun*. 1995;9(4):253-75.
450. De Kloet ER, Oitzl MS, Schöbitz B. Cytokines and the brain corticosteroid receptor balance: relevance to pathophysiology of neuroendocrine-immune communication. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(2):121-34.
451. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2011;7:243-50.
452. Pae CU, Chiesa A, Porcelli S, Han C, Patkar AA, Lee SJ, et al. Influence of BDNF variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;65(1):1-11.
453. Kessler FH, Woody G, Portela LV, Tort AB, De Boni R, Peuker AC, et al. Brain injury markers (S100B and NSE) in chronic cocaine dependents. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(2):134-9.
454. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1554-65.
455. Goncharova LB, Tarakanov AO. Molecular networks of brain and immunity. *Brain Res Rev*. 2007;55(1):155-66.

456. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-71.
457. Asevedo E, Gadelha A, Noto C, Mansur RB, Zugman A, Belangero SI, et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2013;47(10):1376-82.
458. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):784-6.
459. Dean B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(7):997-1012.
460. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):156-61.
461. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry*. 1999;4(4):317-27.
462. Marques AH, Cizza G, Sternberg E. [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29 Suppl 1:S27-32.
463. Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z, Anisman H. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(6):566-80.
464. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801-8.
465. Fox HC, D'Sa C, Kimmerling A, Siedlarz KM, Tuit KL, Stowe R, et al. Immune system inflammation in cocaine dependent individuals: implications for medications development. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(2):156-66.

466. Hidalgo Carmona CG, Santis Barros R, Rodríguez Tobar J, Hayden Canobra V, Anselmo Montequín E. Family functioning of out-of-treatment cocaine base paste and cocaine hydrochloride users. *Addict Behav.* 2008;33(7):866-79.
467. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):237-42.
468. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso e utilização de serviços de saúde. PNAD 1998 Rio de Janeiro 2002 [cited 2014 Apr 28]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pibmunicipios/2002/tab01.pdf>.
469. Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Araújo CL, Gigante DP, Menezes AM, et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 3:S371-80.
470. Ores LaC, Quevedo LeA, Jansen K, Carvalho AB, Cardoso TA, Souza LD, et al. [Suicide risk and health risk behavior among youth between the ages of 18 and 24 years: a descriptive study]. *Cad Saude Publica.* 2012;28(2):305-12.
471. Jansen K, Ores LaC, Cardoso TeA, Lima RaC, Souza LD, Magalhães PV, et al. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):328-33.
472. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(2):199-206.
473. Chow C, Vallance K, Stockwell T, Macdonald S, Martin G, Ivsins A, et al. Sexual identity and drug use harm among high-risk, active substance users. *Cult Health Sex.* 2013;15(3):311-26.
474. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:106-15.
475. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, Koeter MW, Allsop S, Auriacombe M, Barta C, et al. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction.* 2014;109(2):262-72.

476. Souza LD, Maragalhoni TaC, Quincoses MT, Jansen K, Cruzeiro AL, Ores L, et al. [Psychological well-being of young people 18 to 24 years of age and associated factors]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(6):1167-74.
477. Mari JJ, Williams P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. *Br J Psychiatry*. 1986;148:23-6.
478. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
479. Silva RA, Jansen K, Godoy RV, Souza LD, Horta BL, Pinheiro RT. [Prevalence of weapons possession and associated factors and involvement in physical aggression among adolescents 15 to 18 years of age: a population-based study]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(12):2737-45.
480. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil 2008 [cited 2014 May 19]. Available from: <[http://www.abep.org/codigosguias/criterio\\_brasil\\_2008.pdf](http://www.abep.org/codigosguias/criterio_brasil_2008.pdf)>.
481. Wills ED. Mechanisms of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J*. 1966;99(3):667-76.
482. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 1990;186:464-78.
483. Kopec JA, Finès P, Manuel DG, Buckeridge DL, Flanagan WM, Oderkirk J, et al. Validation of population-based disease simulation models: a review of concepts and methods. *BMC Public Health*. 2010;10:710.
484. Horta RL, Horta BL, Pinheiro RT. Drogas: famílias que protegem e que expõem adolescentes ao risco. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55(4):268-72.
485. Wagner A, Ribeiro LS, Arteché AX, Bornholdt EA. Configuração familiar e o bem-estar psicológico dos adolescentes. *Psicol Reflex Critica*. 1999;12(1):147-56.
486. King V. The Antecedents and Consequences of Adolescents' Relationships With Stepfathers and Nonresident Fathers. *J Marriage Fam*. 2006;68(4):910-28.
487. Phebo L, Moura ATMS. Violência urbana: um desafio para o pediatra. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(5):187-96.

488. Robinson J, Hérot C, Haynes P, Mantz-Simmons L. Children's story stem responses: a measure of program impact on developmental risks associated with dysfunctional parenting. *Child Abuse Negl.* 2000;24(1):99-110.
489. Force USPST. Screening for family and intimate partner violence: recommendation statement. *Ann Fam Med.* 2004;2(2):156-60.
490. Horta RL, Horta BL, Pinheiro RT, Krindges M. Violent behavior in adolescents and parent-child cohabitation. *Rev Saude Publica.* 2010;44(6):979-85.
491. Zaluar A, Leal MC. Violência extra e intramuros. *Rev Bras Ci Soc.* 2001;16(45):145-64.
492. 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. *Toxicol Sci.* 2012;128(1):223-34.
493. Kubera M, Filip M, Budziszewska B, Basta-Kaim A, Wydra K, Leskiewicz M, et al. Immunosuppression induced by a conditioned stimulus associated with cocaine self-administration. *J Pharmacol Sci.* 2008;107(4):361-9.
494. Kessler FHP. Desenvolvimento e validação da sexta versão da Addiction Severity Index (ASI6) para o Brasil e outras análises em um amostra multicêntrica de usuários de drogas que buscam tratamento no país: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.

**ANEXOS**



## ANEXO 1 – Questionário

## PESQUISA SOBRE COMPORTAMENTOS DE SAÚDE

Setor: \_\_\_\_

Pessoa: \_\_\_\_

Casa/Edifício: \_\_\_\_\_

Bloco \_\_\_\_

Aptº. \_\_\_\_\_

setor \_\_\_\_

casa \_\_\_\_\_

bl \_\_\_\_

ap \_\_\_\_\_

pessoa \_\_\_\_

sexo \_\_\_\_

dnasc \_\_ / \_\_ / \_\_

1. Sexo do entrevistado:

(1) feminino

(2) masculino

2. Qual é a tua data de nascimento? \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

cpele \_\_

3. A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)

(1) branca

(2) preta

(3) mulata

(4) amarela

(5) indígena

estano \_\_

4. Tu estás estudando (ou estudaste) este ano?

serie \_\_\_\_

(0) não

grau \_\_

(1) sim → Em que série tu estás? \_\_\_\_ série do \_\_\_\_ grau

estvez \_\_

nserie \_\_\_\_

ngraú \_\_

SE NÃO:

5. Tu já estudaste na escola alguma vez?

(0) não

→ PULE PARA A PERGUNTA 6

(1) sim

→ Até que série completaste (foste aprovado)? \_\_\_\_ série do \_\_\_\_ grau

trabdin \_\_

(8) NSA

6. Alguma vez tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca?

(0) não

→ PULE PARA A PERGUNTA 7

idtrab \_\_\_\_

(1) sim

trab12 \_\_

a) Que idade tu tinhas na primeira vez em que trabalhaste? \_\_\_ anos

b) Nos últimos 12 meses, tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca?

(0) não

(1) sim

(8) NSA

c) Estás trabalhando atualmente? (0) não (1) sim (8) NSA

7. Na tua casa tem: (LER AS OPÇÕES)

a)	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4 ou +
Rádio	0	1	2	3	4 ou +
Banheiro	0	1	2	3	4 ou +
Automóvel	0	1	2	3	4 ou +
Empregada mensalista	0	1	2	3	4 ou +
Aspirador de pó	0	1	2	3	4 ou +
Máquina de lavar	0	1	2	3	4 ou +
Vídeo cassete e/ou DVD	0	1	2	3	4 ou +
Geladeira	0	1	2	3	4 ou +
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	2	3	4 ou +

b) Qual a escolaridade do chefe da família? (Chefe da família = pessoa de maior renda)

(0) analfabeto / primário incompleto

(1) primário completo / ginásial incompleto

(2) ginásial completo / colegial incompleto

(3) colegial completo / superior incompleto

(5) superior completo

Primário = 1ª a 5ª série Ginásial = 6ª a 8ª série Colegial = 2º grau Superior = graduação
----------------------------------------------------------------------------------------------------

trabatu \_\_\_

tv \_\_\_

radio \_\_\_

banh \_\_\_

aut \_\_\_

mens \_\_\_

aspir \_\_\_

maqlav \_\_\_

vidvd \_\_\_

gelad \_\_\_

freez \_\_\_

eschef \_\_\_

mpai \_\_\_

mmae \_\_\_

mcomp \_\_\_

nirmaos \_\_\_

nfilhos \_\_\_

noutros \_\_\_

8. Quais são as pessoas que moram na tua casa?

Pai:	(0) não	(1) sim
Mãe:	(0) não	(1) sim
Companheiro (a):	(0) não	(1) sim
Irmãos (ãs):	(0) não	( ) sim, quantos? ___
Filhos (as):	(0) não	( ) sim, quantos? ___
Outras pessoas:	(0) não	( ) sim, quantos? ___

❖ **Agora vamos falar sobre segurança no trânsito e violência.**

9. Nos últimos 12 meses, com que frequência tu usaste cinto de segurança ao andar de carro (como motorista ou na carona)? cinto \_\_\_

(1) não andou de carro
(2) nunca
(3) raramente
(4) às vezes
(5) quase sempre
(6) sempre

10. Nos últimos 12 meses, com que frequência tu usaste capacete ao andar de moto (dirigindo ou na carona)? capcet \_\_\_

(1) não andou de moto
(2) nunca
(3) raramente
(4) às vezes
(5) quase sempre
(6) sempre

siverm \_\_\_

11. Nos últimos 30 dias, tu ultrapassaste um sinal vermelho?

- (0) não
- (1) sim
- (8) NSA (caso o jovem não dirija)

dirigibb \_\_

12. Durante os últimos 30 dias, quantas vezes tu dirigiste ou andaste na carona de carro ou outro veículo após tu ou o motorista terem ingerido bebida alcoólica?

- (1) não andou em nenhum veículo
- (2) nenhuma
- (3) 1 vez
- (4) 2 ou 3 vezes
- (5) 4 ou 5 vezes
- (6) 6 vezes ou mais

acidente \_\_

13. Tu já sofreste algum acidente que te obrigou a ser atendido em um pronto-socorro (queda, atropelamento, desastre de carro) desde que completaste dez anos de idade?

- (1) não sofreu nenhum acidente → PULE PARA A PERGUNTA 15
- (2) 1 vez
- (3) de 2 a 3 vezes
- (4) 4 ou mais vezes

bbacide \_\_

SE SIM:

14. Em alguma destas vezes em que tu sofreste um acidente e precisaste ir ao pronto-socorro, tu havia tomado bebida alcoólica antes (6 horas ou menos)?

- (1) não tomei bebida alcoólica antes do acidente
- (2) sim, bebi pelo menos uma das vezes que sofri acidente
- (8) NSA

agress \_\_

15. Nos últimos 12 meses, tu entraste em uma briga com agressão física?

(1) *não* → *PULE PARA A PERGUNTA 17*

(2) sim, mas não me machuquei

(3) sim e saí machucado

agrebb \_\_

SE SIM:

16. Nos últimos 12 meses, nas ocasiões em que entraste em uma briga com agressão física, tu havias tomado bebida alcoólica?

(1) sim, todas as vezes

(2) sim, algumas vezes

(3) *não, não havia bebido nenhuma vez*

(8) *NSA*

afogof \_\_

17. Tu ou alguém da tua família tem arma de fogo em casa?

(0) *não*

(1) *sim*

abranca \_\_

18. Nos últimos 30 dias, quantas vezes tu levaste contigo uma arma branca? (ex.: faca, pau)

• *nenhuma*

• *1 vez*

• *2 ou 3 vezes*

• *4 ou 5 vezes*

• *6 ou 7 vezes*

• *8 ou 9 vezes*

• *10 ou 11 vezes*

• *12 vezes ou mais*

afogo \_\_

19. Nos últimos 30 dias, quantas vezes tu andaste com arma de fogo? (Ex.: revólver, espingarda)

- (1) nenhuma
- (2) 1 vez
- (3) 2 ou 3 vezes
- (4) 4 ou 5 vezes
- (5) 6 ou 7 vezes
- (6) 8 ou 9 vezes
- (7) 10 ou 11 vezes
- (8) 12 vezes ou mais

apoio \_\_

❖ Agora vamos falar sobre algumas situações do teu dia-a-dia.

20. Tu sentes que tens apoio em tua vida?

- (0) não → PULE PARA A PERGUNTA 22
- (1) sim

apcomp \_\_

apfil \_\_

apmae \_\_

appai \_\_

apirm \_\_

apami \_\_

aoutr \_\_ \_\_

SE SIM:

21. DE QUEM?

Companheiro (a): (0) não (1) sim (8) NSA

Filhos (as): (0) não (1) sim (8) NSA

Mãe (0) não (1) sim (8) NSA

Pai (0) não (1) sim (8) NSA

Irmão (0) não (1) sim (8) NSA

Amigo (0) não (1) sim (8) NSA

Outro. Quem? \_\_\_\_\_

paisepa \_\_

22. Tu tens pais separados?

- (0) não
- (1) sim

23. Tu tens alguém próximo já falecido?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 25

(1) sim

prfalec \_\_

SE SIM:

24. QUEM?

Companheiro (a): (0) não (1) sim (8) NSA

Filhos (as): (0) não (1) sim (8) NSA

Mãe (0) não (1) sim (8) NSA

Pai (0) não (1) sim (8) NSA

Irmão (0) não (1) sim (8) NSA

Amigo (0) não (1) sim (8) NSA

Outro. Quem? \_\_\_\_\_

fcomp \_\_

ffilh\_\_

fmae \_\_

fpai \_\_

firmão \_\_

famig \_\_

fout \_\_ \_\_

❖ Agora vamos falar sobre religião.

25. Atualmente, qual é a tua religião?

(00) não tem religião → PULE PARA A PERGUNTA 28

(01) católica (05) protestante

(02) evangélica (06) umbanda

(03) luterana (07) judaica

(04) espírita ( ) outra. Qual? \_\_\_\_\_

religiao \_\_ \_\_

28. Tu achas que Deus te ajuda?

(0) *não*

(1) *sim*

frequeli \_\_

❖ **Agora vamos falar sobre como tu tens te sentido no último mês.**

29. Tu tens dores de cabeça freqüente?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
30. Tu tens falta de apetite?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>

**SE SIM:**

26. Com que frequência tu vais à missa, culto ou sessão na tua religião?

(0) todos os dias

(1) mais de uma vez por semana

(2) uma vez por semana

(3) uma vez por mês

(4) quando estou precisando

(5) nunca vou

(8) *NSA*

grupreli \_\_

27. Tu participas de algum grupo religioso?

(0) *não*

(1) *sim*

(8) *NSA*

deusaj \_\_

31. Tu dormes mal?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>	Srq1 __
32. Tu te assustas com facilidade?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>	Srq2 __
33. Tu tens tremores nas mãos?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>	Srq3 __
34. Tu te sentes nervosa, tensa ou preocupada?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>	Srq4 __
35. Tu tens má digestão?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>	Srq5 __
36. Tu sentes que tuas idéias ficam embaralhadas de vez em quando?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>	Srq6 __
37. Tu tens te sentido triste ultimamente?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>	Srq7 __



38. Tu tens chorado mais do que de costume?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
39. Tu consegues sentir algum prazer nas tuas atividades diárias?	(0) <i>sim</i> (1) <i>não</i>
40. Tu tens dificuldade de tomar decisões?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
41. Tu achas que teu trabalho diário é penoso, te causa sofrimentos?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
42. Tu achas que tens um papel útil na tua vida?	(0) <i>sim</i> (1) <i>não</i>
43. Tens perdido o interesse pelas coisas?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
44. Tu te sentes uma pessoa sem valor?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
45. Tu alguma vez pensas em acabar com a tua vida?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
46. Tu te sentes cansada o tempo todo?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
47. Tu sentes alguma coisa desagradável no estômago?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>
48. Tu te cansas com facilidade?	(1) <i>sim</i> (0) <i>não</i>

49. Qual dessas faces mostra melhor como tu te sentes no último mês?



(1)                      (2)                      (3)                      (4)                      (5)                      (6)                      (7)

❖ **Agora vamos falar sobre tuas atividades diárias. Por favor, responda a alternativa que melhor represente como tens te sentido.**

50. Em geral, tu dirias que tua saúde é: (circule uma)

Excelente..... 1  
Muito boa..... 2  
Boa ..... 3  
Ruim ..... 4  
Muito Ruim ..... 5

51. Comparada a um ano atrás, como tu classificarias tua saúde em geral, agora?

Muito melhor agora do que há um ano atrás ..... 1  
Um pouco melhor agora do que há um ano atrás ..... 2

Srq8 \_\_

Srq9 \_\_

Srq10 \_\_

Srq11 \_\_

Srq12 \_\_

Srq13 \_\_

Srq14 \_\_

Srq15 \_\_

Srq16 \_\_

Srq17 \_\_

Srq18 \_\_

Srq19 \_\_

Srq20 \_\_

faces \_\_

sf1 \_\_

- Quase a mesma de um ano atrás ..... 3
- Um pouco pior agora do que há um ano atrás ..... 4
- Muito pior agora do que há um ano atrás ..... 5

sf2 \_\_

52. Os seguintes itens são sobre atividades que tu poderias fazer atualmente durante um dia comum. Devido a tua saúde, tu tens tido dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

ATIVIDADES	SIM.	SIM.	NÃO. NÃO
	DIFICULTA MUITO	DIFICULTA UM POUCO	DIFICULTA DE MODO ALGUM
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados participar em esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se.	1	2	3

sf3a \_\_

sf3b \_\_

sf3c \_\_

sf3d \_\_

sf3e \_\_

sf3f \_\_

sf3g \_\_

53. Durante as últimas 4 semanas, tu tiveste algum dos seguintes problemas com o teu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de tua saúde física? (circule uma em cada linha)

sf3h \_\_

sf3i \_\_

sf3j \_\_

	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
a) Tu diminuístes a quantidade de tempo que te dedicavas ao teu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizaste menos tarefas do que tu gostarias?	1	2
c) Estiveste limitado no teu trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Tiveste dificuldades de fazer seu trabalho ou outras atividades (por ex.: necessitaste de um esforço extra?)	1	2

sf4a \_\_

54. Durante as últimas 4 semanas, tu tiveste algum dos seguintes problemas com o teu trabalho ou outra atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional?

sf4b \_\_

	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
a) Tu vens diminuindo a quantidade de tempo que te dedicavas ao teu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizaste menos tarefas do que tu gostarias?	1	2
c) Não trabalhaste ou não fizeste qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente fazes?	1	2

sf4c \_\_

sf4d \_\_

55. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira tua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas tuas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

sf5a \_\_

sf5b \_\_

- De forma nenhuma ..... 1
- Ligeiramente ..... 2
- Moderadamente ..... 3
- Bastante ..... 4
- Extremamente ..... 5

sf5c \_\_

sf6 \_\_

56. Quanta dor no corpo tu sentiste durante as últimas 4 semanas? (circule uma)

- Nenhuma ..... 1
- Muito leve ..... 2

Leve .....	3
Moderada .....	4
Grave .....	5
Muito grave .....	6

sf7 \_\_

57. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu no teu trabalho normal? (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa) (circule uma)

De maneira alguma.....	1
Um pouco.....	2
Moderadamente.....	3
Bastante .....	4
Extremamente.....	5

sf8 \_\_

58. Estas questões são como tu te sentes e como tudo tem acontecido contigo durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como tu te sentes. Em relação as últimas 4 semanas: (circule um nº para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo tu tens te sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo tu tens te sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo tu tens te sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo tu tens te sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6

sf9a \_\_

e) Quanto tempo tu tens te sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6	sf9b __
f) Quanto tempo tu tens te sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6	sf9c __
g) Quanto tempo tu tens te sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6	sf9d __
h) Quanto tempo tu tens te sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6	sf9e __
i) Quanto tempo tu tens te sentido cansado?	1	2	3	4	5	6	sf9f __

59. Durante as últimas 4 semanas, quanto do teu tempo a tua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as tuas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

(circule uma)

Todo o tempo .....	1	sf9g __
A maior parte do tempo .....	2	sf9h __
Alguma parte do tempo.....	3	sf9i __
Uma pequena parte do tempo .....	4	sf10 __
Nenhuma parte do tempo .....	5	

60. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para ti?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que conheço	1	2	3	4	5

c) Eu acho que minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5	
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5	sf11a __

❖ **Agora vamos falar sobre tua saúde.**

61. Tu tens alguma doença importante?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 63

(1) sim

sf11b \_\_

sf11c \_\_

sf11d \_\_

SE SIM:

62. Qual a doença? \_\_\_\_\_

Qual a doença? \_\_\_\_\_

Qual a doença? \_\_\_\_\_

doenca \_\_

63. Tu tens ou tiveste alguma vez problema de nervos?

(0) não

(1) sim

quald1 \_\_ \_\_

64. Tu já consultaste com psiquiatra ou psicólogo?

(0) não

(1) sim

(9) IGN

quald2 \_\_ \_\_

quald3 \_\_ \_\_

probner \_\_

65. Tu já fizeste ou fazes tratamento psicoterapêutico com psiquiatra ou psicólogo?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 71

(1) sim

(8)NSA

cons \_\_

*SE SIM:*

→ Gostaríamos que tu **PENSASSES** no último tratamento que fizeste.

66. Qual o local que tu fizeste esse tratamento?

(Considerar quando o entrevistado fez no mínimo 2 sessões no período de 1 mês)

(01) clínica ou consultório

(02) hospital

(03) CAPS

(04) ambulatório

( ) outro. Qual? \_\_\_\_\_

(88) NSA

67. De que forma tu tiveste acesso a esse tratamento?

(01) SUS

(02) convênio

(03) particular

(04) outro. Qual? \_\_\_\_\_

(88) NSA

68. Qual o teu grau de satisfação com o último tratamento que fizeste?

(1) *insatisfeito*

(2) *pouco satisfeito*

(3) *satisfeito*

(4) *muito satisfeito*

(8) NSA

69. Tu começaste o tratamento, mas interrompeste antes de terminar?

(0) *não* → PULE PARA A PERGUNTA 71

(1) *sim*

(8) NSA

trat \_\_

loct1 \_\_ \_\_

loct2 \_\_ \_\_

loct3 \_\_ \_\_

accessot \_\_ \_\_

satisftr \_\_

**SE SIM:**

70. Que motivo tu identificas para teres abandonado o tratamento?

- (01) tempo longo demais entre as consultas  
 (02) não estava funcionando de maneira satisfatória  
 (03) o terapeuta era ruim  
 (04) o serviço era ruim  
 (05) mudança de terapeuta  
 (06) achei que o problema já estava resolvido

( ) outro. Qual? \_\_\_\_\_

(88) NSA

(99) IGN

interr \_\_

aband1 \_\_ \_\_

aband2 \_\_ \_\_

aband3 \_\_ \_\_

71. Tu baixaste hospital alguma vez por problemas de nervos?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 73

(1) sim

**SE SIM:**

72. Quantas vezes? \_\_ \_\_ vezes

(88) NSA

73. Nos últimos 30 dias, tu tomaste algum remédio para os nervos?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 75

(1) sim

hospner \_\_

**SE SIM:**

74. Qual?

(01) haldol

(02) ampictil

(03) anafranil

(04) aropax

(05) diazepam

(08) tofranil

(09) fluoxetina

(10) imipramina

(11) tripnatol

( ) outro. Qual? \_\_\_\_\_

qhosp \_\_ \_\_

medic \_\_



(06) <i>valium</i>	(12) <i>não sabe</i>
(07) <i>lexotan</i>	(88) <i>NSA</i>

tmediq1 \_\_ \_\_

tmediq2 \_\_ \_\_

tmediq3 \_\_ \_\_

❖ **Agora vamos falar sobre teus familiares.**

75. Algum dos teus familiares já sofreu ou sofre dos nervos?

- a) *mãe*                      (0) *não*                      (1) *sim*  
b) *pai*                        (0) *não*                      (1) *sim*  
c) *irmão(a)*                (0) *não*                      (1) *sim*  
d) *avós*                      (0) *não*                      (1) *sim*  
e) *filho(a)*                 (0) *não*                      (1) *sim*  
f) *outro. Quem?* \_\_\_\_\_

fmae \_\_

fpai \_\_

firmao \_\_

favo \_\_

ffilho \_\_

foutro \_\_ \_\_

❖ **Agora vamos falar sobre como tu tens te sentido NA ÚLTIMA SEMANA, INCLUINDO HOJE. Após escutar atentamente TODAS AS AFIRMAÇÕES DE CADA PERGUNTA, escolha uma delas.**

76. (0) Tenho um desejo de viver que é de moderado a forte.

(1) Tenho um desejo fraco de viver.

(2) Não tenho desejo de viver.

77. (0) Não tenho desejo de morrer.

(1) Tenho desejo fraco de morrer.

(2) Tenho um desejo de morrer que é moderado a forte.

bsi1 \_\_

78. (0) Minhas razões para viver pesam mais que minhas razões para morrer.

(1) Minhas razões para viver ou morrer são aproximadamente iguais.

(2) Minhas razões para morrer pesam mais que minhas razões para viver.

bsi2 \_\_

79. (0) Não tenho desejo de me matar.  
(1) Tenho um desejo fraco de me matar.  
(2) Tenho um desejo de me matar que é de moderado a forte. bsi3 \_\_
80. (0) Se estivesse numa situação de risco de vida, tentaria me salvar.  
(1) Se estivesse numa situação de risco de vida, deixaria vida ou morte ao acaso.  
(2) Se estivesse numa situação de risco de vida, não tomaria as medidas necessárias para evitar a morte. bsi4 \_\_
- SE O ENTREVISTADO MARCOU "ZERO", EM AMBAS AS PERGUNTAS 79 E 80, PULE PARA A PERGUNTA 95.** bsi5 \_\_
- 
81. (0) Tenho breves períodos com idéias de me matar que passam rapidamente.  
(1) Tenho períodos com idéias de me matar que duram algum tempo.  
(2) Tenho longos períodos com idéias de me matar.
82. (0) Raramente ou ocasionalmente penso em me matar.  
(1) Tenho idéias freqüentes de me matar.  
(2) Penso constantemente em me matar. bsi6 \_\_
83. (0) Não aceito a idéia de me matar.  
(1) Não aceito, nem rejeito a idéia de me matar.  
(2) Aceito a idéia de me matar. bsi7 \_\_
84. (0) Consigo me controlar quanto a cometer suicídio.  
(1) Não estou certo se consigo me controlar quanto a cometer suicídio.  
(2) Não consigo me controlar quanto a cometer suicídio. bsi8 \_\_
85. (0) Eu não me mataria por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc.

- (1) Eu estou um tanto preocupado a respeito de me matar por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc. bsi9 \_\_
- (2) Eu não estou ou estou só um pouco preocupado a respeito de me matar por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc. bsi10 \_\_
86. (0) Minhas razões para querer cometer um suicídio têm em vista principalmente influenciar os outros, como conseguir me vingar das pessoas, torná-las mais felizes, fazê-las prestar mais atenção em mim etc.
- (1) Minhas razões para querer cometer um suicídio não têm em vista apenas influenciar os outros, mas também representam uma maneira de solucionar meus problemas.
- (2) Minhas razões para querer cometer um suicídio se baseiam principalmente numa fuga de meus problemas. bsi11 \_\_
87. (0) Não tenho plano específico sobre como me matar.
- (1) Tenho considerado maneiras de me matar, mas não elaborei detalhes.
- (2) Tenho um plano específico para me matar.
88. (0) Não tenho acesso a um método ou uma oportunidade de me matar.
- (1) O método que usaria para cometer suicídio leva tempo e realmente não tenho uma boa oportunidade de usá-lo.
- (2) Tenho ou espero ter acesso ao método que escolheria para me matar e, também, tenho ou teria oportunidade de usá-lo. bsi12 \_\_
89. (0) Não tenho a coragem ou a capacidade para cometer suicídio.
- (1) Não estou certo se tenho a coragem ou a capacidade para cometer suicídio.
- (2) Tenho a coragem e a capacidade para cometer suicídio. bsi13 \_\_
90. (0) Não espero fazer uma tentativa de suicídio.
- (1) Não estou certo de que farei uma tentativa de suicídio.

- (2) Estou certo de que farei uma tentativa de suicídio.
91. (0) Eu não fiz preparativos para cometer suicídio. bsi14 \_\_  
(1) Tenho feito alguns preparativos para cometer suicídio.  
(2) Meus preparativos para cometer suicídio já estão quase prontos ou completos.
92. (0) Não escrevi um bilhete suicida. bsi15 \_\_  
(1) Tenho pensado em escrever um bilhete suicida ou comecei a escrever, mas não terminei.  
(2) Tenho um bilhete suicida pronto. bsi16 \_\_
93. (0) Não tomei providências em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio. bsi17 \_\_  
(1) Tenho pensado em tomar algumas providências em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.  
(2) Tomei providências definidas em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.
94. (0) Não tenho escondido das pessoas o meu desejo de me matar. bsi18 \_\_  
(1) Tenho evitado contar às pessoas sobre a vontade de me matar.  
(2) Tenho tentado não revelar, esconder ou mentir sobre a vontade de cometer suicídio.
95. (0) Nunca tentei suicídio. bsi19 \_\_  
(1) Tentei suicídio uma vez.  
(2) Tentei suicídio duas ou mais vezes.

**SE O ENTREVISTADO TENTOU SUICÍDIO ANTERIORMENTE, POR FAVOR, CONTINUE NO PROXIMO GRUPO DE AFIRMAÇÕES. SE NÃO TENTOU, PULE PARA A PERGUNTA 97.**

96. (0) Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era fraco.  
 (1) Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era moderado.  
 (2) Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era forte.

Total = \_\_\_\_

97. Tu conheces alguém que já tentou se matar?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 99

(1) sim

SE SIM:

98. QUEM?

a) companheiro (a) (0) não (1) sim (8) NSA

b) filho (s) (0) não (1) sim (8) NSA

c) pai (0) não (1) sim (8) NSA

d) mãe (0) não (1) sim (8) NSA

e) irmão (s) (0) não (1) sim (8) NSA

f) amigo (a) (0) não (1) sim (8) NSA

g) outro. Especificar: \_\_\_\_\_

99. Tu conhecestes alguém que se matou?

(0) não

(1) sim

SE SIM:

100. QUEM?

a) *companheiro (a)* (0) não (1) sim (8) NSA

b) *filho (s)* (0) não (1) sim (8) NSA

c) *pai* (0) não (1) sim (8) NSA

d) *mãe* (0) não (1) sim (8) NSA

e) *irmão (s)* (0) não (1) sim (8) NSA

f) *amigo (a)* (0) não (1) sim (8) NSA

g) *outro. Especificar:* \_\_\_\_\_

algmata \_\_

amat1 \_\_

amat2 \_\_

amat3 \_\_

amat4 \_\_

amat5 \_\_

amat6 \_\_

amout \_\_ \_\_

❖ **Agora nós vamos falar sobre alguns eventos e eu gostaria que tu me disseses se algum deles ocorreu contigo no último ano:**

a) Morte do cônjuge (1) sim (0) não

b) Separação (1) sim (0) não

c) Casamento (1) sim (0) não

d) Morte de alguém da família (1) sim (0) não

e) Gravidez (1) sim (0) não

f) Doença na família (1) sim (0) não

g) Acréscimo ou diminuição do número de pessoas morando em sua casa (1) sim (0) não

h) Nascimento na família (1) sim (0) não

i) Mudança de casa (1) sim (0) não

evesta \_\_

evestb \_\_

evestc \_\_

evestd \_\_

eveste \_\_

evestf \_\_

evestg \_\_

evesth \_\_

evesti \_\_

evestj \_\_

j) Mudança de escola	(1) sim	(0) não	evestk __
			evestl __
k) Reconciliação matrimonial	(1) sim	(0) não	evestm __
			evestn __
l) Aposentadoria	(1) sim	(0) não	evesto __
			evestp __
m) Perda de emprego	(1) sim	(0) não	evestq __
			evestr __
n) Mudança de trabalho (favorável ou desfavorável)	(1) sim	(0) não	evests __
			evestt __
o) Dificuldades com a chefia	(1) sim	(0) não	evestu __
			evestw __
p) Reconhecimento profissional	(1) sim	(0) não	evestv __
			evestx __
q) Acidentes	(1) sim	(0) não	evesty __
			evestz __
r) Perdas financeiras	(1) sim	(0) não	
s) Dificuldades sexuais	(1) sim	(0) não	
t) Problemas de saúde	(1) sim	(0) não	
u) Morte de um amigo	(1) sim	(0) não	
w) Dívidas	(1) sim	(0) não	
v) Mudanças de hábitos pessoais	(1) sim	(0) não	
x) Mudanças de atividades recreativas	(1) sim	(0) não	
y) Mudanças de atividades religiosas	(1) sim	(0) não	
z) Mudanças de atividades sociais	(1) sim	(0) não	hcl1 __

❖ **Agora vamos falar sobre tua Energia, Atividade e Humor**

Em diferentes períodos da vida todos sentem mudanças ou oscilações em energia, atividade e humor (“altos e baixos” ou “para cima e para baixo”). O objetivo deste questionário é o de avaliar as características dos períodos “altos” ou “para cima”.

101. Antes de tudo, como tu estás te sentindo hoje comparando com teu estado normal?

- |                                      |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| (1) Muito pior do que o normal       | (5) Um pouco melhor que o normal |
| (2) Pior que o normal                | (6) Melhor que o normal          |
| (3) Um pouco pior que o normal       | (7) Muito melhor que o normal    |
| (4) Nem pior nem melhor que o normal |                                  |

hcl2 \_\_

102. Como tu és normalmente, comparado com outras pessoas?

Independente de como tu te sentes hoje, por favor, conte-nos como és normalmente comparado com outras pessoas, marcando qual dos seguintes itens melhor te descreve.

Comparando com outras pessoas, **teus níveis de atividade, energia e humor...**

- (1) ... sempre são mais para estáveis e equilibrados
- (2) ... geralmente são maiores
- (3) ... geralmente são menores
- (4) ... freqüentemente passo por períodos de altos e baixos

hcl3-1 \_\_

hcl3-2 \_\_

hcl3-3 \_\_

hcl3-4 \_\_

hcl3-5 \_\_

hcl3-6 \_\_



103. Por favor, tente lembrar de um período em que tu estiveste num estado “para cima”. Como tu te sentias **na época?**

hcl3-7 \_\_

hcl3-8 \_\_

hcl3-9 \_\_

Por favor, responde a todas estas questões, **independente do teu estado atual**.

hcl3-10 \_\_

Em tal estado...

hcl3-11 \_\_

hcl3-12 \_\_

- |                                                                                   |         |         |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|--------------------------|
| 1. Preciso de menos sono.                                                         | (1) Sim | (0) Não | hcl3-13 __               |
| 2. Eu me sinto com mais energia e mais ativo(a).                                  | (1) Sim | (0) Não | hcl3-14 __               |
| 3. Fico mais autoconfiante.                                                       | (1) Sim | (0) Não | hcl3-15 __               |
| 4. Me entusiasmo mais com meu trabalho.                                           | (1) Sim | (0) Não | hcl3-16 __               |
| 5. Fico mais sociável (faço mais ligações telefônicas, saio mais).                | (1) Sim | (0) Não | hcl3-17 __               |
| 6. Quero viajar ou viajo mais.                                                    | (1) Sim | (0) Não | hcl3-18 __               |
| 7. Tenho tendência a dirigir mais rápido ou a me arriscar mais enquanto dirijo.   | (1) Sim | (0) Não | hcl3-19 __               |
| 8. Gasto mais ou gasto dinheiro demais.                                           | (1) Sim | (0) Não | hcl3-20 __               |
| 9. Me arrisco mais em minha vida diária (no meu trabalho e/ou outras Atividades). | (1) Sim | (0) Não | hcl3-21 __<br>hcl3-22 __ |
| 10. Fico mais ativo(a) fisicamente (esporte, etc.).                               | (1) Sim | (0) Não | hcl3-23 __               |
| 11. Planejo mais atividades e projetos.                                           | (1) Sim | (0) Não | hcl3-24 __               |
| 12. Tenho mais idéias, fico mais criativo(a).                                     | (1) Sim | (0) Não | hcl3-25 __               |
| 13. Fico menos tímido(a) ou inibido(a).                                           | (1) Sim | (0) Não | hcl3-26 __               |
| 14. Uso roupas/maquiagem mais coloridas e extravagantes.                          | (1) Sim | (0) Não | hcl3-27 __               |
| 15. Quero me encontrar ou de fato me encontro com mais pessoas.                   | (1) Sim | (0) Não | hcl3-28 __               |
| 16. Fico mais interessado(a) em sexo e/ou tenho desejo sexual aumentado.          | (1) Sim | (0) Não | hcl3-29 __               |
| 17. Paquero mais e/ou fico mais ativo(a) sexualmente.                             | (1) Sim | (0) Não | hcl3-30 __               |
| 18. Falo mais.                                                                    | (1) Sim | (0) Não | hcl3-31 __               |
| 19. Penso mais rápido.                                                            | (1) Sim | (0) Não | hcl3-32 __               |
| 20. Faço mais piadas ou trocadilhos quando falo.                                  | (1) Sim | (0) Não |                          |
| 21. Eu me distraio com mais facilidade.                                           | (1) Sim | (0) Não |                          |
| 22. Eu me envolvo em muitas coisas novas.                                         | (1) Sim | (0) Não |                          |

23. Meus pensamentos pulam de assunto rapidamente. (1) Sim (0) Não
24. Faço coisas mais rapidamente e/ou com maior facilidade. (1) Sim (0) Não
25. Fico mais impaciente e/ou fico irritado(a) mais facilmente. (1) Sim (0) Não hcl4vf \_\_
26. Posso ser cansativo(a) ou irritante para os outros. (1) Sim (0) Não hcl4vs \_\_
27. Eu me envolvo em mais discussões e disputas. (1) Sim (0) Não hcl4t \_\_
28. Meu humor fica melhor, mais otimista. (1) Sim (0) Não hcl4r \_\_
29. Bebo mais café. (1) Sim (0) Não
30. Fumo mais cigarros. (1) Sim (0) Não
31. Bebo mais álcool. (1) Sim (0) Não
32. Uso mais drogas (sedativos, tranqüilizantes, estimulantes, entre outros). (1) Sim (0) Não

104. Impacto dos teus “altos” em vários aspectos de tua vida: hcl5 \_\_

- |                      |                         |              |              |                    |
|----------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------------|
| <b>Vida familiar</b> | (1) Positivo e negativo | (2) Positivo | (3) Negativo | (4) Nenhum impacto |
| <b>Vida social</b>   | (1) Positivo e negativo | (2) Positivo | (3) Negativo | (4) Nenhum impacto |
| <b>Trabalho</b>      | (1) Positivo e negativo | (2) Positivo | (3) Negativo | (4) Nenhum impacto |
| <b>Recreação</b>     | (1) Positivo e negativo | (2) Positivo | (3) Negativo | (4) Nenhum impacto |

hcl6 \_\_

105. Reação e comentários das pessoas sobre teus “altos”:

Como as pessoas próximas a ti reagiram ou comentaram teus “altos”?

- (1) Positivamente (encorajando ou apoiando)
- (2) Neutros
- (3) Negativamente (preocupadas, aborrecidas, irritadas, críticas)
- (4) Positivamente e negativamente
- (5) Nenhuma reação

hcl7 \_\_

106. Em média, qual foi a duração de teus “altos”:

- (1) 1 dia                      (3) 4 – 7 dias                      (5) mais que 1 mês  
(2) 2 – 3 dias                      (4) mais que 1 semana                      (6) não posso julgar / não sei

hcl8 \_\_

107. Tu sentiste tais “altos” durante o último ano?

- (0) Não  
(1) Sim

iddmini \_\_

→ **SE SIM**, por favor, calcule quantos dias você passou nestes “altos” nos últimos doze meses.

108. Levando todos dias em conta foram cerca de \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ dias.

109. Que idade tinhas quando pela primeira vez, tu apresentaste esses problemas de humor / energia excessiva chamados de “altos” ou “para cima”? \_\_\_ \_\_\_ anos

**Entrevistador:** \_\_\_\_\_ **Data da entrevista:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Esta parte do questionário deve ser respondida por ti. Alguns assuntos abordados aqui são bastante pessoais. Garantimos que as tuas respostas serão mantidas em sigilo. É importante que tu respondas com sinceridade todas as perguntas, marcando apenas a coluna da esquerda. **Agradecemos a tua colaboração.**

*Por favor, não  
marque nada  
nesta coluna.*



bdi1 \_\_

- ❖ Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler com cuidado cada grupo, faz um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que tu tens te sentido na **última semana, incluindo hoje.**

01. (0) Não me sinto triste.

bdi2 \_\_

- (1) Eu me sinto triste  
(2) Estou triste o tempo todo e não consigo sair disto.  
(3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

02. (0) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

bdi3 \_\_

- (1) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.  
(2) Acho que nada tenho a esperar.  
(3) Acho o futuro sem esperança e tenho impressão de que as coisas não podem melhorar.

03. (0) Não me sinto um fracasso.

bdi4 \_\_

- (1) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.  
(2) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.  
(3) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

04. (0) Tenho tanto prazer em tudo como antes.

bdi5 \_\_

- (1) Não sinto mais prazer nas coisas como antes.  
(2) Não encontro um prazer real em mais nada.  
(3) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

bdi6 \_\_

05. (0) Não me sinto especialmente culpado.

(1) Eu me sinto culpado grande parte do tempo.

(2) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.

(3) Eu me sinto sempre culpado.

bdi7 \_\_

06. (0) Não acho que esteja sendo punido.

(1) Acho que posso ser punido.

(2) Creio que vou ser punido.

(3) Acho que estou sendo punido.

bdi8 \_\_

07. (0) Não me sinto decepcionado comigo.

(1) Estou decepcionado comigo mesmo.

(2) Estou enojado de mim.

(3) Eu me odeio.

bdi9 \_\_

08. (0) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.

(1) Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.

(2) Eu me culpo sempre por minhas falhas.

(3) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

bdi10 \_\_

09. (0) Não tenho quaisquer idéias de me matar.

(1) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.

(2) Gostaria de me matar.

(3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

bdi11 \_\_

10. (0) Não choro mais que o habitual.

(1) Choro mais agora do que costumava.

(2) Agora, choro o tempo todo.

(3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.

bdi12 \_\_

11. (0) Não sou mais irritado agora do que já fui.

(1) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.

(2) Agora, me sinto irritado o tempo todo.

(3) Não me irrita mais por coisas que costumavam me irritar.

bdi13 \_\_

12. (0) Não perdi o interesse pelas outras pessoas.

(1) Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.

(2) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.

(3) Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.

bdi14 \_\_

13. (0) Tomo decisões tão bem quanto antes.

(1) Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.

(2) Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.

(3) Absolutamente não consigo mais tomar decisões.

14. (0) Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.

(1) Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.

(2) Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.

(3) Acredito que pareço feio.

bdi15 \_\_

15. (0) Posso trabalhar tão bem quanto antes.

(1) É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.

(2) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.

(3) Não consigo mais fazer qualquer trabalho.

bdi16 \_\_

bdi17 \_\_

16. (0) Consigo dormir tão bem quanto antes.

(1) Não durmo tão bem como costumava.

(2) Acordo 1 a 2 horas mais cedo que o habitualmente e acho difícil voltar a dormir.

(3) Acordo várias horas mais cedo que costumava e não consigo voltar a dormir.

17. (0) Não fico mais cansado que o habitual.

(1) Fico cansado mais facilmente do que costumava.

(2) Fico cansado em fazer qualquer coisa.

(3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

bdi18 \_\_

18. (0) O meu apetite não está pior do que o habitual.

(1) Meu apetite não é tão bom como costumava ser.

(2) Meu apetite é muito pior agora.

(3) Absolutamente não tenho mais apetite.

bdi19 \_\_

19. (0) Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.

(1) Perdi mais do que 2 quilos e meio.

(2) Perdi mais do que 5 quilos.

(3) Perdi mais do que 7 quilos.

Eu estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ( ) Sim ( ) Não

bdi20 \_\_

20. (0) Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.

(1) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.

(2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.

(3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

bdi21 \_\_

21. (0) Não notei nenhuma mudança no meu interesse por sexo.

(1) Estou menos interessado por sexo do que costumava.

(2) Estou muito menos interessado por sexo agora.

(3) Perdi completamente o interesse por sexo.

totbdi \_\_ \_\_

**NÃO PREENCHA NESTE LOCAL** ⇒ Total = \_\_ \_\_

❖ Agora vamos falar sobre o uso de algumas substâncias.

22 – Na tua vida, qual (is) dessas substâncias tu já usou? (SOMENTE USO NÃO-MÉDICO)	NÃO	SIM
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1
d.1 crack (pedra)	0	1
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1
j. Outras, Especificar: _____	0	1

23 – Durante os últimos três meses, com que frequência tu utilizou essa (s) substância (s) que mencionou?	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todo dia
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1	2	3	4

qlusoua \_\_

qlusoub \_\_

qlusouc \_\_

qlusoud \_\_

qlusoud1 \_\_

qlusoue \_\_

qlusouf \_\_

qlusoug \_\_

qlusouh \_\_

qlusoui \_\_

qlusouj \_\_

freqa \_\_

freqb \_\_

freqc \_\_

freqd \_\_

freqd1 \_\_

freqe \_\_

freqf \_\_

freqg \_\_

freqh \_\_

freqi \_\_

freqj \_\_



h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

<b>24 – Durante os últimos três meses, com que frequência tiveste um forte desejo ou urgência em consumir a (s) substância (s)? (vezes quase todo dia)</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensalmente</b>	<b>Semanalmente</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1	2	3	4
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

fortdja \_\_

fortdjb \_\_

fortdjc \_\_

fortdjd \_\_

fortdjd1 \_\_

fortdje \_\_

fortdjf \_\_

fortdjg \_\_

fortdjh \_\_

fortdji \_\_

fortdjj \_\_

<b>25 – Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de substância (s) resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensalmente</b>	<b>Semanalmente</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1	2	3	4
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

probsaa \_\_  
probsab \_\_  
probsac \_\_  
probsad \_\_  
probsad1 \_\_  
probsae \_\_  
probsaf \_\_  
probsag \_\_  
probsah \_\_  
probsai \_\_  
probsaj \_\_

<b>26 – Durante os últimos três meses, com que frequência por causa do teu uso de substância (s) tu deixas de fazer coisas que eram normalmente esperadas por ti?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensalmente</b>	<b>Semanalmente</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2	3	4

fazcoia \_\_  
fazcoib \_\_



corda...)			
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouthes...)	0	1	2
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2
d.1 crack (pedra)	0	1	2
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1	2
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2

diparaa \_\_

diparab \_\_

diparac \_\_

diparad \_\_

diparad1 \_\_

diparae \_\_

diparaf \_\_

diparag \_\_

diparah \_\_

diparai \_\_

diparaj \_\_

29 – Alguma vez tu já usaste substância(s) por injeção? (Apenas uso não-médico)	NÃO, nunca	SIM, mas não nos últimos 3 meses	SIM, nos últimos 3 meses
	0	1	2

injeção \_\_

30. Com que idade (em anos) tu experimentaste alguma substância (incluindo álcool e tabaco) pela primeira vez? \_\_ \_\_ anos

31. Que droga tu experimentaste primeiro? (Numere as substâncias a seguir utilizando o número um para a primeira substância experimentada, dois para a segunda e assim por diante)

idadrog \_\_ \_\_

( ) Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda)

drog1 \_\_ \_\_

( ) Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouthes)

drog2 \_\_ \_\_

( ) Maconha (baseado, erva, haxixe)

drog3 \_\_ \_\_

( ) Cocaína (pó, branquinha, nuvem)

drog4 \_\_ \_\_

( ) Crack (pedra)

drog5 \_\_ \_\_

( ) Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites)

- |                                                                                                     |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ( ) Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina) | drog6 __ __  |
| ( ) Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepan, lorax, dienpax, rohypnol)      | drog7 __ __  |
| ( ) Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos)                                  | drog8 __ __  |
| ( ) Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína)                                                  | drog9 __ __  |
|                                                                                                     | drog10 __ __ |

❖ **Agora vamos falar sobre sexualidade.**

32. Tu já tiveste relações sexuais? (SE NÃO tiveste relação sexual passe para a pergunta 42)

- |         |            |
|---------|------------|
| (0) não | relacao __ |
| (1) sim |            |

33. Que idade tinhas na tua primeira relação sexual? \_\_ \_\_ anos

idadere \_\_ \_\_

34. Quando foi a última vez que tu tiveste relação sexual?

- |                          |             |
|--------------------------|-------------|
| (1) há menos de 1 semana | ultimare __ |
| (2) de 2 a 4 semanas     |             |
| (3) de 1 a 2 meses       |             |
| (4) de 3 a 4 meses       |             |
| (5) mais de 5 meses      |             |

35. Tu usaste camisinha na última relação sexual?

- |         |            |
|---------|------------|
| (0) não | camisin __ |
| (1) sim |            |

36. Tu tomaste alguma bebida alcoólica, antes da última relação sexual?

- |         |
|---------|
| (0) não |
| (1) sim |

37. Tu tens um parceiro(a) fixo(a)?

(0) *não*

(1) *sim*

sexobb \_\_

38. Com quantas pessoas tu tiveste relações sexuais, nos últimos 12 meses? \_\_ \_\_ *pessoas*

parceiro \_\_

39. Nas últimas três vezes que tiveste relação sexual, em quantas vezes tu ou teu parceiro (a), usou camisinha?

(0) *nenhuma vez*

(1) *1 vez*

(2) *2 vezes*

(3) *3 vezes*

pesrel \_\_ \_\_

camisi3 \_\_

40. Estás usando algum método para evitar filhos? Qual?

a) *pílula* (0) *não* (1) *sim*

b) *camisinha* (0) *não* (1) *sim*

c) *tabelinha* (0) *não* (1) *sim*

d) *coito interrompido (tirar fora)* (0) *não* (1) *sim*

e) *geléia* (0) *não* (1) *sim*

f) *diafragma* (0) *não* (1) *sim*

g) *DIU* (0) *não* (1) *sim*

h) *outro. Qual?* \_\_\_\_\_

pipula \_\_

camisi \_\_

tabeli \_\_

coito \_\_

geléia \_\_

diafrag \_\_

diu \_\_

metout \_\_

41. Quantas vezes tu já ficaste ou fizeste alguém ficar grávida?

(1) *nenhuma*

(2) *1 vez*

(3) *2 vezes ou mais*

(4) *não tenho certeza*

vezgravi \_\_

42. Alguma vez tu já foste forçado (a) fisicamente a ter relação sexual?

(0) não

(1) sim

forcsexo \_\_

❖ **Agora vamos falar sobre tuas crenças:**

43. O quanto concordas ou discordas de cada uma das afirmações abaixo?

	Concordo fortemente				Discordo fortemente
É importante para mim, dedicar meu tempo a reflexões e meditações privadas	1	2	3	4	5
Eu me esforço bastante para viver minha vida de acordo com minhas crenças religiosas	1	2	3	4	5
As orações que faço ou pensamentos espirituais que digo quando estou só, são tão importantes para mim quanto os mesmos realizados nos serviços ou assembléias espirituais que freqüento	1	2	3	4	5
Eu gosto de ler sobre minha espiritualidade e/ou minha religião	1	2	3	4	5
A espiritualidade ajuda-me a manter uma vida equilibrada e estável, e é tão firme para mim como minha cidadania, amizades e outros grupos a que pertenço	1	2	3	4	5
Minha maneira de viver como um todo é baseada em minha espiritualidade	1	2	3	4	5

cren1 \_\_

cren2 \_\_

cren3 \_\_

cren4 \_\_

cren5 \_\_

❖ **As seguintes questões só devem ser respondidas se tu fores do sexo MASCULINO.**

cren6 \_\_

❖ **Caso sejas do sexo FEMININO, agradecemos pela tua colaboração em responder**

nosso questionário. OBRIGADA!!

44. Com que idade tu ejaculaste (“esporreou”) pela primeira vez? \_\_ \_\_ anos

45. Nas últimas 4 semanas, com que frequência tu foste capaz de ter ereções durante uma atividade sexual?

(0) *quase sempre ou sempre*

(1) *a maioria das vezes (muito mais do que a metade das vezes)*

(2) *algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)*

(3) *quase nunca ou nunca*

(4) *não tenho atividade sexual*

idadeja \_\_ \_\_

ief1 \_\_

46. Nas últimas 4 semanas, quando tu tiveste ereções com estimulação sexual, com que frequência tuas ereções permaneceram o suficiente para a penetração?

(0) *quase sempre ou sempre*

(1) *a maioria das vezes (muito mais do que a metade das vezes)*

(2) *algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)*

(3) *quase nunca ou nunca*

(4) *não tenho atividade sexual*

ief2 \_\_

47. Nas últimas 4 semanas, quando tu tentaste ter relação sexual, com que frequência foste capaz de penetrar (entrar) na tua parceira(o)?

(0) *quase sempre ou sempre*

(1) *a maioria das vezes (muito mais do que a metade das vezes)*

(2) *algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)*

(3) *quase nunca ou nunca*

(4) *não tenho atividade sexual*

ief3 \_\_

48. Nas últimas 4 semanas, durante a relação sexual, com que frequência foste capaz de manter tua ereção após teres penetrado (entrado) na tua parceira(o)?



(0) quase sempre ou sempre

(1) a maioria das vezes (muito mais do que a metade das vezes)

(2) algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)

(3) quase nunca ou nunca

(4) não tenho atividade sexual

iief4 \_\_

49. Nas últimas 4 semanas, durante a relação sexual, o quanto foi difícil para ti manter tua ereção até o fim da relação?

(0) sem dificuldade

(1) pouco difícil

(2) difícil

(3) muito difícil

(4) extremamente difícil

(5) não tentei ter relação sexual

iief5 \_\_

50. Nas últimas 4 semanas, durante a relação sexual, utilizaste algum tipo de estimulante para ereção como Viagra ou Cialis?

(0) não

(1) sim, algumas vezes

(2) sim, todas as vezes

estim \_\_

❖ **Agradecemos pela tua colaboração em responder nosso questionário. OBRIGADA!!**

**Não preencha neste local**

Encaminhamento: (0) não

(1) sim, Clínica Psicológica

(2) sim, Campus da Saúde

Observação: \_\_\_\_\_

encam \_\_\_\_

## ANEXO 2 – Questionário de Pesquisa

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**  
**Serviço de Psiquiatria**  
 Programa de Tratamento do Transtorno de Humor Bipolar  
 Laboratório de Psiquiatria Experimental

Protocolo n°

**Data do preenchimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Entrevistador:** \_\_\_\_\_

**Número Prontuário Cruz Vermelha:** \_\_\_\_\_

### 1. Identificação

2. Nome Completo: \_\_\_\_\_

2.1 Nome da mãe: \_\_\_\_\_

3. Sexo:      1- masculino              2- feminino

4. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

5. Idade: \_\_\_\_\_ anos

6. Etnia:      1- branco              2- não-branco

7. Escolaridade: \_\_\_\_\_

8. Situação Conjugal:      1- solteiro              2- casado ou companheiro fixo

3- separado ou divorciado              4- viúvo

9. Ocupação:      1- estudante

2- com ocupação (remunerada): \_\_\_\_\_

3- sem ocupação (não aposentado)              4- dona de casa

5- em auxílio-doença              6- aposentado por invalidez

7- aposentado por tempo serviço

10. Endereço : \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Telefone para contato: 1- \_\_\_\_\_

2 - \_\_\_\_\_

Pessoas que moram na casa? ( ) Cônjuge ( ) Filhos – Idades

( ) Outros

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

11. Peso atual (medido): \_\_\_\_\_ Kg Altura (medida): \_\_\_\_\_ m

IMC: \_\_\_\_\_ [Peso ÷ (altura)<sup>2</sup>]

## 12. USO DE DROGAS

	USO ATUAL OU PASSADO (2 anos sem uso)? A/P	IDADE/ INÍCIO	TEMPO DE USO (meses)	QUANTAS VEZES ESTEVE ABSTINENTE?	TEMPO TOTAL DE ABSTINÊNCIA	ÚLTIMO USO (DIAS)	IDADE/ TERMINO	FREQUÊNCIA Uso no passado *	FREQUÊNCIA De uso atual*	QUANTIDADE (média por uso)	DIAGNÓSTICO **
Tabaco								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Álcool								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Maconha								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Cocaína Injetável Inalada								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Crack								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		

Inalantes								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Anfetaminas								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Alucinógeno								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Benzodiazepínicos								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		
Opióides								DD( ) SE ( ) EV ( )	DD( ) SE ( ) EV ( )		

\*Legenda: DD – diariamente; SE – semanal; EV- eventualmente

\*\*Legenda: US- uso de substância; DS- dependência de substância; AS- abuso de substância; ABS- abstinência de substância

## 13. Diagnósticos psiquiátricos:

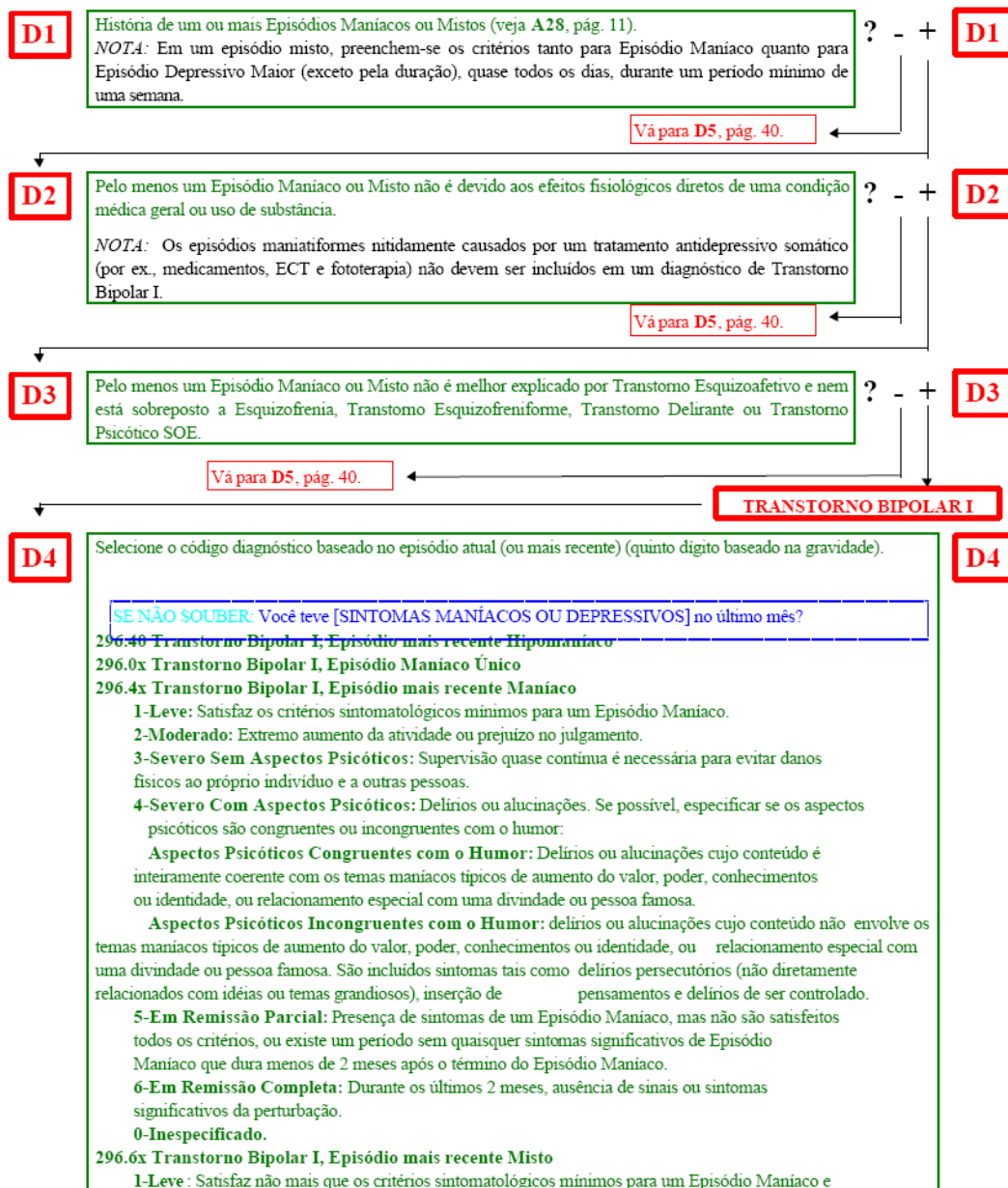
First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW  
SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS  
D. TRANSTORNOS DE HUMOR

## D. TRANSTORNOS DE HUMOR

Se nunca houve quaisquer sintomas de humor clinicamente significativos, vá para **Módulo E**, pág. 44.

## CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I



(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

40

um Episódio Depressivo.

**2-Moderado:** Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "severo".

**3-Severo Sem Aspectos Psicóticos:** Supervisão quase contínua é necessária para evitar danos físicos ao próprio indivíduo e a outras pessoas.

**4-Severo com Aspectos Psicóticos:** Delírios ou alucinações. Se possível, especificar se os aspectos psicóticos são congruentes ou incongruentes com o humor:

**Aspectos Psicóticos Congruentes com o Humor:** Delírios ou alucinações cujo conteúdo é inteiramente coerente com os temas maníacos ou depressivos típicos.

**Aspectos Psicóticos Incongruentes com o Humor:** Delírios ou alucinações cujo conteúdo não envolve os temas maníacos ou depressivos típicos. São incluídos sintomas tais como delírios persecutórios (não diretamente relacionados aos temas grandiosos ou depressivos), inserção de pensamentos, irradiação de pensamentos e delírios de ser controlado.

**5-Em Remissão Parcial:** Presença de sintomas de um Episódio Misto, mas não são satisfeitos todos os critérios, ou existe um período sem quaisquer sintomas significativos de um Episódio Misto que dura menos de 2 meses após o término do Episódio Misto.

**7-Em Remissão Completa:** Durante os últimos 2 meses, ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação.

**8-Inespecificado.**

#### 296.5x Transtorno Bipolar I, Episódio mais recente Depressivo

**1-Leve:** Poucos sintomas (se existem) excedendo aqueles exigidos para o diagnóstico, e os sintomas resultam apenas em pequeno prejuízo no funcionamento ocupacional, em atividades sociais habituais ou relacionamentos com outros.

**2-Moderado:** Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "severo".

**3-Severo Sem Aspectos Psicóticos:** Diversos sintomas excedendo aqueles necessários para fazer o diagnóstico e os sintomas interferem acentuadamente no funcionamento ocupacional, em atividades habituais ou relacionamentos com outros.

**4-Severo com Aspectos Psicóticos:** Delírios ou alucinações. Se possível, especificar se os aspectos psicóticos são congruentes ou incongruentes com o humor.

**Aspectos Psicóticos Congruentes com o Humor:** Delírios ou alucinações cujo conteúdo é inteiramente coerente com os temas depressivos típicos de inadequação pessoal, culpa, doença, morte, nihilismo ou punição merecida.

**Aspectos Psicóticos Incongruentes com o Humor:** Delírios ou alucinações cujo conteúdo não envolve os temas depressivos típicos de inadequação pessoal, culpa, doença, morte, nihilismo ou punição merecida. Estão incluídos sintomas tais como delírios persecutórios (não diretamente relacionados aos temas depressivos), inserção de pensamentos, irradiação de pensamentos e delírios de controle.

**5-Em Remissão Parcial:** Presença de sintomas de um Episódio Depressivo Maior, porém não são satisfeitos todos os critérios ou existe um período sem quaisquer sintomas significativos de Episódio Depressivo Maior que dura menos um Episódio Depressivo Maior. (Se o Episódio Depressivo Maior esteve sobreposto a um Transtorno Distímico, o diagnóstico isolado de Transtorno Distímico é dado apenas quando não mais são satisfeitos todos os critérios para um Episódio Depressivo Maior.)

**7-Em Remissão Completa:** Durante os últimos 2 meses, ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação.

**8-Inespecificado.**

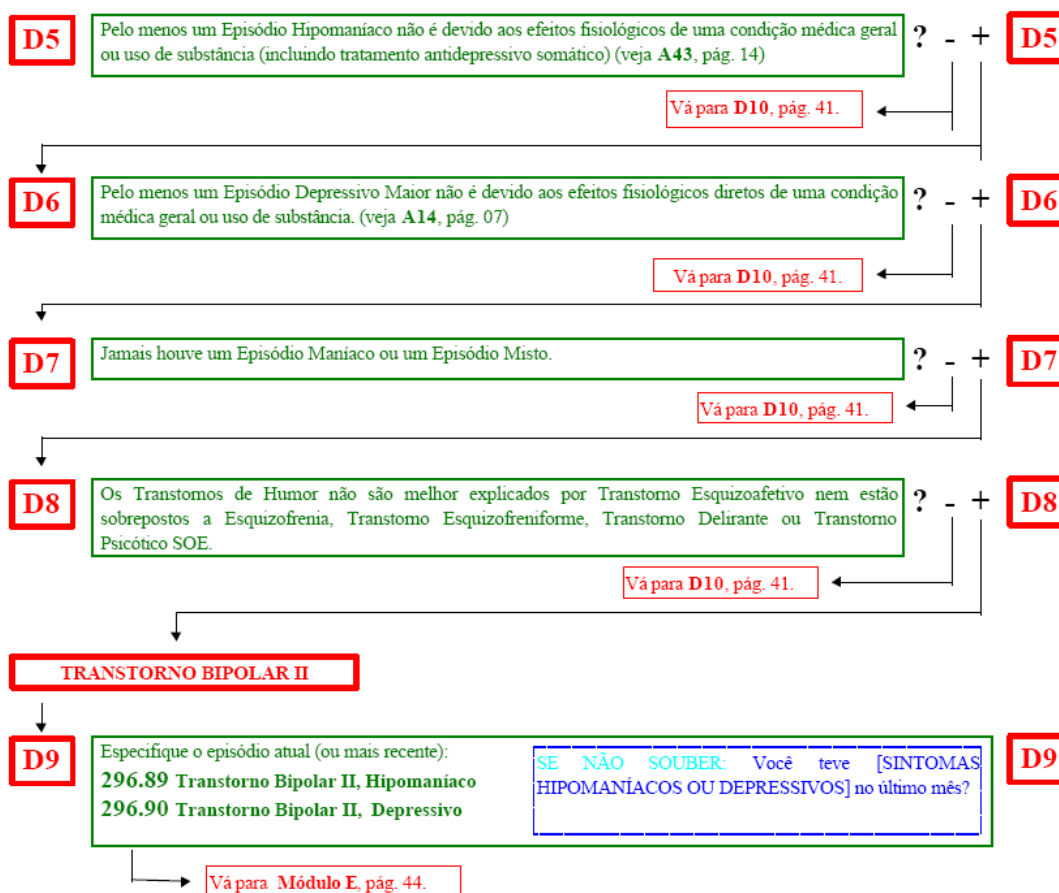
**296.7 Transtorno Bipolar I, Episódio mais recente Não Especificado** (os critérios, exceto pela duração, são atualmente [ou foram mais recentemente] satisfeitos para um Episódio Maníaco, Episódio Hipomaniaco, Episódio Misto ou Episódio Depressivo Maior.

Vá para Módulo E, pág. 44.

## CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

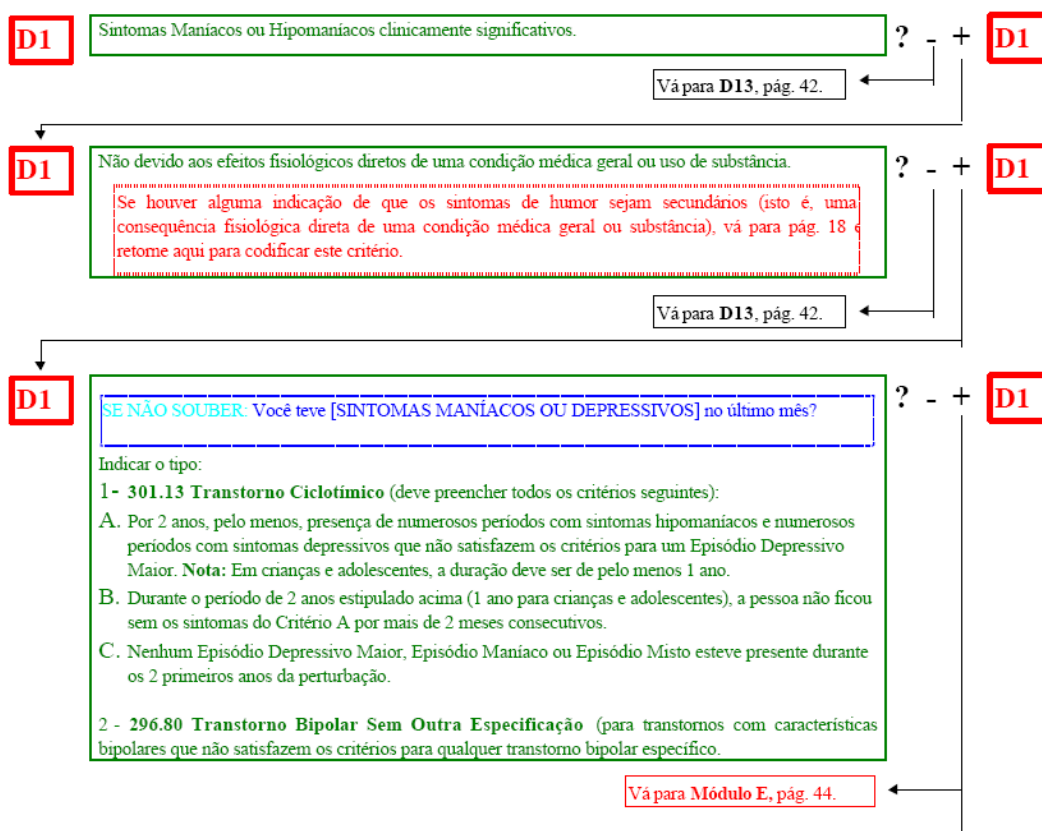
(?): Informação Inadequada    (-): Ausente (ou sub-limiar)    (+): Presente





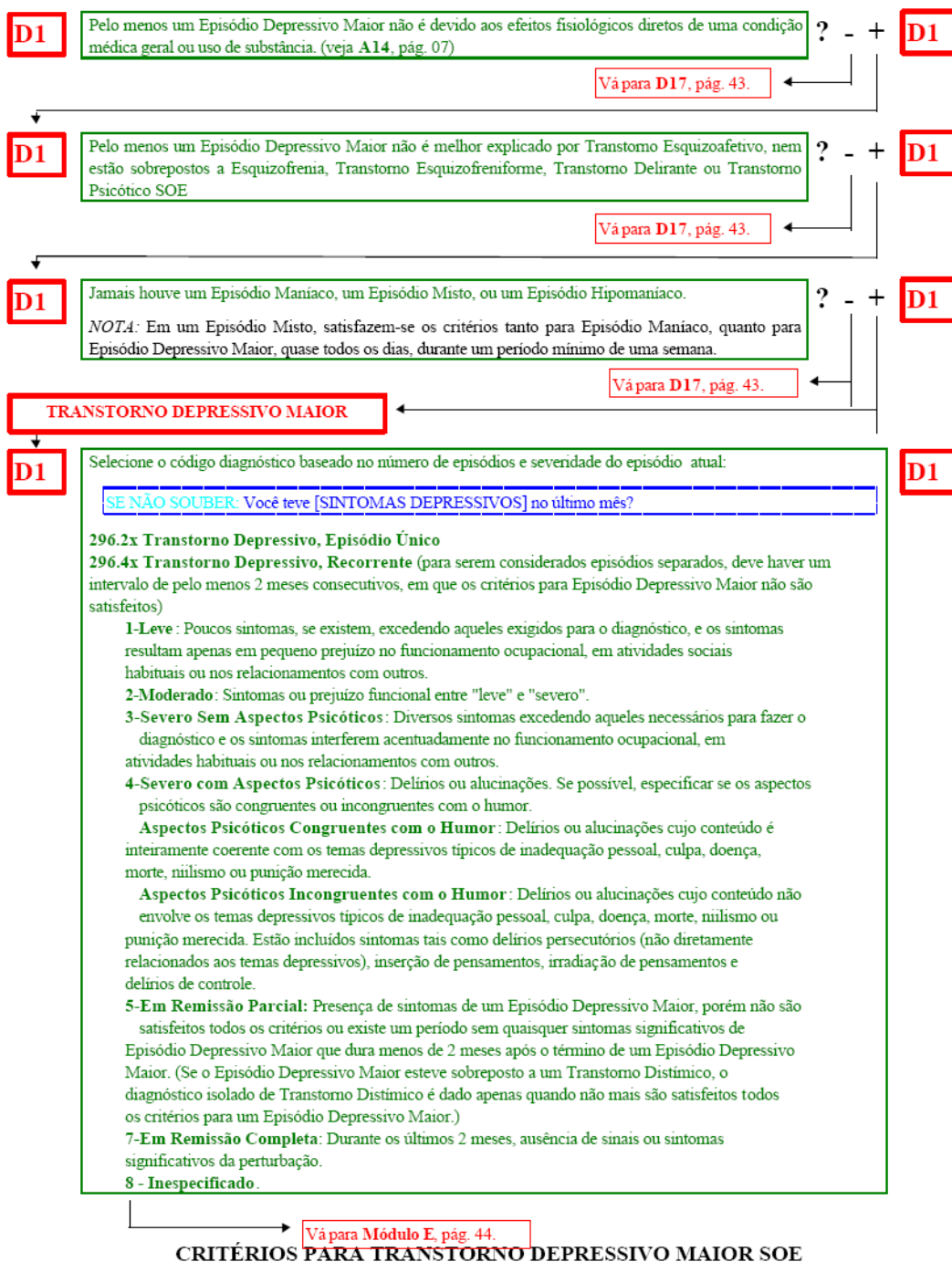
## CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente



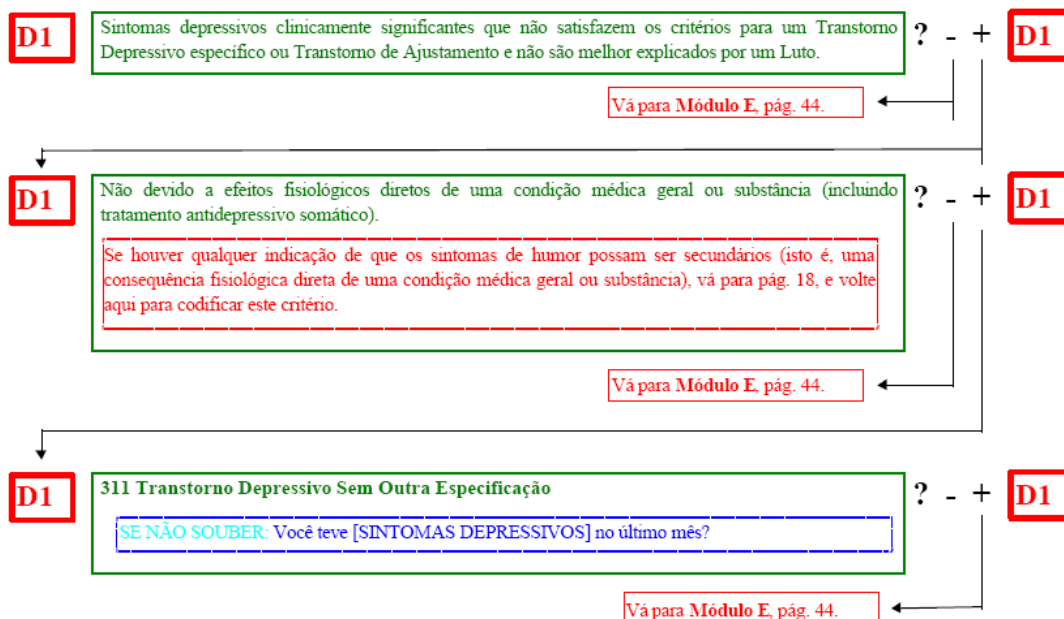
## CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

(?): Informação Inadequada    (-): Ausente (ou sub-limiar)    (+): Presente



First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW  
SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS  
D. TRANSTORNOS DE HUMOR



(?): Informação Inadequada    (-): Ausente (ou sub-limiar)    (+): Presente

Diagnóstico principal de transtorno de humor pelo SCID:

---

Demais doenças Psiquiátricas:

1. Doença 1: \_\_\_\_\_

2. Doença 2: \_\_\_\_\_

3. Doença 3: \_\_\_\_\_

4. Doença 4: \_\_\_\_\_

5. Doença 5: \_\_\_\_\_

14. Usa medicação psiquiátrica no momento? ( ) Sim (15.1) ( ) Não (15.2)

15.1) Se sim:

Medicação	Dose	Tempo de uso (meses)
-----------	------	----------------------

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

15.2) Se não,

Drug free ( ) Há quanto tempo parou as medicações: \_\_\_\_\_(em meses)

16. Idade em que usou medicação psiquiátrica pela 1ª vez: \_\_\_\_\_

17. Presença psicose:

( ) No passado: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não

( ) Atual: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não

19. Hospitalizações Psiquiátricas: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não Se sim, quantas:

\_\_\_\_\_

20. Idade na 1ª hospitalização psiquiátrica: \_\_\_\_\_ anos

21. Tentativa de suicídio: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não

Se sim, número: \_\_\_\_\_vezes

Tipo tentativa: 1- arma fogo 2- enforcamento 3-cortar pulsos 4-

medicação

22. Tabagismo Passado: 1- sim 2- não Se sim, tempo uso: \_\_\_\_\_ anos

23. Tabagismo Atual: 1 – sim 2 - não Se sim, maior n° cigarros/dia: \_\_\_\_\_

24. N° familiares de 1° grau acometidos por doenças psiquiátricas: \_\_\_\_\_ membros

25. N° familiares de 1° grau usuários de drogas: \_\_\_\_\_ membros. Qual droga? \_\_\_\_\_

26. N° familiares de 1° grau usuários de álcool: \_\_\_\_\_ membros.

#### 27 HISTÓRICO FAMILIAR

	MÃE	PAI	AVÓS - Paternos	AVÓS - Maternos	TIOS - Paternos	TIOS - Maternos	IRMÃOS	NÃO
Dependência de álcool								
Abuso de drogas								
Transtorno Psiquiátrico								
Número total de familiares								

OBS.:

---



---



---

28. Há doença clínica (atual)?

( ) Sim

Se sim, Liste aquelas diagnosticadas por um médico:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

( ) Não

29. Medicamentos em uso por patologias clínicas:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_