

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

INGRID D'AVILA FRANCKE

**Negligência na infância em usuárias de *crack*: estudo longitudinal
sobre a gravidade da abstinência e sintomas depressivos
durante a desintoxicação**

Porto Alegre
2012

INGRID D'AVILA FRANCKE

**Negligência na infância em usuárias de *crack*: estudo longitudinal
sobre a gravidade da abstinência e sintomas depressivos
durante a desintoxicação**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Faculdade de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Psicologia

Área de concentração: Cognição Humana

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira

Porto Alegre
2012

**Dados Internacionais de
Catalogação na Publicação (CIP)**

F823n	<p>Francke, Ingrid D'Avila Negligência na infância em usuárias de crack : estudo longitudinal sobre a gravidade da abstinência e sintomas depressivos durante a desintoxicação / Ingrid D'Avila Francke. – Porto Alegre, 2012. 93 f.</p> <p>Diss. (Mestrado) – Faculdade de Psicologia, PUCRS. Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira</p> <p>1. Psicologia. 2. Dependência Química. 3. Crack. 4. Crianças – Maus Tratos. 5. Depressão. 6. Abstinência. I. Grassi-Oliveira, Rodrigo. II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 157.63</p>
-------	---

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária Salete Maria Sartori, CRB 10/1363

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

INGRID D'AVILA FRANCKE

**Negligência na infância em usuárias de *crack*: estudo longitudinal
sobre a gravidade da abstinência e sintomas depressivos
durante a desintoxicação**

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira
Programa de Pós-Graduação em Psicologia
Núcleo de Estudos e Pesquisa em Trauma e Estresse (NEPTE) da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Orientador Presidente

Dr. Félix Henrique Paim Kessler
Hospital de Clínicas
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Sergio de Paula Ramos
Fundação de Incentivo à Pesquisa sobre
Álcool e outras Drogas (FIPAD)
Hospital Mãe de Deus

Porto Alegre, 2012

AGRADECIMENTOS

Agradeço prioritariamente a variedade e qualidade das relações humanas que fui contemplada. Aos meus vínculos parentais e familiares que possibilitaram consolidar um intenso desejo em levar adiante sonhos, desafios, e em especial o prazer em conhecer.

Das escolhas acadêmicas agradeço ter optado pelo GNCD, Grupo de Pesquisa em Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento, sob a orientação do Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira, figura de admirável competência, perspicácia, ousadia e ética. O Prof. Rodrigo foi muito mais que um orientador, foi um mestre que apresentou a mim um universo científico que até então não conhecera.

Aos colegas do GNCD sou grata pela amizade, alegria e dinamismo, em especial aos companheiros de pesquisa Caroline Rosa, Juliana Donati, Saulo Tractenberg e Thiago Viola. Esses últimos fizeram parte desse trabalho do início ao fim, colaborando com inteligência, flexibilidade, determinação e principalmente muito boa vontade.

Pela acolhida, incentivo e amizade agradeço ao Dr. Júlio Pezzi e toda a sua equipe do Sistema de Saúde Mãe de Deus, pois esse trabalho não seria possível sem o apoio e colaboração que recebemos.

Agradeço a minha mentora e incansável incentivadora Elisabete Maldaner, que me presenteou com sua amizade e muitas orientações profissionais, pois sem sua perseverança nada disso estaria acontecendo. Também agradeço a Janaína Pacheco pela parceria e apoio de todas as horas.

Para minha amiga Roberta Coelho meu especial agradecimento, pois nossa amizade foi uma escolha recíproca e de rara sintonia. Há dois anos delegamos uma responsabilidade fraterna uma a outra, e essa relação de cumplicidade e bem querer foi essencial para enfrentar tantos desafios. Ao meu amigo Jonatas Passos, pelos diversos e fervorosos debates teóricos, e

por ter me acompanhado todos esses anos compartilhando este prazer em estudar e aprender cada vez mais.

Agradeço ao CAPES que concedeu minha bolsa de mestrado e ao CNPq e FAPERGS pelo apoio financeiro à pesquisa, sem o qual não seria possível a realização desse estudo. Um especial agradecimento às colaborações da banca examinadora Dr. Félix Henrique Paim Kessler e Dr. Sérgio de Paula Ramos.

Por fim, minha gratidão ao melhor exemplo de vínculo familiar, aquele que implicou em compartilhar uma vida inteira. A ti, Ney, exemplo de marido, pai e apoiador incondicional, agradeço e agradecerei por todos os dias, a oportunidade de poder olhar profundamente em teus olhos e perceber que foi a melhor escolha de minha vida. Não fossem as escolhas, os vínculos, as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a elaboração desse trabalho, o mesmo não teria proporcionado tanta satisfação ao ser realizado.

RESUMO

A dependência química (DQ) da cocaína tipo *crack* tem sido constante alvo de discussões no cenário científico, de políticas públicas e no âmbito clínico. Embora a propagação do *crack* seja um problema grave de saúde pública, há uma relativa escassez de dados científicos sobre o impacto decorrente da exposição à substância, bem como os fatores de vulnerabilidade que interferem no decorrer dessa exposição. Isso reforça a necessidade de mais investimentos na produção teórica e empírica sobre o tema. Nesse sentido, a presente dissertação é um dos primeiros frutos do projeto “Estudo de *Coorte* sobre Fatores de Vulnerabilidade Associados ao *Craving* em Dependentes de *Crack*: Impacto da Negligência na Infância na Cognição, Comportamento e Resposta Neuroendócrina”. Assim, este trabalho foi dividido em duas seções: teórica e empírica. Frente à necessidade de organizar e expandir o entendimento sobre um modelo compreensivo dos fatores motivacionais que culminam na DQ, a primeira seção desta dissertação faz uma revisão deste tema. O artigo: “Comportamentos Motivados e Estresse: Impulso e Compulsão na Dependência Química” reúne um apanhado teórico a fim de descrever as associações entre a desregulação dos comportamentos motivados e as alterações neurobiológicas decorrente do abuso de drogas. Discute a influência do estresse precoce sobre as alterações do neurodesenvolvimento e as alterações da volição (comportamentos compulsivos e impulsivos). Também traz o conceito comportamental do sistema de recompensa e sistema anti-recompensa e suas bases neurobiológicas no contexto da DQ. O estudo I concentrou um aporte bibliográfico que leva ao entendimento da DQ como uma desregulação do sistema motivacional inato, ou seja, indispensável à sobrevivência. A segunda seção deste estudo traz o artigo: “Negligência na Infância: Impacto na Gravidade da Abstinência e Sintomas Depressivos de Mulheres Dependentes de *Crack*”. O estudo foi realizado a partir dos primeiros 96 sujeitos extraídos do estudo de *coorte* e 16 foram retirados da análise por preencherem critérios de exclusão. A amostra foi acompanhada durante o

período de desintoxicação, em uma unidade hospitalar especializada. O objetivo da pesquisa foi investigar o papel da negligência física (NF) como fator de vulnerabilidade no que tange a sintomas que surgem durante o período de desintoxicação. Essas medidas, da gravidade dos sintomas de abstinência e do humor deprimido, são apontados como os que mais interferem para uma possível recaída. Assim, no estudo empírico foi demonstrado que as mulheres com NF (n=38) tiveram mais intensidade dos sintomas de abstinência, sintomas de humor deprimido exacerbados e menor remissão da sintomatologia durante todo o período de internação quando comparadas a mulheres sem NF (n=42). Enfim, esta dissertação pretende contribuir com dados, teóricos e empíricos, a respeito do impacto da negligência na infância sobre o sistema que regula os comportamentos motivados, e as repercussões dessa “cicatriz” diante da exacerbação dos sintomas de abstinência e depressivos percebidos durante o período de desintoxicação do *crack*.

Palavras-chave: Dependência química, *crack*, maus-tratos, negligência, depressão, abstinência

ABSTRACT

Addiction to *crack* cocaine has been a constant subject of discussion in public policy as well as scientific and clinical settings. Although the spread of *crack* is a serious public health problem, there is a paucity of scientific data on the impact caused by exposure to the substance and the vulnerability factors that interfere in the course of this exposure. This reinforces the need for more investment in theoretical and empirical research on the subject. This dissertation is one of the first to result from "The Cohort Study on Vulnerability Factors Associated with *Craving* in Women *Crack* Cocaine Addiction: Impact of Childhood Neglect on Cognition, Behavior and neuroendocrine response." This work was divided into two sections: theoretical and empirical. Because of the need to organize and expand the understanding of a comprehensive model of the motivational factors that culminate in addiction, the first section of this paper is a review on the subject. The theoretical article "Stress and Motivated Behavior: Impulse and Compulsion in Addiction" combines a theoretical overview to describe the associations between the dysregulation of motivated behavior and the neurobiological changes resulting from drug abuse. It also discusses the influence of early stress on neurodevelopmental disorders and changes in volition (compulsive and impulsive behaviors). Furthermore, this section addresses the behavioral concept of the reward system and the anti-reward system, as well as their neurobiological basis in the context of addiction. The theoretical study focused on literature that contributes to the understanding of addiction as a dysregulation of the innate motivational system essential to survival. The second section of this study provides the empirical article "Childhood Neglect: Impact on the Severity of Abstinence and Depressive Symptoms in Women Dependent on Crack Cocaine." This study was conducted on the first 96 subjects drawn from the cohort study; 16 subjects were removed from the analysis because they fulfilled the exclusion criteria. The sample was monitored during the period of detoxification in a

specialized hospital unit. The purpose of the research was to investigate the role of physical neglect (PN) as a vulnerability factor with respect to symptoms that arise during the period of detoxification. These measures, the severity of withdrawal symptoms and depressed mood are considered as the most likely to contribute to a potential relapse. Thus, the empirical study has shown that women with PN (n=38) had more severe withdrawn syndrome, exacerbated symptoms of depressed mood and lower remission of symptoms during the entire period of hospitalization when compared with women without PN (n=42). Finally, this dissertation intends to contribute data, theoretical and empirical, about the impact of childhood neglect on the system that regulates motivated behaviors, and the repercussions of this "scar" on the exacerbation of depressive symptoms and perceived craving during the period of crack detoxification.

Keywords: Addiction, crack, early life stress, neglect, depression, craving, withdrawn

SUMÁRIO

Lista de tabelas	11
Lista de figuras	12
Lista de siglas.....	13
Área de conhecimento	14
Introdução	15
Objetivo geral.....	22
Referências	23
Artigo I.....	27
Resumo.....	27
Abstract.....	27
Introdução.....	28
Prazer e desprazer da função recreativa a necessidade vital.....	30
Motivação e os comportamentos motivados.....	32
Recompensa e anti-recompensa: sistemas antagônicos em direção à dependência.....	35
Estados alterados da volição: impulsividade e compulsão.....	37
Estresse e vulnerabilidade para a dependência química.....	41
Neurodesenvolvimento e comportamentos motivados.....	43
Considerações finais sobre a interação CM e DQ.....	45
Referências	47
Artigo II.....	55
Resumo.....	55
Introdução.....	57
Método	59

Amostra.....	59
Instrumentos.....	60
Procedimentos.....	63
Análise estatística.....	63
Resultados.....	63
Dados descritivos da amostra.....	64
Análise dimensional da gravidade da dependência.....	65
Gravidade dos sintomas de abstinência.....	67
Gravidade dos sintomas depressivos.....	68
Correlação sintomas de abstinência e depressão.....	69
Discussão.....	69
Referências.....	74
Considerações finais.....	80
Referências.....	83
ANEXO A-Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (Estudo de Coorte).....	86
ANEXO B-Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (Projeto Mestrado).....	88
ANEXO C-Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Sistema de Saúde Mãe de Deus.....	90

LISTA DE TABELAS

Artigo I

Tabela 1: Etapas dos Comportamentos Motivados.....	34
--	----

Artigo II

Tabela 1- Características Sociodemográficas da Amostra	64
--	----

Tabela 2- Pontuação Médias nas Escalas Primárias e Secundária da ASI-6.....	65
---	----

Tabela 3- Comorbidade com Transtornos de Humor.....	66
---	----

Tabela 4- Padrão de consumo do Álcool.....	66
--	----

Tabela 5- Correlação entre Medidas da CSSA e BDI-II.....	69
--	----

LISTA DE FIGURAS

Introdução

Figura 1 - Fatores de vulnerabilidade na dependência química.....22

Artigo I

Figura 1 - Classificação das Categorias da Motivação.....33

Figura 2 - Ciclo de uso de drogas da Impulsividade para Compulsão..... 41

Figura 3 – Modelo Triádico44

Artigo II

Figura 1- Monitoramento da Gravidade dos Sintomas de Abstinência.....67

Figura 2 - Monitoramento da Gravidade da Depressão68

LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ASI-6	Escala de Gravidade de Dependência
BDI- II	Inventário Beck de Depressão
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CC	Comportamentos Compulsivos
CI	Comportamento Impulsivo
CM	Comportamentos Motivados
CRF	Fator Liberador de Corticotrofina
CSSA	<i>Cocaine Selective Severity Assessment</i>
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DP	Desvio Padrão
DQ	Dependência Química
DSM- IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
EF	<i>Effect Size</i>
FE	Funções Executivas
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HVA	Ácido Homovanílico
M	Média
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
N	Número de Participantes
NF	Negligência Física na Infância
NF-	Grupo Sem Negligência Física na Infância
NF+	Grupos Com Negligência Física na Infância
NIRT	Teoria Não-Paramétrica de Resposta ao Item
PRL	Hormônio Prolactina
QI	Coefficiente de Inteligência
SAR	Sistema Antirrecompensa
SCID- I	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SPA	Substancias Psicoativas
SR	Sistema de Recompensa
SS-Rs	Escores Sumários de Funcionamentos Recentes
T	Teste <i>T Student</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
U	Teste de <i>Mann-Whitney</i>
WASI	<i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>
χ^2	Teste Qui-Quadrado

ÁREA DE CONHECIMENTO

7.07.06.00-0 Psicologia Cognitiva

7.07.03.04-3 Psicobiologia

4.01.04.00-1 Psiquiatria

7.07.07.00-6 Psicologia do Desenvolvimento Humano

**NEGLIGÊNCIA NA INFÂNCIA EM USUÁRIAS DE *CRACK*: ESTUDO
LONGITUDINAL SOBRE A GRAVIDADE DA ABSTINÊNCIA E SINTOMAS
DEPRESSIVOS DURANTE A DESINTOXICAÇÃO**

Introdução

A dependência da cocaína tipo *crack* tem alarmado diversos setores da saúde pública mostrando-se como um grave problema na realidade brasileira. Não obstante, setores ligados à saúde mental procuram formas para garantir estratégias terapêuticas mais efetivas, tendo em vista as dificuldades enfrentadas com reincidentes internações dos dependentes de *crack* (Ribeiro & Laranjeira, 2010).

Igualmente impactante, a vulnerabilidade permanente à recaída é das mais insidiosas características da Dependência Química (DQ), pois mesmo com anos de abstinência o indivíduo continua suscetível a recidiva (Koob, 2009; Nestler & Malenka, 2004). Além disso, a busca constante pela droga, independente dos riscos e prejuízos que possa ou já tenha causado, denota a interferência do abuso de substâncias psicoativa sobre a motivação, entre outros aspectos. Essa interferência das substâncias psicoativas sobre os circuitos da motivação parece ter relação com a diminuição das capacidades voltadas ao controle, exacerbando os comportamentos de natureza impulsiva (Kalivas & Volkow, 2005).

Diante deste dilema social a comunidade científica tem se voltado cada vez mais para o estudo dos elementos constitutivos da vulnerabilidade e/ou preditores do uso, abuso e dependência de tais substâncias (Ribeiro & Laranjeira, 2010). Fatores ligados a genética, variáveis desenvolvimentais e ambientais são reconhecidos como contribuintes para o risco à DQ (Volkow, Tomasi et al., 2011).

Na tentativa de compreender ainda mais os fatores de vulnerabilidade associados à DQ em relação aos processos mentais, diversas pesquisas associam a influência do ambiente sobre o desenvolvimento humano (Woon & Hedges, 2008). Para tal, torna-se relevante vislumbrar o

organismo diante de seu constante processo desenvolvimental, que sofre por constantes transformações físicas, comportamental e emocional(Hart, 2008).

É consenso geral que o período da primeira infância é favoravelmente beneficiado por um ambiente saudável, com boas interações sociais, vínculos e apego seguro. Esse período crítico para o desenvolvimento é chamado janela de oportunidade (Andersen, 2003; Hart, 2008). Contudo, diversas proposições também indicam que contingências nocivas, como situações psicossociais ou físicas adversas, associadas às vulnerabilidades deste período, podem perturbar esse processo desenvolvimental, causando marcas psicobiológicas no indivíduo em formação (Grassi-Oliveira, Ashy, & Stein, 2008).

Sobre este aspecto, a cada dia tornam-se mais freqüentes os estudos sobre a exposição ao estresse precoce e toma corpo a proposição de que a vulnerabilidade às psicopatologias tenha associações com a interação organismo/ambiente decorrentes do estresse precoce durante o período crítico do neurodesenvolvimento (Ernst, Romeo, & Andersen, 2009; Grassi-Oliveira, Ashy et al., 2008; Shonkoff, Boyce, & McEwen, 2009).

Experiências negativas na primeira infância, seja com abuso ou negligencia, foram encontradas envolvidas na suscetibilidade para a obesidade, doenças cardiovasculares, transtornos comportamentais, na DQ e em outras condições de risco à saúde (Anderson, Teicher, Polcari, & Renshaw, 2002; Shonkoff et al., 2009). Diante da interação do trauma na infância com a DQ, figuram estudos sobre o impacto desta relação com psicopatologias associadas e correlatos biológicos (Gerra et al., 2009; Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2008), bem como o impacto de eventos traumáticos infantis e suas influencias no desenvolvimento da dependência do álcool (Schafer et al., 2010) ou maconha (Oshri, Rogosch, Burnette, & Cicchetti, 2011).

Estudos sugerem a existência de uma interação entre o substrato genético e as experiências com o ambiente, principalmente quando essas experiências ocorrem em

determinados períodos críticos do desenvolvimento (Lloyd & Nemeroff, 2011). As repercussões dessa interação podem influenciar mudanças no sistema neuroendócrino do estresse (ver figura 1). São associados a essas mudanças diversos prejuízos no funcionamento cognitivo, tais como memória, atenção e funcionamento executivo (Grassi-Oliveira, Stein, Lopes, Teixeira, & Bauer, 2008; Savitz et al., 2008), inclusive com registros de achados em neuroimagem indicando o seu efeito deletério sobre a cognição (Li & Sinha, 2008; Woon & Hedges, 2008).

Diversas pesquisas utilizam o modelo animal para apoiar suas hipóteses sobre estresse precoce associado a psicopatologias, porém em um estudo em humanos, Grassi-Oliveira e colaboradores pesquisaram material biológico de humanos, para através de um modelo de regressão múltipla, estudar o impacto da negligência física na infância (NF) sobre o nível de neurotrofinas e no desempenho de funções cognitivas (Grassi-Oliveira, Stein et al., 2008). Foi observado que a severidade da NF e o baixo nível plasmático do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) está associado a prejuízos na recordação verbal imediata. Além disso, a NF foi relacionada com o grau de comprometimento da memória verbal imediata e posterior. Resultados semelhantes só haviam sido demonstrados modelos animais, e usando métodos que reproduzissem a privação materna para investigar o efeito do estresse precoce na resposta comportamental e neurobiológica de adultos (Heim, Newport, Bonsall, Miller, & Nemeroff, 2001; Moran-Santa Maria et al., 2011; Shonkoff et al., 2009).

Novas formas de investigação têm surgido, e também novas proposições sobre o impacto psicobiológico das formas de maus tratos na infância sobre o sistema neuroendócrino do estresse, chamado de eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Trata-se de um circuito composto pelas estruturas citadas acima e exerce um papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos, incluindo os estressores psicológicos. Esse circuito é essencial

para manter a homeostase em resposta à ameaça fisiológica ou desafio comportamental (Moran-Santa Maria et al., 2011).

Anormalidades no funcionamento do eixo HPA, como a ativação persistente do eixo em situações limítrofes como violência física, abuso emocional, sexual e negligência, pode produzir mudanças neurobiológicas a longo prazo, com hiperatividade do funcionamento HPA (Neigh, Gillespie, & Nemeroff, 2009). Essas mudanças podem estar subjacentes ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos em adultos, como ansiedade, depressão ou transtornos ligados a DQ (Sinha, 2008).

Em alguns indivíduos as conseqüências da toxicidade do hiperfuncionamento do eixo HPA pode se manifestar em comportamentos mal adaptativos e disfuncionais, tal como a exposição a adversidades durante a infância e adolescência e déficits em habilidades de enfrentamento. A busca por drogas de abuso pode estar associada a formas de enfrentamento disfuncionais, como uma tentativa de auto-medicação em face de estímulos aversivos das contingências do dia a dia (Moran-Santa Maria et al., 2011) ou até mesmo para amenizar sintomatologias decorrentes de psicopatologias pré-mórbidas (Koob, 2004).

Gerra e colaboradores pesquisaram a interação da negligência na infância com o gene que regula o transporte de serotonina em usuários de cocaína e controles saudáveis. Neste estudo a associação entre o polimorfismo 5-HTT e o uso de drogas psicotrópicas, parece ter sido mediada pela presença de histórico de negligência na infância, sendo ambos os fatores, ambientais e genéticos, envolvidos na pré disposição a transtornos por uso de substância. A frequência do genótipo SS foi significativamente maior entre dependentes de cocaína, em comparação com indivíduos controle. Análises de regressão logística demonstraram que pessoas que possuem o genótipo SS têm um risco de tornar-se dependentes de cocaína quase três vezes maior do que aqueles com o genótipo LL. Os resultados mostraram que uma maior frequência do genótipo SS 5-HTT parece estar associada com um aumento da susceptibilidade

à utilização de drogas psicotrópicas entre os adolescentes, ao mesmo tempo em que a presença de negligência na infância foi um forte mediador desse efeito, sendo apontado como um fator de risco para uso de drogas (Gerra et al., 2010).

Assim, a presença de maus-tratos na infância tem sido cada vez mais associada com o aumento da suscetibilidade para DQ. Isso ocorre uma vez que, estudos como os descritos anteriormente, sugerem a possibilidade de que a experiência de abandono na infância e relações de apego deturpadas entre cuidador/criança podem contribuir para um transtorno neurobiológico complexo, incluindo reprogramação do sistema do estresse e disfunções do sistema serotoninérgico (Gerra et al., 2009; Gerra et al., 2010; Moran-Santa Maria et al., 2011; Sinha, 2008).

Além disso, a exposição ao trauma na infância pode afetar a avaliação cognitiva nas interações diárias em decorrência das recorrentes exposições ao estresse e o potencial tóxico que isto pode representar para o substrato neurobiológico (Grassi-Oliveira, Ashy et al., 2008). Este possível déficit parece ter uma forte associação com comportamentos impulsivos e de ordem motivacionais perseverantes (Ernest, Romeo & Andersen, 2009).

Usuários de substâncias psicotrópicas, como a cocaína do tipo *crack*, estão expostos às mais diferentes contingências aversivas, decorrentes do ambiente hostil e ilícito (Ribeiro & Laranjeira, 2010), e por conta disso, a necessidade de recrutamento de recursos cognitivos inibidores do sistema motivacional de base é constantemente presente (Ernst et al., 2009; Koob & Le Moal, 2008). Para os dependentes de substâncias psicoativas, conter o impulso ao uso recorrente de drogas, ou discriminar um ambiente coercivo, por exemplo, pode representar uma tarefa difícil e estressante (Beck, Newman, & Wright, 2000).

Com a exposição repetida ao estresse e afeto negativo, pode ser necessário menos tempo para ativar o sistema de resposta psicobiológica ao estresse, ou seja, o limiar para a ativação torna-se mínimo (Sinha, 2008). Do mesmo modo, os eventos que não foram previamente

avaliados, como potencial risco, podem ser percebidos como ameaçadores, e seguido de recorrência pode causar um impacto mais negativo nos aspectos fisiológico, neurobiológico e subjetivo (Moran-Santa Maria et al., 2011). A tentativa de parar com o uso também eliciam sintomas de abstinência e um dos principais fatores desencadeante de sensações desagradáveis físicas e psicológicas, é o denominado *craving* (Koob & Le Moal, 2008).

A sintomatologia do estado chamado de “fissura” ou “*craving*” contempla um desejo intenso de sentir novamente os efeitos da droga que foi retirada, e em dependentes de *crack*, esse fenômeno é mais intenso, devido às características farmacodinâmicas da substância (Ribeiro & Laranjeira, 2010). A tentativa de resistência ao *craving* é um fator desencadeante de alto estresse no dependente químico (Koob & Le Moal, 2008).

Além de o *craving* estar diretamente envolvido com os mecanismos de controle cognitivo e do estresse, ainda demanda do sistema motivacional. Indivíduos com transtornos por uso de substâncias apresentam freqüentemente um descontrole no sistema motivacional (Edwards & Koob, 2010), impedindo um funcionamento que garanta sua subsistência, como perda de interesse pela interação social, falta de cuidado pessoal e dificuldade em sentir prazer com algo além das substâncias. Diante deste descontrole, ficam expostos a situações de vida caóticas, tornando-se hiper responsivas ao prazer e hipo responsivas ao risco (Ernst et al., 2009; Kalivas & Volkow, 2005; Koob, 2004).

Neste sentido, a dependência química - com sintomas fisiológicos, da cocaína tipo *crack* apresenta-se como uma grave psicopatologia que apresenta diversos prejuízos em todas as áreas da vida dos dependentes desta substância. Somando-se a estes dados, os sintomas de abstinência tornam-se uma das principais medidas da vulnerabilidade/resistência entre os usuários de drogas (Volkow et al., 2010).

De tal modo, torna-se imperativo ter um bom entendimento sobre os fatores de vulnerabilidade relacionados com a DQ, como o sistema do estresse, emocional e o

motivacional. Cabe ressaltar que das diversas classes do sistema motivacional, os Comportamentos Motivados (CM) encontram-se na base do processo de dependência de substâncias (Koob & Le Moal, 2008; Volkow, Wang, Fowler, & Tomasi, 2011). Os CM estão entre os mais básicos dos comportamentos e envolvem áreas específicas do cérebro que são reforçados pelo prazer, assim como as drogas. Seu entendimento é essencial a compreensão da desregulação da motivação que levam à compulsão (hiper ativação do sistema de recompensa) e a estados psicofisiológicos aversivos (ativação do sistema anti-recompensa) (Edwards & Koob, 2010; Kalivas & Volkow, 2005).

Nesse sentido, a primeira seção desta dissertação intitulada “Comportamentos Motivados e Estresse: Impulso e Compulsão na Dependência Química” destinou-se a revisar de forma sistemática os principais e mais atuais dados da literatura sobre as especificidades dos mecanismos neuroadaptativos da adição, explanando teoricamente sobre os CM e o estresse, sistema de recompensa e outros modelos teóricos que envolvem neurodesenvolvimento e a DQ. Nesse artigo teórico, agrupou-se uma variedade de registros definindo os substratos neurobiológicos dos CM, bem como a natureza da sua ativação e direção (Edwards & Koob, 2010; Kalivas & Volkow, 2005; Koob, 2009).

A segunda seção deste estudo traz o artigo empírico, intitulado “Negligência na Infância: Impacto na Gravidade da Abstinência e Sintomas Depressivos de Mulheres Dependentes de *Crack*”. Esse estudo teve o objetivo de investigar como NF impacta nos sintomas de abstinência e humor depressivo, que surgem durante o período de desintoxicação.

Alguns estudos referem que fatores neurodesenvolvimentais que impactam expressivamente no desfecho de psicopatologias (Andersen, 2003; Ernst et al., 2009; Nelson, Leibenluft, McClure, & Pine, 2005). No contexto da DQ, esses fatores podem repercutir negativamente em cada indivíduo, definindo a magnitude do processo da adição (Koob, 2004;

Oshri et al., 2011). Esses impactos podem ser percebidos inclusive na intensidade dos sintomas advindos pelo intenso desejo de usar a droga. (Moran-Santa Maria et al., 2011).

Enfim, esta dissertação pretende contribuir com dados, teórico e empírico, sobre o impacto da negligência física na infância sobre o sistema que regula os comportamentos motivados, e as repercussões dessa “cicatriz” diante da exacerbação dos sintomas de abstinência e depressivos percebidos durante o período de desintoxicação do *crack*. Além disso, o presente estudo faz parte de um projeto maior, que contempla, adicionalmente, inúmeras variáveis, que associadas com estas já analisadas, deverão iniciar uma nova frente de investigação sobre o tema. Isso é particularmente importante, já que há uma escassez de estudos longitudinais com dependentes de *crack*, e pouco se investiga sobre o seguimento durante a desintoxicação.

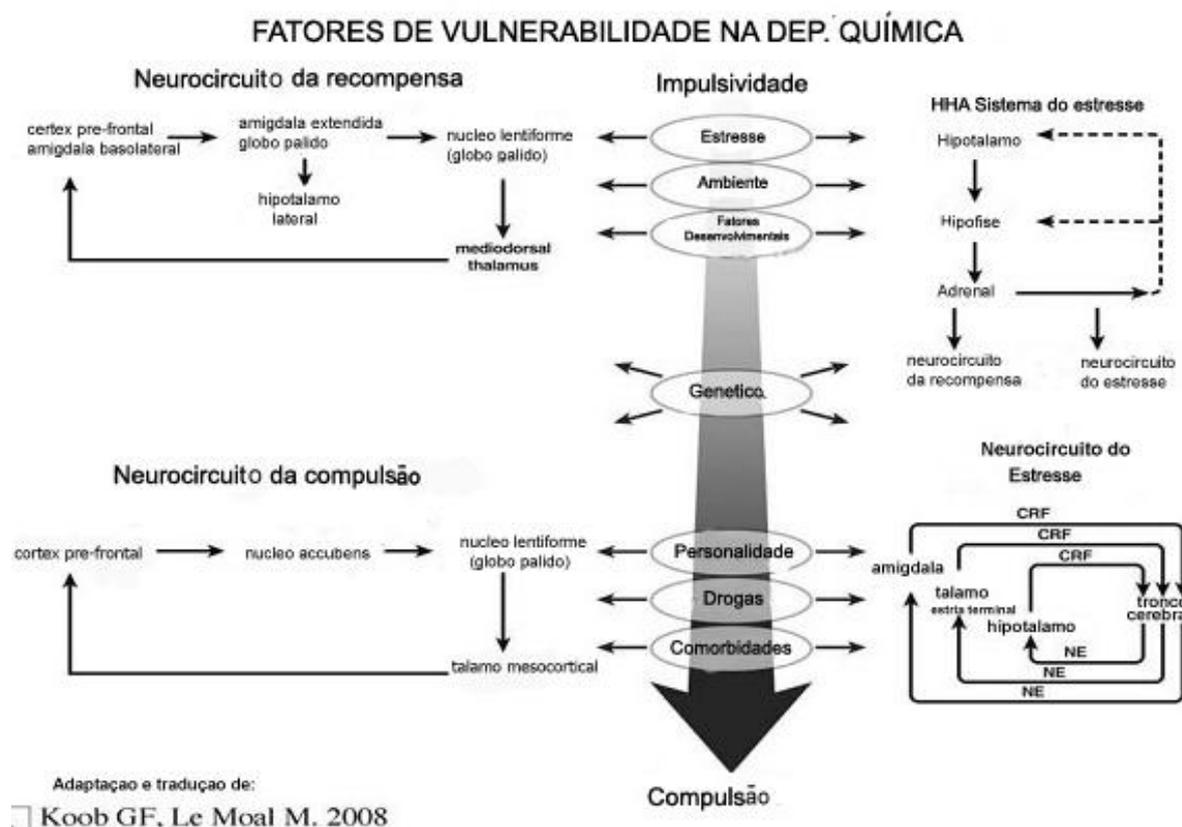


Figura 1- Fatores de vulnerabilidade na dependência química

Traduzido e reproduzido com autorização de Annu.Rev.Psychol. 2011.

Referências

Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*, 27(1-2), 3-18.

Anderson, C. M., Teicher, M. H., Polcari, A., & Renshaw, P. F. (2002). Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 231-244.

Beck, A., Newman, C., & Wright, F. (2000). *Terapia cognitiva de las drogodependencias*. Barcelona: Ediciones Paidós Ibérica.

CEBRID. (2005). II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 108 Maiores Cidade do País. Brasília: SENAD Retrieved from <http://www.cebrid.epm.br>.

Edwards, S., & Koob, G. F. (2010). Neurobiology of deregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurol*, 5(3), 393-401.

Ernst, M., Romeo, R. D., & Andersen, S. L. (2009). Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. *Pharmacol Biochem Behav*, 93(3), 199-211.

Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., Zaimovic, A., Dell'agnello, G., Manfredini, M. (2009). Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(4), 601-610.

Gerra, G., Zaimovic, A., Castaldini, L., Garofano, L., Manfredini, M., Somaini, L. (2010). Relevance of perceived childhood neglect, 5-HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B (3), 715-722.

Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr*, 30(1), 60-68.

Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2008). Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry*, 64(4), 281-285.

Hart, S. (2008). *Brain, Attachment, Personality - An Introduction to neuroaffective development*. London: Karnac.

Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*, 158(4), 575-581.

Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162(8), 1403-1413.

Koob, G. F. (2004). Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. *Nebr Symp Motiv*, 50, 1-18.

Koob, G. F. (2009). Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 18-31.

Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, 59, 29-53.

Li, C. S., & Sinha, R. (2008). Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(3), 581-597.

Lloyd, R. B., & Nemeroff, C. B. (2011). The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: therapeutic implications. *Curr Top Med Chem*, 11(6), 609-617.

Moran-Santa Maria, M. M., McRae-Clark, A. L., Back, S. E., DeSantis, S. M., Baker, N. L., Spratt, E. G. (2011). Influence of cocaine dependence and early life stress on pituitary-adrenal axis responses to CRH and the Trier social stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1492-1500.

Neigh, G. N., Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2009). The neurobiological toll of child abuse and neglect. *Trauma Violence Abuse*, 10(4), 389-410.

Nelson, E. E., Leibenluft, E., McClure, E. B., & Pine, D. S. (2005). The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med*, 35(2), 163-174.

Nestler, E. J., & Malenka, R. C. (2004). The addicted brain. *Sci Am*, 290(3), 78-85.

Oshri, A., Rogosch, F. A., Burnette, M. L., & Cicchetti, D. (2011). Developmental pathways to adolescent cannabis abuse and dependence: Child maltreatment, emerging personality, and internalizing versus externalizing psychopathology. *Psychol Addict Behav*.

Ribeiro, M., & Laranjeira, R. o. (Eds.). (2010). *O Tratamento do Usuário de Crack: Avaliação Clínica, Psicossocial, Neuropsicológica e de Risco*. São Paulo: Ed. Casa Leitura Médica.

Savitz, J. B., van der Merwe, L., Newman, T. K., Solms, M., Stein, D. J., & Ramesar, R. S. (2008). The relationship between childhood abuse and dissociation. Is it influenced by catechol-O-methyltransferase (COMT) activity? *Int J Neuropsychopharmacol*, 11(2), 149-161.

Schafer, I., Langeland, W., Hissbach, J., Luedecke, C., Ohlmeier, M. D., Chodzinski, C. (2010). Childhood trauma and dissociation in patients with alcohol dependence, drug dependence, or both-A multi-center study. *Drug Alcohol Depend*, 109(1-3), 84-89.

Shonkoff, J. P., Boyce, W. T., & McEwen, B. S. (2009). Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA*, 301(21), 2252-2259.

Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 1141: 105-130.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M. (2010). Cognitive control of drug *craving* inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*, 49(3), 2536-2543.

Volkow, N. D., Tomasi, D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Telang, F., Goldstein, R. Z. (2011). Reduced metabolism in brain "control networks" following cocaine-cues exposure in female cocaine abusers. *Plos One*, 6(2), e16573.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2011). Addiction Circuitry in the Human Brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625

Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Hippocampus*, 18(8), 729-736.

ARTIGO I

Comportamentos Motivados e Estresse: Impulso e Compulsão na Dependência Química

Resumo

Estudos recentes têm verificado uma série de avanços no entendimento dos transtornos aditivos, sobretudo nos mecanismos psicobiológicos adjacentes. O uso crônico e abusivo de drogas incide na hiperativação do sistema neural de recompensas. A desregulação desse sistema eleva o padrão de consumo de substâncias da impulsividade para a compulsão.

Nessa revisão, introduzimos um modelo compreensivo dos fatores motivacionais que culminam na dependência química, descrevendo as associações entre a desregulação dos comportamentos motivados de busca pela droga em conjunto com as alterações neurobiológicas correspondentes. Propõe-se que em dependentes de drogas o consumo de substância assume o status de uma necessidade indispensável à sobrevivência. Discute-se também a influência do estresse como fator fundamental no entendimento das alterações neurobiológicas associadas aos comportamentos motivados.

Palavras-chave: dependência química, comportamentos motivados, sistema de recompensa, compulsão, neurodesenvolvimento

Abstract

Recent studies have demonstrated a series of advances to understand addictive disorders, especially involving psychobiological mechanisms. Chronic use of drugs is associated with the hyperactivation of the neural reward system. Dysregulation of the reward system increases the drug-taking behavior from impulsivity to compulsivity.

In this review, we introduce a comprehensive model of the motivational factors that mediate the addictive behaviors, also describing the associations between the dysregulation of the drug-seeking behaviors with important neurobiological changes. We argue that drug-

taking behavior develops to an indispensable necessity for survival. We also discuss the key role of stress and early traumatic experiences in understanding the neurobiological alterations associated with motivated behavior.

Keywords: substance abuse, motivated behaviors, reward system, compulsion, neurodevelopment

Introdução

Nas últimas décadas tem-se verificado uma série de avanços no estudo da psicobiologia dos transtornos aditivos (Nestler, 2004). Paralelamente, a disseminação e consumo de drogas também têm crescido significativamente. Essa relação dinâmica entre a expansão científica e o avanço epidêmico do consumo de drogas, torna cada vez mais iminentes novas discussões sobre os mecanismos comportamentais e neuroadaptativos relacionados à dependência de substâncias (Lattman, Hol, & Arnold, 2007). Particularmente estudos sobre fatores de vulnerabilidade associados ao curso e processo de adição são fundamentais (Swendsen & Le Moal, 2011).

O termo dependência química (DQ), é usado neste artigo para se referir ao Transtorno por Uso de Substância -Dependência de Substâncias com dependência fisiológica, descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM IV). Os principais critérios para caracterizar esse transtorno se referem ao aparecimento de um desejo incontrolável de procurar e usar drogas, perda de controle em limitar o consumo, e o surgimento de um estado emocional negativo quando o acesso à droga é dificultado (American, 2002). Além dessas características, outros sinais e sintomas podem surgir no curso do transtorno, o que o associa a diversos prejuízos de ordem pessoal, social e ocupacional, muitas vezes com intenso sofrimento, qualificado basicamente pela incontrolabilidade (American, 2002).

Uma das características relacionada ao prejuízo funcional da DQ é a iminência de processos psicológicos relacionados à dependência associados a mudanças na vida do indivíduo. Tais mudanças, gradativamente, conferem ao consumo da droga um papel fundamental no planejamento e estilo de vida do usuário com potenciais perdas de ordem social, laboral e auto-cuidados (Lattman et al., 2007; Nestler & Malenka, 2004). Esses processos, por si, já demonstram uma mudança no direcionamento da motivação, que deixa de cumprir sua função principal de auto-preservação. (Edwards & Koob, 2010).

Indivíduos cronicamente dependentes de substâncias, mesmo em condições de descrever os prejuízos causados pela droga, não conseguem conter o movimento em direção ao uso repetido da mesma, resultando em frustradas tentativas de parar com o comportamento aditivo (Ribeiro & Laranjeira, 2010). Isso se deve, em grande parte, pelo surgimento de um estado emocional negativo, como disforia, ansiedade e irritabilidade, e é um reflexo motivacional da retirada da substância (Koob & Le Moal, 2005). Diante da intolerância a estes efeitos aversivos, instalam-se alguns comportamentos disfuncionais relacionados com processos motivacionais, como os impulsos descontrolados à procura da droga ou o isolamento social.

Os sinais do descontrole comportamental ficam mais evidentes em indivíduos que apresentam um uso exacerbado da substância e são tipicamente caracterizados pela transição de características de impulsividade para características de compulsão (Kalivas & Volkow, 2005; Ribeiro & Laranjeira, 2010; Vanderschuren & Everitt, 2005). Estes fenômenos demonstram não só o caráter incapacitante desse transtorno, mas também o quanto o mesmo é permeado pela desregulação da motivação (Koob & Le Moal, 2008; Zohar, 2010).

Diversas publicações discutem a DQ diante da perspectiva do sistema motivacional que é modulado pelo Sistema de Recompensa (SR) (Kalivas & Volkow, 2005). Novos achados, embora dispersos, ampliam a discussão sobre o fenômeno da busca incessante pelo prazer associado ao consumo de drogas e propõem modelos de estudo focados em uma baixa

tolerância à redução deste prazer (Preston & Epstein, 2011). Essa intolerância ao desprazer explicaria a motivação necessária à busca das drogas associando-se com características de uso impulsivo e compulsivo (Koob, 2009). Outros modelos de estudo incluiriam a aquisição da “memória do vício” ligada a um estado alostático associado aos SR. Essa memória dos efeitos gratificantes e agradáveis da substância estaria na base das tardias recaídas, após anos de abstinência, por exemplo (Nestler & Malenka, 2004).

Prazer e Desprazer: da Função Recreativa à Necessidade Vital

Diante de pistas relacionadas ao consumo de drogas (um cachimbo, uma latinha de cerveja, cheiro de cigarro) o indivíduo pode desencadear reações psicobiológicas como uma sensação, ou um “sabor” antecipadamente prazeroso, mesmo sem o uso efetivo da substância (Bartzokis et al., 2000). Estes estímulos externos levam tal indivíduo a buscar essa substância, que lhe proporcionará tal sensação agradável (recompensa). Com uso da mesma, ele obtém o efeito prazeroso previsto, ainda que breve (reforço positivo) (Buffalari & See, 2010; Skinner, 1985).

Após a exposição repetida à substância o usuário passa a necessitar de quantidades maiores dessa droga para obter o efeito desejado (Nestler & Malenka, 2004). A expectativa para um próximo consumo segue um aumento significativo e o indivíduo passa a manifestar dificuldade em avaliar as conseqüências negativas desse consumo exacerbado, por exemplo, perdas financeiras e prejuízos laborais. Esse aumento da expectativa em obter o efeito da droga direciona as ações e julgamentos de modo a obter a substância a qualquer preço (Zohar, 2010).

Estabelecido um quadro de adição, na iminência de um atraso ou mesmo ausência da recompensa (diminuição dos efeitos euforizantes da droga), o indivíduo sente uma mudança de estado físico e emocional caracterizado por um forte desejo de consumir a droga,

principalmente acompanhado de ansiedade e disforia (Koob & Le Moal, 2008). Essas mudanças são denominadas de *craving* (fissura).

Diante do aumento dos efeitos desagradáveis do *craving*, o dependente inicia uma redução do limiar de tolerância em permanecer abstinente (reforço negativo). Desse modo, o usuário começa a usar a droga repetidamente, evidenciando um descontrole no consumo e acarretando diversos prejuízos físicos, psíquicos e sociais. Porém, nesta fase a busca compulsiva pela droga não decorre do prazer que inicialmente ela garantia. Nesta etapa do curso da DQ, o indivíduo usa a droga para se esquivar dos efeitos desagradáveis que a falta da substância lhe proporciona (Kalivas & Volkow, 2005). Torna-se cada vez mais difícil encontrar a dose ideal para garantir o seu bem estar, sem ela, o indivíduo torna-se deprimido e, muitas vezes, fisicamente debilitado. Essa transição de motivações pela busca de prazer para motivações pela evitação de sofrimento faz do *craving* um elemento fundamental no adoecimento da DQ (Ribeiro & Laranjeira, 2010).

A ação da substância psicoativa se utiliza de um circuito, inato e automatizado, responsável pela motivação e que tem como função fundamental garantir comportamentos que visem à auto preservação (Swanson, 2000). Inevitavelmente a dinâmica motivacional aciona uma circuitaria neural ligada ao prazer, assim como as substâncias psicotrópicas.

A droga desencadeia o processo de adição “tomando para si” o status de essencial a sobrevivência do organismo, pois a cada consumo recebe uma descarga de prazer e bem estar, bem como nos processos mais básicos da motivação. Contudo, a freqüente administração da maioria das drogas de abuso ativa redes neurais que facilitam o reforço comportamental e, assim, promovem a dependência. Assim, diante de um processo de aprendizagem baseado na esquiva dos efeitos desagradáveis causados pela ausência do efeito da substância,, modificações neuroadaptativas aliadas à desregulação do sistema motivacional consistiriam a base para o entendimento da DQ (Reichel, Wilkinson, & Bevins, 2010).

Motivação e os Comportamentos Motivados

A motivação é o estado que mobiliza o organismo a requisitar energia dirigida à realização de uma ação a serviço de uma necessidade (Nuttin, 1984). Nesse sentido, a motivação pode surgir do organismo (por exemplo, fome ou desejo sexual) ou como uma atração decorrente de um estímulo externo ao indivíduo (por exemplo, presença de alimentos ou oportunidades para reprodução) (Chambers, Taylor, & Potenza, 2003; Solomon & Corbit, 1974).

De um modo geral, as publicações existentes não apontam uma diferenciação entre comportamentos motivados (CM) - também chamados de motivações inatas, primárias, fisiológicas, intrínsecas ou individuais - e motivações sociais – também conhecidas como motivações adquiridas, aprendidas, secundárias, psicológicas ou extrínsecas (Nuttin, 1984). Nesse sentido pode ocorrer uma confusão conceitual e uma generalização quando se usa o termo motivação (Anselme, 2010).

A motivação social é tão mutável quanto às mudanças do ambiente e tem a função de orientar o comportamento na relação funcional entre o indivíduo e o seu meio, ou seja, esta categoria de motivação varia de acordo com as contingências de cada sujeito e sua variabilidade é facilmente percebida (Nuttin, 1984; Solomon & Corbit, 1974). Contudo, os CM incorporam-se no dia a dia de cada indivíduo, tornando difícil discriminar em uma conduta, onde acaba o inato e onde começa o adquirido ou, ainda, o que é de natureza individual ou um reflexo social. (Ver figura 1)

Algumas necessidades eliciam os CM, porque ocorrem a partir de necessidades físicas não apreendidas e indispensáveis à sobrevivência dos seres humanos, como por exemplo: a fome, a sede, o impulso sexual e o impulso maternal. Já a motivação adquirida é fruto da interação social e comportamentos aprendidos, logo, surge a partir de uma necessidade extrínseca e com o objetivo de promover conforto e bem estar interno. Alguns exemplos de

motivação adquirida são: o impulso de necessidade social e gregarismo, o poder e o conforto tecnológico (Aragona & Carelli, 2006; Nuttin, 1984).

Assim, diferente dos CM, a motivação adquirida, motivação social ou estado motivacional, não são constantes e variam ao longo do tempo e conforme os estímulos e necessidades contingenciais do indivíduo. Ressalta-se que as motivações sociais são aprendidas em diferentes contextos sociais e culturais enquanto a fome, a sede, o instinto de evitar a dor, o desejo sexual são consideradas necessidades fisiológicas básicas e cabe aos CM saciar tais necessidades (Ernst, Romeo, & Andersen, 2009; Nuttin, 1984; Swanson, 2000).

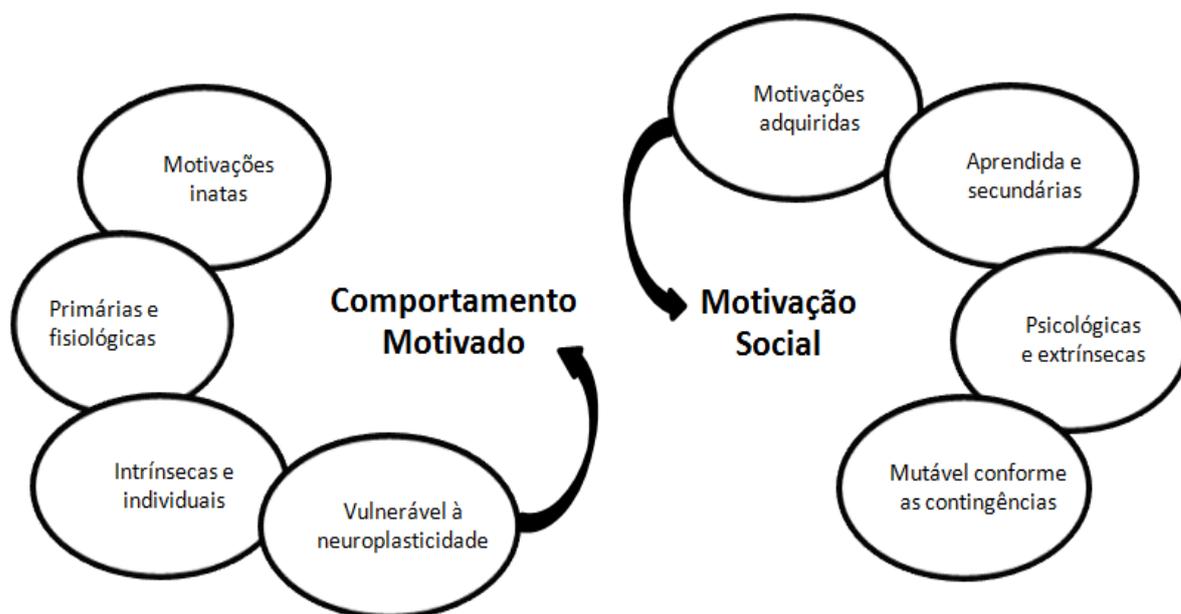


Figura 1 -Classificação das categorias da motivação

CM inclui diversos conceitos: ‘comportamentos direcionados a algo – *go-direct*’ (Wilson, Nomikos, Collu, & Fibiger, 1995), ‘comportamentos primitivos movidos por circuitos distintos em função de estímulos internos e externos’ (Swanson, 2000), ‘processo hedônico primitivo’ (Solomon & Corbit, 1974), ou ‘unidades de ação comportamental’ (Chambers et al., 2003). Trata-se, assim, de um construto bastante complexo. Em suma, os CM são aqueles de natureza vital, fundamentais para a sobrevivência do indivíduo ou da espécie, tais como os

comportamentos de se alimentar, reproduzir-se e defender-se. Tais comportamentos são acompanhados de um alto grau motivacional e surgem mediante um ou vários estímulos, internos ou externos (Koob & Le Moal, 2008; Swanson, 2000).

Nuttin (1984) propôs um modelo de ciclo motivacional para compreensão dos CM. Esse paradigma é constituído por cinco etapas seqüenciais: 1) a necessidade, 2) o impulso, 3) a resposta, 4) o objetivo e 5) o alívio. Uma vez concluído o ciclo, o organismo entra em estado de prontidão para iniciar uma nova seqüência. Assim que surge uma nova necessidade básica, reinicia-se o ciclo. Todavia, a sua perseveração dependerá do sucesso da conclusão da última etapa da seqüência: que culmina com uma sensação de bem estar (Nuttin, 1984; Volkow & Wise, 2005). (Ver tabela 1)

ORDEM	ETAPA	DESCRIÇÃO	EXEMPLO
1.	Necessidade ou motivo da ação	O ponto de partida do processo motivacional é o surgimento de uma necessidade	“Sinto um desconforto. Sinto que estou com muita fome!”
2.	Impulso	A necessidade desperta um impulso ou pulsão que move o indivíduo impelindo-o a agir	“Tenho mesmo que buscar alimento se não fico muito mal, sinto uma força interior que me obriga a agir.”
3.	Ação ou resposta instrumental	Atividade ou comportamento orientado para um objetivo ou finalidade, isto é, ação desenvolvida ou motivada para satisfazer a necessidade.	“Vou à cozinha ver o que tem para comer.”
4.	Objetivo ou meta alcançada	Apropriação do objeto que permite satisfazer a necessidade.	Como uma fruta.
5.	Saciedade ou satisfação da necessidade fim da pulsão	Freqüentemente o alívio da tensão provocada pela necessidade é temporário (caso das necessidades fisiológicas), pelo que o ciclo pode começar de novo.	“Ok, já estou saciado, não sinto mais fome”

Tabela 1- *Etapas dos Comportamentos Motivados* - adaptada de Nuttin, 1984

Recompensa e Anti- Recompensa: Sistemas Antagônicos em Direção à Dependência

O prazer está intimamente ligado a sobrevivência das espécies, tendo o SR como o substrato responsável pelo efetivo funcionamento dos CM. A iminente sensação de bem estar assegura que, para uma espécie sobreviver, o indivíduo deve primeiro, preservar as suas funções vitais, tais como se alimentar, lutar e se reproduzir. Para tanto, regiões específicas do cérebro são ativadas com a função de “recompensar” a cada CM concluído com sucesso (Aragona & Carelli, 2006). Dessa forma os comportamentos são motivados pela recompensa de uma sensação agradável.

Diversos neurotransmissores atuam no SR, porém a atividade dopaminérgica seria a principal envolvida na sensação de prazer, na regulação dos CM e no aprendizado. Uma vez realizado um comportamento com sucesso - recompensado pelo prazer - a probabilidade do mesmo se repetir aumenta significativamente (Kornetsky & Esposito, 1981; Volkow & Wise, 2005). Nesse sentido, vários estudos evidenciam a presença predominante de neurônios dopaminérgicos envolvidos no reforço comportamental relacionado ao consumo de substâncias, embora a participação de peptídeos opióides também seja bastante pronunciada (Chartoff et al., 2012; Muschamp, Nemeth, Robison, Nestler, & Carlezon, 2011).

Quando drogas de abuso são administradas de forma aguda, eliciam um aumento nos limiares de estimulação cerebral de recompensa que é mediado pela hiperatividade dopaminérgica e do sistema opióide (Kornetsky & Esposito, 1981; Wee, Specio, & Koob, 2007). Através desse processo o cérebro adapta-se para a fonte “externa” associada à recompensa, neste caso a droga (Koob & Simon, 2009; Nestler, 2004; Nuttin, 1984).

À medida que o limiar para satisfação aumenta, o organismo passa a ficar insatisfeito se contar apenas com sua capacidade endógena de satisfazer-se, seja através de alimentação, sexo ou outras formas de diversão. Dessa maneira, o indivíduo lança-se em busca do consumo da substância, visando algo que lhe promova prazer (Everitt & Robbins, 2005). Com a

repetição desse processo, o organismo passa a ficar intolerante a qualquer diminuição na atividade dopaminérgica e assim passa a acionar um mecanismo de alarme e proteção chamado de Sistema de Resposta ao Estresse, ou Sistema de Antirrecompensa (SAR). Esse sistema é responsável pelas sensações desagradáveis percebidas pela retirada das drogas e que levará o sujeito a uma mudança comportamental em direção a compulsão. A retirada da droga não só pode formar a base para os estímulos aversivos, mas também revela mudanças nas contingências, nos reforçadores e nas respostas comportamentais (Nestler & Malenka, 2004).

Le Moal e seus colaboradores (2009) desenvolveram modelos experimentais capazes de definir um campo específico de investigação do estresse no contexto da DQ. Através de pesquisas em laboratório envolvendo animais submetidos à injeção periódica de cocaína, demonstraram que a administração de cocaína, anfetaminas, álcool, cannabis, ou de nicotina aumentava a concentração de dopamina no núcleo acumbens. Verificaram, ainda que o estresse causado pela falta da droga ativava o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) induzindo os animais a um aumento de respostas sensíveis às drogas. Assim, a deficiência de respostas adaptativas ao estresse resultou em animais mais vulneráveis à recaída. Os mesmos animais mostraram mudanças peculiares nas estruturas celulares e moleculares das regiões envolvidas em ações dopaminérgicas, ou seja, modificações no SR.

O modelo animal também demonstra uma hipersensibilidade “externa” aos estímulos ligados ao hábito de usar as drogas, como por exemplo objetos pareados com a injeção de cocaína. Porém, foi observado que a exposição ao estímulo pareado a droga, não somente interferia no processo dopaminérgico, mas também eliciavam o sistema de estresse, já que a droga, efetivamente, não era administrada, causando assim reações análogas às que chamamos de fissura em humanos (Le Moal, 2009; Swendsen & Le Moal, 2011).

Diante desta perspectiva, a DQ torna-se um transtorno que progride da impulsividade à compulsão (Swendsen & Le Moal, 2011) e essa transição possui um elemento chave que é o

desenvolvimento progressivo de um estado afetivo e emocional negativo durante o período de abstinência. Como visto, esse estado está associado a dois importantes fatores: 1) redução da atividade do SR e 2) aumento da atividade do SAR. A primeira etapa é movida pelo reforço positivo enquanto a segunda etapa seria movida pelo reforço negativo (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011; Koob & Le Moal, 2008). O reforço positivo pode ser definido como uma situação em que a apresentação de um estímulo aumenta a probabilidade de uma resposta comportamental (prazer associado ao efeito da substância), e o reforço negativo quando a remoção de um estímulo aversivo aumenta a probabilidade de uma resposta (redução do estado afetivo negativo) (Skinner, 1985).

Além disso, esse processo vai agravando-se e evoluindo através de um ciclo com três fases seqüenciais: A) Preocupação e antecipação ao uso da droga, B) Intoxicação aguda através do uso abusivo da substância e C) Surgimento de um estado afetivo negativo com a retirada da droga (Koob & Le Moal, 1997). A contínua exposição a essas fases torna este ciclo mais freqüente resultando em alterações no SR, dificultando o controle sobre o consumo e resultando em compulsão a droga (Schultz, 2011).

A maior parte dos estudos em DQ tem assumido modelos explicativos que assumem o reforço positivo como propulsor para o consumo de drogas (Chambers et al., 2003), todavia o papel do reforço negativo como gatilho para compulsão aponta para um modelo explicativo instigante, porém ainda incipiente (Koob, 2009; Nestler & Malenka, 2004).

Estados Alterados da Volição: Impulsividade e Compulsão

É consenso entre os pesquisadores que a DQ é um transtorno que perpassa por mecanismos volitivos e que a dificuldade no controle do impulso consiste uma das características principais da patologia (Dalley et al., 2011; Koob & Le Moal, 2008), embora ainda não exista consonância sobre em qual estágio do uso de substância o Comportamento

Impulsivo (CI) está intrinsecamente comprometido (de Wit, 2009; Hommer, Bjork, & Gilman, 2011). É necessário entender que CI são definidos por uma predisposição para as rápidas reações não planejadas, enquanto os comportamentos compulsivos (CC) resultam da perseveração na resposta em face de conseqüências adversas (Dalley et al., 2011).

Teoricamente ainda há uma divisão entre aqueles que postulam os CI como precedentes do uso de substâncias, por exemplo, como sendo uma característica de personalidade do usuário (Chambers et al., 2003; de Wit, 2009; Macdonald, Erickson, Wells, Hathaway, & Pakula, 2008) e aqueles que apostam em um processo de migração de um padrão comportamental de impulsividade para comportamentos compulsivos, em decorrência do abuso de substâncias (Dalley et al., 2011; Koob & Volkow, 2010; MacPherson, Magidson, Reynolds, Kahler, & Lejuez, 2010; Nestler, 2004). Alguns autores referem que a impulsividade é uma característica do indivíduo que pode facilitar as primeiras experiências com drogas, incidindo sobre a falta de deliberação pelos riscos e necessidade imediata de recompensa (Chambers et al., 2003; de Wit, 2009; Mackillop et al., 2011).

Diversos artigos voltam-se para a importância em diferenciar os CI do CC, pois o estágio de desregulação do comportamento volitivo em que o usuário encontra-se reflete diretamente no prognóstico e intervenção terapêutica a ser desenvolvida (Dalley et al., 2011; Ribeiro & Laranjeira, 2010; Zohar, 2010). Assim, o CI caracteriza-se basicamente pela participação em atos precipitados, e pela incapacidade em detê-los ou mesmo adiar tais comportamentos. É freqüentemente considerado como um produto de controle cognitivo que, prejudicado, poderia potencialmente afetar vários aspectos do sistema de recompensa, CM e, conseqüentemente na DQ (Bechara, 2005; Dalley et al., 2011).

A impulsividade pode ser dividida em três grandes componentes: traço impulsivo de personalidade, comportamentos de inibição de respostas motoras e processos de tomada de decisão (de Wit, 2009; Mackillop et al., 2011). O componente impulsivo em comportamentos

de inibição de respostas é dependente da redução temporal da recompensa, enquanto o componente impulsivo na tomada de decisão depende basicamente à desinibição de respostas (Dalley et al., 2011). A desinibição de resposta envolve um processo complexo de controle emocional, cognitivo e comportamental conhecido como, funções executivas (FE), e o seu funcionamento estão associadas ao processamento cognitivo superior.

Os comportamentos compulsivos consistem em comportamentos aprendidos e seguidos por alguma gratificação emocional, normalmente um alívio de ansiedade e/ou angústia advindo da privação de gratificações antes usuais (reforço negativo). São hábitos mal adaptativos, pois apesar do objetivo que têm de proporcionar algum alívio de tensões emocionais, normalmente causam prejuízos físico, mental e à adaptação social. A gratificação que segue ao ato reforça a pessoa a repeti-lo, mas com o tempo, depois desse alívio imediato, segue-se uma sensação negativa por não ter resistido ao impulso de realizá-lo (Dalley et al., 2011; Koob & Le Moal, 2008).

O efeito euforizante das drogas de abuso que é o principal foco do CI ocorre, predominantemente, em função do aumento da ativação dopaminérgica induzida pelo uso de substância. A persistente alteração na recaptção de dopamina resulta, também, no aparecimento dos sintomas de abstinência, além de afetar diretamente o funcionamento das estruturas encefálica envolvidas, no controle executivo, principalmente o córtex pré-frontal (Koob, 2009; Nestler & Malenka, 2004; Ribeiro & Laranjeira, 2010). Estruturas cerebrais envolvidas na aprendizagem e memória, como amígdala e hipocampo, sofrem os efeitos tóxicos desse processo e também desempenham um papel no CC, principalmente na interação da memória e o persistente risco de recaída (Nestler & Malenka, 2004; Vanderschuren & Everitt, 2005; Wheeler & Carelli, 2009).

A construção do paradigma do CC (reforço negativo) na DQ é definido pela busca ao consumo de drogas para aliviar um estado emocional negativo ocasionado pela retirada ou

demora da recompensa esperada pela própria droga (Solomon & Corbit, 1974; Vanderschuren & Everitt, 2005). Assim como a origem da palavra adição, que vem do Grego, e significa ser escravizado, o CC na DQ se refere a um comportamento que impõe a obrigação de ser executado (Zohar, 2010). Uma vez que o SAR é ativado frente à diminuição da atividade dopaminérgica, os neurônios noradrenérgicos do locus ceruleus passam a liberar uma maior quantidade de noradrenalina para a região da amígdala e a consequência é a instalação de um quadro de ansiedade que, com o passar do tempo, acaba gerando um estado depressivo concomitante (Koob & Le Moal, 2005). (Ver figura 2)

Com o uso sistemático e abusivo da droga, a capacidade natural de produzir dopamina no SR é reduzida, e enquanto a necessidade persiste, o organismo entende que a droga é a única forma de recompensa. O cérebro passa a perder o seu acesso a outras fontes menos imediatas de recompensa. Os mecanismos normais da motivação tornam-se insípidos, e somente a droga supre a necessidade, que neste momento, o organismo interpreta como vital para sua existência. Inicia-se o processo negativo da compulsão na adição, ou seja, o “lado verdadeiramente cruel” da DQ (Koob & Le Moal, 2005). O prazer já não é o principal estímulo. A busca pela droga passa a ser induzida pelo estresse crônico que a mesma elicia no organismo através do reforço negativo (Koob & Simon, 2009; Kornetsky & Esposito, 1981; Nestler & Malenka, 2004). (Ver figura 2) A retirada das drogas de abuso produz aumentos nos limites de recompensa e a resposta ao estresse é negativa. O estado emocional negativo cursa com irritabilidade crônica, angústia, mal-estar, disforia, e perda de motivação para as recompensas naturais nos seres humanos, acrescidos de efeitos somáticos causados tipicamente pelo estresse, como sudorese, taquicardia e tremores. Assim, um quadro de ansiedade aumenta o *craving*, que, não obstante, leva à recaída (Dalley et al., 2011; Koob & Le Moal, 2008).

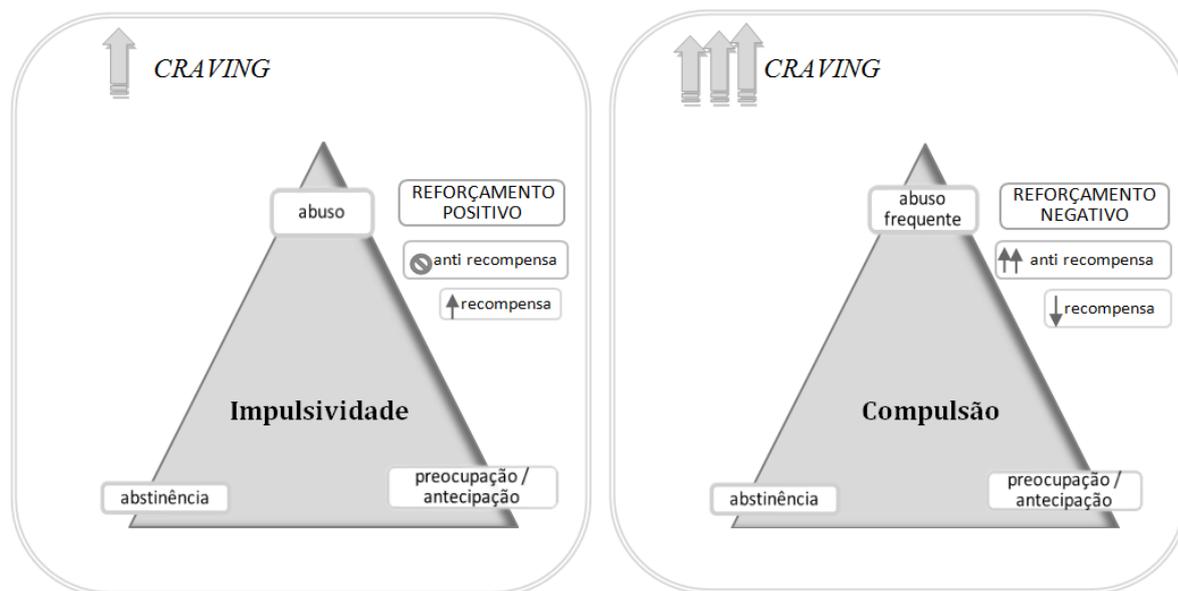


Figura 2 -Ciclo de uso de drogas da Impulsividade para Compulsão

Estresse e Vulnerabilidade para Dependência Química

Considerando a relação entre estresse e vulnerabilidade para DQ, diversos estudos têm demonstrado que experiências estressantes contínuas na infância aumentam o risco para o desenvolvimento de DQ na adolescência e idade adulta (Dube et al., 2003; Enoch, 2011; Enoch et al., 2010). Por exemplo, em um extenso levantamento sobre questões relacionadas a maus-tratos e uso de drogas com adolescentes de escolas públicas americanas (n = 4.790), constatou-se que os estudantes expostos a situações adversas na infância apresentaram três vezes mais chance de experimentar precocemente álcool ou cigarro em comparação aos estudantes não expostos a tais experiências (Bensley, Spieker, Van Eenwyk, & Schoder, 1999). Os dados também indicaram que crianças expostas a vivências traumáticas como abuso físico ou sexual, possuem grande probabilidade de experimentar maconha ou beber regularmente já aos 10 anos de idade. Além disso, análises adicionais desses resultados indicaram que a exposição precoce a qualquer tipo de maus-tratos, seja de cunho abusivo ou negligente, foi associada com aumento nas chances de uso contínuo de drogas ilícitas no

início da adolescência. Nesse sentido, sugere-se que o estresse crônico precoce é um fator associado à vulnerabilidade para DQ (Enoch, 2011; Sinha, 2008).

Tem-se argumentado que alterações permanentes ocorrem no principal sistema biológico de resposta ao estresse em crianças expostas a traumas e estresse, e que essas alterações constituem fatores críticos no entendimento da patofisiologia da DQ (Andersen & Teicher, 2009; Goletiani, Mendelson, Sholar, Siegel, & Mello, 2009). O eixo HPA consiste de uma combinação entre cérebro, glândula hipófise e córtex adrenal, que interagem na resposta neuroendócrina a eventos estressantes. Pesquisadores têm examinado a relação entre experiências estressantes e o funcionamento do eixo HPA na resposta ao uso de drogas (Fekete & Lechan, 2006; Goeders, 1997; Winhusen & Somoza, 2001). Evidências mostram que o estresse crônico está associado à desregulação do eixo, que responde diferentemente a estressores subsequentes (Moran-Santa Maria et al., 2010). Essas alterações podem também afetar o funcionamento da atividade dopaminérgica (Piazza & Le Moal, 1996).

Sugere-se que a exposição ao estresse incide na elevação dos níveis basais de dopamina em regiões como o estriado ventral, o que contribui para o aumento dos sintomas de anedonia e depressão, que predis põem os comportamentos de busca pela droga (Andersen & Teicher, 2009). Além disso, o funcionamento anormal do eixo HPA elicia alterações disfuncionais no desenvolvimento do hipocampo e do córtex pré-frontal, que são regiões importantes para a inibição e regulação dos comportamentos associados ao consumo de drogas, sobretudo na adolescência (Andersen & Teicher, 2004).

Estudos com modelos animais mostram que a administração aguda de cocaína aumenta os níveis plasmáticos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), evidenciando uma importante relação entre o eixo HPA e o consumo de substâncias (Buydens-Branchey, Branchey, & Hibbeln, 2011; Saphier, Welch, Farrar, & Goeders, 1993). Além disso, a retirada de drogas de abuso ativa o eixo HPA, produzindo um aumento nos níveis do fator liberador de

corticotrofina (CRF). Durante a abstinência a exposição a estressores ou a estímulos-pistas associados às drogas estimulam a resposta ao eixo HPA igualmente (Stewart, 2003). De fato, essa resposta está associada com a elevação dos níveis de *craving* (Sinha et al., 2003).

Outros achados demonstram que a produção aguda de cortisol também foi associada ao aumento significativo de *craving* (Elman, Lukas, Karlsgodt, Gasic, & Breiter, 2003). Assim, o sistema de resposta ao estresse fica sensibilizado durante a retirada da droga, persistindo durante a abstinência, contribuindo para recaídas e compulsão (Brenhouse & Andersen, 2008; Ernst, Pine, & Hardin, 2006). Acredita-se que por meio de alterações neurobiológicas o estresse possui um papel fundamental para o consumo inicial de drogas e no uso contínuo, bem como é um dos fatores que implica na consolidação da DQ (Andersen & Teicher, 2009).

Neurodesenvolvimento e Comportamentos Motivados

Anormalidades na atividade dopaminérgica, serotoninérgica e noradrenérgica têm sido relacionadas à perpetuação dos CM. Evidências diretas do envolvimento desses sistemas de neurotransmissores são derivadas da pesquisa básica (Chambers et al., 2003) e de modelos teóricos oriundos (Ernst et al., 2009). Tais modelos propõem um sistema corrompido durante o processo desenvolvimental, onde experiências traumáticas precoces possuem grande associação. Diante de evidências das mudanças comportamentais na adolescência, e a quantidade de pesquisas documentando a forte tendência ao início do uso de substâncias nessa etapa desenvolvimental, estudos se focam neste período para evidenciar as alterações neurobiológicas que resultam na DQ (Crews, He, & Hodge, 2007; Durana & Barnes, 1993).

Com uma perspectiva neurocognitiva, Monique Ernst dedicou diversos estudos sobre os correlatos neurais subjacentes as mudanças no CM durante a adolescência (Ernst et al., 2006; Ernst et al., 2009). A partir disso, a autora propôs um modelo de entendimento dos CM e os mecanismos associados ao comportamento de tomada de decisão e orientação social frente ao

risco, durante o período da adolescente. Assim, o modelo Triádico surgiu da integração dos mais recentes achados de neuroimagem com as teorias anteriores (Ernst et al., 2006). Esse modelo propõe três sistemas que modulam os CM. Nesse sentido, o resultado assemelha-se a uma organização fractal, ou seja, uma fragmentação em forma geométrica que pode ser subdividido em partes. Desta maneira, durante o processo desenvolvimental, se esses adolescentes fossem submetidos ao estresse precoce a organização fractal sofreria alterações, apresentando déficits nas estruturas neuroanatomicas, com conseqüente desequilíbrio entre a maturidade afetiva e cognitiva. Assim, o sistema de abordagem (Estriado) seria hiper-sensível a estímulos prazerosos, em contraste com sistema de evasão (Complexo Amigdaliano), que seria relativamente hipo responsivo a estímulos de risco. Esses mecanismos de regulação seriam parcialmente mediados pela função cortical pré-frontal, que também sofreria o impacto das vivências estressantes (Ernst & Fudge, 2009; Ernst et al., 2006).



Figura 3-*Modelo Triádico* – adaptado e reproduzido sob permissão (Ernst & Fudge, 2009)

Considerando que esse modelo se baseia na afirmação de que o período da adolescência é um período de remodelação neural, sugere-se que algumas estruturas associadas à regulação dos CM ainda não atingiram desenvolvimento pleno. Deste modo, a adolescência torna-se um

período de vulnerabilidade para a expressão de comportamentos de risco e abuso de drogas, precedendo a DQ (Ernst & Fudge, 2009; Ernst et al., 2006).

Considerações Finais sobre a Interação CM e DQ

Abuso de drogas e DQ estão entre os maiores e mais desafiadores problemas que a sociedade enfrenta atualmente. Avanços científicos nos últimos anos têm demonstrado que a DQ é um transtorno crônico, recidivante, que resulta dos efeitos prolongados de drogas sobre o cérebro. As mudanças neuroanatômicas e neurofuncionais associadas à DQ fundamentam os efeitos crônicos e deletérios do uso de drogas, especialmente referente a três características essenciais desse transtorno: a tolerância, a frequência e a incontabilidade frente aos sintomas aversivos da falta da droga.

Novos entendimentos sobre a DQ pressupõem que esse transtorno inicialmente perpassa de um padrão de consumo impulsivo, evoluindo para um padrão compulsivo no uso de drogas. O desenvolvimento progressivo de uma fase para a outra possui um fator chave, o surgimento de um estado afetivo e emocional negativo durante o período de ausência da substância. Como visto, esse estado acompanha importantes alterações comportamentais, motivacionais e neurobiológicas, que desencadeiam uma cascata de respostas progressivas para a consolidação da DQ. Alguns achados fundamentais nessa linha se referem ao efeito da redução da atividade do SR, que consiste na etapa do reforço positivo atrelado ao uso abusivo de substâncias. Enquanto que em um segundo momento, observa-se o aumento da atividade do SAR, movido basicamente pelo reforço negativo e associado ao consumo compulsivo de drogas (Dalley et al., 2011; de Wit, 2009; Koob & Le Moal, 2008). Dessa maneira, compreende-se que o processo de adoecimento da DQ tem seu início no prazer associado ao efeito da droga, seguindo para a evitação do desprazer associado à abstinência da substância.

Alguns mecanismos neurobiológicos associados à cronicidade e progressão das fases da DQ já foram desvendados. Em decorrência do uso abusivo de substâncias, sabe-se que significativas mudanças se sucedem no funcionamento do SR, sobretudo na alteração dos níveis basais de dopamina. Essas alterações também afetam o funcionamento das estruturas cerebrais envolvidas na aprendizagem, memória e controle executivo, que são regiões fundamentais para o controle e regulação dos CM associados às drogas, contribuindo assim para o uso compulsivo de substância e para o persistente risco de recaída (Nestler & Malenka, 2004; Vanderschuren & Everitt, 2005; Wheeler & Carelli, 2009).

Alterações neuroendócrinas também exercem um papel crítico para a perpetuação da DQ. Nesse sentido, o estresse possui íntima relação com a DQ, sobretudo no que diz respeito ao funcionamento do eixo HPA. Durante o período de abstinência o eixo HPA fica sensibilizado, aumentando os níveis de *craving* facilitando as reincidências de comportamentos de busca pela droga. Dessa maneira, verifica-se a associação entre a ativação desse eixo e o aumento da atividade do SAR. Além disso, vem sendo estudado o impacto de experiências traumáticas e de estresse crônico durante a infância e adolescência sobre o funcionamento do eixo HPA. Essas vivências adversas contribuem significativamente para a desregulação do sistema neuroendócrino de resposta ao estresse e, além disso, os indivíduos expostos a trauma e estresse procuram substâncias psicoativas precocemente.

Considerando que a DQ esta associada à desregulação de funções cerebrais específicas subjacentes ao SR e ao sistema de resposta ao estresse, que impactam no funcionamento de sistemas motivacionais fundamentais a perpetuação de comportamentos prazerosos, propõem-se que em dependentes de drogas o consumo de substância assume o status de uma necessidade indispensável à sobrevivência dos indivíduos. A DQ torna-se um CM, referindo-se a um comportamento que impõe a obrigação de ser executado, uma vez que durante a compulsão a droga complexos mecanismos interagem para o descontrole comportamental em

conjunto com a necessidade de diminuição de um estado afetivo-emocional de desprazer. A principal aplicabilidade desse modelo é compreender a DQ, via de regra, como um transtorno adjacente a desregulação dos CM associado ao neurodesenvolvimento (Chambers et al., 2003), analisando o efeito de eventos ambientais sobre a maturação desses fatores. Desta maneira, a exposição a eventos deletérios na infância ou adolescência culminaria na remodelação neural estrutural e funcional de alguns mecanismos associadas à regulação dos CM, principalmente por esses mecanismos ainda não terem atingido pleno desenvolvimento, deixando-os suscetíveis ao prazer.

Embora o tema DQ tenha recebido grande atenção das pesquisas em neurociência básica, os diferentes desfechos pelo uso de substâncias não são totalmente compreendidos se levados em conta as diferenças individuais percebidas em padrões de dependência observados em amostras clínicas e na comunidade em geral. Em nosso entendimento, estudos futuros devem priorizar a compreensão da neuroplasticidade associada aos CM e sua associação com o uso excessivo de drogas, bem como de características hereditárias interligadas a fatores ambientais, que surgem de alterações epigenéticas (Wong, Mill, & Fernandes, 2011). Esses podem ser a chave para melhor compreender fatores de vulnerabilidade individual a DQ.

Referências

- American, P. A. (Ed.). (2002). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM IV- TR* (4.ed.rev. ed.). Porto Alegre : Artmed.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2004). Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1988-1993.

- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2009). Desperately driven and no brakes: developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(4), 516-524.
- Anselme, P. (2010). The uncertainty processing theory of motivation. *Behav Brain Res*, 208(2), 291-310.
- Aragona, B. J., & Carelli, R. M. (2006). Dynamic neuroplasticity and the automation of motivated behavior. *Learn Mem*, 13(5), 558-559.
- Bartzokis, G., Lu, P. H., Beckson, M., Rapoport, R., Grant, S., Wiseman, E. J. (2000). Abstinence from cocaine reduces high-risk responses on a gambling task. *Neuropsychopharmacology*, 22(1), 102-103.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, 8(11), 1458-1463.
- Bensley, L. S., Spieker, S. J., Van Eenwyk, J., & Schoder, J. (1999). Self-reported abuse history and adolescent problem behaviors. II. Alcohol and drug use. *J Adolesc Health*, 24(3), 173-180.
- Brenhouse, H. C., & Andersen, S. L. (2008). Delayed extinction and stronger reinstatement of cocaine conditioned place preference in adolescent rats, compared to adults. *Behav Neurosci*, 122(2), 460-465.
- Buffalari, D. M., & See, R. E. (2010). Amygdala mechanisms of Pavlovian psychostimulant conditioning and relapse. *Curr Top Behav Neurosci*, (3), 73-99.
- Buydens-Branchey, L., Branchey, M., & Hibbeln, J. R. (2011). Higher n-3 fatty acids are associated with more intense fenfluramine-induced ACTH and cortisol responses among cocaine-abusing men. *Psychiatry Res*, 188(3), 422-427.

- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry*, *160*(6), 1041-1052.
- Chartoff, E., Sawyer, A., Rachlin, A., Potter, D., Pliakas, A., & Carlezon, W. A. (2012). Blockade of kappa opioid receptors attenuates the development of depressive-like behaviors induced by cocaine withdrawal in rats. *Neuropharmacology*, *62*(1), 167-176.
- Crews, F., He, J., & Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav*, *86*(2), 189-199.
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, *69*(4), 680-694.
- de Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol*, *14*(1), 22-31.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, *111*(3), 564-572.
- Durana, J. H., & Barnes, P. A. (1993). A neurodevelopmental view of impulsivity and its relationship to the superfactors of personality. . In A. P. Association (Ed.), *The Impulsive Client; Theory, Research and Treatment*. Washington, D.C.
- Edwards, S., & Koob, G. F. (2010). Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurol*, *5*(3), 393-401.
- Elman I, Lukas SE, Shoaf SE, Rott D, Adler C, Breier A. (2003) Effects of acute metabolic stress on the peripheral vasopressinergic system in schizophrenia. *J Psychopharmacol* : *17*(13), 317-23.

- Enoch, M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(1), 17-31.
- Enoch, M. A., Hodgkinson, C. A., Yuan, Q., Shen, P. H., Goldman, D., & Roy, A. (2010). The influence of GABRA2, childhood trauma, and their interaction on alcohol, heroin, and cocaine dependence. *Biol Psychiatry*, 67(1), 20-27.
- Ernst, M., & Fudge, J. L. (2009). A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(3), 367-382.
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, 36(3), 299-312.
- Ernst, M., Romeo, R. D., & Andersen, S. L. (2009). Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. *Pharmacol Biochem Behav*, 93(3), 199-211
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8(11), 1481-1489.
- Fekete, C., & Lechan, R. M. (2006). Neuroendocrine implications for the association between cocaine- and amphetamine regulated transcript (CART) and hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Peptides*, 27(8), 2012-2018.
- Goeders, N. E. (1997). A neuroendocrine role in cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology*, 22(4), 237-259.
- Goletiani, N. V., Mendelson, J. H., Sholar, M. B., Siegel, A. J., & Mello, N. K. (2009). Opioid and cocaine combined effect on cocaine-induced changes in HPA and HPG axes hormones in men. *Pharmacol Biochem Behav*, 91(4), 526-536.
- Hommer, D. W., Bjork, J. M., & Gilman, J. M. (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 1216, 50-61.

- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162(8), 1403-1413.
- Koob, G. F. (2009). Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*, 42 Suppl 1, S32-41.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci*, 8(11), 1442-1444.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, 59, 29-53.
- Koob, G. F., & Simon, E. J. (2009). The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *J Drug Issues*, 39(1), 115-132.
- Koob, G. F., & Volkow, N.D.(2010).Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.
- Kornetsky, C., & Esposito, R. U. (1981). Reward and detection thresholds for brain stimulation: dissociative effects of cocaine. *Brain Res*, 209(2), 496-500.
- Lattman, E. E., Hol, W. G., & Arnold, E. (2007). Drug design for the third world: a conference report. *Proteins*, 66(3), 509-512.
- Le Moal, M. (2009). Drug abuse: vulnerability and transition to addiction. *Pharmacopsychiatry*, 42 Suppl 1, S 42-55.
- Macdonald, S., Erickson, P., Wells, S., Hathaway, A., & Pakula, B. (2008). Predicting violence among cocaine, cannabis, and alcohol treatment clients. *Addict Behav*, 33(1), 201-205.

- Mackillop, J., Amlung, M. T., Few, L. R., Ray, L. A., Sweet, L. H., & Munafò, M. R. (2011). Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 216(3):305-21
- MacPherson, L., Magidson, J. F., Reynolds, E. K., Kahler, C. W., & Lejuez, C. W. (2010). Changes in sensation seeking and risk-taking propensity predict increases in alcohol use among early adolescents. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(8), 1400-1408.
- Moran-Santa Maria, M. M., McRae-Clark, A. L., Back, S. E., DeSantis, S. M., Baker, N. L., Spratt, E. G. (2010). Influence of cocaine dependence and early life stress on pituitary-adrenal axis responses to CRH and the Trier social stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1492-1500.
- Muschamp, J. W., Nemeth, C. L., Robison, A. J., Nestler, E. J., & Carlezon, W. A., Jr. (2011). DeltaFosB Enhances the Rewarding Effects of Cocaine While Reducing the Pro-Depressive Effects of the Kappa-Opioid Receptor Agonist U50488. *Biol Psychiatry*, 71(1):44-50.
- Nestler, E. J. (2004). Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 47 Suppl 1, 24-32.
- Nestler, E. J., & Malenka, R. C. (2004). The addicted brain. *Sci Am*, 290(3), 78-85.
- Nuttin, J. (1984). *Motivation, planning, and action : a relational theory of behavior dynamics*. Leuven, Belgium Hillsdale, N.J.: Leuven University Press ; L. Erlbaum Associates.
- Piazza, P. V., & Le Moal, M. L. (1996). Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36, 359-378.
- Preston, K. L., & Epstein, D. H. (2011). Stress in the daily lives of cocaine and heroin users: relationship to mood, craving, relapse triggers, and cocaine use. *Psychopharmacology (Berl)*, 218(1), 29-37.

- Reichel, C. M., Wilkinson, J. L., & Bevins, R. A. (2010). Reference place conditioning procedure with cocaine: increased sensitivity for measuring associatively motivated choice behavior in rats. *Behav Pharmacol*, *21*(4), 323-331.
- Ribeiro, M., & Laranjeira, R. o. (Eds.). (2010). O Tratamento do Usuário de Crack: Avaliação Clínica, Psicossocial, Neuropsicológica e de Risco. São Paulo: Ed. Casa Leitura Médica.
- Saphier, D., Welch, J. E., Farrar, G. E., & Goeders, N. E. (1993). Effects of intracerebroventricular and intrahypothalamic cocaine administration on adrenocortical secretion. *Neuroendocrinology*, *57*(1), 54-62.
- Schultz, W. (2011). Potential vulnerabilities of neuronal reward, risk, and decision mechanisms to addictive drugs. *Neuron*, *69*(4), 603-617.
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, *1141*, 105-130.
- Sinha, R., Talih, M., Malison, R., Cooney, N., Anderson, G. M., & Kreek, M. J. (2003). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology (Berl)*, *170*(1), 62-72.
- Skinner, B. F. (1985). Cognitive science and behaviourism. *Br J Psychol*, *76* (Pt 3), 291-301.
- Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev*, *81*(2), 119-145.
- Stewart, J. (2003). Stress and relapse to drug seeking: studies in laboratory animals shed light on mechanisms and sources of long-term vulnerability. *Am J Addict*, *12*(1), 1-17.
- Swanson, L. W. (2000). Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res*, *886*(1-2), 113-164.
- Swendsen, J., & Le Moal, M. (2011). Individual vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, *1216*, 73-85.

- Vanderschuren, L. J., & Everitt, B. J. (2005). Behavioral and neural mechanisms of compulsive drug seeking. *Eur J Pharmacol*, 526(1-3), 77-88.
- Volkow, N. D., & Wise, R. A. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci*, 8(5), 555-560.
- Wee, S., Specio, S. E., & Koob, G. F. (2007). Effects of dose and session duration on cocaine self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 320(3), 1134-1143.
- Wheeler, R. A., & Carelli, R. M. (2009). Dissecting motivational circuitry to understand substance abuse. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 149-159.
- Wilson, C., Nomikos, G. G., Collu, M., & Fibiger, H. C. (1995). Dopaminergic correlates of motivated behavior: importance of drive. *J Neurosci*, 15(7 Pt 2), 5169-5178.
- Winhusen, T., & Somoza, E. (2001). The HPA axis in cocaine use: implications for pharmacotherapy. *J Addict Dis*, 20(3), 105-119.
- Wong, C. C., Mill, J., & Fernandes, C. (2011). Drugs and addiction: an introduction to epigenetics. *Addiction*, 106(3), 480-489.
- Zohar, J. (2010). Addiction, impulsivity and obsessive-compulsive disorder: new formulation revealing ancient wisdom. *Isr Med Assoc J*, 12(4), 233.

ARTIGO II

Negligência na Infância: Impacto na Gravidade da Abstinência e Sintomas

Depressivos de Mulheres Dependentes de Crack

Resumo

Este é um estudo longitudinal comparativo entre grupos de mulheres com negligência física na infância (NF+) e outro sem negligência física na infância (NF-) e deriva de um estudo de *coorte* que deverá acompanhar um substancial número de usuárias de crack internadas em uma unidade hospitalar para desintoxicação, durante o período de 20 dias de internação cada uma. Estes dados preliminares das primeiras 96 mulheres que participaram do estudo foram analisados e tabulados com o objetivo investigar como a NF impacta na gravidade dos sintomas de abstinência e nos sintomas depressivos durante um primeiro período de interrupção do uso da droga. Durante o período de internação os sujeitos foram convidados a responder diversos questionários e a participar de tarefas de avaliação neuropsicológica a fim de gerar o maior número de dados e controlar variáveis, contemplando avaliações periódicas de abstinência (5), de humor (3) e cognitivas, além de uma completa avaliação sociodemográfica e de gravidade da dependência. Os resultados sugerem que as pacientes do grupo (NF+) demonstram níveis exacerbados de sintomas de abstinência durante a desintoxicação do *crack*. Tais sintomas perduram por um período maior de tempo nesse grupo, visto que o declínio dos sintomas, tanto em intensidade quanto em tempo, comporta-se de forma diferente entre os grupos NF+ e NF-. Além disso, foi encontrada relação positiva entre os sintomas de abstinência e depressivos, sendo que as pacientes com maior gravidade de sintomas depressivos eram as que apresentavam maior grau de sintomas de abstinência. Esses achados sugerem uma associação entre maus tratos na infância sobre o

desenvolvimento dessas mulheres e sua baixa resistência ao estresse provocado pela retirada da droga.

Palavras-chave: Negligência física, depressão, abstinência, *crack*

Abstract

This longitudinal study is comparing groups of women addicted to crack cocaine with childhood physical neglect (PN+) and one without physical neglect in childhood (PN-) and derives from a cohort study that should accompany a substantial number of admitted to a unit hospital for detoxification, during the 20 days of hospitalization each. These preliminary data of the first 96 women who participated in the study were analyzed and tabulated in order to investigate how PN impact on the severity of withdrawal symptoms and depressive symptoms during the first period of an interruption of drug use. During the hospitalization period the subjects were asked to answer several questionnaires and participate in neuropsychological assessment tasks in order to generate the largest number of data and control variables, contemplating periodic evaluations of abstinence (5), humor (3) and cognitive plus a full assessment of sociodemographic and severity of dependence. The results suggest that patients in group (PN+) showed exacerbated levels of withdrawal symptoms during detoxification of crack cocaine. These symptoms last for a longer period of time in this group, since the decline of symptoms, both in intensity and time, behaves differently between the groups PN+ and PN-. In addition, positive relationship was found between depression and withdrawal symptoms, and patients with more severe depressive symptoms were those that presented higher levels of withdrawal symptoms. These findings suggest an interference of childhood maltreatment on the development of these women and their low resistance to stress caused by drug withdrawal.

Keywords: physical neglect, depression, withdrawal, crack

Introdução

O impacto da exposição a eventos estressores durante os primeiros anos de vida tem sido, associado a consequências neurobiológicas e comportamentais na idade adulta. (Teicher, Andersen, Polcari, Anderson, & Navalta, 2002; Woon & Hedges, 2008). A primeira infância representa um período crítico para o desenvolvimento do sistema nervoso, no qual o indivíduo é suscetível a eventos ambientais, tais como estresse decorrente de negligência, abuso e baixa qualidade do cuidado parental (Hart, 2008). Diante desta perspectiva, o trauma precoce pode ter efeitos permanentes no desenvolvimento e funcionamento neurobiológico e cognitivo de um indivíduo (Grassi-Oliveira, Ashy, & Stein, 2008; Schafer, et al., 2010).

Nesse sentido, os maus-tratos na infância configuram inequívocas formas de traumatização precoce (Woon & Hedges, 2008). A negligência é um tipo de maus tratos que se refere a uma ruptura na relação da criança/cuidador, consistindo em uma falha ao fornecer cuidados necessários e apropriados à idade (US Department of Health and Human Services, 2007).

Culturalmente, muitas pesquisas dedicam-se às formas abusivas de maus-tratos, principalmente abuso físico e sexual, enquanto as formas de negligência carecem de mais investigações (Grassi-Oliveira & Stein, 2008). Todavia, algumas pesquisas têm demonstrado que a negligência durante a infância configura um importante fator de vulnerabilidade para o aumento da gravidade de sintomas psiquiátricos no adulto e em especial a Dependência Química, Depressão Maior e Transtorno de Estresse Pós Traumático (Gerra, et al., 2009; Grabe, et al., 2010; Grassi-Oliveira, Stein, Lopes, Teixeira, & Bauer, 2008). Alguns serviços americanos independentes, como o *National Child Abuse e Neglect Data System* (NCANDS), indicam que a negligência infantil é a forma mais prevalente de maus tratos a crianças nos Estados Unidos e estimam que cerca de 900.000 crianças foram vítimas de maus tratos em 2005, destas 62,8% sofreram negligência (USDHHS, 2007). O *Prevent Child Abuse America*

indica que em 2000 mais de 1.200 crianças nos Estados Unidos morreram, como resultado de maus tratos, e atribuem 45% destes óbitos à negligência (Diaz, 2002).

Negligência Física (NF) implica em falha ou recusa da parte do cuidador, em fornecer necessidades básicas da criança. Incorpora tudo que põe em perigo sua saúde física, bem-estar, e/ou desenvolvimento. Assim, inclui o abandono, supervisão inadequada, e rejeição, bem como a incapacidade de fornecer adequadamente a segurança da criança e supri-la das necessidades físicas, como alimentação, vestuário e abrigo (USDHHS, 2007).

Explicitamente a negligência na infância tem sido associada a um aumento na suscetibilidade a transtornos por uso de substâncias (Gerra, et al., 2009). Figuras pesquisas sobre fatores desenvolvimentais associados à propensão a adição (Baler & Volkow, 2011), maus tratos na infância associados à DQ e depressão (Gerra, et al., 2009; Schafer, et al., 2010), e ao estresse (Gerra, et al., 2010; Sinha, 2008). No que diz respeito à dependência química, particularmente os sintomas depressivos interferem significativamente no processo de abstinência (Beck, Newman, & Wright, 2000; Gardner, 2011).

Assim, apoiando achados anteriores associando DQ, maus tratos na infância e alterações em marcadores de estresse, Moran-Santa Maria e colaboradores observaram que dependentes de cocaína com história de adversidade na infância, incluindo negligência, apresentavam um aumento dos níveis plasmáticos de cortisol, porém uma diminuição dos níveis de ACTH, em resposta ao estresse (Moran-Santa Maria, et al., 2011).

Como a resposta ao estresse está fortemente relacionada aos sintomas de abstinência (Koob & Le Moal, 2008), parece razoável investigar a associação entre “negligência na infância” e sintomas de abstinência.

Um dos sintomas mais proeminentes da síndrome de abstinência é o *craving* ou fissura. O *craving* caracteriza-se pela vontade intensa de usar a substância acompanhada de um estado emocional negativo como irritabilidade crônica, dor emocional, mal-estar, disforia e perda de

motivação para as recompensas naturais, acrescidos de efeitos somáticos causados tipicamente pelo estresse, como sudorese, taquicardia e tremores que refletem em níveis elevados de ansiedade (Volkow, et al., 2010). Pelas características do uso do *crack*, a resistência ao *craving* exige, do dependente químico, altos recursos de oposição a estímulos prazerosos, discriminação de conseqüentes aversivos e habilidades cognitivas superiores e regulação emocional (Beck, et al., 2000). Além disso, é importante ressaltar o papel da capacidade de resistência ao estresse durante a tentativa de interromper o consumo, pois na etapa de compulsão às drogas o indivíduo não busca somente o reforço positivo (prazer como recompensa) e sim o alívio dos efeitos causados pelo reforço negativo (alívio como recompensa) (Nestler & Malenka, 2004). Nesse sentido, a gravidade dos sintomas de abstinência pode representar fator decisivo para o sucesso do processo da desintoxicação e manutenção do afastamento do *crack* (Ribeiro & Laranjeira, 2010).

Enfim, este estudo justifica-se frente à carência de pesquisas visando explorar a relação NF e os sintomas percebidos durante o período de abstinência em dependentes químicos. O presente trabalho visa investigar como negligência na infância impacta na gravidade dos sintomas de abstinência e nos sintomas depressivos durante um período de 20 dias de internação em uma unidade de desintoxicação de dependentes de cocaína tipo *crack*.

Método

Este é um estudo de coorte comparativo entre grupos de mulheres com negligência física na infância (NF+) e outro sem negligência física na infância (NF-).

Amostra

A amostra foi composta de mulheres dependentes de cocaína tipo *crack*, recrutadas em uma unidade pública especializada na desintoxicação de dependentes químicos em um

hospital do sul do Brasil, acompanhadas durante os 20 dias de internação. A participação dos indivíduos foi voluntária e anônima, a partir da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa das instituições participantes (anexo A).

Os critérios de inclusão foram: mulheres entre 18 e 45 anos, diagnóstico de Transtorno por Uso de Substância - dependência fisiológica de cocaína tipo *crack*, mínimo de 4 anos de escolaridade e ausência de síndromes psicóticas co-mórbidas. Os critérios de exclusão foram: presença de sintomas psicóticos previamente não detectados, doenças neurológicas, infecciosas e metabólicas conhecidas, déficits cognitivos graves que implicassem em alteração do estado de consciência e agitação psicomotora, Mini Exame do Estado Mental (MEEM) < 18, e uso de benzodiazepínicos.

Instrumentos

Para investigação de diagnóstico psiquiátrico foi utilizado a SCID I (Structured Clinical Interview for DSM-IV) (Del-Ben, et al., 2001; First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1997) aplicada pela equipe da psiquiatria com treinamento específico.

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) foi utilizado, nos primeiros dias da avaliação de cada participante, para rastreio de déficits cognitivos severos (Bertolucci, Brucki, Campacci, & Juliano, 1994; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Esse instrumento abrange testagem de orientação, linguagem e memória, e foi utilizado para fins de critério de exclusão. O escore do MEEM pode variar de um mínimo de zero até um total máximo de 30 pontos, pacientes com escores menores do que 18 foram excluídas, esse ponto de corte tem apresentado melhor sensibilidade entre brasileiros de baixa/média escolaridade (Bertolucci, et al., 1994; Maia, et al., 2006)

As avaliações de gravidade dos sintomas de abstinência e foram realizadas duas vezes por semana, através da escala CSSA (*Cocaine Selective Severity Assessment*) adaptada para o uso de *crack*. Este é um instrumento de avaliação clínica da gravidade de sinais e sintomas de abstinência, validado e com elevado grau de consistência interna e confiabilidade (Kampman, et al., 1998). Os 18 itens, pontuados em uma escala análogo-visual de 9 centímetros e dividida em 7 sessões, referem-se aos sintomas, comumente relatados na literatura, como sendo associados ao desejo de usar e abstinência a cocaína. Estão incluídos questionamentos sobre *craving*, hipotímia, fadiga, anedonia, ansiedade, irritabilidade, distúrbios do sono e incapacidade de concentração. Os itens também abordam sintomas adicionais, tais como paranóia, o desejo de carboidratos, bradicardia e ideação suicida.

Como poderia haver diferença em relação aos grupos no que diz respeito aos sintomas de abstinência de tabaco, também foi realizada uma avaliação através do Questionário de Tolerância de Fagerstrom (Halty, Huttner, Oliveira, Santos, & Martins, 2002) para que isso pudesse ser controlado nas análises subsequentes.

Os sintomas depressivos foram mensurados através do Inventário de Depressão de Beck versão II - BDI- II (Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996; Gorenstein & Andrade, 1996). O BDI-II contém 21 perguntas, cada resposta é pontuada em uma escala de 0-3 que avaliam a gravidade dos sintomas depressivos

Foi utilizada o *Addiction Severity Index* (ASI-6), Escala de Gravidade de Dependência (McLellan, Luborsky, Woody, & O'Brien, 1980) versão 6 traduzida e adaptada para o Brasil (Kessler, et al., 2007). Trata-se de uma entrevista semi-estruturada, com duração de 45 a 60 minutos, que pode ser aplicada por entrevistadores treinados. A ASI-6 oferece uma abordagem dimensional, que avalia a gravidade de problemas em sete domínios: estado de saúde, aspectos legais, ocupacionais, sócio-familiares, psiquiátricos, uso de álcool, tabaco e outras drogas ilícitas (Diaz Mesa, et al., 2010; Kessler, 2010). A aplicação da ASI foi

realizada por uma equipe de 3 psicólogos com treinamento específico e especialistas na área de DQ. A ASI-6 avalia o impacto negativo da dependência química nessas sete áreas. Esse instrumento oferece agrupamento de questões objetivas e padronizadas que configuram a medida de gravidade de cada paciente em 15 escalas, nove primárias e seis secundárias, obtidas através dos Escores Sumários de Funcionamentos Recentes (SS-Rs) (Diaz Mesa, et al., 2010). Os SS-Rs são derivações psicométricas a partir da Teoria Não-Paramétrica de Resposta ao Item (NIRT), o que reduz o grau de assimetria na pontuação. Os SS-Rs são Escore-T padronizados que variam de 0 a 100, sendo que quanto maior a pontuação maior será a gravidade (Kessler, 2010)

A presença de NF foi investigada através da versão brasileira do Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), adaptado para o português (Bernstein & Fink, 1998; Grassi-Oliveira, Stein, & Pezzi, 2006). O CTQ é um instrumento para adolescentes e adultos, contendo 28 itens, que investiga cinco sub-escalas eventos traumáticos ocorridos na infância: abusos físico, sexual e emocional, e negligência física e emocional. O questionário é apresentado em uma escala tipo *Likert* de 5 pontos representando a frequência com que os eventos foram experienciados. Embora não seja um instrumento diagnóstico de maus-tratos na infância, o critério de frequência pode ser usado para avaliar a gravidade da exposição ao trauma. Nesse estudo, foi considerada uma história positiva de trauma um escore maior ou igual a 10, o que representa uma gravidade de exposição moderada segundo normas do manual.

A fim de controlarmos os grupos quanto à inteligência, uma vez que isso poderia influenciar os resultados, buscou-se verificar o QI estimado (coeficiente de inteligência) das participantes do estudo através da Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, WASI*), Subtestes *Raciocínio Matricial e Vocabulário* (Axelrod, 2002; Heck & Trentini, 2009; Psychological & Corporation, 1999).

Procedimentos

A equipe de pesquisa foi composta por oito pessoas treinadas e periodicamente supervisionadas. Duas vezes por semana era realizada a verificação dos novos prontuários a fim de convidar as participantes do estudo. As pacientes que atendessem aos critérios de inclusão eram convidadas, sendo informadas conforme o TCLE. No mesmo dia da concordância e assinatura do TCLE a participante respondia a escala de humor (BDI-II) e a escala de gravidade dos sintomas de abstinência CSSA era aplicada. A partir do 4º dia de internação as voluntárias eram avaliadas quanto a indícios de demência ou retardo (MEEM), além da investigação quanto a psicopatologias (SCID). A BDI-II era repetida a cada seis dias (total 3 avaliações) e a CSSA repetida a cada 4 dias (total 5 avaliações) a partir da primeira avaliação. Aproximadamente no 8º dia de internação se aplicava o CTQ e em torno do 10º dia realizava-se a entrevista ASI-6 e no 12º dia de internação a avaliação neuropsicológica.

Análise Estatística

Os dados foram organizados em um banco de dados e analisados através do programa SPSS for Windows 17.0. A distribuição das variáveis foi descrita como média e desvio padrão ou frequência e proporção, quando cabíveis. Em todas as análises foram adotados os valores de α como 0,05 e de β como 0,20. Os testes estatísticos utilizados estão descritos junto aos respectivos resultados conforme a característica de cada variável.

Resultados

Foram incluídas 96 mulheres no estudo, porém, 16 delas apresentaram algum dos critérios de exclusão ou não concluíram o estudo. Especificamente nove sujeitos solicitaram alta antes da conclusão do estudo, cinco pontuaram menos que 18 no MEEM, três apresentaram déficits cognitivos graves a severos e uma necessitou de contenção por uso de benzodiazepínicos, o que resultou em 80 participantes ao final do estudo.

As variáveis sociodemográficas da amostra, distribuídas conforme a existência de história de negligência física na infância (NF+) ou a ausência de negligência física na infância (NF-) estão descritas na tabela abaixo (Tabela 1). Da mesma forma, estão registradas nesta tabela as médias de idade do primeiro uso, tempo de consumo de cocaína tipo *crack*, tempo de abstinência ao entrar no estudo e número de internações, o resultado do Questionário de Fagerstrom, bem como o QI estimado.

Dados Descritivos da Amostra

Tabela 1. Característica Sociodemográfica da Amostra

	NF-		NF+		Teste	p
	N=48		N=32			
	M / %	DP / N	M / %	DP / N		
Idade (anos)	26.00	5.19	32.28	6.97	t = - 4.61	.000
Escolaridade (anos estudo)	8.37	3.21	7.37	3.13	U = 621.00	.145
Renda familiar (R\$)	1181, 52	891.57	941.54	666.62	U = 684.00	.546
Relação Conjugal Estável	37.5	18	37.5	12	$\chi^2=0.00$	1.00
Idade do 1º uso substâncias lícitas (anos)	13.05	2.23	14.76	4.45	U = 386.50	.180
Idade do 1º uso substâncias ilícitas (anos)	14.77	4.10	15.20	6.23	U = 637.00	.678
Idade do 1º uso de <i>crack</i> (anos)	18.20	4.33	18.36	5.30	U = 534.50	.730
Tempo de uso de <i>crack</i> (anos)	4.72	3.52	5.55	4.42	t = -0.882	.381
Tempo de abstinência na admissão (dias)	4.70	2.07	5.90	2.85	t = -2.04	.046
Nº internações prévias por DQ	1,29	1,79	1,50	1,77	$\chi^2=.15,69$.028
Q. Fagerstrom	4.55	3.09	5.03	3.91	U = 542.00	.728
QI estimado	83.41	15.61	85.09	14.16	t = -0.481	.632

Nota: NF- = Grupo sem história de Negligência Física na infância; NF+ = Grupo com história de Negligência Física na infância; M = média; N = número de participantes; DP = desvio padrão; U = Teste de Mann-Whitney; t = teste t de student; χ^2 = qui-quadrado

Análise dimensional da gravidade da dependência

A análise dos escores dos itens das escalas primárias e secundárias da ASI-6 na comparação entre grupos apontou um aumento do índice de gravidade relacionado com álcool e com transtornos psiquiátricos nos pacientes NF+ (Tabela 2).

TABELA 2: Pontuações Médias nas Escalas Primárias e Secundárias da ASI-6

	NF-		NF+		U	p
	N=48		N=32			
	M/%	DP /N	M/%	DP/N		
<u>Escala Primária/faixa de pontuação</u>						
Saúde Física (29-78)	46.06	7.58	48.09	8.78	670.50	.337
Emprego (21-53)	43.72	8.87	45.75	5.3	663.00	.280
Álcool (38-77) **	47.37	10.66	52.06	9.88	541.50	.023
Drogas (31-77)	60.47	13.11	62.90	10.10	657.00	.269
Legal (46-79)	60.79	9.64	58.25	9.25	624.00	.153
Família – Filhos (48-79)	62.00	10.70	64.50	11.75	649.50	.238
Rede Social – Apoio (27-73)	48.06	12.05	48.21	12.92	764.00	.969
Rede Social – Problemas (36-78)	55.97	10.19	56.34	10.02	755.00	.898
Saúde Mental (31-79) **	52.79	8.12	58.15	8.87	463.50	.003
<u>Escalas Secundária/faixa de pontuação</u>						
Cônjuge – Apoio (32-57)	45.97	8.71	44.37	9.11	628.00	.327
Cônjuge – Problema (45-67)	55.20	8.30	53.93	9.35	662.50	.532
Familiares Adultos – Apoio (37-59)	51.04	8.66	51.96	10.41	707.00	.819
Familiares Adultos – Problema (46-70)	55.06	8.70	52.96	9.48	627.50	.353
Amizades – Apoio (41-68)	51.63	8.39	51.86	9.02	575.00	.801
Amizades – Problema (44-67)	50.56	7.64	49.76	7.36	554.00	.626

Nota: NF- = Grupo sem história de Negligência Física na infância; NF+ = Grupo com história de Negligência Física na infância; M = média; N = número de participantes; DP = desvio padrão; U = Teste de Mann-Whitney

Tabela 3: Comorbidade com Transtornos de Humor

	NF-		NF+		χ^2	p
	N=48		N=32			
	N	%	N	%		
Sem comorbidade	16	33,3	11	34,4	0,09	0,923
Episódio Depressivo induzido por SPA	17	35,4	5	15,6	3,77	0,052
Transtorno Depressivo	9	18,8	10	31,3	1,65	0,198
Transtorno Afetivo Bipolar	5	10,4	6	18,8	1,12	0,289
TAB induzido por SPA	1	2,1	0	0	0,67	0,411

Nota: NF- = Grupo sem história de Negligência Física na infância; NF+ = Grupo com história de Negligência Física na infância; SPA= Substância Psicoativa; M = média; N = número de participantes; DP = desvio padrão; U = Teste de Mann-Whitney; p= significância

Tabela 4: Padrão de Consumo do Álcool

	NF-		NF+		Teste	p
	N=48		N=32			
	M	DP	M	DP		
Anos de abuso de álcool ¹	1,458	3,093	4,593	7,174	U= 539,50	0,011*
Uso de álcool no último mês ² (dias)	5,104	8,887	9,187	10,735	U= 553,00	0,028*
Abuso de álcool no último mês ² (dias)	3,208	7,797	5,375	9,737	U= 267,50	0,856
Dias de abstinência na internação	10,583	10,034	10,521	9,253	U= 639,50	0,150

Nota: NF- = Grupo sem história de Negligência Física na infância; NF+ = Grupo com história de Negligência Física na infância; M = média; N = número de participantes; DP = desvio padrão; U = Teste de Mann-Whitney; p= significância; ¹ quatro doses/dia durante três ou mais dias por semana, ² precedente à internação

O padrão de consumo de álcool, no que tange ao abuso durante a vida e uso no último mês antes da internação, representa um impacto negativo sobre o grupo NF+. Porém, não há diferença significativa entre os grupos quando se verifica os aspectos: abuso de álcool no último mês precedente à internação e dias de abstinência do álcool, o que garante uma

homogeneidade dos grupos em relação ao consumo abusivo nos 30 dias que precederam a internação.

Gravidade dos Sintomas de Abstinência

A ANOVA de medidas repetidas, covariadas para idade e tempo de abstinência, revelou que a gravidade dos sintomas de abstinência reduziu significativamente ao longo da internação [$F(4, 300) = 3.30, p = 0.011$], todavia esse efeito foi semelhante para ambos os grupos [$F(4,300) = 1.84, p = 0.11$]. Análises univariadas entre sujeitos revelaram que a partir da terceira avaliação, a gravidade dos sintomas de abstinência reduziu significativamente no grupo NF- quando comparado com o grupo NF+, efeito que se manteve mesmo covariando para idade e tempo de abstinência (Figura 1).

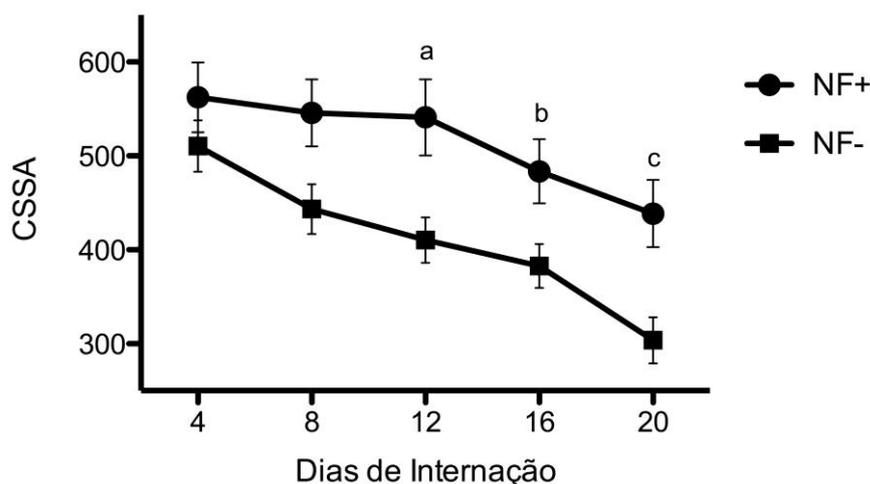


Figura 1- Monitoramento da Gravidade dos Sintomas de Abstinência

Nota: a, b, c = $p < 0,05$

Para se obter a variação entre a gravidade dos sintomas de abstinência no início e no final da internação, o tamanho de efeito (*effect size*, EF) foi calculado, pois facilita comparações diretas entre diferentes indivíduos (Cohen, 1988). O EF é calculado dividindo-se a mudança na gravidade dos sintomas de abstinência durante a internação (final – início) pelo desvio padrão do início da internação. Nesse sentido o EF consiste na expressão de mudança com

base no desvio padrão, significando que um EF de valor 1.0 representa uma variação de uma unidade de desvio padrão (Cohen, 1988). Quando os grupos foram comparados, observou-se que o grupo NF+ (M = -0.62; DP = 0.62) apresentou uma redução na gravidade dos sintomas de abstinência significativamente menor que o grupo NF- (M = -1.05; DP = 0.92) [$t(77) = -2.20$; $p = 0.03$]. Da mesma forma, quando se calculou a redução fracionária [(final - início/final X início) X 100], o grupo NF- apresentou uma redução de 27.7% na gravidade dos sintomas de abstinência ao longo da internação, enquanto o grupo NF+, apenas 15.6% [$t(77) = -2.08$; $p = 0.04$].

Gravidade dos Sintomas Depressivos

A ANOVA de medidas repetidas com correção de Greenhouse-Geisser e ajustada para o tempo de abstinência revelou que a gravidade dos sintomas depressivos reduziu significativamente ao longo da internação [$F(1.46, 112.40) = 11.92$, $p < 0.001$], sendo esse efeito semelhante para ambos os grupos [$F(1.46, 112.40) = 1.03$, $p = 0.35$]. Análises univariadas de covariância, ajustadas para idade e tempo de abstinência, revelaram que, durante todo período de internação, a gravidade dos sintomas depressivos manteve-se significativamente mais intensa no grupo NF+ em relação ao grupo NF- (Figura 2).

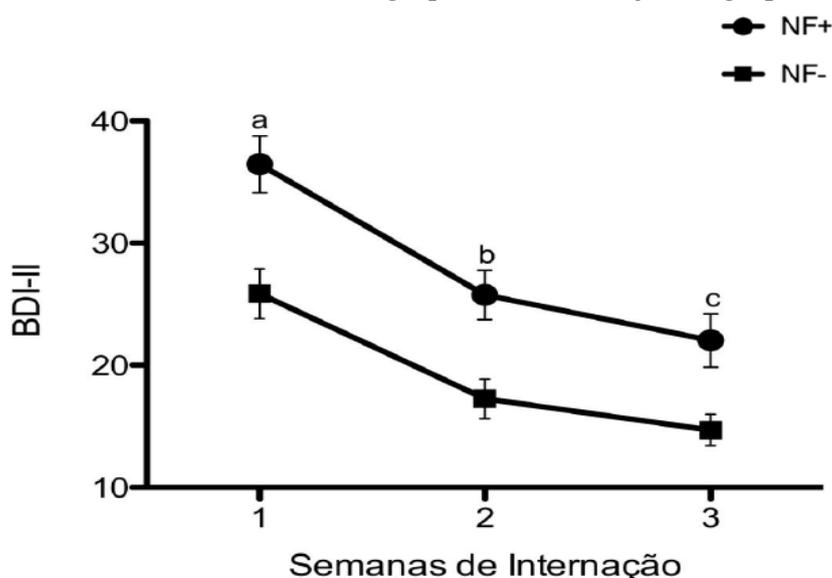


Figura 2- Monitoramento da Gravidade da Depressão

Nota: a, b, c = $p < 0,05$

Associação entre Sintomas de Abstinência e Depressão

Há uma forte associação entre a gravidade de depressão e a intensidade dos sintomas de abstinência durante toda internação (Tabela 4). Isso significa que as pacientes que relatavam mais sintomas depressivos manifestavam sintomas mais graves de abstinência.

Tabela 5. Correlação entre medidas da CSSA e BDI-II

Medidas	CSSA(1)	CSSA(2)	CSSA(3)	CSSA(4)	CSSA(5)
	TOTAL	TOTAL	TOTAL	TOTAL	TOTAL
BDI-II (1)	r = 0.451	r = 0.413	r = 0.437	r = 0.414	r = 0.428
BDI-II (2)	r = 0.488	r = 0.528	r = 0.649	r = 0.462	r = 0.525
BDI-II (3)	r = 0.462	r = 0.529	r = 0.716	r = 0.529	r = 0.529

Nota: BDI-II= Inventário Beck de Depressão, CSSA= Escala de Avaliação da Gravidade dos Sintomas de Abstinência, r= Pearson Correlation, Todos $p < 0.001$ N = 80.

Discussão

O presente estudo identificou que as pacientes com história de negligência física na infância (NF+) demonstram níveis exacerbados de sintomas de abstinência durante a desintoxicação do *crack*. Tais sintomas perduram por um período maior de tempo nesse grupo, visto que o declínio dos sintomas, tanto em intensidade quanto em tempo, comporta-se de forma diferente entre os grupos NF+ e NF-. Além disso, foi encontrada relação positiva entre os sintomas de abstinência e depressivos, sendo que as pacientes com maior gravidade de sintomas depressivos eram as que apresentavam maior grau de sintomas de abstinência.

Percebe-se que ambos os grupos com e sem história de negligência física apresentaram altos índices gravidade e prejuízo em diversas áreas de suas vidas. Contudo o grupo NF+

caracterizou-se por um maior comprometimento no que tange a sintomas psiquiátricos e problemas com uso de álcool. Tais resultados corroboram pesquisas anteriores, as quais evidenciam a exposição a maus tratos na infância como um fator de vulnerabilidade para transtornos psiquiátricos e alcoolismo (Bernstein, Stein, & Handelsman, 1998). Os mecanismos subjacentes a essa relação ainda não são completamente conhecidos, porém os estudos de interação gene/ambiente parecem apontar para a importância que essa exposição tem em interação com vulnerabilidades genéticas. Um estudo de coorte acompanhou dois grupos de crianças - com e sem histórico de abuso e negligência - até a idade adulta (N=802) quanto a desfechos psicopatológicos. Estes dados prospectivos forneceram evidências de que as crianças portadoras do polimorfismo do gene regulador da enzima monoamina oxidase (MAO), quando expostas a situações de maus tratos tinham um risco muito maior de manifestar transtornos psiquiátricos na vida adulta, principalmente distímia, depressão maior e abuso de álcool (Nikulina, Widom, & Brzustowicz, 2011). Apoiando esses achados, sabe-se que indivíduos que sofrem de transtornos do humor têm três vezes mais propensão ao abuso de álcool (Kuntsche & Muller, 2011) o que poderia explicar os achados encontrados no presente estudo.

As mulheres do grupo NF+ têm maiores dificuldades relacionadas aos sintomas de abstinência durante o período de desintoxicação. O grupo NF+ apresentou maior intensidade inicial dos sintomas de abstinência do que o grupo NF-. Esse sintoma permaneceu em nível mais elevados nas mulheres NF+, mesmo após uma queda significativa dos sintomas com o transcorrer do período de abstinência das drogas.

Há um corpo de evidências mostrando que durante a primeira semana de abstinência, o *craving* tende a apresentar picos de intensidade e resistência à queda, especialmente neste tipo de amostra dependente de drogas estimulantes do sistema nervoso central (Koob & Le Moal, 2008; Kozlowski & Wilkinson, 1987). Porém, a literatura não refere o porquê existe

diferenças individuais no que diz respeito à duração e gravidade dos sintomas de abstinência, apesar desses fatores impactarem de forma importante o desenvolvimento, curso e desfecho das dependências químicas (Nestler & Malenka, 2004).

Também se verificou que os sintomas de humor são mais intensos e duradouros nas mulheres com NF+. Sabe-se que sintomas depressivos são esperados em processos de abstinência de drogas, principalmente as estimulantes, como as derivadas de cocaína, pois existe um desequilíbrio dopaminérgico importante durante a retirada da droga (Mann, 2004). Porém, nas análises entre grupos, percebe-se que o grupo NF+ exibiu uma resistência em atenuar os sintomas da depressão durante as três semanas de desintoxicação, resultando em uma sintomatologia de humor depressivo mais exacerbado ao final do tempo de internação.

Os dados do presente estudo corroboram a idéia de que as experiências traumáticas precoces, como a negligência física na infância, podem afetar a saúde de adultos. A literatura nos diz que estes prejuízos podem ocorrer de duas maneiras, seja por danos cumulativos ao longo do tempo ou pela incorporação de adversidades biológica, especialmente durante os períodos sensíveis de desenvolvimento (Hart, 2008; Shonkoff, Boyce, & McEwen, 2009). Em ambos os casos, pode haver um desfecho inesperado sobre o circuito neuroquímico, porém diversas pesquisas são unânimes em apontar que essa exposição provocaria a reprogramação/desregulação do sistema de estresse, provocando efeitos duradouros sobre o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (Gerra, et al., 2009).

Um estudo propôs verificar, entre outros aspectos, em que medida a negligência na infância poderia afetar o HPA e o nível de monoaminas do cérebro envolvidas na vulnerabilidade ao comportamento aditivo. Foram recrutados 94 indivíduos, sendo 50 com extenso histórico de consumo de substâncias psicoativas (SPA) e 44 indivíduos saudáveis sem histórico de consumo de SPA (Gerra, et al., 2009). Os níveis plasmáticos de um dos principais metabólicos da dopamina, o ácido homovanílico (HVA) e os níveis do hormônio prolactina

(PRL) foram avaliados, como expressão de possíveis mudanças da função dopaminérgica. Os hormônios cortisol e adrenocorticotrófico (ACTH) também foram avaliados como medida do funcionamento do eixo HPA. Além disso, foi realizado um registro concomitante dos sintomas de abstinência em dependentes de cocaína durante quatro meses ao longo de um programa para desintoxicação, sem intervenção farmacológica. Os resultados desse estudo demonstraram significativas alterações neuroendócrinas nos dependentes de cocaína com história de negligência na infância.. Esses pacientes apresentaram maiores taxas de depressão, sintomas obsessivo-compulsivos e de hostilidade/agressividade, que foram inversamente associados aos níveis de HVA e diretamente associado ao PRL, ACTH e cortisol. Estes achados sugerem que a negligência na infância poderia contribuir para um desajuste neurobiológico do eixo HPA e disfunções do sistema dopaminérgico, desempenhando um papel crucial na propensão a transtornos afetivos associados à dependência de cocaína (Gerra, et al., 2009).

Considerando que indivíduos que sofreram negligência na infância apresentariam uma maior propensão a sintomas de humor, os autores sugerem uma relação diretamente proporcional entre os sintomas relacionados à depressão e a gravidade dos sintomas de abstinência, uma vez que apresentam diversas características fisiológicas associadas ao estresse. Características emocionais adjuntas ao sistema dopaminérgico (Volkow, et al., 2010) associados às demandas cognitivas superiores(Beck, et al., 2000), poderiam auxiliar no enfrentamento desse fenômeno, porém uma vez instalados os sintomas depressivos, estes recursos ficam comprometidos (Xu, et al., 2011).

Há evidências de que o estado de tensão física e emocional, como o percebido nestas mulheres do estudo, ocorre devido a um hipo funcionamento do SR e, em contrapartida, a uma hiper ativação do SAR , o que provocaria um aumento na liberação de corticotrofina, facilitando assim a perseveração dos sintomas de abstinência. fornecendo uma fonte de estado

emocional negativo paralelamente ao acionamento do sistema do estresse (Koob & Le Moal, 2008). Assim, a retirada das drogas de abuso produz aumentos nos limites de recompensa e a resposta ao estresse é negativa, fazendo com que o indivíduo necessite de maior motivação para resistir a tais efeitos.

Sugere-se que a falta de recursos emocionais e até mesmo a prostração causada pelos sintomas depressivos possam estar contribuindo significativamente para a alta dos sintomas de abstinência. Uma vez que o humor depressivo revelou-se persistente no grupo NF+, nossa hipótese justificaria o achado relativo ao agravamento dos sintomas de abstinência neste mesmo grupo. Cabe ressaltar que o fenômeno “maus tratos na infância”, isoladamente, já foi associado com um aumento de sintomas depressivos em mulheres (White & Widom, 2008), inclusive com negligência física na infância (Yanos, Czaja, & Widom, 2010), o que por si, já configura um fator de vulnerabilidade importante (Wilson & Widom, 2009, 2010).

Assim, o presente estudo acrescenta ao conhecimento científico, a análise de dados entre variáveis de caráter neurocognitivas, psicológicas e fisiológicas. Confirma a hipótese de que, nesta amostra, a presença de maus tratos na infância, e em especial a negligência física, demonstrando uma associação significativa frente ao agravamento dos sintomas de abstinência durante o período inicial de desintoxicação do *crack*. Desvendam-se dados sobre a interação de aspectos específicos de vulnerabilidade individuais que podem interferir significativamente na gravidade da dependência química e seu processo de abstinência.

Vale salientar, que são ainda modestos os trabalhos voltados exclusivamente à pesquisa sobre o *crack*, e não temos até o momento bibliografia relacionando as contingências do processo de desintoxicação e a relação com formas de negligência na infância. Dessa forma esse é um trabalho pioneiro que traz a importância destes aspectos como relevantes para a discussão nos bastidores da saúde pública em geral.

Referências

- Axelrod, B. N. (2002). Validity of the Wechsler abbreviated scale of intelligence and other very short forms of estimating intellectual functioning. *Assessment*, 9(1), 17-23.
- Baler, R. D., & Volkow, N. D. (2011). Addiction as a systems failure: focus on adolescence and smoking. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50(4), 329-339.
- Beck, A., Newman, C., & Wright, F. (2000). *Terapia cognitiva de las drogodependencias*. Barcelona
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67(3), 588-597.
- Bernstein, D. P., & Fink, L. (Eds.). (1998). *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report manual* San Antonio: TX: The Psychological Corporation.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., & Handelsman, L. (1998). Predicting personality pathology among adult patients with substance use disorders: effects of childhood maltreatment. *Addict Behav*, 23(6), 855-868.
- Bertolucci, P. H. F., Brucki, S. M. D., Campacci, S. R., & Juliano, Y. (1994). O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*, 52, 1-7.
- Del-Ben, C. M., Vilela, J. A., Crippa, J. A., Hallak, J. E. C., Labati, C. M., & Zuardi, A. W. (2001). Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV - Clinical Version translated into Portuguese. *J Bras Psiquiatr*, 23(3), 156-159.
- Diaz, J., Peddle, N., Reid, R., & Wang, C. (2002). Current trends in child abuse prevention and fatalities: The 2000 fifty state survey

Diaz Mesa, E. M., Garcia-Portilla, P., Saiz, P. A., Bobes Bascaran, T., Casares, M. J., Fonseca, E., et al. (2010). Psychometric performance of the 6th version of the Addiction Severity Index in Spanish (ASI-6). *Psicothema*, 22(3), 513-519.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1997). *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders - clinician version (SCID-CV)*. Washington (DC): American Psychiatric Press.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 12, 189-198.

Gardner, E. L. (2011). Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med*, 30, 22-60.

Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., Zaimovic, A., Dell'agnello, G., Manfredini, M., et al. (2009). Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(4), 601-610.

Gerra, G., Zaimovic, A., Castaldini, L., Garofano, L., Manfredini, M., Somaini, L., et al. (2010). Relevance of perceived childhood neglect, 5-HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(3), 715-722.

Gorenstein, C., & Andrade, L. (1996). Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 29, 453-457.

Grabe, H. J., Schwahn, C., Appel, K., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., et al. (2010). Childhood maltreatment, the corticotropin-releasing hormone receptor gene and adult depression in the general population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(8), 1483-1493.

Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr*, 30(1), 60-68.

Grassi-Oliveira, R., & Stein, L. M. (2008). Childhood maltreatment associated with PTSD and emotional distress in low-income adults: the burden of neglect. *Child Abuse Negl*, 32(12), 1089-1094.

Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2008). Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biol Psychiatry*, 64(4), 281-285.

Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., & Pezzi, J. C. (2006). [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. *Rev Saude Publica*, 40(2), 249-255.

Halty, L. S., Huttner, M. D., Oliveira, N. I. C., Santos, V. A., & Martins, A. G. (2002). Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. *J Pneumol*, 28(4), 180-186.

Hart, S. (2008). *Brain, Attachment, Personality - An Introduction to neuroaffective development*. London: Karnac.

Heck, V. S., & Trentini, C. M. (2009). *Inteligência : a teoria psicométrica e a adaptação dos subtestes verbais da escala WASI para o português brasileiro*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, BR.

Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., McGinnis, D. E., Alterman, A. I., Weinrieb, R. M., D'Angelo, L., et al. (1998). Reliability and validity of the Cocaine Selective Severity Assessment. *Addict Behav*, 23(4), 449-461.

Kessler, F. H. P. (2010). Desenvolvimento e validação da sexta versão da Addiction Severity Index (ASI6) para o Brasil e outras análises em uma amostra multicêntrica de

usuários de drogas que buscam tratamento no país Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre - Brasil.

Kessler, F. H. P., Cacciola, J., Faller, S., Souza-Formigoni, M. L., Cruz, M., Brasiliano, S., et al. (2007). Adaptação transcultural multicêntrica da sexta versão da Escala de Gravidade de Dependência (ASI6) para o Brasil. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul* 29(3), 335-336.

Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, 59, 29-53.

Kozlowski, L. T., & Wilkinson, D. A. (1987). Use and misuse of the concept of *craving* by alcohol, tobacco, and drug researchers. *Br J Addict*, 82(1), 31-45.

Kuntsche, E., & Muller, S. (2011). Why Do Young People Start Drinking? Motives for First-Time Alcohol Consumption and Links to Risky Drinking in Early Adolescence. *Eur Addict Res*, 18(1), 34-39.

Maia, A. L., Godinho, C., Ferreira, E. D., Almeida, V., Schuh, A., Kaye, J., et al. (2006). [Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients]. *Arq Neuropsiquiatr*, 64(2B), 485-489.

Mann, K. (2004). Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence.

McLellan, A. T., Luborsky, L., Woody, G. E., & O'Brien, C. P. (1980). An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis*, 168(1), 26-33.

Moran-Santa Maria, M. M., McRae-Clark, A. L., Back, S. E., DeSantis, S. M., Baker, N. L., Spratt, E. G., et al. (2011). Influence of cocaine dependence and early life stress on pituitary-adrenal axis responses to CRH and the Trier social stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1492-1500.

Nestler, E. J., & Malenka, R. C. (2004). The addicted brain. *Sci Am*, 290(3), 78-85.

Nikulina, V., Widom, C. S., & Brzustowicz, L. M. (2011). Child Abuse and Neglect, MAOA, and Mental Health Outcomes: A Prospective Examination. *Biol Psychiatry*.

Psychological, & Corporation (Eds.). (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) manual*. . San Antonio: TX: Author.

Ribeiro, M., & Laranjeira, R. o. (Eds.). (2010). O Tratamento do Usuário de Crack: Avaliação Clínica, Psicossocial, Neuropsicológica e de Risco. São Paulo: Ed. Casa Leitura Médica.

Schafer, I., Langeland, W., Hissbach, J., Luedecke, C., Ohlmeier, M. D., Chodzinski, C., et al. (2010). Childhood trauma and dissociation in patients with alcohol dependence, drug dependence, or both-A multi-center study. *Drug Alcohol Depend*, *109*(1-3), 84-89.

Shonkoff, J. P., Boyce, W. T., & McEwen, B. S. (2009). Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA*, *301*(21), 2252-2259.

Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, *1141*, 105-130.

Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., & Navalta, C. P. (2002). Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am*, *25*(2), 397-426, vii-viii.

US Department of Health and Human Services, A. C., Youth, Families (USDHHS). (2007). *Child Maltreatment 2005*. Washington, DC: US Government Printing Office.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., et al. (2010). Cognitive control of drug *craving* inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*, *49*(3), 2536-2543.

White, H. R., & Widom, C. S. (2008). Three potential mediators of the effects of child abuse and neglect on adulthood substance use among women. *J Stud Alcohol Drugs*, *69*(3), 337-347.

Wilson, H. W., & Widom, C. S. (2009). A prospective examination of the path from child abuse and neglect to illicit drug use in middle adulthood: the potential mediating role of four risk factors. *J Youth Adolesc*, *38*(3), 340-354.

Wilson, H. W., & Widom, C. S. (2010). Predictors of drug-use patterns in maltreated children and matched controls followed up into middle adulthood. *J Stud Alcohol Drugs*, *71*(6), 801-809.

Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Hippocampus*, *18*(8), 729-736.

Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., et al. (2011). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: A longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord*.

Yanos, P. T., Czaja, S. J., & Widom, C. S. (2010). A prospective examination of service use by abused and neglected children followed up into adulthood. *Psychiatr Serv*, *61*(8), 796-802.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente à dificuldade em manter abstinentes aqueles que se submetem a tratamentos contra a dependência do *crack*, a comunidade científica tem se voltado cada vez mais para o estudo dos elementos constitutivos e/ou preditivos do uso, abuso e dependência dessa substância (Ribeiro & Laranjeira, 2010). A presente dissertação permitiu delimitar grupos heterogêneos de indivíduos dependentes, caracterizando aqueles em maior vulnerabilidade durante a desintoxicação, identificando que a história de negligência na infância configura um fator correlacionado com o agravamento dos sintomas de abstinência durante a desintoxicação, podendo interferir na eficácia e /ou extensão do tratamento.

Identificamos que das 80 pacientes arroladas no estudo de coorte, 40% relatavam história de negligência física na infância, demonstrando que uma grande parcela destas mulheres passou por circunstâncias de extrema vulnerabilidade social durante seu desenvolvimento. Foram crianças submetidas a um ambiente familiar tóxico caracterizado pela falha ou recusa do cuidador em suprir necessidades básicas, como alimentação, proteção e cuidados de saúde, para o adequado desenvolvimento (US Department of Health and Human Services, 2007).

Foi observado que as pacientes com história de negligência física na infância (NF+) demonstram níveis exacerbados de sintomas de abstinência durante a desintoxicação do *crack*. Tais sintomas perduram por um período maior de tempo, quando tais pacientes são comparadas com outras que não sofreram negligência física na infância (NF-). Além disso, foi encontrada relação positiva entre os sintomas de abstinência e depressivos, sendo que as pacientes com maior gravidade de sintomas depressivos eram as que apresentavam maior grau de sintomas de abstinência.

Uma hipótese para esses achados seria a de que a privação a cuidados básicos durante a infância configuraria grave estressor, e isso acarretaria danos estruturais e funcionais em regiões encefálicas relacionadas com a regulação do SR e SAR, assim como a reprogramação

do sistema do estresse - HPA (Sinha, 2008). Ernst e colaboradores (2009), indicam que sujeitos com tais alterações, ao se colocarem expostos a comportamentos de risco e impulsivos, manifestariam falhas no processo de julgamento e tomada de decisões, aumentando expressivamente a reatividade ao estresse.

Sugere-se que essas mulheres NF+, sofreram o efeito tóxico de níveis exacerbados de glicocorticóides (cortisol), produzidos pela crônica ativação HPA, causando um dano neuronal com prejuízos em estruturas envolvidas em transtornos do humor como no hipocampo e complexo amigdaliano (Moran-Santa Maria, 2011) e na reatividade ao estresse, julgamento e tomada de decisão como o estriado ventral córtex pré-frontal (Ernst, 2009). A exposição a altos níveis de cortisol poderia levar a uma diminuição da arborização dendrítica e perda neuronal, o que poderia explicar essas alterações neuroanatomicas (Grassi-Oliveira, 2008).

O aumento da sensibilidade dessas estruturas ao CRF tem sido associado a traumas na infância e ao estresse que induz a recaída ao uso de substâncias em indivíduos com transtornos de uso de substâncias (Sinha, 2008). Assim, o estresse estaria associado com um aumento da atividade no eixo HPA. A Ativação crônica do eixo induziria uma reprogramação do sistema, levando os adultos a apresentar insuficiência adrenal funcional. A exposição ao estresse precoce poderia iniciar uma reação em cadeia de efeitos neuro-hormonais e neurotransmissores que tem o poder de danificar estruturas do cérebro. Altos níveis de cortisol poderia precipitar lesões neurotóxicas principalmente na região hipocampal e o estresse excessivo atuaria como um agente tóxico interferindo no processo de desenvolvimento neurológico normal. Alterações neuropsiquiátricas também são associadas com os primeiros eventos estressantes que resultado desta "agressão" ao tecido cerebral (Koob, 2004). Portanto, pode-se inferir que essa alteração do desenvolvimento neurológico represente uma forma alternativa e adaptativa do organismo para passar pelo estresse precoce.

Uma criança nascida em ambiente estressante poderá modificar sua estrutura neurocognitiva a fim de se adaptar e sobreviver às experiências tóxicas da infância (Grassi-Oliveira, 2008).

Por outro lado, observando-se uma redução significativa dos sintomas de abstinência e depressivos, percebe-se a importância da desintoxicação em ambiente hospitalar protegido. Isso contrasta com a realidade brasileira, onde há uma escassez de unidades psiquiátricas especializadas no tratamento da DQ (Domingos, 2011). Além disso, as instituições que contam com o financiamento do Sistema Único de Saúde para a manutenção desses leitos têm de obedecer à chamada estratégia de abordagem para sua consecução: redução da oferta e redução da demanda (Brasil, 2003) e assim, somente garantem o seu custeio se receberem a bonificação ofertada para internações com o tempo de internação inferior a 21 dias (Brasil, 2009). Isso gera, na prática, a inviabilização de uma internação mais prolongada. Frente a esses resultados, particularmente o período de 20 dias de internação pode ser insuficiente para a remissão da gravidade dos sintomas de abstinência nas usuárias com NF+. Consistente com essa observação é o fato de que as pacientes com NF+, no momento da alta, ainda apresentavam importantes sintomas de abstinência e sintomas depressivos (compatível com episódio depressivo leve-moderado), alertando para a necessidade da continuidade de tratamento.

De modo geral, a presente dissertação contribuiu para o avanço nos estudos que apontam para a relação entre estresse precoce, neurodesenvolvimento e a vulnerabilidade ao uso de substâncias (Cicchetti & Manly, 2001; Cicchetti & Rogosch, 2001; Rogosch & Cicchetti, 2004). Assim, chama-se a atenção para a investigação de possíveis complicadores da manutenção da abstinência, principalmente em uma doença grave, de severo impacto social, como a dependência química ao *crack*. Espera-se com este trabalho, estimular a continuidade da pesquisa a fim de aumentar as informações que fundamentem a adoção de políticas públicas de saúde, voltadas à DQ.

Referências

- Brasil. (2003). *A Política do Ministério da Saúde para a Atenção Integral a Usuários de Álcool e Outras Drogas*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, Coordenação Nacional de DST e AIDS.
- Brasil. (2009). *Pacote de medidas é anunciado para melhorar o atendimento de pacientes com transtornos mentais*. Brasília: Portal da Saúde - SUS Retrieved from <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes>
- Cicchetti, D., & Manly, J. T. (2001). Operationalizing child maltreatment: developmental processes and outcomes. *Dev Psychopathol*, 13(4), 755-757.
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Dev Psychopathol*, 13(3), 677-693.
- Domingos, R. (2011). Estudo mostra falta leito do SUS para dependente químico em SP, from http://www.uniad.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=10657
- Ernst, M., Romeo, R. D., & Andersen, S. L. (2009). Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: a window into a neural systems model. *Pharmacol Biochem Behav*, 93(3), 199-211.
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr*, 30(1), 60-68.
- Moran-Santa Maria, M. M., McRae-Clark, A. L., Back, S. E., DeSantis, S. M., Baker, N. L., Spratt, E. G. (2010). Influence of cocaine dependence and early life stress on pituitary-adrenal axis responses to CRH and the Trier social stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1492-1500.
- Koob, G. F. (2004). Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. *Nebr Symp Motiv*, 50, 1-18.

- Ribeiro, M., & Laranjeira, R. o. (Eds.). (2010). *O Tratamento do Usuário de Crack: Avaliação Clínica, Psicossocial, Neuropsicológica e de Risco*. São Paulo: Ed. Casa Leitura Médica.
- Rogosch, F. A., & Cicchetti, D. (2004). Child maltreatment and emergent personality organization: perspectives from the five-factor model. *J Abnorm Child Psychol*, 32(2), 123-145.
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 1141, 105-130. doi: NYAS1141030 [pii]10.1196/annals.1441.030.
- US Department of Health and Human Services, A. C., Youth, Families (USDHHS). (2007). *Child Maltreatment 2005*. Washington, DC: US Government Printing Office.

ANEXO A

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (Estudo de Coorte)



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1229/10

Porto Alegre, 05 de novembro de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/05214 intitulado **"Estilos parentais, negligência na infância e o craving em usuárias de crack: Relação com funções executivas, comportamento agressivo e marcadores biológicos"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

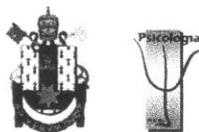
Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira
FAPSI
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO B

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (Projeto Mestrado)



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia

Ofício 063/2010 – SGL

Porto Alegre, 16 de novembro de 2010.

Senhor(a) Pesquisador(a)

A Comissão Científica da Faculdade de Psicologia da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo intitulado "**COMPORTEMENTOS MOTIVADOS EM USUÁRIAS DE CRACK: RELAÇÃO COM NEGLIGÊNCIA NA INFÂNCIA E O CRAVING**".

Sua investigação está autorizada a partir da presente data, sem a necessidade de passar pelo Comitê de Ética, devido à aprovação do projeto maior "**ESTILOS PARENTAIS, NEGLIGÊNCIA NA INFÂNCIA E O CRAVING EM USUÁRIAS DE CRACK: RELAÇÃO COM FUNÇÕES EXECUTIVAS, COMPORTAMENTO AGRESSIVO E MARCADORES BIOLÓGICOS**", conforme ofício CEP nº 1229/10.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Margareth da Silva Oliveira

Coordenadora da Comissão Científica da Faculdade de Psicologia

Ilmo(a) Sr(a)

Prof. Orientador: Rodrigo Grassi de Oliveira

Pesquisador(a): Ingrid D'Avila Francke

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6681 – P. 11– 9º andar – CEP 90619-900
Porto Alegre – RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 – Fax (51) 3320 – 3633
E-mail: psicologia-pg@pucrs.br
www.pucrs.br/psipos

ANEXO C

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Sistema de Saúde Mãe de Deus



AESC/HMD-CEP

Porto Alegre, 14 de outubro de 2010.

**Ilmo. Sr.
Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira**

Ref: Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Senhor Pesquisador:

Encaminhamos, em anexo, o Parecer nº 410/10 referente ao projeto "*Estilos parentais, negligência na infância e o craving em usuárias de crack: relação com funções executivas, comportamento agressivo e marcadores biológicos*", do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Mãe de Deus – CEP/HMD.

O pesquisador tem 60 dias para responder aos quesitos formulados pelo CEP em seu parecer. Após esse prazo o projeto será considerado retirado e posteriormente havendo interesse, deverá ser apresentado novo protocolo e reiniciado o processo de registro (Res. CNS 196/96).

As respostas às pendências devem ser entregues na secretaria do CEP/HMD, em duas vias.

As alterações dos documentos devem estar claramente apresentadas, informando as alterações, e comentando a página e o local em que estas foram realizadas.

O Comitê de Ética tem 30 dias para emitir novo parecer após recebimento das respostas às pendências.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Atenciosamente,
Dr. Túlio Meyer Crazierottin
Coord. Comitê de Ética em Pesquisas
AESC - Hosp. Mãe de Deus

Dr. Túlio Meyer Crazierottin
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do
Hospital Mãe de Deus

HOSPITAL MÃE DE DEUS

Rua José de Alencar, 286 - Fone: (51) 3230.2000 - Fax: (51) 3230.2006 - DDG 0800 51 2440 - CEP 90880-480 - Porto Alegre - RS - Brasil
hmd@maededeus.com.br - <http://www.maededeus.com.br>

**Considerações:**

O tópico é de relevância científica e social.

A metodologia está adequada para os objetivos propostos pelo pesquisador.

Há adequação do protocolo às condições institucionais e à competência do pesquisador responsável na instituição.

Entretanto, as seguintes considerações se fazem necessárias para o perfeito entendimento do parecer:

- 1 Sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:
 - a. É necessário informar no Projeto de Pesquisa e no Termo de Consentimento por quanto tempo os dados ficarão de posse do pesquisador ou do laboratório até serem eliminados, bem como das amostras de sangue;
 - b. Outro TCLE, em separado, deve ser informado e assinado autorizando o armazenamento e uso de parte da amostra de sangue em pesquisas futuras, respeitando as normas regulamentares sobre armazenamento e utilização de material biológico humano, constantes na Resolução 347/05, do Conselho Nacional de Saúde.

Em função disso, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, do Hospital Mãe de Deus, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela Pendência do projeto de pesquisa proposto.

Obs.: Por se tratar de área temática especial (Banco de Materiais Biológicos), após aprovação do CEP, o presente projeto de pesquisa deverá ser encaminhado para análise da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS).

Situação: Pendente

Dr. Túlio Meyer Graziottin
Coord. Comitê de Ética em Pesquisa
CEP - Hosp. Mãe de Deus

Dr. Túlio Meyer Graziottin
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do
Hospital Mãe de Deus

HOSPITAL MÃE DE DEUS

Rua José de Alencar, 286 - Fone: (51) 3230.2000 - Fax: (51) 3230.2006 - DDG 0800 51 2440 - CEP 90880-480 - Porto Alegre - RS - Brasil
hmd@maededeus.com.br - <http://www.maededeus.com.br>



HOSPITAL
MÃE DE DEUS

1

PARECER - Nº 410b/10
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/HMD
Porto Alegre, 10 de dezembro de 2010.

Projeto de Pesquisa: "Estilos parentais, negligência na infância e o craving em usuárias de crack: relação com funções executivas, comportamento agressivo e marcadores biológicos".

Número do Protocolo no CEP: 410/10 (este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto)
CAAE: 0070.0.111.002-10
Folha de Rosto SISNEP: 372027
Data da Versão Final: Setembro de 2010
Termo de Autorização da Instituição: 21 de setembro de 2010
Termo de Compromisso para Utilização de Dados: 16 de setembro de 2010
Orçamento Financeiro
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Modelo-A): Novembro de 2010
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Modelo-c): Novembro de 2010
Escala de Gravidade de Dependência
Tabela de Uso de Drogas – Substâncias Individuais
Avaliação de Severidade Seletiva para Cocaína
Cocaine Craving Questionnaire – Brief (CCQ-B): Versão Brasil Adaptada para o Crack
Grade de Respostas da SCID-I
Parental Bonding Instrument (pai)
Parental Bonding Instrument (mãe)
Questionário QUESI
Questionário BDI-II
Trail Making – Parte A
Trail Making – Parte B
Instruções para Coleta da Bateria Neuropsicológica no HPV

Instituição: Hospital Mãe de Deus
Pesquisador Responsável: Rodrigo Grassi de Oliveira
Área Temática: Grupo III

Considerando:

- a) O Parecer CEP/HMD nº 410/10, de 14 de outubro de 2010;
- b) A correspondência do Investigador Principal, de 16 de novembro de 2010;
- c) O parecer dos relatores envolvidos na análise do referido projeto;
- d) O atendimento, por parte do pesquisador, das recomendações levantadas pelo CEP/HMD.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, do Hospital Mãe de Deus, resolve pela **Aprovação do referido projeto, ao entender que as pendências foram plenamente esclarecidas e/ou atendidas.**

Situação: Aprovado no CEP local. Aguarda aprovação da CONEP.

André Jobim de Azevedo
Coord. Comitê de Ética em Pesquisas
Dr. André Jobim de Azevedo
QUEST - Hospital Mãe de Deus
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do
Hospital Mãe de Deus

HOSPITAL MÃE DE DEUS

Rua José de Alencar, 286 - Fone: (51) 3230.2000 - Fax: (51) 3230.2006 - DDG 0800 51 2440 - CEP 90880-480 - Porto Alegre - RS - Brasil
hmd@maededeus.com.br - http://www.maededeus.com.br