



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Mestrado em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Fernando Pezzini Rebelatto

Gênero e exposição a violência: preditores de progressão rápida do uso
de drogas em usuários de crack

Porto Alegre

2021

Fernando Pezzini Rebelatto

Gênero e exposição a violência: preditores de progressão rápida do uso de drogas em usuários de crack

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Psiquiatria pelo Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Lisia von Diemen.

Co-orientadora: Jaqueline Bohrer Schuch.

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Rebelatto, Fernando Pezzini
Gênero e exposição a violência: preditores de
progressão rápida do uso de drogas em usuários de
crack / Fernando Pezzini Rebelatto. -- 2021.
70 f.
Orientadora: Lisia von Diemen.

Coorientadora: Jaqueline Bohrer Schuch.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Dependência química. 2. Crack/cocaína. 3.
Diferenças de gênero. 4. Violência sexual. 5.
Violência física. I. von Diemen, Lisia, orient. II.
Schuch, Jaqueline Bohrer, coorient. III. Título.

Fernando Pezzini Rebelatto

Gênero e exposição a violência: preditores de progressão rápida do uso de drogas em usuários de crack

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Psiquiatria pelo Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Lisia von Diemen.

Co-orientadora: Jaqueline Bohrer Schuch.

Aprovado em: Porto Alegre, 2 de julho de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Relatora: Profa. Dra. Márcia Kauer Sant'Anna (UFRGS)

Prof. Dr. Thiago Marques Fidalgo (UNIFESP)

Prof. Dr. Marcelo Ribeiro de Araújo (UNIFESP)

Dra. Silvia Bassani Schuch (HMIPV)

Orientadora: Profa. Dra. Lisia von Diemen (UFRGS)

Co-orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Bohrer Schuch (UFRGS)

AGRADECIMENTOS

Ao apoio inesgotável e ao amor incondicional que recebi e recebo de minha família.

A Kaena, por aceitar dividir a vida comigo e acreditar em mim mesmo quando eu não acredito.

Aos Garcia Henz, por serem minha família e minha morada em Porto Alegre.

A Rosane, pela motivação para me manter e me lembrar do meu propósito na pós-graduação.

Às melhores amigas, irmãs e companheiras de viagens a congressos que eu poderia ter para dividir a odisséia do mestrado, Vanessa e Ellen.

Ao Mateus, Marina, Yasmin, Gerônimo, Lucas e Luigi, por dividirem risadas, dores e frustrações por horas em videochamada jogando RPG ou comendo gordices.

Ao Matheus, Vincent, Adriana, Érica e Juliana, por levarem a nossa amizade (no melhor estilo GABA de Conforto™) para além da graduação.

Aos alunos de graduação e aos alunos de iniciação científica, por despertarem e alimentarem em mim a vontade de seguir lecionando.

A Lisia, por toda a orientação e investimento, e a Jaqueline, pelas ajudas para até além do que lhe cabia.

Ao Felipe, particularmente, por me empurrar para situações desafiadoras justamente por acreditar no meu potencial.

A todos do CPAD que contribuíram e enriqueceram a minha trajetória de maneira muito significativa.

A Giovanna, por me ajudar a fortalecer a minha segurança ao traçar alternativas.

A Mariana, por toda a validação do mundo.

A Amora, por me mostrar que a felicidade está nos momentos mais simples.

*We are forced to live in silence
Eating dust and breathing violence
Keeping all the suffering within
Let me be the one to hold you
Trying hard, remaining hopeful
Making sure your heart is free of sin*

(...)

*In mother's scorn
Blood was born
(Where we belong)
Our nation's torn
Passage gone
A war unknown to us all*

(...)

*See the rays of light dance in hurricanes
The essence of our life held within cruel chains
Come and see the day's unsolved history
The mirrors in the eyes are reflecting the fear*

(...)

*We can't hide cruel commands
We will see their last stand
From the heart where we belong
Yet we all know why the cruel commandments
came along
Forever blind to the wasteland beyond*

Adaptação da música *Dancing in a Hurricane*, de
Epica.

RESUMO

O Brasil é um dos maiores mercados de cocaína no mundo. O uso de crack é um grande problema de saúde pública nas cidades brasileiras, e está frequentemente atrelado à vulnerabilidade social. Apesar do seu alto potencial dependógeno e de ser uma droga que frequentemente leva indivíduos a procurarem tratamento, o crack dificilmente é uma das primeiras substâncias psicoativas a serem usadas. Em vez disso, drogas legalizadas (como o álcool e o tabaco) e outras drogas ilegais (como a maconha e a cocaína aspirada) são frequentemente usadas antes do crack. Essa trajetória do uso de drogas pode ser denominada de progressão para o uso de crack. Embora este seja um fenômeno comum, poucos estudos avaliaram os fatores associados a essa progressão, como o quão rápida ela pode ocorrer e quais fatores diminuem o seu intervalo de ocorrência. A exposição a eventos adversos – especialmente experiências abusivas, como violência sexual e física – é comum entre pessoas com transtornos por uso de substâncias. Esses tipos de experiências são importantes preditores para diversos transtornos psiquiátricos, e podem ser fatores elegíveis para uma progressão mais rápida para o uso de crack. É importante considerar, no entanto, que os padrões de uso de crack diferem entre homens e mulheres que usam essa substância. Enquanto os homens apresentam início mais precoce do uso de drogas em geral, mulheres apresentam maior gravidade do uso de crack e procuram por tratamento mais cedo. Além disso, mulheres tendem a ser mais expostas a situações de violência ao longo da vida do que os homens. Assim, esta dissertação visa explorar a relação entre esses fatores, avaliando se a progressão do primeiro uso de drogas até o uso de crack difere de acordo com o gênero, e se o relato de violência física ou sexual impacta o tempo de progressão. Este é um estudo transversal, consistindo numa análise secundária de uma base de dados que reuniu três projetos de pesquisa, que entrevistaram 896 usuários de crack (548 homens; 348 mulheres) em unidades de tratamento para dependência química em seis capitais brasileiras. Modelos de regressão de Cox avaliaram o tempo de progressão entre o primeiro uso de drogas e o uso de crack. Essas análises compararam os gêneros de acordo com a ausência ou presença de violência física ou sexual, considerando a sua ocorrência antes ou após o início do uso de crack quando presentes. Em geral, as mulheres apresentaram uma progressão mais rápida para o uso de crack quando comparadas aos homens (HRs variando entre 1,24 e 2,38, $p < 0,05$). Uma progressão

similar foi observada entre homens não expostos e homens expostos a violência sexual ou física antes do primeiro uso de crack ($p=0,167$ e $p=0,393$, respectivamente). Em ambos os gêneros, observou-se uma progressão mais rápida entre indivíduos expostos a esses tipos de violência após o início do uso de crack (HRs variando entre 1,45 e 2,38, $p<0,01$). Apesar de a exposição precoce a violência não ter interferido no tempo de progressão para o uso de crack, nossos achados destacam uma maior vulnerabilidade à qual usuários de crack estão sujeitos, uma vez inseridos no contexto de uso da droga. Esses resultados encorajam um tratamento diferenciado, com enfoque em questões de gênero e características individuais.

Palavras-chave: Dependência química; Crack/cocaína; Diferenças de gênero; Violência sexual; Violência física.

ABSTRACT

Brazil is one of the largest cocaine markets in the world. Crack-cocaine use is a major public health concern in Brazilian cities, and it is frequently related to social vulnerability. Despite its high potential for addiction and frequently being a drug that motivates individuals to seek for treatment, crack is hardly ever one of the first psychoactive substances of use. Instead, legal drugs (such as alcohol and tobacco) and other illegal drugs (such as marijuana and powder cocaine) are often used before crack. This trajectory of drug use could be named as the progression to crack use. Although it is a common phenomenon, few studies have evaluated the factors associated to this progression, how quick it may happens and which factors shorten its time interval of occurrence. Exposure to adverse events – especially abusive ones, such as sexual and physical violence – is common among individuals with substance use disorders. These types of experience comprise important predictors for several psychiatric disorders, and they could be eligible factors for a more rapid progression to crack use. It is important to consider, however, that patterns of crack use differ among men and women who use this substance. As men often present an earlier onset of drug use, women present greater severity of crack use and seek for treatment earlier. Besides that, women tend to be more exposed to lifetime violence than men. Thus, this dissertation explores the relation of these factors by evaluating whether the progression from first drug use to crack-cocaine differs according to gender, and whether the report of sexual or physical violence impacts the time of progression. This is a cross-sectional study, consisting in a secondary analysis of a database that gathered three research projects, which interviewed 896 crack users (548 men; 348 women) in addiction treatment units in six Brazilian state capitals. Cox regression models evaluated the time of progression from the first drug use to crack use. These analyses compared genders according to the absence or presence of sexual or physical violence, considering their occurrence before or after the onset of crack use when present. Overall, women presented a faster progression to crack use compared to men (HRs ranging between 1.24 and 2.38, $p < 0.05$). Compared to unexposed men, there was a similar progression for men exposed to sexual or physical violence before the first use of crack ($p = 0.167$ and $p = 0.393$, respectively). In both genders, we observed a faster progression among individuals exposed to these types of violence after the onset of crack use (HRs ranging between 1.45 and 2.38, $p < 0.01$). Despite the

early exposure to violence did not interfere in the time of progression to crack use, our findings highlight an increased vulnerability to which crack users are subjected once they are inserted in the context of drug use. These results encourage differentiated treatment, focused on gender and individual characteristics.

Keywords: Addiction; Crack-cocaine; Gender differences; Sexual violence; Physical violence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1. Kaplan-Meier survival curves for progression from first drug use to crack according to gender (A). Adjusted survival curves for progression from first drug use to crack according to gender and exposure to sexual (B) and physical violence (C)..... | 42 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Table 1. Sociodemographic data compared by gender..... | 36 |
| Table 2. Substance use and violence occurrence between genders..... | 38 |
| Table 3. Cox regression for progression to crack from first drug use according to gender and occurrence of sexual or physical violence..... | 40 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASI-6 – Sexta versão do *Addiction Severity Index*

CAPS-AD – Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas

CPAD – Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas

DCNL-PUCRS – *Developmental Cognitive Neuroscience Lab* da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul

DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª versão

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IBM SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

SENAD – Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UAA/HCPA – Unidade Álvaro Alvim do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

UISR/HEPA – Unidade de Internação São Rafael do Hospital Espírita de Porto Alegre

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIA DO USO DE CRACK | 14 |
| 1.2 PROGRESSÃO DO USO DE SUBSTÂNCIAS | 15 |
| 1.3 EXPOSIÇÃO A VIOLÊNCIA E USO DE SUBSTÂNCIAS | 16 |
| 1.4 DIFERENÇAS ENTRE GÊNEROS E O USO DE CRACK | 18 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 20 |
| 3 OBJETIVOS | 21 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 21 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 21 |
| 4 HIPÓTESES | 22 |
| 5 MÉTODO | 23 |
| 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO | 23 |
| 5.2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA | 23 |
| 5.3 PROCEDIMENTOS | 24 |
| 5.3.1 Critérios de inclusão | 24 |
| 5.3.2 Critérios de exclusão | 25 |
| 5.4 INSTRUMENTO DE PESQUISA | 25 |
| 5.5 TRATAMENTO DAS VARIÁVEIS | 25 |
| 5.6 ANÁLISE DOS DADOS | 26 |
| 5.6.1 Análise exploratória univariada e bivariada | 26 |
| 5.6.2 Análise de sobrevivência | 27 |
| 5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 27 |
| 6 ARTIGO | 29 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 53 |
| REFERÊNCIAS | 55 |
| ANEXO A – COLABORAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA DURANTE O MESTRADO | 63 |
| ANEXO B – ARTIGOS EM DESENVOLVIMENTO | 64 |
| ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO DURANTE O MESTRADO | 65 |
| ANEXO D – ARTIGOS SUBMETIDOS DURANTE O MESTRADO | 66 |
| ANEXO E – PRÊMIOS RECEBIDOS DURANTE O MESTRADO | 67 |

| | |
|--|-----------|
| ANEXO F – CO-ORIENTAÇÕES DE ALUNOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO | 68 |
|--|-----------|

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO USO DE CRACK

O uso de cocaína mostra-se como um desafio para a saúde pública em diversos países no mundo, especialmente na América Latina. Estima-se que em todo o mundo a população usuária de cocaína corresponda a 18 milhões de pessoas. Dados recentes apontam que o uso desta substância vem aumentando nos últimos anos, batendo recordes na sua produção (1). O crack, apresentação da cocaína cuja via de administração é pulmonar, é caracterizado por possuir alto teor dependógeno e baixo custo de compra. Esta substância teve seus primeiros registros em estudos a partir da década de 1980 nos Estados Unidos (2), sendo aos poucos difundida por outros países das Américas (3,4).

No Brasil, os primeiros estudos que descreveram e avaliaram o perfil de usuários de crack surgiram na década de 1990 (4). Atualmente, o Brasil representa 20% do consumo mundial de cocaína (nas suas variadas apresentações) (1), e estima-se que há cerca de 370 mil usuários regulares de crack nas capitais estaduais e no Distrito Federal, representando 0,81% da população de referência (5). Dados do Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (6) apontaram que 27% dos usuários de crack reportaram fazer uso da substância todos os dias ou mais de duas vezes por semana no último ano, sendo o uso em áreas urbanas três vezes maior que em áreas rurais. Ainda, verifica-se discrepâncias na proporção de usuários regulares de crack entre as regiões do país, sendo maior nas capitais do Nordeste do que no Sudeste, por exemplo (5).

Frequentemente o uso de crack é associado ao uso de outras substâncias, caracterizando assim o poliuso de substâncias. Estudos brasileiros anteriores identificaram associações elevadas entre o uso de crack e o uso concomitante de tabaco, de álcool, de maconha e da própria cocaína na sua forma aspirada, com proporções variando de 40 a 75% (7,8). Destaca-se, no entanto, que o início do uso dessas substâncias geralmente é anterior ao início do uso de crack, conforme observado por esses e outros estudos (9,10). Maiores detalhes sobre essa associação e trajetória no uso de substâncias entre usuários de crack serão apresentados no tópico a seguir.

1.2 PROGRESSÃO DO USO DE SUBSTÂNCIAS

Substâncias com maior potencial de adição, como o crack, não são frequentemente reportadas como substâncias de uso primário. De um modo geral, o abuso de drogas lícitas, como álcool e nicotina – assim como a maconha – precedem o uso de crack (9). Essas substâncias são descritas na literatura como drogas de “porta de entrada”, e teoriza-se que substâncias legalizadas ou de fácil acesso, podem levar para o uso de outras drogas ilícitas e com maior prejuízo associado (11,12). Estudos com modelos animais demonstram que o uso de nicotina e de maconha, por exemplo, podem sensibilizar as regiões do cérebro responsáveis pelo sistema de recompensa para outras drogas que são potencialmente mais recompensadoras e deletérias (11). Além disso, estudos em humanos abordando aspectos sociais demonstram que a influência por pares, o acesso facilitado no ambiente a substâncias mais deletérias e traços de personalidade como busca por sensações e novidade podem também ser importantes fatores que levam a substâncias com efeitos mais recompensadores e deletérios (13,14). Destaca-se que a experimentação precoce de substâncias pode ser um fator de risco que precede problemas futuros, sejam eles diretamente relacionados ao uso de substâncias (como o desenvolvimento de dependência (10,15) ou uma rápida progressão para o uso de substâncias ilícitas (16)), ou indiretamente relacionados (como o envolvimento com atividades ilegais e exposição a violência (17,18)).

A progressão do uso de drogas pode ser compreendida como a transição para o uso de drogas que levam ao tratamento. Ela pode ser definida, por exemplo, pela diferença entre a idade de início do uso de crack e a idade de início de qualquer substância. É frequentemente explorado na literatura os fatores associados à maneira como se passa do uso para o abuso, ou para a dependência de substâncias (15,16,19), sendo que o desenvolvimento de dependência é geralmente mais rápido em mulheres – o chamado “efeito telescópico” (20). Poucos estudos, no entanto, retratam a rapidez com que ocorre a experimentação de substâncias reconhecidas como de “porta de entrada” até as de maior prejuízo (21,22). Na grande maioria dos casos, há várias outras substâncias que são experimentadas até se chegar no crack, dentre elas o álcool, a nicotina, a maconha, inalantes e a cocaína aspirada (23). Entretanto, há relatos menos frequentes de indivíduos que iniciaram o uso de drogas ilícitas mais deletérias e com maior potencial de adição sem usar antes alguma de

“porta de entrada” (24). Estudos mais recentes demonstraram que pacientes que iniciam o uso de substâncias com drogas ilícitas podem fazer um uso mais severo e ter mais problemas psiquiátricos associados (13,22).

A literatura também demonstra que existem outros fatores além do uso precoce de drogas lícitas que podem levar ao uso e à dependência de substâncias. Dentre eles se destacam o contexto social que favorece a experimentação (24), a presença de outros transtornos psiquiátricos prévios, como transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (21,22). Este último estudo também destaca que o uso de substâncias ilícitas (inclusive as mais “pesadas”, como cocaína, crack e opioides) anterior às drogas de “entrada” está relacionado ao desenvolvimento posterior de transtorno por uso de substâncias, especialmente em homens.

1.3 EXPOSIÇÃO A VIOLÊNCIA E USO DE SUBSTÂNCIAS

Um grande corpo de pesquisas tem se direcionado a compreender os efeitos que experiências adversas que ocorrem ao longo do desenvolvimento têm na saúde na vida adulta (25). Embora não haja um consenso na literatura, pode-se definir que experiências adversas são um ou mais eventos que ameacem a integridade física e/ou psicológica do indivíduo, direta ou indiretamente. Eventos que podem exercer influência direta no bem estar e no desenvolvimento caracterizam-se como abusos (sexual, físico e emocional) e negligências (física e emocional) (26). Quanto aos eventos que afetam indiretamente a integridade psicológica, destacam-se a exposição a violência doméstica, convívio com familiar portador de transtorno mental ou que tenha sido encarcerado e exposição a violência na comunidade, por exemplo (27,28).

Estudos demonstram que a exposição precoce a experiências adversas pode afetar o sujeito de diversas formas. Exposições desse tipo podem constituir fator de risco para desfechos clínicos como obesidade, diabetes, câncer, acidente vascular encefálico e doenças respiratórias (27). Ademais, tanto em indivíduos saudáveis quanto em indivíduos portadores de transtornos psiquiátricos, a exposição precoce a experiências adversas pode influenciar no desenvolvimento de traços disfuncionais de personalidade (29) e essas, por sua vez, mediam a ocorrência de desfechos negativos na vida adulta (30). No que tange o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, a exposição a abusos e negligências agem tanto no seu

desencadeamento, quanto no seu agravamento e na sua manutenção (31,32). Argumenta-se que essa relação se deve ao impacto neurobiológico do estresse no desenvolvimento, cujos danos permanecem por toda a vida do indivíduo e o levam a manifestar estratégias desadaptativas para lidar com esses reflexos (31).

No âmbito do uso de substâncias psicoativas, sabe-se que há uma relação estreita entre a exposição a violência e o início do consumo. Nesse sentido, discute-se amplamente na literatura que o uso de substâncias pode funcionar como uma forma de automedicar o desconforto emocional ocasionado por experiências adversas (33,34). Uma metanálise recente, que avaliou estudos longitudinais, mostrou que o desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias ilícitas pode ser significativamente impactado pela exposição prévia a experiências abusivas (como violência física e sexual) – até mais do que experiências de negligência (35). Além disso, o contexto social possui um papel importante na exposição a experiências adversas na infância, especialmente quando se trata de um ambiente inseguro, violento, discriminatório e com acesso facilitado ao uso de drogas (ex.: pessoas consumindo drogas em locais públicos). Assim, somado às violências e negligências já experimentadas diretamente, esse tipo de contexto também pode contribuir para o uso e para o abuso de substâncias (28,36).

Neste sentido, o uso de crack é frequentemente associado a um contexto social que vulnerabiliza os usuários dessa substância à violência (33,37). Além de ser recorrente que usuários de crack tenham um histórico de exposição precoce à violência, esses indivíduos podem estar também mais propensos a sofrerem violência uma vez instaurados os problemas com o uso dessa substância (38,39). Isso se deve a usuários de crack muitas vezes não terem emprego formal, estarem em situação de rua, frequentarem ambientes potencialmente violentos (as “bocas de fumo”) e envolverem-se em relações abusivas (7,8,39,40). Além disso, a intoxicação pelo uso de crack pode elevar a impulsividade por meio da redução no controle inibitório, interferindo assim na tomada de decisão e dificultando o processamento do potencial de perigo que uma situação pode apresentar (41). Desta forma, o uso da substância, cuja função poderia ser a de automedicação de experiências adversas prévias, expõe o usuário de crack a mais situações violentas, fechando assim um ciclo de retraumatização (42).

1.4 DIFERENÇAS ENTRE GÊNEROS E O USO DE CRACK

Em sua maioria, os transtornos por uso de substâncias são mais prevalentes entre homens, representando cerca de 70% dos usuários (43). Analogamente, no Brasil, 79% dos usuários regulares de crack são homens (5). Entre esses indivíduos o uso de crack está frequentemente associado a envolvimento em atividades ilegais, comportamentos violentos, criminalidade, histórico de encarceramento, transtorno da personalidade antissocial e poliuso de substâncias psicoativas (7,8,44). Quando comparados a mulheres em estudos de auto-administração de crack conduzidos em ambientes controlados, homens tendem a reportar mais euforia e experiências disfóricas (como tristeza, ansiedade e irritação) durante o uso da droga (45).

Apesar de serem minoria entre os usuários, as mulheres que usam crack apresentam especificidades importantes. Geralmente relatam um uso mais frequente e em maior quantidade da substância, com maior gravidade (46,47). Modelos animais e estudos com enfoque em aspectos biológicos reforçam esses aspectos, sendo o estrogênio um hormônio que pode contribuir para tal, devido à sua interação neurobiológica com os sistemas de recompensa e relacionados a resposta de estresse (48). Além disso, as alterações hormonais durante o ciclo menstrual podem estar relacionadas a uma maior sensação de prazer ao usar a cocaína (com efeitos maiores na fase folicular), a um pico mais elevado na concentração de cocaína na corrente sanguínea e a um aumento na intensidade da fissura por cocaína induzida por pistas (40,45).

O uso de crack entre mulheres também é frequentemente associado a comportamentos sexuais de risco, maior impulsividade e a uma maior prevalência de autorrelato de abusos na infância (7,49). De um modo geral, mulheres são mais propensas a sofrerem experiências abusivas ao longo da vida. Dados da Organização Mundial de Saúde estimam que, para a população geral, cerca de 30% das mulheres sofrem algum tipo de violência física e/ou sexual (50). Entre usuários de substâncias psicoativas esses valores podem ser ainda maiores, com alguns estudos reportando prevalência de 40 a 60% (7,51). Embora a exposição à violência seja muito recorrente entre usuários de crack, as mulheres podem envolver-se mais frequentemente em relacionamentos abusivos, com parceiros que as iniciam no uso de drogas. Esses tipos de relacionamentos as vulnerabilizam para experiências de violência física e sexual (40). Quanto aos homens que usam crack, a relação com violência ocorre de

maneira diferente. Eles também podem estar expostos a situações de violência ao longo da infância e da adolescência, mas a violência sexual é mais recorrente na infância do que na vida adulta (52). A exposição a violência de homens adultos usuários de crack está mais ligada a situações de vulnerabilidade social, comportamentos antissociais e circunstanciais ao uso da droga, como o envolvimento com criminalidade (7,38).

Alguns estudos apontam que o início do uso de crack costuma ser mais tardio entre mulheres (7,53,54). Apesar disso, mulheres que usam crack geralmente necessitam de tratamento mais precocemente do que homens (46). Ainda assim, têm menos facilidade de acesso ao tratamento, visto que a maioria dos programas para tratamento de transtornos por uso de substâncias, bem como a disponibilidade de leitos na rede pública de saúde, se destinam a homens (8). Soma-se à dificuldade de acesso a tratamento o fato de mulheres que usam crack sofrerem estigmatização social mais frequentemente, apresentarem problemas relacionados a gravidez e terem de lidar mais diretamente com problemas relacionados ao cuidado dos filhos (40). Considerando as particularidades de cada gênero, é crucial explorar como seus diferentes aspectos refletem no quadro clínico, a fim de desenvolver melhores estratégias de prevenção e de tratamento.

2 JUSTIFICATIVA

O uso de crack constitui um grande desafio para a saúde pública brasileira devido à sua forte associação à vulnerabilidade social e à dificuldade de tratamento. Assim, se faz necessário compreender de maneira mais aprofundada os fatores associados a este fenômeno.

Embora algumas pesquisas se dedicaram a desenhar a trajetória percorrida no uso de substâncias entre usuários de crack, poucos estudos avaliaram a velocidade dessa trajetória e quais fatores podem acelerá-la. Dado que a literatura tem se ocupado extensivamente em descrever a relação estreita entre o uso de crack e a exposição à violência – seja o uso de crack uma forma de automedicação frente a essa exposição ou a exposição como consequente ao contexto de uso da droga –, é possível estabelecer que esta última seja um fator envolvido na rapidez com que usuários de substâncias passem a usar crack.

Além disso, há diferenças importantes que caracterizam o uso de crack de acordo com o gênero. Considerando que indivíduos com transtorno por uso de crack – em especial as mulheres – frequentemente buscam tratamento mais precocemente do que usuários de outras substâncias, saber quais fatores levam ao uso dessa substância pode facilitar estratégias de prevenção e direcionamento de tratamento. Do mesmo modo, ter uma compreensão maior sobre características específicas pode auxiliar na personalização e na efetividade dessas estratégias.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores associados à diferença no tempo de progressão do primeiro uso de substâncias psicoativas até o uso de crack entre homens e mulheres.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se a exposição a situações de violência física e sexual está relacionada à progressão do primeiro uso de substâncias para o uso de crack;
- Avaliar se a exposição a situações de violência física e sexual e o tempo de progressão do primeiro uso de substâncias para o uso de crack diferem entre os gêneros.

4 HIPÓTESES

Considerando que mulheres passam mais rapidamente da experimentação para o uso nocivo de substâncias psicoativas, hipotetiza-se uma redução no tempo de progressão do primeiro uso de substâncias para o uso de crack. Além disso, dada a relação próxima entre a exposição a experiências de violência e o início do uso de drogas, espera-se que indivíduos expostos precocemente a violência física e sexual também apresentem um tempo de progressão menor.

5 MÉTODO

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um estudo transversal retrospectivo, que consistiu em uma análise secundária de três projetos de pesquisa maiores: 1) “Preditores Clínicos, Biológicos e Psicossociais da Recaída Precoce em Usuários de Crack” e 2) “Vulnerabilidade Social em Usuários de Crack em Seis Capitais Brasileiras”, coordenados por pesquisadores do Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas (CPAD-HCPA/SENAD); e 3) “Alvos de Proteção à Mulher Usuária de Crack”, coordenado por pesquisadores do Developmental Cognitive Neuroscience Lab da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (DCNL-PUCRS). O projeto 1 configura um estudo guarda-chuva que conecta diversos estudos em desenvolvimento e que visa avaliar pacientes usuários de álcool e outras drogas internados na Unidade Álvaro Alvim do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UAA/HCPA). De maneira análoga, o projeto 3 tem por objetivo avaliar diversos aspectos que podem estar relacionados a riscos e a proteção em mulheres em tratamento para uso de crack na Unidade de Internação São Rafael do Hospital Espírita de Porto Alegre (UISR/HEPA). Já o projeto 2, consistiu num estudo multicêntrico que avaliou fatores de vulnerabilidade social em usuários de crack em seis capitais brasileiras: Brasília (Distrito Federal), Porto Alegre (Rio Grande do Sul), Rio de Janeiro, Salvador (Bahia), São Paulo e Vitória (Espírito Santo). Os dados primários desses projetos foram coletados em entrevista com os participantes no período de março de 2011 a abril de 2017.

5.2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

A amostra deste estudo é de conveniência, totalizando 896 indivíduos: 548 homens e 348 mulheres. Os participantes foram recrutados em unidades de tratamento ambulatorial (n=222) em Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS-AD) e em unidades de internação para tratamento de dependência química (n=674). Os pacientes recrutados em CAPS-AD localizavam-se nas seis capitais brasileiras mencionadas anteriormente. Aqueles recrutados em unidades de internação eram provenientes da UAA/HCPA (internação masculina) e da UISR/HEPA (internação feminina). Os pacientes encaminharam-se para o tratamento

voluntariamente, referenciados a partir da rede de saúde municipal de cada cidade, e buscavam tratamento para dependência de crack/cocaína, conforme avaliação segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª versão (DSM-IV).

5.3 PROCEDIMENTOS

Os participantes que atendessem aos critérios de inclusão adotados para os respectivos projetos foram recrutados durante a primeira semana de tratamento. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) era apresentado, e após aceitarem o convite para participar da pesquisa, os pacientes eram submetidos à coleta de instrumentos. Assistentes de pesquisa (em sua maioria graduandos de cursos da saúde) realizaram a coleta dos dados. Eles foram treinados previamente e supervisionados por um pesquisador com formação em psicologia ou em psiquiatria. As informações provenientes das escalas aplicadas foram digitadas separadamente, em bancos de dados de cada projeto. Posteriormente, os bancos de dados foram unificados em um único arquivo, contendo todas as informações do banco de dados utilizado para as análises desta dissertação.

5.3.1 Critérios de inclusão

Os três projetos de pesquisa que originaram este estudo compartilhavam de critérios de inclusão e de exclusão que, embora fossem semelhantes, tinham suas próprias particularidades que direcionavam para seus objetivos específicos. Estão elencados a seguir os critérios de inclusão e de exclusão que eram comuns entre os projetos, e que atendiam aos objetivos específicos do presente estudo.

1. Preenchimentos dos critérios do DSM-IV para abuso ou dependência de crack/cocaína;
2. Autorrelato de crack como sendo a principal droga de escolha em caso de uso de múltiplas drogas;
3. Apresentar 18 anos de idade ou mais.

5.3.2 Critérios de exclusão

1. Apresentar déficits cognitivos significativos que prejudiquem a confiabilidade das respostas, conforme avaliação clínica.
2. Apresentar sintomas agudos da retirada de cocaína que possam prejudicar a confiabilidade das respostas e na condução da entrevista, conforme avaliação clínica.

5.4 INSTRUMENTO DE PESQUISA

Os dados utilizados neste trabalho foram extraídos da sexta versão do *Addiction Severity Index* (ASI-6), um instrumento comum aos três projetos de pesquisa que originaram este estudo. O ASI-6 é uma das principais escalas utilizadas mundialmente em pesquisas com usuários de substâncias (55), sendo adaptada para o Brasil (56). Trata-se de uma entrevista estruturada que aborda o impacto do uso de substâncias na vida, nos últimos seis meses e nos últimos trinta dias em sete diferentes áreas de funcionamento: condições médico-clínicas, emprego e sustento, uso de álcool, uso de outras drogas, aspectos legais, aspectos sócio-familiares e sintomas psiquiátricos. Além disso, o ASI-6 possui também uma seção de questionário sociodemográfico. A escala possui boas propriedades psicométricas, com consistência interna (coeficiente alfa de Cronbach) variando de 0,64 a 0,95 nas sub-escalas (57).

A partir do ASI-6, foram selecionadas para o presente estudo as seguintes variáveis: uso de substâncias psicoativas legalizadas (álcool e tabaco) e ilegais (*cannabis*, inalantes, cocaína e crack), as respectivas idades de início do uso dessas substâncias, presença de violência sexual e/ou física (perpetrada por uma pessoa conhecida ou desconhecida) e suas respectivas idades de ocorrência, e dados sociodemográficos (idade, gênero, raça/cor, estado civil e escolaridade).

5.5 TRATAMENTO DAS VARIÁVEIS

As bases de dados de cada projeto foram inicialmente combinadas em uma base única. Realizou-se então um pré-processamento do banco de dados final,

selecionando casos com respostas completas às variáveis pertinentes para a análise, além de computação e combinação de variáveis.

Análises de sobrevida avaliaram o desfecho principal: progressão para o uso de crack. Esta variável foi definida pela diferença entre a idade de início de uso de crack e a idade do primeiro uso de qualquer substância. De acordo com os pressupostos para as análises de sobrevida (58), o valor dessa diferença não deve ser igual a zero. Portanto, foi atribuído o valor de um ano no tempo de progressão nos casos em que a primeira substância usada era o crack, ou quando o primeiro uso dessa droga havia ocorrido dentro de um ano após a primeira experimentação de qualquer substância.

Para comparar as curvas de sobrevida entre grupos, foram combinadas as variáveis gênero e ausência ou presença de eventos adversos (violência sexual ou física), além do período em que o evento ocorreu. Assim, foram criados seis subgrupos para cada tipo de evento adverso: mulheres (ou homens) sem histórico de evento adverso, mulheres (ou homens) com evento adverso antes do início de uso de crack, e mulheres (ou homens) com evento adverso após o início do uso de crack.

5.6 ANÁLISE DOS DADOS

Utilizou-se o software IBM SPSS, versão 18 para combinar as bases de dados dos três projetos em uma base única e realizar o pré-processamento do banco de dados final. Para as análises estatísticas e para a construção dos gráficos utilizou-se o software R, versão 3.6.1 (pacotes *survival*, *survminer* e *ggplot2*).

5.6.1 Análise exploratória univariada e bivariada

Os participantes foram selecionados no banco de dados a partir da presença de resposta a todas as variáveis elencadas previamente. A fim de se investigar a distribuição normal nas variáveis quantitativas, foram utilizados o teste Kolmogorov-Smirnov e a investigação por meio de histogramas. As variáveis que evidenciaram normalidade e que não apresentaram grandes desvios da simetria foram comparadas por meio do teste T de Student e por ANOVA com teste *post hoc* de Tuckey, com os valores representados por média e desvio padrão. As variáveis que não evidenciaram normalidade e que apresentaram forte assimetria foram comparadas por meio do teste

Mann-Whitney e pelo teste Kruskal-Wallis, com os valores representados por mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-Quadrado com correção de continuidade de Yates e razão de prevalência, com os valores representados por frequência absoluta e relativa. A significância estatística adotada foi de 0,05, com o tamanho de efeito também considerado nas respectivas análises (d de Cohen, teste r, eta quadrado e V de Cramer), tendo em vista que o tamanho da amostra pode tendenciar a encontrar p-valores baixos (59).

5.6.2 Análise de sobrevida

Para as análises iniciais utilizou-se o teste log-rank para avaliar o tempo de progressão para o uso de crack, comparando homens e mulheres. Para avaliar os efeitos dos eventos adversos de acordo com o gênero na progressão para o uso de crack, foram realizadas análises multivariadas por meio dos modelos de riscos proporcionais de Cox. Foram realizados dois modelos: um para a violência sexual e outro para a violência física. O desfecho foi comparado entre os grupos resultantes da interação entre as variáveis gênero e momento da exposição a violência sexual ou física, totalizando os seis subgrupos para cada tipo de evento adverso (descritos na seção 2.4). No modelo de violência sexual, somente dois homens relataram a exposição a esse tipo de violência após o início do uso de crack, portanto foram excluídos do modelo final por inviabilizar a análise. Dados sociodemográficos, como a escolaridade, e/ou que não mudassem ao longo do tempo, como raça/cor e categoria de primeira substância utilizada (lícita ou ilícita) foram incluídas nos modelos como covariáveis.

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo origina-se a partir de três grandes projetos de pesquisa, numa parceria entre o Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas (CPAD-HCPA/SENAD) e o Developmental Cognitive Neuroscience Lab (DCNL-PUCRS). Os projetos foram previamente aprovados em seus respectivos comitês de ética em pesquisa (números dos projetos no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: 14-0249 e 14-0395; número do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul: 10/05214).

Todos os participantes incluídos no estudo forneceram consentimento por escrito.
Todos os procedimentos do estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki.

6 ARTIGO

04/06/2021

E-mail de Hospital de Clínicas de Porto Alegre - The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie CJP-2021-185-OR



Fernando Pezzini Rebelatto frebelatto <frebelatto@hcpa.edu.br>

The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie CJP-2021-185-OR

1 mensagem

The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie

4 de junho de 2021

<onbehalf@manuscriptcentral.com>

14:28

Responder a: cjp@sagepub.com

Para: frebelatto@hcpa.edu.br, fornell@hcpa.edu.br, rogliovs@gmail.com, brenosanvicente@gmail.com, grassirod@gmail.com, fpechansky@hcpa.edu.br, fkessler@hcpa.edu.br, jschuch@hcpa.edu.br, ldiemen@hcpa.edu.br

04-Jun-2021

Dear Prof. von Diemen:

Your manuscript entitled "Gender differences in progression to crack-cocaine use and the role of sexual and physical violence" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie.

Your manuscript ID is CJP-2021-185-OR.

You have listed the following individuals as authors of this manuscript:

Rebelatto, Fernando; Ornell, Felipe; Roglio, Vinícius; Sanvicente-Vieira, Breno; Grassi-Oliveira, Rodrigo; Pechansky, Flavio; Kessler, Felix; Schuch, Jaqueline; von Diemen, Lisia

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

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

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of ORCID, the Open Researcher and Contributor ID (<https://orcid.org/>). We encourage all authors and co-authors to use ORCID iDs during the peer review process. If you have not already logged in to your account on this journal's ScholarOne Manuscripts submission site in order to update your account information and provide your ORCID identifier, we recommend that you do so at this time by logging in and editing your account information. In the event that your manuscript is accepted, only ORCID iDs validated within your account prior to acceptance will be considered for publication alongside your name in the published paper as we cannot add ORCID iDs during the Production steps. If you do not already have an ORCID iD you may login to your ScholarOne account to create your unique identifier and automatically add it to your profile.

Thank you for submitting your manuscript to The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie.

Sincerely,

Seema Kandari

The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie

cjp@sagepub.com

Gender differences in progression to crack-cocaine use and the role of sexual and physical violence

Fernando Pezzini Rebelatto^{1,2}, Felipe Ornell^{1,2}, Vinícius Serafini Roglio^{1,2}, Breno Sanvicente-Vieira³, Rodrigo Grassi-Oliveira^{4,5}, Flavio Pechansky^{1,2}, Felix Henrique Paim Kessler^{1,2}, Jaqueline Bohrer Schuch^{1,2}, Lisia von Diemen^{1,2}

¹ Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

² Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Research Laboratory on Individual Differences and Psychopathology, Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

⁴ Developmental Cognitive Neuroscience Lab, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Translational Neuropsychiatry Unit, Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark.

Corresponding Author

Lisia von Diemen

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

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, postal code 90035-903

Porto Alegre, RS, Brazil

ldiemen@hcpa.edu.br

Abstract

Objectives: Men and women who use crack present different patterns of drug use and comprise a socially vulnerable population. Previous studies have demonstrated a close relationship between exposure to violence and psychoactive substance use. We aimed to evaluate whether progression from first drug use to crack-cocaine differs according to gender, and whether the report of sexual or physical violence impacts the time of progression.

Methods: We interviewed 896 crack users (548 men; 348 women) in addiction treatment units in six Brazilian state capitals. Cox regression models evaluated the time of progression from the first drug use to crack use. These analyses compared genders according to the absence or presence of sexual or physical violence, considering their occurrence before or after the onset of crack use when present.

Results: Women presented a faster progression to crack use compared to men, regardless of the occurrence of sexual or physical violence (HRs ranging between 1.24 and 2.38, $p < 0.05$). Compared to unexposed men, there was a similar progression for men exposed to sexual or physical violence before the first use of crack ($p = 0.167$ and $p = 0.393$, respectively). In both genders, we observed a faster progression among individuals exposed to these types of violence after the onset of crack use (HRs ranging between 1.45 and 2.38, $p < 0.01$).

Conclusions: We found a faster progression to crack use among women and among individuals exposed to sexual and physical violence after the onset of crack use. These results encourage differentiated treatment, focused on gender and individual characteristics.

Keywords: Addiction; Crack-cocaine; Gender differences; Sexual violence; Physical violence.

Introduction

Crack-cocaine is a highly addictive street drug, administered through smoking. Individuals addicted to this substance usually show lower socioeconomic status, higher risk of sexual and violent behaviors, and compromised health¹⁻³, consisting in a complex clinical and psychosocial profile. Brazil is one of the largest crack-cocaine markets in the world⁴, and the use of this drug leads to a major public health concern.

Drugs with a higher potential for addiction, such as crack-cocaine, are not frequently reported as substances of primary use. Overall, the use of legal drugs, such as alcohol and nicotine, as well as marijuana and snorted cocaine precedes crack use⁵. Previous studies have investigated the progression on drug use among crack users⁶ and methamphetamine users⁷. This outcome represents the transition to the use of drugs that eventually lead to treatment, and could be defined by the difference between the age of onset of crack use and the age of the first use of any substance, for example. However, few studies have evaluated associated factors and the time required between the onset of use of any substance and the onset of use of substances that often lead to greater impairment^{8,9}. Compared to users of other drugs, such as alcohol, crack users frequently seek treatment earlier¹⁰. Besides, studies indicate that the transition from first use to dependence is usually faster for women – known as the “telescoping” effect¹¹⁻¹³. In addition, early experimentation of addictive substances is suggested as a risk behavior that may precede future problems, including a faster progression to the use of different illicit drugs^{8,14}, the involvement with illegal activities and violent experiences^{15,16}, and the development of drug addictions^{17,18}.

The use of psychoactive substances is often associated with exposure to adverse experiences in childhood or adolescence^{19,20}. Several studies evidenced that early exposure to adverse events, which threaten an individual’s physical and/or psychological integrity, could result in complications on physical and mental health in adulthood²¹. A recent metanalysis evaluating longitudinal studies showed that exposure to abusive experiences – such as sexual and physical violence – rather than negligent experiences, plays an important role in the development of illicit substance use disorders²². Furthermore, once drug-seeking behaviors are present, individuals are more prone to victimization, increasing the risk of exposure to experiences of violence²³.

Moreover, men and women who use crack show distinct characteristics related to addiction and adverse events. For instance, women present a more frequent use of

crack, greater severity of drug use, more impulsive behaviors and report childhood abuse more often^{24,25}. Although some studies have explored these aspects in men²⁶, a comparison between genders is crucial to determine the effect that the exposure to violence might have on the progression of drug use in men and women.

Considering these topics, this study aims to evaluate whether men and women who use crack differ in time of progression from first drug use to crack. Given the close relationship between exposure to violence and the beginning of psychoactive substance use²⁰, we also aim to evaluate the time of this progression, taking into account the exposure to sexual and physical violence. We hypothesize that women – as well as individuals exposed to sexual or physical violence prior to crack use – may present a faster progression to crack use.

Methods

Sample and Procedures

This is a retrospective cross-sectional study, which includes a sample of 896 adults (548 men; 348 women) recruited from inpatient and outpatient addiction units in the public health-care system in six state capitals from different regions of Brazil. Primary data collection occurred from March 2011 to April 2017. Inclusion criteria were: a) fulfilling DSM-5 criteria for crack-cocaine use disorder; b) self-reporting crack as the primary drug of choice; c) being age 18 or older; d) self-reporting data on physical and sexual violence; e) absence of significant cognitive deficit that might compromise data reliability, according to clinical evaluation. Further details were previously described elsewhere^{25,27}.

Individuals who met inclusion criteria and did not suffer from acute cocaine withdrawal symptoms were recruited in the first week of admission for inpatient (n=674) or outpatient (n=222) treatment. After given informed consent, inpatients were interviewed by undergraduate health sciences students, who were previously trained and were constantly under the supervision of a senior investigator graduated in psychology or psychiatry. Substance-related data were assessed through the ASI-6 – the sixth version of the Addiction Severity Index²⁸ –, a structured interview validated in Brazil^{29,30}. This instrument evaluates the impact of drug use in different areas, such as medical, employment, legal involvement, and psychiatric symptoms. Variables selected for the present study were: primary psychoactive substance use – whether it was legal (alcohol and tobacco) or illegal (cannabis, inhalants, cocaine and crack) –,

age of onset of drug use, presence of sexual and/or physical violence (carried out by a known or unknown person), and their respective age of occurrence, and sociodemographic information (e.g.: gender, age, ethnicity, marital status, and education level).

Ethical Aspects

All individuals included in the study provided written informed consent. The three larger projects that originated the present research were reviewed and approved by the Ethical Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (14-0249 and 14-0395) and by the Ethical Committee of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (10/05214). This study is in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed on R software (version 3.6.1). Continuous variables were initially evaluated for normal distribution by using the Kolmogorov-Smirnov test and histograms. Continuous variables with normal distribution are represented by mean and standard deviation, and were compared by Student's t test and ANOVA (with Tukey test for post hoc analysis); continuous variables with non-normal distribution are represented by median (Md) and interquartile range (IQR), and were compared by the Mann-Whitney test. Categorical variables are represented by n(%), and were compared by chi-squared test with Yates' continuity correction, and prevalence ratio. For statistical significance, a p-value <0.05 was adopted, and effect sizes (Cohen's d, r test, eta squared, and Cramer's V) were verified ³¹.

We performed survival analyses to evaluate the main outcome, progression to crack use. This variable was defined by the difference between the age of onset of crack use and the age of the first use of any substance. Following the assumptions for survival analyses ³², the value of this difference should not be zero. Therefore, we attributed the value of one year in the time of progression in cases where individuals whose initial substance of use was crack, or when the first use of this drug occurred within one year after the experimentation of the primary substance. In order to be eligible for the regression models, we only included individuals with valid and fulfilled answers to each variable. Initial analyses were performed using the log-rank test to analyze the progression to crack use by comparing men and women.

In order to evaluate the effect of adverse events on the progression to crack use, multivariate analyses using Cox proportional hazard models were performed. Gender and absence or presence of adverse events (i.e.: sexual or physical violence), as well as the period at which the event occurred, were used to categorize the subgroups. In this sense, subgroups of each adverse event comprise six categories: women (or men) with no history of an adverse event, women (or men) with an adverse event before the onset of crack use, and women (or men) with an adverse event after the onset of crack use. In the sexual violence model, only two men reported sexual violence after the onset of crack use; therefore, this category was not included in the final model. Ethnicity, education level, and primary use of licit or illicit drugs were included as covariates in these analyses. In this regard, we selected only variables related to sociodemographic status, such as educational level, or variables that do not change over time, such as ethnicity and category of first substance use – licit or illicit.

Results

Descriptive analyses

Sociodemographic data between men and women are described in **Table 1**. Overall results showed significant differences between genders concerning age, ethnicity, marital status, and education level. However, all had small effect sizes (ranging between 0.07 and 0.28)³¹.

Table 1. Sociodemographic data compared by gender.

| | Gender | | | Effect size | p-value |
|--------------------------------------|------------------|----------------|------------------|-------------|---------|
| | Total (n=896) | Men (n=548) | Women (n=348) | | |
| Age ¹ | 28.5 (8.4) | 27.6 (8.5) | 29.9 (8.2) | 0.28 | <0.001 |
| Ethnicity (non-white) ² | 514 (57.4) | 297 (54.2) | 217 (62.4) | 0.07 | 0.019 |
| Marital status (single) ² | 614 (68.5) | 392 (71.5) | 222 (63.8) | 0.07 | 0.018 |
| ≤8 years of education ² | 557 (62.2) | 322 (58.8) | 235 (67.5) | 0.08 | 0.010 |

¹Mean (standard deviation). Student's t-test for independent samples. Effect size: Cohen's d.

²Absolute frequencies (%). Chi-squared test with Yates' continuity correction. Effect size: Cramer's V.

Gender and Exposure to Violence

In the overall sample, physical violence (67.3%) was more prevalent when compared to sexual violence (20.3%), being both more frequent in women. Sexual violence was reported by 41.4% of women and 6.9% of men (PR=5.97, CI95% 4.28 – 8.31, $p<0.001$), while physical violence was highly reported by both genders: 73.0% of women and 63.7% of men (PR=1.15, CI95% 1.05 – 1.25, $p=0.004$). **Table 2** summarizes other gender comparisons regarding exposure to sexual and physical violence. Sexual violence occurred later in women, with a broader age distribution in comparison to men (Md 13, IQR 9 – 19 for women and Md 8, IQR 6 – 10 for men, $p<0.001$). There was no significant difference in the age of occurrence of physical violence between genders ($p=0.407$). Also, no relationship was observed between the type of the first drug used and the occurrence of sexual ($p=0.158$) or physical violence ($p=0.253$), in both genders.

It is noticeable that women had an earlier onset of crack use when compared to men, regardless of the occurrence of sexual or physical violence (for both analyses $p<0.001$; **Table 2**). In addition, women who suffered sexual violence were more prone to earlier drug use ($p<0.001$), whereas a similar scenario was observed in men exposed to physical violence ($p<0.001$).

Among individuals who reported lifetime occurrence of sexual violence, men were more frequently exposed to it before crack use than women (94.7% vs. 71.5%, respectively, PR=1.32, CI95% 1.17 – 1.50, $p=0.003$). A similar pattern was observed regarding exposure to physical violence (74.2% of men, 60.2% of women, PR=1.23, CI95% 1.10 – 1.39, $p<0.001$). It is worth noticing that lifetime sexual violence was recurrent for 70.3% of those exposed to it (63.9% of men, 71.9% of women, $p=0.461$), whereas the prevalence of recurrent physical violence was 82.9% (83.4% of men, 82.1% of women, $p=0.754$). Besides that, we observed a short interval of time between the occurrence of sexual violence and the beginning of crack use in women (Mean 3.76, CI95% 5.74 – 1.77 years before crack use) when compared to men (Mean 16.95, CI95% 20.34 – 13.56 years before crack use, $p<0.001$). Similar results were also found regarding physical violence (Mean 1.96, CI95% 3.27 – 0.66 years before crack use for women and Mean 5.95, CI95% 7.05 – 4.85 years before crack use for men, $p<0.001$). Men experienced either sexual or physical violence earlier, usually long before their first use of crack.

Table 2. Substance use and violence occurrence between genders.

| First sexual violence exposure | Men | | Women | | Effect size | p-value |
|---|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|---------|
| | Present (n=38) | Absent (n=510) | Present (n=144) | Absent (n=204) | | |
| First type of drug used (illicit) ¹ | 13 (34.2) | 249 (48.8) | 61 (42.4) | 88 (43.1) | 0.050 | 0.158 |
| Onset of drug use (years) ² | 12.3 (3.2) ^{a,b} | 13.2 (3.1) ^a | 11.9 (3.2) ^b | 12.9 (3.3) ^a | 0.024 | <0.001 |
| Onset of crack use (years) ² | 26.1 (8.4) ^a | 23.9 (8.0) ^a | 19.4 (7.8) ^b | 20.6 (7.7) ^b | 0.061 | <0.001 |
| Age of the first occurrence of sexual violence ³ | 8.0 [6.0 – 10.0] | – | 13.0 [9.0 – 19.0] | – | 0.363 | <0.001 |
| First physical violence exposure | Present (n=349) | Absent (n=199) | Present (n=254) | Absent (n=94) | Effect size | p-value |
| First type of drug used (illicit) ¹ | 160 (38.9) | 102 (24.8) | 106 (25.8) | 43 (10.5) | 0.035 | 0.253 |
| Onset of drug use (years) ² | 12.9 (3.3) ^a | 13.6 (2.8) ^b | 12.5 (3.6) ^a | 12.3 (2.4) ^a | 0.019 | <0.001 |
| Onset of crack use (years) ² | 23.8 (7.9) ^a | 24.6 (8.3) ^a | 20.5 (8.2) ^b | 19.0 (6.5) ^b | 0.061 | <0.001 |
| Age of first occurrence of physical violence ³ | 16.0 [11.0 – 23.0] | – | 17.0 [13.0 – 24.0] | – | 0.034 | 0.407 |

¹n(%), Chi-squared test. Effect size: Cramer's V.

²Mean (standard deviation), one-way ANOVA. Effect size: η^2 .

³Median [interquartile range], Mann-Whitney test. Effect size: *r*.

Groups with different letters (a, b) represent significant difference ($p < 0.05$) according to Tukey HSD *post hoc* analysis.

Survival Analyses and Regression Models

In order to evaluate the main outcome – progression to crack from first drug use – in a bivariate analysis, we compared men and women by using a log-rank test. Women showed a shorter time of progression (Md 6, IQR 3 – 11) when compared to men (Md 9, IQR 5 – 16, $p < 0.001$, **Figure 1A**).

We also performed multivariate analyses using Cox regression models (**Table 3**). Progression to crack use in men was similar regardless of the presence of sexual violence ($p = 0.167$). Additionally, we observed a faster progression to crack among men who suffered physical violence after crack use ($p = 0.004$), whereas unexposed men and men exposed to physical violence before crack experimentation presented a similar progression ($p = 0.393$). As for sexual violence in women, all subgroups of women presented a faster progression to crack use when compared to men (p -values ranging between 0.046 and < 0.001). Comparisons within subgroups of women revealed a faster progression to crack among those who suffered sexual or physical violence after crack use ($p < 0.001$).

Table 3. Cox regression for progression to crack from first drug use according to gender and occurrence of sexual or physical violence.

| | Time of progression from first drug use to crack (years) | | | | | |
|---|--|--------------------|---------|---------------------------|--------------------|---------|
| | Sexual violence (n=894) | | | Physical violence (n=896) | | |
| | Median [IQR] | HR [CI95%] | p-value | Median [IQR] | HR [CI95%] | p-value |
| Men - no violence (reference) | 9.0 [5.0 – 15.0] | – | – | 9.0 [5.0 – 15.5] | – | – |
| Men - violence before crack use onset | 13.5 [9.75 – 20.2] | 0.79 [0.56 – 1.11] | 0.167 | 11.0 [6.0 – 16.5] | 0.92 [0.77 – 1.11] | 0.393 |
| Men - violence after crack use onset | – | – | – | 5.5 [3.0 – 10.8] | 1.45 [1.13 – 1.87] | 0.004 |
| Women - no violence | 6.0 [3.0 – 11.0] | 1.50 [1.27 – 1.76] | <0.001 | 5.0 [2.25 – 9.0] | 1.81 [1.41 – 2.32] | <0.001 |
| Women - violence before crack use onset | 6.0 [4.0 – 12.0] | 1.33 [1.07 – 1.65] | 0.010 | 8.0 [4.0 – 13.0] | 1.24 [1.00 – 1.54] | 0.046 |
| Women - violence after crack use onset | 2.0 [1.0 – 7.0] | 2.38 [1.73 – 3.28] | <0.001 | 3.0 [1.0 – 7.0] | 2.01 [1.58 – 2.57] | <0.001 |

IQR: interquartile range. HR: hazard ratio. CI95%: confidence interval.

Both models were adjusted for ethnicity, education level and first type of drug used (licit/illicit).

Figure 1 also displays the adjusted survival curves for the subgroups presented in the two models: sexual (B) and physical violence (C). In both charts, men who were not exposed to sexual or physical violence had about 30% chance of progressing to crack within five years after the first drug experimentation. On the other hand, the chance of progression to crack was of about 60% within the same period for women who suffered sexual violence after using crack. Similarly, women who suffered physical violence after the onset of crack use had about 55% chance of progressing to crack within five years after the first drug experimentation. It is important to highlight that the ratio between these chances (as presented in **Table 3**) is constant over time.

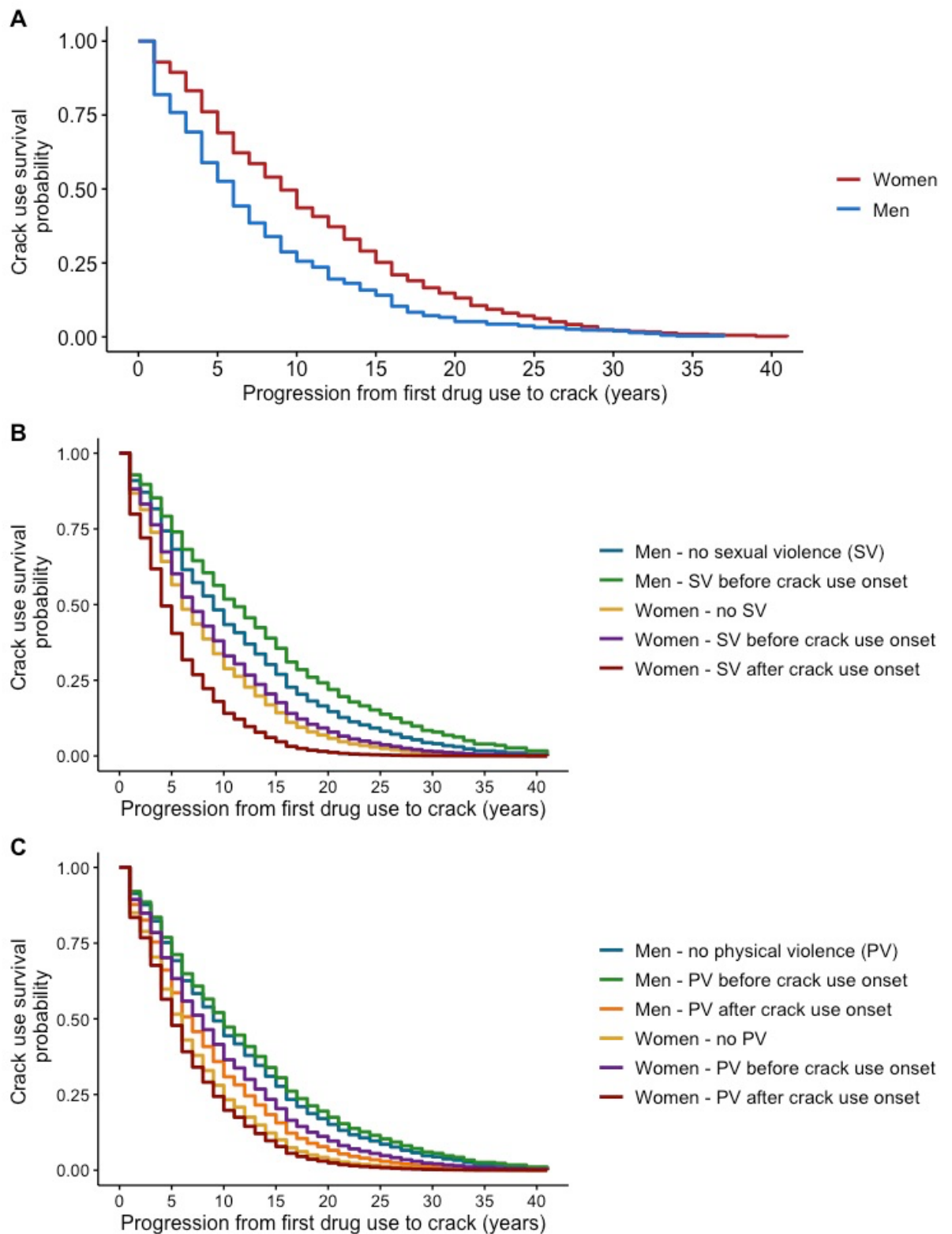


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for progression from first drug use to crack according to gender (A). Adjusted survival curves for progression from first drug use to crack according to gender and exposure to sexual (B) and physical violence (C).

Discussion

This is the first study, to our knowledge, to evaluate the time of progression to crack from first drug use in a large sample of men and women who use crack, taking into account the effect of exposure to sexual and physical violence on this progression. Our findings reveal that women presented a faster progression to crack use when compared to men. Besides that, we observed a faster progression to crack use among those exposed to sexual or physical violence after the onset of crack use when compared to those who were not exposed or were exposed to sexual or physical violence prior to the first use of crack.

In our sample, we observed a relatively earlier onset of drug and crack use among women in comparison to men, as well as a faster progression from the first drug used to crack. Evidence shows important differences between genders concerning drug addiction. Despite few data are available on how women and men transition to heavier drugs of abuse, previous studies suggest that women tend to develop addictions faster than men ^{11,12,33}. Moreover, although some studies indicate that women may often exhibit a later onset of drug use ³⁴, they are more prone to the telescoping effect (i.e. rapid transition from drug experimentation to addiction) than men ¹¹. This is not only observed among women who use crack, but also among women who use other drugs – such as alcohol, opioids, and cannabis ^{12,13,33,35}. Additionally, women seek treatment earlier and present greater severity of drug use ^{10,25}. Thus, our findings highlight differences concerning the trajectories of substance use between women and men as another potential marker of drug use pattern.

Drug addiction is a complex behavior, and many are the factors associated to women who abuse drugs. Those include social vulnerabilities, culture stereotypes against women, family aspects (such as issues related to child custody), and even biological features ^{13,25,36,37}. Also, violent experiences – especially those earlier in life – arise as an impactful aspect associated with susceptibility to several psychiatric disorders ²¹, and men and women may undergo such events differently, with distinct repercussions ^{22,38,39}.

Our findings reveal a high prevalence of sexual and physical violence, especially among women. They are usually more prone to be victims than men, since their estimated prevalences for sexual and/or physical violence are about 30% for the general population ⁴⁰. Among drug users, these percentages are even higher, since some studies report 40% up to 60% ^{41,42}. Our findings also indicate that women are

more susceptible to lifelong sexual violence, in consonance with previous studies^{43,44}. However, men were more likely to suffer sexual violence earlier in life – a period of more vulnerability for these individuals. A large body of evidence has shown the impact of early sexual violence victimization on men’s emotional development, which is related to mental health issues in adult life^{45–47}. Concerning physical violence, however, there was no significant difference in the age of the first occurrence. As physical violence was evaluated as perpetrated by a known or unknown person, it is likely that individuals were more susceptible to this type of violence later in life (since the context of drug use includes exposure to situations with high potential for violence) rather than earlier in childhood^{48,49}. Besides, women who use crack are often involved in abusive relationships, and more prone to intimate partner violence¹³. It is worth mentioning that, among those individuals who were exposed to sexual or physical violence, such experiences were recurrent for the vast majority of the sample. Different studies have already reported that this is common among drug users^{48,50}, raising a debate on its association with impulsivity – either as a personality trait or deficiency in inhibitory control⁵¹.

Violent experiences are frequent among crack users either in childhood, before the onset of drug use, or later in adult life, when drug addiction is established⁴⁸. Thus, we hypothesized that such experiences could be also related to the progression to crack use, especially as a preceding risk factor. However, the exposure to either sexual or physical violence before the onset of crack use was not related to a decrease in time of progression, even after adjusting the analyses for sociodemographic data. Interestingly, our findings suggested a faster progression to crack use among women and men exposed to these types of violence after the first use of crack. Therefore, we propose that latent characteristics of greater severity of psychopathology may have led to a faster drug use progression, which cumulatively increased the vulnerability of these individuals to violent experiences. Given the complexity of this disorder, many could be the aspects to help elucidate these findings. Individuals with drug addiction frequently present more impulsivity, novelty and sensation-seeking behaviors, other neuropsychiatric conditions, and have intrinsically biological characteristics that may contribute to an earlier use of drugs, a faster progression to crack use, and addiction to crack^{9,13–15,24,52,53}. Since these individuals are often homeless, lack formal employment, and attend violent environments (such as crack houses), those latent characteristics and these circumstances may augment susceptibility to violent

situations, indicating that this could be a more vulnerable subgroup of crack users^{41,49,54}.

Our study has some limitations that should be considered. This was a cross-sectional study, and data on the retrospective profile of drug use and the occurrence of violence were obtained through self-report and therefore may be subject to memory bias. Nevertheless, one should note that the sample comprised individuals with no significant cognitive deficit, reinforcing our data reliability. Another limitation involves a possible underreporting of sexual violence among men, due to social and cultural issues related to this population. Previous studies have raised this issue⁵⁵; however, it has also been consistently indicated that sexual violence is less prevalent in men when compared to women^{41,44,56}. Besides, this study did not evaluate the direct impact of violence as a traumatic experience, but as a single lifetime exposure – which may or may not constitute psychological trauma. Therefore, further research should evaluate more robustly the impact of violence on drug use progression (such as psychological trauma following violence exposure) in order to obtain more conclusive results on this topic.

Conclusion

The present study showed that the time of progression from the first drug use to crack-cocaine use was shorter for women than it was for men. Also, our sample presented a high prevalence of sexual and physical violence, especially among women, reinforcing the importance of gender-focused research and intervention. Despite its crucial impact on emotional development, early exposure to violence was not a predictor associated with our main outcome. In fact, we found as a potential marker of a faster progression to crack use the exposure of individuals to sexual and physical violence after the onset of crack use. Our findings suggest that individuals with faster drug use progression comprise a more vulnerable subgroup, with distinct characteristics. Their exposure to violence after the use of drugs that lead these individuals to greater impairment, such as crack, reinforces the need for personalized treatment. Therefore, studies evaluating response to treatment should focus on individual characteristics in order to better predict this outcome.

Acknowledgements

We acknowledge all the participants who took part in the present study, FIPE-HCPA, CAPES and Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Science, for providing funding to this research.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This study was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [grant numbers 466802/2014-5 and 478492/2013-8], Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD) / Ministério da Justiça e Segurança Pública [grant numbers 822647/2015 and 08129.015636/2017-78], Research Support Fund at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) [grant numbers 2014-0249 and 2014-0395], and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brazil (CAPES) – [finance code 001]. The funders had no role in study design, data collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript or decision to publish.

References

1. Moura HF, Benzano D, Pechansky F, et al. Crack/cocaine users show more family problems than other substance users. *Clin (São Paulo, Brazil)* 2014;69(7):497–9.
2. Santos Cruz M, Andrade T, Bastos FI, et al. Key drug use, health and socio-economic characteristics of young crack users in two Brazilian cities. *Int J Drug Policy* 2013;24(5):432–438.
3. Butler AJ, Rehm J, Fischer B. Health outcomes associated with crack-cocaine use: Systematic review and meta-analyses. *Drug and Alcohol Dependence* 2017;180:401–416.
4. UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report. Executive Summary and Policy Implications Booklet I. 1–34 p. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1080/00909887909365203.
5. Castaldelli-Maia JM, Martins SS, De Oliveira LG, et al. The role of drug use sequencing pattern in further problematic use of alcohol, tobacco, cannabis, and other drugs. *J Ment Heal* 2015;24(1):9–14.
6. Sanchez ZVDM, Nappo SA. From the first drug to crack: The sequence of drugs taken in a group of users in the city of São Paulo. *Subst Use Misuse* 2007;42(1):177–188.
7. Brecht ML, Greenwell L, Anglin MD. Substance use pathways to methamphetamine use among treated users. *Addict Behav* 2007;32(1):24–38.
8. Richmond-Rakerd LS, Slutske WS, Wood PK. Age of initiation and substance use progression: A multivariate latent growth analysis. *Psychol Addict Behav* 2017;31(6):664–675.
9. Degenhardt L, Chiu WT, Conway K, et al. Does the “gateway” matter? Associations between the order of drug use initiation and the development of drug dependence in the National Comorbidity Study Replication. *Psychol Med* 2009;39(1):157–67.
10. Hernandez-Avila CA, Rounsaville BJ, Kranzler HR. Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend* 2004;74(3):265–272.
11. Ridenour TA, Maldonado-Molina M, Compton WM, et al. Factors associated with the transition from abuse to dependence among substance abusers: Implications

- for a measure of addictive liability. *Drug Alcohol Depend* 2005;80(1):1–14.
12. Wagner FA, Anthony JC. Male-female differences in the risk of progression from first use to dependence upon cannabis, cocaine, and alcohol. *Drug Alcohol Depend* 2007;86(2–3):191–198.
 13. Fonseca F, Robles-Martínez M, Tirado-Muñoz J, et al. A Gender Perspective of Addictive Disorders. *Curr Addict Reports* 2021;1.
 14. Lopez-Quintero C, Cobos JP de los, Hasin DS, et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2011;115(1–2):120–130.
 15. 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.
 16. Azevedo RCS de, Botega NJ, Guimarães LAM. Crack users, sexual behavior and risk of HIV infection. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;29(1):26–30.
 17. Grant BF, Dawson DA. Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: Results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *J Subst Abuse* 1998;10(2):163–173.
 18. Pianca TG, Rohde LA, Rosa RL, et al. Crack Cocaine Use in Adolescents: Clinical Characteristics and Predictors of Early Initiation. *J Clin Psychiatry* 2016;77(10):e1205–e1210.
 19. Dube SR, Felitti VJ, Dong M, et al. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics* 2003;111(3):564–72.
 20. Gonçalves H, Soares ALG, Santos APG dos, et al. Adverse childhood experiences and consumption of alcohol, tobacco and illicit drugs among adolescents of a Brazilian birth cohort. *Cad Saude Publica*;32(10):. Epub ahead of print October 2016. DOI: 10.1590/0102-311X00085815.
 21. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal* 2017;2(8):e356–e366.
 22. Halpern SC, Schuch FB, Scherer JN, et al. Child Maltreatment and Illicit Substance Abuse: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Child Abus Rev* 2018;27(5):344–360.

23. Narvaez JC de M, Remy L, Bermudez MB, et al. Re-traumatization Cycle: Sexual Abuse, Post-Traumatic Stress Disorder and Sexual Risk Behaviors among Club Drug Users. *Subst Use Misuse* 2019;54(9):1499–1508.
24. Lejuez CW, Bornovalova MA, Reynolds EK, et al. Risk Factors in the Relationship Between Gender and Crack/Cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007;15(2):165–175.
25. Sanvicente-Vieira B, Rovaris DL, Ornell F, et al. Sex-based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence crack cocaine users. *PLoS One* 2019;14(6):e0218334.
26. Turner S, Taillieu T, Cheung K, et al. The relationship between childhood sexual abuse and mental health outcomes among males: Results from a nationally representative United States sample. *Child Abuse Negl* 2017;6664–72.
27. Halpern SC, Scherer JN, Roglio V, et al. Vulnerabilidades clínicas e sociais em usuários de crack de acordo com a situação de moradia: Um estudo multicêntrico em seis capitais Brasileiras. *Cad Saude Publica* 2017;33(6):e00037517–e00037517.
28. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, et al. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The addiction severity index. *J Nerv Ment Dis* 1980;168(1):26–33.
29. Kessler F, Cacciola J, Alterman A, et al. Propriedades psicométricas da sexta versão da escala de gravidade de dependência (ASI-6) no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34(1):24–33.
30. Kessler F, Cacciola J, Faller S, et al. Adaptação transcultural multicêntrica da sexta versão da Escala de Gravidade de Dependência (ASI6) para o Brasil. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* 2007;29(3):335–336.
31. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012;141(1):2–18.
32. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *Journal of Nuclear Cardiology* 2014;21(4):686–694.
33. Schepis TS, Desai RA, Cavallo DA, et al. Gender Differences in Adolescent Marijuana Use and Associated Psychosocial Characteristics. *J Addict Med* 2011;5(1):65–73.
34. Poudel A, Gautam S. Age of onset of substance use and psychosocial problems among individuals with substance use disorders. *BMC Psychiatry*;17(1):. Epub

- ahead of print January 11, 2017. DOI: 10.1186/s12888-016-1191-0.
35. Lewis B, Hoffman LA, Nixon SJ. Sex differences in drug use among polysubstance users. *Drug Alcohol Depend* 2014;145:127–133.
 36. Becker JB, McClellan M, Reed BG. Sociocultural context for sex differences in addiction. *Addict Biol* 2016;21(5):1052–1059.
 37. Zakiniaieiz Y, Potenza MN. Gender-related differences in addiction: a review of human studies. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 2018;23:171–175.
 38. Schwartz B, Kaminer D, Hardy A, et al. Gender Differences in the Violence Exposure Types That Predict PTSD and Depression in Adolescents. *J Interpers Violence* 2019;088626051984969.
 39. Lambert SF, Tache RM, Liu SR, et al. Individual Differences in Patterns of Community Violence Exposure and Internalizing and Externalizing Behaviors. *J Interpers Violence* 2019;886260519867148.
 40. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), et al. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence. Geneva. 51 p <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564625> (2013).
 41. Guimarães RA, de Oliveira Landgraf de Castro V, do Valle Leone de Oliveira SM, et al. Gender differences in patterns of drug use and sexual risky behaviour among crack cocaine users in Central Brazil. *BMC Psychiatry* 2017;17(1):412.
 42. de Waal MM, Dekker JJM, Goudriaan AE. Prevalence of Victimization in Patients With Dual Diagnosis. *J Dual Diagn* 2017;13(2):119–123.
 43. Breiding MJ, Smith SG, Basile KC, et al. Prevalence and characteristics of sexual violence, stalking, and intimate partner violence victimization - national intimate partner and sexual violence survey, United States, 2011. *MMWR Surveill Summ* 2014;63(1):1–18.
 44. Bone CW, Goodfellow AM, Vahidi M, et al. Prevalence of Sexual Violence and its Association with Depression among Male and Female Patients with Risky Drug Use in Urban Federally Qualified Health Centers. *J Urban Heal* 2018;95(1):111–115.
 45. Hengartner MP, Cohen LJ, Rodgers S, et al. Association Between Childhood Maltreatment and Normal Adult Personality Traits: Exploration of an Understudied Field. *J Pers Disord* 2015;29(1):1–14.

46. Carr CP, Martins CMS, Stingel AM, et al. The Role of Early Life Stress in Adult Psychiatric Disorders. *J Nerv Ment Dis* 2013;201(12):1007–1020.
47. Spataro J, Mullen PE, Burgess PM, et al. Impact of child sexual abuse on mental health: Prospective study in males and females. *Br J Psychiatry* 2004;184(MAY):416–421.
48. Saadatmand F, Dearfield C, Bronson J, et al. Exposure to personal and community violence and associated drug use outcomes in African American young adults. *J Ethn Subst Abuse*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1080/15332640.2020.1795040.
49. Saadatmand F, Harrison R, Bronson J, et al. Violence Exposure, Drug Use and HIV/AIDS Risk Taking Behaviors: The Role of Gender. *J Natl Med Assoc* 2020;112(5):484–502.
50. Abajobir AA, Kisely S, Maravilla JC, et al. Gender differences in the association between childhood sexual abuse and risky sexual behaviours: A systematic review and meta-analysis. *Child Abus Negl* 2017;63:249–260.
51. Narvaez JCM, Magalhães PVS, Trindade EK, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry* 2012;53(3):238–244.
52. Schneider R, Ottoni GL, De Carvalho HW, et al. Temperament and character traits associated with the use of alcohol, cannabis, cocaine, benzodiazepines, and hallucinogens: Evidence from a large Brazilian web survey. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37(1):31–39.
53. Narvaez JCM, Jansen K, Pinheiro RT, et al. Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. *Compr Psychiatry* 2014;55(6):1369–1376.
54. Bertoni N, Burnett C, Cruz MS, et al. Exploring sex differences in drug use, health and service use characteristics among young urban crack users in Brazil. *Int J Equity Health*;13(1):. Epub ahead of print August 28, 2014. DOI: 10.1186/s12939-014-0070-x.
55. Sorsoli L, Kia-Keating M, Grossman FK. “I Keep That Hush-Hush”: Male Survivors of Sexual Abuse and the Challenges of Disclosure. *J Couns Psychol* 2008;55(3):333–345.
56. Pereda N, Guilera G, Forns M, et al. The prevalence of child sexual abuse in community and student samples: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*

2009;29(4):328–338.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos tem se observado uma ampliação na compreensão dos transtornos mentais, bem como um debate maior na esfera popular e midiática. Ainda assim, são necessários muitos avanços nessa área, visto que o entendimento da saúde mental ainda é incipiente frente ao de outras áreas da saúde, que contam com evidências sólidas dos processos de saúde-doença, e se refletem na elaboração robusta de estratégias de prevenção e de tratamento. Mesmo dentro da saúde mental os transtornos por uso de substâncias são uma temática historicamente negligenciada, com os tratamentos operando sob uma ótica moralista e sob a jurisdição de instituições religiosas – que mantêm os seus resquícios até os dias de hoje. Contando com estratégias que priorizam o tratamento de pacientes masculinos alcoolistas, usuários de crack são deixados muitas vezes à deriva (não bastasse toda a vulnerabilidade social à qual estão frequentemente sujeitos), restando poucas alternativas terapêuticas para os profissionais que os atendem.

Assim, este constitui um desafio hercúleo para o Brasil, que é um dos países com maior mercado consumidor de crack no mundo. Na tentativa de frear essa crescente problemática, criaram-se políticas de prevenção e de tratamento do uso de crack. No entanto, as estratégias de tratamento não fugiram muito do tradicional, havendo maior disponibilidade de leitos para homens do que para mulheres. Não por acaso, as mulheres usuárias de crack são minoria em número e são frequentemente as que apresentam um quadro psiquiátrico com maior gravidade, com histórico de maior vulnerabilidade social e maior exposição a situações violentas e potencialmente traumáticas.

No sentido de compreender melhor os subgrupos de usuários de crack, este estudo corroborou uma de suas hipóteses iniciais ao demonstrar um tempo menor na progressão para o uso de crack entre mulheres em comparação a homens usuários de crack. Por outro lado, na contramão da hipótese de que a exposição precoce à violência física e à violência sexual poderiam ser fatores de aceleração desse desfecho, verificou-se que o tempo de progressão para o uso de crack era menor entre indivíduos expostos a esses tipos de violência mais tardiamente, após o início do uso de crack.

A identificação de subgrupos com indicadores de vulnerabilidade entre usuários de crack permite lançar luz sobre aspectos que são relevantes do ponto de vista clínico e social, visando prevenção e tratamento mais efetivos. Este estudo agregou evidências relativas à gravidade e aos fatores circunscritos ao uso de crack entre mulheres. Assim, as mulheres são mais propensas a uma progressão rápida para o uso de crack, com risco aumentado de sofrer violência após o início do uso da droga. Nossos resultados reforçam a relevância de políticas e estratégias terapêuticas com foco interventivo de maneira personalizada, que atenda às particularidades da população em questão. Ainda, se faz necessário compreender melhor os fatores subjacentes que diferenciam esses subgrupos, que embasem também políticas e estratégias com caráter preventivo.

REFERÊNCIAS

1. UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report. Executive Summary and Policy Implications Booklet I [Internet]. United Nations Publication. 2018 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2018>
2. Washton AM, Gold MS, Pottash AC. "Crack". Early report on a new drug epidemic. *Postgrad Med* [Internet]. 1986 [cited 2021 Feb 9];80(5):52–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.1986.11699554>
3. Fischer B, Rehm J, Patra J, Kalousek K, Haydon E, Tyndall M, et al. Crack across Canada: comparing crack users and crack non-users in a Canadian multi-city cohort of illicit opioid users. *Addiction* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2021 Mar 17];101(12):1760–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1360-0443.2006.01614.x>
4. Dunn J, Laranjeira RR, Da Silveira DX, Formigoni MLOS, Ferri CP. Crack cocaine: An increase in use among patients attending clinics in São Paulo: 1990-1993 [Internet]. Vol. 31, *Substance Use and Misuse*. Marcel Dekker Inc.; 1996 [cited 2021 Feb 9]. p. 519–27. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10826089609045824>
5. Bastos FI, Bertoni N. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: Quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ; 2014. 224 p.
6. Laranjeira R, Madruga CS, Pinsky I, Caetano R, Mitsuhiro SS, Madruga CS, et al. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012. São Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD), UNIFESP. 2014. 85 p.
7. Guimarães RA, de Oliveira Landgraf de Castro V, do Valle Leone de Oliveira SM, Stabile AC, Motta-Castro ARC, dos Santos Carneiro MA, et al. Gender differences in patterns of drug use and sexual risky behaviour among crack cocaine users in Central Brazil. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2020 Jul 30];17(1):412. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1569-7>

8. Bertoni N, Burnett C, Cruz MS, Andrade T, Bastos FI, Leal E, et al. Exploring sex differences in drug use, health and service use characteristics among young urban crack users in Brazil. *Int J Equity Health* [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2020 Jul 30];13(1). Available from: </pmc/articles/PMC4243730/?report=abstract>
9. Castaldelli-Maia JM, Martins SS, De Oliveira LG, De Andrade AG, Nicastri S. The role of drug use sequencing pattern in further problematic use of alcohol, tobacco, cannabis, and other drugs. *J Ment Heal* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Jan 17];24(1):9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25188583/>
10. Pianca TG, Rohde LA, Rosa RL, Begnis APA, Ferronato PB, Jensen MC, et al. Crack Cocaine Use in Adolescents: Clinical Characteristics and Predictors of Early Initiation. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct 26 [cited 2018 Sep 25];77(10):e1205–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27574840>
11. Kandel D, Kandel E. The Gateway Hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2018 Oct 30];104(2):130–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.12851>
12. Kirby T, Barry AE. Alcohol as a Gateway Drug: A Study of US 12th Graders. *J Sch Health* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2018 Oct 30];82(8):371–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1746-1561.2012.00712.x>
13. Otten R, Mun CJ, Dishion TJ. The social exigencies of the gateway progression to the use of illicit drugs from adolescence into adulthood. *Addict Behav* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Sep 25];73:144–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511099>
14. Schneider R, Ottoni GL, De Carvalho HW, Elisabetsky E, Lara DR. Temperament and character traits associated with the use of alcohol, cannabis, cocaine, benzodiazepines, and hallucinogens: Evidence from a large Brazilian web survey. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 16];37(1):31–9. Available from: www.temperamento.com.br
15. Grant BF, Dawson DA. Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: Results from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *J Subst Abuse*. 1998 Jan 1;10(2):163–73.
16. Lopez-Quintero C, Cobos JP de los, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, et

- al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2018 Oct 30];115(1–2):120–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871610003753>
17. Paim Kessler FH, Barbosa Terra M, Faller S, Ravy Stolf A, Carolina Peuker A, Benzano D, et al. Crack users show high rates of antisocial personality disorder, engagement in illegal activities and other psychosocial problems. *Am J Addict*. 2012;21(4):370–80.
 18. Azevedo RCS de, Botega NJ, Guimarães LAM. Crack users, sexual behavior and risk of HIV infection. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006 Nov 14;29(1):26–30.
 19. Poudel A, Gautam S. Age of onset of substance use and psychosocial problems among individuals with substance use disorders. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan 11 [cited 2021 Jan 18];17(1). Available from: </pmc/articles/PMC5225546/?report=abstract>
 20. Ridenour TA, Maldonado-Molina M, Compton WM, Spitznagel EL, Cottler LB. Factors associated with the transition from abuse to dependence among substance abusers: Implications for a measure of addictive liability. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2018 Oct 31];80(1):1–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871605001195>
 21. Richmond-Rakerd LS, Slutske WS, Wood PK. Age of initiation and substance use progression: A multivariate latent growth analysis. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 25];31(6):664–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28805408>
 22. Degenhardt L, Chiu WT, Conway K, Dierker L, Glantz M, Kalaydjian A, et al. Does the “gateway” matter? Associations between the order of drug use initiation and the development of drug dependence in the National Comorbidity Study Replication. *Psychol Med* [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Sep 22];39(1):157–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466664>
 23. Kandel D, Yamaguchi K. From beer to crack: developmental patterns of drug involvement. *Am J Public Health* [Internet]. 1993 Jun [cited 2018 Oct 31];83(6):851–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498623>
 24. Van Der Meer Sanchez Z, Nappo SA. Sequência de drogas consumidas por usuários de crack e fatores interferentes Progression on drug use and its

- intervening factors among crack users. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2002 [cited 2018 Oct 19];36(4):420–30. Available from: www.fsp.usp.br/rsp
25. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Oct 24];2(8):e356–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253477>
 26. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2018 Oct 24];27(2):169–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145213402005410>
 27. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* [Internet]. 1998 May 1 [cited 2018 Oct 24];14(4):245–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379798000178?via%3Dihub>
 28. Wade R, Cronholm PF, Fein JA, Forke CM, Davis MB, Harkins-Schwarz M, et al. Household and community-level Adverse Childhood Experiences and adult health outcomes in a diverse urban population. *Child Abuse Negl* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2018 Oct 25];52:135–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145213415004524?via%3Dihub>
 29. Hengartner MP, Cohen LJ, Rodgers S, Müller M, Rössler W, Ajdacic-Gross V. Association Between Childhood Maltreatment and Normal Adult Personality Traits: Exploration of an Understudied Field. *J Pers Disord* [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2018 Oct 24];29(1):1–14. Available from: http://guilfordjournals.com/doi/10.1521/pedi_2014_28_143
 30. Pos K, Boyette L Lou, Meijer CJ, Koeter M, Krabbendam L, de Haan L, et al. The effect of childhood trauma and Five-Factor Model personality traits on exposure to adult life events in patients with psychotic disorders. *Cogn Neuropsychiatry* [Internet]. 2016 Nov 28 [cited 2018 Oct 24];21(6):462–74. Available from:

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13546805.2016.1236014>
31. Carr CP, Martins CMS, Stingel AM, Lemgruber VB, Jurueña MF. The Role of Early Life Stress in Adult Psychiatric Disorders. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Oct 10];201(12):1007–20. Available from: www.jonmd.com
 32. Bierer LM, Yehuda R, Schmeidler J, Mitropoulou V, New AS, Silverman JM, et al. Abuse and neglect in childhood: relationship to personality disorder diagnoses. *CNS Spectr* [Internet]. 2003 Oct [cited 2018 Oct 24];8(10):737–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14712172>
 33. Gonçalves H, Soares ALG, Santos APG dos, Ribeiro CG, Bierhals IO, Vieira LS, et al. Adverse childhood experiences and consumption of alcohol, tobacco and illicit drugs among adolescents of a Brazilian birth cohort. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Oct 25];32(10). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001005009&lng=en&tlng=en
 34. Ullman SE, Relyea M, Peter-Hagene L, Vasquez AL. Trauma histories, substance use coping, PTSD, and problem substance use among sexual assault victims. *Addict Behav*. 2013 Jun 1;38(6):2219–23.
 35. Halpern SC, Schuch FB, Scherer JN, Sordi AO, Pachado M, Dalbosco C, et al. Child Maltreatment and Illicit Substance Abuse: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Child Abuse Rev* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Jul 28];27(5):344–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/car.2534>
 36. Duprey EB, Oshri A, Caughy MO. Childhood Neglect, Internalizing Symptoms and Adolescent Substance Use: Does the Neighborhood Context Matter? *J Youth Adolesc* [Internet]. 2017 Jul 28 [cited 2018 Oct 25];46(7):1582–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10964-017-0672-x>
 37. Sterk CE, Elifson KW, DePadilla L. Neighbourhood structural characteristics and crack cocaine use: exploring the impact of perceived neighbourhood disorder on use among African Americans. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2014 May [cited 2018 Oct 25];25(3):616–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445119>
 38. Saadatmand F, Dearfield C, Bronson J, Harrison R. Exposure to personal and community violence and associated drug use outcomes in African American young adults. *J Ethn Subst Abuse*. 2020;

39. Saadatmand F, Harrison R, Bronson J, Dearfield C, Crouse D, Douglas M, et al. Violence Exposure, Drug Use and HIV/AIDS Risk Taking Behaviors: The Role of Gender. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 20];112(5):484–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31202486/>
40. Fonseca F, Robles-Martínez M, Tirado-Muñoz J, Alías-Ferri M, Mestre-Pintó J-I, Coratu AM, et al. A Gender Perspective of Addictive Disorders. *Curr Addict Reports* [Internet]. 2021 Feb 16 [cited 2021 Feb 20];1. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40429-021-00357-9>
41. Narvaez JCM, Magalhães PVS, Trindade EK, Vieira DC, Kauer-Sant’Anna M, Gama CS, et al. Childhood trauma, impulsivity, and executive functioning in crack cocaine users. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Oct 6];53(3):238–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X11001040>
42. Narvaez JC de M, Remy L, Bermudez MB, Scherer JN, Ornell F, Surratt H, et al. Re-traumatization Cycle: Sexual Abuse, Post-Traumatic Stress Disorder and Sexual Risk Behaviors among Club Drug Users. *Subst Use Misuse* [Internet]. 2019 Jul 29 [cited 2021 Jan 17];54(9):1499–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31020892/>
43. Degenhardt L, Bharat C, Glantz MD, Sampson NA, Scott K, Lim CCW, et al. The epidemiology of drug use disorders cross-nationally: Findings from the WHO’s World Mental Health Surveys. *Int J Drug Policy*. 2019 Sep 1;71:103–12.
44. Kessler FHP, Terra MB, Faller S, Stolf AR, Peuker AC, Benzano D, et al. Crack users show high rates of antisocial personality disorder, engagement in illegal activities and other psychosocial problems. *Am J Addict* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 15];21(4):370–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691017>
45. Zakiniaez Y, Potenza MN. Gender-related differences in addiction: a review of human studies. Vol. 23, *Current Opinion in Behavioral Sciences*. Elsevier Ltd; 2018. p. 171–5.
46. Vernaglia TVC, Leite TH, Faller S, Pechansky F, Kessler FHP, Cruz MS. The female crack users: Higher rates of social vulnerability in Brazil. *Health Care Women Int* [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2021 Apr 26];38(11):1170–87. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07399332.2017.1367001>
47. Sanvicente-Vieira B, Rovaris DL, Ornell F, Sordi A, Rothmann LM, Niederauer

- JPO, et al. Sex-based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence crack cocaine users. Santana GL, editor. PLoS One [Internet]. 2019 Jun 21 [cited 2020 Jul 28];14(6):e0218334. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0218334>
48. Anker JJ, Carroll ME. Females are more vulnerable to drug abuse than males: Evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2011 [cited 2021 May 5];8:73–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21769724/>
 49. Lejuez CW, Bornovalova MA, Reynolds EK, Daughters SB, Curtin JJ. Risk Factors in the Relationship Between Gender and Crack/Cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Jul 28];15(2):165–75. Available from: <https://psycnet.apa.org/journals/pha/15/2/165>
 50. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research, London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), South African Medical Research Council (SAMRC). Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence [Internet]. Geneva; 2013. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564625>
 51. de Waal MM, Dekker JJM, Goudriaan AE. Prevalence of Victimization in Patients With Dual Diagnosis. *J Dual Diagn* [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2021 Jan 19];13(2):119–23. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15504263.2016.1274067>
 52. Turner S, Taillieu T, Cheung K, Afifi TO. The relationship between childhood sexual abuse and mental health outcomes among males: Results from a nationally representative United States sample. *Child Abuse Negl* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2018 Oct 14];66:64–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145213417300297>
 53. Cox RB, Blow AJ, Maier KS, Cardona JRP. Covariates of substance-use initiation for venezuelan youth: Using a multilevel approach to guide prevention programs. *J Stud Alcohol Drugs* [Internet]. 2010 [cited 2021 May 5];71(3):424–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20409437/>
 54. Bojorquez I, Fernández-Varela H, Gorab A, Solís C. Factors associated with illegal substance use initiation among young students in Mexico City. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2010 May [cited 2021 May 5];29(3):286–92. Available

- from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20565521/>
55. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The addiction severity index. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 1980 [cited 2020 Jul 28];168(1):26–33. Available from: /record/2011-08321-005
 56. Kessler F, Cacciola J, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz M, Brasiliano S, et al. Adaptação transcultural multicêntrica da sexta versão da Escala de Gravidade de Dependência (ASI6) para o Brasil. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Jul 28];29(3):335–6. Available from: www.cpad.org.br
 57. Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS, et al. Psychometric properties of the sixth version of the addiction severity index (ASI-6) in Brazil. *Propriedades psicometricas da sexta versao da escala de gravidade de dependencia (ASI-6) no Brasil. Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2012;34(1):24–33. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed10&AN=2012145062%5Cnhttp://imp-primo.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/44IMP/44IMP_services_page?sid=OVID&isbn=&issn=1516-4446&volume=34&issue=1&date=2012&title=Revista+Brasileira+de+Ps
 58. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models [Internet]. Vol. 21, *Journal of Nuclear Cardiology*. Springer New York LLC; 2014 [cited 2021 Mar 8]. p. 686–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810431/>
 59. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 28];141(1):2–18. Available from: /fulltext/2011-16756-001.html

ANEXO A – COLABORAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA DURANTE O MESTRADO

- Preditores clínicos, biológicos e psicossociais da recaída precoce em usuários de crack.
- Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-Cego, Controlado com Placebo, para Avaliar o Efeito da N-Acetilcisteína no Tratamento dos Transtornos por Uso de Álcool e Cocaína.
- Projeto cocaínas fumáveis na Argentina, Brasil, Chile, Uruguai e Paraguai. Estudo multicêntrico sobre alterações da função cerebral em usuários de crack.

ANEXO B – ARTIGOS EM DESENVOLVIMENTO

- Mini Mental State Exam in men with Alcohol and Crack/Cocaine Addiction
- Impulsividade em usuários de substâncias de acordo com o perfil legal no Rio Grande do Sul, Brasil (título provisório)

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO DURANTE O MESTRADO

- Ligabue, K. P. ; Schuch, J. B. ; Scherer, J. N. ; Ornell, F. ; Roglio, V. S. ; Assunção, V. ; **Rebelatto, F. P.** ; Hildalgo, M. P. ; Pechansky, F. ; Kessler, F. ; Von Diemen, L. Increased cortisol levels are associated with low treatment retention in crack cocaine users. *Addictive Behaviors*, v. 103, p. 106260, 2020.

ANEXO D – ARTIGOS SUBMETIDOS DURANTE O MESTRADO

1. Serum BDNF levels increase during drug detoxification in alcohol and crack cocaine addiction.

Autores: Felipe Ornell, Juliana N. Scherer, Jaqueline B. Schuch, Anne O. Sordi, Silvia C. Halpern, **Fernando P. Rebelatto**, Giovana Bristot, Flavio Kapczinski, Vinicius S. Roglio, Flavio Pechansky, Felix H. P. Kessler, Lisia von Diemen.

Revista: Journal of Psychoactive Drugs, submetido em abril de 2021.

2. Inflammation and Alcohol Use Disorder – a Systematic Review and Meta-Analysis.

Autores: Helena Ferreira Moura, Fernanda Hansen, Fabiana Galland, Daiane Silvelo, **Fernando Pezzini Rebelatto**, Felipe Ornell, Raffael Massuda, Juliana Nichterwitz Scherer, Felipe Schuch, Felix H. P. Kessler, Lisia von Diemen.

Revista: Brazilian Journal of Psychiatry, submetido em março de 2021.

ANEXO E – PRÊMIOS RECEBIDOS DURANTE O MESTRADO

1. Destaque na modalidade apresentação oral – 40ª Semana Científica do HCPA – Co-orientação.
2. Prêmio Jovem Pesquisador – Congress on Brain, Behavior and Emotions 2019 – Autor principal.
3. Menção honrosa – XV Simpósio de Pesquisa em Ciências da Saúde – UNESC, 2019 – Co-orientação.
4. Destaque na modalidade apresentação oral – I Congresso Estadual de Políticas Públicas e Participação Social no Sistema Penitenciário – UNISC, 2019 – Autor principal.

ANEXO F – CO-ORIENTAÇÕES DE ALUNOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO

- Desfechos de Trauma Precoce em Usuários de Crack/Cocaína e Álcool. 40ª Semana Científica do HCPA. 2020.
- Estilos Parentais, Trauma Precoce e Transtornos da Personalidade do Grupo B Como Preditores da Gravidade do Uso de Substâncias Psicoativas. 40ª Semana Científica do HCPA. 2020.
- Estilos Parentais, Trauma Precoce e Transtornos da Personalidade do Grupo B Como Preditores da Gravidade do Uso de Substâncias Psicoativas. Congress on Brain, Behavior and Emotions 2020.
- Influência do Uso Contínuo de Álcool na Capacidade Cognitiva Global. 40ª Semana Científica do HCPA. 2020.
- Percepções de Risco de Contágio e Transmissão do HIV em Usuários de Álcool e Crack Cocaína. 40ª Semana Científica do HCPA. 2020.
- Associação entre gravidade de dependência e histórico de encarceramento em usuários de crack internados. XXXII Semana de Iniciação Científica UFRGS. 2020.
- A precocidade do uso de maconha como preditor para o policonsumo de substâncias em dependentes de crack. XV Simpósio de Pesquisa em Ciências da Saúde. UNESC. 2019.