

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

PSIQUIATRIA

TESE DE DOUTORADO

ESTUDO SOBRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E BIOMARCADORES EM
ADOLESCENTES INTERNADOS POR USO DE CRACK.

Thiago Gatti Pianca

Orientador: Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Co-orientadora: Dra. Cláudia Maciel Szobot

À minha esposa Roberta, meu amor de sempre

À minha filha Luísa, meu mais novo amor

Ao meu orientador, Luis Augusto Rohde, por ter me oportunizado a iniciação na ciência e me conduzido até este momento através de suas atitudes e exemplos.

À minha co-orientadora, pela ajuda, dedicação e parceria nesse e noutros projetos ao longo destes últimos anos.

À banca, Prof. Dr. Maurício Kunz, Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira, Dr. Carlos Renato Moreira Maia, e Dr^a Lisia von Diemen, pela honra de tê-los avaliando meu trabalho.

Ao Ronaldo Rosa, pela grande parceria na coleta destes dados, sem a qual este trabalho não seria possível.

À Patricia, Rafaela, Mariana, Ana Paula e ao Pedro, assistentes de pesquisa que fizeram as engrenagens desta pesquisa rodar.

Ao Flávio Pechansky, por sempre ter me aberto portas no trabalho com a Dependência Química.

Aos colegas do Serviço de Psiquiatria de Adição e do CPAD, pelo apoio neste grande projeto de pesquisa.

Aos meus mestres e colegas do Serviço de Psiquiatria da Infância, Ana Margareth, Olga, Lucrécia, Marcelo, Christian, Silzá, Victor, David, e Thiago Rocha, grupo do qual tenho orgulho de fazer parte.

Às incansáveis secretárias Clarissa Paim e Cleide Bittencourt, pelo suporte fundamental para a pesquisa.

Ao meu irmão Eduardo, por ser meu grande amigo com o qual posso contar.

Aos meus pais, Rosaura e José Antônio, por sempre terem me apoiado e me ensinado o caminho do amor e da dedicação à família.

À minha esposa Roberta, pela parceria, pelo apoio e pelo carinho com os quais sempre pude contar, e sem os quais nada poderia alcançar.

À minha filha Luísa, que nada sabe desses assuntos mas tudo entende, e que sem saber, entendia que o pai precisava trabalhar.

Aos pacientes, que são os que sofrem e que justificam a pesquisa.

If it makes you happy

It can't be that bad

If it makes you happy

Then why the hell are you so sad?¹

Sheryl Crow (1962-) *If it makes you happy*, (1996) Album: Sheryl Crow.

¹ [Se isso te faz feliz / Não pode ser tão ruim / Se isso te faz feliz / Então por que diabos você está tão triste?]

SUMÁRIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Adolescência e vulnerabilidade à substâncias de abuso.	16
2.1.1 A adolescência.....	16
2.1.2. Aspectos gerais do uso de substâncias psicoativas na adolescência.	18
2.2 CRACK E ADOLESCÊNCIA	27
2.2.1 O que é o <i>crack</i> ?.....	27
2.2.2 Farmacologia do crack.....	29
2.2.3 Estudos sobre o <i>crack</i> na adolescência.....	32
2.2.4. Biomarcadores relacionados ao uso de cocaína e <i>crack</i>	34
2.2.5. Biomarcadores utilizados em relação a cocaína	35
2.2.6. Estresse oxidativo e cocaína: TBARS	36
2.2.7. BDNF	38
2.2.8. Interleucinas 6 e 10.....	42
3. JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO	Erro! Indicador não definido.
4. OBJETIVOS GERAIS.....	45
4.1. Objetivos gerais do artigo 1:	45
4.2. Objetivo geral do Artigo 2:.....	45
4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
4.3.1. Objetivos específicos Artigo 1:.....	46
4.3.1. Objetivos específicos Artigo 2.....	46
5. HIPÓTESES.....	48
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	49
7. REFERÊNCIAS.....	50

8. ARTIGO PRINCIPAL 1.....	59
9. ARTIGO PRINCIPAL 2.....	87
Lowercase letter identify significant diferences.	114
ANEXOS	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADHD – Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade

AFU – Idade de primeiro uso de substâncias

BDNF – Fator de Crescimento Derivado do Cérebro

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior

CART - *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*

CCQ-b – *Cocaine Craving Questionnaire, brief version*

CD – Transtorno de Conduta

CID-10 – Classificação Internacional das Doenças, 10ª edição

DAT –Transportador de Dopamina

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição

DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição com texto revisado

FAPERGS – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

FDA – *Federal Drug Agency*

FIPE – Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos

GDNF – Fator de Crescimento Derivado da Glia

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-10 - Interleucina 10

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IL1 β – Interleucina 1 Beta

K-SADS-PL – *Kiddie- Schedule for Schizophrenia and Affective Disorders –Present and Lifetime version*

MD – *Medical Doctor*

MsC – *Master of Science*

NGF – *Nerve Growth Factor*

NT-3 – *Neurotrofina 3*

OCD – *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*

ODD – *Transtorno Opositor Desafiante*

OMS – *Organização Mundial de Saúde*

PCC – *Protein Carbonyl content*

PhD- *Philosophical Doctor*

PNPD – *Programa Nacional de Pós-Doutorado*

POA – *Porto Alegre*

PTSD – *Transtorno do Estresse Pós-Traumático*

RM – *Ressonância Magnética*

RS – *Rio Grande do Sul*

SD – *Desvio-padrão*

SENAD – *Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas*

SPA – *Substâncias Psicoativas*

SUD – *Transtornos por uso de Substância*

T-ASI – *Teen Addiction Severity Index*

TBARS - *Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico*

TCLE – *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TRAP - *Total Reactive Antioxidant Potential*

UDS – Triagem de urina para drogas

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

ULBRA – Universidade Luterana do Brasil

UNODC – Escritório das Nações Unidas para Drogas e Crime

VTA – Área Tegumentar Ventral

RESUMO

A presente tese aborda o tema da dependência de *crack* na adolescência, assunto de grande relevância clínica devido à gravidade dos pacientes e à dificuldade em realizar tratamentos eficazes. Ambos os estudos apresentados foram feitos a partir de uma amostra de 90 adolescentes, de 12 a 18 anos incompletos, internados por problemas relacionados ao uso de *crack* em duas enfermarias na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. A amostra consecutiva foi coletada de Maio de 2011 a Novembro de 2012. Também foi coletada uma amostra controle de 81 adolescentes sem uso de drogas, provenientes de um bairro de baixa-renda na região metropolitana de Porto Alegre. Como resultados do primeiro estudo, observou-se que os adolescentes internados por uso de *crack* apresentaram idade média de 15,6 anos (DP=1,4), e a maioria (85,5%) era do sexo masculino. Todos os pacientes haviam utilizado alguma outra substância psicoativa antes de iniciar o uso de *crack*: 61,4% tabaco (idade média do primeiro uso 11,6 anos), 44,3% álcool (idade média do primeiro uso 12,4 anos), e 54,5% maconha (idade média do primeiro uso 12,15 anos). A idade média de início do *crack* foi aos 13,4 anos. Apresentaram alta taxa de comorbidades psiquiátricas, com 81,8% dos pacientes com o diagnóstico de Transtorno de Conduta, 52,3% com Transtorno Opositor Desafiante e 44,3% apresentando Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (todas essas com $p < 0,001$ em relação aos controles). Evidenciamos consequências graves do uso de drogas em todas as áreas da vida (como altos escores de comprometimento nas áreas de uso de substâncias, escola, família e psiquiátrica do questionário *Teen Addiction Severity Index – T-ASI*). O tempo médio decorrido entre o início de uso de drogas e o início de uso de *crack* foi de 2,53 anos (DP=1,96). Através do modelos de regressão de Cox, encontramos os seguintes preditores de progressão precoce ao uso de *crack*: idade de início de uso de qualquer substância e idade no momento da internação. Dando continuidade ao tema desta tese, o segundo artigo abordou os níveis de quatro potenciais biomarcadores para o uso de *crack* na adolescência. São eles: o Fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF), as interleucinas 6 e 10 (IL-6 e IL-10), e as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Foram medidos, na mesma amostra de pacientes do primeiro estudo, em dois momentos: no dia seguinte à internação e no momento da alta. Também foram medidos em controles. As análises

foram controladas para possíveis confundidores. Encontrou-se níveis significativamente mais baixos de BDNF entre os pacientes (16,61; DP=2,06), em relação aos controles (25,12; DP=175) ($p < .001$). Os níveis de TBARS estavam significativamente elevados entre os pacientes (25,07; DP=21,83), em relação aos controles (16,46; DP=23,25) ($p = 0,005$). Os níveis de IL-6 estavam significativamente elevados entre os pacientes (577,34; DP=156,11) em relação aos controles (151,91; DP=64,7) ($p = 0,027$). Os níveis de IL-10 estavam significativamente elevados entre os pacientes (383,86; DP= 97,24), em relação aos controles (109,89; DP=40,89) ($p = 0,025$). Concluiu-se que adolescentes internados por uso de *crack* apresentam problemas em diversas áreas da vida, altas taxas de comorbidade e alterações em biomarcadores específicos relacionados com inflamação e estresse oxidativo. Sugere-se que esta população necessita cuidados especiais para evitar comprometimentos maiores.

Palavras-chave: cocaína, *crack*, adolescência, dependência química, comorbidades, início precoce, citocinas, BDNF, estresse oxidativo.

ABSTRACT

This thesis is about crack-cocaine dependence in adolescence, a subject that is of high clinical interest due to the severity of the clinical presentation of those patient and the challenge of providing effective treatment. Both studies presented were conducted with a sample of 90 adolescents, from 12 to 18 years age, of both sexes, who had been admitted for problems related to crack-cocaine use in two inpatient treatment units for adolescents. In the city of Porto Alegre, south of Brazil. This consecutive sample was collected from May 2011 to November 2012. A control sample of drug-naïve adolescents has been recruited in a low income neighborhood. As results of this first study, it was observed that adolescents admitted for crack-cocaine use had a mean 15.6 years of age, and most of them (85.5%) were male.

All patients had used at least one other psychoactive substance before initiating crack-cocaine use: 61.4% had used tobacco (mean age of first use=11.6 years), 44.3% had used alcohol (mean age of first use=12.4 years), and 54.5% had used cannabis (mean age of first use = 12.15 years). Mean age of crack-cocaine initiation was 13.4 years. Patients had high rates of comorbid conditions, with 81.8% of patients having a lifetime diagnosis of Conduct Disorder, 52.3% with Oppositional Defiant Disorder, and 44.3% with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. All the comorbid conditions found were more prevalent in the patients group than in controls. The T-ASI interview showed severe consequences of crack-cocaine abuse in all life areas. Mean time from first substance use to first use of crack cocaine was 2.5 years. By using Cox regression models, we found that predictors to early crack-cocaine initiation were: age of first substance use and current age. The second study is about four potential biomarkers of crack-cocaine use in adolescence. They are the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), the interleukins 6 and 10 (IL-6 and IL-10), and Thiobarbituric acid reactive substance (TBARS). They were measured in peripheral blood, in the same sample of patients from the first study, at two moments: the day after admittance and in the day of discharge from the unit. They were also measured in controls. They were compared using Generalized Estimating Equations, and analyses were controlled by possible confounders. BDNF levels were lower in patients than in controls. TBARS levels were higher in patients than in controls. IL-6 was higher in patients than in controls. IL-10 was higher in patients than in controls. In conclusion, adolescents that are admitted to inpatient units for crack-cocaine-related problems show high degree of

impairment in multiple life areas, high rates of comorbid conditions and alterations in biomarkers related to inflammation and oxidative stress. It is suggested that this population need special care to prevent further impairments.

Keywords: crack cocaine, adolescence, substance abuse, substance initiation, BDNF, cytokines, oxidative stress.

1. INTRODUÇÃO

Este projeto faz parte de um projeto maior do Programa Nacional de Pós-Doutorado (PNPD) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), sobre o *crack* nas diferentes etapas do ciclo vital. A presente tese aborda o uso do *crack* durante a adolescência. O uso do *crack* por adolescentes é um grave problema de saúde pública no Brasil e em diversas partes do mundo. A prevalência de uso experimental de *crack* entre estudantes de escolas públicas no Brasil é de 1,2%, sendo que 0,4% fizeram uso no último mês (Nardi, Cunha, Bizarro, & Dell’Aglia, 2012). Já um levantamento epidemiológico (Madruga et al., 2012) encontrou prevalência de uso nos 12 meses que antecederam a pesquisa de 0,5%, com a ressalva que tal estudo não diferenciou entre o uso de cocaína e de *crack*. Apesar de o consumo do *crack* não atingir grande proporção epidemiológica, torna-se um grande problema pela gravidade e rapidez das consequências que seu uso provoca, especialmente em crianças e adolescentes, que ainda encontram-se em desenvolvimento físico e mental. Adolescentes usuários de *crack* normalmente apresentam uma série de problemas de saúde relacionados ao uso dessa e de outras substâncias e ao estilo de vida a elas relacionado: a má alimentação, a moradia precária ou mesmo na rua, as péssimas condições de higiene, a violência e os abusos físico e sexual. Todos estes fatores acabam resultando em estados crônicos de anemia, baixa imunidade, lesões físicas e alterações emocionais diversas (Bessa, 2012). O uso de *crack* é uma grande causa de internação psiquiátrica entre adolescentes e, entre os adolescentes internados por este motivo, é frequente a prática de atos ilícitos e a evasão escolar (Mombelli, Marcon, & Costa, 2010).

O *crack*, sendo um derivado da cocaína que é fumado, se caracteriza por apresentar um padrão de dependência grave e de rápida instalação. As consequências físicas, psicológicas e sociais de seu uso já foram estudadas em populações adultas. Usuários de *crack* apresentam altos índices de mortalidade, geralmente por causas violentas ou, quando por causas naturais, frequentemente associadas a consequências de infecção pelo HIV (Andréa C. Dias et al., 2011; Andréa Costa Dias, Vieira, Gomes, Araújo, & Laranjeira, 2011).

Inicialmente, faz-se uma breve revisão sobre a adolescência e a relação desta com o uso de drogas em geral. A seguir, revisa-se sobre o *crack* propriamente dito, e o conhecimento atual sobre seu uso na adolescência. Por fim, revisa-se sobre os possíveis biomarcadores do uso de *crack* em adolescentes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A presente tese aborda o uso do *crack* em adolescentes por múltiplos enfoques, o que se reflete na forma em que a revisão da literatura está dividida. Ressalta-se que, por serem escassas as publicações específicas sobre o uso do *crack*, em muitos momentos são referenciados estudos sobre o uso da cocaína, que é a droga com a qual guarda maiores semelhanças, como será explicado a seguir (Item 3).

2.1 Adolescência e vulnerabilidade à substâncias de abuso.

Os jovens estão em uma condição como uma intoxicação permanente, porque a juventude é doce e eles estão crescendo

Aristoteles (384 AC- 322 AC), Ética a Nicômaco

2.1.1 A adolescência

Entende-se por adolescência o período compreendido entre a infância e a idade adulta. Apesar dessa definição em relação a suas fronteiras, os limites precisos de idade que a delimitam não são um consenso. A OMS define este período como entre os 10 e os 19 anos de idade (World Health Organization, 2015). No Brasil, é definida pelo Estatuto da Criança e Adolescente como sendo dos 12 aos 18 anos de idade (Ministério Público do Estado do Rio Grande do Sul, 2015). O Ministério da Saúde e a Sociedade Brasileira de Pediatria definem a adolescência como o período entre 10 e 20 anos de idade incompletos (Pimentel & Campos Junior, 2006).

A adolescência é um período caracterizado por ser uma fase de transição, em que há oportunidade de intenso desenvolvimento não só em termos de dimensões físicas, mas também em competências cognitivas e sociais, autonomia, autoestima e intimidade (Papalia, Olds, & Feldman, 2009). Entretanto, há também grandes riscos. Em geral, os índices de mortalidade na adolescência são baixos quando comparados com outros períodos etários, porém são significativos, assim como os índices de morbidade. As maiores causas de morbidade, na faixa etária dos 14-19 anos, incluem

acidentes de trânsito, Transtorno Depressivo Unipolar, violência auto e heterodirigida e consequências do uso de álcool e outras drogas (World Health Organization, 2015). Em relação ao uso de substâncias psicoativas, essa é a maior causa de morbidade em adolescentes do sexo masculino entre 15-19 anos em países desenvolvidos. Nesse mesmo grupo, figura como uma das cinco maiores causas de morbidade entre adolescentes nas Américas e na Europa (World Health Organization, 2015).

Existem razões relacionadas ao neurodesenvolvimento para explicar a incidência aumentada dessa morbimortalidade na adolescência. O cérebro adolescente está em pleno desenvolvimento, num processo de amadurecimento realizado através de poda neuronal. Achados de neuroimagem não só mostram a redução da densidade da matéria cinzenta cerebral relacionada com a poda neuronal, como também que tal processo não se dá de maneira uniforme em todo o córtex (Gogtay et al., 2004). Tal estudo mostrou, por mapeamento cerebral através de ressonância magnética (RM), que (I) as regiões corticais responsáveis por funções associativas de alto nível amadurecem somente após o amadurecimento das regiões de menor nível que serão integradas por estas, como as regiões somatossensoriais e visuais; e (II) áreas filogeneticamente mais antigas amadurecem antes das mais novas (isto é, o córtex amadurece mais tarde do que todas as regiões sub-corticais). Em um artigo de revisão, Steinberg (2009) aponta quatro mudanças cerebrais fundamentais na adolescência:

- 1) Redução da matéria cinzenta na região do córtex pré-frontal, no início da adolescência, provavelmente indicando poda neuronal, e relacionado a habilidades básicas de processamento de informações e lógica.
- 2) Aumento da atividade dopaminérgica em regiões paralímbicas e pré-frontais. Há aumento e redistribuição dos receptores de dopamina pós-sinápticos. Como consequência, no início da adolescência a atividade dopaminérgica nestas áreas atinge seu ápice. Isso significa maior sensibilidade aos estímulos de recompensa, levando a maior saliência em situações onde recompensas e custos estão presentes.
- 3) Aumento da substância branca (mielinização) nas regiões pre-frontais, no final da adolescência e início da idade adulta. Essa mielinização tem o propósito de melhorar a comunicação entre diversas sub-regiões pré-frontais, necessárias para as funções corticais de nível superior

(planejamento, avaliação de riscos e benefícios, considerar diversas fontes de informação simultâneas, etc.).

- 4) Proliferação dos tratos axonais entre as regiões corticais e subcorticais, também no final da adolescência. A melhor conectividade entre estas áreas permite a regulação das emoções pelas funções corticais de nível superior.

Pelo exposto, observa-se a existência de um período crítico durante a adolescência, em que há aumento da sensibilidade e da resposta a situações que estimulam o sistema de recompensa cerebral, como o uso de substâncias psicoativas. Já a regulação do comportamento e das emoções, necessária para regular a intensidade e frequência da repetição de tais comportamentos estimulados pelo sistema de recompensa, somente será possível no final da adolescência.

2.1.2. Aspectos gerais do uso de substâncias psicoativas na adolescência.

O uso de substâncias psicoativas na adolescência é bastante comum, tanto no Brasil quanto no resto do mundo. Há grandes variações epidemiológicas para a maioria das substâncias, nos diferentes países. O álcool, que geralmente é a substância mais utilizada, apresenta prevalência de uso na vida entre 14,1% a 84,1% (World Health Organization, 2014), variando amplamente conforme normas culturais e disponibilidade do mesmo. O tabaco é usado por cerca de 10% das meninas e 20% dos meninos, globalmente (World Health Organization, 2015). O uso de derivados da *cannabis* também apresenta grande variação, de 1 a 2% de prevalência na Mongólia a cerca de um terço dos jovens no Canadá e na Suíça (World Health Organization, 2015).

Em relação à cocaína, estima-se que cerca de 17 milhões de pessoas (0,37% em incidência de uso no último ano) tenham utilizado cocaína pelo menos uma vez no ano de 2007. O uso é mais prevalente na América do Norte (1,8%), América do Sul (1,2%), Oceania (1,5%) e Europa Ocidental e Central (1%)(United Nations Office on Drugs and Crime, 2014). Não há dados em escala mundial sobre a prevalência de consumo de *crack*, e mesmo os relatórios de entidades como o UNODC costumam somar as apreensões de *crack* com as de cocaína em outras formas para divulgar

suas estatísticas. Da mesma forma, não há dados em escala mundial sobre a prevalência de Dependência a substâncias específicas, como o *crack*, constituindo uma falha na literatura atual (Degenhardt, 2010).

Nos Estados Unidos, a prevalência de uso de substâncias psicoativas é monitorada anualmente por uma série de levantamentos chamada *Monitoring the Future*. No levantamento de 2014, a prevalência de uso de *crack* entre adolescentes do 12º ano (equivalente ao final do Ensino Médio) foi de 1,8% para uso na vida, 1,1% para uso no último ano e 0,3% para uso no último mês. Já entre os estudantes do 8º ano, estas prevalências foram de 1,2%, 0,7% e 0,3%, respectivamente (Johnston, O'Malley, Miech, Bachman, & Schulenberg, 2015).

Um estudo do European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (ESPAD) (Hibell et al., 2012) combinou os resultados de levantamentos escolares nacionalmente representativos sobre substâncias psicoativas em 36 países da Europa. Encontraram uma prevalência de uso de *crack* em toda a vida de cerca de 2% entre os estudantes destes países. Entretanto, não apresentaram dados sobre prevalência de uso nos 30 dias anteriores.

No Brasil, Carlini et al. (2010), no VI Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas Entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras, observaram que 0,6% desta população já havia utilizado o *crack* ao menos uma vez, sendo que nas escolas da rede pública este índice foi de 0,7%, e nas escolas particulares, de 0,2%, diferença que se mostrou estatisticamente significativa. O uso pesado de substâncias psicoativas, definido como uso por vinte ou mais vezes nos trinta dias anteriores ao levantamento, teve prevalência de 0,1% no conjunto total de escolas do país. A idade média do início de uso foi de 14,8 anos (IC: 14,1-15,4). Este resultado foi replicado uma pesquisa do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2012), também com alunos de 9º ano, que mostrou prevalência de uso de *crack* de 0,5% nos 30 dias anteriores a pesquisa. Em outro estudo, este de prevalência de base populacional, Madruga et al. (2012) estimaram uso na vida de *crack*, entre os adolescentes brasileiros de 14 a 19 anos, de 0,5% em toda a vida, prevalência que está de acordo com outros estudos epidemiológicos. A baixa prevalência de *crack* mostrada pelo estudo, entretanto, é passível de discussão, já que os usuários de *crack* precisariam

estar matriculados e presentes em sala de aula no dia da coleta de dados. Ao menos quando se apresentam para tratamento, adolescentes usuários de *crack*, em sua maioria, já evadiram da escola (Mombelli et al., 2010; Scivoletto, Henriques Júnior, & Andrade, 1997). O uso regular dessa substância parece não permitir o convívio em um ambiente de ensino, estando os dados provavelmente subestimados. A avaliação do número de dependentes de *crack* na população brasileira ainda demanda métodos de aferição mais complexos (Kessler & Pechansky, 2008).

Um estudo avaliou crianças e adolescentes moradores de rua em 27 capitais brasileiras (Noto, Galduróz, Nappo, Fonseca, & Carlini, 2003). Entrevistaram ao todo 2807 sujeitos, a maioria (75,5%) do sexo masculino. Em relação a idade, 47,7% tinham entre 15 e 18 anos incompletos, os demais tinham de 10 a 14 anos. A prevalência de uso de cocaína e derivados foi de 24,5% para uso na vida, e de 12,6% para uso no mês. Como esperado, as prevalências de uso são maiores do que as encontradas nos levantamentos escolares e domiciliares.

O estudo do uso de substâncias psicoativas na adolescência é de fundamental importância, por diversas razões. Pacientes adultos portadores de dependência química geralmente reportam início de uso de substâncias neste período (Breslau, Fenn, & Peterson, 1993; Dunn & Laranjeira, 1999; Sanchez & Nappo, 2002). O uso na adolescência está associado a diversos desfechos negativos, como diminuição do quociente de inteligência (Meier et al., 2012), piora no desempenho escolar e reprovações (Horta, Horta, Pinheiro, Morales, & Strey, 2007), índice aumentado de esquizofrenia (Manrique-Garcia et al., 2012), aumento de risco de morte por violência ou acidentes (World Health Organization, 2015), entre outros. Quanto menor a idade de início de uso de álcool, maior a probabilidade de desenvolvimento de dependência ao álcool posterior e em idades igualmente mais precoces (DeWit, Adlaf, Offord, & Ogborne, 2000).

Estudos têm identificado claros estágios de progressão no envolvimento com drogas entre usuários de *crack* (Kandel & Yamaguchi, 1993; Sanchez & Nappo, 2002). O uso de substâncias que são legais para os adultos (em geral, tabaco e álcool) tende a preceder e aumentar o risco ao uso de substâncias ilícitas por crianças e adolescentes. No segundo estágio, com o início da escalada de drogas ilícitas, a maconha é a primeira droga procurada, com posterior busca por cocaína e *crack*,

predominantemente. No estudo de Kandel e Yamaguchi (1993), por exemplo, o uso de cigarro iniciou em média aos 12,9 anos e o de álcool, aos 12,5 anos de idade. O uso de maconha iniciou-se em média, 2 anos e meio depois (14,6 anos de idade). Finalmente, a cocaína e o crack tiveram seu início de uso 1 ano após a maconha (15,9 e 15,8 anos de idade, respectivamente). O consumo precoce de tabaco e álcool, bem como o uso pesado de uma ou ambas as drogas, foram fatores decisivos para a busca de drogas ilícitas.

Um estudo com adolescentes cumprindo medida sócio-educativa em regime fechado (Martins & Pillon, 2008), verificou que os usos de álcool, tabaco e maconha tiveram como idade inicial média os 12 anos. Já o início da prática de atos infracionais foi aos 13 anos em média, sugerindo que o início do uso entre adolescentes em conflito com a lei se dá em idade bastante precoce, e que o uso destas drogas geralmente precede o uso de drogas mais pesadas e a prática de infrações.

Acredita-se que as substâncias psicoativas possam trazer consequências adversas ao cérebro adolescente de forma particular. Sabe-se, através de modelos animais, que há aumento da neurotoxicidade causada pelo álcool nesse período, e que este dano tende a se concentrar nas áreas cerebrais em desenvolvimento (Crews & Boettiger, 2009). O álcool, em concentrações elevadas, como as que ocorrem durante episódios de “bebedeira” (ou *binge*), tem a propriedade de suprimir o desenvolvimento das estruturas cerebrais que estiverem em sua janela de tempo de desenvolvimento (isto é, o período crítico no qual aquela mudança pode ocorrer) (Crews, Mdzinarishvili, Kim, He, & Nixon, 2006). A literatura aponta também que os adolescentes são menos suscetíveis aos efeitos sedativos do álcool (Miranda et al., 2014; Nixon & McClain, 2010), o que os possibilita beberem até atingirem alcoolemias mais elevadas. Respostas menores aos efeitos euforizantes e sedativos do álcool também estão associados a maior chance de desenvolvimento de Síndrome de Dependência (Schuckit, 1994).

A apresentação clínica dos transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas se dá de diversas formas. Define-se como “uso na vida” o uso, muitas vezes experimental, de alguma substância psicoativa até o momento da avaliação. O “uso recreacional” é o uso de alguma substância psicoativa sem indicação médica com a intenção de causar alteração no estado de consciência e induzir estados

emocionais positivos. A princípio, estes conceitos não denotam consequências negativas decorrentes desses usos. O “uso nocivo” já pressupõe um padrão de uso de substâncias que cause alguma consequência negativa ao usuário, seja ela física, psíquica ou social. É importante mencionar que, em casos selecionados, mesmo um único uso de substância pode ser considerado nocivo (por exemplo, nos casos de psicose induzida por substâncias psicoativas, que podem ocorrer após qualquer número de usos).

Os dois principais sistemas classificatórios em psiquiatria, DSM e CID apresentam categorias diagnósticas distintas para os diversos problemas relacionados ao uso de substâncias, dividindo-os conforme a substância de uso (álcool, tabaco, *cannabis*, estimulantes, sedativos, etc.) e conforme a apresentação clínica. Atualmente, o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014) define o Transtorno por Uso de Substâncias como um padrão problemático de uso de substâncias, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativos, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:

1. A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso desta substância.
3. Muito tempo é gasto em atividade necessárias para a obtenção da substância, na sua utilização ou na recuperação de seus efeitos.
4. Fissura ou um forte desejo de uso da substância.
5. Uso recorrente da substância, resultando no fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa.
6. Uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos.
7. Importantes atividades sociais, profissionais, ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.
8. Uso recorrente da substância em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física.

9. O uso da substância é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado por uso de álcool.
10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos
 - a. Necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para alcançar a intoxicação ou efeito desejado.
 - b. Efeito acentuadamente menor com o uso da mesma quantidade da substância.
11. Abstinência, manifestada por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. Síndrome de abstinência característica.
 - b. A substância é consumida para aliviar ou evitar os sintomas da abstinência.

Já a CID-10 (Organização Mundial de Saúde, 1993) define diversos quadros de problemas relacionados ao uso de drogas: intoxicação aguda, uso nocivo, síndrome de dependência, estado de abstinência (com e sem *delirium* associado), transtorno psicótico induzido por substância, síndrome amnésica, transtorno psicótico residual e de início tardio. A definição de Síndrome de Dependência é feita a partir a identificação de três ou mais das seguintes manifestações, ocorridas conjuntamente por pelo menos um mês:

1. Um forte desejo ou compulsão de consumir a substância.
2. Comprometimento da capacidade de controlar o comportamento de uso da substância em termos de seu início, término, ou níveis, evidenciado por: a substância é frequentemente usada em quantidades maiores ou por um período mais longo que o pretendido ou por um desejo persistente ou esforços infrutíferos para reduzir ou controlar o uso da substância.
3. Estado de abstinência fisiológica, quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por: síndrome de abstinência característica para a substância, ou o uso da mesma substância (ou de uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.
4. Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas.

5. Abandono progressivo de prazeres alternativos em favor do uso da substância psicoativa: aumento da quantidade de tempo necessário para obter ou consumir a substância ou recuperar-se de seus efeitos.
6. Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências manifestamente nocivas, tais como dano ao fígado por consumo excessivo de bebidas alcoólicas ou estado de humor depressivo consequente a períodos de consumo excessivo.

O modelo de dependência de drogas a partir dos quais os critérios dos manuais, CID-10 e DSM-5, foram derivados, conceitualiza a dependência química como o resultado de um processo no qual múltiplos fatores interagem, influenciando o comportamento de uso de substâncias e a falta de controle sobre decisões acerca do uso desta substância para os pacientes acometidos. Segundo Jaffe & Anthony (2005), entre estes fatores, estariam:

- a) Fatores sociais, como a disponibilidade e a aceitação social do uso das diferentes substâncias psicoativas.
- b) Efeitos reforçadores do uso da própria substância, nos quais se incluem os efeitos das substâncias como estimuladoras dos receptores dopaminérgicos do sistema de recompensa cerebral.
- c) Aprendizado e condicionamento, através dos quais os usuários associam o uso das substâncias com diversos estados de humor, pensamentos e situações, de forma a essas lhe remeterem ao uso da substância mesmo quando o usuário está abstinente.
- d) Síndromes de abstinência e reforço negativo, contra os quais o usuário utiliza novamente a substância para evitar/aliviar sintomas ou sensações desprazerosas.
- e) Vulnerabilidade biológica, na qual se incluem as vulnerabilidades genéticas.
- f) Fatores psicodinâmicos.
- g) A influência da família, cujas atitudes em relação ao paciente, além de seu grau de tolerância ao uso de substâncias, influenciam nos comportamentos que o usuário demonstra.
- h) A presença de outras psicopatologias, em comorbidade, que frequentemente se associam ao uso de substâncias psicoativas.
- i) Outros fatores, como religiosidade e vínculos com amigos e instituições.

Em relação ao tratamento, os transtornos de uso de substâncias na adolescência devem ser tratados com objetivo de atingir e manter a abstinência (Lopes, Nóbrega, Del Prette, & Scivoletto, 2013). Estratégias de redução de danos podem ser empregadas apenas como um objetivo intermediário até atingir a abstinência (Bukstein et al., 2005). Há ainda poucos estudos para definir protocolos de tratamento específicos na adolescência, em especial em relação a drogas como a cocaína e o *crack*. O Consenso da *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (Bukstein et al., 2005) define que é necessário tratamento específico para a dependência, com envolvimento intenso da família ou terapia familiar propriamente dita, e que comorbidades devem ser identificadas e tratadas. Segundo o mesmo consenso, tratamentos baseados em Entrevista Motivacional e Terapia Cognitivo-Comportamental também podem ser utilizados.

Há relativamente poucos estudos nacionais sobre adolescentes usuários de SPA, à exceção de levantamentos epidemiológicos, previamente mencionados. Isso possivelmente se deve a dificuldades éticas e metodológicas inerentes ao estudo dessa população, em particular quando se trata do uso de substâncias que a eles são danosas e ilícitas. Para projetos de estudos com adolescentes obterem aprovação em comitês de ética, é necessário que eles se disponham a solicitar consentimento informado dos pais. Isso acaba resultando em quebra do sigilo quanto ao fato de o adolescente ser usuário de substâncias, o que também dificultaria o processo de recrutamento e seleção de amostras. Este é um dos principais motivos para o uso de modelos animais, onde tais questões não são relevantes.

Pelo exposto, é possível ter uma idéia sobre como é a prevalência dos transtornos de uso de substâncias, em especial o *crack*, na adolescência, como é feito seu diagnóstico e possibilidades de tratamento. Em seguida, será abordado o assunto do início do uso de substâncias na adolescência e a progressão para uso de substâncias consideradas mais potentes, como o *crack*.

2.1.3 Considerações sobre o início e a progressão do uso de substâncias.

Quanto à idade de início do uso de substâncias, o estudo de Galduróz et al.(2004), um levantamento escolar nacionalmente representativo, apontou que os

adolescentes brasileiros iniciavam o uso de álcool, tabaco, maconha e *crack* em média aos 13; 13,3; 14,6 e 14,8 anos de idade, respectivamente. Ou seja, o uso de drogas lícitas iniciando antes das ilícitas na ampla maioria dos casos, como já relatado em vários estudos na literatura internacional, o mais conhecido deles por Kandel e Yamaguchi (1985), que deu origem à *gateway theory* (teoria da porta de entrada). Curiosamente, estas idades são inferiores às relatadas por usuários adultos de cocaína em tratamento (Dunn & Laranjeira, 1999), que foram de 15; 14,2; 15,1 e 18,9, também respectivamente.

O estudo de Scivoletto et al. (1997) avaliou as características de uma amostra clínica de adolescentes que buscaram um ambulatório especializado para o tratamento de problemas relacionados a substâncias psicoativas, dividindo-os entre os que usavam *crack* e os que usavam quaisquer outras substâncias ilícitas. Ao todo, incluíram 21 pacientes, a maioria do sexo masculino (85,7%), com idade média de 15 anos e um mês. Registraram, para a amostra total, que o uso de álcool iniciou em média, aos 11,6 anos, o tabaco, aos 12, a maconha, aos 13,4 anos, a cocaína aspirada aos 14 anos e o *crack* aos 14,4 anos. Por estes estudos e outros da literatura internacional, pode-se perceber a tendência de iniciar o uso por drogas lícitas (álcool ou tabaco, em ordem variável) antes das ilícitas, sendo que destas a maconha geralmente é a primeira (Sanchez & Nappo, 2002).

2.2 CRACK E ADOLESCÊNCIA

(...)io derideva i poveri mortali condannati a vivere in questa valle di lagrime, 'mentre io portato sulle ali di due foglie di coca andava volando per gli spazii di 77,488 mondi uno più splendido dell'altro'. Un'ora dopo io era in bastante calma per scrivere queste parole con mano sicu- ra: 'Iddio è ingiusto perché ha fatto l'uomo incapace di vivere sempre cocheando. Io preferisco una vita di 10 anni con coca che una di 100000 (e qui seguiva una riga di zeri) secoli senza coca' (...)²

Paolo Mantegazza, neurologista e escritor italiano(1831 - 1910)

2.2.1 O que é o crack?

O *crack* é uma apresentação da cocaína, que após passar por alguns processos químicos, pode ser fumado. Seu processo de produção será relatado a seguir.

A coca é um arbusto originário da América do Sul, e está amplamente distribuído pelas florestas equatoriais da Colômbia, do Peru e da Bolívia. As espécies mais prevalentes são a *Erythroxylon coca* e a *Erythroxylon novagranatense* (Ribeiro, Nudelman, Rezende, & Yamauchi, 2012). As folhas de coca contêm cerca de 0,5% de cocaína, e por muitos séculos foram consumida pelos nativos desses locais.

² [(...)Eu ridicularizava os pobres mortais condenados a viverem neste vale de lágrimas, enquanto eu, carregado nas asas de duas folhas de coca, voava pelo espaço de 77.488 mundos, um mais esplêndido que o outro. Uma hora depois estava calmo o suficiente para escrever estas palavras com a mão firme: Deus é injusto porque fez o homem incapaz de viver sempre usando coca. Eu preferiria uma vida de 10 anos com coca a uma de 10.000.000 (e aí se seguia uma linha de zeros) séculos sem coca (...)]

A extração da cocaína ocorre em duas fases. Primeiramente, as folhas são secadas, e após pulverizadas com ácido sulfúrico e água, ao mesmo tempo em que são maceradas. Deste processo surge a *cocaína em solução* (líquida), que posteriormente é decantada e misturada a cal ou carbonato de cálcio com o intuito de neutralizar o pH da mistura. Então é adicionado um solvente, como querosene, para se chegar a *pasta de coca* (Ribeiro et al., 2012).

Esta pasta é posteriormente purificada, através de acidificação por ácido sulfúrico, oxidação por permanganato de potássio e nova neutralização, o que resulta num precipitado que pode ser filtrado, eliminando impurezas e concentrando maior quantidade de sulfato de cocaína. A esta nova pasta chamamos de *pasta base de cocaína*, e ambas as pastas, por serem alcalinas, podem ser fumadas (Ribeiro et al., 2012).

Começa então a segunda fase, na qual o sulfato de cocaína é transformado em cloridrato de cocaína. A pasta base é misturada ao ácido clorídrico, ao éter e à acetona, e após, é novamente filtrada. Após ser desidratada, resta um pó branco e cristalino, que pode ser facilmente diluído em água (para ser injetado por via intravenosa) ou aspirado (Ribeiro et al., 2012). A esta cocaína absolutamente pura frequentemente são adicionados diversos outros pós brancos semelhantes em aspecto, mas mais baratos com o intuito de aumentar os lucros da venda, resultando em cocaína de concentrações variadas. O grau de pureza da cocaína apreendida normalmente varia entre 20 e 70% (United Nations Office on Drugs and Crime, 2014).

O sal de cocaína em pó pode ser transformado, posteriormente, através da adição de uma base (como amônia ou bicarbonato de sódio) e aquecimento intenso. Esse processo remove o ácido clorídrico, transformando a cocaína em *freebase* ou cocaína na forma de base livre. Esta se apresenta como cristais que podem ser fumados. Porém, o processo é artesanal e perigoso pelo risco de explosão, de forma que o *freebase* não é amplamente usado, apesar de ter, reportadamente, efeito semelhante ao *crack* (Ribeiro et al., 2012).

As pedras de *crack* podem ser obtidas a partir da cocaína refinada, da pasta base ou mesmo da pasta de coca crua. Independente da origem, é obtido pela adição de bicarbonato de sódio (amônia também pode ser usada) e água em aquecimento médio. Isso leva a precipitação de cristais que formam as pedras. No caso de ter sido

feito a partir da cocaína refinada, os diluentes podem ser eliminados no final do processo, levando a uma droga mais pura. Novamente, devido a sua condição alcalina, o *crack* pode ser fumado. A partir do som que ele emite ao ser queimado é que surgiu o seu nome.

2.2.2 Farmacologia do crack

Como já mencionado, o *crack* pode ser considerado um subproduto da cocaína, ou, mais especificamente, ambos seriam derivados das folhas de coca, mas transformados de maneiras diferentes em sua fase final. Desta forma, há muitas semelhanças em termos farmacológicos, e esta seção trará dados de forma comparativa entre ambas as apresentações.

Farmacocinética

A via de administração da cocaína influencia na biodisponibilidade, e na rapidez para o início e o final dos efeitos (Ribeiro et al., 2012). Sob a forma inalatória, a cocaína tem biodisponibilidade amplamente variável, podendo variar de 10% a 98%, mas o índice mais baixo é o mais comum (Hatsukami & Fischman, 1996; Ribeiro et al., 2012). Já pela via fumada, este índice é mais estável, entre 70 e 80% (Hatsukami & Fischman, 1996). Ambas as formas de administração se distribuem rapidamente pelo corpo, a via oral com volume de distribuição de 57% e a fumada de cerca de 70% (Lizasoain, Moro, & Lorenzo, 2002). Atinge rapidamente o cérebro, e ultrapassa a barreira hematoencefálica facilmente.

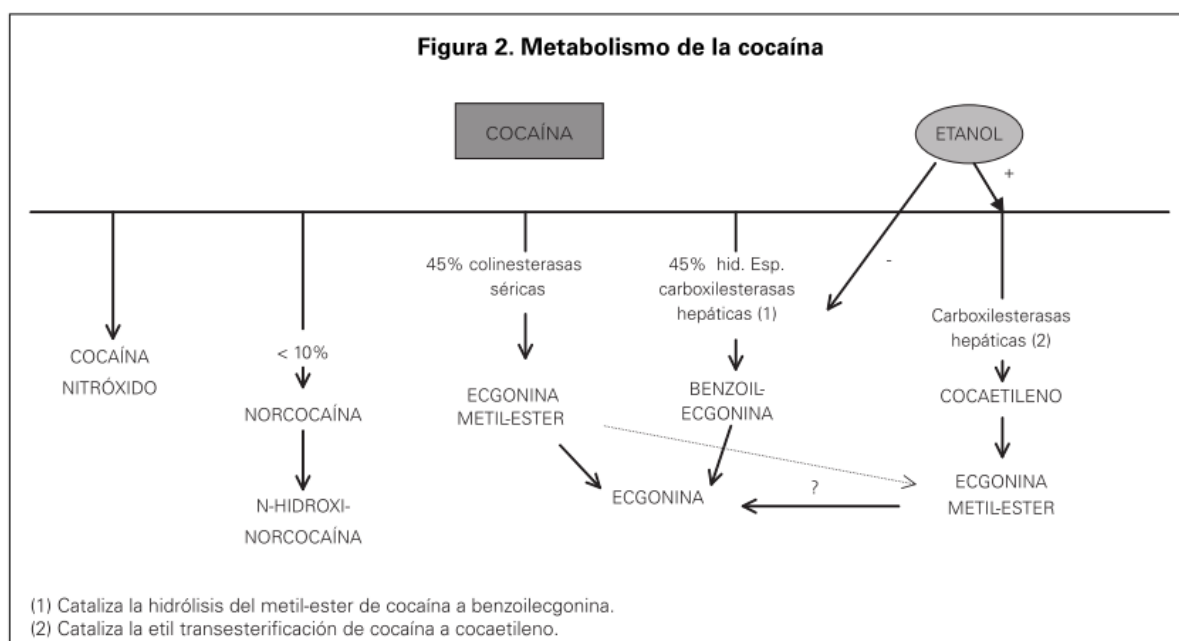
Em relação ao tempo de ação, a fumaça exalada pelo *crack* é composta de vapores e partículas de cocaína com tamanho médio de 2,3 μ g, o que permite trocas gasosas por toda a rede de alvéolos pulmonares, levando à absorção imediata pela circulação pulmonar. Em seguida, difunde-se rapidamente para o cérebro. Os efeitos iniciam imediatamente, em até 5 segundos, com pico em 10 segundos e durando cerca de 4 minutos. O cloridrato de cocaína, usado em sua forma aspirada, leva de 5 a 10 vezes mais para iniciar e ter seu pico de efeito, e os efeitos duram cerca de 15 minutos. Além da velocidade de ação menor e duração menor, o *crack* teria uma intensidade de ação até 10 vezes maior que a cocaína aspirada (Lizasoain et al., 2002). A comparação entre as diversas apresentações de cocaína está detalhada na Tabela 1.

TABELA 1: PERFIL FARMACOCINÉTICO DAS DIFERENTES PRESENTAÇÕES DA COCAÍNA

Tipo de substância	Concentração de cocaína	Via de administração	Disponibilidade de plasma	Início dos efeitos	Tempo máx. no plasma	Duração dos efeitos	Potencial abuso /dependência
Folhas de coca	0,5- 1,5%	mascadas ou em infusão (chá)	20-30%	Lenta	60 min	30-60 min	Baixo
Cloridrato de Cocaína (pó)	12-75%	Tópica ou intranasal	20-30%	Relativamente rápida	5- 10 min	30-60 min	Médio / longo prazo
		endovenosa	100%	Rápida	30-45 s	10-20 min	Curto prazo
Sulfato de Cocaína	40-85%	inalatória	70-80%	Muito Rápida	8-10 s	5-10 min	Curto prazo
Cristais de Cocaína (crack)	30-80%	inalatória	70-80%	Muito Rápida	8-10 s	5-10 min	Curto prazo

Fonte: Ribeiro et al., 2012.

A cocaína é metabolizada por duas rotas principais no organismo (Kovacic, 2005). A rota principal é a da hidrólise, transformando-a em em metil-éster-ecgonina, e benzoilecgonina (Lizasoain et al., 2002). A rota menor é a da oxidação, que gera norcocaína e diversos radicais livres (Kovacic, 2005), e que será abordada mais adiante (item 2.2.6). Quando fumada, a pirólise pode gerar outros compostos também, como anidroecgonina metil-éster, ou metil-ecgonina, que parece ser farmacologicamente ativa, ao contrário dos demais metabólitos (Lizasoain et al., 2002).



Fonte: Lisazoain et al., 2002.

Não há diferença significativa nos tempos de eliminação da cocaína usada por diferentes vias (Cone, Tsadik, Oyler, & Darwin, 1998), com um *clearance* de 20 a 30ml/min/Kg (Lizasoain et al., 2002). A meia-vida plasmática da cocaína varia de 1 a 1,5 horas, sendo rapidamente eliminada pela urina. Os metabólitos da cocaína, como a benzoilecgonina, tem meia-vida e tempo de eliminação mais prolongados, de 6 a 8 horas e até 4 dias, respectivamente, de forma que normalmente são estes os detectados em testes de urina para uso de cocaína (Lizasoain et al., 2002).

Farmacodinâmica

O principal mecanismo de ação da cocaína é a sua ligação ao transportador de dopamina (DAT), responsável pela recaptação da dopamina da fenda para o neurônio pré-sináptico, com resultante acúmulo de dopamina na fenda (Kosten, Sofuoglu, & Gardner, 2008). A cocaína atua principalmente em áreas com maior densidade de DAT, como o putamen, caudato e a área tegumentar ventral (VTA).

A velocidade de ocupação dos receptores de dopamina do tipo D2 no striatum está associada a sensação prazerosa após o uso de estimulantes, de acordo com estudo utilizando babuínos submetidos a administração de metilfenidato (pelas vias oral ou intravenosa) ou cocaína (apenas intravenosa), que demonstrou que o metilfenidato oral, apesar de ocupar os receptores em proporção equivalente a administração do metilfenidato intravenoso, não parecia induzir mudanças de comportamento da mesma forma que a forma intravenosa, pelas diferenças no tempo para atingir o pico de concentração cerebral (de 60 minutos contra 6-10 minutos, respectivamente) (Volkow, Fowler, & Wang, 2002). Nesse estudo, a cocaína e o metilfenidato intravenosos apresentaram perfil farmacológico bastante semelhante, ocupando mais de 60% (mínimo necessário para desencadear sinais de euforia) dos receptores de dopamina estriatais em poucos minutos. Com o uso repetido, a cocaína ocasiona diversas alterações cerebrais que supostamente estariam relacionadas ao processo de adição, como redução da ativação e da quantidade de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (Kosten et al., 2008).

2.2.3 Estudos sobre o *crack* na adolescência.

Com a exceção dos estudos de prevalência, há uma grande escassez de estudos sobre o uso de *crack* entre adolescentes. Mesmo entre esses estudos de prevalência, muitas vezes o consumo de *crack* é agrupado com o de cocaína em outras formas, não permitindo tecer considerações específicas aos usuários de *crack*. A maior parte do conhecimento atual vem de estudos em amostras clínicas.

Fullilove e colaboradores (Fullilove et al., 1993) conduziram uma análise *post-hoc* em uma amostra de usuários de *crack* adolescentes, construída a partir das coletas de dois estudos diferentes: um caso-controle para o estudo da gonorreia em jovens e uma série de casos que havia recrutado adolescentes negros usuários de *crack* em bairros de classe baixa em São Francisco e Oakland, na Califórnia (previamente reportada em Schwarcz et al., 1992). A amostra de usuários de *crack* construída (n=220) era composta por uma maioria de meninos (n=140), enquanto que a de não-usuários, contendo todos os demais pacientes (n=118) apresentava uma prevalência maior de meninas (n=64). Os usuários de *crack*, de ambos os sexos, tinham maior propensão a apresentarem vários comportamentos sexuais de risco, tais como troca de sexo por dinheiro, relações sexuais quando sob efeito de substâncias, troca de favores sexuais, menos uso de preservativos, além de uma iniciação sexual mais precoce e maior número de parceiros sexuais na vida. Conseqüentemente, também apresentavam incidência aumentada de doenças sexualmente transmissíveis.

Um estudo transversal (Schwartz, Luxenberg, & Hoffmann, 1991) de 279 adolescentes (idade média de 16,5 anos, 66% meninos e 95% brancos) pesquisou usuários de cocaína em diversas formas que buscaram internações de longa duração (média de 14 meses de permanência). Encontraram uma associação importante na ocorrência de convulsões entre os pacientes que haviam fumado *crack* mais de 10 vezes (9-10%), em comparação com os que haviam fumado menos de 10 vezes (1%) ou utilizavam apenas cocaína aspirada (0%). Os usuários de *crack* também apresentavam mais frequentemente outros problemas médicos do que os usuários de cocaína aspirada, como anorexia, perda de peso, fadiga, insônia, tosse crônica e síncope. Também foi reportada maior prevalência de sinais e sintomas de dependência, como tolerância, falta de controle sobre o uso, preocupações sobre

como obter a substância, entre outros, naqueles que usaram *crack*, em comparação aos que usaram apenas cocaína aspirada. Por fim, os usuários de *crack* também apresentavam maiores taxas de envolvimento com crimes como furto, assalto e tráfico, em comparação aos usuários de cocaína aspirada.

Estudos que mostrem os efeitos do uso a longo prazo no cérebro, ou mesmo mudanças no perfil de comorbidades psiquiátricas dos adolescentes usuários, são inexistentes. Num dos poucos relatos sobre o perfil de adolescentes usuários de *crack* em atendimento ambulatorial, o estudo de Scivoletto et al. (1997), encontrou que os usuários de *crack* (n=12, todos meninos), comparativamente a usuários de outras drogas (n=9, 66% meninos), apresentavam maiores prejuízos escolares, maior envolvimento com atividades ilegais e problemas familiares mais acentuados, porém não houve avaliação sobre perfil de comorbidades clínicas na amostra, que foi de tamanho reduzido (21 pacientes, idade média de 15 anos e 1 mês).

Pouco se sabe sobre vulnerabilidades específicas para o uso de *crack*, por falta de estudos sobre o tema. Não há literatura a respeito de tratamentos específicos para o uso de *crack* na adolescência, e mesmo os estudos em amostras clínicas relatados nos parágrafos anteriores não abordam a eficácia das modalidades de tratamento, ou mesmo o prognóstico com os tratamentos usuais empregados. Há um estudo de coorte (Andréa Costa Dias, Ribeiro, Dunn, Sesso, & Laranjeira, 2008) que acompanhou por 12 anos usuários de *crack* (n=131) de diversas idades (29% tinham menos de 19 anos) que realizaram tratamento de desintoxicação internados em unidade de internação especializada. Este estudo mostrou prognóstico ruim para a amostra como um todo. Na primeira avaliação, 22% dos pacientes estavam abstinentes, 29% em situação desconhecida e 10% haviam morrido. Aos 5 anos de seguimento, estas taxas eram de 40%, 21% e 17%, respectivamente. Por fim, após 12 anos, 30% estavam abstinentes, 30% estavam em situação desconhecida e 20% estavam mortos. A mortalidade chegou a ser 8 vezes mais alta do que a da população em geral, em sua maior parte, relacionada a mortes violentas, como homicídio, responsável por 56% da mortalidade no seguimento de 5 anos. Em outro estudo, os autores analisaram variáveis associadas ou não com a abstinência em 12 anos, e o grupo dos que tinham iniciado tratamento antes dos 18 anos (n=38) apresentava 7 indivíduos em abstinência estável ao longo dos anos, 4 que alternavam entre abstinência e recaída e 1 que havia permanecido em uso ativo de *crack* durante todo

o período, e 8 haviam morrido. Os demais estavam em situação desconhecida (Andréa Costa Dias, Araújo, & Laranjeira, 2011).

Os poucos estudos existentes não nos permitem avaliar quais são as práticas com maior eficácia. Desta forma, não há protocolos de tratamento específicos para o uso de *crack* na adolescência, assim como não há para a maioria das outras substâncias ilícitas.

2.2.4. Biomarcadores relacionados ao uso de cocaína e *crack*.

A FDA (Federal Drug Agency) define **biomarcadores** como “uma característica que é objetivamente medida e é um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a intervenções terapêuticas (Wagner, 2002). No contexto do estudo das doenças e seus tratamentos, a principal diferença entre biomarcadores e desfechos intermediários seria a de que um biomarcador é uma espécie de “candidato” a desfecho intermediário, no sentido de que ainda não foi devidamente **validado** e **qualificado**, mas que é “bastante provável” que tenha ligação direta com o desfecho clínico (Katz, 2004). Define-se como **validação** o processo de verificação da performance do biomarcador em medir o que é proposto, incluindo sensibilidade (o capacidade de detectar quando o resultado é positivo acertadamente), especificidade (a capacidade de detectar quando o resultado é negativo acertadamente) e reprodutibilidade (mostrar sempre o mesmo resultado, quando a avaliação é repetida). Já a **qualificação** é o processo de relacionar o biomarcador com o desfecho clínico de interesse, de forma a ele poder funcionar como desfecho intermediário. Frequentemente estes dois processos são usados como sinônimos na literatura, mas o Biomarkers Definitions Working Group reforça a necessidade de que sejam diferenciados adequadamente (Wagner, 2002). É interessante perceber que, por estas definições, o FDA possivelmente aceita como desfechos intermediários biomarcadores que foram validados, mas não exige que tenham sido qualificados.

Há vários tipos de biomarcadores descritos (Bough et al., 2013):

- Biomarcadores mecanísticos: Se referem a processos patofisiológicos subjacentes à doença. Por exemplo, na classificação molecular de um fenótipo, como a dependência a cocaína.
- Biomarcadores de toxicidade: Se referem a medida dos efeitos biológicos consequentes a uma doença, sem ter uma relação mecanística com a mesma. Por exemplo, as consequências do abuso de cocaína.
- Biomarcadores diagnósticos: medidas mecanísticas de um fenótipo de doença, usadas para definir o curso de um desfecho clínico.
- Biomarcadores prognósticos: medidas de “risco” que indicam a probabilidade de progressão de uma doença
- Biomarcadores farmacodinâmicos: medidas farmacoterapêuticas que poderiam ser usada para avaliar eficácia clínica.
- Biomarcadores preditivos: medidas que indicam se os pacientes provavelmente responderão a um determinado tratamento *a priori*.

2.2.5. Biomarcadores utilizados em relação a cocaína

A busca por novos candidatos a Biomarcadores é um assunto de grande relevância para a pesquisa clínica em Dependência Química. Existem alguns candidatos a biomarcadores já relatados na literatura, mas ainda nenhum que já tenha sido adequadamente validado e qualificado. De fato, o desenvolvimento de biomarcadores para dependência a cocaína ainda é incipiente (Bough et al., 2013), com diversos enfoques possíveis. Entre eles, há alguns achados em neuroimagem (Bough et al., 2013; Koob & Volkow, 2010), vários polimorfismos genéticos (Ducci & Goldman, 2012; Li, Mao, & Wei, 2008), algumas alterações neurocognitivas (Duka, Crombag, & Stephens, 2011), e neurotrofinas. Em relação às neurotrofinas, elas ainda são pouco estudadas especificamente em relação ao uso de *crack*, sobretudo em adolescentes, e serão aqui revisadas. É sabido que psicoestimulantes como a cocaína afetam o sistema imune e os níveis séricos de citocinas inflamatórias, podendo inclusive influenciar a performance cognitiva e comportamental, o que pode lhes conferir papel na etiologia da dependência a estimulantes (Yamada & Nabeshima, 2004).

2.2.6. Estresse oxidativo e cocaína: TBARS

Como explicado anteriormente (item 2.2.2), a cocaína é metabolizada por duas vias principais, sendo que a maior delas é a da hidrólise, que leva a benzoilecgonina e metil-éster-ecgonina, que serão posteriormente excretados na urina em quantidade detectável por testes. A outra via, também denominada “via menor” (Dinis-Oliveira, 2015), relevante para a discussão que se segue, é a da oxidação.

A norcocaína se forma por duas rotas diferentes, representando juntas cerca de 10% do metabolismo da cocaína. Através de N-demetilação pelo Citocromo P450 CYP3A4, e, indiretamente, transformada em cocaína N-óxido pela FAD-monooxigenase que é convertida, também por citocromo P450, em norcocaína e formaldeído (Dinis-Oliveira, 2015).

A norcocaína pode então, ser convertida a nitróxido de norcocaína, N-hidroxinorcocaína e, finalmente, norcocaína nitrossonium (Kovacic, 2005). Todos estes metabólitos já se mostraram hepatotóxicos em ratos, provavelmente por ação dos radicais livres gerados. Já foi mostrado, também, que a redução de nitróxido de cocaína no cérebro é capaz de gerar radicais livres (Kovacic, 2005), mas que, pelo menos em modelos animais, esta produção não é acompanhada de significativa apoptose celular devido a ativação de enzimas antioxidantes, como a Superóxido Dismutase e a Glutathione Peroxidase (Dietrich et al., 2005).

Há alguns estudos sugerindo que a cocaína possa induzir aumento do estresse oxidativo e mobilização do sistema de defesa antioxidante no cérebro de ratos expostos a cocaína (Dietrich et al., 2005). Um estudo em modelo animal (Antoniazzi et al., 2014) encontrou diferenças nos níveis de TBARS em ratos tratados com cocaína ou com solução salina, conforme as medições eram realizadas em eritrócitos ou plasma, e conforme o nível de estimulação neonatal ao qual estes animais haviam sido expostos. Resumidamente, a exposição a cocaína elevava os níveis eritrocitários de TBARS (não havia diferença nos níveis plasmáticos) em relação aos controles, e os ratos que haviam sido isolados de contato no período neonatal (estressor) apresentavam níveis ainda maiores, sugerindo mobilização do sistema antioxidante.

Em seres humanos, acredita-se que o estresse oxidativo possa estar bastante relacionado aos mecanismos subjacentes a dependência e a toxicidade de diversas

substâncias psicoativas (Ng, Berk, Dean, & Bush, 2008), incluindo a cocaína (Kovacic & Cooksy, 2005; Kovacic, 2005). Intervenções com o uso de antioxidantes, como a N-Aceticisteína, se mostram promissoras no tratamento da dependência química, em especial a relacionada a maconha e cocaína (Asevedo, Mendes, Berk, & Brietzke, 2014).

Zaparte et al. (2015) pesquisou os níveis séricos de proteína carbonil, conteúdo proteico de tióis, superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reduzida (GSH) e potencial reativo antioxidante total (TRAP) em 30 pacientes femininas internadas por dependência ao crack. Encontraram níveis elevados de proteína carbonil e conteúdo total de tióis nas pacientes após 4 dias de abstinência, e níveis significativamente mais baixos de SOD, GPx, GSH e TRAP, quando comparadas a controles. Após 18 dias de abstinência, elevaram-se os níveis de SOD, GPx, GSH e TRAP nas pacientes, enquanto os níveis de proteína carbonil e conteúdo proteico de tióis haviam diminuído. Em conjunto, estes dados sugerem que mulheres dependentes de crack apresentam, ao internar, aumento do estresse oxidativo, e que o tratamento, incluindo a abstinência do *crack*, conseguiu reduzir o estresse oxidativo nas pacientes, diminuindo os níveis dos marcadores associados com a oxidação e aumentando os níveis das enzimas anti-oxidativas.

Estudos em humanos sobre os níveis de TBARS periférico têm mostrado resultados conflitantes. O estudo de Narvaez et al. (2013) não mostrou alterações entre pacientes dependentes de cocaína em tratamento ambulatorial e controles usuários de outras substâncias, enquanto que outro estudo do mesmo grupo (Sordi et al., 2014), apesar de não mostrar diferença entre pacientes e controles numa comparação direta, mostrou uma significativa elevação dos níveis de TBARS de pacientes mais gravemente dependentes após período de abstinência em internação, quando comparados àqueles com dependência menos grave.

Em um estudo caso-controle recente, Zavaschi e cols (2015) mediram os níveis de TBARS e proteína carbonil em recém-nascidos que haviam sido expostos ao crack durante a gestação, comparando-os com recém-nascidos controles sem esta exposição. Encontraram níveis significativamente mais baixos de TBARS nos recém-nascidos expostos, e não encontraram alterações nos níveis de proteína carbonil. Postularam que tal resultado poderia se dever a má nutrição e à ação da Cocaine and

Amphetamine Regulated Transcript (CART), que poderiam diminuir o estresse oxidativo.

Tendo em vista os resultados conflitantes em relação ao TBARS, com seus níveis diminuídos em bebês expostos ao *crack* e possivelmente aumentados em adultos com uso intenso da mesma substância, podemos supor que há diferenças nos níveis de estresse oxidativo conforme o período do desenvolvimento. Como adolescentes estão em um estágio particularmente importante do desenvolvimento, pode-se esperar que o resultado seja diferente do encontrado em adultos ou em recém-nascidos.

2.2.7. BDNF

O grupo de Kapczinski (Kapczinski et al., 2008) adaptou o modelo da **carga alostática** para o transtorno bipolar e propôs uma série de medidas bioquímicas para avaliar o impacto cerebral e físico do transtorno bipolar. **Alostase** significa, literalmente, manter o equilíbrio – ou homeostase – durante a mudança; no contexto da fisiologia cerebral, significa a adaptação hormonal e resposta ao estresse necessária para manter a sobrevivência (física e mental) do indivíduo perante estressores (McEwen, 2000). É como se, numa situação de privação, estresse ou toxicidade, o equilíbrio normal do organismo – a homeostase – não fosse mais possível de ser mantida, e um novo ponto de equilíbrio, que levasse em consideração a situação adversa, necessitasse ser encontrado e mantido – e a isso denominaríamos alostase. A **carga alostática**, por sua vez, é o preço que o organismo paga por ter de se manter este equilíbrio fora da homeostase – apesar de alto, menor do que o preço de perder totalmente o equilíbrio.

Algumas medidas indicadoras sistêmicas de **alostase** e **toxicidade** são as neurotrofinas BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (Neurotrophin 3), GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), marcadores de stress oxidativo -TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), PCC (protein carbonyl content), TRAP (total reactive antioxidant potential) e mediadores inflamatórios (IL8, IL1b, IL6, IL10, TNF). Em outro estudo publicado por esse grupo (Kapczinski et al., 2010), os pesquisadores construíram um índice desses biomarcadores, que estava baixo em pacientes eutímicos e controles, elevado em maníacos e deprimidos e muito elevado em pacientes com sepse. Tais achados sugerem que esses possam ser um pool de

biomarcadores periféricos que se alteram após uma agressão ao organismo. Estes biomarcadores não são específicos para transtorno bipolar, pelo contrário, são marcadores inespecíficos associados com diversas patologias e acredita-se que possam mediar esse processo adaptativo do organismo frente a estressores, incluindo substâncias de abuso. Já há alguns estudos apontando que a alostase relacionada ao Transtorno Bipolar poderia levar a uma desregulação do sistema de recompensa cerebral, levando a necessidade de auto-medicação com drogas de abuso por parte dos pacientes, ligando, portanto, ambos os transtornos por este modelo (Pettorruso et al., 2014).

A investigação da relação entre a dependência de *crack* e a alteração das neurotrofinas pode contribuir para a identificação de mecanismos bioquímicos através dos quais ocorre a redução de volume cerebral e déficit cognitivo. As neurotrofinas, em especial o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), parecem estar implicadas na base fisiopatológica de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Os fatores neurotróficos são responsáveis pelo crescimento neuronal e o estabelecimento das conexões sinápticas entre os neurônios. Evidências clínicas (Cunha et al., 2006; Rosa et al., 2006; Rybakowski, Borkowska, Czerski, Skibińska, & Hauser, 2003) e experimentais (Frey, Andreazza, Ceresér, et al., 2006; Frey, Andreazza, Rosa, et al., 2006; Walz et al., 2008) revelaram que os níveis de fatores neurotróficos estão alterados em pacientes com transtornos do humor, bem como em modelos animais desses transtornos. O BDNF parece mediar os principais processos dependentes de estímulo externo, como aprendizado, experiências e memórias, incluindo efeito das substâncias de abuso (Janak et al., 2006). Ainda, o BDNF é expresso em áreas do sistema nervoso central relacionadas à adição, como amígdala, córtex pré-frontal e neurônios dopaminérgicos mesolímbicos, e estudos em animais sugerem que o BDNF possa ter um papel importante nos efeitos agudos, na sensibilização, nas respostas condicionadas, na fissura e na recaída de estimulantes (Corominas, Roncero, Ribases, Castells, & Casas, 2007).

O estudo conduzido por Grimm et al. (2003) com um modelo de autoadministração de cocaína usando ratos encontrou resultados bastante interessantes em relação aos níveis de BDNF em três áreas cerebrais: Área Tegmental Ventral (VTA), Accumbens e Amígdala. Para este propósito, compararam os níveis de BDNF de uma amostra do tecido desta área cerebral em grupos de ratos

que haviam sido submetidos ao processo de dependência a cocaína e posterior abstinência de 1, 30 ou 60 dias, além de ratos controles que auto-administravam sucrose. O resultado encontrado é que os níveis de BDNF aumentam conforme aumenta o tempo de abstinência nas três áreas pesquisadas, apesar de ser mais discreto na VTA, onde aumenta apenas até 30 dias de abstinência, depois mantendo-se estável. Na Amígdala e no Accumbens, aumenta aos 30 dias e aumenta ainda mais em 90 dias. Os níveis encontrados são sempre mais altos do que nos controles, a partir da medida de 30 dias de abstinência. Estes resultados ilustram como a abstinência de cocaína produz alterações nos níveis de BDNF mesmo após 90 dias de abstinência, sugerindo que as alterações induzidas pela cocaína (ou sua abstinência) são bastante duradoras. Os autores correlacionam este achado com a responsividade a estímulos relacionados a cocaína encontrados nestes ratos, também medida no estudo. É interessante assinalar que os pesquisadores também mediram os níveis de NGF nestas mesmas amostras, mas não encontraram alterações.

O papel do BDNF na dependência a cocaína é controverso e ainda bastante confuso, mesmo após diversos estudos em modelos animais (X. Li & Wolf, 2014). Em relação a abstinência, ele pode ser associado tanto a incubação como a supressão da mesma, dependendo da forma, do tempo e do local em que é medido (X. Li & Wolf, 2014).

Existem alguns estudos relacionando os níveis de BDNF a dependência de cocaína em humanos. Em um estudo em humanos com dependência de cocaína, não houve alteração do BDNF em relação a controles (Angelucci et al., 2007). Esse mesmo estudo mostrou uma redução do NGF (nerve growth factor) em usuários de cocaína em relação a controles. O NGF é uma outra neurotrofina, a qual tem um papel importante na função e sobrevivência dos neurônios colinérgicos. Um estudo de caso-controle com pacientes adultos dependentes de cocaína e controles saudáveis (D'Sa, Fox, Hong, Dileone, & Sinha, 2011) mostrou níveis mais elevados de BDNF periférico em dependentes de cocaína após 3 semanas de abstinência, quando comparados a controles. Além disso, mostrou também que níveis de BDNF mais altos entre os pacientes estavam associados a maiores taxas de recaída em 90 dias, cada unidade a mais de BDNF correspondendo a um aumento em 9% na chance de recaída em 90 dias.

Outro estudo (Corominas-Roso et al., 2013), com amostra similar, de pacientes adultos dependentes de cocaína, mediu os níveis de BDNF no momento da internação (início da abstinência, com uso de cocaína no dia anterior) e após 12 dias de abstinência, e comparou tais níveis com os de controles saudáveis. Encontraram diminuição dos níveis de BDNF nos pacientes em relação aos controles, sendo que o período de abstinência de 12 dias aumentou os níveis de BDNF nos casos. Adicionalmente, encontraram associação do aumento do nível de BDNF com os sintomas de fissura, medidos com a escala CCQ (*cocaine craving questionnaire*), nos pacientes, concluindo que o BDNF possivelmente estivesse aumentado em regiões cerebrais relacionadas com a fissura e que poderia ser considerado um marcador de dependência a cocaína.

O estudo de Narvaez et al. (2013) com pacientes adultos com diagnóstico de Dependência de *crack* em tratamento ambulatorial foi o primeiro do tipo realizado no Brasil. Encontraram níveis aumentados de BDNF nos pacientes em comparação com controles saudáveis. Esta associação só era encontrada nos pacientes que haviam utilizado *crack* nos 30 dias anteriores, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os que estavam abstinentes e os controles.

Um estudo com uma amostra de pacientes adultos masculinos dependentes de *crack*, mostrou níveis reduzidos de BDNF nos pacientes no momento da internação, em comparação a controles (von Diemen et al., 2014). Os níveis de BDNF aumentaram durante a internação até a alta, mas ainda eram significativamente inferiores aos encontrados nos controles saudáveis. Além disso, havia uma correlação entre os níveis de BDNF e o número de pedras de *crack* consumidas nos 30 dias anteriores à internação, com um maior número de pedras consumidas associado a menores níveis de BDNF.

Outro estudo do mesmo grupo (Sordi et al., 2014), também com pacientes masculinos internados para desintoxicação de *crack*, mostrou resultados similares, com níveis de BDNF significativamente menores nos pacientes internados em relação a controles saudáveis, e com aumento significativo desses níveis durante a internação, se aproximando aos de controles a ponto de não haver diferença estatisticamente significativa entre ambos. Além disso, através de um procedimento de estratificação de gravidade do uso de *crack* que levava em consideração o tempo

de uso, a precocidade de início de uso e a quantidade média de uso de *crack*, demonstraram que pacientes menos graves apresentavam maiores níveis de BDNF no momento da alta, em comparação aos menos graves.

Viola e colaboradores (2014) pesquisaram, em uma amostra de 104 pacientes femininas dependentes de *crack* internadas, os níveis de um conjunto de neurotrofinas, incluindo o BDNF. Avaliaram também se a presença de trauma na infância se associava a alterações nesses níveis. Encontraram que os níveis de BDNF estavam significativamente mais elevados nas pacientes, tanto no 4º dia da internação como no 18º dia (as duas medições realizadas), sem alteração nos níveis durante a internação, e aparentemente sem relação com a presença de trauma na infância.

Pelo exposto, parece não haver ainda, na literatura, dados que apontem para um comportamento uniforme nos níveis do BDNF periférico em usuários de cocaína e *crack*. Os diferentes desenhos de estudo e características específicas das amostras não nos permitem unificar os resultados adequadamente. Não há estudos específicos sobre o comportamento desta neurotrofina em adolescentes usuários de *crack*.

2.2.8. Interleucinas 6 e 10

Poucos estudos mediram os níveis de interleucinas em relação ao uso de cocaína em humanos. O estudo de Narvaez et al. (2013) mediu os níveis de IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10 e IL-12 em pacientes dependentes de *crack* e em controles não-usuários de drogas. Destas medidas, encontraram aumentos significativos nos níveis de IL-1 β , TNF- α e IL-10, os demais marcadores não mostrando diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles.

Gan et al. (1998) estudaram os níveis de IL-10 em pacientes dependentes de cocaína em abstinência de 4 dias, antes e após uma infusão de cocaína intravenosa, e comparou os níveis a controles não-usuários de drogas. Encontrou níveis aumentados de IL-10 nos pacientes em relação a controles, e que tais níveis diminuía após a administração de cocaína nos pacientes. Concluiu que o uso crônico de cocaína parecia aumentar IL-10, enquanto o uso agudo suprimia sua secreção, correlacionando estes dados à grande vulnerabilidade dos dependentes de cocaína ao HIV. Porém, cabe ressaltar que os níveis só foram medidos após este

breve período de abstinência, e que não foram considerados os efeitos da abstinência aguda sobre os níveis das medidas. Um outro estudo com metodologia semelhante (Irwin et al., 2007) encontrou níveis reduzidos de IL-6 em pacientes dependentes de cocaína abstinentes há 2 dias, em relação a controles não-usuários, além de uma capacidade menor de secreção de IL-6 em resposta a uma estimulação do sistema imune por antígenos de bactérias.

3. OBJETIVOS GERAIS

Para fins organizacionais, os objetivos gerais, assim como os objetivos específicos e as hipóteses, estão apresentados de acordo com os artigos 1 e 2, respectivamente.

3.1. Objetivos gerais do artigo 1:

- a. Descrever o perfil clínico de uma amostra de adolescentes internados por uso de *crack*.
- b. Investigar a associação entre características clínica e a progressão para o uso de *crack* nestes pacientes.

3.2. Objetivo geral do Artigo 2:

- a. Investigar o papel do TBARS, BDNF e Interleucinas 6 e 10 como possíveis biomarcadores do uso de *crack* em adolescentes

3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.3.1. Objetivos específicos Artigo 1:

- a. Descrever o perfil demográfico de adolescentes internados por uso de *crack*.
- b. Descrever o perfil de comorbidades de adolescentes internados por uso de *crack*.
- c. Comparar o perfil de comorbidades entre adolescentes internados por uso de *crack* e controles sem uso de substâncias psicoativas.
- d. Descrever as características do uso de substâncias por adolescentes internados por uso de *crack*.
- e. Analisar fatores associados a início precoce do uso de *crack*.

3.3.1. Objetivos específicos Artigo 2

- a. Comparar os níveis de BDNF, TBARS, IL-6 e IL-10 entre adolescentes internados por uso de *crack* e controles sem uso de drogas.
- b. Verificar as variações nos níveis de BDNF, TBARS, IL-6 e IL-10 em pacientes adolescentes dependentes de *crack* antes e após um período de internação para desintoxicação.

4. JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO

- Há escassez de estudos clínicos sobre o perfil de adolescentes usuários de *crack*, não tendo sido ainda descrito, através de metodologia adequada, o perfil de comorbidades destes adolescentes, nem seu perfil de gravidade de maneira objetiva.
- Faltam propostas de biomarcadores para adolescentes usuários de *crack*.
- Os achados podem contribuir para o melhor entendimento da progressão da adição e para a proposta de tratamentos, uma vez que a tese contempla aspectos clínicos e neurobiológicos.

5. HIPÓTESES

Artigo 1:

1. Os adolescentes dependentes de *crack* apresentarão características clínicas diferentes dos controles, incluindo maior comprometimento em diversas áreas da vida e maior número de comorbidades psiquiátricas.
2. A idade de início de uso de qualquer substância estará associada a uma progressão para o uso de *crack* mais rápida.

Artigo 2:

1. Haverá diferença significativa nos níveis de BDNF, TBARS, IL-6 e IL10 entre casos e controles.
2. Haverá tendência a normalização dos níveis de BDNF, TBARS, IL-6 e IL-10 nos casos após o período de abstinência da internação (isto é, os níveis se aproximarão dos níveis encontrados nos controles).

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Neste projeto, o processo de consentimento informado consistiu de um diálogo com os potenciais participantes e seus responsáveis legais sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo, além de explicação sobre a participação dos mesmos no projeto. Após a devida explicação, os participantes e seus responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) encontrado na seção ANEXOS. Devido às diferenças na metodologia no que concerne a participação de casos e controles, há termos distintos para ambos.

Esta pesquisa está de acordo com a regulamentação 196/96, que regulamenta a pesquisa em seres humanos no Brasil. De acordo com as normas de pesquisa em saúde do Conselho Nacional de Saúde, que rege a pesquisa em seres humanos, o exame de fluidos corporais não é invasivo, a entrevista e o exame físico são considerados de risco mínimo para o paciente.

O nível de desconforto previsto para a intervenção é aceitável e os benefícios potenciais sobrepujam este nível de desconforto. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA e aprovado sob o nº 100.254.

7. REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais:DSM-5* (5a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Angelucci, F., Ricci, V., Pomponi, M., Conte, G., Mathé, A. A., Attilio Tonali, P., & Bria, P. (2007). Chronic heroin and cocaine abuse is associated with decreased serum concentrations of the nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 21(8), 820–5. <http://doi.org/10.1177/0269881107078491>
- Antoniazzi, C. T. D., Boufleur, N., Pase, C. S., Kuhn, F. T., Dias, V. T., Segat, H. J., ... Bürger, M. E. (2014). Tactile stimulation and neonatal isolation affect behavior and oxidative status linked to cocaine administration in young rats. *Behavioural Processes*, 103, 297–305. <http://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.01.011>
- Asevedo, E., Mendes, A. C., Berk, M., & Brietzke, E. (2014). Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, 36(2), 168–75. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676047>
- Bessa, M. A. (2012). O adolescente usuário de crack. In M. Ribeiro & R. R. Laranjeira (Eds.), *O tratamento do usuário de crack*. (2ª ed., p. 619). Porto Alegre: Artmed.
- Bough, K. J., Amur, S., Lao, G., Hemby, S. E., Tannu, N. S., Kampman, K. M., ... Moeller, F. G. (2013). Biomarkers for the Development of New Medications for Cocaine Dependence. In *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* (Vol. 39, pp. 1–18). Nature Publishing Group. <http://doi.org/10.1038/npp.2013.210>
- Breslau, N., Fenn, N., & Peterson, E. L. (1993). Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohort of young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 33(2), 129–37. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8261877>
- Bukstein, O. G., Bernet, W., Arnold, V., Beitchman, J., Shaw, J., Benson, R. S., ... Ptakowski, K. K. (2005). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(6), 609–21. <http://doi.org/10.1097/01.chi.0000159135.33706.37>
- Carlini, E. A. (2010). *VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras* (1st ed.). São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo.
- Cone, E. J., Tsadik, A., Oyler, J., & Darwin, W. D. (1998). Cocaine metabolism and urinary excretion after different routes of administration. *Therapeutic Drug Monitoring*, 20(5), 556–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780135>
- Corominas, M., Roncero, C., Ribases, M., Castells, X., & Casas, M. (2007). Brain-derived neurotrophic factor and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction. *Neuropsychobiology*, 55(1), 2–13. <http://doi.org/10.1159/000103570>

- Corominas-Roso, M., Roncero, C., Eiroa-Orosa, F. J., Gonzalvo, B., Grau-Lopez, L., Ribases, M., ... Casas, M. (2013). Brain-derived neurotrophic factor serum levels in cocaine-dependent patients during early abstinence. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(9), 1078–84. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.016>
- Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(3), 237–47. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Crews, F. T., Mdzinarishvili, A., Kim, D., He, J., & Nixon, K. (2006). Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience*, 137(2), 437–45. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.090>
- Cunha, A. B. M., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Goi, J. D., Rosa, A. R., Gonçalves, C. A., ... Kapczinski, F. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*, 398(3), 215–9. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.085>
- D'Sa, C., Fox, H. C., Hong, A. K., Dileone, R. J., & Sinha, R. (2011). Increased serum brain-derived neurotrophic factor is predictive of cocaine relapse outcomes: a prospective study. *Biological Psychiatry*, 70(8), 706–11. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.013>
- Degenhardt, L. (2010). Illicit Drugs. In *Atlas on substance use (2010): resources for the prevention and treatment of substance use disorders*. France: WHO Press.
- DeWit, D. J., Adlaf, E. M., Offord, D. R., & Ogborne, a C. (2000). Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 157(5), 745–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784467>
- Dias, A. C., Araújo, M. R., Dunn, J., Sesso, R. C., De Castro, V., & Laranjeira, R. (2011). Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: A 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 41(3), 273–278. <http://doi.org/10.1016/j.jsat.2011.03.008>
- Dias, A. C., Araújo, M. R., & Laranjeira, R. (2011). Evolução do consumo de crack em coorte com histórico de tratamento. *Revista de Saude Publica*, 45(5), 938–948. <http://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000049>
- Dias, A. C., Ribeiro, M., Dunn, J., Sesso, R., & Laranjeira, R. (2008). Follow-up study of crack cocaine users: situation of the patients after 2, 5, and 12 years. *Substance Abuse*, 29(3), 71–9. <http://doi.org/10.1080/08897070802218125>
- Dias, A. C., Vieira, D. L., Gomes, L. S., Araújo, M. R., & Laranjeira, R. (2011). Longitudinal outcomes among a cohort of crack users after 12 years from treatment discharge. *Journal of Addictive Diseases*, 30(3), 271–80. <http://doi.org/10.1080/10550887.2011.581983>
- Dietrich, J.-B., Mangeol, A., Revel, M.-O., Burgun, C., Aunis, D., & Zwiller, J. (2005). Acute or repeated cocaine administration generates reactive oxygen species and induces antioxidant enzyme activity in dopaminergic rat brain structures. *Neuropharmacology*, 48(7), 965–74. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.01.018>

- Dinis-Oliveira, R. J. (2015). Metabolomics of cocaine: implications in toxicity. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 00(00), 1–7. <http://doi.org/10.3109/15376516.2015.1072612>
- Ducci, F., & Goldman, D. (2012). The genetic basis of addictive disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, 35(2), 495–519. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2012.03.010>
- Duka, T., Crombag, H. S., & Stephens, D. N. (2011). Experimental medicine in drug addiction: towards behavioral, cognitive and neurobiological biomarkers. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(9), 1235–55. <http://doi.org/10.1177/0269881110388324>
- Dunn, J., & Laranjeira, R. (1999). Cocaine--profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Substance Use & Misuse*, 34(11), 1527–48. <http://doi.org/10.3109/10826089909039413>
- Frey, B. N., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M. M., Martins, M. R., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., ... Kapczinski, F. (2006). Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences*, 79(3), 281–6. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.002>
- Frey, B. N., Andreazza, A. C., Rosa, A. R., Martins, M. R., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., ... Kapczinski, F. (2006). Lithium increases nerve growth factor levels in the rat hippocampus in an animal model of mania. *Behavioural Pharmacology*, 17(4), 311–8. <http://doi.org/10.1097/01.fbp.0000205013.59455.09>
- Fullilove, M. T., Golden, E., Fullilove, R. E., Lennon, R., Porterfield, D., Schwarcz, S., & Bolan, G. (1993). Crack cocaine use and high-risk behaviors among sexually active black adolescents. *The Journal of Adolescent Health : Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 14(4), 295–300. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8347641>
- Galduróz, J. C. F., Noto, A. R., Fonseca, A. M., & Carlini, E. A. (2004). 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. Retrieved from <http://200.144.91.102/cebridweb/download.aspx?cd=106>
- Gan, X., Zhang, L., Newton, T., Chang, S. L., Ling, W., Kermani, V., ... Fiala, M. (1998). Cocaine infusion increases interferon-gamma and decreases interleukin-10 in cocaine-dependent subjects. *Clinical Immunology and Immunopathology*. <http://doi.org/10.1006/clin.1998.4607>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, a C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–9. <http://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Grimm, J. W., Lu, L., Hayashi, T., Hope, B. T., Su, T.-P., & Shaham, Y. (2003). 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. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(3), 742–7. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574402>

- Hatsukami, D. K., & Fischman, M. W. (1996). Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276(19), 1580–1588. <http://doi.org/10.1001/jama.276.19.1580>
- Hibell, B., Guttormsson, U., Ahlström, S., Balakireva, O., Bjarnason, T., Kokkevi, A., & Kraus, L. (2012). *The 2011 ESPAD Report: Substance Use Among Students in 36 European Countries*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Stockholm, Sweden. Retrieved from http://alcoholireland.ie/download/reports/alcohol_health/children_young_people/the-2011-espad_report.pdf
- Horta, R. L., Horta, B. L., Pinheiro, R. T., Morales, B., & Strey, M. N. (2007). Tobacco, alcohol, and drug use by teenagers in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil: a gender approach. *Cadernos de Saude Publica / Ministerio Da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*, 23(4), 775–783. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2007000400005&script=sci_arttext
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. (2012). *Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar*.
- Irwin, M. R., Olmos, L., Wang, M., Valladares, E. M., Motivala, S. J., Fong, T., ... Cole, S. W. (2007). Cocaine dependence and acute cocaine induce decreases of monocyte proinflammatory cytokine expression across the diurnal period: autonomic mechanisms. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(2), 507–15. <http://doi.org/10.1124/jpet.106.112797>
- Jaffe, J. H., & Anthony, J. C. (2005). Substance-Related Disorders: Introduction and Overview. In B. J. Sadock & V. A. Sadock (Eds.), *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (8th ed., pp. 1137–1168). Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams, and Wilkins.
- Janak, P. H., Wolf, F. W., Heberlein, U., Pandey, S. C., Logrip, M. L., & Ron, D. (2006). BIG news in alcohol addiction: new findings on growth factor pathways BDNF, insulin, and GDNF. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(2), 214–21. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00026.x>
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Miech, R. A., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2015). *Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2014: Overview, key findings on adolescent drug use*. Michigan: Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan.
- Kandel, D. B., & Yamaguchi, K. (1985). Developmental patterns of the use of legal, illegal, and medically prescribed psychotropic drugs from adolescence to young adulthood. *NIDA Research Monograph*, 56, 193–235. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3929095>
- Kandel, D., & Yamaguchi, K. (1993). From beer to crack: developmental patterns of drug involvement. *American Journal of Public Health*, 83(6), 851–5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1694748&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Kapczinski, F., Dal-Pizzol, F., Teixeira, A. L., Magalhaes, P. V. S., Kauer-Sant'Anna, M., Klamt, F., ... Post, R. (2010). A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 784–6. <http://doi.org/10.1038/mp.2009.112>
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. a, Tramontina, J., ... Post, R. M. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 675–92. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.005>
- Katz, R. (2004). Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(2), 189–195. <http://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.189>
- Kessler, F., & Pechansky, F. (2008). Uma visão psiquiátrica sobre o fenômeno do crack na atualidade A psychiatric view on the crack phenomenon nowadays. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*, 30(2), 96–98.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–38. <http://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Kosten, T. R., Sofuoglu, M., & Gardner, T. J. (2008). Clinical Management: Cocaine. In M. Galanter & H. D. Kleber (Eds.), *Textbook of substance abuse treatment* (4th ed., pp. 157–168). Arlington: The American Psychiatric Publishing.
- Kovacic, P. (2005). Role of oxidative metabolites of cocaine in toxicity and addiction: oxidative stress and electron transfer. *Medical Hypotheses*, 64(2), 350–6. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.06.028>
- Kovacic, P., & Cooksy, A. L. (2005). Unifying mechanism for toxicity and addiction by abused drugs: electron transfer and reactive oxygen species. *Medical Hypotheses*, 64(2), 357–66. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.07.021>
- Li, C.-Y., Mao, X., & Wei, L. (2008). Genes and (common) pathways underlying drug addiction. *PLoS Computational Biology*, 4(1), e2. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0040002>
- Li, X., & Wolf, M. E. (2014). Multiple faces of BDNF in cocaine addiction. *Behavioural Brain Research*, 279, 240–254. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.018>
- Lizasoain, I., Moro, M. a., & Lorenzo, P. (2002). Cocaína: Aspectos farmacológicos. *Adicciones*, 14(1), 57–64.
- Lopes, G. M., Nóbrega, B. A., Del Prette, G., & Scivoletto, S. (2013). Use of psychoactive substances by adolescents: current panorama. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*, 35 Suppl 1, S51–61. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-S105>
- Lopes-Rosa, R. (2015). *PREDITORES DE RECAÍDA PRECOCE EM ADOLESCENTES USUÁRIOS DE CRACK APÓS ALTA HOSPITALAR. Dissertação de Mestrado.* UFRGS.
- Madruga, C. S., Laranjeira, R., Caetano, R., Pinsky, I., Zaleski, M., & Ferri, C. P. (2012). Use of licit and illicit substances among adolescents in Brazil--a national survey. *Addictive Behaviors*, 37(10), 1171–5. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.05.008>

- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., & Allebeck, P. (2012). Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychological Medicine*, *42*(6), 1321–8. <http://doi.org/10.1017/S0033291711002078>
- Martins, M. C., & Pillon, S. C. (2008). A relação entre a iniciação do uso de drogas e o primeiro ato infracional entre os adolescentes em conflito com a lei. *Cadernos de Saúde Pública*, *24*(5), 1112–1120. <http://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000500018>
- McEwen, B. S. (2000). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 108–24. [http://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00129-3](http://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00129-3)
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., ... Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(40), E2657–64. <http://doi.org/10.1073/pnas.1206820109>
- Ministério Público do Estado do Rio Grande do Sul. (2015). *Estatuto da Criança e do Adolescente e Legislação Pertinente*. Porto Alegre: Corag.
- Miranda, R., Monti, P. M., Ray, L., Treloar, H. R., Reynolds, E. K., Ramirez, J., ... Magill, M. (2014). Characterizing subjective responses to alcohol among adolescent problem drinkers. *Journal of Abnormal Psychology*, *123*(1), 117–29. <http://doi.org/10.1037/a0035328>
- Mombelli, M. A., Marcon, S. S., & Costa, J. B. (2010). Caracterização das internações psiquiátricas para desintoxicação de adolescentes dependentes químicos. *Revista Brasileira de Enfermagem*, *63*(5), 735–740. <http://doi.org/10.1590/S0034-71672010000500007>
- Nardi, F. L., Cunha, S. M. Da, Bizarro, L., & Dell’Aglia, D. D. (2012). Drug use and antisocial behavior among adolescents attending public schools in Brazil. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, *34*(2), 80–86. <http://doi.org/10.1590/S2237-60892012000200006>
- Narvaez, J. C. M., Magalhães, P. V, Fries, G. R., Colpo, G. D., Czepielewski, L. S., Vianna, P., ... Kapczinski, F. (2013). Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neuroscience Letters*, *544*, 80–4. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.03.045>
- Ng, F., Berk, M., Dean, O., & Bush, A. I. (2008). Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, *11*(6), 851–76. <http://doi.org/10.1017/S1461145707008401>
- Nixon, K., & McClain, J. A. (2010). Adolescence as a critical window for developing an alcohol use disorder: current findings in neuroscience. *Current Opinion in Psychiatry*, *23*(3), 227–32. <http://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833864fe>
- Noto, A. R., Galduróz, J. C. F., Nappo, S. A., Fonseca, A. M., & Carlini, E. A. (2003). *Levantamento nacional sobre uso de drogas entre crianças e adolescentes em*

- situação de rua nas 27 capitais brasileiras*. São Paulo: Secretaria Nacional Antidrogas/Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas.
- Organização Mundial de Saúde. (1993). *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Papalia, D., Olds, S. W., & Feldman, R. D. (2009). Desenvolvimento Físico e Cognitivo na Adolescência. In *Desenvolvimento Humano* (9ª ed., pp. 395–434). Porto Alegre: Artmed.
- Pettorruso, M., De Risio, L., Di Nicola, M., Martinotti, G., Conte, G., & Janiri, L. (2014). Allostasis as a conceptual framework linking bipolar disorder and addiction. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 173. <http://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00173>
- Pimentel, A. M., & Campos Junior, D. (2006). A adolescência e o pediatra. *Adolesc Saude.*, 3(3), 6. Retrieved from <http://www.pediatrasiapaolo.usp.br/upload/html/1210/body/03.htm>
- Ribeiro, M., Nudelman, E. D., Rezende, E. P., & Yamauchi, R. (2012). Farmacologia do Consumo de Crack. In M. Ribeiro & R. Laranjeira (Eds.), *O Tratamento do Usuário de Crack* (2ª ed., pp. 143–160). Porto Alegre: Artmed.
- Rosa, A. R., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M., Cunha, A. B. M., Quevedo, J., ... Kapczinski, F. (2006). Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 407(2), 146–50. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.026>
- Rybakowski, J. K., Borkowska, A., Czerski, P. M., Skibińska, M., & Hauser, J. (2003). Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 5(6), 468–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636373>
- Sanchez, Z. van der M., & Nappo, S. A. (2002). Seqüência de drogas consumidas por usuários de crack e fatores interferentes. *Revista de Saúde Pública*, 36(4), 420–430. <http://doi.org/10.1590/S0034-89102002000400007>
- Schuckit, M. A. (1994). Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, 151(2), 184–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8296886>
- Schwarcz, S. K., Bolan, G. A., Fullilove, M., McCright, J., Fullilove, R., Kohn, R., & Rolfs, R. T. (1992). Crack cocaine and the exchange of sex for money or drugs. Risk factors for gonorrhea among black adolescents in San Francisco. *Sexually Transmitted Diseases*, 19(1), 7–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1561589>
- Schwartz, R. H., Luxenberg, M. G., & Hoffmann, N. G. (1991). “Crack” use by American middle-class adolescent polydrug abusers. *The Journal of Pediatrics*, 118(1), 150–5. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med3&AN=1986085>
- Scivoletto, S., Henriques Júnior, S. G., & Andrade, A. G. de. (1997). Uso de drogas por adolescentes que buscam atendimento ambulatorial: comparação entre

- “crack” e outras drogas ilícitas - um estudo piloto. *Rev ABPAPAL*, 19(1), 7–17.
- Sordi, A. O., Pechansky, F., Kessler, F. H. P., Kapczinski, F., Pfaffenseller, B., Gubert, C., ... von Diemen, L. (2014). Oxidative stress and BDNF as possible markers for the severity of crack cocaine use in early withdrawal. *Psychopharmacology*. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3542-1>
- Steinberg, L. (2009). Should the science of adolescent brain development inform public policy? *The American Psychologist*, 64(8), 739–50. <http://doi.org/10.1037/0003-066X.64.8.739>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2014). *World Drug Report 2014. United Nations publication*.
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Levandowski, M. L., Pezzi, J. C., Bauer, M. E., Teixeira, A. L., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Neurotrophic factors in women with crack cocaine dependence during early abstinence: the role of early life stress. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 39(3), 206–14. <http://doi.org/10.1503/jpn.130027>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G.-J. (2002). Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behavioural Pharmacology*, 13(5-6), 355–66. <http://doi.org/10.1097/00008877-200209000-00008>
- von Diemen, L., Kapczinski, F., Sordi, A. O., de Magalhães Narvaez, J. C., Guimarães, L. S. P., Kessler, F. H. P., ... Pechansky, F. (2014). Increase in brain-derived neurotrophic factor expression in early crack cocaine withdrawal. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 17(1), 33–40. <http://doi.org/10.1017/S146114571300103X>
- Wagner, J. A. (2002). Overview of biomarkers and surrogate endpoints in drug development. *Disease Markers*, 18(2), 41–46.
- Walz, J. C., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M., Cacilhas, A. A., Valvassori, S. S., ... Kapczinski, F. (2008). Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania. *Journal of Psychiatric Research*, 42(5), 416–21. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.03.005>
- World Health Organization. (2014). *Global status report on alcohol and health*. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112736>
- World Health Organization. (2015). Health for the World's Adolescents. Retrieved October 20, 2015, from <http://apps.who.int/adolescent/second-decade>
- Yamada, K., & Nabeshima, T. (2004). Pro- and anti-addictive neurotrophic factors and cytokines in psychostimulant addiction: mini review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025, 198–204. <http://doi.org/10.1196/annals.1316.025>
- Zaparte, A., Viola, T. W., Grassi-Oliveira, R., da Silva Morrone, M., Moreira, J. C., & Bauer, M. E. (2015). Early abstinence of crack-cocaine is effective to attenuate oxidative stress and to improve antioxidant defences. *Psychopharmacology*, 232(8), 1405–13. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3779-8>

8. ARTIGO PRINCIPAL 1

In press, Journal of Clinical Psychiatry, IF= 5,498

Crack-cocaine in adolescents: clinical characteristics and predictors of early initiation.

Thiago G. Pianca¹; Luis Augusto Rohde²; Ronaldo L. Rosa³; Ana Paula A. Begnis⁴; Pedro B. Ferronato⁵; Mariana C. Jensen⁶; Flavio Pechansky⁷; Keila Maria Mendes Ceresér⁸; Victoria P. Fairchild⁹; Claudia M. Szobot¹⁰

1. MD, Graduate Program in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (POA), Rio Grande do Sul (RS), Brasil. 2. MD, PhD, professor of Psychiatry, Child Psychiatric Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS; Vice-Coordinator of the National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents; MD, PhD. 3. MD, Hospital Psiquiátrico São Pedro, POA, RS, Brasil. 4. Graduate student, School of Medicine, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brasil; 5. Graduate student, School of Medicine, UFRGS, POA, Brasil; 6. MD, School of Medicine, ULBRA, Canoas, RS, Brasil; 7. PhD, Graduate Program in Psychiatry, UFRGS, POA, RS, Brasil. 8. PhD, Professor, Postgraduate Program in Psychiatry, UFRGS, POA, RS, Brasil; 9. Department of Psychiatry, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, USA. 10. PhD, Graduate Program in Psychiatry, UFRGS, POA, RS, Brasil; Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Funding: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) [Coordination for the Improvement of Superior Education Personnel], Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) [Foundation for the Support of Research of Rio Grande do Sul State], Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) [Events and Research Incentive Fund] of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) [Clinical Hospital of Porto Alegre] and Secretaria Nacional de

Políticas sobre Drogas [National Secretariat for Alcohol and Drug Policies], of the Brazilian Ministry of Justice – all provided financial support for study development, lab test and other expenses.

Role of the funding agencies: P.B.F. received a scholarship from FAPERGS. T.G.P. received a scholarship from the Brazilian Research Council (CNPq) as a PhD student. CMS received a scholarship from CAPES as a postdoctoral student.

K.M.M.C. received support from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS). SENAD and FIPE provided funding for the laboratory tests and infrastructure for the research. None of the funders had any influence over the development of the research protocol, or the writing of the manuscript.

Conflict of interest: Dr. C.M. Szobot has been on the speakers' bureau of Novartis in the past 3 years. Dr. L.A. Rohde has been on the speakers' bureau and acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire in the past 3 years. He received royalties from Oxford Press and Editoras ArtMed and travel awards from Shire Plc. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by Dr. Rohde received unrestricted educational and research support in the past 3 years from Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire, Plc. Dr. Pechansky and other authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: We would like to thank Patrícia M. Lazzari¹ and Rafaela C. Abrahão¹ for data collection, and Luciano P. Guimarães² for his help with the statistical analysis.

1- MD, ULBRA. No conflicts of interest.

2- MsC, HCPA. No conflicts of interest.

For correspondence: Thiago G. Pianca. Rua Ramiro Barcelos 2350, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, 4º andar. Phone: +55-51-33598094; Fax +55513359-8294. email: tpianca@gmail.com

Number of the words in the text: 2907

Number of Tables: 5

Last review: 09/30/2015

Abstract

Objective: To describe the clinical characteristics of adolescent crack-cocaine addicts (DSM-IV) and possible predictors of transition from drug experimentation to crack-cocaine dependence. **Method:** Cross-sectional study, with a consecutive sample, of 90 adolescents admitted to a psychiatric inpatient unit for crack-cocaine detoxification between May 2011 and November 2012. Comorbid psychological conditions were assessed using K-SADS-PL (Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version), and severity of drug use was assessed using T-ASI (Teen Addiction Severity Index). Comorbidities were compared with a community sample of non-drug addicts (n=81). **Results:** Patients mean age was 15.6, (85.55% boys; 14.44% girls). All patients had experimented with at least one other addictive substance before crack-cocaine: 61.4% tobacco, mean age at first use (AFU) = 11.61, 44.3% alcohol (AFU=12.43) and 54.5% cannabis (AFU=12.15). Patients had used crack-cocaine 23.2 days in the last month and the mean AFU for crack-cocaine was 13.38 years. The most common psychiatric comorbidity was Conduct Disorder (81.8%), followed by Oppositional Defiant Disorder (52.3%) and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (44.3%), all of which were more prevalent in the patient population than in controls (for $p < 0.005$). The T-ASI questionnaire showed severe consequences of drug use in most areas of life assessed. The mean time between onset of drug experimentation and crack-cocaine dependence was 2.53 (SD 1.96) years. Applying Cox Regression Models, we found that predictors of earlier progression to using crack-cocaine were: AFU, for any drug, [HR=0.79 (0.71-0.88; $p<.001$)] and age at admission [HR=.7 (.57-.87; $p=.001$)]. **Conclusions:** Patients were found to have a multitude of comorbid conditions, supporting the idea of treatment by a multidisciplinary healthcare team. For each year

of delay in the age of first use, the chance of crack-cocaine initiation is reduced by 18%. Prevention programs aimed at delaying experimentation with addictive substances, especially gateway drugs, could delay the progression to crack-cocaine addiction.

Keywords: adolescents, crack-cocaine, drug initiation, comorbidity.

Introduction

Substance misuse often begins in adolescence, and early experimentation is a critical factor in the development of substance abuse disorders (SUD) in adulthood^{1,2}. Cocaine is a powerful stimulant, and its use, especially in the smoked form (crack-cocaine), is a major public health problem in many countries³⁻⁵. In the last two decades, Brazil has had an increase in crack-cocaine use to an extent which has led some authors to question whether this trend should be classified as an epidemic⁶. Identifying the factors associated with the development of dependence on crack-cocaine is crucial in determining the origin of this epidemic. A longitudinal study on the use of alcohol, tobacco and marijuana⁷ demonstrated that the earlier the age of use of any addictive substance, the greater the probability of developing a dependency for that same substance. However, this study did not investigate the evolution toward the use of other drugs, including crack-cocaine.

Crack-cocaine is a major cause of psychiatric hospitalizations in adolescence⁸. However, little is known about the characteristics of adolescents hospitalized for crack-cocaine use, or the pattern of comorbidity with other mental disorders. A systematic review⁹ of adolescents treated for various SUDs reported high rates of psychiatric comorbidities ranging from 61% to 88%, the highest prevalence of which was DSM-4-TR Externalizing Disorders. The ten studies discussed in this review were based on patient samples in a variety of settings (inpatient, outpatient and residential programs) and substances of abuse. The use of cocaine, or crack-cocaine was absent in some of the studies, and corresponded to less than one third of the population sample in others. While there has been research associating the use of crack-cocaine with

impairment on multiple levels in adults^{10,11}, there is still little known about the extent of comorbid impairments in adolescent crack-cocaine users.

The objectives of this study were to: 1) describe the clinical and socio-demographic characteristics of a sample of adolescents hospitalized for problems related to crack-cocaine use, compared to a control group of non-drug users; 2) analyze the level of severity of drug use in adolescent crack-cocaine users in the spheres of; Substance Use, School, Family, Social Relationships, Work, Legal & Psychiatry; 3) determine whether an earlier age of first use of addictive substances influences the age of first use of crack-cocaine.

Methods

This was a cross-sectional study, in which patients (crack-cocaine addicts) were consecutively enrolled from two psychiatric inpatient units for adolescents in the city of Porto Alegre, South Brazil, from May 2011 to September 2012. The control subjects were selected from a low-income neighborhood in the city of Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and by the hospitals where the patients were hospitalized. All participants assented to participate in the study, and their legal guardians consented to their participation by signing an informed consent form.

Participants:

a) Patients. Inclusion criteria: patients between the age of 12 and 18 years, referred for psychiatric hospitalization as a result of problems related to crack-cocaine use in one of the two inpatient units that specialize in psychiatric care of adolescents in the city of Porto Alegre, Brazil; urine drug test (UDS) positive for cocaine metabolites.

Exclusion criteria: UDS negative for cocaine; psychotic symptoms or other problems that may hinder clinical evaluation. Overall, 4 potentially eligible patients were not included: one for psychosis, 2 for UDS not confirming recent crack-cocaine use, and 1 for refusal to participate.

b) Controls were selected from a community sample in the same area as the hospital units cited above. They were recruited from the files of a public health clinic that have data from all families living inside that neighborhood, even those who never had a consultation on that clinic. Adolescents (12-18 years of age) residing in that area were randomly selected to be interviewed. Sampling method in was described on another study from our group¹². The only exclusion criterion for controls was self-reported use of psychoactive substances. Only one individual was excluded for this reason. Controls were not matched with the patients by demographic characteristics.

Diagnostic procedures

The presence of psychiatric diagnoses for both patients and for controls were assessed by the following process: 1) A semi-structured interview – K-SADS-PL (Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version)^{13,14} conducted by trained medical assistants (kappa average for all diagnoses = 0.79). 2) Discussion of the interview results with a Child & Adolescent Psychiatrist (TGP). 3) Diagnosis of psychiatric disorders (other than SUD) confirmed by clinical interview with TGP. Only the resulting diagnosis from this third step was considered. The patients were reviewed in their respective hospital units and the controls were reviewed in their homes. All diagnoses were made using DSM-IV-TR criteria.

The Brazilian Portuguese version of the Addiction Severity Index, Teen version (T-ASI) was used in the patient group only^{15,16}. T-ASI assesses the characteristics and the severity of drug abuse in the context of seven life areas (Substance Use, School,

Family, Social Relationships, Work, Legal & Psychiatry). To summarize the severity of substance use in the past 30 days, the interviewer assigns a severity rating to each life area. This instrument provides scores from 0 to 4, 50% of which corresponds to the objective data assessed during the patient interview and the other 50% - to the evaluation of the patient in regards to the severity of the respective problem. We also calculated the weighted score for each assessed life area by utilizing the procedure described by Brodley et al¹⁷. Data on the first use of each drug was collected based on the age of first use (AFU), as reported by the patients in the T-ASI. Demographic variables - age, gender, ethnicity, education, social class and others - were systematically collected.

Statistical analysis

The normality of the variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were performed using the Student's t-test or Mann-Whitney U test, according to whether the respective distribution of scores was normal or non-normal. Chi-Square test was used for categorical variables.

Evaluation of possible predictors of early drug use was performed using the Cox survival analysis. Variables related to clinical and demographic characteristics were tested in univariate analyses regarding their association with the outcome variable (AFU of crack-cocaine). Variables associated with a $p < 0.2$ were entered in the final multivariate model. All analyses were performed with PASW v18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA).

Results

A total of 90 patients and 81 controls were included. There were more males (85.6% vs 40.7%, $p < 0.001$) and non-Caucasians (47.9% vs 14.8%, $p < 0.001$) in the patient

group compared to the controls. Other demographic characteristics are described in Table 1.

PLEASE INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Clinical description of the crack-cocaine group:

a) Drug use: in the past 30 days, crack-cocaine was smoked in 23.36 days (SD 1.1) and the majority of the sample (63, 72.4%) had smoked crack-cocaine in more than 20 of the last 30 days. No use of amphetamines or derivatives of opiates was reported. Two patients reported lifetime, but not current, ecstasy use. Regarding the use of cocaine and crack-cocaine, 55 patients (35.3%) reported both snorting and smoking cocaine in the same period of time. As shown in Table 2, all patients had used alcohol, tobacco or marijuana before they first began using crack-cocaine. Among those who smoked tobacco, 84% reported smoking more than 10 cigarettes per day.

PLEASE INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

The mean AFU of any psychoactive substance was 10.8 (SD 2.2) years. On average, patients took 2.53 (SD 1.96) years to progress from that point to experimenting with crack-cocaine.

Considering the diagnoses derived from the DSM-IV-TR, 79 patients (93.2%) met the criteria for crack-cocaine Dependence (mean of 4.7 symptoms of 8, SD 1.8), while 78 (91.8%) had symptoms consistent with crack-cocaine Abuse (mean of 2.28 symptoms of 6 possible, SD 1.02). Two patients denied having symptoms of abuse or dependence for these substances, despite their positive urine screen and being hospitalized for this reason. In terms of sub-specifiers for these diagnoses, 54 (62.1%) reported significant physiological dependence.

b) Psychiatric diagnoses: 87.5% of cases had a comorbid psychiatric diagnosis at the time of the evaluation, and 98.9% had a lifetime psychiatric diagnosis. The most prevalent comorbidities among the patients were Conduct Disorder (CD), Oppositional Defiant Disorder and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. See Table 3 for a complete description, including controls' comorbidities and *P* values. Those comparisons are uncontrolled. We also analyzed the pattern of comorbidity adjusting for demographic variables (gender, race, age, socioeconomic status, education). Significance of findings did not change (available upon request).

PLEASE INSERT TABLE 3 ABOUT HERE

T-ASI in the patient group:

Selected findings of the T-ASI are detailed in Table 4. There were significant correlations between the interviewer severity rating and the weighted scores in the areas of Substance Use ($r= 0.210$, $p=0.05$), School ($r= -0.234$, $p=0.028$), Family ($r= 0.448$, $p<0.001$), Social Relationships ($r=0.507$, $p<0.001$), Legal ($r= 0.880$, $p<0.001$) & Psychiatry ($r=0.615$, $p<0.001$). There was a high prevalence of problems with the law ($n = 35$, 39.8%) and illegal activities, accounting for an average of 56.38% (+/- 43.5) of the family income.

PLEASE INSERT TABLE 4 ABOUT HERE

The AFU for “any drug” and for crack-cocaine

The AFU of any drug was related to AFU of crack-cocaine in the univariate Cox regression model (hazard ratio = 0.79, 95% CI 0.71-0.88, $p <0.001$). In the multivariate model (Table 5), besides AFU of drugs (independent variable), the following potential

confounders were selected using the statistical criteria explained above ($p < 0.2$ for associations with both AFU of drugs and AFU of crack-cocaine): current age, presence of early onset CD (before 10 years of age), presence of any Anxiety Disorder before the start of drug use, and marijuana as the first drug used. This second model showed a hazard ratio of 0.82 (95% CI 0.7 to 0.97; $p = 0.018$) for the AFU of drugs and 0.7 (95% CI 0.57- 0.87; $p = 0.001$) for current age, while the remaining variables were not considered significant. That is, for each year of delay in the age of first use, the chance of crack-cocaine initiation is reduced by 18%.

PLEASE INSERT TABLE 5 ABOUT HERE

Discussion

In this study, we evaluated a sample of hospitalized adolescent crack-cocaine users. We found a high prevalence of psychiatric comorbidities and significant drug-related impairments, comparable to those found in adults^{10,18}. Adolescents also reported an earlier age of onset for use of any type of drug, as well as an earlier transition to crack-cocaine, than reported in comparable data from adult samples¹⁹. There is no consensus on what constitutes early age of onset of drug abuse. It has been defined as onset prior to 13 years of age²⁰, between 13 and 16 years of age²¹, before 14²² or before 15 years of age^{23,24}. By any of those definitions, patients in our sample started using drugs at a very early age.

The early AFU of any drug has been associated with progression to cocaine and crack-cocaine abuse. Kandel et al (1993)¹ showed that adolescents who progressed from alcohol and tobacco to crack-cocaine and cocaine began using legal addictive substances on average two years before those who continued the use of only alcohol or tobacco. In line with this study, most of our patients began using alcohol, tobacco

or marijuana before using crack cocaine. In Brazil alcohol and tobacco use is illegal under 18 years of age and marijuana is illegal at any age. We noted that 71% of our patients had smoked other substances before smoking crack-cocaine. This suggests that history of smoking any substance may facilitate crack-cocaine use, possibly because of the process and effort involved in learning how to smoke, and the desensitization to the noxious effects of smoke inhalation. Additionally, 69.3% of patients had used some type of legal addictive substance before using crack-cocaine, potentially because of the greater availability and lesser stigma associated with legal substances. Unlike Kandel et al (1993)¹, our sample had a significant proportion (30.7%) of adolescents who used marijuana without having used alcohol or tobacco, before they began smoking crack-cocaine. There were no patients in our sample that started using cocaine or crack-cocaine without having first used another substance. This reinforces the hypothesis that the use of so called “hard” drugs is usually preceded by the use of other substances and drugs of abuse, such as alcohol, tobacco or cannabis, often considered “gateway drugs”²⁵⁻²⁸. Whether this association is due to the gateway phenomenon or consequence of differential availability of such substances remains a subject of active research²⁹⁻³⁰.

We found that earlier onset of any drug use corresponded to the earlier first use of crack-cocaine. There are several reports in the literature showing earlier AFU relates to higher probability of developing dependence and other impairments. A cross-sectional study³¹ showed that drug use before the age of 15 was related to the diagnosis of SUD in early adulthood, and was also associated with a more severe degree of dependence. A study of twins demonstrated that the use of marijuana before age 17 was predictive of up to a 4 times higher risk of cocaine dependence, when compared to twins who did not use until 17 years of age²⁶. A longitudinal study⁷ on the

use of tobacco, alcohol and cannabis, showed that early use of these substances predicted a greater chance of developing dependence on those same drugs. Our study differs from this study in its cross-sectional design, and in evaluating the relationship between different drugs; i.e., the first use of other drugs in relation to crack-cocaine dependence, which was not assessed in the longitudinal study. In addition, an important contribution to our study was the ability to control our findings in regards to the presence of psychiatric comorbidities (CD, and the presence of any Anxiety). However, these psychiatric comorbidities did not show any significant influence on predicting the first use of crack-cocaine in adolescents. The first use of cocaine or crack-cocaine during adolescence was responsible for a 50% increase of the risk of developing dependence in the subsequent two years³². The early use of cocaine and crack-cocaine was related to a higher number of sexual partners in the subsequent years, along with a lower probability to use condoms³³, which may also influence the incidence of clinical comorbidities.

We found a higher prevalence of psychiatric comorbidities than what has been previously reported in comparable populations⁹. Almost all patients had a lifetime psychiatric diagnosis (98.9%), while prior studies of hospitalized patients found the prevalence of psychiatric comorbidities to be between 64% and 78%³⁴⁻³⁷. For some studies, the prevalence of mood disorders was higher than what we found (up to 65% in some⁹, vs 23.4% in ours). However, certain important methodological differences may limit the comparability of these data. An important distinction between our study and others cited here is that the other studies evaluated samples in which only a small portion of the patients had used cocaine or crack-cocaine. In this regard, it is noteworthy that our study is the first to select a consecutive sample composed exclusively of patients who used crack-cocaine. Selecting patients based on their drug

of choice seems to be the logical approach, if the aim is to enhance scientific knowledge of this specific patient profile in order to assist in their clinical treatment. In this scenario, we can see crack-cocaine adolescents as individuals with a myriad of psychiatric needs; treatment should be tailored to their comorbid conditions as well. Another important difference in our study design is the diagnostic methodology. We used a semi-structured interview followed by a clinical interview. The methods used for psychiatric diagnosis in the cited studies were as heterogeneous as the results presented, ranging from clinical interviews to the use of structured interviews.

There are still relatively few published studies on drug dependence in adolescents that used T-ASI questionnaire to measure the degree of severity of SUD, and the respective consequences in the different areas assessed. When compared to the data obtained in the study that validated T-ASI in this population by Sartes et al (2009)¹⁶, we found higher scores in the areas of Substance Use and School in our sample of adolescent crack-cocaine users compared to users of other substances reported in Sartes et al (2009); while all other areas had similar scores. Poor academic performance has been already extensively associated with drug use in general^{38,39}, but our study shows even higher academic impairment in patients with crack-cocaine dependence.

Our study has several limitations. Its cross-sectional design precludes us from establishing causality between AFU of any drug and age of crack-cocaine initiation. We used retrospective data to establish AFU of substances; however, the time elapsed from the AFU and the time of collection was brief, minimizing a potential recall bias. Diagnosis of comorbidities did not incorporate 3rd party information from parents and teachers (school drop-out was high in the patient group). However, we believe that this does not compromise the results, as psychiatric examination of the patient is usually

the primary source of diagnostic information in adolescent psychiatric diagnosis⁴⁰. The control group was not matched to patients on relevant demographical characteristics. Additionally, comparisons to a control group of adolescents who use other substances would allow for greater insight as to the differential impairment and psychiatric comorbidity profiles.

In conclusion, adolescent crack-cocaine users have significant impairment in multiple aspects of life, requiring multidisciplinary and specialized approach to treatment. The influence of age of onset of any drug use on the onset of crack cocaine use suggests that primary prevention of any substance abuse is key to reducing the incidence of crack-cocaine abuse and dependence in this population.

CLINICAL POINTS:

- * Adolescent crack-cocaine dependence is an important problem worldwide, and there is a need for greater knowledge of the clinical profile of teenage crack-cocaine users.
- * Adolescents who present with crack-cocaine dependence have a very high prevalence of psychiatric comorbidities and functional impairments in multiple areas of daily living.
- * Earlier initiation of any substance use predicted earlier progression towards crack-cocaine abuse and dependence.

References

1. Kandel D, Yamaguchi K. From beer to crack: developmental patterns of drug involvement. *Am J Public Health*. 1993;83(6):851-855.
2. Petit G, Kornreich C, Verbanck P, Cimochovska A, Campanella S. Why is adolescence a key period of alcohol initiation and who is prone to develop long-term problem use?: A review of current available data. *Socioaffective Neurosci Psychol*. 2013;3:21890. doi:10.3402/snp.v3i0.21890.
3. Fischer B, Coghlan M. Crack use in North American cities: the neglected “epidemic”. *Addiction*. 2007;102(9):1340-1341. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01963.x.
4. Werb D, Debeck K, Kerr T, Li K, Montaner J, Wood E. Modelling crack cocaine use trends over 10 years in a Canadian setting. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(3):271-277. doi:10.1111/j.1465-3362.2009.00145.x.
5. Haasen C, Prinzleve M, Zurhold H, et al. Cocaine use in Europe - a multi-centre study. Methodology and prevalence estimates. *Eur Addict Res*. 2004;10(4):139-146. doi:10.1159/000079834.
6. Nappo SA, Sanchez ZM, Ribeiro LA. Is there a crack epidemic among students in Brazil?: comments on media and public health issues. *Cad Saude Publica*. 2012;28(9):1643-1649.
7. Behrendt S, Wittchen H-U, Höfler M, Lieb R, Beesdo K. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: is early onset associated with a rapid escalation? *Drug Alcohol Depend*. 2009;99(1-3):68-78. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.06.014.

8. Carlini E, Nappo SA, Galduróz JC. The cocaine in Brazil throughout the last years. *Rev bras Psiquiatr.* 1993;15(4):121-127.
9. Couwenbergh C, van den Brink W, Zwart K, Vreugdenhil C, van Wijngaarden-Cremers P, van der Gaag RJ. Comorbid psychopathology in adolescents and young adults treated for substance use disorders: a review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15(6):319-328. doi:10.1007/s00787-006-0535-6.
10. Paim Kessler FH, Barbosa Terra M, Faller S, 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):370-380. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00245.x.
11. 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):271-280. doi:10.1080/10550887.2011.581983.
12. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, et al. Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction.* 2007;102(7):1122-1130. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01850.x.
13. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980-988. doi:10.1097/00004583-199707000-00021.
14. Brasil HHA, Bordin IA. Convergent validity of K-SADS-PL by comparison with CBCL in a Portuguese speaking outpatient population. *BMC Psychiatry.* 2010;10(1):83. doi:10.1186/1471-244X-10-83.
15. Kaminer Y, Bukstein O, Tarter RE. The Teen-Addiction Severity Index: rationale and reliability. *Int J Addict.* 1991;26(2):219-226. doi:10.3109/10826089109053184.

16. Sartes LMA, De Micheli D, Souza-Formigoni MLO. Psychometric and discriminative properties of the Teen Addiction Severity Index (Brazilian Portuguese version). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(11):653-661. doi:10.1007/s00787-009-0021-z.
17. Brodey BB, McMullin D, Kaminer Y, et al. Psychometric characteristics of the Teen Addiction Severity Index-Two (T-ASI-2). *Subst Abus*. 2008;29(2):19-32. doi:10.1080/08897070802092942.
18. Guimarães C, Santos D. Perfil do usuário de crack e fatores relacionados à criminalidade em unidade de internação para desintoxicação no Hospital Psiquiátrico São Pedro de Porto Alegre (RS). *Rev Psiquiatr Rio Gd*. 2008;30(2):101-108.
19. Dunn J, Laranjeira R. Cocaine--profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Subst Use Misuse [Internet]*. 1999 Sep;34(11):1527-48.
20. Hser Y-I, Grella CE, Collins C, Teruya C. Drug-use initiation and conduct disorder among adolescents in drug treatment. *J Adolesc*. 2003;26(3):331-345. doi:10.1016/S0140-1971(03)00012-5.
21. Yu J, Williford WR. The age of alcohol onset and alcohol, cigarette, and marijuana use patterns: an analysis of drug use progression of young adults in New York State. *Int J Addict*. 1992;27(11):1313-1323.
22. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse*. 1997;9:103-110.
23. Trenz RC, Scherer M, Harrell P, Zur J, Sinha A, Latimer W. Early onset of drug and polysubstance use as predictors of injection drug use among adult drug users. *Addict Behav*. 2012;37(4):367-372. doi:10.1016/j.addbeh.2011.11.011.

24. DeWit DJ, Adlaf EM, Offord DR, Ogborne a C. Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):745-750.
25. Kandel D, Kandel E. The Gateway Hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Jul 10];104(2):130–7.
26. Kirby T, Barry AE. Alcohol as a gateway drug: a study of US 12th graders. *J Sch Health* [Internet]. 2012 Aug;82(8):371–9.
27. Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS, Madden PAF, Nelson EC, et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA* [Internet]. 2003 [cited 2014 Nov 17];289(4):427–33.
28. Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA*. 2003;289(4):427-433.
29. Morral AR, McCaffrey DF, Paddock SM. Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction* [Internet]. 2002 Dec;97(12):1493–504.
30. Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora ME, Neumark Y, Sampson N, et al. Evaluating the drug use “gateway” theory using cross-national data: Consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend*. 2010;108(1-2):84–97.
31. Robins LN, Przybeck TR. Age of onset of drug use as a factor in drug and other disorders. *NIDA Res Monogr*. 1985;56:178-192..
32. Chen C-Y, Storr CL, Anthony JC. Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addict Behav*. 2009;34(3):319-322. doi:10.1016/j.addbeh.2008.10.021.
33. Shrier L, Emans S, Woods E, DuRant R. The association of sexual risk behaviors and problem drug behaviors in high school students. *J Adolesc* 1997;20:377-383.
34. Grella CE, Hser Y, Joshi V. Drug Treatment Outcomes for Adolescents with Comorbid Mental and. 2001;189(6):384-392.

35. Hannesdóttir H, Tyrfingsson T, Piha J. Psychosocial functioning and psychiatric comorbidity among substance-abusing Icelandic adolescents. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(1):43-48. doi:10.1080/080394801750093742.
36. Kelly TM, Cornelius JR, Clark DB. Psychiatric disorders and attempted suicide among adolescents with substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2004;73(1):87-97. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.10.004.
37. Molina BSG, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, et al. Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(3):250-263. doi:10.1016/j.jaac.2012.12.014.
38. Macleod J, Oakes R, Copello A, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet*. 2004;363(9421):1579-1588. doi:10.1016/S0140-6736(04)16200-4.
39. Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, et al. The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction*. 2013;108(1):124-133. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04015.x.
40. Winters KC, Kaminer Y. Screening and assessing adolescent substance use disorders in clinical populations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(7):740-744. doi:10.1097/CHI.0b013e31817395cf.

Table 1
Sociodemographic data in crack using adolescents (n = 89) and in control adolescents from the community (n = 81)

	cases n=90	controls n=81	Test statistic	p
Gender			X ² =14.67	<0.001
males	77 (85.6%)	33(40.7%)		
females	13 (14.4%)	48 (59.3%)		
Race				
caucasian	47 (52.2%)	67 (82.7%)	X ² =20.854	<0.001
non-causian	43 (47.8%)	12 (14.8%)		
Socioeconomic Status				
High income Class	7 (8%)	23 (28.4%)	X ² =10.241	<0.001
Middle Income Class	56 (64.4%)	51 (63%)		
Low and Lowest Income Class	24 (27.5%)	7 (8.6%)		
parents living together	13 (15.9%)	35 (64.8%)	X ² =34.176	<0.001
Age	15.6 (1.4)	14.7 (1.5)	U=2,401	<0.001
Completed school years	4.23 (1.7)	6.99 (2.2)	U=5,618	<0.001

For age and completed school years, mean and standard deviations were presented. For all categorical data, n and percentages were presented.

Table 2
Use of other psychoactive in adolescents hospitalized for crack–cocaine use (n = 85)

Substance	Drug Consume n(%)		Age at first use (mean and SD)	Days of use ^c
	Current ^a	Lifetime ^b		
Alcohol	37 (43.2)	71(84.1)	12.43 (2.33)	8.82 (9.7)
Tobacco	79(93.2)	80(94.3)	11.61 (2.47)	27.4 (7.2)
Cannabis	52(61.4)	77(90.9)	12.15 (2.36)	13.6 (12.3)
Inhalant	5(5.5)	29(34.1)	12.4 (2.11)	8.2 (12.3)
Hallucinogens	0	4(4.5)	13.75 (2.36)	0
Ecstasy	0	2(2.3)	16 (1.41)	0

^ause in the last 30 days prior to the hospitalization.

^bany drug use in previous years.

^cnumber of days of use in the 30 days prior to hospitalization.

Table 3

Comorbidity profile in adolescents hospitalized for crack-cocaine use (n = 88) compared to community controls (n = 81)

	Current			Lifetime		
	cases	controls	p	cases	controls	p
ADHD	35 (39.8%)	8 (10%)	<0.001	39 (44.3%)	8 (10%)	<0.001
ODD	45 (51.1%)	8 (10%)	<0.001	46 (52.3%)	8 (10%)	<0.001
Conduct Disorder	66 (74%)	1 (1.3%)	<0.001	72 (81.8%)	1 (1.3%)	<0.001
Any mood disorder	13 (15.2%)	1 (1.3%)	<0.001	20 (23.4%)	2 (2.6%)	0.001
Major Depression	12 (13.3%)	1 (1.3%)	0.002	16 (19.1%)	2 (2.6%)	0.001
Dysthymia	0	0		1 (1.1%)	0	
Bipolar Disorder	3 (3.4%)	0		6 (6.8%)	0	
Any Anxiety Disorder	27 (27.2)	11 (13.75%)	<0.001	41 (46.6%)	12 (15%)	0.008
Generalized Anxiety Disorder	10 (11.7%)	0		10 (11.7%)	0	
Simple Phobia	7 (8%)	6 (7.5%)	0.912	9 (10.2%)	6 (7.5%)	0.536
Social Phobia	5 (5.7%)	4 (4.9%)	0.845	6 (6.8%)	4 (4.9%)	0.619
OCD	5 (5.7%)	0		6 (6.8%)	0	
Panic Disorder	2 (2.3%)	1 (1.3%)	0.617	3 (3.4%)	1 (1.3%)	0.359
PTSD	5 (5.7%)	3 (3.8%)	0.546	12 (13.8%)	3 (3.8%)	0.023
Alcohol Use Disorder	12 (13.6%)	0		14 (15.5%)	0	
Enuresis	2 (2.3%)	1 (1.3%)	0.617	11 (12.5%)	4 (4.9%)	0.089
Tic Disorder	1 (1.1%)	1 (1.3%)	0.952	2 (2.3%)	1 (1.3%)	0.610
Any comorbidity	77 (81.9%)	17 (18.1%)	<0.001	87 (98.9%)	18 (22%)	<0.001

ADHD = Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder; ODD = Oppositional Defiant Disorder OCD= Obsessive-compulsive Disorder; PTSD=Post-traumatic Stress Disorder

Table 4: Results from T-ASI interview (n=88)

T-ASI Findings		n (%)		
Currently in school		13 (14.8%)		
Has a profession		30 (33.7%)		
Not studying nor working		16 (18.2%)		
Lives with both parents		10 (11.4%)		
Was beaten at home		19 (21.6%)		
Sexually abused at home		1 (1.3%)		
Has friend who uses cocaine		28 (41.8%)		
Has been arrested		35 (39.8%)		
Had previous psychiatric treatment		15 (17%)		
Problems to control aggressive behavior		14 (15.9%)		
Had suicidal ideation		10 (11.4%)		
Had attempted suicide		9 (10.8%)		
		mean (sd)		
Age of drug use onset		10.8 (2.22)		
Days of crack-cocaine use in the last month		23.36 (10.3)		
Age of crack-cocaine initiation		13.3 (2.2)		
Years of crack-cocaine use		2.16 (1.64)		
Years of any drug use		4.65 (2.21)		
Years from first drug use to onset of crack-cocaine use		2.52 (1.96)		
Time since leaving school (months)		27.8 (+ -18.26)		
% of earnings are illegal		56.38 (+ -43.5)		
Mean days of skipping school (last 30d) ^a		18:48 (+ - 13.5)		
T-ASI Areas	Composite Scores	Severity Scores	Spearman correlation	p
Substance Use	0.23 (0.08)	3.92 (0.27)	.210	0.05
School	0.98 (0.21)	3.33 (1.26)	-0.23	0.028
Employment	...	1.33 (1.74)
Family	0.36 (0.18)	2.53 (1.48)	.448	<0.001

Social Relationship	0.29 (0.15)	0.75 (1.28)	.507	<0.001
Legal	0.17 (0.24)	1.35 (1.55)	.880	<0.001
Psychiatric	0.15 (0.23)	0.9 (1.4)	.615	<0.001

T-ASI = Teen Addiction Severity Index. ^afor subjects currently in school. ...= not applicable

Table 5
Cox regression for age at first crack-cocaine use (n=85)

	HR	95% CI	P
Model 1: Unadjusted			
Age of first use of drugs	0.79	0.71-0.88	<0.001
Model 2: Adjusted for covariates shown			
Age of first use of drugs	0.82	0.7-0.97	0.018
Age of the patient when hospitalized	0.7	0.57-0.87	0.001
	0.92	0.51-1.67	0.81
Early Conduct Disorder	0.83	0.48-1.44	0.52
Cannabis use before crack	1.1	0.69-1.187	0.61
Any anxiety disorder before crack			

9. ARTIGO PRINCIPAL 2

Submetido a *Psychopharmacology* (F1=3,875).

Altered levels of BDNF, TBARS, IL-6 and IL-10 in adolescent crack-cocaine dependents.

Authors: Thiago Gatti Pianca¹, Ronaldo Lopes Rosa², Keila Maria Mendes Ceresér¹, Bianca Wollenhaupt de Aguiar³, Rafaela Carvalho de Abrahão⁴, Patrícia Mafra Lazzari⁴, Flávio Kapczinski¹, Flávio Pechansky¹, Luis Augusto Rohde¹, Cláudia Maciel Szobot¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Hospital Psiquiátrico São Pedro, Porto Alegre, Brazil.

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁴ Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Porto Alegre, Brazil

Corresponding author: Thiago Gatti Pianca, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 4º andar, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Porto Alegre, RS. Brazil. CEP 90035-903. Phone: +55 (51) 3359-8294. E-mail: tpianca@gmail.com

Running Head: BDNF increases after cocaine abstinence in adolescents.

Word count: 2004

Declarations of interest: Dr. Szobot is of the speakers' bureau of Novartis in the last 3 years.

Dr. Luis A. Rohde was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire in the last 3 years. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by LR received unrestricted educational and

research support from the following pharmaceutical companies in the last 3 years: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire.

Dr. Pechansky and other authors: no private conflict of interest to declare.

Acknowledgments: This study was funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). All Brazilian institutions.

ABSTRACT

Aims: To measure the variation in BDNF, TBARS and interleukin levels in crack cocaine dependent adolescents after a period of abstinence, comparing to levels found in a group of healthy controls. **Design:** cross-sectional study. **Setting:** Two inpatient treatment units for adolescents, and a low-income neighborhood. **Participants:** 90 adolescents, of both genders, with diagnosis of crack cocaine dependence, and 81 healthy adolescents. **Measurements:** Serum levels of IL-6, IL-10, TBARS and BDNF were assessed on admission and discharge. Severity was assessed by the Addiction Severity Index –Teen Version (T-ASI) and Cocaine Craving Questionnaire - Brief version (CCQ-b). Comorbidities were assessed by Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). **Findings:** TBARS, IL-6 and IL-10 were elevated (respectively, $p=0.029$ and $p=0.009$, $p=0.005$) and BDNF reduced ($p<0.001$), , in patients comparing to controls. Variation in those levels between admittance and discharge were not significant. **Conclusions:** Crack-cocaine use seems to induce important inflammatory and oxidative imbalances in adolescents.

Keywords:

Crack-cocaine, adolescence, BDNF, TBARS, IL-6, IL-10.

INTRODUCTION

Adolescence is a vulnerable time for the development of drug addiction (1,2). Possible determinants for this vulnerability include not only psychosocial reasons(3), but also differences in the physiological functioning of the brain (2), and, quite possibly, different effects in the reaction of the brain to the drugs of dependence. The identification of biomarkers associated with drug dependence is of extreme importance in understanding how addiction affects the brain, and, hopefully, in developing prevention and treatment strategies.

One possible model for understanding the effects of drugs of abuse on the developing brain is the allostatic load model. This model proposes that the brain will change its hormonal and immunologic equilibrium in order to adapt to the presence of chronic stressors, reaching the so-called “allostatic state”. The consequences sustained in order to keep this abnormal equilibrium state are called allostatic load (4). Proposed biomarkers involved in the allostatic load model include neurotrophins, oxidative stress parameters and inflammatory cytokines, among others (5).

The Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is one of such potential biomarkers. It is the most abundant neurotrophin in the brain (6) and is involved in neurogenesis, neuroplasticity and cognitive functioning (7). The BDNF has been associated with responses to anxiety and stress (8) and with many other psychiatric disorders (9). It seems to play a crucial role in addictive behaviors, as in addiction to alcohol (10) and psychostimulants (11). There seems to be an increase in mesolimbic dopamine system BDNF levels that is withdrawal-time-dependent , with levels

increasing up to 90 days after withdrawal has begun (12). In humans, a recent study has shown that high BDNF levels after 3 weeks of cocaine abstinence is a possible predictor of earlier and more severe relapse (13). In another study with 23 cocaine dependents, BDNF was found to be increased after a period of 2 weeks of abstinence, and the baseline levels were reduced in relation to healthy controls. Von Diemen et al(14) has already shown that BDNF levels increase during early crack abstinence with an inverse correlation with both the quantity of crack used in the previous 30 days and years of crack cocaine use in a study including 49 adult male crack cocaine users. Another recent study suggests the absence of BDNF levels increase in cocaine abstinence is associated with cocaine-induced psychotic symptoms(15). Viola et al. (16) has shown, in a sample of 104 female crack users that BDNF levels were higher than in controls in the 4th and 18th day of detoxication treatment.

Oxidative stress has been implicated in the mechanisms underlying dependence and toxicity of many psychoactive substances (17), including cocaine. One possible way to assess oxidative stress is through the measurement of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). The levels of TBARS have been assessed on a few studies with cocaine dependent patients, with conflicting results. The study by Narvaez et al(18) found no difference between cocaine dependent outpatients and healthy controls, whereas another study from the same group (19) showed an increase of TBARS levels after a period of abstinence of cocaine on severe dependent crack-cocaine patients, but not on those with less severe dependence.

Few studies have assessed the levels of Interleukins in relation to cocaine dependence. Gan et al(20) studied IL-10 levels in cocaine-dependent patients after 4 days of abstinence, before and after an IV cocaine infusion, and compared such levels to controls without drug use. They found increased IL-10 levels in patients, and such

levels decreased after the cocaine injection. With a similar methodology, Irwin et al (21) found reduced levels IL-6 in cocaine dependent patients after 2 days of abstinence, and a reduced secretion of IL-6 after IV cocaine infusion on those patients. The previously mentioned study by Narvaez et al (18) found elevated levels of IL-10 in cocaine-dependent patients in relation to controls, but no difference in IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-12 levels.

Cocaine is a potent stimulant, and its use, especially in the smoked form (crack-cocaine) is a severe health problem in many countries(22–24), including Brazil (25,26). Its use by adolescents has increased considerably in the last few years(27). Despite that and the importance of adolescence as a developmental stage extremely relevant for our understanding of the pathogenesis of addictions, studies on biomarkers in this age group are very scarce. All of the human studies mentioned so far investigated adult patients, and we are not aware of studies on adolescent populations.

Thus, the objective of this study is to assess the peripheral levels of BDNF, TBARS, IL-6 and IL-1 β in crack cocaine adolescent users before and after a period of abstinence, and compare those levels to the ones in controls .

Methods

Participants

Patients were enrolled as a consecutive sample, from May 2011 to August 2012. All adolescents referred to two inpatient units for treatment of crack-cocaine related problems in the city of Porto Alegre, Brazil were included. Inclusion criteria were: age from 12 to 18 years old, recent crack cocaine use - verified with a cocaine urine screen test upon admission (Bioeasy® cocaine test, Alere™, Brazil). Exclusion criteria were:

institutionalized or acutely psychotic patients who would not be able to give informed consent. A total of 94 patients were invited for the study. Two refused to participate. One was institutionalized and did not have proper legal guardians who could give informed consent. One was excluded due to an acute psychotic episode. Eleven subjects had only one blood sample collected, due to early discharge (n=6) or running away (n=4) and transference to another unit (n = 1) from the unit.

Controls were selected from a community sample. This location is in the coverage area of the hospital wards cited above. After reviewing this community unit's records, the houses in which there was adolescents (12-18 years of age) were randomly selected to be interviewed, according to the proximity to the healthcare unit. In this system, everybody who lives inside this geographically limited area is covered by the healthcare records (Family Health model). The only exclusion criterion was being a reported user of psychoactive substances. Only one individual was excluded for this reason. Controls were not matched to the cases.

Data collection

Cases were assessed through a three-stage procedure: First, they were clinically assessed by a Child and Adolescent Psychiatrist (RLR) upon admission for eligibility to the study and in order to deliver treatment as usual. Afterwards, a semi-structured interview, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) (28,29), was applied to all subjects by trained research assistants. All positive diagnoses were discussed in clinical committee with another Child and Adolescent Psychiatrist (TGP), and if any uncertainty about the diagnosis remained, this psychiatrist would re-evaluate the patient clinically. Patients could be treated with medication for any comorbidity

diagnosed. Also, the Teenage version of the Addiction Severity Index (T-ASI)(30) was administered.

Controls were first assessed by the same trained research assistants using the K-SADS-PL. Positive diagnoses were discussed and re-evaluated by the same method above. The ASSIST scale was used to detect any possible drug abusers, who were excluded for the sample. The T-ASI interview was not applied on controls.

Blood collection and analysis

As per determination of the local public health system policy, inpatient treatment length for drug detoxification is usually of 21-day, with few exceptions. Therefore, blood samples in our study were planned to be collected on two moments: 1) On admittance or on the day after admission, while cocaine use was yet recent and could still be detected by urine test, and 2) 21 days later, before discharge.

Controls had their blood collected just on the evaluation day, by the same procedures. Values of their biomarkers were assumed to remain unchanged and were copied over as their second measurement as dummy values to make statistical analysis possible.

Blood collection and processing

Ten milliliters of blood were collected by venipuncture into an anticoagulant-free vacuum tube and into a tube containing anticoagulant for each patient and control included in the study. Immediately after collection, blood samples were centrifuged at 4000 r/min for 10 min and the serum was aliquoted, labeled and stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until assay testing.

Cytokine measurement

Cytokine concentrations were determined via flow cytometry using the BD™ Cytometric Bead Array (CBA), Human IL-6, and IL-10 Enhanced Sensitivity Flex Set (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). Sample processing and data analysis were performed according to manufacturer's instructions. Briefly, homogenate samples and standard curves ranging from 274 to 200,000 fg/mL of each cytokine were incubated with the three cytokine capture beads for 2 h, then was added the Human Detection Reagent and incubated for another 2 h. The Enhanced Sensitivity Detection Reagent was incubated for 1 h after being washed twice. Subsequently, samples were washed and sample data acquired using a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). All incubations were at room temperature and protected from light. Results were generated in graphical and tabular format using the BD CBA FCAP Array™ Software v.3 (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) and expressed as fg/mL.

BDNF measurement

BDNF serum and plasma levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instructions (Millipore, Temecula, CA, USA). Briefly, 96-well, flat-bottomed microtiter plates were coated for 24 h with the samples diluted 1 : 100. Plates were then washed four times with wash buffer, and monoclonal anti-BDNF rabbit antibody was added (diluted 1 : 1000 with sample diluents) and incubated for 3 h at room temperature. After washing, a second incubation with peroxidase-conjugated anti-rabbit antibody (diluted 1 : 1000) was carried out for 1 h at room temperature. After addition of streptavidin enzyme, substrate, and stop solution, the amount of BDNF was determined (absorbance set at 450 nm). The standard curve demonstrated a direct relationship between optical

density (OD) and BDNF concentrations. The assay sensitivity for BDNF was 7.8 pg/ml. BDNF values are presented as ng/ml.

Thiobarbituric acid reactive substances assay

The levels of lipid peroxidation were measured by the method of TBARS using the TBARS assay kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor), according to the manufacturer's instructions. In this method, the quantification of lipid peroxidation products is performed by serum and plasma formation of substances reacting to 2-thiobarbituric acid (TBA), which is the analysis of the final products of lipid peroxidation (lipid peroxides, malondialdehyde, and other aldehydes of low molecular weight) that react with TBA to form Schiff bases. These complexes exhibit color, and its concentration can be determined spectrophotometrically at 535 nm. The results are expressed in micromolars of MDA.

Statistical analysis

Sample normality was tested with Shapiro-Wilk tests for all longitudinal variables. Data were expressed as means and standard deviations for those variables with normal distribution, and as median and interquartile range, for those with asymmetric distribution. Possible confounding factors were determined conceptually by literature review and also assessed by a statistical approach association tests (either Mann-Whitney U test or Spearman Correlations) were used to verify association between potential confounders and all outcome measurements; all variables with p values below 0.2 were considered possible confounders and included on the corrected model of the specific measurement.

Generalized Estimating Equations (GEE) were used to estimate the IL-6, IL-10, TBARS and BDNF levels in crack users and controls, first in an uncorrected model, and then adjusted for all elected confounders, as described above. Then, backwards elimination of confounders not influencing the model was performed, excluding confounders with p values below 0.2 in the models. Missing values from the laboratory measurements were excluded in the final analyses and number of valid cases are shown for each result. All statistical tests were performed using PASW v18.0.

Ethical aspects

This study was approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Hospital Psiquiátrico São Pedro. All subjects and their legal guardians provided written informed consent.

RESULTS

A total of 90 patients and 81 controls were included. There were more males (85.6% vs 40.7%, $p < 0.001$) and non-Caucasians (47.9% vs 14.8%, $p < 0.001$) in the patient group compared to the controls. The groups were also statistically different concerning completed education, as can be seen on Table 1.

(INSERT TABLE 1 ABOUT HERE)

Drug-related characteristics can be seen at table 1 as well. In the last 30 days, crack-cocaine was smoked in 23.36 days (+/- 1.1) and the majority of the sample (63, 72.4%) used crack-cocaine in more than 20 of the last 30 days. There were no reports of use of amphetamines or derivatives of opiates, and two patients reported to have previously taken ecstasy. Regarding the use of cocaine and crack, 55 patients (35.3%) reported using cocaine in the snorted and smoked form in the same period of time.

Most crack users also concomitantly used another psychoactive substance: 43.2% were current alcohol users, 93.2% used tobacco, 61.4 used cannabis and 5.5% used inhalants. Among those who smoked tobacco, 84% smoked more than 10 cigarettes a day. Patients were hospitalized for a mean of 21 (+/- 4) days.

Considering the diagnoses derived from the DSM-IV, 79 patients (93.2%) met the criteria for crack-cocaine Dependence (mean of 4.7 symptoms of 8, SD 1.8), while 78 (91.8%) had symptoms crack-cocaine Abuse (mean of 2.28 symptoms of 6 possible, SD 1.02). Two patients denied having DSM-IV symptoms of drug Abuse/Dependence for these substances, despite the confirmation of recent use and being hospitalized for this reason. Most comorbidities were more prevalent in the patients, as can be seen on Table 2.

INSERT TABLE 2 HERE

IL-6 levels

In the univariate model, there was a significant difference between the levels of IL-6 between cases on admittance (498.8 +/- 118; n= 77) and controls (204.9 +/- 64.3; n= 74) (p=.029). There was no difference between the levels on admittance and discharge (225.5 +/- 91; n=56), but a trends toward reduction (p=0.082). There was no difference between discharge and controls (p=0.853).

Variables included on the multivariate model were years of completed education and number of crack rocks used on last binge. On this models, there was little change over the uncorrected model: the difference between admittance (577.34 +/- 156.11) and controls (151.91 +/- 64.7) remained significant (p=0.027). The trend towards

reduction on admittance versus discharge levels (290.25 +- 100.78) remained (p=0.08). And there was no difference between discharge and controls (p= 0.26) (TABLE 3 and Figure 1).

INSERT TABLE 3 HERE

IL-10 levels

In the uncorrected model, there was a statistical difference between the levels of IL-6 between cases on admittance (328.73 +- 73.31; n=77) and controls 137.66 +- 29.03, n=74) (p=0.015). There was no difference between the levels on admittance and discharge (200.59 +-38.32 n=56) (p=0.19), and between discharge and controls (p=0.143).

Variables used on the corrected model were years of completed education and number of crack rocks used on last binge. On this model, there was little change over the uncorrected model: the difference between admittance levels (383.86 +- 97.24) and controls levels (109.89 +- 40.89) remained significant (p=0.025). The difference between discharge levels (228.47 +-47.58) and control levels was not significant (p=0.106). The difference between admittance and discharge levels had just a trend towards significance (p=0.094) (TABLE 3 and Figure 1).

TBARS levels

In the uncorrected model, there was a difference between admittance levels (24.58 +- 2.07; n=84) and control levels (17.39 +- 1.24; n=75) (p=0.003). There was also a difference between discharge levels (25.67 +-2.29; n=60) and controls (p=0.001). There was no difference between admittance and discharge levels (p=0.746).

The following variables were included in the final corrected model: being Caucasian, presence of a mood disorder, number of comorbidities current and lifetime, mean number of tobacco cigarettes smoked, number of crack rocks used on the last binge, months of crack use, and mean number of crack rocks used per week. After the backwards elimination procedure, the final model included the mean weekly number of crack rocks, and the number of lifetime comorbidities. Results were similar to the uncorrected model, showing a significant difference between admittance (25.07 +- 21.83) and controls (16.46+-23.25) ($p=0.005$). There was also a difference between discharge (26.15+- 22.32) and controls ($p=0.002$). There was no difference between admittance and discharge levels ($p=0.967$) (TABLE 3 and Figure 1).

BDNF levels

In the uncorrected model, there was a difference between admittance levels (17.87 +-0.8; $n=83$) and control levels (24.66 +- 1.02; $n=75$) ($p<0.001$). There was a trend towards significance between discharge levels (21.98 +-1.07; $n=60$) and controls ($p=0.069$). There was also a difference between admittance discharge levels ($p=0.006$)

Variables included in the corrected model were: being Caucasian, age, presence of a mood disorder, number of comorbidities current and lifetime, mean number of tobacco cigarettes smoked, number of crack rocks used on the last binge, and frequency of crack consumption. The difference between admittance levels (17.42+- 1,53) and control levels (25.18 +-1.1) remained significant ($p<0.001$). However, the difference between discharge (21.45+-1.62) and control levels was just a trends towards significance ($p=0.077$) and the difference between admittance and

discharge became non-significant, with just a trend towards significance (0.075) (TABLE 3 and Figure 1).

INSERT FIGURE 1 HERE

DISCUSSION

As far as we know, this is the first study to examine the relationship among BDNF, TBARS, IL-6 and IL-10 and crack use in adolescents. This is of major clinical relevance due to the specificities and clear vulnerability of this developmental stage to drug addiction. Since we are not aware of studies in this age group, we will try to compare our results to adult findings. It is important to keep in mind that differences might be explained solely by the development phase.

Overall, by analyzing our results (especially by looking at Figure 1), it seems that there is a pattern in the differences found: there is always a significant difference between controls and patients at admittance on all peripheric markers measured. The levels found at discharge for patients are intermediary to the levels of admittance and controls, with the exception of TBARS. Therefore, it is tempting to assume that the difference found between admittance and controls is due to the effects of cocaine, and that the abstinence of this substance reduces that difference, bringing levels closer to the ones found in controls. However, it must be emphasized that due to the cross-sectional design of our study, it is not possible to assume a causal relationship of crack-cocaine abuse and those measurements.

In relation to BDNF, we observe that patients have the lowest levels on admittance, in relation to controls, and it seems there is an increase on those levels after a period of abstinence (but this difference is just a trends towards significance).

Our results are in agreement with previous results from animal models (12,31) and human studies (14,18,32). To our knowledge, there is no study suggesting a decrease in BDNF levels after cocaine abstinence on any age. The BDNF effects on the brain are site-specific, that is, in the PFC, it acts as a reverser of cocaine-induced neuroadaptations (11). However, in subcortical areas such as the VTA, amygdala and accumbens, infusion of BDNF enhances cocaine seeking (31,33), and is probably associated with cocaine withdrawal symptoms such as craving and loss of control over use(32). It is neither clear which brain structures are responsible for the secretion of BDNF in the bloodstream (34,35), nor it is known if there is an age-related effect. Nevertheless, our results reinforce for a specific period of life – adolescence – a strong association previously found in the literature. The association of increased BDNF in cocaine abstinence is so strong that D'Sa et al(2011) postulated that serum BDNF levels might be predictors of relapse. It is worth noticing that Grimm et al(12) observed in rats that the BDNF levels measured directly on selected brain areas (ventral tegmental area, accumbens and amygdala) increases after abstinence 30 and 90 days later. It is possible that following-up BDNF levels, those could be even higher.

In relation to TBARS, we found higher levels in patients, compared to controls, regardless of the time of measurement. This probably means that those patients are subject to higher levels of oxidative stress, and those levels doesn't seem to be normalizing in the relatively short period of abstinence. The study by Narvaez et al(18) found no difference between cocaine-abusing patients and controls; whereas the study by Sordi et al(19) found elevations of TBARS only in the most severe group of patients. We believe that it might be a marker of severity of dependence, as our sample is quite severely dependent and shows such alterations.

In relation to Interleukin levels, levels are much higher in patients at admittance in relation to controls, and there seems to be a tendency of reducing those levels after 20 days of abstinence. Our finding of increased interleukin levels is similar to what has been found on patients with schizophrenia (36), but different from the study by Narvaez et al (18), that found no difference in IL-6, but elevation in patients. IL-6 is proinflammatory (37), while IL-10 is predominantly anti-inflammatory (20). It is possible that IL-10 rises as a response to the elevation of IL-6, and that the pro-inflammatory response is predominant in adolescent crack-cocaine users.

Our study should be understood in the context of some limitations. First, our sample was small, not allowing much stratification. Also, all patients were polydrug users, with the majority of them using nicotine, for example. Even though we controlled the analyses for those characteristics, it is not possible to totally rule out the effects of those other substances in the measurements. The time of abstinence is relatively limited (mean of 21 days), and it is possible that the study could not find differences for some measurements because more time would be needed for them becoming more similar to controls. + dúvidas se medida periferica de marcadores reflète niveis cerebrais.

We believe that studying BDNF levels might be one way to search for biomarkers of drug dependence, progression and even prognosis. Further studies, specially trying to determine its value as a predictor of relapse or other important outcomes and response to treatment, are warranted.

References

1. Kandel D, Yamaguchi K. From beer to crack: developmental patterns of drug involvement. *Am J Public Health* [Internet]. 1993 Jun [cited 2014 Nov 16];83(6):851–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1694748&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Chambers R a. Developmental Neurocircuitry of Motivation in Adolescence: A Critical Period of Addiction Vulnerability. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun 1;160(6):1041–52. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/doi/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>
3. Kliewer W, Murrelle L. Risk and protective factors for adolescent substance use: findings from a study in selected Central American countries. *J Adolesc Health* [Internet]. 2007 May [cited 2015 Jan 16];40(5):448–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448403>
4. McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. American College of Neuropsychopharmacology; 2000 Feb [cited 2015 Feb 8];22(2):108–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00129-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00129-3)
5. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2009 May [cited 2014 May 5];42 Suppl 1(Suppl 1):S32–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2739305&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* [Internet]. 1995 Oct

- 27 [cited 2013 Oct 4];270(5236):593–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7570017>
7. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2001 Jan;24:677–736. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2758233&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 8. Malter Cohen M, Tottenham N, Casey BJ. Translational developmental studies of stress on brain and behavior: implications for adolescent mental health and illness? *Neuroscience* [Internet]. IBRO; 2013 Sep 26 [cited 2013 Dec 15];249:53–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.023>
 9. Balaratnasingam S, Janca A. Brain Derived Neurotrophic Factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Ther* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Apr [cited 2013 Nov 25];134(1):116–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.01.006>
 10. D'Sa C, Dileone RJ, Anderson GM, Sinha R. Serum and plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in abstinent alcoholics and social drinkers. *Alcohol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 May [cited 2013 Apr 22];46(3):253–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364688>
 11. McGinty JF, Whitfield TW, Berglind WJ. Brain-derived neurotrophic factor and cocaine addiction. *Brain Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010 Feb 16 [cited 2012 Oct 16];1314:183–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2819624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

12. Grimm JW, Lu L, Hayashi T, Hope BT, Su T-P, 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* [Internet]. 2003 Feb 1;23(3):742–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574402>
13. 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* [Internet]. 2011 Jul 7 [cited 2011 Oct 3];(Cd):706–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741029>
14. von Diemen L, Kapczinski F, Sordi AO, de Magalhães Narvaez JC, Guimarães LSP, Kessler FHP, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor expression in early crack cocaine withdrawal. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014 Jan 26 [cited 2014 Jun 24];17(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067327>
15. Corominas-Roso M, Roncero C, Eiroa-Orosa F-J, Ribasés M, Barral C, Daigre C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and cocaine-induced transient psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Dec 15];68(3):146–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051573>
16. Viola TW, Tractenberg SG, Levandowski ML, Pezzi JC, Bauer ME, Teixeira AL, et al. Neurotrophic factors in women with crack cocaine dependence during early abstinence: the role of early life stress. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2014 May;39(3):206–14. Available from: <http://jpn.ca/vol39-issue3/39-3-206/>
17. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2008 Sep;11(6):851–76. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205981>

18. Narvaez JCM, Magalhães P V, Fries GR, Colpo GD, Czepielewski LS, Vianna P, et al. Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neurosci Lett* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013 Jun 7 [cited 2013 Oct 18];544:80–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.03.045>
19. Sordi AO, Pechansky F, Kessler FHP, Kapczinski F, Pfaffenseller B, Gubert C, et al. Oxidative stress and BDNF as possible markers for the severity of crack cocaine use in early withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2014 Mar 28 [cited 2014 Jun 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676990>
20. Gan X, Zhang L, Newton T, Chang SL, Ling W, Kermani V, et al. Cocaine infusion increases interferon-gamma and decreases interleukin-10 in cocaine-dependent subjects. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998;
21. Irwin MR, Olmos L, Wang M, Valladares EM, Motivala SJ, Fong T, et al. Cocaine dependence and acute cocaine induce decreases of monocyte proinflammatory cytokine expression across the diurnal period: autonomic mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2007 Feb [cited 2014 Dec 11];320(2):507–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17068203>
22. Fischer B, Coghlan M. Crack use in North American cities: the neglected “epidemic”. *Addiction* [Internet]. 2007 Sep [cited 2013 Dec 17];102(9):1340–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697268>
23. Haasen C, Prinzleve M, Zurhold H, Rehm J, Güttinger F, Fischer G, et al. Cocaine use in Europe - a multi-centre study. Methodology and prevalence estimates. *Eur Addict Res* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Dec 18];10(4):139–

46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367814>
24. Werb D, Debeck K, Kerr T, Li K, Montaner J, Wood E. Modelling crack cocaine use trends over 10 years in a Canadian setting. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2010 May [cited 2014 May 5];29(3):271–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565519>
25. 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 [Internet]. 2004 [cited 2011 Nov 12]. Available from: <http://200.144.91.102/cebridweb/download.aspx?cd=106>
26. Nappo SA, Sanchez ZM, Ribeiro LA. Is there a crack epidemic among students in Brazil?: comments on media and public health issues. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 Sep [cited 2013 Dec 18];28(9):1643–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033180>
27. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Dec 11];24 Suppl 4:s545–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797730>
28. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997 Jul [cited 2013 Jun 14];36(7):980–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204677>
29. Brasil HHA, Bordin IA. Convergent validity of K-SADS-PL by comparison with CBCL in a Portuguese speaking outpatient population. *BMC Psychiatry*

- [Internet]. BioMed Central Ltd; 2010 Jan [cited 2014 May 5];10(1):83. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/83>
30. Sartes LMA, De Micheli D, Souza-Formigoni MLO. Psychometric and discriminative properties of the Teen Addiction Severity Index (Brazilian Portuguese version). *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Dec 15];18(11):653–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377864>
 31. Schmidt HD, Sangrey GR, Darnell SB, Schassburger RL, Cha J-HJ, Pierce RC, et al. Increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the ventral tegmental area during cocaine abstinence is associated with increased histone acetylation at BDNF exon I-containing promoters. *J Neurochem* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Dec 14];120(2):202–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3243782&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 32. 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* [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2014 Feb 21];23(9):1078–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021567>
 33. 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* [Internet]. 2004 Feb 18 [cited 2013 Nov 7];24(7):1604–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973246>
 34. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V, Leick L, Hart E, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during

- exercise. *Exp Physiol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Nov 6];94(10):1062–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19666694>
35. Klein AB, Williamson R, Santini M a, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Nov 8];14(3):347–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20604989>
36. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP); 2011 Sep [cited 2015 Mar 25];33(3):268–74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462011000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
37. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev* [Internet]. 2014;22(3):147–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618929>

Table 1: Demographic Characteristics and drug use

	cases (n-90)	controls (n-81)	p
age	16 (2)	15(3)	0.001
Male*	77(85.6%)	48 (59.3%)	0.001
Caucasian*	47 (52.2%)	67 (84.3%)	0.001
completed school years	5 (2)	8(3)	0.001
number of comorbidities present	2(1)	0(0)	0.001
number of comorbidity lifetime	2(1)	0(0)	0.001
Mood disorder lifetime*	20 (23%)	2 (2.5%)	0.001
number of crack rocks used on last episode	10(12)		
time of crack use (MONTHS)	24(36)		
mean number of rocks a week	40 (40)		
age of first drug use	11 (2)		
number of tobacco cigarretes smoked a day	20(10)		
days of alcohol use	0 (4)		
days of cannabis use	2(15)		
days of cocaine use	30(15)		
days of tobacco use	30 (0)		

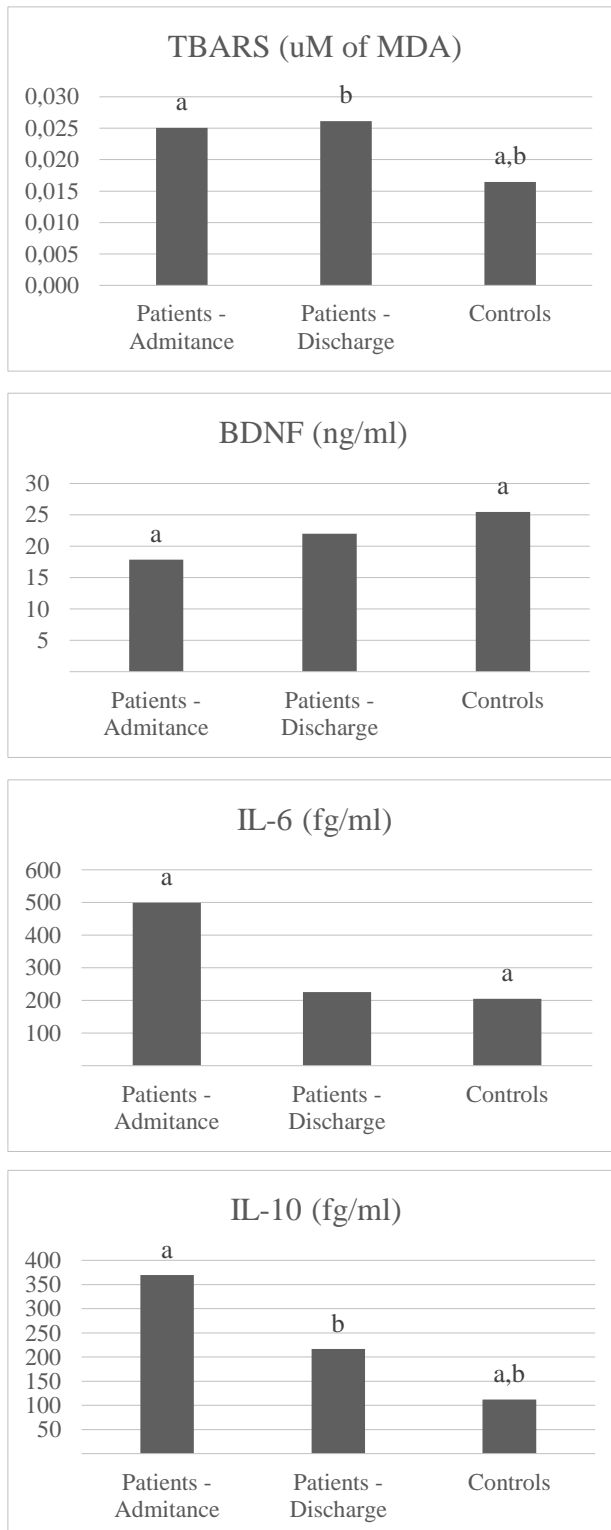
Values shown are mean (standard deviation) for all variables, except those marked with *, for those, n and (percentage) are shown.

TABLE 2: Values of biomarkers in patients (n=90) and controls (n=81)

test	time	Uncorrected			Corrected*	
		Cases	Controls	p values	Cases	Controls
IL-6 (fg/mL)	admission	498,8476	204,9250	,029	577,3402	151,9096
	discharge	225,5462	204,9250	,853	290,2506	151,9096
IL-10 (fg/ml)	admission	328,7348	137,6600	,015	383,8649	109,8937
	discharge	200,5893	137,6600	,190	228,4669	109,8937
TBARS (uM of MDA)	admission	24,5834	17,3936	,003	36,0517	15,4292
	discharge	25,6692	17,3936	,001	36,2555	15,4292
BDNF (ng/mL)	admission	17,8718	24,6643	,000	11,5380	27,0888
	discharge	21,9809	24,6643	,069	15,1468	27,0888

* models corrected by: IL-6: years of education, number of crack rocks used in the last episode; IL-10: number of present comorbidities, years of education, number of crack rocks used in the last episode; TBARS: being caucasian, presence of mood disorder, number of present and lifetime comorbidities, mean cigarettes smoked per day, number of crack rocks used in the last episode, mean number of crack rocks/week, months of crack use; BDNF: age, being caucasian, presence of mood disorder, number of present and lifetime comorbidities, mean number of cigarettes a day, number of crack rocks used in the last episode, frequency of crack consumption.

Figure 1: Values of the biomarkers in patients (n=88) and controls (n=81)



Lowercase letter identify significant differences.

10. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados dos estudos apresentados vêm a contribuir para um melhor entendimento da população adolescente usuária de *crack* que busca a internação psiquiátrica como forma de tratamento. A presente tese aprofundou o conhecimento clínico e a busca por neuromarcadores.

O primeiro artigo priorizou o enfoque clínico. Trata-se de um grupo bastante heterogêneo em sua apresentação, portando uma miríade de transtornos psiquiátricos concomitantes foram encontrados, e uso de diversas substâncias nas mais diversas combinações foi detectado. O grupo era, todavia, relativamente homogêneo em sua gravidade: apresentavam comprometimentos graves em múltiplas áreas da vida. Mostravam altas taxas de evasão escolar – apenas 14,8% estavam frequentando a escola, e mesmo entre esses, havia altos níveis de reprovação (média de 3,15 anos de reprovação) e faltas (média de 18 dos 30 dias anteriores). Eram também altos os níveis de envolvimento com violência e crime – cerca de 40% já haviam sido presos.

Estes pacientes iniciaram o uso de substâncias psicoativas muito precocemente, geralmente com substâncias que no Brasil são lícitas a adultos (álcool e tabaco), mas que são ilícitas aos adolescentes. Porém, isto pouco os impediu de fazer uso continuado e livre destas substâncias, de acesso fácil para eles. Também tiveram fácil acesso a substâncias ilícitas, como a maconha, a cocaína e o *crack* propriamente dito. Um destaque importante do primeiro artigo é que nenhum dos jovens iniciou diretamente com o uso de *crack*. Todos iniciaram precocemente o uso de substâncias psicoativas, e o tempo entre a experimentação de qualquer substância psicoativa e o uso de *crack* foi de aproximadamente 2 anos. Isso ressalta a ideia de que é necessária a prevenção primária, para evitar o retardar esse início em idade tão precoce. Na falha dessa, há um período médio de 24 meses para evitar um dos piores desfechos em termos de progressão de dependência química, como possibilidade de prevenção secundária. Para 29,5% dos pacientes, este era o primeiro tratamento buscado, e esse subgrupo, com média de idade de 15,4 anos, havia iniciado uso de substâncias psicoativas em média há 4 anos. A grande maioria (90,9%) não

receberam tratamento ambulatorial algum no mês precedente à internação. Ou seja, havia tempo hábil para iniciar tratamentos que possivelmente evitassem a internação, poupando assim os importantes custos de uma internação hospitalar para o sistema de saúde e para os pacientes individualmente.

O segundo artigo explorou possíveis biomarcadores associados ao uso de crack, comparando-os nos adolescentes usuários no momento da internação, em relação a controles comunitários não pareados. Os biomarcadores periféricos BDNF, TBARS, IL-6 e IL-10 estavam significativamente alterados nos pacientes usuários de crack em relação aos controles que não faziam uso de drogas.

O BDNF estava significativamente diminuído nos pacientes no momento da internação em relação aos controles. Os níveis então mostraram tendência a aumentar após 21 dias de internação, quando então não mais mostravam diferença em relação aos de controles. Isso sugere que o BDNF pode ser considerado um biomarcador de uso recente nestes pacientes. Não nos é possível afirmar se os níveis continuariam a aumentar com tempo maior de abstinência. Também é importante afirmar que o estudo pode não ter poder para afirmar que realmente não existe diferença entre os níveis no final da internação e os de controles. Mesmo assim, os dados sugerem que o BDNF mais baixo pode estar mais associado ao uso recente, com níveis que aumentam conforme a abstinência se prolonga.

O TBARS estava significativamente mais elevado nos pacientes em relação a controles, tanto no momento da internação quanto no momento da alta. Não houve diferença em seus níveis após 21 dias de internação. Isso sugere que os níveis de TBARS permaneçam aumentados por mais tempo do que este curto período. Não é possível afirmar se estes níveis se reduziram após mais tempo, ou quanto tempo seria necessário. Isto sugere que o TBARS poderia ser um marcador associado estado de ser um usuário de crack em tratamento – possivelmente ele esteja associado com a dependência em si. Para um melhor entendimento sobre este assunto, seria interessante dispor de algum agente anti-oxidante, para ter uma idéia de como está o equilíbrio oxidativo nesses pacientes. Porém, não foram medidos tais agentes.

A IL-6 mostrou-se significativamente aumentada nos pacientes no momento da internação em relação aos controles. Houve uma tendência a diminuição destes níveis após o período de internação, de forma que eles ficaram em níveis semelhantes aos

dos controles. É possível que tais níveis fossem diminuir mais após este período, se distanciando ainda mais dos níveis na alta. O fato de os valores se assemelharem aos de controles sugere que há tendência a normalização desses níveis quando se suspende o uso de *crack*. É importante mencionar que o estudo pode não ter poder suficiente para afirmar que não existe essa diferença.

A IL-10 também teve seus níveis aumentados em pacientes no momento da internação em relação aos controles. Os níveis diminuíram significativamente quando comparados aos do momento da alta. Esses níveis permaneceram significativamente diferentes quando comparados aos controles. Novamente, não é possível afirmar se os níveis diminuiriam ainda mais após os 21 dias de internação ou se estabilizariam.

Apesar de não ser possível comprovar que tais alterações são de fato causadas pelo *crack*, pelas limitações descritas no estudo 2, é importante ressaltar que há embasamento na literatura para fazer esta afirmação, e o fato de os níveis destes marcadores parecerem se aproximar dos de controles saudáveis após o breve período de 21 dias de abstinência sugere que as alterações parecem ser reversíveis, em alguma medida. Porém, ao mesmo tempo, sugerem que talvez um período de internação tão curto possa não ser adequado para o retorno aos níveis fisiológicos. É possível que tais alterações não signifiquem apenas o dano de um uso de substância psicoativa, mas também uma adaptação cerebral que visa a manter o ciclo de uso repetitivo desta substância e, desta forma, contribua diretamente para a etiogênese da dependência de crack.

É importante ressaltar que há produtos esperados da coleta realizada para esta tese que serão devidamente aproveitados após o término desta. Em colaboração com o Departamento de Genética da UFRGS, os pacientes estão sendo genotipados para análise posterior. Além disto, há medidas laboratoriais que não ficaram prontas a tempo para a redação da tese, e que serão abordadas em futuros artigos. Dados sobre recaídas dos adolescentes internados estão submetidos à publicação por outro colega (Lopes-Rosa, 2015).

Em suma, a presente tese contribuiu com a ampliação do conhecimento sobre adolescentes usuários de crack que são internados por tal motivo. Sob o ponto de vista clínico, constatou-se ser uma população com múltiplos comprometimentos, inclusive anteriores ao uso de substâncias, com grandes defasagens em vários níveis,

necessitando um tratamento intenso e longo. Os adolescentes oriundos desta amostra internaram em unidades gerais de Psiquiatria, pois até o momento do início deste estudo, no nosso meio, o Sistema Único de Saúde oferecia internações específicas para dependência química apenas para adolescentes masculinos. Há atualmente também uma unidade específica para adolescentes femininas com dependência química. Espera-se que esta tese auxilie a reforçar a necessidade de tratamentos específicos e devidamente planejados para esta população.

ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Seu(sua) filho(a) irá participar da pesquisa intitulada **Avaliação e seguimento de adolescentes usuários de crack internados em hospital psiquiátrico de Porto Alegre**, que será realizada na Unidade de Adolescentes (CIAPS) do Hospital Psiquiátrico São Pedro e na Unidade de Adolescentes da Clínica São José, onde os pacientes usuários de crack internados neste local deverão ser observados durante o período de um e três meses após a alta hospitalar. A pesquisa é coordenada pelo Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas (CPAD) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS).

Com essa pesquisa, nós queremos saber o que ocorre com os adolescentes usuários de crack após a alta neste hospital, e estas informações poderão ajudar a acabar com o problema do crack no nosso país. A pesquisa vai ser feita com entrevistas e questionários, que serão perguntados aos adolescentes e aos familiares ou responsáveis, para assim diagnosticar doenças psiquiátricas além do uso do crack e outros dados. Exames de sangue e de urina para verificar o uso recente de drogas também serão realizados. Também coletaremos duas amostras de sangue (10ml) para ver se há **genes** (partes do corpo que pode dar características físicas e mentais às pessoas, como a cor dos olhos e uso de drogas, por exemplo, e que são passadas dos pais pros filhos) e outras substâncias relacionadas ao uso de drogas, e outra amostra será coletada após 3 semanas sem uso de droga, para verificar se houve mudança nestes fatores.

Não esperamos risco ou desconforto aos pacientes com a nossa pesquisa. Também não haverá qualquer custo ou despesa para os pacientes ou seus familiares. Só o que poderia causar constrangimento seria a coleta de urina vigiada por um técnico da pesquisa, necessária para garantir os resultados. Para evitar constrangimento, a coleta de urina deverá ser supervisionada por membro da equipe do mesmo sexo do (da) paciente.

A coleta de sangue será feita por profissionais treinados e com experiência, para ter o mínimo de risco de problemas com o procedimento. Será feita com seringas e agulhas descartáveis, e todo o sangue coletado será usado para as análises deste projeto. Poderá aparecer uma pequena mancha roxa da pele (hematoma local) no local da coleta de sangue. O sangue será armazenado e, se for necessário para nós realizar outros testes

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

29 / 07 / 2011 *JP*
10-0254

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Prospecção de marcadores biológicos associados à toxicidade sistêmica e neurológica desencadeados pelo uso de cocaína tipo *crack* em adolescentes”.

Cód. de Ident. do Indivíduo: _____ Data de nascimento: _____

Antes de autorizar a realização deste exame, gostaríamos que você tomasse conhecimento sobre alguns detalhes envolvidos no mesmo. Abaixo, seguem alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer outra dúvida quanto ao estudo ou sobre os seus direitos, você poderá contatar o Dr. Thiago Pianca pelo telefone 3359-8094 ou 9911-2211

Com a nossa pesquisa, nós queremos entender melhor como funciona a dependência ao *crack*(pedra). Para isso, temos que saber como o efeito tóxico do crack afeta o organismo e o cérebro, e para isso vamos medir essas substâncias no sangue de usuários de crack internados, em tratamento. Só que, para saber como isso é diferente do normal, temos que comparar essas medidas com **adolescentes que não usam crack, como é o seu caso**. Também queremos ver se há **genes** (partes do corpo que pode dar características físicas e mentais às pessoas, como a cor dos olhos e uso de drogas, por exemplo, e que são passadas dos pais pros filhos) relacionados com o uso de drogas – e pra isso, novamente temos que comparar quem usa e quem não usa a droga.

A sua participação no estudo é voluntária e consiste em responder alguns questionários, coleta de urina e coleta de sangue. Os questionários são sobre dados demográficos (informações como sexo e idade, por exemplo), saúde física, problemas familiares, uso de substâncias psicoativas (álcool e drogas) e sintomas psiquiátricos. Além disso, serão feitos alguns testes para avaliar o funcionamento do seu cérebro. A coleta de urina será para registrar que você não consumiu *crack* nos últimos dias. A coleta de sangue será realizada uma ou duas vezes. Iremos coletar o equivalente a duas colheres de chá de seu sangue (10 ml). Caso você autorizar, nós iremos guardar uma parte do seu sangue, porém, se um dia precisarmos fazer algum outro teste nesta amostra, pediremos sua autorização novamente antes de fazê-lo.

Você responderá a alguns questionários, e coletaremos **duas amostras (10ml) de sangue**, coletado com agulhas e seringas descartáveis. Você tem o direito de desistir do estudo a qualquer momento, se assim o desejar, sem problema algum.

Poderá aparecer uma pequena mancha roxa na pele (hematoma local) por causa da coleta de sangue. Além disso, o tempo necessário para responder aos testes e entrevista pode chegar a tempo aproximado de 3 horas para respondê-las, o que pode lhe gerar cansaço. Em algumas situações, esses procedimentos poderão ser realizados em momentos diferentes para diminuir o desconforto.



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 100254 **Versão do Projeto:** 27/09/2010 **Versão do TCLE:** 27/09/2010

Pesquisadores:

FLAVIO KAPCZINSKI
TATIANA ROMAN
RICARDO HALPERN
RONALDO LOPES ROSA
KEILA MARIA MENDES CERESER
CLAUDIA MACIEL SZOBOT
THIAGO GATTI PIANCA
FELIX HENRIQUE PAIM KESSLER
LUIZ AUGUSTO PAIM ROHDE
FLAVIO PECHANSKY

Título: Avaliação e seguimento de adolescentes usuários de crack internados em hospital psiquiátrico de Porto Alegre

- Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

- De acordo com a regulamentação da Resolução 340/2004 do CNS/MS o CEP/HCPA foi credenciado, através da Carta Circular N° 037 CONEP/CNS/MS de 11 de agosto de 2004, para dar aprovação final para este projeto.

Porto Alegre, 04 de outubro de 2010.


Profª Nadiné Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

10/30/2015

Gmail - Manuscript J15-M09894RR Decision Letter



Thiago Pianca <tpianca@gmail.com>

Manuscript J15-M09894RR Decision Letter

jclinpsych@psychiatrist.com <jclinpsych@psychiatrist.com>

7 de outubro de 2015 15:09

Responder a: jclinpsych@psychiatrist.com

Para: tpianca@gmail.com

Cc: tpianca@hcpa.ufrgs.br

Dear Dr. Pianca:

RE: J15-M09894RR

Crack-cocaine in adolescent inpatients: clinical characteristics and early initiation predictors.

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in The Journal of Clinical Psychiatry. I am forwarding it to our publisher, Physicians Postgraduate Press, for final editing, and their office will contact you about a month before your article is published. <http://www.psychiatrist.com>.

Congratulations to you and your co-authors!

Thank you.


Sincerely,

Daniel D. Langleben, MD
Special Section Editor, Focus on Addiction

You will receive notification from the publisher regarding author reprints when the article goes to press.

Find out how to make your article freely available to all visitors of the JCP Web site by reading the attached letter.

The information transmitted in this email is intended only for the person or entity to which it is addressed and may contain confidential and/or privileged material. Any review, re-transmission, dissemination or other use of or taking of any action in reliance upon, this information by persons or entities other than the intended recipient is prohibited. If you receive this email in error, please contact the sender and delete the material from any computer. Thank you

 **CLPS_email_attachment_0_1444241366_1.doc**
256K