

PUCRS

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: COGNIÇÃO HUMANA

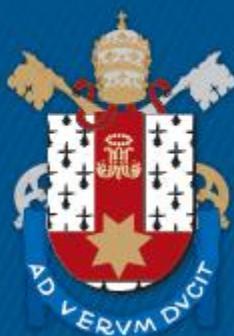
UMA VISÃO PREDITIVA E CONTEXTUAL DE MULHERES USUÁRIAS DE COCAÍNA EM
TRATAMENTO DE DESINTOXICAÇÃO

CARLA HERVÊ MORAM BICCA

Porto Alegre

2024

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

CARLA HERVÊ MORAM BICCA

**UMA VISÃO PREDITIVA E CONTEXTUAL DE MULHERES USUÁRIAS DE
COCAÍNA EM TRATAMENTO DE DESINTOXICAÇÃO**

**Tese apresentada como requisito para
obtenção do grau de Doutora pelo Programa
de Pós-Graduação em Psicologia da
Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul.**

Área de Concentração: Cognição Humana

**Orientador
Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira**

Porto Alegre

2024

Ficha Catalográfica

B583v Bicca, Carla Hervê Moram

Uma visão preditiva e contextual das mulheres usuárias de cocaína em tratamento de desintoxicação / Carla Hervê Moram
Bicca. – 2024.

180.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Psicologia,
PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira.

1. Cocaína. 2. Mulheres. 3. Fatores preditivos. 4. Tratamento. 5.
Poliuso de drogas. I. Grassi-Oliveira, Rodrigo. II. Título.

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

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

CARLA HERVÊ MORAM BICCA

**UMA VISÃO PREDITIVA E CONTEXTUAL DE MULHERES USUÁRIAS DE
COCAÍNA EM TRATAMENTO DE DESINTOXICAÇÃO**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Área de Concentração: Cognição Humana

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Alessandra Diehl

Prof. Dra. Clarice Sandi Madruga

Prof. Dr. Antônio Geraldo da Silva

Porto Alegre

2024

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira por acreditar no meu potencial, por me incentivar a retornar para a área de pesquisa científica, pela oportunidade de pertencer ao DCNL, por ser um modelo profissional e um amigo fiel.

Ao Prof Dr. Thiago Viola e Prof. Dr. Bruno Kluwe Schiavon pelos ensinamentos, pela paciência e apoio em todas as horas.

Ao Dr. Carlos Alberto Iglesias Salgado pelo suporte teórico na área dos Transtornos aditivos.

Ao Pós Graduação de Psicologia da PUCRS pela responsabilidade, seriedade e respeito com que tratam ao programa e aos alunos.

Ao CAPES pelo incentivo financeiro.

Aos colegas do DCNL pelo auxílio em diversos momentos.

Ao SUS pela manutenção das unidades de tratamento para usuários de álcool e drogas, principalmente as unidades femininas. Ao Caps AD e aos hospitais Espírita e Santa Ana pela disponibilizar suas unidades para pesquisa.

Ao meu parceiro Carlos Alberto Iglesias Salgado, minha família, minha secretária Fabiana Figueiredo Santos, meus amigos e a meus pacientes pela compreensão. Ao corpo técnico da Villa Janus pelo suporte sem o qual teria sido mais difícil esta trajetória.

Meu agradecimento especial vai para todas essas mulheres, as nossas Marias que aceitaram participar voluntariamente de longas entrevistas, minuciosas e muitas vezes dolorosas sobre suas vidas. Gostaria de parabenizar essas mulheres por sua contribuição para o avanço científico em uma área em que, ainda hoje, são subinvestigadas.

O retorno à academia foi desafiante, principalmente para uma idosa que pesquisa mulheres usuárias de drogas. Portanto, meu muito obrigada a todos que direta ou indiretamente, auxiliaram a expandir a trajetória de minha vida.

Dedico esta tese ao grande amigo e professor Dr. Ellis Alindo D`Arrigo Busnello.

RESUMO

O uso regular e abusivo de cocaína na forma fumada (crack) está associado a desfechos negativos em todo espectro biopsicosocial e a morbimortalidade é elevada entre os usuários. Ter transtorno por uso de cocaína (TUC) diminui a adesão aos tratamentos, dificulta a manutenção da abstinência e causa mais comorbidades e reinternações. O uso de crack está diminuindo em vários países, mas no Brasil está aumentando, principalmente entre as mulheres. As mulheres usuárias de crack constituem um grupo vulnerável e de risco, e as questões relacionadas ao sexo influenciam o início e a manutenção do uso de drogas. A especificidade do perfil clínico das usuárias, representa outro agravante, potencializando o impacto do uso de crack. O *Developmental Cognitive Neuroscience Lab* (DCNL) tem acesso aos dados do recrutamento contínuo de participantes para estudos de 2011 a 2023. Essas informações ajudaram a desenvolver análises avançadas e estratégias de ciência de dados para identificar fatores associados a resultados clínicos no tratamento de mulheres com TUC na rede de saúde pública.

Esta tese propôs (1) ampliar a contribuição científica, gerando conhecimento sobre mulheres usuárias de crack com metodologias de análise estatística convencional e análise de algoritmos de aprendizagem supervisionada na área de inteligência artificial, particularmente em aspectos relacionados à associações e métodos preditivos que auxiliem na melhora dos resultados clínicos ao final da desintoxicação; (2) desenvolver estratégias que auxiliem as equipes de saúde e replicadores na abordagem e tratamento das mulheres com TUC; (3) discutir os achados encontrados na linha evolutiva desta tese à luz da realidade ecológica.

No passo a passo desta tese, começamos com a busca de fatores de associação ou preditores de resposta ao tratamento. O modelo de *machine learning* (ML) identificou 11 características preditivas: abuso físico, emocional e sexual na infância; negligência emocional na infância; problemas de sono ao longo da vida; problemas psiquiátricos; uso semanal de álcool; uso excessivo de cannabis; tentativa recente de suicídio; problemas recentes de controle de impulsos e gravidade da abstinência de cocaína no início do tratamento. Foi encontrada uma associação significativa entre escore de risco e gravidade da abstinência ao final do tratamento, mesmo em pessoas com abstinência moderada. Utilizamos esses resultados para construir “A trajetória de vida”, uma breve narrativa divulgada nas redes sociais para divulgar essas informações. Um método informativo e acessível para trabalhadores de saúde mental, equipes

especializadas no tratamento das mulheres com TUC e para as próprias usuárias de crack, seus familiares e comunidade em geral.

Observando os resultados da ML, consideramos o quanto as características de personalidade poderiam influenciar os resultados do tratamento. Ter um transtorno de personalidade (TP) poderia prever algum resultado durante o período de desintoxicação? Para responder a essa questão, utilizou-se a *Regularized Partial correlation Network* (RPCN) que mostrou maior magnitude de associação entre sintomas de abstinência no início do tratamento e sintomas de abstinência ao final do tratamento. A análise preditiva mostrou que ter TP é uma variável significativa e correlacionada com o tratamento das mulheres com TUC, mas ter TP não prediz pior resultado após um período de desintoxicação de 21 dias. No entanto, mulheres com TUC com *cluster* B apresentam mais sintomas de abstinência ao final do tratamento piorando a resposta ao tratamento de desintoxificação.

Considerando as variáveis preditoras encontradas e associadas à personalidade, ampliamos nosso conhecimento sobre os fatores relacionados à maior abstinência ao final do tratamento de desintoxicação. Até agora, nossos resultados foram pontuais, respondendo ao objetivo de preditores de resposta ao tratamento. No entanto, essas descobertas despertaram nossa curiosidade sobre possíveis preditores ao longo do desenvolvimento. O poliuso de drogas (PUD) chamou atenção ao longo das avaliações das mulheres com TUC. Portanto, decidimos observar o PUD regularmente e compará-las aos homens com TUC. As mulheres nos surpreenderam por não se diferenciarem dos homens com TUC em termos de PUD. A maioria das mulheres com TUC tem PUD e os fatores ou preditores individuais e contextuais associados à PUD foram negligência física na infância e depressão ao longo da vida. As conclusões da presente tese, aliadas às conclusões do pré-estudo e dos estudos realizados pelo DCNL, resultaram num vídeo informativo (A Trajetória de Vida) e num ensaio literário (História de Marias), que pretendem contribuir para a difusão do conhecimento sobre as mulheres com TUC. Ao final, a autora discute um modelo contextual hipotético sobre mulheres usuárias de drogas.

Palavras-chave: Cocaína; Crack; Mulheres; Fatores preditivos; Tratamento; Poliuso de drogas.

ABSTRACT

The regular and abusive use of smoked cocaine (crack) is associated with negative outcomes across the biopsychosocial spectrum, and morbidity and mortality are high among users. Having a cocaine use disorder (CUD) lowers adherence to treatments, makes it difficult to maintain abstinence, and causes more comorbidities and readmissions. Crack use is decreasing in several countries, but in Brazil, it is increasing, especially among women. Female crack users are a vulnerable, at-risk group, and issues related to sex influence the initiation and maintenance of drug use. The specificity of the clinical profile of female users represents another aggravating factor, maximizing a greater impact of crack use. The Developmental Cognitive Neuroscience Lab (DCNL) has access to data from the continuous recruitment of studies participants from 2011 to 2023. This information helped develop advanced analysis and data science strategies to identify factors associated with clinical outcomes in treating women with TUC in the public health network.

This thesis proposed (1) expanding the scientific contribution, generating knowledge about female crack users with methodologies of conventional statistical analysis, and analysis of supervised learning algorithms in the area of artificial intelligence, particularly on aspects related to association and predictive methods that help improve clinical outcomes at the end of detoxification; (2) develop a strategy that assists health teams and replicators in approaching and treating women with CUD; (3) discuss the findings found in the evolutionary line of this thesis in light of ecological reality.

In the step-by-step process of this thesis, we begin with the search for association factors or predictors of response to treatment. The machine learning (ML) model contains 11 predictive features: childhood physical, emotional, and sexual abuse; childhood emotional neglect; lifetime sleep problems; psychiatric problems; weekly alcohol use, excessive cannabis use; recent attempt of suicide; recent impulse control problems, and severity of cocaine withdrawal at the start of treatment. A significant association was found between risk score and severity of withdrawal at the end of treatment, even in people with moderate withdrawal. We used these results to construct “The life trajectory”, a brief narrative disseminated on social media to spread this information. An accessible, informative method for mental health workers, teams specializing in the treatment of women with CUD, and cocaine users themselves, their families, and the community in general.

Observing the ML results, we considered how much personality characteristics could influence treatment outcomes. Could having a personality disorder (PD) predict any outcome during the detox period? To answer this question, we used the Regularized Partial correlation Network (RPCN), which showed a greater magnitude of association between withdrawal symptoms at the beginning of treatment and withdrawal symptoms at the end of treatment. The predictive analysis showed that having PD is a significant variable and correlated with the treatment of women with CUD, but having PD does not predict a worse outcome after a 21-day detox period. However, women with CUD with cluster B have more withdrawal symptoms at the end of treatment, worsening the response to detoxification treatment.

Considering the predictive variables found and those associated with personality, we expanded our knowledge about the factors related to greater abstinence at the end of detoxification treatment. Until now, our results were punctual, responding to the objective of treatment response predictors. However, these findings aroused our curiosity about possible predictors throughout development. Polyuse drug (PUD) drew attention throughout the evaluations of women with CUD. Therefore, we decided to observe PUD regularly and compare it to men with CUD. Women surprised us by not differing from men with CUD in terms of PUD. The majority of women with CUD have PUD, and the individual and contextual factors or predictors associated with PUD were childhood physical neglect and lifelong depression. The findings of the current thesis, combined with the findings of studies carried out by the DCNL, resulted in an informative video (The Life Path) and a literary essay (History of Marias), which aim to contribute to the dissemination of knowledge about women with CUD. At the end, the author discusses a hypothetical contextual model about women drug users.

Keywords: Cocaine; Women; Predictive factors; Treatment; Polyuse drug.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Painel demonstrativo da linha evolutiva da tese	19
Figura 2. Áreas cerebrais relacionadas a eventos traumáticos	29
Figura 3. Áreas cerebrais relacionadas a adição	31
Figura 4. Áreas cerebrais relacionadas a depressão	32
Figura 5. Sequência dos estudos desenvolvidos buscando uma visão preditiva e contextual de mulheres usuárias de cocaína	35
Figura 6. Esquema visual de áreas cerebrais envolvidas no cérebro de mulheres PEA pela associação da multiplicidade de fatores	165
Figura 7. Plano esquemático de abordagem terapêutica replicável focada na tríade psicopatológica de mulheres PEA	170
Figura 8. Modelo do desenvolvimento neuropsicopatológico de mulheres PEA	173
 Estudo 1	
Figura 1. Desenho e desenvolvimento do estudo	42
Figura 2. Correlações de classificação de Spearman (n= 241)	49
Figura 3. Rede de Correlação parcial regularizada (n= 241)	50
Figura 4. Centralidade de influência esperada	50
 Estudo 2	
Figura 1. Fluxograma metodológico do estudo	63
Figura 2. Percurso do efeito das experiências de vida no PD em homens e mulheres TUC.	67

LISTA DE TABELAS

Estudo 1

Tabela 1. Descrição das mulheres com transtorno de personalidade e sem transtorno de personalidade	46
Tabela 2. Diferenças entre os grupos	47
Tabela 3. Descrição e diferenças entre mulheres com transtorno de personalidade e com cluster A, B e C	48
Tabela 4. Preditores de gravidade da Abstinência: tempo de abstinência e ter algum transtorno de personalidade	52
Tabela 5. Preditores de gravidade da abstinência: tempo de abstinência, escores da ASI-6 e <i>Clusters</i> A, B e C	52

Estudo 2

Tabela 1. Prevalência de TUS	64
Tabela 2. Prevalência de eventos de vida	65
Tabela 3. Eventos adversos como preditores de Poliuso de drogas	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	PORTUGUÊS	INGLÊS
ASI-6	Índice de Gravidade do Dependência	
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial	
CAPS - AD	Centro de Atenção Psicossocial para Álcool e Drogas	
CB	Carla Bicca	
CSSA	Avaliação Seletiva de Gravidade da Cocaína	Cocaine Selective Severity Assessment
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire Questionário de Trauma Infantil	
CUD		Cocaine Use Disorder
DCNL		Developmental Cognitive Neuroscience Lab
DNA	Ácido Desoxirribonucleico	
DSM III	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 3 ed.	
DSM IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4 ed.	
DSM IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4 ed. – Texto Revisado	
DSM V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5 ed.	
EAI	Eventos Adversos na Infância	
EBIC		Extended Bayesian Information Criterion
EVA	Evento de Vida Adverso	
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana	
JVNM	João Vítor Nóbrega de Melo	
LASSO	Algoritmo Gráfico do Operador de Seleção e Contração Mínima Absoluta	
ML	Machine Learning	
MS	Ministério da Saúde	
MUC	Mulheres Usuárias de Crack	
NASF	Núcleo de Apoio a Saúde da Família	
NPD	Não Poliuso de Drogas	
PAIUAD	Política de Atenção Integral aos Usuários de Álcool e Outras Drogas	
PEA	Poliexposta a adversidade	
PNPM	Plano Nacional de Políticas para as Mulheres	
PUD	Poliuso de Drogas	Polydrug use
PD		Personality Disorder

RAPS	Rede de Atenção Psicossocial
RMf	Ressonância Magnética funcional
RPCN	Regularized Partial correlation Network
SCID-1	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV
SCID-II	Transtornos de Personalidade do Eixo II do DSM-IV
SCID-5	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-V
SPM	Secretaria de Políticas para as mulheres
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno de estresse pós traumático
TP	Transtorno de Personalidade
TUAD	Transtorno por Uso de Álcool e Droga
TUC	Transtorno por Uso de Cocaína
TUS	Transtorno por Uso de Substâncias
UAD	Usuários de Álcool ou Drogas
UBS	Unidades básicas de saúde

SUMÁRIO

PREÂMBULO	16
1 INTRODUÇÃO	20
2 CONCEITUALIZAÇÃO TEÓRICA	22
2.1 Mulheres e o uso de crack	22
2.1.1. O uso de cocaína por mulheres no cenário brasileiro	22
2.1.2. Especificidades do uso de crack pelas mulheres	23
2.2 Diretrizes de saúde pública para mulheres usuárias de crack no Brasil	26
2.2.1. Política de Atenção Integral aos Usuários de Álcool e Outras Drogas	26
2.2.2. Plano Nacional de Políticas para as Mulheres	26
2.2.3. Rede de Atenção Psicossocial	27
2.2.4. Considerações sobre as diretrizes	27
2.3 Eventos de vida adversos	28
2.3.1. Eventos traumáticos	28
2.3.2. Uso de substâncias	30
2.3.3. Problemas psiquiátricos	31
2.4. Contexto operacional	33
3 SEÇÃO EMPÍRICA	34
3.1. Considerações éticas	34
3.2. Estudos	34
3.2.1. Pré Estudo: Examinando preditores de síndrome de abstinência de Cocaína no final do tratamento de desintoxicação e mulheres com transtorno por uso de cocaína	35
3.2.2. Estudo 1: Transtornos de personalidade em mulheres com transtorno por uso de cocaína	37
3.2.3. Estudo 2: Impacto de eventos de vida adversos nos padrões de poliuso de drogas e comorbidade com transtornos por uso de substâncias em indivíduos com transtorno por uso de cocaína	58
4 DIFUSÃO DO CONHECIMENTO SOBRE ESPECIFICIDADES DAS MULHERES USUÁRIAS DE CRACK	70
4.1. Narrativa abreviada: A trajetória de vida	70
4.2. Ensaio literário: História de Marias	78
5 DISCUSSÃO	161

5.1. Uma visão preditiva e contextual das mulheres usuárias de Crack	161
5.2. Contexto ecológico da tese	164
5.3. Implicações desta tese para:.....	166
5.3.1. O tratamento	166
5.3.2. A comunidade	171
5.3.3. A autora	171
6 DESTAQUES	174
7 REFERÊNCIAS	175
ANEXOS	188
ANEXO 1. Parecer consubstanciado do projeto de pesquisa	188
ANEXO 2. Termos de consentimento livre e esclarecido dos estudos	194
ANEXO 3. Proposta Recomendada em Mérito Técnico Científico e Classificada em Relevância Social foi aprovado em novembro de 2020.....	198
APÊNDICES	205
APÊNDICE 1. ARTIGO DO PRÉ ESTUDO PUBLICADO	205

PREÂMBULO

Em 1995, aos 28 anos, pouco tempo depois de concluir minha residência médica em psiquiatria, comecei o périplo da minha história na pós-graduação. Fiz parte de um grupo de pesquisa por alguns anos para demonstrar que eu tinha condições de cursar um mestrado. Em 2001 iniciei mestrado no programa de pós-graduação em clínica médica da UFRGS com foco em psiquiatria. Passei por muitos dissabores, os quais anos mais tarde entendi que foram eventos traumáticos. Conclui o mestrado em 2004, graças ao socorro do Prof. Dr. Paulo Belmonte Abreu. À época, dei por encerrado minha vida na academia. Os colegas me consolavam dizendo que pós-graduação era assim, mas eu tinha claro que nunca mais queria me expor a situações semelhantes.

Dei continuidade à minha vida profissional com foco na clínica, no ensino e na responsabilidade social. Há 30 anos faço atendimento clínico de usuários de drogas, em regime ambulatorial e hospitalar, público e privado. Há 26 anos supervisiono, com foco em transtornos aditivos, alunos em programas de residência médica em psiquiatria, formação em medicina, psicologia, treinamento de consultores em dependência química e em outras formações *stricto e latu sensu*. Por 5 anos coletei dados *in loco* nas comunidades de Porto Alegre com usuários, homens e mulheres, de cocaína aspirada e injetável. Estive por 4 anos coordenando os programas de álcool e drogas e de redução de danos do município de Porto Alegre (2006 a 2009).

Em 2011 fui convidada pelos Drs. Rodrigo Grassi-Oliveira e Christian Kristensen para supervisionar casos de pacientes atendidos por alunos do NEPTE/DCNL. Envolveu treinamento de alunos de iniciação científica, psicólogos e psiquiatras sobre epidemiologia, diagnóstico e tratamento de transtornos por uso de substâncias, assim como abordagem e manejo de pacientes usuários de drogas em situações de pesquisa. No seguimento, ingressei na equipe de psiquiatras responsáveis pelas entrevistas clínicas para coletas de dados de mulheres usuárias de drogas em tratamento de desintoxicação, onde permaneci por 10 anos. As entrevistas foram interrompidas no início da epidemia de COVID (março de 2020). Em 2017, Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira convidou-me para o doutorado. Após muito ele insistir, aceitei voltar para a academia, mas somente se eu começasse do início, pelo mestrado. Eu queria reescrever minha história, superar meus traumas ou apenas conseguir confiar em minhas capacidades. Ele aceitou o desafio. Em 2018, aos 50 anos, iniciei mestrado no PPG de

Psicologia da PUCRS. Concluí ter feito uma boa escolha, pois minha nova história foi gratificante, sem maus tratos ou abusos e em nada lembrou a experiência anterior. Aqueles colegas estavam errados, pós-graduação não era aquilo que vivi. Concluí o mestrado e iniciei o doutorado no mesmo PPG em 2020, aos 52 anos.

Então, esta tese foi desenvolvida por mim, uma mulher pesquisadora na terceira idade, com 30 anos de experiência clínica com transtornos aditivos que retornou à academia aos 50 anos. Retornei para meu chão, as adições e aberta a novos conhecimentos. Com mais de 50 anos estava aprendendo e desenvolvendo novas habilidades como o *Machine Learning*, por exemplo. Um privilégio ter sido aprovada pelo PPG em Psicologia da PUCRS e financiada por bolsa de pesquisa da CAPES. Tudo graças à parceria com meu orientador, pois somos abertos à dialética. Desde o começo sabíamos que a construção do conhecimento requer flexibilidade psicológica. Iniciamos um processo dialético de construção dessa tese. Ao longo do desenvolvimento da presente tese, mantive atividades de extensão universitária, desenvolvi treinamentos de equipes de saúde para atendimento de usuários de drogas, em hospital especializado, em CAPS AD e para equipes de pesquisa em unidades do SUS.

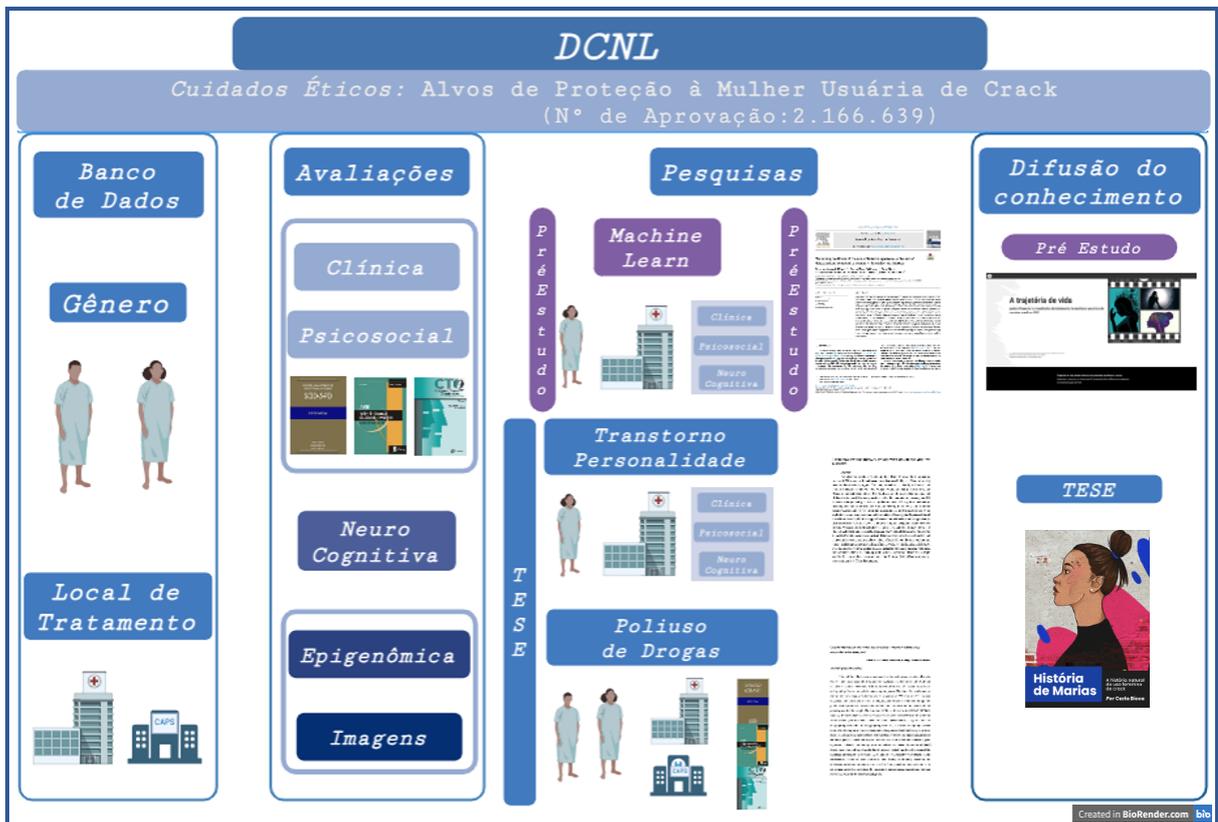
A observação continuada das mulheres que aceitavam generosamente participar das pesquisas conduzidas pelo DCNL, com as lentes forjadas pelos anos de convívio com os transtornos aditivos, encorajou-me a formular um modelo hipotético preditivo e contextual das mulheres usuárias de cocaína. As mulheres entrevistadas ao longo desta jornada são casos graves com transtornos por uso de cocaína, em período de desintoxicação e estão em um ápice de gravidade biopsicosocial. O objetivo inicial era a busca de preditores de resposta ao tratamento de desintoxicação com método de pesquisa avançado. Seguindo o fluxo da curiosidade científica, desenvolvemos uma linha evolutiva de pesquisa (Figura 1) e percebemos uma maior complexidade na linha de vida dessas mulheres.

Uma preocupação minha é com a difusão do conhecimento gerado pelas pesquisas. Ao propor a tese para o Dr. Rodrigo apresentei um material que desenvolvi ao longo dos 10 anos de coleta de dados com essas mulheres, aos quais dei o nome de Marias. Eram percepções, pensamentos, ideias e muitos questionamentos sobre a linha de vida das mulheres que conheci durante as entrevistas. Tudo isso corroborado pelos dados que tínhamos até aquele momento. Primeiramente ele me questionou porque Marias e expliquei que percebia uma parte das histórias que parecia a mesma para todas e me parecia um nome que não remetia a alguma

especificidade, significava “soberana”, auxiliava uma visibilidade equânime. A seguir, ele sugeriu que eu usasse esse material para divulgação e informação ao público leigo usando uma abordagem literária. Muitas informações deste arrazoado inicial foram utilizados nos estudos descritos no seguimento. Por isso, durante o desenvolvimento desta tese uma das atividades das quais optei por participar foi a construção de um vídeo educativo “A TRAJETÓRIA DE VIDA – pode influenciar os resultados do tratamento de mulheres usuárias de cocaína-crack no SUS” que foi o resultado à Chamada MCTI/CNPq/MS/SCTIE/Decit/Fundação Bill & Melinda Gates Nº 31/2020 – Grand Challenges Explorations – Brasil: Ciência de Dados Para Melhorar a Saúde Materno-Infantil, Saúde da Mulher e Saúde da Criança no Brasil (UNIÃO, 2020). Tive uma participação ativa na concepção, organização, planejamento, revisão e adaptação ao contexto clínico do material utilizado nesse vídeo. Participei das reuniões com a Fundação Bill & Melinda Gates, da apresentação de materiais clínicos e na interação com a equipe. Ademais, realizei a consultoria clínica com a equipe.

No Video “A TRAJETÓRIA DE VIDA” transmitimos informação científica em linguagem clínica. A HISTÓRIA DE MARIAS é minha tentativa não científica de trazer conhecimento para uma população não científica, o público leigo neste assunto. É uma ferramenta para difundir o conhecimento que adquiri no período da tese, em que meus *insights* sobre os dados e sobre as experiências que tive junto a essas Marias extrapolaram o formato de uma tese acadêmica. Para uma tese interessam os processos utilizados para atingir os resultados e concluir com o registro formal. No período de doutoramento há vários elementos que surgem no caminho. Meu orientador foi construir uma nova narrativa para a vida dele. Eu estava sozinha. Nesse momento me aproximei mais das Marias. Tudo isso fez parte do doutoramento e percebi a importância para meu crescimento pessoal, além do acadêmico. Não descrever todo o processo que vivi e que me auxiliou a ser uma psiquiatra clínica melhor, seria negligenciar uma parte importante do meu processo de doutoramento. Resolvi organizar todo esse material para gerar uma obra literária. Busquei inspiração em outras áreas acadêmicas onde há precedentes de produção de ciência paralelamente a um produto não científico, um livro. Acredito que a forma literária permite que o leitor acompanhe o meu desenvolvimento emocional (empático, socio emocional, psicológico), tudo que vivi, vi e aprendi paralelamente ao aprendizado científico. Quero que minhas reflexões circulem e que mais pessoas tenham acesso a esse conhecimento que transcende ao científico, que não cabe nos artigos ou nesta tese.

Figura 1. Painel demonstrativo da linha evolutiva da tese.



1. INTRODUÇÃO

O uso de cocaína na forma fumada (crack) é um grave problema de saúde pública no Brasil. Estima-se que 1% da população faça uso regular e abusivo da droga, e tal consumo é associado a uma série de desfechos negativos para os usuários e para a sociedade (Miguel et al., 2018). A taxa de morbimortalidade entre usuários de crack é alta e a mortalidade esperada é de 21,64 óbitos/1000 usuários. Na população em geral a taxa é de 3,28 óbitos/1000 habitantes no mesmo período (5 anos) com razão de mortalidade de 7,6 para usuários de crack (Butler, Rehm, & Fischer, 2017; Miguel et al., 2018). Este consumo tem sido associado a uma série de prejuízos psicossociais para o próprio usuário, como também para a sociedade a partir dos impactos que se observa na saúde pública, especialmente nos tratamentos para desintoxicação e manutenção da abstinência (Barros et al., 2020). O Governo Federal, em resposta ao crescente uso da droga no país, desenvolveu planos de combate a cocaína-crack, como a campanha “Crack, é Possível Vencer” e o “Plano Integrado de Enfrentamento ao Crack e Outras Drogas”. Apesar disso, as evidências ainda são pouco expressivas no que tange a eficácia das abordagens de tratamento para essa população. As taxas de uso de crack estão decrescendo em diversos países e contraditoriamente, no Brasil o consumo aumenta (Report, 2021), principalmente entre as mulheres (Horta et al., 2018). São necessárias políticas e programas que abordem questões específicas da população feminina (ser profissional do sexo, viver em situação de rua, ter traumas ou comorbidades psiquiátricas, encarceramento, gravidez) e as desigualdades (estruturais, econômicas, culturais, ambientais e de gênero) (UNODC & Report, 2023).

A atual rede de tratamento não oferece atendimento diferenciado para populações específicas, como as mulheres. A falta de tratamento especializado pode explicar a menor procura pelas mulheres, quando comparadas aos homens (Miguel et al., 2018). A menor procura de tratamento pelas mulheres usuárias de álcool e drogas pode ser um fator que contribua para a escassez de pesquisas com essa população. Outros fatores que podem interferir tanto na procura de tratamento quanto na produção científica, são as questões relacionadas ao estigma social, que gera sentimentos como vergonha, culpa e medo de julgamento (Neale, Tompkins, & Sheard, 2008). Muitas mulheres são vítimas de discriminação no acesso aos serviços de tratamento, enfrentando maiores dificuldades para atender as suas necessidades de cuidados. Ademais, a falta de profissionais capacitados para atender mulheres com TUC é mais um fator que pode desestimular a busca por tratamento (Neale et al., 2008). É sabido que o envolvimento

de mulheres com álcool e drogas tem características específicas, com maior vulnerabilidade frente ao uso (UNODC & Report, 2021). Há evidências mostrando que as mulheres diferem dos homens no consumo de álcool e drogas. Sendo que as mulheres, com igual quantidade de uso que os homens, têm piores consequências sociais (falta de moradia, encarceramento, violência), de saúde física, mental e são mais estigmatizadas (UNODC & WHO, 2022). Também elas têm fatores que as levam ao uso de crack mais rapidamente e intensamente que os homens, tem mais problemas socioeconômicos, familiares, emocionais e interpessoais que as fragilizam para recaídas (Schwartz, Wolkowicz, De Aquino, MacLean, & Sofuoglu, 2022). Ainda não está claro se há fatores que possam contribuir mais estritamente para esta trajetória.

Este trabalho busca primeiramente conhecer fatores preditores ou associados à resposta aos tratamentos de mulheres com TUC. No seguimento, discute a evolução do uso de substâncias ao TUC, perpassando pelas características de personalidade, poliuso de drogas (PUD) e a relação com os eventos de vida adversos (EVA). Com os achados da corrente de estudo desta tese, combinado aos achados de estudos prévios realizados pelo DCNL, elaboramos um vídeo informativo e um ensaio literário visando contribuir para difusão do conhecimento sobre as mulheres com TUC. Ao final, a tese discute um modelo hipotético contextual sobre mulheres usuárias de drogas.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA

2.1. Mulheres e o uso de crack

2.1.1. O uso de crack por mulheres no cenário brasileiro

A cocaína fumada (crack) prejudica a qualidade de vida e a funcionalidade dos usuários (Narvaez et al., 2015; Paiva, Ferreira, Bosa, & Narvaez, 2017). É fator de risco para desenvolvimento de doenças com alto custo socioeconômico, como HIV e transtornos psiquiátricos que apresentam elevada prevalência entre os usuários de crack. A prevalência de HIV em usuários de crack no Brasil é de 5%, oito vezes maior do que na população geral (Bastos & Bertoni, 2014) e mais prevalente em mulheres do que homens (Sanvicente-Vieira et al., 2019). Os transtornos psiquiátricos são relacionados ao uso de crack (Narvaez et al., 2014). As comorbidades comumente encontradas são transtorno depressivo, transtornos de ansiedade (transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizada), transtorno de personalidade antissocial (Stoffel et al., 2019; Hess & de Almeida, 2019; Kessler et al., 2012; Ribeiro et al., 2016). Na primeira década do século XXI, a prevalência de comorbidade psiquiátrica entre os usuários de crack brasileiros era superior a 80% (Silva, Kolling, Carvalho, Cunha, & Kristensen, 2009). Evidências que corroboram os prejuízos funcionais relacionados ao uso de crack são que aproximadamente 40% deles vivem em situação de rua e 75% não tem ensino médio (Bastos & Bertoni, 2014). São vítimas frequentes de violência, vivem em situação de miserabilidade, têm envolvimento com criminalidade e prostituição (Ornell et al., 2020). As consequências dessas fragilidades sociais, pesam mais sobre as mulheres (Prego-Meleiro et al., 2021; Stubbs & Szoeki, 2021).

O desenvolvimento da adição à cocaína fumada (crack) envolve uma multiplicidade de fatores (biológicos, psicológicos e sociais), o que torna a parada do uso, manutenção da abstinência e adesão ao tratamento, um tema complexo e multifacetado. O cérebro do usuário é impactado pela substância rapidamente e continuamente, danificando áreas importantes para a funcionalidade cerebral (Tondo et al., 2021). A elevada associação de comorbidades clínicas e psiquiátricas, prévias ou consequentes ao uso da droga, aumentam a morbidade e estão relacionadas ao aumento do número de recaídas e frequência de re-internações entre usuários (Sanvicente-Vieira et al., 2019). Além do supracitado, os fatores individuais, como a experiência vicária e os processos cognitivos, podem influenciar negativamente na eficácia do tratamento (Alonso-Matias, Reyes-Zamorano, & Gonzalez-Olvera, 2019; Kluwe-Schiavon et

al., 2020; Viola, Niederauer, Kluwe-Schiavon, Sanvicente-Vieira, & Grassi-Oliveira, 2019; Alonso-Matias et al., 2019).

O uso de crack é mais prevalente em homens, justificando a existência de mais evidências com amostras de usuários masculinos. No entanto, são as mulheres, menos estudadas, que compõem a parcela dos usuários mais suscetíveis aos efeitos e complicações decorrentes do uso da droga (Sanvicente-Vieira et al., 2019). No início da segunda década do século 21, as mulheres eram 21,3% dos usuários no Brasil, em média com 29,6 anos, solteiras e com baixa escolaridade (Bastos & Bertoni, 2014). Dados mais atualizados, de amostras regionais (Hess & de Almeida, 2019; Lima et al., 2018; Vernaglia et al., 2017), demonstram que mais mulheres estão usando crack, com problemas relacionados a esse uso e afetando o ambiente ao seu redor. Agregando à gravidade, as mulheres apresentam sensação mais intensa de fissura pela droga (Elman, Karlsgodt, & Gastfriend, 2001; Silveira, Oliveira, Nunes, Alves, & Pereira, 2019) e consomem diariamente maiores quantidades de pedras de crack do que os homens (Bertoni et al., 2014).

2.1.2. Especificidades do uso de crack pelas mulheres

Para melhorar a eficácia da abordagem e do tratamento das usuárias de crack, é preciso reconhecer que há diferenças entre os sexos e compreender as especificidades do transtorno pelo uso de substâncias nas mulheres. Muitas questões relacionadas diretamente ao sexo feminino, influenciam o início e a manutenção do uso de drogas (Sanvicente-Vieira et al., 2019). Por exemplo, a progressão ao uso de crack é mais rápida nas mulheres comparadas aos homens (Rebelatto et al., 2022). A mulher tem um papel social que envolve as questões culturais, tornando-a estigmatizada por um condicionamento de como deve ser e agir, preenchendo as expectativas socioambientais. A condição paradigmática de ser mulher, mãe e perpetuadora das relações familiares é desestabilizada pelo uso de substâncias.

As mulheres usuárias de crack são um grupo vulnerável e de risco. Um dos fatores de vulnerabilidade é a maior exposição a eventos traumáticos ao longo da vida. Histórico de traumas, maus tratos, violência interpessoal e sexual são comuns entre as usuárias, impactando no perfil clínico e na resposta ao tratamento (Diehl et al., 2020). Aproximadamente 40% das mulheres usuárias e 7% dos homens usuários, relatam terem sido vítimas de violência sexual. Além disso, 51,61% das usuárias e 27,67% dos usuários, vivem em situação de rua e envolvem-se com organizações criminosas ou parceiros violentos (Bastos & Bertoni, 2014). As mulheres

são mais expostas aos comportamentos sexuais de risco e a prostituição, tendo maior prevalência de infecções sexualmente transmissíveis (Harrington et al., 2020). A soropositividade pelo HIV, é cerca de duas vezes maior entre as mulheres usuárias (8,17%) do que entre homens usuários (4,01%) (Bastos & Bertoni, 2014). Tudo isso, contextualiza um ambiente favorável para perpetuação da violência de gênero e vitimização. A especificidade do perfil clínico das mulheres usuárias, representa outro agravante, maximizando o impacto do uso de crack entre as mulheres (Francke, Viola, Tractenberg & Grassi-Oliveira, 2013; Viola, Tractenberg, Pezzi, Kristensen, & Grassi-Oliveira, 2013). Estas mulheres têm mais prejuízos psicossociais, maior potencial de progressão de uso para dependência, aumento de risco de recaída comparativamente aos usuários homens. Além de apresentarem maior número de comorbidades psiquiátricas (Sanvicente-Vieira et al., 2019). O uso de crack por mulheres é culturalmente antinatural e cercado de especificidades. Por isso, faz-se necessário uma atenção prioritária para mulheres usuárias de crack e tratamentos direcionados para as demandas específicas desta população.

Estudos que relacionam mulheres usuárias de drogas com exposição a situações adversas e estressoras de vida, como maus-tratos na infância, demonstram desfechos desfavoráveis. Resultados provenientes de pesquisas do DCNL revelam que uma parcela específica da população de usuárias de crack se mostra refratária aos tratamentos convencionais, apresentando menores respostas em relação a sintomas de humor, ansiedade, fissura e abstinência (Francke et al., 2013; Viola et al., 2020; Viola, Tractenberg, Wearick-Silva, et al., 2014). Sugerem que histórico de maus-tratos na infância é capaz de influenciar a resposta ao tratamento de desintoxicação de 21 dias (Francke et al., 2013). Mulheres com tal histórico tendem a apresentar ao longo de diferentes períodos de desintoxicação sintomas mais severos de humor e abstinência quando comparadas a outras usuárias que não relatam histórico de maus-tratos. Nossos achados prévios também confirmaram que o histórico de traumas é característica marcante. A maioria das mulheres (86,9%) relataram algum evento de vida adverso (EVA) ao longo da vida e a prevalência de transtorno de estresse pós traumático (TEPT) em torno de 15%. Dentre os EVA que compreendem o critério A1 do transtorno, 43% conferem eventos de violência sexual (Tractenberg et al., 2012). Isso reforça que a vitimização representa um fator importante para compreensão do fenômeno do uso de crack entre as mulheres. Investigamos os efeitos da experiência traumática e dos sintomas pós-traumáticos na predisposição para o uso de crack, possíveis influenciadores na adesão e resposta ao tratamento.

Encontramos que a situação traumática vivenciada antecedeu o início do uso de cocaína aspirada e crack ao longo da vida. Quando essa situação traumática ocorreu antes dos 15 anos de idade, a escalada para o uso de drogas foi diferente de quando a exposição ao trauma ocorreu mais tarde, no final da adolescência ou idade adulta (após 18 anos). Neste sentido, alertamos que situações traumáticas, representam um fator de risco ou precipitador do uso e, conseqüente, progressão para dependência de substâncias psicoativas como a cocaína aspirada e o crack. Contudo, ainda não há estudos mostrando se há janelas de vulnerabilidade específicas durante o desenvolvimento que possam prever o desfecho no tratamento. Todavia, nossa equipe tem acesso a dados decorrentes do fluxo contínuo de recrutamento de participantes para o estudo, desde 2012 até 2023. O que nos permitiu conhecer as características clínicas, sociodemográficas, psicossociais, neurocognitivas e epigenômicas da população usuária de crack. Deste modo, pretendemos desenvolver estratégias avançadas de análise e ciência de dados para identificação de fatores preditivos aos desfechos clínicos no tratamento de transtornos por uso de cocaína (TUC) na rede pública de saúde nacional, a fim de auxiliar o planejamento de políticas públicas.

A aplicação de métodos de inteligência artificial e aprendizagem supervisionada na análise de dados ainda é incipiente no estudo de dependência de cocaína no âmbito internacional (Hu et al., 2020; Jing et al., 2020). Há ainda menos estudos que utilizaram esta abordagem analítica no cenário nacional (Roglio et al., 2020), e estes não incluem o foco em predição de resposta ao tratamento. Um dos principais motivos para o entendimento incompleto das características que influenciem a resposta ao tratamento no TUC é a escassez de estudos longitudinais contendo um grande conjunto de variáveis e ondas de avaliação múltiplas. Esses critérios são atendidos no conjunto de dados que será utilizado nesta tese, especialmente em uma amostra feminina. É uma oportunidade única de identificar os fatores associados ao consumo de álcool e outras drogas entre mulheres e seus impactos para desfechos de saúde.

2.2 Diretrizes de saúde pública para mulheres usuárias de crack no Brasil

2.2.1. Política de Atenção Integral aos Usuários de Álcool e Outras Drogas (PAIUAD) (Saúde, 2004).

A PAIUAD foi implementada em 2004, no campo da Saúde Pública do Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde (SUS/MS), sendo responsável pela articulação de uma rede de serviços para promover o acesso ao atendimento dos usuários de álcool ou drogas (UAD), sem diferenciar especificidades. A PAIUAD abrangendo 3 níveis considerando complexidade e desempenho, compondo um sistema de referência e contra-referência. As unidades básicas de saúde (UBS), prestando atendimento aos serviços básicos de saúde, de baixa complexidade. Os serviços de média complexidade compostos pelos centros de atenção psicossocial (CAPS), prestando atendimento aos transtornos mentais e os centros de atenção psicossocial para álcool e drogas (CAPS - AD) atendendo aos usuários de álcool e drogas. As unidades hospitalares especializadas, sendo os serviços de alta complexidade, responsáveis pelo tratamento de desintoxicação com internações de 21 dias.

2.2.2. Plano Nacional de Políticas para as Mulheres (PNPM) (PR), 2005)

Em 2004 foi instituído o PNPM pela Secretaria de Políticas para as mulheres (SPM), que foi referendado em 2007 e em 2011. O PNPM estabeleceu como uma de suas linhas de ação a promoção da atenção à saúde mental das mulheres com sofrimento mental causado pelo uso de substâncias psicoativas (agrotóxicos, álcool, crack e outras drogas). O PNPM visa desenvolver habilidades para lidar com temas sensíveis à população alvo, como as desigualdades de gênero, raça/cor, classe social, avaliar possíveis correlações desigualdades/padrões de uso de drogas e que podem agravar transtornos mentais associados ao uso de substâncias psicoativas. Melhorando assim a inserção das mulheres usuárias de crack na rede de serviços de saúde, garantindo acesso e continuidade do cuidado na rede de atenção básica. Para atingir tais objetivos, o PNPM 2013-2015 prevê: (a) SPM e MS - fomento a estudos e pesquisas que avaliem a correlação de desigualdades de gênero, raça/cor, classe social, com os diversos padrões de uso de substâncias psicoativas; (b) MS - implantação, na rede de atenção psicossocial (atenção básica, centros de atenção psicossocial, unidades de acolhimento, leitos de saúde mental em hospital geral), de estratégias de cuidados específicos (gênero, uso de substâncias e problemas psiquiátricos); (c) MS - elaboração de estratégias de educação permanente para profissionais da rede de saúde mental, matriciadores e profissionais do NASF

(Núcleo de Apoio a Saúde da Família) considerando as desigualdades (gênero, raça/cor, classe social), uso de substâncias e problemas psiquiátricos (República, 2013).

2.2.3. Rede de Atenção Psicossocial (RAPS)

A Portaria nº 3.088 de 23 de dezembro de 2011, instituiu a RAPS que foi modificada pela Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS de 28 de setembro de 2017 e pela Portaria nº 3.588/GM/MS de 21 de dezembro de 2017 (Retificações publicadas em 22 de janeiro de 2018, DOU I, pag. 46; e 18 de maio de 2018 DOU I, pag. 59). A RAPS estabelece os pontos de atenção para atendimentos de pessoas com problemas mentais, incluindo os efeitos nocivos do uso de crack, álcool e drogas. Tem como um dos objetivos específicos (Art. 4º - item I) promover cuidados em saúde especialmente para grupos mais vulneráveis (criança, adolescente, jovens, pessoas em situação de rua e populações indígenas), sem especificidades de gênero. A rede é dividida em Unidades Básicas de Saúde (UBS), Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), os Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS-AD), Consultórios de rua, residenciais e atendimento hospitalar (hospitais gerais e hospitais especializados), que atendem os usuários em estado de intoxicação grave, que permanecerão por até 21 dias (internações de curta duração) visando desintoxicação (Sanvicente-Vieira et al., 2019).

2.2.4. Considerações sobre as diretrizes

Considerando que a RAPS e o PNPM são bem definidos teoricamente, mas até o momento estão parcialmente implementados. Este projeto, em congruência com as diretrizes definidas na RAPS e no PNPM, apresenta-se como motriz para viabilizar sua plena implementação. Além disso, com a implementação física plena dos propostos descritos nas diretrizes, é preciso estimular as mulheres com TUC a procurarem tratamento. Conhecer-las melhor e saber suas necessidades, viabilizará tratamentos adequados para elas, poderá facilitar a procura e adesão a tratamento.

2.3 Eventos de vida adversos

2.3.1. Eventos traumáticos

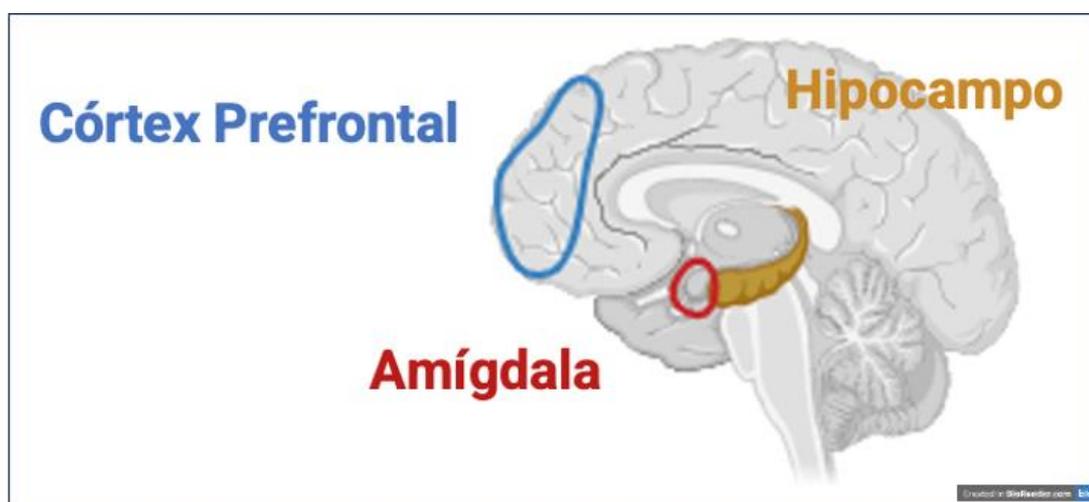
As consequências da exposição a uma situação traumática foram escritas desde a antiguidade, mas as primeiras descrições das implicações clínicas de eventos traumáticos foram de Sigmund Freud e Pierre Janet na década de 1890, com foco no trauma psicológico decorrente de exposição sexual. A intensidade das descrições foram mal recebidas pela comunidade àquela época e ficaram limitadas a um contexto específico. A primeira guerra mundial (1914 à 1918) provocou novas investigações dos efeitos das situações traumáticas nos soldados masculinos expostos à guerra do Vietnã (1955 à 1975) e trouxe novas investigações com soldados. As mulheres tiveram grande participação nas guerras, mas não foram objetos de pesquisas em trauma. A emergência da segunda onda dos movimentos feministas que lutaram pelas questões de direitos e desigualdades mais amplos, refletiu nas pesquisas científicas e precipitaram os estudos das consequências da violência doméstica e sexual envolvendo mulheres e crianças. Embasado por esta evolução através dos tempos, o DSM-III (APA, 1980) apresentou um diagnóstico distinto de TEPT. O trauma foi descrito como um acontecimento que não está no âmbito da experiência humana habitual, legitimando a possibilidade de efeitos danosos e generalizados da exposição à situações traumáticas. O conceito de trauma é ampliado no DSM IV (APA, 1994) e DSM IV-TR (APA, 2000) considerando eventos ambientais, naturais e consequentes às interações interpessoais como experiências traumáticas. Com isso, os estudos passaram a focar mais no evento traumático precipitante e a avaliar o trauma com uma visão longitudinal ao longo da vida. O DSM-V contempla uma visão mais ampla do trauma e define o trauma no critério A1 como exposição a morte real ou ameaça de morte, ferimentos graves ou violência sexual em uma (ou mais) das seguintes formas: vivenciando diretamente o evento traumático; testemunhando, pessoalmente, o evento conforme ocorre a outras pessoas; ter conhecimento de que o evento traumático ocorreu a um familiar próximo ou amigo próximo; em casos de morte real ou ameaça de morte de um familiar ou amigo, o evento deve ter sido violento ou acidental; experimentar exposição repetida ou extrema a detalhes aversivos do evento traumático (APA, 2013).

Na contemporaneidade, os eventos traumáticos devem ser avaliados no continuum do desenvolvimento e podem ser intencionais ou não intencionais, induzidos por humanos ou por eventos ambientais. A visão de que exposição a uma situação traumática é um evento de vida adverso (EVA), conduz o foco para a infância. Por exemplo, os maus tratos na infância são um tipo de adversidade grave caracterizada por ações praticadas contra a criança, que a prejudicam

ou a colocam em risco. A negligência física na infância influencia no desenvolvimento biológico, emocional, cognitivo (Lakkireddy et al., 2022) e comportamental.

Pesquisas são desenvolvidas sobre a relação de eventos traumáticos com as áreas cerebrais (Figura 2), principalmente quando a exposição ocorre nas fases iniciais do desenvolvimento. Quando a exposição à situação traumática ocorrer até os 10 anos, as regiões frontolímbicas têm seu volume aumentado, mas se ocorrer após essa idade, o volume tende a reduzir progressivamente (Vannucci et al., 2023). A exposição a evento adverso na infância (EAI) aumenta a vulnerabilidade ao estresse, interfere no desenvolvimento, na estrutura e na função do córtex pré frontal (prejuízos nas conexões, pior controle cognitivo e déficit nas funções executivas), no hipocampo (diminuição das conexões, volume e neurogênese, prejuízo na criatividade, armazenando e recuperação de memórias, e aprendizado) e na amígdala (conexões, tamanho e volume prejudicados, alta reatividade às adversidades da vida) com consequente diminuição da plasticidade nessas áreas, aumentando o risco de transtornos mentais (Callaghan & Tottenham, 2016; Smith & Pollak, 2020). A pobreza está vinculada à múltiplas carências e negligências durante a infância e está associada a diminuição de volume em regiões límbico-temporais (Vannucci et al., 2023). Anormalidades microestruturais generalizadas da substância branca, alteram a conectividade em áreas cerebrais possivelmente envolvidas no processamento da experiência aversiva e podem estar alteradas em pessoas que sofreram maus tratos na infância (Lim, Howells, Radua, & Rubia, 2020).

Figura 2. Áreas cerebrais relacionadas a eventos traumáticos.



2.3.2. Uso de substâncias

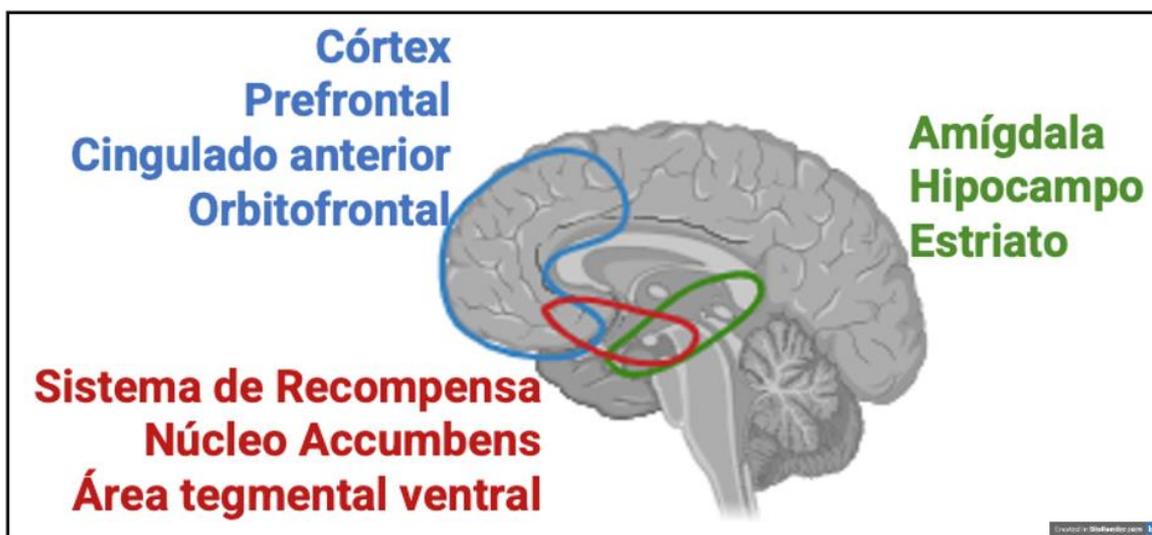
A exposição a substâncias potencialmente aditivas, precoce ou tardiamente na vida, envolve questões familiares, ambientais, sociais, econômicas, biológicas e comportamentais. Múltiplos fatores estão envolvidos na etiologia do início do uso de uma ou mais substâncias, outros tantos envolvem a manutenção do uso. As consequências do uso de substâncias atingem o usuário (fatores biológicos e comportamentais) e todo seu sistema ecológico. Este efeito global do álcool e das drogas, pode ser comentado de vários ângulos, mas o efeito cerebral é menos visível, literalmente e mais abrangente por envolver áreas cerebrais responsáveis pela funcionalidade cognitiva, emocional e motora (Figura 3).

A adição as drogas está ligada à mudanças neurobiológicas (Volkow, Koob, & McLellan, 2016) que afetam o metabolismo, a funcionalidade e as estruturas cerebrais. O processo de adição a uma ou mais substâncias, está relacionado a evidências de alterações estruturais nas áreas relacionadas à adição como redução de volume, densidade da substância cinzenta e integridade da substância branca (Cushnie, Tang, & Heilbronner, 2023). Nos TUSs, as alterações na substância cinza envolvem o putâmen, tálamo, ínsula e córtex cingulado anterior, e na substância branca estão relacionadas com menor volume no tálamo e corpo caloso (Pando-Naude et al., 2021). Prejuízos cognitivos (memória, tomada de decisões, autocontrole, regulação emocional, motivação, flexibilidade, funções executivas) ocorrem, pelo uso da substância (agudo ou crônico) ou pela abstinência. Ao experienciar o uso de substâncias há ativação do sistema de recompensa, com aumento da atividade da dopamina (sentimentos de prazer, euforia e gratificação) no núcleo accumbens, que incrementa a vulnerabilidade e mantém o uso recorrente de drogas, gerando neuroadaptações mediadas pelos glutamatérgicos nas vias estriato-tálamo-corticais dopaminérgicas nas regiões do córtex prefrontal (córtex orbitofrontal e córtex cingulado anterior), na amígdala e no hipocampo (Volkow, Michaelides, & Baler, 2019). Estimulando o aumento da tolerância e compulsão, consolidando progressivamente a dependência. A dependência parece também estar associada a maior atividade e conectividade nessas áreas, em resposta a estímulos de droga, mas isto parece ser modulado pelo tipo de droga. Na abstinência de drogas, por um período maior ou menor, dependendo das condições individuais, a dopamina está diminuída. O TUC está relacionado à volume reduzido da substância cinza no tálamo, ínsula, córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior, córtex temporal superior e cerebelo (Cushnie et al., 2023; Sim et al., 2007). Assim como, ocorre uma alteração na integridade da substância branca no córtex cingulado anterior e

diminuição da ativação em córtex cingulado anterior (Cushnie et al., 2023). Na abstinência de cocaína há conectividade funcional elevada entre córtex insular anterior e amígdala.

A exposição a substâncias aditivas *per se* durante a infância e adolescência pode ser considerado um evento adverso. As diferentes fases do envolvimento com uma ou mais substâncias, como uso, intoxicação, dependência e abstinência, podem aumentar a vulnerabilidade para outros eventos de vida adversos (EVA).

Figura 3. Áreas cerebrais relacionadas a adição.



2.3.3. Problemas psiquiátricos

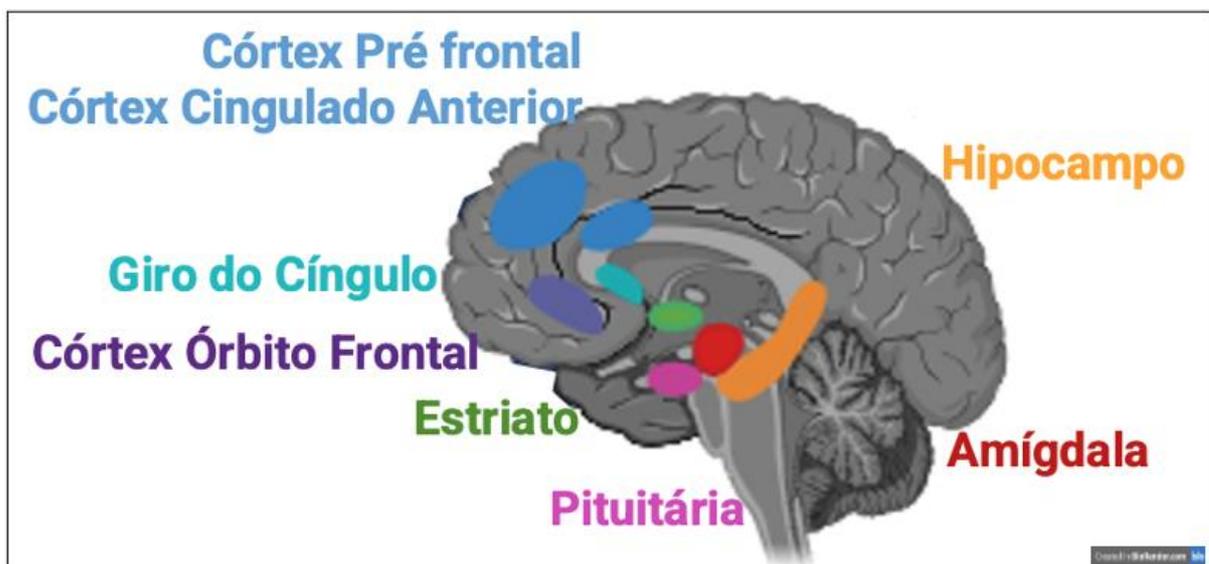
Os períodos da infância e da adolescência estão relacionados a risco de problemas psiquiátricos ao longo da vida. A exposição a ambientes adversos, especialmente na infância, pode levar a alterações no processo de desenvolvimento, com consequências à saúde física e mental (Boyce, Levitt, Martinez, McEwen, & Shonkoff, 2021) e está associado a transtornos mentais ao longo da vida (McKay et al., 2022). A infância é um período de maior vulnerabilidade da neuroplasticidade, por ser uma fase de desenvolvimento e maturação da rede neuronal. Um EVA precoce tem consequências comportamentais, neurobiológicas e físicas, e risco elevado de desenvolver depressão, ansiedade, pensamentos e tentativas de suicídio, estresse pós traumático, uso de substâncias e outros problemas psiquiátricos ao longo da vida (Nelson et al., 2020).

O transtorno psiquiátrico quando ocorre junto com o TUC impacta negativamente no prognóstico do TUC e vice-versa. Dentre os transtornos psiquiátricos é a depressão uma

comorbidade bastante frequente e que está relacionada com piores índices de adesão e resposta a tratamento em indivíduos com TUC (McKay et al., 2013; Stulz, Thase, Gallop, & Crits-Christoph, 2011). A depressão ao longo da vida gira em torno de 29% entre abusadores de cocaína e 47% entre os que desenvolvem TUC. A depressão envolve componentes neuropsicológicos e neurobiológicos, que resultam em alterações cognitivas, neurológicas e comportamentais.

O cérebro de um deprimido tem alterações nas áreas frontais, estriatais e límbicas (Figura 4). Do ponto de vista neuroanatômico e funcional, há diminuição do volume, fluxo sanguíneo e metabolismo do córtex pré frontal (PFC) e córtex cingulado anterior (ACC), diminuição do volume e aumento da atividade metabólica do giro do cíngulo (GC), do córtex órbito frontal (OFC) e da Amígdala, diminuição do volume e da atividade do estriato, aumento do volume da pituitária e diminuição do volume do hipocampo. Estas alterações anatomofuncionais têm consequências neurocognitivas com prejuízo da capacidade atencional, de memória, pensamento, flexibilidade mental, processamento da informação, planejamento, organização, tomada de decisão e regulação emocional. Além de prejuízo das funções executivas. O indivíduo deprimido apresenta uma redução global na auto-eficácia para lidar com a vida diária.

Figura 4. Áreas cerebrais relacionadas a depressão.



2.4. CONTEXTO OPERACIONAL

O *Developmental Cognitive Neuroscience Lab* (DCNL) desenvolve pesquisas com usuários de álcool e drogas (UAD) desde 2011, acumulando um banco de dados acerca de pacientes com transtornos por uso de álcool e drogas (TUAD), especialmente dados de mulheres com TUC, coletados em unidades de Centros de Atenção Psicossocial - Álcool e Drogas (CAPS-AD) e em internação hospitalar para desintoxicação de álcool e drogas. Estes dados incluem variáveis de: 1) avaliação clínica (i.e. diagnóstico de TUC e comorbidades psiquiátricas, diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV, histórico e padrão de uso de substâncias lícitas e ilícitas); 2) trajetória psicossocial (i.e. mapeamento sociodemográfico, consequências e impacto na vida familiar, social, legal, laboral e médica decorrente do uso de substâncias, características da rede de apoio e rede social, histórico de exposição a trauma, estresse e violência ao longo da vida); 3) avaliação neurocognitiva (i.e. inteligência, memória, atenção e funcionamento executivo); 4) epigenotipagem (i.e. amostras de DNA sanguíneo submetidas a análise de varredura ampla epigenômica – metilação do DNA – com dados de 850.000 sítios genômicos) e 5) imagem (ressonância magnética funcional - RMf). Conta com diversos estudos publicados e parcerias com universidades brasileiras e internacionais compartilhando este banco de dados. Ademais, há projetos voltados a editais públicos.

Utilizando a plataforma do DCNL, esta tese objetiva: (1) ampliar o aporte científico, gerando conhecimentos sobre as mulheres usuárias de cocaína, com metodologias de análise estatística convencional, análise de algoritmos de aprendizagem supervisionada, na área de inteligência artificial, particularmente sobre aspectos relacionados a métodos de associação e preditivos que auxiliem a melhorar os desfechos clínicos ao final da desintoxicação; (2) desenvolver estratégias que auxiliem equipes de saúde e replicadores na compreensão do desenvolvimento e no contexto que envolve mulheres usuárias de drogas; (3) discutir abordagem e tratamento das mulheres com TUC embasados nos achados encontrados na linha evolutiva desta tese à luz da realidade ecológica.

3. SEÇÃO EMPÍRICA

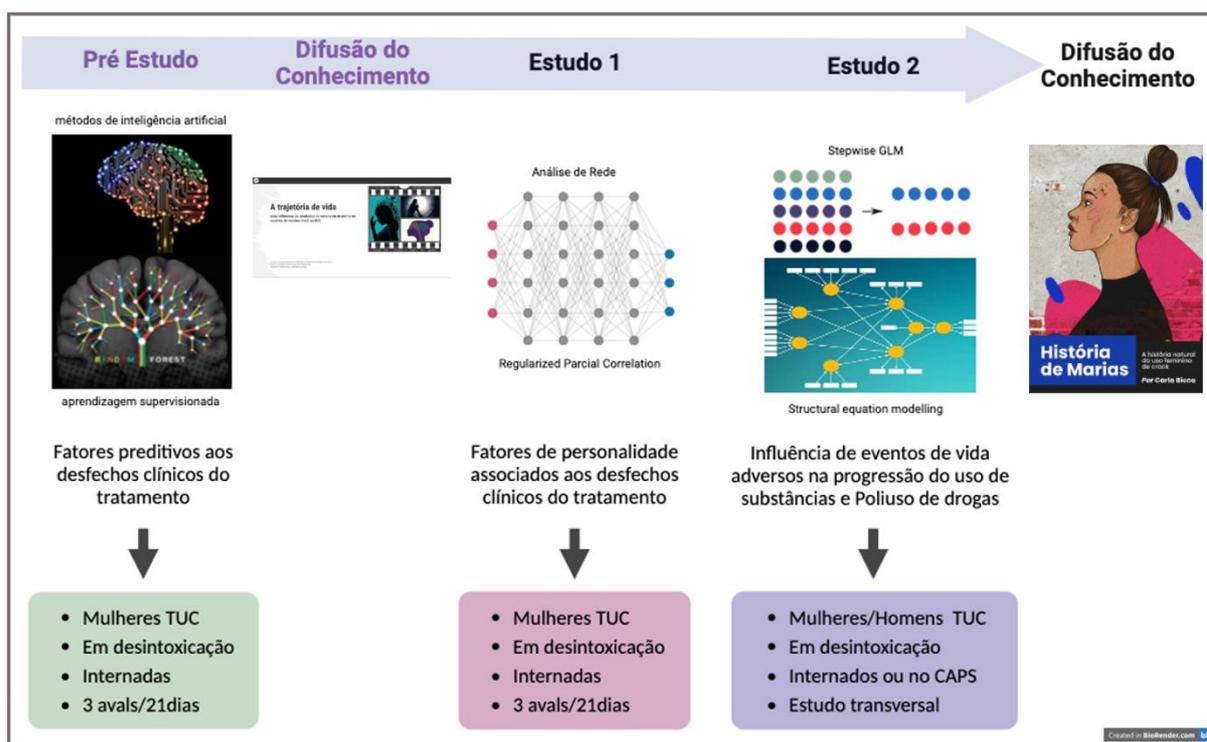
3.1. Considerações Éticas

Os estudos realizados no desenvolvimento desta tese de doutoramento seguiram todas as condições estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e Saúde (CNS), respeitando os termos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este projeto é um recorte do projeto maior: “Alvos de Proteção à Mulher Usuária de Crack”, com aprovação nos Comitês de Ética das instituições envolvidas (Nº de Aprovação: 2.166.639) (ANEXO 1). Todos as participantes deram início aos procedimentos após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2), que informa sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos realizados, possíveis riscos e benefícios diretos e indiretos decorrentes da participação, e informações quanto aos direitos da participante. O TCLE também contempla o direito da participante de optar por abdicar de sua participação a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Ainda informa sobre o que será feito com as informações fornecidas, incluindo dados sobre a confidencialidade e publicação de trabalhos científicos. Além de informações sobre a disponibilidade da equipe em relação aos materiais adequados para a realização dos estudos, bem como a existência de profissionais capacitados para a realização de todos os procedimentos planejados.

3.2. Estudos

Realizamos uma sequência de estudos buscando ampliar o conhecimento sobre as mulheres TUC (Figura 5). No pré estudo e nos estudos 1 e 2 utilizamos metodologias de análise estatística convencional, análise de algoritmos de aprendizagem supervisionada, na área de inteligência artificial, modelos de regressão que utilizam um procedimento automático para escolher as variáveis e técnicas de análises estatísticas multivariadas. Tais metodologias focaram particularmente os aspectos relacionados a fatores associados e preditivos dos desfechos clínicos ao final da desintoxicação (contexto específico) e na influência dos eventos de vida adversos na evolução do poliuso de drogas (desenvolvimento) nas mulheres com TUC.

Figura 5. Sequência dos estudos desenvolvidos buscando uma visão preditiva e contextual de mulheres usuárias de cocaína.



3.2.1. Pré Estudo: Examinando preditores de síndrome de abstinência de cocaína no final do tratamento de desintoxicação em mulheres com transtorno por uso de cocaína

(Apêndice 1. Artigo publicado: Journal of Psychiatric Research 169 (2024) 247–256).

Introdução

A desintoxicação hospitalar é frequentemente recomendado como tratamento para transtorno por uso de cocaína (TUC) moderado a grave. A resposta à desintoxicação varia individualmente, pois alguns enfrentam maiores desafios na gestão da síndrome de abstinência do que outros. Uma medida de resultado clínico para a resposta à desintoxicação no TUC é o manejo da gravidade da síndrome de abstinência. Os estudos costumam analisar características associadas a padrões de comportamento de consumo, ignorando o potencial impacto de fatores psicossociais, variáveis clínicas e experiências de vida sobre tais resultados. Usamos o aprendizado de máquina (ML) para desenvolver um modelo preditivo de resultado de

tratamento estimado pela gravidade da síndrome de abstinência de cocaína, o objetivo principal do estudo. Examinamos características psicossociais, médicas, legais, psiquiátricas e familiares, bem como histórico/padrões de uso de substâncias e variáveis de experiências traumáticas e testamos seis algoritmos de classificação diferentes para prever síndrome de abstinência grave versus não grave ao final da desintoxicação. Utilizamos dados de mulheres TUC, uma população que tem sido historicamente sub-representada na investigação sobre o uso de substâncias.

Método

Realizamos estudo longitudinal de 3 semanas com 284 mulheres TUC ao final do programa de desintoxicação. Para avaliação clínica psiquiátrica usamos a DSM-V(SCID-1). Para dimensionar o grau de envolvimento com cocaína foi utilizada a CSSA (*Cocaine Selective Severity Assessment*). Para acessar a gravidade dos problemas relacionados ao uso da substância, foi utilizada a ASI-6 (Índice de Gravidade do Dependência). O CTQ (Childhood Trauma Questionnaire) avaliou exposição a trauma, estresse e violência na infância. Foi gerado um banco de dados com 256 potenciais preditores. O principal desfecho foram sintomas de abstinência de cocaína graves versus não graves ao final da desintoxicação. Testamos seis algoritmos de classificação de ML. A rede RPC (*Regularized Partial correlation*) foi usada para explorar uma possível estrutura de relacionamento entre nossos preditores.

Resultados

Os seis algoritmos classificadores foram moderadamente capazes de distinguir mulheres com síndrome de abstinência grave versus não grave na semana da alta do tratamento. O melhor algoritmo de classificação (ROC-AUC aproximadamente 70%) foi a regressão logística que incluiu 16 características e dentre estas, as selecionadas como melhores preditores foram a gravidade dos problemas psiquiátricos, familiares e sociais e o nível de exposição a maus-tratos na infância. As características associadas ao comportamento de uso de drogas incluíram dias de consumo de drogas e sintomas de fissura no último mês antes do tratamento, número de tratamentos anteriores relacionados a drogas/álcool e uma pontuação composta de gravidade da dependência. O nível de síndrome de abstinência de cocaína no início da desintoxicação também foi uma característica fundamental para a classificação. Uma análise de rede revelou o padrão de associação entre os preditores.

Conclusão

Estas variáveis podem auxiliar a identificar indivíduos com maior predisposição para desenvolver abstinência grave de cocaína durante a desintoxicação.

Interconexão entre Pré Estudo e 1:

No pré estudo encontramos fatores preditivos de maior gravidade da abstinência ao final do tratamento de desintoxicação de mulheres com TUC. Entretanto, ao discutirmos nossos achados, a frase *“Portanto, a pontuação de problemas relacionados a drogas mostra uma visão abrangente da gravidade do transtorno por uso de substâncias, destacando o padrão de uso de poli-substâncias e a motivação subjetiva para a abstinência de drogas”*, incitou a curiosidade do que seria a motivação subjetiva. Como a autora é psiquiatra especializada em tratamento de transtornos aditivos e que há muito questiona o impacto da personalidade individual no tratamento de desintoxicação esta motivação torna-se especialmente relevante. A mulher com TUC ter transtorno de personalidade (TP) poderia prever algum resultado sobre o período de desintoxicação?

3.2.2. Estudo 1: Transtornos de personalidade em mulheres com transtorno por uso de cocaína-crack.

Resumo

Realizamos um estudo observacional com desenho longitudinal que acompanhou o processo de desintoxicação de 241 mulheres com transtorno por uso de crack (TUC), em um programa de desintoxicação hospitalar de 21 dias (3 semanas). O estudo teve como objetivo (1) identificar diferenças e semelhanças entre mulheres com TUC com e sem transtorno de personalidade (TP), e (2) explorar a relação entre TP, sintomas de abstinência no início e no final da desintoxicação, estresse no início da vida, transtornos psiquiátricos e gravidade da dependência, e (3) Avaliar se o transtorno de personalidade pode prever resultados no tratamento de desintoxicação de 21 dias, incluindo as principais pontuações do Índice de Gravidade do Dependência (ASI) e do Questionário de Trauma Infantil (CTQ). Foi realizado o processamento inicial dos dados, seguido de comparação exploratória de amostras e análise de rede. Precisamente, a Rede de Correlação Parcial Regularizada (RPC) foi aplicada para avaliar

as relações entre transtornos de personalidade (Grupo A, B e C) com sintomas de abstinência usando a Avaliação Seletiva de Gravidade da Cocaína (CSSA), o estresse precoce usando o CTQ e ASI. Dos 241 TUC, 112 (46,4%) tinham pelo menos um diagnóstico de personalidade. 16,2% com *cluster* A, 29% com *cluster* B e 18,3% com *cluster* C. Uma diferença significativa entre o TUC sem TP e o TUC com TP foi a variável abuso emocional do CTQ, tanto a pontuação em si quanto o “*hard*”. Avaliando os índices de centralidade desta rede, o índice psiquiátrico e o *cluster* C foram as variáveis com maior influência esperada. O transtorno de personalidade parte das variáveis correlacionadas que compõem a síndrome de abstinência total. O *cluster* B é uma variável única que pode prever um pior resultado após 21 dias de tratamento de desintoxicação, representando apenas 18,7% desse resultado.

1. Introdução

O uso indevido de álcool e drogas é um importante problema de saúde com consequências sociais em todo o mundo e que transcende culturas. A prevalência de Transtorno por Uso de Substâncias (TUS) é maior em pessoas com Transtornos de Personalidade (TP), como TP Anti-social, Borderline ou Paranóide (González et al., 2019). A dupla patologia do TUS com TP tem sido extensivamente investigada e tem mostrado importantes implicações clínicas (Schulz, Murphy, & Verona, 2016; Sher & Trull, 2002). No entanto, é digno de nota porque a maioria dos estudos se concentrou no sexo masculino. Um fato atual nas pesquisas nas diversas áreas da saúde e na ciência contemporânea como um todo. Mesmo em estudos com modelos animais, a preferência é por amostras masculinas. No passado, o argumento era que os homens não apresentavam variações hormonais.

A crença foi desmentida por estudos que mostram que os homens têm tantas ou mais variações hormonais que as mulheres (Becker, Prendergast, & Liang, 2016; Itoh & Arnold, 2015). Contudo, ainda há predominância de estudos no sexo masculino. A investigação em modelos animais ou humanos procura contribuições iguais ou neutras em termos de gênero ou tem menos probabilidade de ser tendenciosa através de controles metodológicos na seleção de amostras, características demográficas, análise de dados e interpretação. A pesquisa evita amostras pareadas de homens e mulheres devido ao risco de preconceito sexual (conceito biológico) (Organization, 2021), pois algumas variáveis podem ter herdabilidade em relação ao sexo. No campo científico, as mulheres aparecem como pesquisadoras e sujeitos de análise. No entanto, as mulheres ainda estão em desvantagem sutil, sendo preteridas em muitas bolsas

de pesquisas (Burns, Straus, Liu, Rizvi, & Guyatt, 2019), mas isto é assunto de discussão devido as divergências (Sato, Gyax, Randall, & Schmid Mast, 2021). Existem menos estudos com amostras de mulheres em modelos experimentais, clínicos e populacionais. As mulheres estão sub-representadas em estudos em múltiplas áreas da saúde (Nowogrodzki, 2017). Vários organismos e institutos de saúde exigem que a investigação clínica inclua mulheres, mas a implementação deste requisito parece estar avançando lentamente.

Estudos focados em mulheres com TUS também são menos frequentes. As mulheres, no entanto, enfrentam problemas únicos em relação ao uso indevido de substâncias. Por exemplo, embora as mulheres consumam frequentemente substâncias em quantidades menores do que os homens, podem sentir efeitos subjetivos e farmacológicos mais fortes (Agabio, Campesi, Pisanu, Gessa, & Franconi, 2016; Lukas et al., 1996). A cocaína é comumente associada ao uso grave, devido à rápida progressão para dependência e alta frequência de comorbidades. As mulheres apresentam o efeito telescópico em seu histórico de uso, iniciam o uso de drogas (álcool, nicotina e cannabis) mais tarde, mas o tempo para usar cocaína é rápido, evoluindo mais rapidamente para a dependência e com mais episódios de tratamento que os homens (Haas & Peters, 2000; Kawa & Robinson, 2019; Piazza, Vrbka, & Yeager, 1989; Towers, Bakhti-Suroosh, & Lynch, 2021). Além disso, a conhecida associação entre trauma psicológico e abuso de substâncias é mais significativa nas mulheres do que nos homens (Sanvicente-Vieira et al., 2019; Schulz et al., 2016). Estas e outras diferenças de sexo e gênero em fatores biológicos, sociais, econômicos e psicológicos sugerem que é necessária mais investigação sobre a relação entre TUS e as mulheres. Além disso, mais pesquisas sobre a patologia dual TUS e TP entre mulheres. Para isso, cabe ressaltar que os estudos em TP são mais frequentes com modelos masculinos. E, surpreendentemente, quando os estudos sobre TP são feitos com mulheres, eles se concentram no grupo (*cluster*) B de personalidade.

Para avaliação da personalidade é necessário contextualizar o indivíduo no padrão cultural do ambiente em que vive e correlacionar com seus processos cognitivos, emocionais, interpessoais e comportamentais. A existência de determinado traço disfuncional de personalidade é percebida no início do desenvolvimento quando há uma inconsistência persistente entre a visão de mundo do indivíduo e a cultura do ambiente em que está inserido. O diagnóstico de TP está presente quando existe um padrão inflexível desadaptativo generalizado que envolve dois ou mais destes fatores: cognição, afeto, funcionamento interpessoal ou controle de impulsos (APA, 2013). Os TP estão divididos em 3 *clusters* (APA,

2013). Personalidades excêntricas ou estranhas caracterizam o *cluster* A, classificadas em Transtorno Paranóide, caracterizado por suspeita e desconfiança, Transtorno Esquizóide, com falta de interesse por outras pessoas, e Transtorno Esquizotípico, com ideias e comportamentos excêntricos. No *cluster* B as personalidades são dramáticas, emocionais ou erráticas e os transtornos são Antissociais (irresponsabilidade, desrespeito, engano e manipulação para ganho pessoal), Borderline (instabilidade e desregulação emocional), Histriônico (busca de atenção e emotividade excessiva) e Narcisista (grandiosidade, necessidade de admiração e falta de empatia). As personalidades do *cluster* C são ansiosas, apreensivas e medrosas. Os transtornos são Evitativo (evitar contato interpessoal devido à dificuldade de lidar com rejeição), Dependente (necessidade de cuidados) e Obsessivo Compulsivo (perfeccionismo, obstinação e inflexibilidade) (APA, 2013).

Traços de personalidade e TP desempenham um papel importante no comportamento de uso de drogas. A evidência disso é representada por intervenções terapêuticas para TUS voltadas ao neuroticismo e ao aprimoramento da capacidade de regular emoções negativas, como fatores de proteção contra o uso indevido de substâncias (Tsavou & Petkari, 2020). No caso do TP Borderline, os sentimentos de vazio, angústia e desconexão são frequentemente enfrentados com o uso de drogas (Mattingley, Youssef, Manning, Graeme, & Hall, 2022). Além disso, os traços de personalidade anti-social são altamente comuns entre pessoas que abusam de cocaína e esta associação é ainda maior naqueles que fumam cocaína (crack) em comparação com aqueles que cheiram cocaína (Kessler et al., 2012). Curiosamente, a associação entre traços de personalidade impulsivo-anti-social e o uso indevido de substâncias parece ser maior nas mulheres do que nos homens, uma vez que o uso de drogas parece ser um contribuinte maior para as taxas de encarceramento feminino (Schulz et al., 2016). Particularmente, no que diz respeito ao uso indevido de cocaína, as mulheres experimentam uma progressão acelerada desde o início do consumo até o uso patológico da droga comparadas aos homens, além de apresentarem maior gravidade do transtorno por uso de cocaína (TUC) e mais comorbidades psiquiátricas (Najavits & Lester, 2008; Sanvicente-Vieira et al., 2019). Levando em consideração os fatores que contribuem para piores prognósticos de TUC em mulheres, é necessário investigar mais a fundo esta patologia dupla (TUC e TP), a ligação da TP com TUC nesta população e suas implicações clínicas.

Assim, neste estudo observacional com desenho longitudinal (3 semanas), avaliamos a prevalência de TP (*clusters* A, B e C) em uma amostra de mulheres com TUC

predominantemente devido ao consumo de crack. Além disso, investigamos (1) diferenças e semelhanças entre mulheres com TUC com e sem transtorno de personalidade (TP), e (2) a relação entre TP, sintomas de abstinência no início e no final da desintoxicação, estresse no início da vida, transtornos psiquiátricos e gravidade da dependência, e (3) se o transtorno de personalidade pode prever resultados no tratamento de desintoxicação de 21 dias, incluindo as principais pontuações do Índice de Gravidade do Dependência (ASI) e do Questionário de Trauma Infantil (CTQ).

Método

1.1. Pacientes

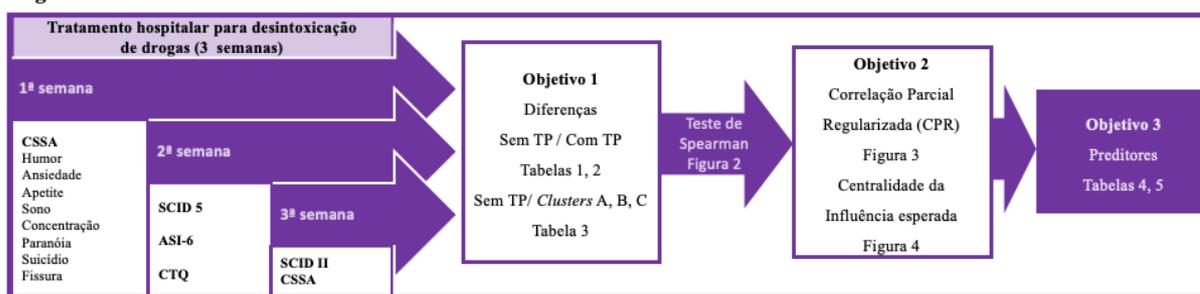
O presente estudo foi realizado durante o tratamento hospitalar de desintoxicação de uma amostra de mulheres com transtorno por uso de cocaína (TUC) e todas (100%) com preferência pelo uso na forma fumada (crack). Pacientes com distúrbios metabólicos clínicos, comprometimento cognitivo importante ou sinais e sintomas psiquiátricos agudos não foram incluídos na pesquisa. Um total de 241 mulheres preencheram os critérios de elegibilidade, concordaram em participar do estudo e foram diagnosticadas com transtorno por uso de cocaína (TUC) pela Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-V (SCID 5). Todas as pacientes receberam cuidados habituais, que consistiram em terapia de grupo de apoio, psicoterapia individual (entrevista motivacional), estratégias de gerenciamento de contingências, grupo de psicoeducação, grupo de educação em rede em saúde mental, apoio social (assistência social), controle dietético, rotina de atividade física moderada, terapia psicofarmacológica para controle sintomático e acompanhamento psiquiátrico.

1.2. Medidas

As 241 mulheres foram entrevistadas por 2 psiquiatras especializados em TUS. CB com mais de 25 anos de experiência e JVN com 5 anos de experiência no tratamento de usuários de álcool e drogas. Os psiquiatras aplicaram o protocolo completo de 5 fases associado ao atendimento psiquiátrico diário. Foram realizadas 5 entrevistas para cada mulher para acompanhamento da flutuação dos sintomas de abstinência ao longo do período de internação, totalizando 1.370 encontros. Para atingir os objetivos deste estudo foram analisadas 3 fases (início, meio e fim do tratamento) (Figura 1). Os sintomas de abstinência de cocaína foram avaliados usando o *Cocaine Selective Severity Assessment* (CSSA), um questionário de 18 itens

que aborda alterações de humor, ansiedade, hiperfagia ou hipofagia, distúrbios do sono, dificuldade de concentração, sintomas paranóicos, frequência cardíaca, ideação suicida e fissura (Kluwe-Schiavon et al., 2015). O CSSA foi aplicado nas 5 fases, sendo que para este estudo utilizou-se o CSSA1 (inicial) coletado nas primeiras 24 horas de internação, e o CSSA5 (final) aplicado nas 24 a 48 horas antes da alta hospitalar. A Entrevista Clínica Estruturada DSM-V (SCID 5) foi aplicada no início da segunda semana. A pontuação total da versão brasileira do Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein, Ahluvalia, Pogge, & Handelsman, 1997; Grassi-Oliveira et al., 2014; Grassi-Oliveira, Stein, & Pezzi, 2006), um questionário retrospectivo de autorrelato de 28 itens foi usado como medida geral de trauma – uma medida que varia de 25 a 125 pontos (Roy & Perry, 2004) foi avaliada na segunda semana. A gravidade da dependência foi medida usando o Índice de Gravidade do Dependência (ASI-6) (Kessler et al., 2012; McLellan, Cacciola, Alterman, Rikoon, & Carise, 2006), uma entrevista semiestruturada para avaliação detalhada da gravidade da dependência de álcool e outras drogas em nove áreas: médica, trabalhista, jurídica, familiar/social, psiquiátrica, uso de álcool e outras drogas, infância e trauma, foi aplicada na segunda semana. Por fim, a entrevista clínica estruturada para Transtornos de Personalidade do Eixo II do DSM-IV (SCID – II) (First, Gibbon, Spitzer, Williams, & Benjamin, 1997) foi utilizada para determinar o diagnóstico de transtornos de personalidade (*clusters* A, B e C) aplicada na terceira semana (1 a 4 últimos dias pré alta hospitalar).

Figura 1. Desenho e desenvolvimento do estudo.



Nota: CSSA (Avaliação Seletiva de Gravidade da Cocaina); SCID 5 (Entrevista Clínica Estruturada para DSM-5); ASI-6 (Índice de Gravidade do Dependência); CTQ (Questionário de Trauma Infantil); SCID II (Entrevista clínica estruturada para Transtornos de Personalidade do Eixo II do DSM-IV); TP (Transtorno de Personalidade).

1.3. Pré processamento dos dados

Utilizamos um conjunto de dados contendo 241 participantes e 314 variáveis processadas. As variáveis selecionadas foram transtorno de personalidade (SCID II), sintomas de abstinência no início e no final da desintoxicação (CSSA), histórico de estresse no início da vida (CTQ), condições psiquiátricas (SCID 5) e gravidade da dependência (ASI).

1.4. Análise de rede

Correlação parcial regularizada

A relação entre transtorno de personalidade do Eixo II (ou seja, número de diagnósticos dos *clusters* A, B e C), sintomas de abstinência no início e no final da desintoxicação (CSSA), estresse no início da vida (pontuação total do CTQ) e gravidade da dependência (escore do ASI) foram inspecionadas por meio de uma rede de correlação parcial regularizada (CPR), que considera todas as relações entre as variáveis e desconta as relações entre variáveis que são possivelmente falsas, evitando assim a multicolinearidade (Heeren, Bernstein, & McNally, 2020). Além disso, a CPR estima padrões complexos de relacionamentos entre um conjunto de variáveis, permitindo-nos explorar a estrutura dos relacionamentos para revelar características e variáveis centrais da rede (Hevey, 2018). Inicialmente, também foram realizadas correlações de Spearman, pois não foi incluído um método adicional para garantir essa possível fonte de multicolinearidade. Uma vez que nenhuma multicolinearidade foi observada, o CPR foi inicializado.

Primeiro, seguindo diretrizes em análises de redes psicológicas (Epskamp & Fried, 2018) aplicamos a transformação não paranormal por meio do pacote R “*huge*” (Jiang et al., 2022). A seguir, verificamos se nossa matriz de correlação era definitivamente positiva. Depois, usando a função “*goldbricker*” do pacote R “*networktools*” (Jones, Mair, & McNally, 2018) definimos 0,50 como a correlação mínima de ordem zero entre duas variáveis para serem consideradas “pares ruins” (argumento *corMin*), ou seja, variáveis que não correlacionadas provavelmente não representarão o mesmo construto subjacente. Em seguida, o limite foi definido como 0,25, que significa que os pares de variáveis que têm proporção inferior a 0,25 de correlações significativamente diferentes são considerados “pares ruins”. Em outras palavras, exploramos nós que são altamente intercorrelacionados ($r > 0,50$) e que exibem padrões de correlações altamente semelhantes com os nós restantes da rede (>75% das correlações com outras variáveis não diferiram significativamente para um determinado par). Logo após, a rede CPR foi feita usando o algoritmo gráfico do operador de seleção e contração

mínima absoluta (LASSO), que é combinado com o modelo *Extended Bayesian Information Criterion* (EBIC) (Foygel & Drton, 2011); usando o pacote R “qgraph”. O hiperparâmetro γ (gama) foi definido como 0,25, que normalmente é definido entre 0 e 0,5, cujos valores mais altos indicam modelos mais simples (modelos mais parcimoniosos com menos arestas) (Epskamp & Fried, 2018). Por fim, a centralidade de influência esperada – a soma dos pesos das arestas incidentes em um determinado nó, incluindo valores positivos e negativos (Robinaugh, Millner, & McNally, 2016) – foi obtida e um procedimento de *person-dropping bootstrap* (Costenbader & Valente, 2003) foi realizado para garantir a estabilidade do índice de centralidade.

1.5. Análise preditiva

A amostra estudada apresenta muitas variabilidades individuais. Estas mulheres estão sob desintoxicação, por isso utilizamos a pontuação final da CSSA e aplicamos o Modelo Linear Misto (MLM) para avaliar se o TP prediz piores resultados do tratamento de desintoxicação após 21 dias.

2. Resultados

Realizamos uma comparação exploratória dentro da amostra de 241 TUC do sexo feminino e 46,4% (112) tinham ao menos um diagnóstico de transtorno de personalidade (TP). Os grupos de mulheres TUC com TP e sem TP são homogêneos em termos de etnia, condições sociofamiliares, escolaridade, idade de início do uso de álcool, nicotina, maconha, cocaína e crack. Não há diferença quanto à procura de tratamento ou número de tratamentos anteriores (Tabela 1). As mulheres TUC com TP se diferenciam por terem mais problemas sociofamiliares (Tabela 1). Em relação aos transtornos por uso de substâncias, relacionados aos traumas, obsessivo-compulsivos, psicóticos, depressivos e bipolares, também não houve diferença entre os grupos (Tabela 2). Dividindo a amostra por *clusters*, mulheres TUC diagnosticadas com 2 ou 3 *clusters*, encontramos 16,2% do amostra total (at) (39) com *cluster* A, 29% at (70) com *cluster* B, e 18,3% at (44) com *cluster* C, 32% at (77) com apenas um *cluster* e 3,3% at (8) com 3 *clusters*. As frequências de TP nesta amostra foram transtorno de personalidade borderline (18,7% da at), transtorno de personalidade paranoide (14,9% at) e transtorno de personalidade antissocial (12,9% at) (Tabela 2). Das 314 variáveis analisadas, a única diferença significativa entre os grupos TUC sem TP e TUC com TP foi a variável abuso emocional do CTQ, tanto a pontuação em si quanto a “hard” (Tabela 2). Ao analisar detalhadamente as

mulheres TUC que tiveram apenas um diagnóstico de TP (um *cluster*) e compará-las com a amostra sem TP, verificamos que cada *cluster* (A, B e C) tem significância ($p < 0,001$) no período de tratamento de desintoxicação. Porém, com a compartimentalização dos *clusters*, algumas das demais variáveis analisadas perderam significância (Tabela 3).

Tabela1. Descrição das mulheres com transtorno de personalidade (PD +) e sem transtorno de personalidade (PD -).

Seção Empírica

	PD -		PD +		p-value
ASI Scores					
Dados demográficos					
Etnia					
Black = f (%)	58 (50.0)	-	49 (47.1)	-	0.770
White = f (%)	51 (44.0)	-	41 (39.4)	-	0.586
Mixed = f (%)	6 (5.2)	-	12 (11.5)	-	0.141
Age (mean (SD))	34.50 (7.99)	34.00 [29.00, 40.00]	34.07 (8.74)	34.00 [27.00, 40.00]	0.721
Marital Status (mean (SD))	4.10 (1.97)	5.00 [2.00, 6.00]	3.84 (1.96)	5.00 [2.00, 6.00]	0.223
Family Child (mean (SD))	55.97 (10.00)	48.00 [48.00, 66.00]	55.07 (9.59)	48.00 [48.00, 66.00]	0.539
Employment (mean (SD))	39.42 (3.13)	40.00 [38.00, 42.00]	39.85 (2.85)	40.00 [38.00, 42.00]	0.263
Family Social Support (mean (SD))	69.62 (10.41)	73.00 [73.00, 73.00]	67.83 (12.51)	73.00 [73.00, 73.00]	0.226
Family Social Problem (mean (SD))	57.64 (13.90)	55.00 [46.00, 70.00]	64.09 (14.46)	71.00 [53.00, 78.00]	<0.001
Years School Education (mean (SD))	7.53 (3.51)	6.50 [6.50, 9.50]	7.36 (3.47)	6.50 [6.50, 9.50]	0.624
Problems					
Psychiatric (mean (SD))	49.34 (5.59)	50.00 {45.00,53.00}	51.29 (5.95)	52.00 {47.00, 55.00}	0.010
Medical (mean (SD))	46.67 (4.92)	45.00 [43.00, 50.00]	45.88 (4.41)	45.00 [43.00, 48.25]	0.338
Legal (mean (SD))	48.87 (5.37)	46.00 {46.00, 46.00}	49.75 (5.22)	46.00 {46.00, 56.00}	0.127
History of substance use					
Alcohol (mean (SD))	50.01 (5.58)	50.00 [44.00, 56.00]	51.40 (5.57)	55.00 [45.00, 56.00]	0.027
Drugs (mean (SD))	51.51 (3.76)	51.00 [50.00, 53.00]	52.54 (4.33)	52.00 [50.00, 55.00]	0.055
Alcohol Age First Use (mean (SD))	15.27 (3.75)	15.00 [14.00, 16.00]	16.00 (5.31)	15.00 [13.00, 17.00]	0.855
Alcohol 30 Days = f (%)	6.60 (8.87)	1.00 [0.00, 12.00]	8.18 (9.66)	3.00 [0.00, 17.00]	0.142
Nicotine Age First Use (mean (SD))	13.81 (4.35)	14.00 [12.00, 15.00]	13.08 (6.23)	13.00 [11.00, 15.00]	0.120
Nicotine 30 Days = f (%)	27.45 (7.86)	30.00 [30.00, 30.00]	25.83 (10.01)	30.00 [30.00, 30.00]	0.226
Cannabis Age First Use (mean (SD))	16.08 (5.06)	15.00 [14.00, 17.00]	15.60 (5.01)	14.50 [13.00, 17.00]	0.371
Cannabis 30 Days = f (%)	9.54 (13.44)	0.00 [0.00, 30.00]	9.88 (13.93)	0.00 [0.00, 30.00]	0.665
Cocaine Age First Use (mean (SD))	19.57 (6.74)	18.00 [15.00, 22.00]	19.69 (6.81)	18.00 [15.00, 23.00]	0.932
Cocaine 30 Days = f (%)	4.64 (9.40)	0.00 [0.00, 2.00]	7.61 (11.74)	1.00 [0.00, 8.50]	0.007
Crack Age First Use (mean (SD))	22.53 (8.75)	19.00 [16.00, 28.00]	22.53 (9.04)	18.50 [16.00, 27.75]	0.826
Crack 30 Days = f (%)	20.05 (12.57)	30.00 [8.00, 30.00]	20.06 (12.50)	30.00 [6.75, 30.00]	0.998
Treatment history					
First Psycho Treat Age (mean (SD))	23.49 (9.41)	24.00 [17.00, 28.00]	21.36 (10.75)	20.00 [14.00, 28.00]	0.097
Alcohol Drugs Age First Treat (mean (SD))	27.50 (8.61)	27.00 [20.00, 32.00]	27.17 (9.29)	25.50 [20.75, 32.25]	0.689
Alcohol Drugs Number Treat (mean (SD))	4.81 (4.39)	4.00 [2.00, 6.00]	5.04 (5.18)	4.00 [2.00, 7.00]	0.926
Alcohol Drugs Detoxification (mean (SD))	4.19 (4.00)	3.00 [1.00, 5.00]	4.18 (4.27)	3.00 [1.00, 5.00]	0.823

Table 2. Differences between groups after correcting the p-value.

	PD -		PD +		p-value
SCID 5					
Alcohol Use Disorder = f (%)	43 (33.3)		45 (40.2)		0.334
Nicotine Use Disorder = f (%)	55 (42.6)		57 (50.9)		0.249
Cannabis Use Disorder = f (%)	45 (34.9)		44 (39.3)		0.567
Cocaine Use Disorder = f (%)	45 (34.9)		43 (38.4)		0.667
Crack Use Disorder = f (%)	80 (62.0)		78 (69.6)		0.268
Trauma Related Disorder = f (%)	12 (9.3)		14 (12.5)		0.555
Obs Comp Disorder = f (%)	12 (9.3)		4 (3.6)		0.128
Any Anxiety Disorder = f (%)	24 (18.6)		24 (21.4)		0.700
Psychotic Disorder = f (%)	20 (15.5)		18 (16.1)		1.000
Depressive Disorder = f (%)	37 (28.7)		27 (24.1)		0.512
Bipolar Disorder = f (%)	13 (10.1)		13 (11.6)		0.862
SCID II					
ClusterA = f (%)	0 (0)		39 (34.8)		<0.001
ClusterB = f (%)	0 (0)		70 (62.5)		<0.001
ClusterC = f (%)	0 (0)		44 (39.3)		<0.001
Avoidant = f (%)	0 (0)		10 (8.9)		0.002
Dependent = f (%)	0 (0)		7 (6.2)		0.013
Obsessive Compulsive = f (%)	0 (0)		17 (15.2)		<0.001
Passive Agressive = f (%)	0 (0)		8 (7.1)		0.006
Depressive = f (%)	0 (0)		14 (12.5)		<0.001
Paranoid = f (%)	0 (0)		36 (32.1)		<0.001
Schizotypal = f (%)	0 (0)		1 (0.9)		0.944
Schizoid = f (%)	0 (0)		4 (3.6)		0.097
Histrionic = f (%)	0 (0)		15 (13.4)		<0.001
Narcissist = f (%)	0 (0)		3 (2.7)		0.198
Borderline = f (%)	0 (0)		45 (40.2)		<0.001
Antisocial = f (%)	0 (0)		31 (27.7)		<0.001
Sum (mean (SD))	0 (0)		1.71 (0.98)		<0.001
Any Personality Disorder = f (%)	0 (0)		112 (100.0)		<0.001
CSSA					
First week total score (mean (SD))	36.11 (15.52)	42.88 (16.32)	34.00 [24.00, 45.00]	44.00 [32.00, 54.00]	0.001
Final week total score (mean (SD))	27.19 (15.70)	33.40 (17.82)	25.00 [15.00, 36.00]	30.00 [20.00, 45.25]	0.007
CTQ					
Sexual Abuse (mean (SD))	7.02 (4.13)	5.00 [5.00, 7.00]	7.88 (4.52)	5.00 [5.00, 9.00]	0.080
Emotional Abuse* (mean (SD))	9.60 (5.00)	8.00 [5.00, 12.00]	12.80 (5.97)	11.50 [7.00, 17.25]	<0.001
Emotional Neglect (mean (SD))	10.43 (5.82)	9.0 [5.00, 15.00]	11.15 (5.90)	10.00 [5.00, 15.00]	0.312
Physical Abuse (mean (SD))	8.94 (5.27)	7.00 [5.00, 10.00]	10.05 (5.36)	7.50 [6.00, 13.25]	0.028
Physical Neglect (mean (SD))	8.02 (3.88)	6.00 [5.00, 10.00]	9.45 (4.52)	9.00 [5.00, 13.00]	0.008
Sexual Abuse hard = f (%)	10 (7.8)	10 (7.8)	16 (14.3)	16 (14.3)	0.155
Emotional Abuse hard* = f (%)	17 (13.2)	17 (13.2)	42 (37.5)	42 (37.5)	<0.001
Emotional Neglect hard = f (%)	19 (14.7)	19 (14.7)	17 (15.2)	17 (15.2)	1.000
Physical Abuse hard = f (%)	24 (18.6)	24 (18.6)	32 (28.6)	32 (28.6)	0.094
Physical Neglect hard = f (%)	19 (14.7)	19 (14.7)	30 (26.8)	30 (26.8)	0.031
Total CTQ (mean (SD))	44.01 (18.83)	38.00 [31.00, 52.00]	51.33 (20.53)	45.50 [35.00, 63.25]	0.001

Tabela 3. Descrição e diferenças entre mulheres com transtorno de personalidade e com *cluster* A, B e C.

	NONE			CLUSTER A			CLUSTER B			CLUSTER C			Kruskal-Wallis / Chi-square P- value
	mean (SD)	median [IQR]	mean (SD)	median [IQR]	mean (SD)	median [IQR]							
SCID II													
ClusterA = Y (%)	0 (0)	-	17 (100.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	<0.001
ClusterB = Y (%)	0 (0)	-	0 (0.0)	-	43 (100.0)	-	43 (100.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	<0.001
ClusterC = Y (%)	0 (0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	17 (100.0)	-	17 (100.0)	-	<0.001
ASI Scores													
Drugs (mean (SD))	51.48 (3.76)	51.00 [50.00, 53.00]	50.59 (6.00)	51.00 [49.00, 53.00]	53.84 (4.56)	52.00 [51.00, 56.00]	53.06 (2.86)	53.00 [52.00, 55.00]	0.013				
Family Child (mean (SD))	56.09 (10.06)	48.00 [48.00, 66.00]	57.59 (9.86)	60.00 [48.00, 66.00]	54.23 (9.68)	48.00 [48.00, 60.00]	53.82 (9.40)	48.00 [48.00, 64.00]	0.460				
Alcohol (mean (SD))	50.05 (5.59)	50.00 [44.00, 56.00]	49.59 (5.92)	51.00 [43.00, 56.00]	50.58 (5.94)	54.00 [44.50, 56.00]	53.29 (4.65)	56.00 [51.00, 56.00]	0.052				
Psychiatric (mean (SD))	49.28 (5.60)	50.00 [45.00, 53.00]	47.76 (5.82)	45.00 [44.00, 52.00]	50.30 (5.57)	51.00 [47.00, 54.00]	54.47 (5.78)	54.00 [52.00, 59.00]	0.003				
Medical (mean (SD))	46.63 (4.93)	45.00 [43.00, 50.00]	46.88 (4.87)	46.00 [45.00, 49.00]	44.47 (3.52)	43.00 [42.50, 46.00]	46.35 (4.60)	46.00 [45.00, 48.00]	0.094				
Legal (mean (SD))	48.85 (5.35)	46.00 [46.00, 46.00]	48.94 (4.70)	46.00 [46.00, 56.00]	50.26 (5.40)	46.00 [46.00, 56.00]	49.71 (5.22)	46.00 [46.00, 56.00]	0.349				
Employment (mean (SD))	39.41 (3.12)	40.00 [38.00, 42.00]	38.94 (2.66)	38.00 [36.00, 42.00]	40.12 (2.37)	40.00 [39.50, 42.00]	39.59 (3.10)	40.00 [38.00, 42.00]	0.288				
Family Social Support (mean (SD))	69.48 (10.50)	73.00 [73.00, 73.00]	67.76 (13.22)	73.00 [73.00, 73.00]	66.79 (14.11)	73.00 [73.00, 73.00]	66.47 (13.74)	73.00 [73.00, 73.00]	0.586				
Family Social Problem (mean (SD))	57.73 (13.88)	56.00 [46.00, 70.00]	57.71 (15.79)	57.00 [44.00, 74.00]	63.37 (14.80)	70.00 [52.00, 78.00]	67.12 (14.25)	74.00 [64.00, 78.00]	0.019				
CSSA													
First week total score (mean (SD))	35.84 (15.76)	34.00 [24.00, 45.00]	36.29 (17.21)	38.00 [23.00, 52.00]	44.88 (14.70)	47.00 [36.00, 55.00]	38.00 (16.05)	44.00 [28.00, 48.00]	0.008				
Final week total score (mean (SD))	27.07 (15.70)	24.50 [15.00, 35.75]	26.71 (15.15)	25.00 [14.00, 41.00]	37.63 (19.85)	33.00 [23.50, 52.50]	28.65 (15.35)	25.00 [14.00, 42.00]	0.018				
Total CTQ (mean (SD))	43.91 (18.79)	37.50 [31.00, 51.75]	53.71 (23.72)	47.00 [36.00, 62.00]	44.35 (16.11)	39.00 [33.50, 55.00]	47.59 (17.91)	42.00 [33.00, 60.00]	0.238				

Seção Empírica

Figura 3. Rede de Correlação parcial regularizada (n= 241). Estrutura da rede de sintomas de abstinência no início e no final da desintoxicação, estresse no início da vida e gravidade da dependência em mulheres usuárias de crack em programa de internação para desintoxicação com diagnóstico de transtorno de personalidade (1) Eixo II, (2) Clusters A, B, e C.

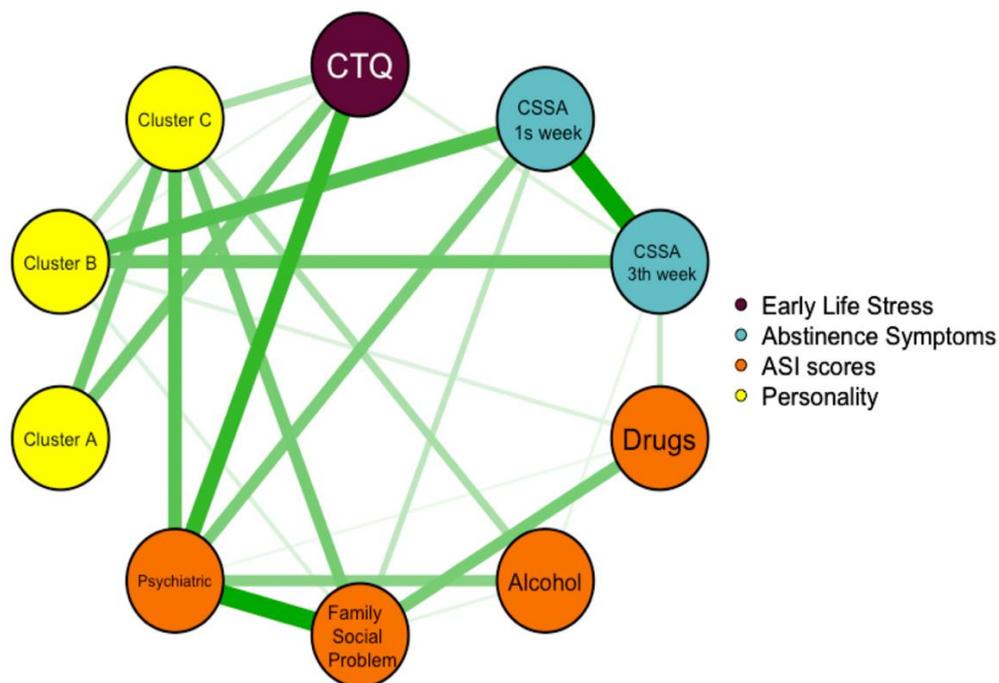
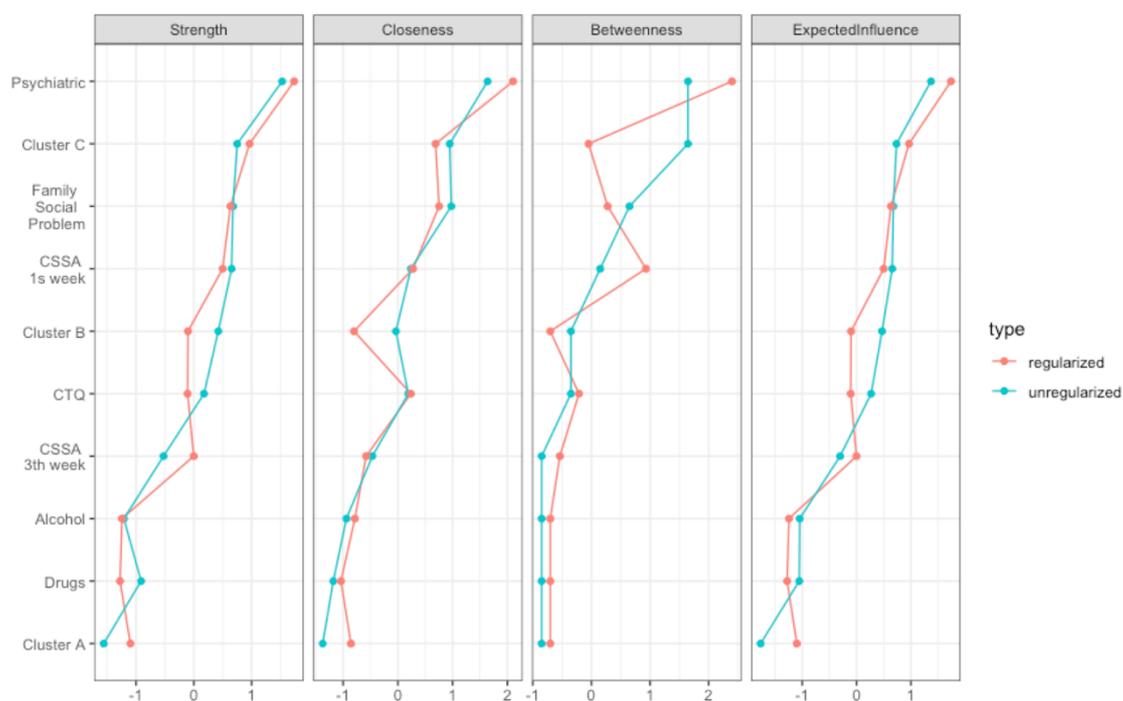


Figura 4. Centralidade de influência esperada.



Na análise preditiva, o aumento do tempo, quanto mais próximo do 21º dia, diminuiu 8,91 pontos na escala de gravidade da abstinência, o que explica 36% da variabilidade da CSSA e ter algum TP aumenta a CSSA em 6 pontos (Tabela 4). O Tempo mantém a queda do CSSA de 8,91 pontos ao incluir as principais pontuações do ASI que foram identificadas na rede. Nesse caso, ter algum TP aumenta em 5 pontos e as pontuações do ASI somadas aumentam 1 ponto em gravidade ao final da desintoxicação. À medida que alguns TP aumentam, verificamos cada *cluster* separadamente. O tempo reduz 8,37 pontos, enquanto o *cluster* B aumenta 9 pontos no CSSA final. Quando analisamos os *clusters* A, B e C, e incluímos os principais escores do ASI que foram identificados na rede (Tabela 5), a significância do tempo (-8,37) e do *cluster* B (7,79) permanece.

Seção Empírica

Tabela 4. Preditores de gravidade da Abstinência: tempo de abstinência e ter algum transtorno de personalidade.

<i>Predictors</i>	CSSA		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	36.11	20.53 – 51.69	<0.001
SCIDII AnyDisorder	6.77	2.63 – 10.91	0.001
Time	-8.91	-30.84 – 13.01	0.425
SCIDII AnyDisorder * Time	-0.56	-5.51 – 4.39	0.825
Random Effects			
σ^2	190.14		
τ_{00} ID_continua.int	75.94		
τ_{00} Time	60.79		
ICC	0.42		
N ID_continua.int	241		
N Time	2		
Observations	482		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.088 / 0.470		

Tabela 5. Preditores de gravidade da abstinência: tempo de abstinência, escores da ASI-6 (Drogas, álcool, problemas sóciofamiliar e psiquiátrico) e Clusters A, B e C.

<i>Predictors</i>	CSSA		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	-7.20	-36.16 – 21.75	0.625
SCIDII ClusterA	2.84	-2.93 – 8.60	0.334
Time	-8.37	-21.86 – 5.11	0.223
SCIDII ClusterB	7.79	3.22 – 12.35	0.001
SCIDII ClusterC	0.47	-5.16 – 6.10	0.869
T CTQ	0.07	-0.02 – 0.15	0.126
ASI Drugs	0.34	-0.07 – 0.75	0.103
ASI Alcohol	0.18	-0.11 – 0.48	0.220
ASI FamilySocialProblem	0.01	-0.11 – 0.14	0.809
ASI Psychiatric	0.25	-0.06 – 0.56	0.108
SCIDII ClusterA * Time	-2.16	-9.06 – 4.74	0.539
Time * SCIDII ClusterB	0.81	-4.72 – 6.34	0.773
Time * SCIDII ClusterC	-3.76	-10.40 – 2.89	0.267
Random Effects			
σ^2	190.17		
τ_{00} ID_continua.int	62.21		
τ_{00} Time	22.24		
ICC	0.31		
N ID_continua.int	241		
N Time	2		
Observations	482		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.156 / 0.415		

3. Discussão

Os pontos fortes do estudo são avaliar mulheres com dupla patologia (TUC com TP), ter dados longitudinais sobre o período de desintoxicação, procurar variáveis que influenciam esse período e verificar se a personalidade prediz algum resultado no processo de desintoxicação. Esses pontos possibilitaram conhecer mais sobre essas mulheres e estimularam a busca por inferências causais para aprimorar um modelo preditivo. O ponto fraco do estudo é o pequeno número de participantes (241). A limitação é menor quando a análise compara ter ou não ter TP. Pequenas amostras permaneceram em cada grupo na subdivisão das 112 mulheres TUC com TP. No entanto, é um dos poucos estudos que avalia esta dupla patologia em mulheres usuárias de crack, com diferentes *clusters* associados às forças acima mencionadas, o que pode compensar de alguma forma esta limitação.

As mulheres com TUC com e sem TP foram homogêneas quanto aos descritores demográficos, início do uso de substâncias, tempo de uso, tipo de substância e diagnósticos psiquiátricos (objetivo 1). Essa semelhança reforça os resultados encontrados, que serão discutidos a seguir. Além disso, foram exploradas as características dos sintomas de abstinência no início e no final da desintoxicação, o estresse precoce e a gravidade da dependência em um programa de internação para desintoxicação de mulheres usuárias de cocaína com transtornos diagnósticos dos *clusters* A, B, C e a rede de análise. Esta análise mostrou que a maioria das variáveis estão intercorrelacionadas (objetivo 2). As arestas da rede RPC com maior magnitude de associação foram sintomas de abstinência no início do tratamento com sintomas de abstinência no final do tratamento. Uma diferença significativa entre o TUC sem TP e o TUC com TP foi a variável abuso emocional do CTQ, tanto a pontuação em si quanto o nível “hard”. Na avaliação dos índices de centralidade desta rede, o índice psiquiátrico e o *cluster* C foram as variáveis com maior influência esperada. O TP é uma variável significativa e correlacionada no tratamento de mulheres com TUC, mas ter TP não prevê um pior resultado após um período de desintoxicação de 21 dias (objetivo 3). Porém, quando analisamos cada *cluster* e as demais variáveis do ASI e CTQ total, o tempo mostra que ele é importante na redução da gravidade da abstinência em 8,37 pontos. Em comparação, o *cluster* B aumenta 7,79 pontos na CSSA final (Tabela 5), pelo que as mulheres TUC com *cluster* B têm uma resposta pior ao tratamento de desintoxicação do que aquelas sem TP ou aquelas com *cluster* A ou C.

No presente estudo, optamos por uma sequência de métodos que nos permitisse correlacionar os dados obtidos durante o tratamento de desintoxicação em ambiente protegido. O acompanhamento da amostra, do início ao fim da desintoxicação, possibilitou lidar com possíveis artefatos clínicos e metodológicos (Trull et al., 2018). Durante a intoxicação por substâncias e no início do período de desintoxicação, os sintomas podem ser semelhantes aos de um TP. Porém, com o acompanhamento, temos redução dos sinais e sintomas de intoxicação e abstinência de substâncias. Para eliminar esse viés de confusão, SCID II e SCID 5 foram aplicados após desintoxicação aguda da substância (3 semanas). Para avaliarmos a influência causal de uma terceira variável na coocorrência de TP e TUC (Trull et al., 2018), utilizamos a comparação com o grupo sem TP, variáveis do ASI, CTQ total, rede e índices de centralidade.

O estudo qualitativo realizado com uma amostra de mulheres TUC (Tractenberg et al., 2022) mostrou que o uso de crack é uma experiência individual. O uso inicial está associado a uma sensação de prazer e desconexão do mundo exterior. A continuidade do uso ocorre como estratégia de enfrentamento para lidar com pensamentos, emoções e experiências negativas e, posteriormente, para lidar com a síndrome de abstinência. Esta descrição pode justificar parcialmente a homogeneidade encontrada neste estudo. O uso do crack parece estar mais ligado à experiência com o uso e aos efeitos da substância do que às características de personalidade. Tendo constatado que os grupos com TP e sem TP não diferem, o foco recaiu sobre as 112 mulheres TUC com TP (46,5%). Considerando que existem poucos estudos com uma amostra tão específica e apesar do tamanho da amostra, foi realizada a avaliação por distúrbios. Em ordem de prevalência, encontramos transtorno borderline (18,7%), paranóide (14,9%) e antissocial (12,9%). Resultado semelhante ao encontrado em estudo com adolescentes em instituição penal, de ambos os sexos, que não diferiu na prevalência de traços antissociais, borderline e paranóide positivamente correlacionados com TUS (Habersaat et al., 2018). Nos homens TUS, o TP comumente relacionado é anti-social, narcisista e esquizóide, enquanto nas mulheres TUS foi TP paranóico, limítrofe, histriônico, esquivo e dependente (Seivewright & Daly, 1997; Trull, Jahng, Tomko, Wood, & Sher, 2010). Em nossa amostra, o transtorno antissocial foi o terceiro mais prevalente, algo incomum em estudos realizados com mulheres. Schulz e colaboradores, mostraram que a relação entre o abuso de drogas e a faceta do comportamento antissocial, em particular, quando presente, parece ser mais forte nas mulheres do que nos homens, pois são os traços interpessoais e afetivos centrais da psicopatia (Schulz et al., 2016). Também parece ser um factor de proteção modesto nas mulheres em

termos de adiamento do primeiro consumo de substâncias ilícitas. Neste estudo não encontramos diferença entre mulheres com TP ou sem TP quanto ao início do uso de drogas em geral ou especificamente de crack.

Consideramos que nesta amostra de mulheres com TUC, quase metade delas apresenta algum tipo de TP. Os TP têm um padrão de experiência interna e comportamento que afeta pelo menos duas das seguintes áreas: cognição, afeto, funcionamento interpessoal ou controle de impulsos. Ressalta-se que, em mulheres TUC com TP durante o período de desintoxicação, os sintomas característicos da TP mais prevalentes (por exemplo, instabilidade e desregulação emocional, desconfiança, manipulação, falta de respeito e responsabilidade) estarão associados às condições clínicas e psiquiátricas. O que poderia ser um dos fatores que aumentam a correlação com a CSSA total. Na rede realizada, um dos nós com forte magnitude de associação foi do *cluster B* com CSSA inicial e final.

O teste de Spearman permitiu explorar todas as variáveis de personalidade subdivididas por *cluster* (A, B, C) e suas correlações com o ASI e com o CSSA total. Utilizando o conhecimento clínico reforçado pela ampla evidência científica sobre a relevância do período de desintoxicação, observamos que houve um coeficiente de correlação positivo entre o *cluster A, B, C* com a gravidade da síndrome de abstinência (CSSA total) e os índices ASI (psiquiátrico, jurídico, médico, emprego, problema sociofamiliar, apoio sociofamiliar, álcool, drogas e família na infância). Correlação negativa entre o índice médico e o índice de medicamentos e entre o apoio sociofamiliar e os problemas sociofamiliares. O diagnóstico do *cluster C* está associado ao menor uso de cocaína e menor prevalência de TUC (González et al., 2019). Uma explicação pode ser a razão pela qual características como alta emotividade/extroversão positiva, controle/contenção e baixa emotividade/neuroticismo negativo estão associadas a uma menor probabilidade de uso de substâncias (Belcher, Volkow, Moeller, & Ferré, 2014) ou a uma predominância de sintomas externalizantes sobre internalizantes de personalidade. As pessoas com características do *cluster C* são ansiosas, apreensivas e medrosas, no contexto de controle/restrrição, com predomínio de sintomas internalizantes que não atuam como fatores de proteção, mas sim, impedindo o uso de cocaína *per se*. Podemos pensar que 16,2% da amostra de mulheres TUC possui o *cluster C* e tem forte correlação com o *cluster A*, mas C e A não têm correlação com o *cluster B*.

Além disso, podemos destacar que o estresse no início da vida medido pela pontuação total do CTQ se correlaciona principalmente com os *clusters* A e C, mas não se correlaciona fortemente com o *cluster* B. Mulheres com TUC com estresse no início da vida são mais vulneráveis a transtornos mentais devido à complexa interação de eventos celulares, moleculares e biológicos (Levandowski et al., 2016). Essa interação complexa impacta os sistemas imunológico (Levandowski et al., 2014) e neurotrófico (Viola, Tractenberg, Levandowski, et al., 2014). Resultando em expressões comportamentais (Francke et al., 2013). As características de personalidade dos *clusters* como a excentricidade de A, a emotividade impulsiva e dramática de B, a apreensão ansiosa de C associada à variabilidade intra e interindividual do TUC podem ser uma possível explicação para a baixa resiliência de A e C diante de eventos estressantes. Provavelmente, as mulheres TUC, com TP *cluster* B, com expressão fenotípica limítrofe, desenvolvam estratégias mais eficazes para lidar com o estresse precoce.

Curiosamente, a rede revelou, como esperado, que a maioria das nossas variáveis estão intercorrelacionadas. Ao observarmos os índices do ASI, observamos que a gravidade da droga se correlaciona com os índices de gravidade familiar/social, que por sua vez, se correlaciona com o índice de gravidade do álcool. O uso de álcool é prevalente entre as mulheres TUC, com início do uso entre 15 e 16 anos, anterior ao início das drogas ilícitas, e o uso permanece paralelo ao uso dessas drogas. O desenvolvimento do TUA pelas mulheres da nossa amostra afeta gravemente o ambiente familiar e repercute no ambiente onde vivem, sendo intensificado pelo TUC e pelas características de personalidade da usuária. Neste contexto, devemos enfatizar o papel sociofamiliar da mulher no Brasil e o estigma da mulher TUC. Descobrimos que os índices de gravidade do álcool e das drogas não são aspectos centrais da rede, o que pode ser inferido como uma sugestão de que as dependências de álcool e drogas fazem parte de um sistema. Este dado cria uma dissonância sobre a instituição do grau de dependência agravando a probabilidade de uma desintoxicação. Esta ideia, se replicada em estudos futuros, poderá completar um paradigma. A descoberta surpreendente deste estudo foi que os nós mais influentes foram o índice de gravidade psiquiátrica, seguido pelos transtornos do *cluster* C. Estas são as variáveis com maior influência, pois têm maior capacidade de alterar a estrutura da rede para alterar as correlações. Sugerindo que essas características individuais poderiam ser alvos importantes para a redução do sofrimento geral e dos sintomas de abstinência ao final do tratamento de desintoxicação. E assim, orientar o desenvolvimento de

abordagens terapêuticas focadas na gravidade dos quadros psiquiátricos e nas personalidades do *cluster C*, que, apesar de serem menos prevalentes no TUC, são diferenciais.

O tratamento das mulheres TUC ainda é muito incipiente, principalmente a relação entre desintoxicação, manutenção e recaídas, devido à causalidade multifatorial das dependências. Assim, variáveis preditivas de desfechos nas diferentes fases do tratamento são importantes. Com base nos achados das variáveis correlacionadas e na magnitude dessas correlações demonstradas na rede durante o período de desintoxicação, os autores demonstraram que, apesar do tempo ser um preditor da diminuição da gravidade da abstinência, o *cluster B* prevê um pior resultado ao final de 3 semanas de desintoxicação. Assim como ter o *cluster B* prediz maior gravidade da abstinência no início do tratamento. Embora esta descoberta não seja a solução para a complexa questão da resposta ao tratamento, é mais um factor não resolvido que justifica porque os tratamentos devem ter em conta as especificidades. Um estudo com o mesmo desenho, com amostra maior e acompanhamento pós alta, poderá avaliar a relação do *cluster B* com as demais fases do tratamento.

Não foi foco deste trabalho definir o diagnóstico primário nem estabelecer uma associação temporal entre TP e TUC. No cuidado de doentes TUC com TP em tratamento de desintoxicação, etologia (TUC ou TP) é menos relevante que o impacto da co-ocorrência dessas doenças. Preferimos pensar em um sistema complexo, dinâmico e multicomponente com bases intervenientes. Existem muitas variáveis que interagem sugerindo que as características individuais podem ser alvos importantes para reduzir o sofrimento geral e os sintomas de abstinência no final do tratamento de desintoxicação.

4. Conclusão

Na área dos transtornos aditivos, historicamente, temos uma defasagem nos estudos com mulheres. Isso não significa que as mulheres não tenham problemas com adições. O crescimento e a gravidade do consumo de substâncias entre as mulheres, com o aumento da procura de tratamento, que bate à porta das comunidades, sociais e científicas, parece obrigar a academia a quebrar paradigmas. Faltam pesquisas focadas nas especificidades do sexo e do gênero feminino. Este estudo mostrou que variáveis demográficas, pessoais e relacionadas à dependência afetam o período de desintoxicação de 21 dias. Precisamos aproveitar o conhecimento científico e desenvolver terapias mais eficazes para esta população.

Interconexão entre Pré-Estudo, estudo 1 e estudo 2:

No pré-estudo encontramos fatores preditivos de maior gravidade da abstinência ao final do tratamento de desintoxicação de mulheres com TUC. No estudo 1 vimos que ter TUC com TP (patologia dual), em tratamento de desintoxicação, a etiologia (TUC ou TP) é menos relevante do que o impacto da co-ocorrência dessas doenças e, quando a análise é feita por *clusters*, mulheres com TUC com *cluster B* tem mais sintomas de abstinência ao final do tratamento e assim, pior resposta ao tratamento de desintoxificação. Entendemos os fatores preditivos e o envolvimento da personalidade no tratamento de mulheres com TUC, mas suspeitávamos, desde o pré estudo, de algo mais. Então, resolvemos voltar à frase “*Portanto, a pontuação de problemas relacionados a drogas mostra uma visão abrangente da gravidade do transtorno por uso de substâncias, destacando o padrão de uso de poli-substâncias e a motivação subjetiva para a abstinência de drogas*”. Será que ter TUC e ser uma poli usuária de drogas impacta no tratamento de desintoxicação? Assim chegamos ao estudo 2.

3.2.3 Estudo 2: Impacto de eventos adversos de vida nos padrões de poliuso de drogas e comorbidade com transtornos por uso de substâncias em indivíduos com transtorno por uso de cocaína.**Resumo**

Embora o poliuso de drogas (PD) esteja associado a resultados clínicos mais adversos entre indivíduos com transtorno por uso de cocaína (TUC), pouco se sabe sobre os eventos de vida que podem aumentar o risco de PD. Nosso objetivo foi investigar potenciais fatores de risco de diversas naturezas, incluindo experiências psicossociais, clínicas e adversas, para PD entre pacientes com TUC. Definimos PD como tendo transtornos por uso de múltiplas substâncias, além da dependência primária de cocaína. Este estudo transversal incluiu 502 participantes (251 mulheres e 251 homens) com diagnóstico de TUC como condição psiquiátrica primária. Utilizamos a Entrevista Clínica Estruturada do DSM-V para diagnóstico, estimativa de eventos de vida por meio do Índice de Gravidade de Dependência e do Questionário de Trauma Infantil. Em contraste com os pacientes com TUC mas sem PD (NPD, n=162), o grupo com PD (n=340) relatou encarceramentos mais frequentes, maior prevalência de sintomas depressivos ao longo da vida, mais separações dos seus parceiros e uma história envolvendo uma maior prevalência de abuso físico e negligência na infância. Entre os 25 eventos de vida investigados, um modelo linear generalizado *stepwise* indicou mais sintomas

depressivos ao longo da vida e relatos de abuso físico na infância e negligência física na infância. A prevalência desses eventos foi maior entre as mulheres do que entre os homens. A análise confirmatória corrobora achados anteriores sugerindo efeito positivo e significativo apenas para história de depressão e negligência física na infância, mesmo considerando todas as correlações entre os preditores. As estratégias de tratamento para pacientes com transtorno por uso de cocaína concomitante a outros transtornos por uso de substâncias devem enfatizar o potencial impacto prejudicial de uma história marcada por experiências de depressão e negligência física durante a infância.

Palavras-chave

Mulheres; Transtorno por uso de cocaína; Poliuso de drogas; Eventos de vida: Depressão; Negligência física.

Introdução

De 2010 a 2020, o número global estimado de consumidores de drogas aumentou significativos 26%, de acordo com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC, 2022). Embora a investigação sobre os fatores de risco para o consumo problemático de drogas e o potencial desenvolvimento de perturbações por consumo de substâncias seja extensa, muitas vezes restringe o seu foco a uma droga específica (Crummy, O'Neal, Baskin, & Ferguson, 2020). No entanto, é crucial ampliar a nossa perspectiva ao estudar os transtornos por uso de drogas, considerando o profundo impacto do uso simultâneo ou concomitante de múltiplas substâncias. Esta abordagem deve ter em conta as características únicas e os padrões de consumo associados a cada droga, ao mesmo tempo que tem em conta os fatores que influenciam os comportamentos de consumo de múltiplas substâncias (Bonfiglio, Portoghese, Renati, Mascia, & Penna, 2022; EMCDDA, 2021).

O poliuso de drogas (PD) pode aumentar significativamente o processo de dependência. Os indivíduos que praticam PD estão expostos a uma multiplicidade de desafios, incluindo os efeitos combinados de cada substância única, as complexas interações medicamentosas e as múltiplas consequências biológicas, emocionais e sociais resultantes deste padrão complexo de consumo de substâncias (EMCDDA, 2021). Extensas evidências sugerem que indivíduos com um transtorno por uso de substâncias ligado a uma determinada droga, quando também

envolvidos em PD, experimentam uma maior gravidade dos sintomas de abstinência (Viola et al., 2020), aumento do desejo, respostas mais fracas ao tratamento de desintoxicação (Viola et al., 2014), dificuldades em manter a abstinência e redução da adesão ao tratamento (John et al., 2001; Wang et al., 2017). Além disso, a PD está associada a um risco elevado de comorbidades com outros transtornos mentais (Mefodeva et al., 2022; Salom et al., 2016). Também conduz a um aumento da probabilidade de envolvimento em comportamentos de risco para a saúde (EMCDDA, 2021; Sharma et al., 2019), bem como prejuízos das funções cognitivas (Toledo-Fernández et al., 2020). A PD também está associada a uma maior incidência de overdoses não fatais ou mesmo resultados fatais (Figgatt et al., 2021; Gjersing & Bretteville-Jensen, 2018).

Fatores individuais, como comorbidades de saúde mental e experiências de vida, como exposição ao estresse e trauma, podem impactar significativamente a probabilidade de um indivíduo desenvolver um transtorno por uso de substâncias (Andersen & Teicher, 2009; Santo et al., 2021; Schwartz et al., 2022). No entanto, o impacto dos fatores associados às trajetórias de vida tem sido relativamente pouco explorado no que diz respeito ao risco de um indivíduo apresentar transtornos por uso de múltiplas substâncias relacionados a drogas distintas. Portanto, o presente estudo teve como objetivo investigar diferenças na prevalência de fatores psicossociais, eventos de vida adversos e características clínicas entre pacientes com transtorno por uso de cocaína (TUC) com e sem PD, aqui definidos como pacientes com transtornos por uso de múltiplas substâncias, além do problema principal da dependência de cocaína. Além disso, o estudo teve como objetivo elucidar fatores-chave para identificar pacientes com TUC e PD, e desenvolver uma análise confirmatória para compreender como a interrelação destes fatores influenciam o PD. Este estudo também levou em consideração diferenças importantes nas trajetórias clínicas e de vida entre homens e mulheres com TUC (Rebelatto et al., 2022; Sanvicente-Vieira et al., 2019) e, portanto, ambos os sexos foram investigados.

Método

O fluxograma do desenvolvimento deste estudo (Figura 1), apresentamos ao final desta sessão metodológica.

Participantes

Este estudo transversal incluiu 502 participantes (251 mulheres e 251 homens) que foram diagnosticados com TUC como condição psiquiátrica primária. Suas idades variaram de

17 a 62 anos. Esses indivíduos relataram que seu método predominante de consumo de cocaína era fumado, geralmente na forma de pedras de crack. Os participantes do estudo foram recrutados por conveniência em unidades de tratamento hospitalar e ambulatorial especializadas no tratamento de transtornos por uso de substâncias, fornecidas pelo sistema público de saúde de Porto Alegre, Brasil e cidades próximas. Pacientes com sinais e sintomas psicóticos agudos, comprometimento cognitivo significativo ou distúrbios metabólicos clínicos (por meio de avaliação sorológica) não foram elegíveis para o estudo. O recrutamento foi realizado na primeira semana após a inscrição no tratamento. O Comitê de Ética das instituições inscritas aprovou o protocolo de pesquisa e os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsinque.

Medidas

O diagnóstico de TUC e outros transtornos por uso de substâncias relacionados ao consumo de cannabis, tabaco, álcool, anfetaminas, opióides, alucinógenos, inalantes e sedativos foi realizado por meio da Entrevista Clínica Estruturada para DSM-5 (SCID-5) (APA, 2013). Além disso, todos os participantes responderam ao Addiction Severity Index (ASI-6) (Kessler et al., 2012), uma entrevista semiestruturada para avaliar a gravidade da dependência de álcool e outras drogas, bem como fornece uma avaliação de aspectos psicossociais e características clínicas em nove áreas: médica, trabalhista, jurídica, familiar/social, psiquiátrica, eventos na infância, exposição à violência e trauma, uso de álcool e drogas. Além disso, a versão brasileira do Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Grassi-Oliveira et al., 2006), um questionário retrospectivo de autorrelato de 28 itens, foi utilizada para avaliar o histórico de abuso e negligência infantil. Os instrumentos e questionários foram preenchidos por psicólogos e psiquiatras treinados na segunda semana do tratamento de desintoxicação.

Estratégia de agrupamento

Definimos pacientes com TUC e PD como aqueles participantes que atendem aos critérios para três ou mais transtornos por uso de substâncias concomitantes ao TUC. Por exemplo, isso abrangeu indivíduos com TUC, juntamente com transtorno por uso de álcool, transtorno por uso de cannabis e transtorno por uso de tabaco. Essa categorização ajustou-se a aproximadamente 68% da amostra, composta por 340 participantes. Por outro lado, os participantes que preencheram os critérios para menos de três transtornos concomitantes por uso de substâncias, além do TUC, foram categorizados como não-PD (NPD). É importante

ressaltar que a confirmação dos diagnósticos de transtorno por uso de substâncias, conforme determinado pela Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-5 (SCID-5), baseou-se na avaliação das variáveis ASI-6, especificamente “uso nos últimos 30 dias” e “anos de uso regular”. Para serem classificados como não dependentes de uma substância específica, os participantes não deveriam ter recebido um diagnóstico baseado no SCID-5, não deveriam ter usado a substância nos últimos 30 dias e não deveriam ter relatado uso regular no passado.

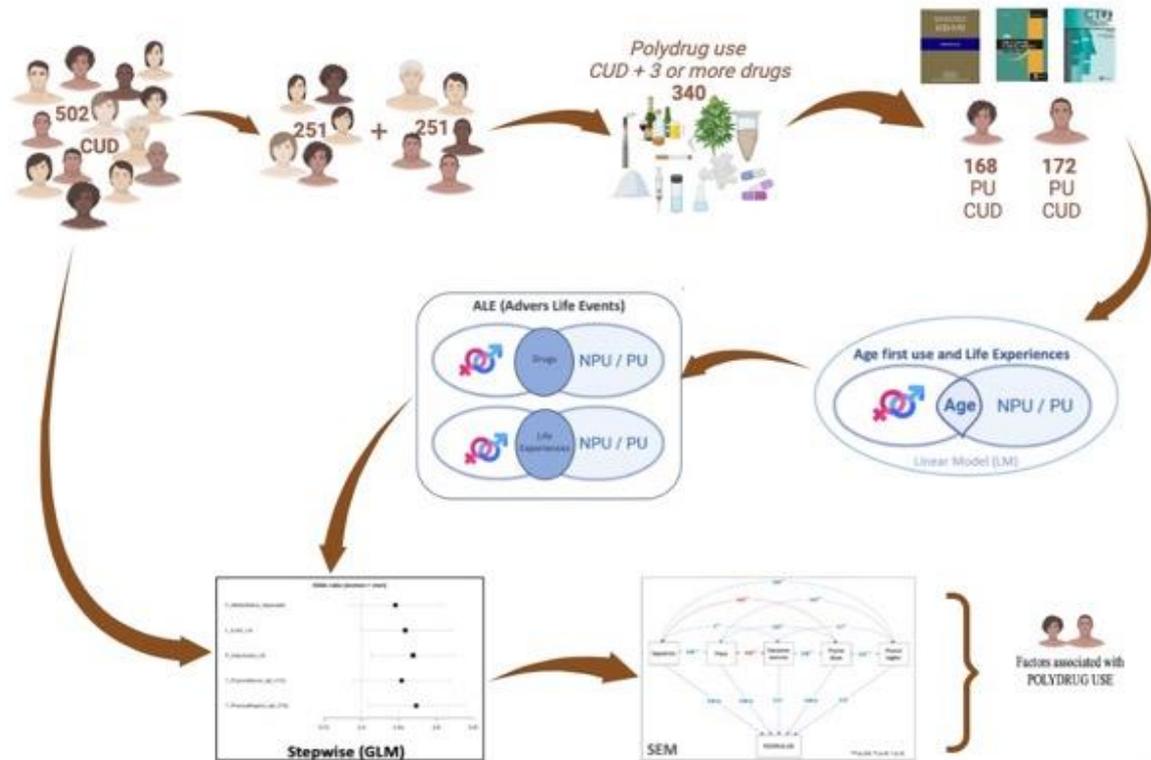
Variáveis estudadas

Vinte e cinco variáveis relacionadas a eventos de vida adversos foram analisadas e classificadas em três grupos. As variáveis: morador de rua, mora com alguém com problema com álcool ou drogas, divorciado, separado, preso e encarcerado compuseram o aglomerado de acontecimentos de vida. O conjunto de sintomas psiquiátricos de vida incluiu as variáveis agressão, ansiedade, depressão, alucinações induzidas por drogas, alucinações não induzidas por drogas, impulsividade, problemas de sono e pensamento e tentativa de suicídio. No *cluster* violência e trauma, as variáveis foram risco de morte, negligência emocional, abuso emocional, abuso físico, negligência física, agressões físicas conhecidas, estupro, abuso sexual, crime violento e testemunha de violência extrema.

Análise dos dados

Para cada um dos 25 eventos específicos, conduzimos modelos lineares generalizados independentes para avaliar a sua presença ou ausência como medidas de resultados. Esses modelos consideraram a classificação do grupo (NPD e PD), o gênero (masculino e feminino) e seu efeito de interação como preditores. Posteriormente, identificamos eventos que apresentaram efeitos de grupo ou efeitos de interação significativos (grupo:sexo). Em seguida, selecionamos esses eventos significativos e os incorporamos como variáveis independentes em um modelo linear generalizado passo a passo, usando métodos de seleção direta e reversa. Este modelo teve como objetivo prever a classificação de indivíduos como PD. Vale a pena notar que os modelos lineares são frequentemente sensíveis a casos influentes e valores discrepantes. Portanto, identificamos e excluímos seis desses casos da análise, empregando gráficos de influência e distâncias de Cook. Por fim, por entendermos que nossos preditores não são totalmente independentes, utilizamos adicionalmente um modelo de equações estruturais, precisamente, análise fatorial confirmatória, para construir e testar um modelo teórico que explique a associação entre os principais preditores de PD. Para todas as análises o limite de significância estatística foi $p < 0,05$.

Figura 1. Fluxograma metodológico do estudo



Resultados

Prevalência diferencial de eventos de vida adversos

Os achados estatísticos e as prevalências de transtornos por uso de substâncias são apresentados na Tabela 1, revelando que, além do TUC, a amostra com PD apresentou altas prevalências de transtorno por uso de cannabis, transtorno por uso de álcool e transtorno por uso de nicotina (todos com prevalências superiores a 89%). Nenhuma diferença de gênero foi observada nesses achados. A maioria dos homens e mulheres que não tinham PD usavam duas substâncias além da cocaína, 70,9% e 66,3%, respectivamente.

Table 1. Prevalence of SUDs	Men		Women		Statistics		
	NPU n (%)	PU n (%)	NPU n (%)	PU n (%)	Group β^p	Gender β^p	Interaction β^p
Diagnosis of SUDs	79 (32)	172 (68)	83 (33)	168 (67)	β^p	β^p	β^p
Alcohol	25 (31.6)	157 (91.3)	28 (33.7)	151 (89.9)	3.118***	0.095	-0.259
Nicotine	59 (74.7)	165 (95.9)	67 (80.7)	164 (97.6)	2.078***	0,35	0.203
Sedatives	3 (3.8)	69 (40.1)	7 (8.4)	79 (47.0)	2.831***	0.847	-0.566
Inhalants	2 (2.5)	72 (41.9)	0 (0.0)	60 (35.7)	3.322***	-14.915	14.656
Cannabis	38 (48.1)	163 (94.8)	32 (38.6)	155 (92.3)	2.973***	-0.39	-0.028
Hallucinogens	0 (0.0)	16 (9.3)	0 (0.0)	7 (4.2)	18.289	-	-0.858
Stimulants	1 (1.3)	12 (7.0)	0 (0.0)	8 (4.8)	1.766	-15.209	14.804
Opioids	4 (5.1)	6 (3.5)	2 (2.4)	5 (3.0)	-0.389	-0.77	0.606
Crack Cocaine	79 (100.0)	172 (100.0)	83 (100.0)	168 (100.0)	-	-	-

Table legend: SUDs, substance use disorders. PU, polydrug use disorders. NPU, non-polydrug use disorders.

As prevalências de eventos de vida, sintomas psiquiátricos na vida e variáveis relacionadas à violência e exposição ao trauma estão na Tabela 2. Observamos efeitos de grupo que mostraram que o grupo PD teve maior prevalência de indivíduos relatando seu estado civil como separado e maior prevalência de indivíduos que relataram encarceramento anterior. Estas diferenças de prevalência foram particularmente visíveis entre os homens (Separados–PD = 45,9% / NPD = 31,6%; Encarcerados–PD = 51,7% / NPD = 38%), uma vez que as prevalências entre as mulheres foram ligeiramente semelhantes entre os grupos (Separados–PD = 18,5% / NPD = 20,5% ; Encarcerados–PD = 22,6% / NPD = 19,3%).

Seção Empírica

Variables	Men		Women		Statistics		
	NPU	PU	NPU	PU	Group	Gender	Interaction
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	β^p	β^p	β^p
<i>Life events</i>							
Homeless	55 (69.6)	120 (69.8)	26 (31.3)	61 (36.3)	0.007	-1.614***	0.216
Live with someone with alcohol or drug problem	23 (29.1)	42 (24.4)	30 (36.1)	60 (35.7)	-0.24	0.321	0.221
Divorced	8 (10.1)	11 (6.4)	3 (3.6)	9 (5.4)	-0.5	-1.1	0.912
Separated	25 (31.6)	79 (45.9)	17 (20.5)	31 (18.5)	0.607*	-0.586	-0.737
Arrested	46 (58.2)	115 (66.9)	22 (26.5)	64 (38.1)	0.37	-1.352***	0.165
Incarcerated	30 (38.0)	89 (51.7)	16 (19.3)	38 (22.6)	0.56*	-0.941**	-0.358
<i>Life psychiatric symptoms</i>							
Aggressivity	21 (26.6)	57 (33.1)	16 (19.3)	56 (33.3)	0.314	-0.416	0.425
Anxiety	36 (45.6)	84 (48.8)	39 (47.0)	94 (56.0)	0.131	0.057	0.229
Depressed	39 (49.4)	88 (51.2)	33 (39.8)	102 (60.7)	0.072	-0.39	0.779*
Hallucinations Induced by Drugs	37 (46.8)	83 (48.3)	20 (24.1)	55 (32.7)	0.057	-1.021**	0.37
Hallucinations Not Induced by Drugs	13 (16.5)	34 (19.8)	17 (20.5)	37 (22.0)	0.224	0.268	-0.132
Impulsivity	23 (29.1)	57 (33.1)	23 (27.7)	58 (34.5)	0.188	-0.069	0.131
Sleep Problems	30 (38.0)	58 (33.7)	30 (36.1)	60 (35.7)	-0.185	-0.078	0.166
Suicide Thought and Attempt	32 (40.5)	61 (35.5)	29 (34.9)	74 (44.0)	-0.214	-0.237	0.597
Thinking and Attention Problems	20 (25.3)	56 (32.6)	33 (39.8)	62 (36.9)	0.354	0.666	-0.474
<i>Violence and trauma</i>							
Death Risk	46 (58.2)	115 (66.9)	24 (28.9)	65 (38.7)	0.37	-1.232***	0.069
Emotional Neglect	20 (25.3)	55 (32.0)	19 (22.9)	60 (35.7)	0.327	-0.133	0.3
Emotional Abuse	25 (31.6)	75 (43.6)	22 (26.5)	80 (47.6)	0.513	-0.25	0.412
Physical Abuse	27 (34.2)	66 (38.4)	19 (22.9)	76 (45.2)	0.182	-0.559	0.842*
Physical Neglect	29 (36.7)	69 (40.1)	18 (21.7)	79 (47.0)	0.144	-0.739*	1.021*
Physically Assaulted Known	36 (45.6)	100 (58.1)	46 (55.4)	116 (69.0)	0.506	0.395	0.078
Raped	10 (12.7)	21 (12.2)	28 (33.7)	74 (44.0)	-0.041	1.256**	0.477
Sexual Abuse	12 (15.2)	20 (11.6)	21 (25.3)	62 (36.9)	-0.308	0.637	0.855
Violent Crime Beaten	31 (39.2)	80 (46.5)	18 (21.7)	59 (35.1)	0.297	-0.847*	0.373
Witness Extreme Violence	58 (73.4)	142 (82.6)	32 (38.6)	100 (59.5)	0.539	-1.482***	0.313

Table legend: β , beta coefficient. p , p-value. *, significant effect. PU, polydrug use disorders. NPU, non-polydrug use disorders.

Além disso, identificamos os efeitos de interação entre gênero e grupo para as prevalências de história de sintomas depressivos, abuso físico na infância e exposição à negligência física na infância. Especificamente, descobrimos que as mulheres classificadas como PD apresentaram maior prevalência de histórico de depressão na vida (60,7%) em comparação com as mulheres NPD (39,8%). Entretanto, essas diferenças não foram observadas entre grupos de pacientes do sexo masculino (PD = 51,2%; NPD = 49,4%) em relação à história de depressão. Em relação à exposição ao abuso físico na infância, verificamos que as mulheres classificadas como PD tiveram maior prevalência (45,2%) em comparação às mulheres com NPD (22,9%). Porém, à semelhança dos achados anteriores, essas diferenças não foram observadas entre grupos de pacientes do sexo masculino (PD = 51,2%; NPD = 49,4%) no que diz respeito à exposição ao abuso físico na infância. Além disso, no que diz respeito à exposição à negligência física na infância, as mulheres classificadas como PD tiveram maior prevalência

(47%) em comparação com as mulheres com NPD (21,7%). Mais uma vez, essas diferenças não foram observadas entre grupos de pacientes do sexo masculino (PD = 40,1%; NPD = 67,7%) em relação à exposição à negligência física na infância.

Finalmente, embora os efeitos sexuais por si só não sejam o foco principal deste estudo, eles também são relatados em ambas as tabelas. Nesse contexto, observamos diferenças de gênero na prevalência dos seguintes eventos: viver como morador de rua em algum momento da vida (maior prevalência em homens), ser preso em algum momento da vida (maior prevalência em homens), sofrer encarceramento em algum momento da vida (maior prevalência em homens), ter alucinações ao longo da vida induzidas por drogas (maior prevalência em homens), estar exposto ao risco de morte em algum momento da vida (maior prevalência em homens), sofrer negligência física (maior prevalência em mulheres), estupro (maior prevalência em mulheres) e testemunho de violência extrema (maior prevalência em homens).

Eventos adversos como preditores de PD

Considerando os cinco eventos citados com efeitos de grupo ou interação, estes foram incluídos em um modelo para prever a classificação de indivíduos como PD. Conforme mostrado na Tabela 3, todas as variáveis foram mantidas no modelo após o procedimento *stepwise* para frente e para trás, no entanto, apenas o histórico de depressão, abuso físico na infância e negligência física na infância permaneceram significativos, sugerindo que indivíduos com histórico de depressão têm aproximadamente 1,61 vezes mais probabilidade de serem classificados como PD em comparação com aqueles sem histórico de depressão, enquanto indivíduos que sofreram abuso físico na infância têm aproximadamente 1,65 vezes mais chances de serem classificados como PD em comparação com aqueles que não sofreram abuso físico na infância. Os expostos à negligência física na infância têm aproximadamente 1,45 vezes maior probabilidade de serem PD quando comparados aos que não foram expostos à negligência física na infância.

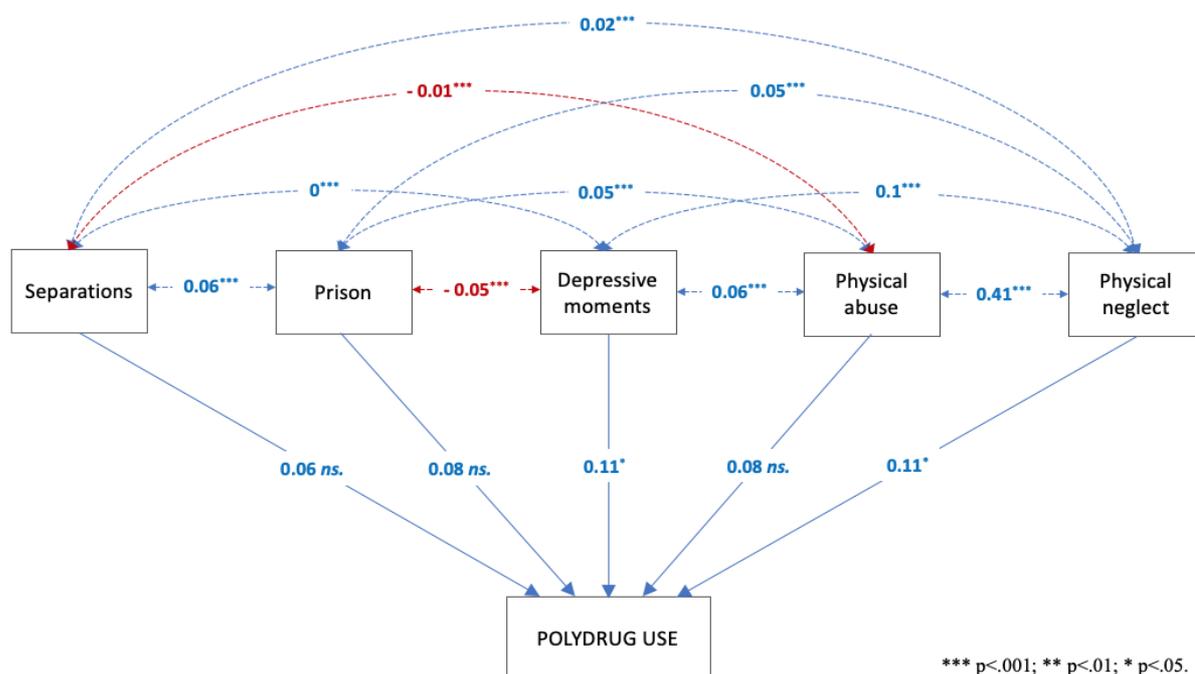
Table 3. Adverse Events as Predictors of PU

	β	OR [2.5%, 97.5%]	<i>p</i> -value
Marital status (separated)	.314	1.36 [.89; 2.12]	.153
Have been in jail	.405	1.50 [.99; 2.29]	.058
History of depression	.478	1.61 [1.09; 2.38]	.016
Childhood physical neglect	.371	1.45 [.93; 2.27]	.012
Childhood physical abuse	.505	1.65 [1.06; 2.60]	.026

Table legend: β , beta coefficient. OR odds ratio with 95% confidence interval. Significant effect in bold. PU, polydrug use disorders.

Dado que todas as cinco variáveis foram retidas no procedimento passo a passo para frente e para trás do *stepwise*, as incluímos na análise fatorial confirmatória conforme mostrado na Figura 2. Esta análise corrobora os achados anteriores sugerindo um efeito positivo e significativo apenas para histórico de depressão e negligência física na infância, mesmo considerando todas as correlações entre os preditores. É importante ressaltar que ambos os fatores também apresentaram níveis significativos de correlação.

Figura 2. Percurso do efeito das experiências de vida no PD em homens e mulheres TUC.



Legenda da figura: As linhas sólidas representam associações através de regressões lineares e as linhas tracejadas representam correlações. As linhas azuis indicam associações/correlações positivas e as linhas vermelhas indicam associações/correlações negativas. Todos os coeficientes foram padronizados para melhorar a interpretabilidade.

Discussão

Este estudo investigou uma série de eventos de vida, incluindo experiências de vida adversas, sintomas psiquiátricos na vida e exposição à violência e ao trauma, com o objetivo de identificar eventos que poderiam prever pacientes com TUC que também apresentam transtornos por uso de substâncias comórbidos envolvendo outras drogas, aqui definido como PD. A amostra com PD exibiu uma proeminência de transtornos por uso de substâncias comórbidas relacionadas ao uso de nicotina, álcool e cannabis em mulheres e homens. Em termos de eventos que poderiam ajudar a classificar PD, descobrimos que os principais preditores foram sintomas depressivos ao longo da vida e exposição a negligência física na infância. É importante ressaltar que os preditores foram identificados em uma análise de interação entre grupo e gênero, mostrando que maiores prevalências de depressão e negligência foram mais evidentes entre mulheres com PD do que entre homens com PD. Assim, as estratégias de tratamento para pacientes com TUC concomitante a outros transtornos por uso de substâncias devem enfatizar o potencial impacto prejudicial de uma história marcada por experiências de depressão e negligência durante a infância, particularmente entre as mulheres.

A depressão é 3 a 4 vezes mais prevalente entre indivíduos diagnosticados com transtornos por uso de substâncias do que entre aqueles sem (Lai, Cleary, Sitharthan, & Hunt, 2015). A associação entre depressão e resultados clínicos negativos no TUC foi documentada anteriormente. Por exemplo, em uma meta-análise realizada por Conner e colegas (Conner, Pinquart, & Holbrook, 2008), a depressão foi consistentemente, mas modestamente associada a medidas mais elevadas de consumo geral de cocaína, álcool e drogas entre os consumidores de cocaína. Outra meta-análise mostrou que a depressão resistente ao tratamento pode aumentar o risco de desenvolver transtornos por uso de múltiplas substâncias em 1,9 vezes (Brenner et al., 2020). Nesse sentido, nossos achados ressaltam que além de sua reconhecida importância na prática clínica focada em transtornos por uso de substâncias, a depressão também deve ser considerada como fator de risco para PD entre pacientes com TUC (Lai et al., 2015).

Foi demonstrado que sintomas depressivos elevados entre mulheres com TUC estão correlacionados com uma história de maus-tratos na infância. Por exemplo, mulheres com TUC que sofreram negligência na infância exibiram sintomas depressivos significativamente mais elevados em comparação com aquelas com TUC, mas sem histórico de negligência, tanto no início como durante o tratamento de desintoxicação em regime de internamento (Francke et al., 2013). Além disso, a exposição a maus-tratos na infância, incluindo negligência e abuso, pode aumentar o risco de desenvolver perturbações por uso de substâncias mais tarde na vida em

pelo menos 1,7 vezes (Halpern et al., 2018). Isto é importante porque as evidências existentes sugerem que tanto as formas negligentes como as abusivas de maus-tratos infantis frequentemente ocorrem simultaneamente (de Azeredo et al., 2019). Além disso, a exposição ao abuso físico durante o desenvolvimento foi associada a uma progressão mais rápida em direção ao início do consumo de crack (ou seja, cocaína fumada) entre homens e mulheres com transtornos por uso de substâncias (Rebelatto et al., 2022).

Assim, os achados deste estudo estão alinhados com a literatura anterior, destacando que experiências de vida adversas, mesmo durante a infância, podem ter implicações para os pacientes com TUC, aumentando o risco de comorbidade com PD. Compreender a complexa interação entre os fatores relacionados à negligência, depressão e ao uso problemático de substâncias é de vital importância na concepção de abordagens e intervenções de prevenção para indivíduos com transtornos por uso de substâncias. Essa perspectiva se alinha com a proposta de Teicher et al. (Teicher, Gordon, & Nemeroff, 2022), que sugere a incorporação de um Transtorno Traumático do Desenvolvimento em manuais de classificação diagnóstica para casos graves de pessoas expostas à vitimização interpessoal e rupturas de apego, nomeadamente decorrentes de abuso ou negligência parental durante a infância. Esta abordagem recomenda a inclusão de um código específico que indique a presença de abuso infantil ou de estresse precoce na história de vida do paciente, facilitando assim um diagnóstico e tratamento mais eficazes, incluindo casos de perturbações por uso de substâncias.

Embora este estudo tenha uma limitação devido ao seu desenho transversal e amostragem de conveniência, ele oferece informações valiosas sobre a importância de considerar os sintomas depressivos ao longo da vida e a negligência na infância como fatores de risco para transtornos por uso de substâncias comórbidos em indivíduos com diagnóstico primário de TUC. Além disso, este estudo utilizou dados de mulheres com TUC, uma população que tem sido historicamente sub-representada na investigação sobre o uso de substâncias. Isto é significativo porque ambos os principais fatores preditivos para PD tiveram prevalências mais altas entre mulheres com TUC.

4. DIFUSÃO DO CONHECIMENTO SOBRE ESPECIFICIDADES DAS MULHERES USUÁRIAS DE CRACK

Os TUAD transcendem o tempo e geram demanda continuada ao sistema social e principalmente, ao sistema de saúde. As mulheres UAD, especialmente as usuárias de cocaína fumada (Crack), tem dificuldade de buscar tratamento devido às vulnerabilidades (familiares, sociais e financeiras) a que estão expostas no cotidiano. Além da escassez de ambientes terapêuticos acessíveis. Quando chegam em uma unidade de saúde, encontram tratamentos inespecíficos para suas necessidades. A difusão da informação visa auxiliar aos familiares, a comunidade e aos serviços de atendimento de saúde e social, na compreensão e no desenvolvimento de habilidades para lidar com essas mulheres. Assim como poderá auxiliar as usuárias de crack no autoconhecimento.

4.1. Narrativa abreviada: A trajetória de vida

No pré estudo identificamos preditores de resposta ao tratamento de desintoxicação usando análise de aprendizado de máquina e integramos as potencialidades existentes no DCNL para responder à Chamada MCTI/CNPq/MS/SCTIE/Decit/Fundação Bill & Melinda Gates N^o 31/2020 – Grand Challenges Explorations – Brasil: Ciência de Dados Para Melhorar a Saúde Materno-Infantil, Saúde da Mulher e Saúde da Criança no Brasil (UNIÃO, 2020). O Processo 445706/2020-1 – de Thiago Wendt Viola - Proposta Recomendada em Mérito Técnico Científico e Classificadas em Relevância Social foi aprovado em novembro de 2020 (Anexo 3). Deste esforço de diversos colaboradores apoiados pelo financiamento, resultou em vídeo informativo, uma narrativa abreviada, “A TRAJETÓRIA DE VIDA – pode influenciar os resultados do tratamento de mulheres usuárias de cocaína-crack no SUS” (Viola, Bicca, Heberle, Kluwe-Schiavon, & Grassi-Oliveira, 2022). O vídeo está disponibilizado nas redes sociais, que atualmente é a maneira mais ampla e democrática de difundir informação. Pode ser replicado facilmente, a linguagem é pouco técnica, acessível para interessados, usuários, familiares e profissionais da saúde.

S

A trajetória de vida

pode influenciar os resultados do tratamento de mulheres usuárias de cocaína-crack no SUS



Por Thiago Viola, Carla Bicca, Bernardo Heberle, Bruno Klüwe Schiavon e Rodrigo Grassi-Oliveira
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Fundação Bill e Melinda Gates - Grand Challenges Brazil

Trajétória de vida, desde vivências da juventude, familiares e sociais, impactam o sucesso ou insucesso do tratamento de mulheres em programa de desintoxicação do SUS.

<https://preview.shorthand.com/8bnbKcckfmE489YB>

S

Saúde Mental da Mulher



A sociedade progrediu e está mais aberta e receptiva para questões de saúde mental. Mas, o estigma de ter um problema psicológico ainda dificulta que a pessoa procure ajuda.



O gênero é muito importante na saúde mental. Ele pode influenciar no risco de ter problemas psicológicos e no tratamento destes problemas.



Fatores da trajetória de vida das mulheres podem influenciar no tratamento de problemas relacionados ao uso de drogas. A seguir vamos ver como...

Existem diferenças entre homens e mulheres no risco para desenvolver problemas com álcool e drogas ilícitas, assim como na evolução do tratamento.

S

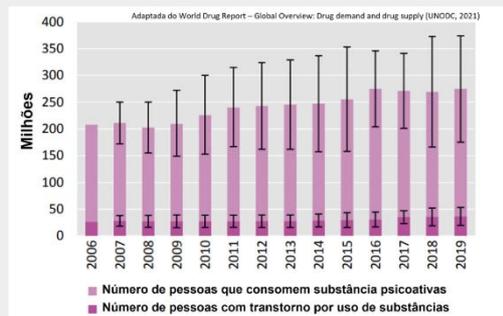
O que precisamos conhecer sobre os dados mundiais e nacionais de consumo de substâncias psicoativas?

O uso problemático de substâncias psicoativas como o álcool, maconha, cocaína e outras, é um problema de saúde pública mundial. Estima-se que até 2030 a prevalência de consumo de substâncias psicoativas tende a mudar drasticamente dependendo da classificação socioeconômica de cada país.

Por exemplo, estima-se um aumento no consumo de drogas nos países de baixo e médio nível socioeconômico, ao passo que uma redução no consumo em países de alto nível socioeconômico é estimada.

Em 2019, dados indicam que 275 milhões de pessoas em todo o mundo com idades entre 15 e 64 anos, ou 1 em cada 18 pessoas nessa faixa etária, usaram drogas pelo menos uma vez na vida. Isso corresponde a 5,5% da população global de 15 a 64 anos.

Entre os usuários de qualquer droga, estima-se que aproximadamente 36,3 milhões, ou quase 13%, sofram de transtornos por uso de substâncias, o que significa que seu uso de drogas é prejudicial à saúde física e mental, indicando necessidade de tratamento. Isso corresponde a uma prevalência de 0,7-1,0% entre a população de 15 a 64 anos no mundo.



Particularmente sobre a **cocaína/crack**, a produção global dobrou entre 2014 e 2019.

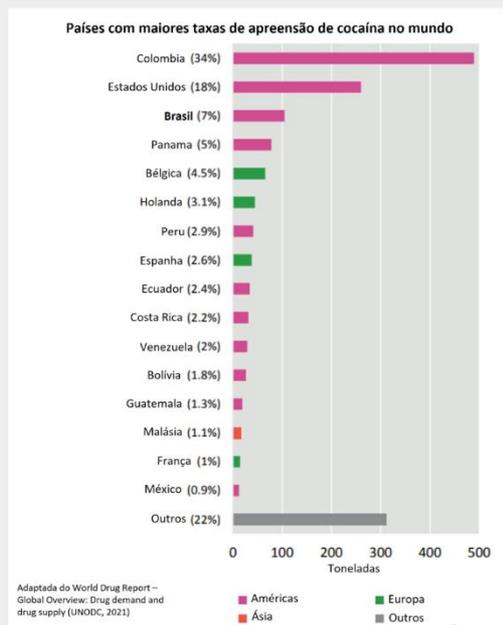
Aumento projetado na população com alto-risco para consumo de substâncias psicoativas em países de baixa renda



S

O Brasil é o 3º país com maiores taxas de apreensão de cocaína no mundo e é o maior mercado da droga na América do sul. A cocaína é a segunda substância ilícita mais usada no Brasil, atrás somente da maconha.

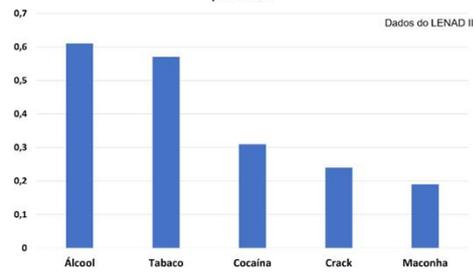
Em 2015, dados indicam que 4% dos brasileiros já experimentaram cocaína/crack, ao passo que 1,2% dos brasileiros reportou uso durante o último ano.



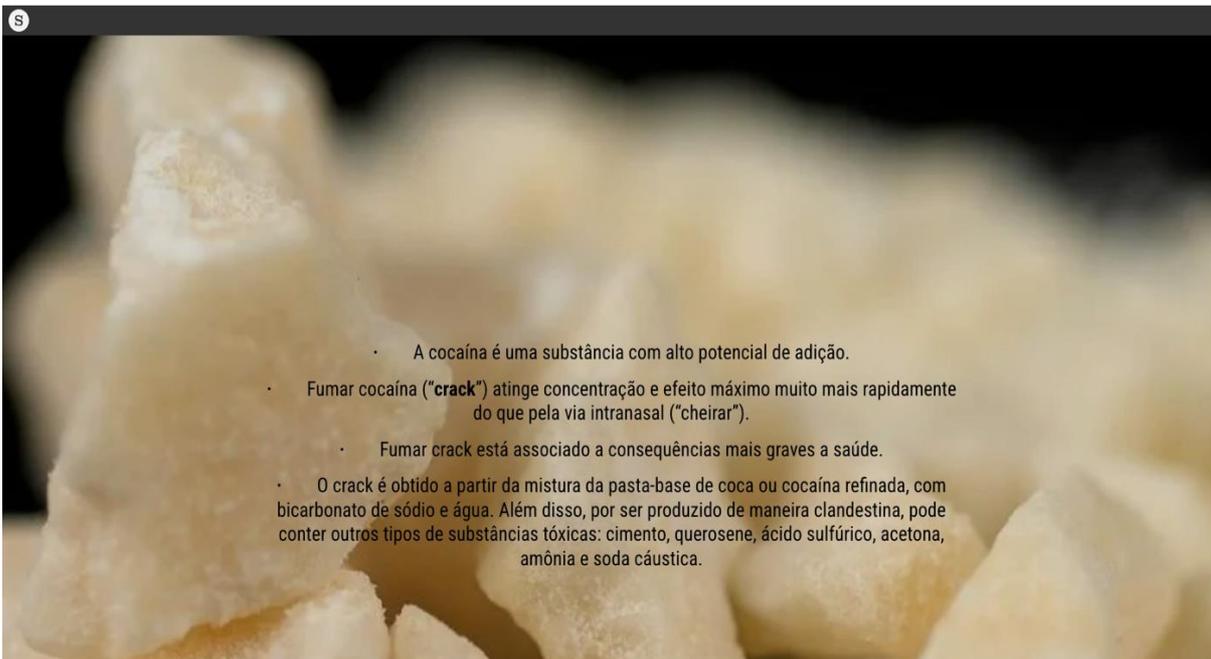
Nesse sentido, o uso problemático de cocaína/crack é um grave problema de saúde pública no Brasil. Dados indicam que após substâncias lícitas como o álcool e tabaco, a busca por tratamento decorrente de problemas com uso de cocaína/crack é a maior dentre as substâncias ilícitas no Sistema Único de Saúde (SUS).

Como um todo, no Brasil o consumo de crack aumenta a cada ano e o alerta é que entre as mulheres o uso aumenta, percentualmente, mais que entre os homens.

Percentual da pop. Brasileira que busca tratamento por substâncias psicoativas



S



- A cocaína é uma substância com alto potencial de adição.
- Fumar cocaína ("crack") atinge concentração e efeito máximo muito mais rapidamente do que pela via intranasal ("cheirar").
- Fumar crack está associado a consequências mais graves a saúde.
- O crack é obtido a partir da mistura da pasta-base de coca ou cocaína refinada, com bicarbonato de sódio e água. Além disso, por ser produzido de maneira clandestina, pode conter outros tipos de substâncias tóxicas: cimento, querosene, ácido sulfúrico, acetona, amônia e soda cáustica.

S

Transtorno por Uso de Substâncias

Mas afinal, o que é um transtorno por uso de cocaína/crack?

Uma doença descreve um conjunto de mudanças substanciais e deteriorantes na estrutura ou função do corpo humano, e a deterioração concomitante no funcionamento biopsicossocial. **Entre as pessoas que usam drogas lícitas ou ilícitas, algumas progredem para o uso com uma quantidade e frequência que resulta em função prejudicada e até dbito, ou seja, uma condição clínica reconhecida como transtorno por uso de substâncias.**

De modo geral, os transtornos por uso de substâncias envolvem padrões de comportamento em que as pessoas continuam a usar a substância apesar dos problemas causados pelo seu uso. Os critérios do transtorno estão divididos em quatro categorias:

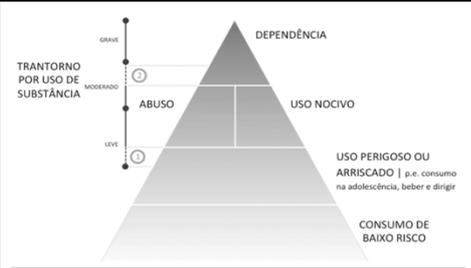
- A pessoa não consegue controlar o uso da substância;
- A capacidade da pessoa de cumprir com suas obrigações sociais é prejudicada pelo uso da substância;
- A pessoa usa a substância em situações perigosas;
- A pessoa mostra sinais físicos de dependência.

Sobre o último item, salienta-se a tolerância: A pessoa precisa usar uma quantidade cada vez maior da substância para sentir o efeito desejado; e a **abstinência**: sofrimento físico e mental que ocorre quando o uso e efeito da substância diminuiu ou é interrompido.

Atualmente, os termos "vício", "abuso" e "dependência" não são mais recomendados para designar pessoas com transtornos por uso de substâncias. Hoje somente temos indicadores leve, moderado e grave.

Para pessoas com transtornos por uso de substâncias, a disponibilidade e o acesso a serviços de tratamento permanecem limitadas em nível global: **apenas uma em cada oito pessoas com transtornos por uso de substâncias recebe tratamento a cada ano**

Esses números são ainda menores entre **mulheres**.



Pessoas com transtorno por uso de substâncias

Não recebendo tratamento: 8 pessoas (representadas por 8 ícones de pessoas)

Recebendo tratamento: 1 pessoa (representada por 1 ícone de pessoa)

1 em cada 8 recebe tratamento



Assim, precisamos estudar o que influencia o sucesso ou insucesso no tratamento de mulheres com transtorno por uso de cocaína-crack.

Nesta pesquisa acompanhamos mulheres em tratamento hospitalar para desintoxicação

A desintoxicação é uma abordagem de tratamento de internação hospitalar, para casos mais graves do transtorno por uso de substâncias. É uma possibilidade de tratamento no SUS.

Nós realizamos nossa pesquisa em uma unidade feminina que oferece um programa de tratamento de desintoxicação de 21 dias, incluindo um acompanhamento de assistência multiprofissional, com profissionais da área da medicina, psicologia e enfermagem. As pacientes referenciadas para desintoxicação necessitam o mais rápido possível de tratamento para evitar as inúmeras possíveis consequências negativas associadas ao uso de substâncias. Ao mesmo tempo em que incentiva-se o desenvolvimento da **aliança terapêutica para promover a continuidade do tratamento** a longo-prazo nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) do SUS.

No nosso estudo, estimamos "sucesso" e "insucesso" do tratamento em relação ao manejo da síndrome de abstinência antes da alta hospitalar.

Pacientes com elevada síndrome de abstinência (sintomas representados na ilustração à direita) apresentam muito sofrimento na ausência dos efeitos da droga, gerando alto risco para recaídas, ou seja, recomeço do comportamento de uso de drogas após tratamento. Por outro lado, pacientes com menor síndrome de abstinência possuem maiores chances de continuidade do tratamento nos CAPS-AD e de adesão ao plano terapêutico proposto.

Para isso, entrevistamos mais de 400 mulheres internadas em um programa de desintoxicação, avaliando diversos fatores da trajetória de vida individual de cada uma. **Conversamos sobre questões desde a infância, até adolescência e vida adulta.**

Antes da alta, avaliamos a síndrome de abstinência, buscando encontrar vivências e experiências em comum que pudessem nos ajudar a entender aquelas mulheres que deixam o tratamento com mais ou menos sintomas.

Hospitalização para desintoxicação



Pode ser indicada após avaliação médica, ou quando a própria pessoa pedir



Será indicada em casos graves, quando outras alternativas não puderem ser utilizadas



Duração de 21 dias



Nesta pesquisa acompanhamos mulheres em tratamento hospitalar para desintoxicação

A desintoxicação é uma abordagem de tratamento de internação hospitalar, para casos mais graves do transtorno por uso de substâncias. É uma possibilidade de tratamento no SUS.

Nós realizamos nossa pesquisa em uma unidade feminina que oferece um programa de tratamento de desintoxicação de 21 dias, incluindo um acompanhamento de assistência multiprofissional, com profissionais da área da medicina, psicologia e enfermagem. As pacientes referenciadas para desintoxicação necessitam o mais rápido possível de tratamento para evitar as inúmeras possíveis consequências negativas associadas ao uso de substâncias. Ao mesmo tempo em que incentiva-se o desenvolvimento da **aliança terapêutica para promover a continuidade do tratamento** a longo-prazo nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) do SUS.

No nosso estudo, estimamos "sucesso" e "insucesso" do tratamento em relação ao manejo da síndrome de abstinência antes da alta hospitalar.

Pacientes com elevada síndrome de abstinência (sintomas representados na ilustração à direita) apresentam muito sofrimento na ausência dos efeitos da droga, gerando alto risco para recaídas, ou seja, recomeço do comportamento de uso de drogas após tratamento. Por outro lado, pacientes com menor síndrome de abstinência possuem maiores chances de continuidade do tratamento nos CAPS-AD e de adesão ao plano terapêutico proposto.

Para isso, entrevistamos mais de 400 mulheres internadas em um programa de desintoxicação, avaliando diversos fatores da trajetória de vida individual de cada uma. **Conversamos sobre questões desde a infância, até adolescência e vida adulta.**

Antes da alta, avaliamos a síndrome de abstinência, buscando encontrar vivências e experiências em comum que pudessem nos ajudar a entender aquelas mulheres que deixam o tratamento com mais ou menos sintomas.

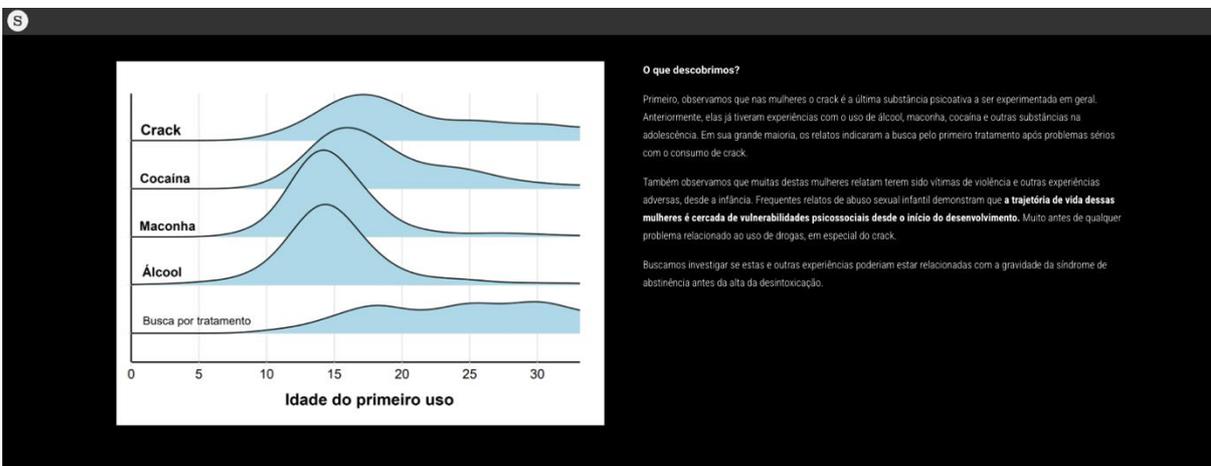
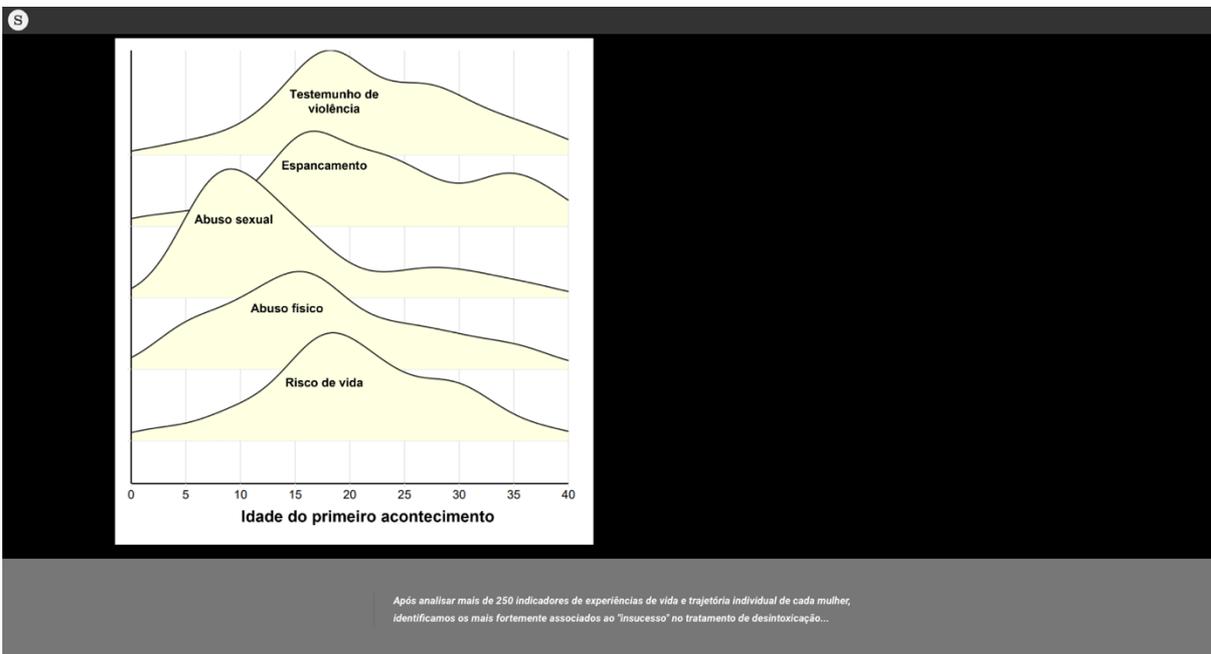


- Infância
- Adversidades
- Abuso
- Negligência

- Adolescência
- Adversidades
- Violência
- Uso precoce de drogas
- Gestação
- Educação
- Relação com pares e pais
- Pobreza

Indicadores de trajetória de vida avaliados ao longo da entrevista

- Adultez
- Moradia
- Indicadores sócioeconômicos
- Problemas legais
- Criminalidade
- Comorbidades psiquiátricas
- Políuso de Drogas ilícitas
- Alcool
- Tabaco
- Padrão de consumo antes da internação
- Padrão de uso na vida
- Histórico de tratamentos
- Rede de suporte social
- Problemas comportamentais
- Sintomas de abstinência



S

Principais fatores que influenciam a resposta ao tratamento

- Frequência e severidade de negligência emocional na infância (até 12 anos de idade)
- Frequência e severidade de abuso físico na infância (até 12 anos de idade)
- Frequência e severidade de abuso emocional na infância (até 12 anos de idade)
- Frequência e severidade de abuso sexual na infância (até 12 anos de idade)
- Severidade de abstinência (escore na primeira semana de hospitalização)
- Frequência de uso de álcool semanal
- Usou maconha mais de 50 dias na vida
- Gravidade de problemas psiquiátricos
- Problemas de sono na vida
- Tentativa de suicídio nos últimos 30 dias antes da internação
- Problemas de impulsividade nos últimos 30 dias antes da internação



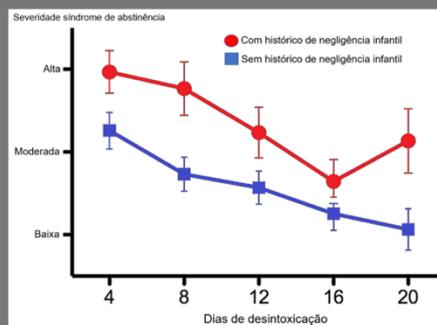
S

Nossas análises demonstram que quanto maiores são estes indicadores, maiores são as chances da paciente apresentar alta síndrome de abstinência no final da desintoxicação.

Em contrapartida...

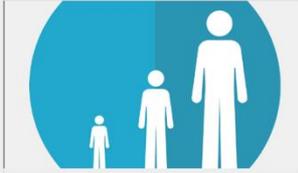
Estas experiências foram menos frequentes nos relatos daquelas mulheres cujos sintomas de abstinência da cocaína-crack diminuíram significativamente até a alta do tratamento.

Exemplo: menores sintomas de abstinência nas mulheres que não relataram história de negligência infantil por parte dos cuidadores (cor azul), em comparação aquelas que relataram tal histórico (cor vermelha). Observamos a repercussão dessas experiências no tratamento clínico.



S

Trajetória de vulnerabilidade impacta resultado de tratamento do SUS



Observamos que **experiências desde a infância e adolescência** repercutem tanto no risco de desenvolvimento de problemas com uso de drogas, assim como em aspectos **importantes do tratamento**.



Além das **drogas**, como maconha, álcool e crack, fatores individuais como **exposição severa a maus-tratos na infância e problemas psiquiátricos** prévios, são relevantes no desfecho do tratamento.



Considerar a avaliação destes fatores de vulnerabilidade pode ajudar a identificar **mulheres que irão apresentar maior dificuldade no manejo da síndrome de abstinência da cocaína-crack durante a desintoxicação**.

S

Implicações da pesquisa

O manejo dos sintomas de abstinência é um importante indicador no tratamento do transtorno por uso de substâncias lícitas ou ilícitas.

Observamos que **na alta do tratamento de desintoxicação do SUS, existe uma grande variabilidade na gravidade dos sintomas de abstinência de cocaína-crack**. Determinar fatores que podem ajudar a identificar pessoas que são mais propensas a ter sintomas de abstinência fortes e duradouros, pode ajudar a informar planos de tratamento mais precisos que levem em consideração as trajetórias individuais do histórico psicossocial e de uso de drogas do paciente.

Nossos achados tornam-se ainda mais relevantes no contexto da carência de estudos focados no tratamento de mulheres com transtorno por uso de cocaína/crack. **Estas representam um grupo de extrema vulnerabilidade e invisibilidade na nossa sociedade**. Políticas de saúde pública de prevenção, direcionadas aos fatores que encontramos no estudo e para a saúde mental feminina devem ser cada vez mais instigadas.

Nossos resultados também são promissores no sentido da implementação da avaliação dos fatores revelados, que podem auxiliar no desenvolvimento de planos de tratamento embasados na história de vida de cada mulher.

Demonstramos que experiências desde a infância podem ser muito relevantes para a evolução do tratamento dessas mulheres no SUS, abrindo uma janela de oportunidade para estudos futuros e intervenções que considerem tal histórico.

S

Financiadores

Fundação Bill e Melinda Gates

Ministério da Saúde

CNPq

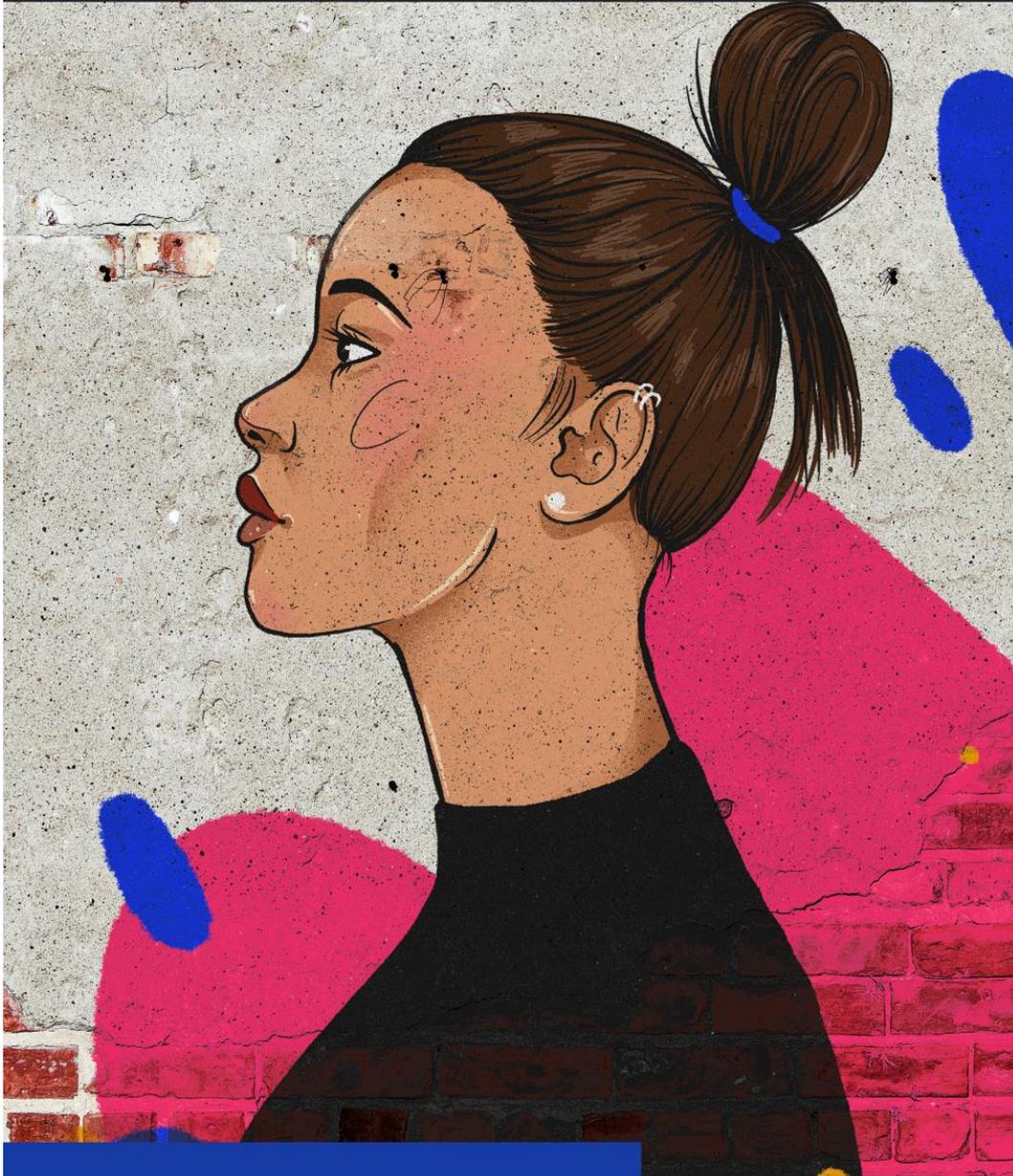
Colaboradores

Associação Educadora São Carlos (AESC)

4.2. Ensaio literário: História de Marias

A psicoeducação é um recurso consolidado e com evidências em prevenção de saúde de diversos níveis de gravidade. Este projeto utiliza a psicoeducação como catalisador da replicação da conclusão de uma análise minuciosa de dados que foram coletados com uma amostra de mulheres usuárias de crack (MUC) por mais de 10 anos. Após algumas ideias e tentativas, surge a oportunidade através deste estudo sobre desfecho de tratamento para MUC, associado aos conhecimentos acumulados nesta trajetória, construir um ensaio sobre estas mulheres. Pensando nisto, ressurgiu automaticamente o conceito que norteou a difusão da clínica do tratamento do alcoolismo desenvolvido por George Vaillant, a "The natural history of alcoholism" (A história natural do alcoolismo) (Vaillant, 1983). A ideia é de que em pesquisa os estudos auxiliam a constatar as aproximações que definem uma doença e a partir daí permite conhecer as vulnerabilidades individuais. O ensaio conta uma história, de maneira literária, do perfil sócio demográfico das MUC que estão internadas por transtorno por uso de cocaína (TUC) na forma fumada, o processo de envolvimento com as substâncias e as áreas mais comumente afetadas na vida destas mulheres. Os dados coletados na pesquisa, delimitam um perfil médio que diferencia as MUC das usuárias de outras substâncias ou de mulheres não usuárias e são narrados ao leitor de maneira que acompanhe como compor esse perfil médio viabiliza o acesso a um conhecimento mais apurado das peculiaridades a que as mulheres usuárias de crack estão expostas. O caminho narrativo utilizado pelo ensaio, pretende conduzir os leitores, de maneira simples, ao entendimento de informações científicas, dados de pesquisa, sobre a realidade dos problemas enfrentados na vida por estas mulheres e viabilizar uma atitude empática com a trajetória destas mulheres.

Ensaio empírico Parte da Tese De Doutorado PPG de psicologia/PUCRS



História de Marias

A história natural
do uso feminino
de crack

Por Carla Bicca

História de Marias

A história natural do uso
feminino de crack

Por Carla Bicca

**ENSAIO EMPÍRICO
PARTE DA TESE DE DOUTORADO:
UMA VISÃO PREDITIVA E CONTEXTUAL DE
MULHERES USUÁRIAS DE COCAÍNA EM TRATAMENTO
DE DESINTOXICAÇÃO
PPG DE PSICOLOGIA/PUCRS**

© Carla Bicca

Psiquiatra. Especialista em transtornos aditivos e terapeuta cognitivo comportamental.
Porto Alegre, 2024.

Carla Bicca

Avenida Luiz Manoel Gonzaga 490. Bairro Três Figueiras.
Porto Alegre/RS CEP 90470-280.
carlabicca10@gmail.com

Ilustrações

Ane Schütz (Artista visual/Designer /Ilustradora)
aneschutz.com

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Bicca, Carla
Histórias de Marias [livro eletrônico] : a história natural do uso feminino de crack / Carla Bicca. -- 1. ed. -- Porto Alegre, RS : Ed. da Autora, 2024.
ePub

Bibliografia.
ISBN 978-65-00-94485-3

1. Abuso de substâncias 2. Crack (Droga)
3. Drogas - Abuso - Aspectos psicológicos
4. Dependência química - Tratamento 5. Mulheres - Histórias de vida I. Título.

24-193997

CDD-920.72

Índices para catálogo sistemático:

1. Mulheres : Histórias de vida 920.72

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

Às Marias de meu passado e de meu futuro!

Há pouco tempo, conversando com meu marido, lembrei que, desde criança, eu via o mundo como uma coleção de histórias, de contos. As pessoas eram personagens e eu ficava imaginando como eram suas vidas, sempre muito curiosa, compunha "suas" histórias dentro do mundo que eu conhecia. A minha curiosidade se manteve ao longo de minha vida. *“Bah! Sou uma idosa curiosa.”*

No momento que entrevisto uma paciente, fico imaginando e compondo uma história com os artefatos que fazem parte do meu mundo, dos livros que leio, dos filmes, das óperas e peças de teatro que aprecio e da experiência que adquiri na psiquiatria. Eu monto quebra-cabeças mentais.

“Carla, por que Marias?”

Ao entrevistar as mulheres para as pesquisas, eu as encaixava em vários personagens, mas ao final, quando fui dar nome a esse ensaio, o quebra-cabeça se completou. Elas me lembravam de um conto dos Irmãos Grimm, do século XIX, João e Maria (Hänsel e Gretel no original). Os irmãos foram imprudentes, sofreram as consequências, precisaram muita perseverança e união para sobreviver e, no final, voltaram para casa e foram felizes. São coisas do meu imaginário infantil, mas associo a moral dessa história aos homens e mulheres usuários de drogas. Foi assim que escolhi chamar de Marias e Joãos! Simples assim! E Maria significa “soberana”!

Prólogo

E tudo começou!

Por muitos anos trabalhei entrevistando essas Marias por muitas horas e escutando suas histórias, colocando toda a habilidade, desenvolvida como especialista em terapia cognitivo comportamental, para conseguir reduzir suas respostas aos questionários de pesquisa quantitativa. No entanto, aprendi, que, tal qual no atendimento clínico, nós terapeutas e pesquisadores, não passamos incólumes ao que escutamos. Costumava trabalhar durante o dia no atendimento psiquiátrico de consultório e internação. Minhas noites e finais de semana dedicados à coleta de dados de pesquisa. Foram alguns anos nesse ritmo.

Em um país em que a ciência tem pouco incentivo, é assim. Aceitação! Quem mandou gostar de atender pacientes e gostar de pesquisa! O que aprendi com tudo isso é o maior ganho!

Comecei a sentir um desconforto muito grande e havia dias de intensa dor física e mental. Restava-me energia apenas para voltar para casa. E olha que sou hiperativa!

Eu era uma “tia” no grupo de pesquisa (isto quando comecei, hoje sou uma avó), com muita experiência clínica no atendimento de usuários de drogas, tanto no âmbito público quanto privado. Como EU estava sentindo aquele desconforto todo?

Pensa Carla, toda sensação, emoção, sinais e sintomas estão relacionados à alguma crença central. Como é fácil aplicar modelos aos pacientes, mas, quando chega nossa vez....

Pensei muito, por longos anos e agora entendo um pouco o que acontecia. Eu escutava sempre a mesma história com cores diferentes! Eu não conseguia ajudar em nada, eu não podia me meter, lá eu era apenas uma pesquisadora! “Controle-se! És uma profissional!”. Na real, eu penso assim: “Te controla! És uma mulher ou uma rata” (mas não fica bem em um texto de livro, né?). Algo muito difícil para uma pessoa de ação como eu! Este era meu desconforto! “Tá, pesquiso, pesquiso, mas em que realmente estou ajudando essas mulheres”.

Tempo ao tempo!

Vem o doutorado e após algumas ideias e tentativas, surge um estudo sobre desfecho de tratamento para usuárias de crack baseado nos dados que eu ajudei a coletar. “Bah!” (*expressão regional usada para tudo, incrustada em mim ao longo de meu desenvolvimento. Desisti, não desgruda mais, uso e pronto!*). Montando o estudo, analisando os dados, ululam meus conhecimentos prévios e ressurgem automaticamente a “A História Natural do Alcoolismo de George Vaillant”. Começo a revisar e vejo que estava, todos esses anos, apreendendo.

“História Natural do Uso Feminino de crack”

Organizei meus pensamentos sobre isso e apresentei para três pessoas antes do “Boss” (*como carinhosamente o chamamos no grupo*) Rodrigo Grassi-Oliveira. “Se ELE achar bom, bah!”.

O primeiro que viu foi o Carlos Salgado, psiquiatra, professor de psiquiatria, experiente em clínica e em pesquisa, meu marido e um crítico contumaz (*com a liberdade da intimidade não há perdão*). O segundo foi João Vítor Nóbrega de Melo, colega psiquiatra que coletou esses dados junto comigo, era o psiquiatra que as atendia na unidade de internação e que, sempre com sua educação nordestina, dizia o que pensava. O terceiro, o 2o Boss, Thiago Violla, excelente pesquisador, cheio de artigos publicados que não perde tempo com algo que não tenha sentido e sabe dizer o que pensa com gentileza.

“Triste”

Foi, surpreendentemente e misteriosamente, a mesma palavra usada pelos três. Naquele momento entendi duas coisas: 1. Tristeza era a emoção que eu sentia, aquela dor física e mental, era porque eu saía de lá TRISTE; 2. Eu tinha que mostrar essa história para as pessoas que convivem com as Marias, família, rede e profissionais, o que elas passam e QUEM são elas!

Alguns podem dizer que esse ensaio é apenas para eu lidar com minha impotência, que é normal com quem trabalha com usuárias, mas eu penso que será minha contribuição e minha devolução para a comunidade.

“Motivação, compaixão e gratidão”

Índice

Contextualizando a vida de Marias

Questionamentos sobre as Marias

I. Marias apaixonadas

II. Peculiaridades de Marias

II.1 Percepções que as Marias têm sobre a
experiência de usar crack

III. Resultados de estudos

IV. História natural do uso de crack pelas Marias

IV.1 A verdadeira História de Marias

V. Possibilidades

V.1 Epigenética

V.2 Fatores sócio ambientais

V.3 Fatores cognitivos

VI. Marias Poli Expostas a adversidades

VII. Futuro das Marias usuárias de crack?

Colaboradores

Agradecimentos

Autora

Contextualizando a vida de Marias

Como surgiu a história de nossas Marias?

Desde 2011 nosso grupo (*Developmental Cognitive Neuroscience Lab / DCNL*) estuda essas Marias. Há mais de 13 anos. Elas estão internadas por terem perdido o controle do uso de crack¹. Elas convivem com Marias Joanas, Marias Nicotinas, Marias Álcool, Marias Pils e outras tantas Marias.

Todas têm histórias semelhantes, mas nos chamou atenção e centramos nossos estudos nas Marias que se envolveram com uso de crack. Os estudos que eram feitos na década anterior com essa droga, priorizavam o gênero masculino² e demonstravam a gravidade da adição a esta forma de uso da cocaína, a forma fumada. Como será a ação do crack nas Marias, que são biológica, social, psiquicamente mais vulneráveis?

Prestando atenção nessas Marias internadas, percebemos que, contrariando o que acontecia na maior parte do mundo, onde diminuía o uso de cocaína na forma de crack, a cada dia aumentavam internações por uso de crack e elas pareciam ter mais perdas e histórias mais graves.

¹ Crack é a cocaína usada na forma fumada. Dizer que uma pessoa está dependente, adito ou viciado (linguagem de rua que não é usada por profissionais da saúde) em crack é descrito clinicamente como Transtorno por uso de cocaína.

² Em 1993 foi aprovada lei americana que tornou obrigatória a inclusão de mulheres e grupos sub representados em pesquisas financiadas pelo NIH (National Institute of Health), assim como o uso de machos e fêmeas em pesquisa animal. Esta política norteou financiadores de pesquisa em saúde de outros países. Houve alguma evolução de 1993 aos dias atuais, mas há muitas áreas de pesquisa em saúde nas quais as mulheres ainda são sub representadas.

Nossos primeiros estudos mostraram associações significativas do uso de crack com prejuízos sociais, de saúde, cognitivos e a relação de gravidade da adição com situações traumáticas vivenciadas por elas.

Com esse acompanhamento continuado e munidos de estudos que realizamos por mais de uma década, temos muitos dados e acreditamos que as conhecemos um pouco mais.

Eu convivi esse tempo todo com o grupo do DCNL, convivi com esses dados e principalmente convivi com essas Marias. Eu quero contar como elas se desenvolveram, como estão, como são e o que as diferencia de usuárias de outras drogas para auxiliarmos a que mais pessoas possam conhecê-las e compreendê-las.

História de Marias quer descrever:

“A história natural do uso feminino de crack”

Ou

“ A história natural do uso de crack pelas Marias”

Questionamentos sobre as Marias

Trabalhando diretamente com essas Marias, tende-se a pensar e repensar muitas questões que englobam desde curiosidades sobre suas vidas a tratamentos que temos disponíveis. É uma eterna busca de soluções (*uma mania dos profissionais da saúde*), permeada por frustrações e continuada por esperança de que vamos encontrar algo que faça a diferença (“*Haja flexibilidade cognitiva!!!*”).

Descrevo aqui, alguns questionamentos que permeiam a feitura deste ensaio. Não sei se com minha tese de doutorado conseguirei respondê-los. Mas, fiquem certos que continuarei tentando.

- (1) O transtorno por uso de crack é uma doença crônica (modelo médico), com fatores etiológicos definidos e convencionados nos manuais diagnósticos?
 - (2) O curso é progressivo?
 - (3) Mulheres que são usuárias de crack têm perfis específicos?
 - (4) Elas nasceram para ser usuárias?
 - (5) A internação é efetiva para elas?
 - (6) Um dia ficarão livres do crack?
 - (7) Fatores sócio ambientais influenciam o curso desta paixão?
 - (8) Essas Marias são mais doentes?
 - (9) Vale a pena pensarmos na epigenética?
 - (10) Poder aquisitivo maior altera a história de nossas Marias?
 - (11) Vale a pena tratar essas Marias?
 - (12) Tratamentos voluntários ou involuntários podem alterar os desfechos?
-



I

MARIAS APAIXONADAS

I. A descoberta da paixão

As Marias em geral são conhecidas como intensas, impulsivas, que falam demais, gostam de discutir a relação, são sensíveis, choram, se envolvem e aprofundam suas relações facilmente. É uma “*lenda urbana*”. Não são todas assim! As Marias são passionais! É mais um paradigma a ser contestado. Elas são coração, eles são a razão!

Tudo por causa desses malditos ou benditos hormônios femininos que propiciaram, ajudaram e continuam ajudando na manutenção dessas crenças sobre as mulheres. Crenças reforçadas pelo papel social designado a elas, o ambiente que as rodeia e a genética da maternagem. O organismo feminino vem programado (*desde a pré história? Da Eva?...*) e sofre a ação sócio ambiental na consolidação do papel da mulher. Epigenética³?

Sim, as mulheres são culpadas por serem mulherzinhas ou melhor, Mariazinhas. Essa visão as torna vulneráveis a diversos fatores, externos e internos. Em qualquer situação sócio econômica a mulher está mais vulnerável. Os riscos diferem, mas o papel de frágil, fraca ou vulnerável ainda é

³ Epigenética - área de pesquisa que estuda como as nossas experiências de vida, as influências externas ao nosso corpo biológico, desde quando estávamos no útero de nossas mães, pode influir no padrão genético de nossas células e podem passar para novas gerações.

direcionado às mulheres⁴. Muitas qualidades do gênero feminino podem ser suas fraquezas.

A relação das mulheres com o uso de substâncias tem se modificado. Infelizmente, as pesquisas demonstram que biologicamente as mulheres têm um organismo mais suscetível ao impacto das drogas⁵. Resta a aceitação das características biológicas e aprender a lidar com isso.

As drogas fazem parte da vida contemporânea e estão associadas a diversas situações do dia a dia. As drogas aprenderam a seduzir as mulheres. As mulheres estão tendo contato mais precoce com substâncias, tendem a usar quantidades maiores, com mais intensidade e tendem a ter problemas por esse uso mais cedo⁶. As nossas Marias iniciaram seu contato com drogas pelo tabaco, álcool e inalantes no início da 2a década de vida (11 a 15 anos), cannabis na metade da 2a década (13 a 18 anos), cocaína no metade final da 2a década de vida e o uso de crack ocorre na metade final da 2a década e metade inicial da 3a década.

“Drogas e adição”

As Marias, quando usam crack, usam com o coração. Em pouco tempo usam intensamente, muitas pedras. Muitas vezes chamam atenção por ser um recorde de uso, mas logo uma nova Maria supera a recordista anterior. A

⁴ Risco de preconceito sexual (conceito biológico). WHO (2021). Gender definitions. Retrieved from www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/gender/gender-definitions

⁵ UNODC & Report, W. D. (2021). GLOBAL OVERVIEW: DRUG DEMAND DRUG SUPPLY. Retrieved from https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf

⁶ UNODC, U. N. O. o. D. a. C., & WHO, W. H. O. (2022). Substance Use Prevention and Substance Use Disorder Treatment and Care for Girls and Women. Retrieved from https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/2022_ISN_statement_FINAL.pdf

descrição do que uma Maria sente ao fumar crack⁷ é o emocionado relato de uma nova paixão.

Quem não escutou uma amiga contando que conheceu o amor de sua vida, independentemente da opção sexual? É intenso, profundo (*mesmo que tenha sido ontem*), eterno, recheado de drama e de desespero, de medo de perder. A paixão é assim, é química, é alteração cerebral, atrapalha a cognição, anula o racional e entra no piloto automático da emoção.

Quem teve a oportunidade de escutar Marias descrevendo sua relação com crack entende e reconhece esta digressão sobre a paixão pela droga. A paixão que faz esquecer as dores, os infortúnios, apazigua as perdas, silencia o trauma, acalenta a alma, alimenta o coração, dá prazer, emociona, ajuda a lidar com a vida, acompanha nos piores e melhores momentos. E além de tudo isso, faz esquecer que a paixão é eterna enquanto dura e que tudo pode terminar da pior forma. Tudo perde valor! As Marias só querem viver a paixão!

II. Como lidar com a paixão?

Como fazer para a amiga entender que a paixão da vida dela faz mal a ela? Confrontá-la com a realidade? Nem pensar! Ela sempre acreditará no que ela sente, naquele sentimento forte e sincero. Você ficará arrasada, sentindo-se inútil e braba por ter tentado. Quem sabe listar os prós e contras desta paixão? "Arrã, arrã,...Pesa mais para o lado

⁷ Tractenberg, S. G., Schneider, J. A., de Mattos, B. P., Bicca, C. H. M., Kluwe-Schiavon, B., de Castro, T. G., . . . Grassi-Oliveira, R. (2022). The Perceptions of Women About Their High Experience of Using Crack Cocaine. *Front Psychiatry, 13*, 898570. doi:10.3389/fpsy.2022.898570

dos contras, mas os prós são poucos e mais importantes, porque o que eu sinto...”. Mais uma vez você pensa “mas que burra, eu não devia me meter. Prometo que não vou mais tentar”. Logo você esquece sua promessa e tem a grande ideia de conseguir que o chefe dela a mande trabalhar em outro estado por uns tempos. Doce ilusão a sua. Uma semana depois você vê no "insta" da amiga, uma foto dela com a paixão e o enunciado “Paixão veio ficar comigo para não me sentir sozinha! Amor incondicional” e vários coraçõezinhos!!! Seu “odômetro de você mesma” (o quanto eu me odeio de 0 a 1000?) bate em 1000!!!

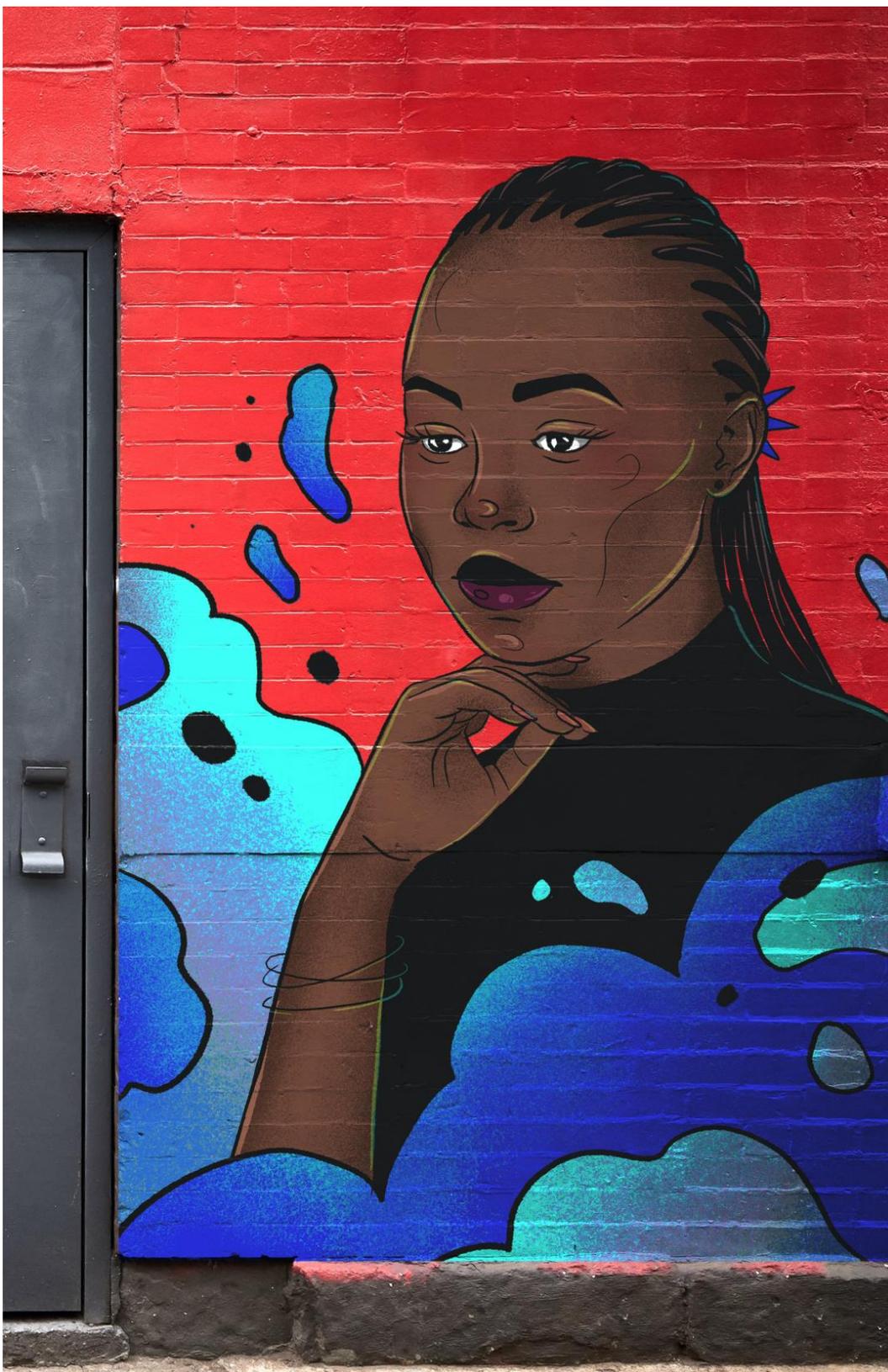
Bem assim sente-se alguém que trata Marias aditas a crack. Não há o tratamento indicado especificamente para essas Marias. Há tratamentos desenvolvidos para adições e que são replicados para todas substâncias.

As Marias que falamos neste ensaio são as que estão em um tratamento de desintoxicação de 21 dias, sem diferenciação para qualquer tipo de droga. Os resultados obtidos com esta abordagem, sem especificar a droga, mostram aderência ao tratamento de aproximadamente 50% e a estimativa de manutenção de abstinência após 6 meses de 14%.

Acreditamos que um tratamento para Marias apaixonadas por crack deve ser estruturado com base nas especificidades biológicas, cognitivas e sociais dessas Marias⁸.

“Porque uma paixão altera toda uma vida”

⁸Tractenberg, S. G., Schneider, J. A., de Mattos, B. P., Bicca, C. H. M., Kluwe-Schiavon, B., de Castro, T. G., . . . Grassi-Oliveira, R. (2022). The Perceptions of Women About Their High Experience of Using Crack Cocaine. *Front Psychiatry, 13*, 898570. doi:10.3389/fpsy.2022.898570



II

PECULIARIDADES DE MARIAS

As Marias são descritas pela linguagem corrente e repetidamente ao longo dos séculos, de maneiras e intensidades diversas, dependendo dos contextos culturais, como diferentes dos homens.

“Marias são diferentes dos homens”

“Ok!!!”

“mas,....”

Uma boa definição, mas generalizada. Muitas questões relacionadas diretamente ao gênero feminino, influenciam o início e a manutenção do uso de drogas⁹. As Marias têm um papel social que envolve as questões culturais, tornando-as estigmatizadas por um condicionamento de como devem ser e agir, preenchendo as expectativas sócio ambientais. A condição paradigmática de ser mulher, mãe e

⁹ Sanvicente-Vieira, B., Rovaris, D. L., Ornell, F., Sordi, A., Rothmann, L. M., Niederauer, J. P. O., . . . Grassi-Oliveira, R. (2019). Sex-based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence crack cocaine users. *PLoS One*, 14(6), e0218334. doi:10.1371/journal.pone.0218334

responsável por perpetuar a espécie e manter as relações familiares é desestabilizada pelo uso de substâncias.

Infelizmente, a realidade têm mostrado que as Marias usuárias de crack são um grupo vulnerável e de risco. Um dos fatores que contribuem para essa vulnerabilidade é elas terem maior exposição a eventos traumáticos ao longo da vida. Histórico de traumas, maus tratos, violência interpessoal e sexual são comuns entre as usuárias, impactando na saúde e na resposta ao tratamento¹⁰.

“Joãos também são vítimas, mas...”

Aproximadamente 40% das mulheres usuárias e 7% dos homens usuários, relatam terem sido vítimas de violência sexual. Além disso, 51,61% das usuárias e 27,67% dos usuários, vivem em situação de rua e envolvem-se com organizações criminosas ou parceiros violentos¹¹. No Brasil, ser vítima de algum tipo de violência tem alta prevalência, especialmente entre as mulheres, onde 1 em cada 5 mulheres foi vítima de violência nos 12 meses anteriores à entrevista realizada para a pesquisa¹². A prevalência de estupro de mulheres é elevada no Brasil, principalmente na infância e adolescência¹³. Por exemplo, reforçando a

¹⁰ Diehl, A., Pillon, S. C., Caetano, R., Madruga, C. S., Wagstaff, C., & Laranjeira, R. (2020). Violence and substance use in sexual minorities: Data from the Second Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (II BNADS). *Arch Psychiatr Nurs*, 34(1), 41-48. doi:10.1016/j.apnu.2019.11.003.

¹¹ Bastos, F. I. P. M., & Bertoni, N. (2014). Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares no Brasil? quantos são nas capitais brasileiras? Retrieved from <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10019>

¹² Mrejen, M., Rosa, L., Rosa, D., & Hone, T. (2023). Gender inequalities in violence victimization and depression in Brazil: results from the 2019 national health survey. *Int J Equity Health*, 22(1), 100. doi:10.1186/s12939-023-01916-4

¹³ da Costa, E. L., Faúndes, A., & Nunes, R. (2022). The association between victim-offender relationship and the age of children and adolescents who suffer sexual violence: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*, 98(3), 310-315. doi:10.1016/j.jpmed.2021.07.001

disparidade da exposição à violência sexual entre Joãos e Marias, vou citar um dos estudos que realizei para compor a tese de que este ensaio faz parte, onde 77.7 % das mulheres com dependência de crack e 24.9% dos homens com dependência de crack foram estuprados. As Marias são mais expostas aos comportamentos sexuais de risco e à prostituição, tendo maior prevalência de doenças sexualmente transmissíveis¹⁴. A soro positividade pelo HIV, é cerca de duas vezes maior entre as Marias usuárias (8,17%) do que entre homens usuários (4,01%)¹⁵. Tudo isso, contextualiza um ambiente favorável para perpetuação da violência de gênero e vitimização.

A especificidade do perfil clínico das Marias usuárias, representa outro agravante, maximizando um impacto maior do uso de crack entre as mulheres¹⁶ ¹⁷. Estas Marias têm mais prejuízos psicossociais, maior potencial de progressão de uso para dependência, aumento de risco de recaída comparativamente aos Joãos usuários. Além disso, elas apresentam mais comorbidades psiquiátricas¹⁸. O uso de crack por mulheres é culturalmente antinatural e cercado de especificidades. Por isso, faz-se necessário uma

¹⁴ Harrington, P., Onwubiko, U., Qi, M., Holland, D. P., Wortley, P., & Chamberlain, A. T. (2020). Factors Associated with HIV Seroconversion Among Women Attending an Urban Health Clinic in the South: A Matched Case-Control Study. *AIDS Patient Care STDS*, 34(3), 124-131. doi:10.1089/apc.2019.0259

¹⁵ Bastos, F. I. P. M., & Bertoni, N. (2014). Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares no Brasil? quantos são nas capitais brasileiras? Retrieved from <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10019>

¹⁶ Francke, I. D., Viola, T. W., Tractenberg, S. G., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood neglect and increased withdrawal and depressive severity in crack cocaine users during early abstinence. *Child Abuse Negl*, 37(10), 883-889. doi:10.1016/j.chiabu.2013.04.008

¹⁷ Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Pezzi, J. C., Kristensen, C. H., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood physical neglect associated with executive functions impairments in crack cocaine-dependent women. *Drug Alcohol Depend*, 132(1-2), 271-276. doi:10.1016/j.drugaldep.2013.02.014

¹⁸ Sanvicente-Vieira, B., Rovaris, D. L., Ornell, F., Sordi, A., Rothmann, L. M., Niederauer, J. P. O., . . . Grassi-Oliveira, R. (2019). Sex-based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence crack cocaine users. *PLoS One*, 14(6), e0218334. doi:10.1371/journal.pone.0218334

atenção prioritária para mulheres usuárias de crack e tratamentos direcionados para as demandas específicas desta população.

“O que sabemos do uso de crack pelas Marias?”

Estudos que relacionam mulheres usuárias de drogas com exposição a situações de vida adversas e estressoras, como maus-tratos na infância, demonstram desfechos desfavoráveis. Resultados provenientes de pesquisas do nosso grupo, o *Developmental Cognitive Neuroscience Lab* (DCNL) revelam que uma parcela específica da população de usuárias de crack se mostra refratária aos tratamentos convencionais, apresentando menores respostas em relação a sintomas de humor, ansiedade, fissura e abstinência¹⁹ ²⁰.

“Por quê será?”

Sugerem que histórico de maus-tratos na infância é capaz de influenciar a resposta ao tratamento de desintoxicação de 21 dias²¹. Mulheres com tal histórico tendem a apresentar, ao longo de diferentes períodos de

¹⁹ Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Wearick-Silva, L. E., Rosa, C. S., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, *144*, 153-159. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003

²⁰ Viola, T. W., Sanvicente-Vieira, B., Kluwe-Schiavon, B., Rothmann, L. M., Mélo-Pereira, J. V. N. E., Bicca, C., . . . Grassi-Oliveira, R. (2020). Association Between Recent Cannabis Consumption and Withdrawal-Related Symptoms During Early Abstinence Among Females With Smoked Cocaine Use Disorder. *J Addict Med*, *14*(4), e37-e43. doi:10.1097/ADM.0000000000000599

²¹ Francke, I. D., Viola, T. W., Tractenberg, S. G., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood neglect and increased withdrawal and depressive severity in crack cocaine users during early abstinence. *Child Abuse Negl*, *37*(10), 883-889. doi:10.1016/j.chiabu.2013.04.008.

desintoxicação, sintomas mais severos de humor e abstinência, quando comparadas a outras usuárias que não relatam histórico de maus-tratos. Nossos achados também confirmaram que o histórico de traumas é característica marcante. A maioria das mulheres (86,9%) relataram alguma experiência traumática ao longo da vida e a prevalência de TEPT²² em torno de 15%. Dentre os eventos traumáticos que compreendem o critério A1 do transtorno, 43% referem eventos de violência sexual²³. Isso reforça que a vitimização representa um fator importante para compreensão do fenômeno do uso de crack entre as mulheres.

“Marias são vítimas, literalmente!”

Investigamos os efeitos da experiência traumática e dos sintomas pós-traumáticos na predisposição para o uso de crack, possíveis influenciadores na adesão e resposta ao tratamento. Encontramos que a situação traumática vivenciada antecedeu o início do uso de cocaína cheirada e crack ao longo da vida. Quando essa situação traumática ocorreu antes dos 15 anos de idade, a escalada para o uso de drogas foi diferente de quando a exposição ao trauma ocorreu mais tarde, no final da adolescência ou idade adulta (após 18 anos). Um importante alerta é que situações traumáticas, representam um fator de risco para uso ou

²² TEPT - Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

²³ Tractenberg, S. G., Viola, T. W., Rosa, C. S. d. O., Donati, J. M., Francke, I. D. A., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2012). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in crack cocaine users. *J. Bras. Psiquiatr.*, *61*. doi:10.1590/S0047-20852012000400003.

pode desencadear o uso e conseqüente progressão para dependência de substâncias psicoativas como o crack.

Ao avaliarmos os eventos de vida adversos (EVA) com análises estatísticas detalhadas (*nem vou tentar explicar porque é coisa do Bruno Kluwe-Schiavon, o geniozinho das estatísticas do DCNL*), verificamos que as Marias usuárias de múltiplas drogas, foram mais expostas a abuso físico e negligência física na infância do que os Joãos poliusuários de drogas²⁴.

As mulheres com algum transtorno por uso de substâncias (TUS), não poliusuárias, foram menos expostas a abuso e negligência física na infância, até menos expostas do que os homens com TUS não poliusuários. Este achado chama atenção por mostrar um possível efeito da exposição a abuso ou negligência física no envolvimento da mulher com o uso de substâncias. Nossas Marias estiveram mais expostas a EVA na infância e o primeiro uso de substâncias, em média, ocorreu na adolescência. O que caracteriza uso precoce de drogas.

²⁴ Em nossa pesquisa usamos **Poliusuário de droga** quando a pessoa faz uso de mais de 4 drogas, a cocaína sendo uma das 4 drogas.

II.1

Percepções que as Marias têm sobre a experiência de usar cocaína-crack

Na minha "*longa estrada da vida*", como diz uma antiga música, muito escutei *experts* (na universidade, no setor público, em ONGs, nas famílias, os bem intencionados, vizinhos ou quem apenas vinha passando por perto) dizerem o que era melhor para essas Marias ou arriscarem descrever como elas percebiam a sua vida. Meu pensamento era "*mas o que elas querem? O que elas sentem? Alguém perguntou a elas?*". Acho que todos tendemos a pensar que sabemos o que é melhor para os outros e o que deu certo para nós, com certeza será o certo para todo mundo. Esquecemos que a melhor maneira de entender outra pessoa é perguntando a ela o que sente, o que pensa, o que deseja.

“Quais suas motivações para o uso e as repercussões em suas vidas?”

O DCNL é um grupo que se retroalimenta de curiosidades científicas e essa "*pulguinha atrás da orelha*" começou a incomodar. Quais as percepções que essas Marias tinham

no momento do uso de crack? Nada melhor que um estudo qualitativo exploratório para responder essa questão. Explicando melhor, os pesquisadores fizeram 2 perguntas bem abertas (para elas responderem como quisessem, sem ter uma resposta pronta) para 8 Marias usuárias de crack: 1. "Como você descreveria estar doida de crack?" e 2. "Como foi a experiência de uso?/Como você se sentiu ao usar?"²⁵.

Nesse tipo de pesquisa, para quem não está acostumado, é como quando surge o *Godzilla*²⁶. *O monstro está solto! Saiam da frente!!!* Surgiram diversas respostas que foram transcritas exatamente nas palavras delas, catalogadas, analisadas, re-catalogadas, re-analisadas, depois de muito trabalho, muito estudo e muitos *blá-blá-blás*, vamos aos resultados. Foram 4 temáticas principais que elas descreveram a partir das 2 perguntas iniciais: 1. A experiência de estar intoxicada ("*high*") com crack; 2. Os sintomas relacionados ao transtorno por uso de crack; 3. As circunstâncias do uso de crack; 4. As Consequências do uso de crack.

O "*barato*" de tudo isso é que, no acompanhamento clínico de mulheres usuárias de crack, observamos muitas coisas (mas não podemos ser assertivos e generalizar apenas com nosso microcosmos pessoal) e podemos confirmar ou contrariar através de estudos científicos. No dia a dia dos atendimentos individuais, é perceptível que as Marias têm uma semelhante história de envolvimento progressivo com substâncias, em que o uso muitas vezes representa uma estratégia ruim ou mal aprendida de lidar com os dramas, traumas, emoções e experiências negativas vivenciadas ao longo da vida. No entanto, o consumo

²⁵ Tractenberg, S. G., Schneider, J. A., de Mattos, B. P., Bicca, C. H. M., Kluwe-Schiavon, B., de Castro, T. G., . . . Grassi-Oliveira, R. (2022). The Perceptions of Women About Their High Experience of Using Crack Cocaine. *Front Psychiatry, 13*, 898570. doi:10.3389/fpsy.2022.898570.

²⁶ Godzilla ou Gojira - monstro gigante fictício visto em filme japonês pela primeira vez em 1953.

parece ser uma experiência individual e permeada por expectativas positivas. Neste caso (*uhuuuuu!!!*), as observações do atendimento foram confirmadas nessa pesquisa exploratória.

Essas oito (8) bravas Marias que toparam auxiliar nestas descobertas (*a elas meu muito obrigado!*), ressaltaram que o aparecimento do crack foi comumente influenciado por parentes ou relações sociais próximas e que a socialização faz parte do comportamento aditivo. Bah (*olha eu de novo!*) Bem o que costumamos alertar durante os tratamentos, que repetimos, repetimos e repetimos.... e que tende a ser minimizado pelas usuárias e correlatos, a importância do meio de convivência, dos modelos, dos grupos, do estilo de vida.

“Fazer tudo sempre igual e querer resultados diferentes!”

***“ Bem capaz!
(outra expressão regional
e , neste contexto,
quer dizer impossível)”***

As Marias percebem que fumar crack, comparado a cheirar cocaína em pó, é mais forte e está associado a resultados mais negativos, maiores perdas na rede de apoio (familiares e sociais), envolvimento no comércio sexual e exposição a experiências traumáticas de violência. Estas evidências corroboram a extrema vulnerabilidade social, econômica e psicológica que estas Marias enfrentam.

Agora sim! O DCNL pode dizer que sabe, um pouquinho e baseado em pouquinhos Marias (*por isso é chamado de estudo exploratório*), o que ELAS percebem sobre o que ELAS vivem e sentem.

Acredito que como eu, após descobrir o que elas vivem e sentem, vocês estejam pensando como elas podem ser ajudadas. Bem, como alguém que trabalha há alguns anos com usuários de drogas, penso que faz-se necessário o desenvolvimento de intervenções psicossociais eficazes para ajudar essas Marias usuárias de crack.

"Ok!

Mas o que seria isso?"

A delimitação destas peculiaridades, comprovadas com evidências de pesquisa, auxilia na construção de intervenções terapêuticas. As Marias podem ter benefícios no tratamento, com base nestes resultados, com uma intervenção focada na regulação emocional, nos traumas e no desenvolvimento de estratégias de enfrentamento.

Mas, ...

Devemos drenar esforços para mais estudos com estas Marias usuárias de crack, avaliando especificidades individuais e sociais. Estamos apenas começando (*ufa! Muito trabalho pela frente*)! Nesse sentido, estudos futuros com essa população específica devem abordar intervenções individuais e sociais, motivação, trajetória do uso de drogas, apoio sócio familiar.

Realmente, sabemos um pouquinho sobre nossas Marias! O positivo é que queremos saber mais a cada dia.



III

Resultados

Nossa história de mais de 10 anos (*perdoem a repetição, mas vá que alguém não tenha lido desde o início*) caminhando junto com essas Marias usuárias de crack nutriu muitos frutos (vários estudos que foram publicados) e a cada dia, ao entrevistar mais uma Maria ou mexer no nosso banco de dados, percebemos coisas novas.

Importante ressaltar que nesse período, o DCNL entrevistou todas Marias usuárias com transtorno por uso de substâncias que internavam para desintoxicação. No entanto, por ser uma unidade pública de cuidados terciários que atendia mulheres em situação de vulnerabilidade social, havia uma quantia grande de usuárias de cocaína. Neste ensaio estamos falando sobre a parcela de mulheres usuárias de cocaína, na forma fumada. *“Após essa contextualização ou o que muitos chamariam de digressão, voltemos ao assunto”*.

Eis que ao olharmos apenas para as médias, algo básico para uma análise de dados de pesquisa, *“saltou aos olhos”* as características e especificidades destas mulheres.

Estávamos olhando as médias de uma avaliação de 525 (naquele momento) Marias usuárias de substâncias, inicialmente de um questionário, o ASI-6 (Índice de Gravidade da Adição), instrumento que investiga os problemas clínicos, sociais, psiquiátricos e ambientais relacionados ao uso de substâncias aditivas. Na sequência olhamos os dados do CSSA (Avaliação Seletiva da Gravidade da Cocaína), o qual é usado para avaliar a gravidade da abstinência de cocaína e do CTQ (Questionário de Trauma na Infância).

Quando observei aquelas médias, dispostas naqueles gráficos que o BKS²⁷ me passou (*vou colocar ao longo deste tópico para vocês verem o que eu vi aquele dia*) meus pensamentos começaram uma corrida de 100 metros livre, fazendo lançamento de peso, disputando uma final de ginástica artística,... uma verdadeira olimpíada. Era uma provinha do que estava por vir. Após conseguir “seduzir” o pessoal com este projeto que vocês lêem agora, resolvemos aprofundar a busca.

Eu gosto muito de conversar, tenho uma amiga que desde a juventude diz “*a Carla faz até poste contar a vida*”. Gosto do atendimento clínico. Quem leu este ensaio até aqui já sabe que sou *muuuuuuito* curiosa (*e quem não tinha lido tudo, agora já sabe*). Com isso, fazer pesquisa foi um achado complementar para minha vida profissional, porque muitas curiosidades se transformam em uma questão de pesquisa.

²⁷ BKS - Bruno Kluwe-Schiavon - psicólogo, especialista em processos estatísticos em pesquisa.

Todo esse blá, blá, blá para dizer que a próxima curiosidade foi: O que elas apresentavam que as caracterizasse, quais as características mais prevalentes, mais frequentes, nesses 3 questionários (ASI-6, CSSA e CTQ) entre as mulheres usuárias usuárias de crack? (*porque esse é o objetivo deste ensaio, né?*).

“Aqui vou ter que falar como doutora porque vou explicar dados de pesquisa”

A Trajetória de Vida de Nossas Marias

Para começar, pegamos (*no sentido de usar os dados dos protocolos*) as Marias usuárias de crack (70% do total das Marias entrevistadas) que haviam feito todo o curso do tratamento, da internação até a alta. Os dados mostraram que a trajetória de vida dessas Marias é marcada pelas vulnerabilidades psicossociais, desde cedo na vida, muito antes de serem expostas às drogas. Sabendo disso, resolvemos observar a relação do grau de vulnerabilidade²⁸ com a gravidade da abstinência ao iniciar tratamento (como entrou?) e ao concluir os 21 dias (como saiu?) do programa de desintoxicação. E o que encontramos (veja um resumo na Figura 1)?

Maria O.

Marias usuárias de crack com alta vulnerabilidade (28%) são caracterizadas por piores condições de saúde física e mental, mais problemas com a lei e mais traumas. Elas se internaram com uma síndrome de abstinência mais grave e tiveram alta com abstinência menor do que quando internaram, mas ainda com sinais e sintomas de gravidade.

Maria 1.

Marias usuárias de crack com média vulnerabilidade (39.5%) são caracterizadas por piores condições de saúde física e mental, mais problemas com a lei e nível médio de traumas. Elas internaram com uma síndrome de abstinência grave e tiveram alta em “médias” condições. Com menores

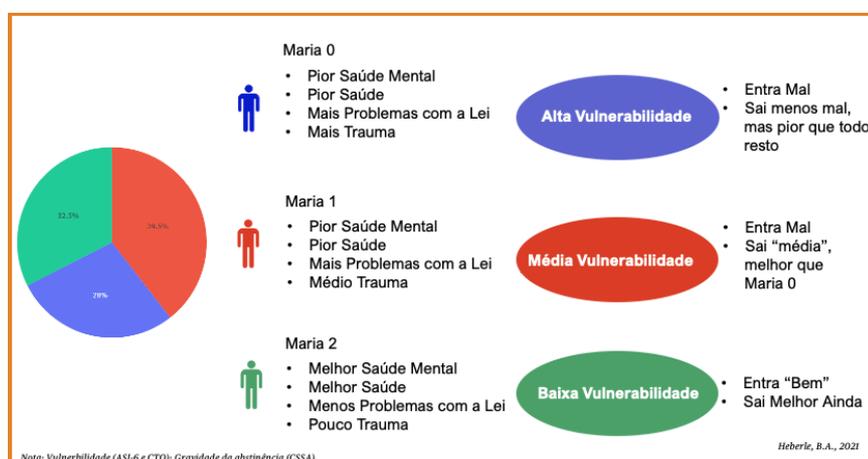
²⁸ Todas as mulheres analisadas estavam em situação de vulnerabilidade, mas havia diferentes graus (baixo, médio e alto) de vulnerabilidade.

sinais e sintomas de abstinência, mas ainda com alguns sinais e sintomas de gravidade. Saíram melhor do que as Marias com alta vulnerabilidade.

Maria 2.

Marias usuárias de crack com baixa vulnerabilidade (32.5%) são caracterizadas por melhores condições de saúde física e mental, por terem menos problemas com a lei e poucos traumas. Elas foram internadas com uma síndrome de abstinência menor e saíram bem melhor do que estavam ao serem internadas.

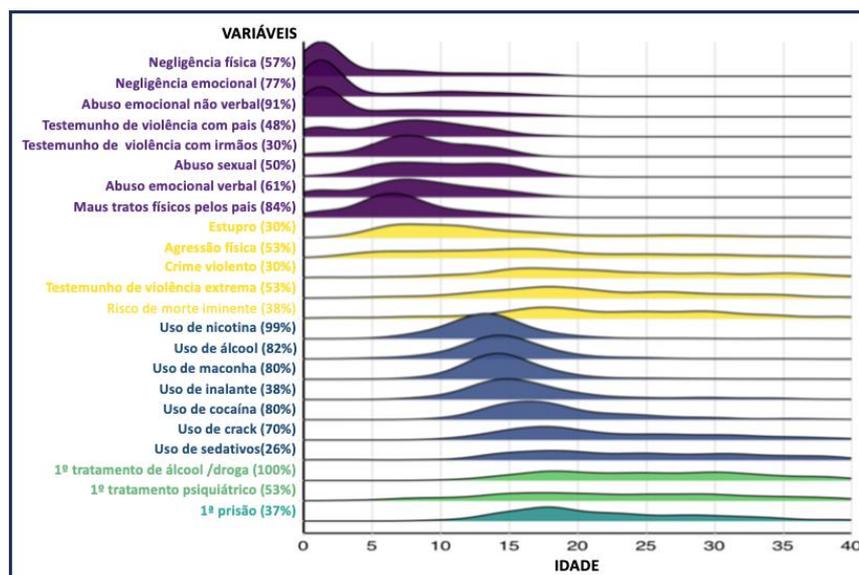
Figura 1. Nível de vulnerabilidade e gravidade da abstinência .



Verificamos que o grau de vulnerabilidade tem impacto sobre a desintoxicação e no estado de alta do tratamento. Tínhamos 250 indicadores da trajetória individual de cada Maria e queríamos saber quais deles, mais especificamente, influenciavam na resposta ao tratamento. A partir disto, buscamos as idades de exposição a eventos traumáticos, uso

de substâncias, de busca de tratamentos e outras situações de vida, como a primeira vez que foram presas (Figura 2).

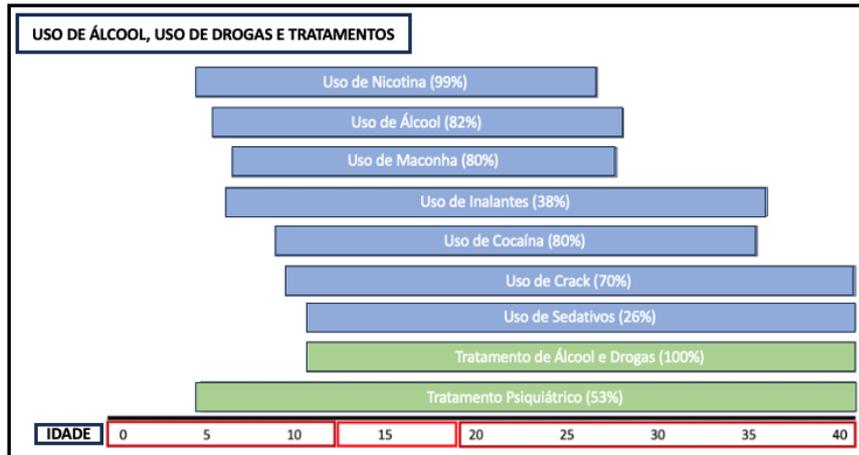
Figura 2. Variáveis de idade de início e relação com eventos traumáticos, uso de substâncias, tratamento e aprisionamento de Marias usuárias de crack.



Observe nas variáveis da figura 2 que os ápices das situações traumáticas, de maus tratos, acontecem antes do ápice de início do uso de drogas.

A figura 3 detalha a idade de início e o tempo médio de duração do uso de álcool, nicotina, drogas, a busca de tratamento psiquiátrico e de tratamento específico para álcool e drogas na vida das Marias usuárias de crack. Veja como elas passam a maior parte da vida sob o efeito de alguma substância e o quanto, mais da metade das nossas Marias, tentaram tratar seus problemas emocionais, comportamentais e biológicos ao longo do tempo.

Figura 3. Esquema da idade de início e o tempo médio de duração do uso de álcool, drogas e buscas de tratamentos na vida das Marias usuárias de crack

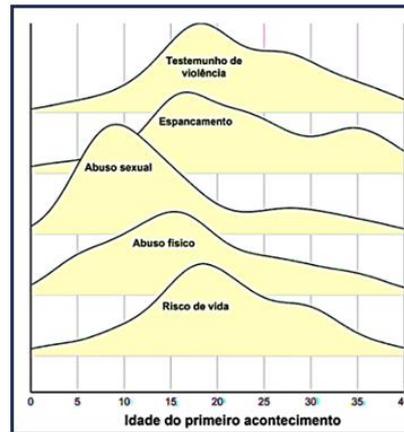


***“Como não ficar triste
Conhecendo essa realidade?”***

“As Marias sobrevivem”

Na figura 4 você pode ver como elas foram expostas às situações traumáticas ao longo de toda sua vida. A linha ondulada preta (*que lembra o contorno de uma montanha ao longe*) marca o número de Marias que tiveram o primeiro trauma naquela idade, então a maioria delas passaram pelo trauma na idade onde está o ápice (a parte mais alta da montanha) da linha preta. Para você entender melhor, por exemplo, no abuso sexual, a maioria das Marias avaliadas, tiveram o início do abuso sexual antes dos 10 anos de idade porque o ápice da curva está antes da marca dos 10 anos.

Figura 4. Idade do Primeiro acontecimento de uma situação traumática na vida das Marias usuárias de crack.



“Aos 10 anos são crianças!”

“Como alguém pode fazer isso?”

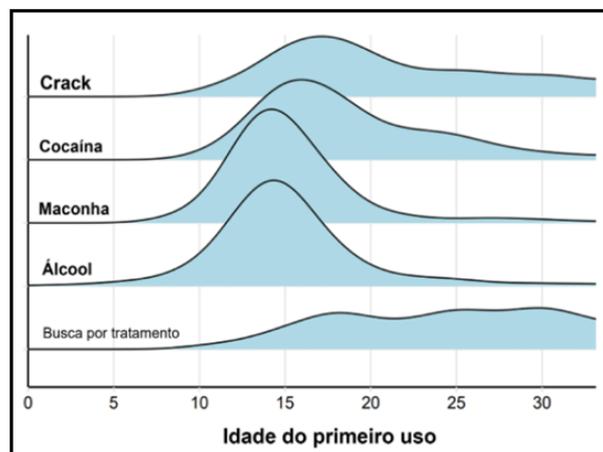
“Quem cuida das Mariazinhas”

A idade de início do uso de substâncias que você pode acompanhar na Figura 5 (pegamos algumas das substâncias mais usadas pelas nossas Marias), mostra que o álcool, para algumas delas começa antes mesmo dos 5 anos, com um ápice de início de uso (primeiro uso) antes dos 15 anos. As Marias têm os primeiros usos de maconha um pouco mais tarde que o álcool (antes dos 10 anos) e têm o ápice do primeiro uso antes dos 15 anos, semelhante ao álcool. No seguimento vem a cocaína cheirada que os primeiros usos

acontecem antes dos 10 anos e com ápice do início de uso após os 15 anos.

O crack é a última droga a ser usada por nossas Marias. O início do uso de crack acontece mais entre 15 e 20 anos, mas o número de Marias que iniciaram o uso com mais idade foi mais frequente que nas outras drogas. Isso significa que algumas Marias começam a usar crack até mais tarde.

Figura 5. Idade do início de uso de substâncias na vida das Marias usuárias de crack e a busca por tratamento de álcool e drogas.



Continuando na figura 5, você acompanha a busca de tratamento específico para álcool e drogas e pode ver que a primeira procura tem um ápice nos 15 a 20 anos, mas depois mantém uma média constante ao longo das idades, com pequenos aumentos até um ápice em torno dos 30 anos. Durante nossas entrevistas, elas relatavam que a busca pelo primeiro tratamento era após terem algum problema mais grave decorrente do uso de crack. Estes relatos corroboram o que mostra o gráfico da procura de tratamento.

Explicando um pouco o que esses dados significam, podemos dizer que elas buscam tratamento após ter problema consequente ao uso de crack e não para cessar o uso de crack, antes de ter problemas. O conhecimento destas variáveis nos auxiliou na caracterização (*linguagem científica para dizer como podemos descrever a maioria das Marias*) de nossas Marias. Após esta descrição inicial, fomos para a parte estatística.

“Estatística!?!”

A análise estatística hoje em dia é feita por um programa de computador que consegue ter resultados em minutos, o que, no passado, levaríamos dias para fazer na ponta do lápis. Com isso, podemos estabelecer os principais fatores que influenciam na resposta ao tratamento, ou seja, quanto maiores, mais intensos forem esses fatores, maior será a chance da Maria ter uma síndrome de abstinência intensa no final do tratamento de desintoxicação, o que descrevemos como pior resposta ao tratamento.

Os fatores de vulnerabilidade são divididos em 3 grupos:

A. Exposição a situações adversas / Maus tratos na infância (até os 12 anos de idade)

Frequência e gravidade de negligência emocional na infância

Frequência e gravidade de abuso físico na infância

Frequência e gravidade de abuso emocional na infância

Frequência e gravidade de abuso sexual na infância

B. Uso de nicotina, álcool e drogas

Severidade da abstinência (intensidade da abstinência na 1ª semana de hospitalização)

Frequência de uso de álcool semanal

Usou maconha mais de 50 dias na vida

C. Saúde mental

Gravidade de problemas psiquiátricos

Problemas de sono na vida

Tentativa de suicídio (últimos 30 dias antes da internação)

Problemas de impulsividade (últimos 30 dias pré-internação)

As Marias que não passaram por isso ou que foram menos expostas a esses fatores apresentaram redução da síndrome de abstinência durante o tratamento e menos sintomas de abstinência ao final do tratamento. O tratamento ajudou mais a essas Marias que tiveram menos ou nenhum desses fatores na suas vidas.

Considerações pontuais:

- Experiências precoces na vida (infância e adolescência) impactam no risco de experimentação e uso de drogas, nos problemas decorrentes do uso de nicotina, álcool e drogas, assim como nos posteriores tratamentos de álcool e drogas.

-
- O resultado de um tratamento de álcool e drogas depende dos tipos de drogas, do tempo de uso, da dose usada e de características do uso de cada pessoa. Assim como se a Maria teve exposição precoce (infância e adolescência) a situações traumáticas e a problemas psiquiátricos ao longo do desenvolvimento.
 - Ter esses fatores de vulnerabilidade pode predizer (sinalizar) casos que apresentarão maior dificuldade de tratamento da síndrome de abstinência de crack no período de desintoxicação.
 - Os programas de tratamento para Marias usuárias de crack devem considerar a trajetória de vida (histórico psicossocial, uso de drogas e saúde mental) de cada Maria e determinar os fatores de vulnerabilidade individuais que afetarão as respostas aos tratamentos.

***“As Marias são vulneráveis,
não são frágeis”***

O que descrevi neste item "A Trajetória de Vida" foi o trabalho inicial de minha tese, foi o alicerce da construção de minha tese. Foi um trabalho de um grupo capitaneado pelo Dr Thiago Viola, todos DCNL. Éramos 2, Dr Thiago e eu, em Porto Alegre e os outros 3, um em cada parte do mundo. Nossas reuniões dependiam das agendas de trabalho e fusos horários (*Masssss, somos psicólogos e psiquiatras que, como diria minha mãe, “quem escolheu esse trabalho”*).

Voltemos ao que interessa!

Na internet você pode acessar um relatório breve do que contei nesta sessão, que foi o resultado do projeto financiado pela Fundação Bill e Melinda Gates, Ministério da Saúde do Brasil e CNPq. É uma história curta que você pode ver e pode usar no treinamento de equipes de saúde, para psicoeducação de famílias de usuárias, com as próprias usuárias e com as pessoas que tiverem interesse em conhecer a vida dessas mulheres (*“Eu acho muito legal, mas reconheço que sou um pouco suspeita para falar”*).

A Trajetória de Vida:

<https://preview.shorthand.com/8bnbKcckfmE489YB>.



The image shows a video thumbnail with a film strip border. On the left, the title "A trajetória de vida" is displayed in bold, followed by the subtitle "pode influenciar os resultados do tratamento de mulheres usuárias de cocaína-crack no SUS". Below this, there is a list of names: "Por Thiago Vilela, Carla Bicca, Bernardo Heberle, Bruno Klauer Schwaner e Rodrigo Casco Oliveira", followed by "Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)" and "Fundação Bill e Melinda Gates - Grand Challenges Brazil". On the right, the film strip contains three frames: a woman's profile with a brain diagram, a silhouette of a person sitting on a bench, and a profile of a head with a colorful brain diagram. At the bottom of the thumbnail, a black bar contains the text: "Trajetória de vida, desde vivências da juventude, familiares e sociais, impactam o sucesso ou insucesso do tratamento de mulheres em programa de desintoxicação do SUS."

Caso você queira conhecer mais sobre esse estudo que fizemos, em que foi realizada análise, usando aprendizado de máquina (um processo de inteligência artificial) há um artigo científico publicado: Examinando os preditores da síndrome de abstinência de cocaína ao final do tratamento de desintoxicação em mulheres com transtorno por uso de cocaína²⁹.

***“Todas formas de preconceito
atrapalham o desenvolvimento científico”***

Transtorno de personalidade

Eu já trabalhei em diversos lugares, atendimentos clínicos ou psiquiátricos, gerais ou especializados, públicos ou privados, internações ou ambulatórios, como aluna ou professora. Uma coisa eu percebi, desde cedo na minha profissão, as mulheres sofrem preconceitos simplesmente por serem mulheres. Uma passagem que me marcou foi quando eu estava no primeiro ano da faculdade de medicina, era muito interessada (*aquela aluna metidinha mesmo*) e nas noites de quinta feira e em alguns finais de semana eu acompanhava médicos no pronto socorro. Eu era a única mulher-estagiária de medicina do primeiro ano, naqueles horários, naqueles plantões.

²⁹ Bernardo Aguzzoli Heberle, Bruno Kluwe-Schiavon, Carla Bicca, Leonardo Melo Rothmann, Rodrigo Grassi-Oliveira, Thiago Wendt Viola, Examining predictors of cocaine withdrawal syndrome at the end of detoxification treatment in women with cocaine use disorder, Journal of Psychiatric Research, Volume 169, 2024, Pages 247-256, ISSN 0022-3956, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.043>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395623005587>)

Entrei na medicina querendo ser psiquiatra. Em uma dessas noites que eu deveria estar estudando, mas estava me sentindo “A Doutora”, chegou uma senhora, bem mais velha (*naquela época eu era jovem e acima de 50 anos todos eram velhos para mim*) gritando de dor. Um dos médicos me olhou e disse “*Não queres psiquiatria? Essa é para ti! Isso não é nada! Conheces hagazão³⁰? É coisa de mulher*”.

“Coisa de mulher é ...”

Esse momento me ajudou muito. Ali aprendi a não ter pré julgamentos com pacientes, antes de fazer uma boa anamnese e os examinar. A senhora tinha motivos para gritar e o colega do quarto ano, uma autoridade para mim naquela época, me escutou (*sempre fui bem persistente e boa de conversa*). Pedi ajuda a ele e disse que ela estava com dor e a barriga estava dura (*eu estava só no primeiro ano, já achei que meu diagnóstico foi ótimo*) porque ele confirmou que era uma apendicite supurada (*quando estoura o apêndice e o pús se espalha para todo abdômen, toda a barriga*). Ela podia ter morrido de “*hagazão supurado*”. O que eu quero dizer com isso? As mulheres são estigmatizadas por seus “hormônios e personalidades” desde que o mundo é mundo!

***“Quem dera
Pudesse todo homem compreender a mãe
Quem dera ser o verão o apogeu da primavera
E só por ela ser***

³⁰ Transtorno de personalidade histriônica (conhecido como histeria).

***Quem sabe
O super-homem venha nos restituir a glória
Mudando como deus o curso da história
Por causa da mulher"³¹***

Há quase 30 anos sou psiquiatra especializada em transtornos aditivos e há muito me questiono sobre o impacto da personalidade individual³² no processo de desintoxicação das Marias usuárias de crack.

Resolvi observar 241³³ Marias usuárias de crack durante todo programa de desintoxicação de 21 dias. Eu primeiro queria saber se havia diferenças entre as que não tinham transtorno de personalidade e as que tinham transtorno de personalidade. Segundo, queria ver se havia relação entre transtorno de personalidade e sintomas de abstinência (falta da substância) no início e no final da desintoxicação, estresse no início da vida, transtornos psiquiátricos e gravidade da dependência. Além disso, queria avaliar se o transtorno de personalidade pode prever resultados no tratamento de desintoxicação de 21 dias (incluindo as principais pontuações nos questionários que avaliam Índice de Gravidade do Dependência (ASI-6)³⁴ e Trauma na infância (CTQ)³⁵).

³¹ Parte da letra da música Super-Homem de Gilberto Gil. Foi lançada no ano de 1979, no álbum Realce.

³² Personalidade é a associação de características psicológicas que formam os padrões de pensamentos, sentimentos e comportamentos de um indivíduo.

³³ Por que 241? Por seleção de amostra usando método do programa estatístico R.

³⁴Addiction Severity Index (ASI-6).

³⁵Child Trauma Questionnaire (CTQ).

As respostas que encontrei para minhas dúvidas:

1. Quase metade das Marias usuárias de crack (46,5%) tinham transtorno de personalidade. Não houve diferenças entre ter ou não transtorno de personalidade quanto a idade de início do uso de droga, tempo de uso de droga, tipo de droga usada e outros problemas (transtornos ou doenças) psiquiátricos.
2. As variáveis (fatores) relacionadas aos sintomas de abstinência no início e no final do período de desintoxicação, ao estresse precoce e gravidade da dependência estão, em sua maioria, inter-relacionadas.
3. Os sintomas de abstinência (falta das substâncias/drogas) no início do tratamento e os sintomas de abstinência ao final do tratamento, foram as variáveis fortemente associadas ou seja, ter mais sintomas de abstinência no início da desintoxicação tinha relação com mais sintomas de abstinência ao final da desintoxicação.
4. Usuárias de crack com transtorno de personalidade sofreram mais abuso emocional ao longo de sua vida.

“Marias são mais do que suas personalidades”

Marias e Joãos

A maioria dos estudos científicos publicados com usuários de crack estudaram Joãos usuários de crack. Como poucos estudam as Marias, costumam pegar os resultados e generalizar para as Marias e dizem “os usuários de crack” são assim ou assado, fazem isso ou aquilo, sentem

Não ser foco de pesquisa científica não é privilégio das Marias usuárias de crack porque isso é o que acontece em todas áreas de pesquisa. Mesmo as pesquisas com animais preferem estudar os machos. Por quê isso acontece? Ainda não há consenso sobre isso (*nem vou comentar porque posso me empolgar*). As mulheres pesquisadoras são minoria e também são as que menos ganham financiamentos para pesquisas (*não posso me empolgar!!!*). Atualmente essa discussão está crescendo mundialmente porque muitas mulheres pesquisadoras têm “incomodado ativamente” o meio científico. Por sorte pertenço a um grupo de pesquisa com predomínio de homens jovens muito interessados em estudar Marias usuárias de crack.

Eu havia percebido que as Marias usuárias de crack faziam poli uso de drogas³⁶. Fiquei curiosa para saber se com os Joãos era diferente. Então, um estudo que desenvolvi para minha tese de doutoramento foi sobre o impacto de eventos de vida adversos³⁷ nos padrões de poli uso de drogas e a comodidade com transtornos por uso de substâncias em

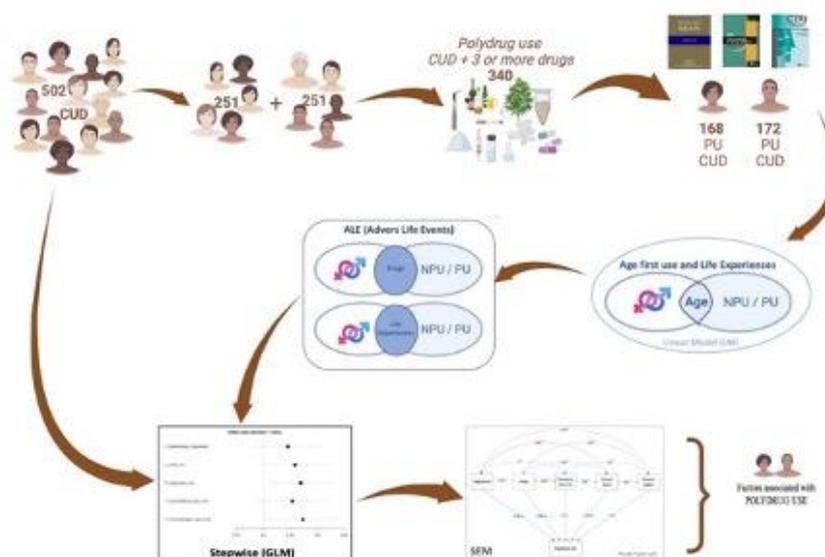
³⁶ Poli uso de drogas neste estudo foi considerado quando o indivíduo usa crack junto com 3 ou mais drogas.

³⁷ Eventos de vida adversos são situações negativas ou qualquer ocorrência desfavorável que acontecem na vida de uma pessoa e que causam estresses e traumas. Podem ser acontecimentos na vida pessoal ou no ambiente que a pessoa vive.

indivíduos com transtorno por uso de cocaína.

Vou explicar um pouco do que fiz e você pode acompanhar pela figura 6 (*coloquei a figura para você ver a trabalhadeira para fazer um estudo rsrsrsrs*), onde há um esquema dos passos que percorri nesse estudo. Foram 502 pessoas com transtorno por uso de cocaína (na forma fumada, mais conhecido como crack) com idades de 17 a 62 anos. Eram 251 Marias e 251 Joãos. Destes 340 eram poli usuários de drogas (168 Marias e 172 Joãos). Os poli usuários eram aqueles que usavam mais de 3 drogas, além do crack (porque todos eram usuários de crack). Então, encontrei que as Marias são tão poli usuárias de drogas quanto os Joãos.

Figura 6. Fluxograma metodológico do estudo



Uma série de eventos de vida foram investigados, incluindo experiências de vida adversas, sintomas psiquiátricos ao longo da vida e exposição à violência e ao

trauma. O objetivo era identificar eventos que poderiam sinalizar quem dos usuários de crack tinha mais chance de ser poli usuário de drogas.

As Marias e os Joãos poli usuários de drogas, sem diferença de gênero, tiveram mais transtornos por uso de nicotina, álcool e cannabis. Os Joãos poli usuários relataram serem mais separados (estado civil) e mais situações de aprisionamento. As Marias poli usuárias de drogas apresentaram mais história de depressão na vida, de exposição ao abuso físico e de negligência física na infância quando comparadas aos Joãos e Marias não poli usuários. A presença dos sintomas depressivos foi maior entre as Marias que tiveram história de maus-tratos na infância.

As Marias e Joãos foram diferentes nos seguintes eventos: viver como morador de rua em algum momento da vida (mais comum entre os Joãos), ser preso em algum momento da vida (mais comum entre os Joãos), sofrer encarceramento em algum momento da vida (mais comum entre os Joãos), ter alucinações ao longo da vida induzidas por drogas (mais comum entre os Joãos), estar exposto ao risco de morte em algum momento da vida (mais comum entre os João), sofrer negligência física (mais comum entre as Marias), estupro (mais comum entre as Marias) e testemunho de violência extrema (mais comum entre os Joãos). Após a sequência de análises estatísticas bem modernas, os dois principais fatores associados a ser poli usuário de drogas, mais comuns entre as Marias, foram sintomas depressivos ao longo da vida e exposição ao abuso

físico na infância. Assim, as estratégias de tratamento para pacientes com transtorno por uso de crack poli usuário de drogas devem enfatizar o potencial impacto prejudicial de uma história marcada por experiências de depressão e abuso durante a infância, particularmente entre as Marias.

“Depressão e abuso na infância Marca a história de uma vida”

Associando os resultados dos estudos que realizei e apresento na tese, observei que a história que desenvolvi na minha cabeça, baseada no que observei e nos meus sentimentos ao estar com elas, foi a das Marias de alta gravidade. Elas eram a maioria das Marias usuárias de crack que acompanhei, observei, entrevistei e vi resultados objetivos. Aproximadamente 70% delas foram Poli expostas a Eventos Adversos. Esta foi a tese que defendi ao final da tese (*frase bem esquisita, mas é isso mesmo!*). Ao fazer um doutorado, deve-se desenvolver uma tese, uma ideia que será defendida na apresentação para uma banca de *experts* (são pesquisadores muito experientes nas suas áreas), a atividade que encerra o doutorado. Minha tese é de que são as Marias poli expostas a eventos adversos, as Marias PEA (fazem parte das minorias, vivem em situações de alta vulnerabilidade, foram negligenciadas/abusadas, são usuárias de poli drogas e têm sintomas depressivos ao longo da vida) que têm maior gravidade e requerem uma abordagem de tratamento diferenciada, não focada

unicamente no uso de drogas, mas que englobe a amplitude da PEA.



IV

HISTÓRIA NATURAL DO USO DE CRACK PELAS MARIAS

O termo história natural tem os primeiros relatos no século 1 quando o naturalista romano Plínio, O antigo romano escreveu um compêndio do conhecimento humano. Ele foi o primeiro naturalista, a primeira pessoa interessada em história natural.

História natural foi usada em diversas áreas da ciência e a descrevem como o estudo das coisas vivas nas ciências humanas, da natureza e do ambiente nas ciências sócio ambientais. Em 1936, o epidemiologista John Ryle lançou a história natural das doenças.

A história natural da doença ou o curso natural da doença começa no período antes do início da doença, na fase de exposição ao agente patogênico (que causa a patologia, a doença), segue para a fase pré sintomática ou de incubação, seguida da fase de sinais e sintomas não específicos (onde é mais difícil fazer um diagnóstico), passando para o período de manifestação clínica da doença (os sinais e sintomas da doença ficam evidentes) e, a seguir, vem a evolução até um resultado final de cura ou cronicidade.

Sou médica e a história natural da doença é um modelo fortemente marcado em mim. Sou psiquiatra e a história natural sócio ambiental me encanta por ser um modelo que

engloba uma abrangência de assuntos e resulta de descrição minuciosa especialmente aplicada à vida cotidiana. Sou naturalista, gosto de observar, gosto de observar tudo à minha volta, gosto de observar as pessoas, o desenrolar de suas vidas, suas trajetórias.

Sou naturalista desde minha infância. Gostava de passear pela vila onde vivi minha primeira infância e observar o que as pessoas faziam. Fazia visitas, interessada no cafezinho bem doce que não podia tomar em casa (*porque criança hiperativa fica mais agitada com cafezinho bem doce e nem é coisa de criança, né?*) e nas histórias que escutava ou presenciava. Eu era hiperativa, mas era educada, querida, uma mini adulta que tinha hiper foco nas histórias das pessoas. Eu dava atenção aos idosos e eles me davam atenção. Era uma troca justa. Era irresistível conversar com a guriazinha (*menininha em gauchês*). Aos 10 anos, virei a filha do bolicheiro³⁸. Você pode imaginar o mundo que se abriu para uma pré adolescente naturalista. Naquela época eu nem imaginava o valor dessa experiência para minha vida adulta, para minha profissão. Foi nesse mundo que comecei a observar as histórias dos usuários de substâncias. Eu odiava vender cigarros e bebidas. Foi observando e perguntando para minha mãe que aprendi sobre uso de substâncias, os efeitos e riscos. Foi assim que nunca gostei de substâncias, nem as legalizadas. Gostava de vender galinha assada (*meu pai era especialista em galinha de televisão de cachorro*) e sorvete. Adoro galinha de TV e sorvete. Cafezinho tomo até hoje, só que agora é amargo assim como o chimarrão.

Voltando.....

³⁸ Bolicho ou boliche é um armazém de secos e molhados que vende de tudo um pouco (roupas, sapatos, panelas, comida, carnes, sorvetes, galinha assada... Normalmente um balcão com prateleiras cheias de mercadorias atrás e outras expostas dependuradas nas portas de entrada. Meu pai era dono de um armazém assim. Por isso, a filha do bolicheiro.

Então, sou uma psiquiatra naturalista que observou tantas e tantas trajetórias de mulheres usuárias de drogas.

“Para que tudo isso Carla?”

Bueno (*outra expressão regional*), você deve querer me perguntar “*para que tudo isso Carla?*”. Porque eu percebia clinicamente que essas Marias tinham histórias individuais que eram parecidas, mas com cores³⁹ diferentes (*acho que já disse isso antes*). Ao ver aquelas médias, ficou claro que havia uma “História Natural do uso de crack” de uma mesma cor para todas e as outras cores compunham os detalhes da individualidade.

Eu tenho uma memória muito visual e costumo fazer desenhos, mapas, componho histórias em quadrinhos, tudo mentalmente e assim armazeno na memória por anos. No momento que vi as médias, enxergava (*dentro de minha cabeça, é claro*) uma linha que estava em preto com fatos importantes escritos em preto e vários outros fatos inseridos (entrando ou saindo desta linha preta mestre) em diversas cores. Algumas pessoas poderão pensar que era uma visão, algo além da compreensão ou um delírio, mas era apenas o meu jeito de ver as coisas.

Eu tenho dislexia e meu pensamento é radial, aprendo e memorizo “facilmente” (*isso é ironia!*) acionando uma rede de pensamentos, imagens, conhecimentos,... Dá um trabalho danado, mas ACEITAÇÃO!!! As pessoas “normais” têm um pensamento linear. “*E cada um tem seu jeitinho, não é mesmo?*”. E foi assim que se materializou a verdadeira história de Marias usuárias de crack.

³⁹ Cores - analogia usada para mostrar que há muitas coisas semelhantes (com a mesma cor) e outras cores que representam as diferenças individuais.

Vou contar para você agora a História de Marias usuárias de crack, essas Marias Poli expostas a Eventos Adversos (PEA), pela compilação das médias encontradas e das histórias de vida de mais de 600 Marias. Essa “Marias” que você terá o privilégio de conhecer através do meu relato é um caso fictício que sintetiza as histórias de todas as Marias que analisei, baseado nas médias encontradas nos estudos. Esta “Marias” mostra mais do que um perfil descritivo, mostra a constante exposição a fatores que se sucedem na vida de mulheres vulneráveis, prenunciam caminhos confluindo para casos graves que demandam tratamentos.

**“Vamos lá!
Era uma vez.....”**

Um momento antes de você começar a conhecer a “Marias”!!! Estou há alguns anos, em torno de 4 anos, escrevendo, lendo, falando, contando e aperfeiçoando esta história para que você leia e entenda quem é a “Marias”. Eu devia estar curtida⁴⁰ (*outra expressão regional!*) pela história. Entretanto, cada vez que leio a descrição completa, sinto-me triste, impotente, pesarosa e penso que graças a esse trabalho, conheci um mundo ao qual eu não tinha acesso. Olha que eu trabalho com adições desde sempre, gosto de atender casos graves e não sou uma mulher que me perturbo com histórias pesadas (*no trabalho, é claro, porque quando estou sozinha comigo mesma, choro com propaganda de margarina bem feita*), mas a que vou contar a seguir continua me emocionando. Esteja avisado!!!

⁴⁰ Curtida - palavra que deriva da curtição do couro de animais, um processo que tem várias fases e termina em um belo tapete ou uma bolsa ou uma roupa. É uma palavra que regionalmente significa estar cansada, calejada, acostumada.

IV.1

A verdadeira História de Marias⁴¹

“Vidas marcadas por traumas, estresses, poli uso de drogas, depressões e maternagem negligente”

Marias⁴², 32 anos, não completou o ensino fundamental, não tem profissão, vivendo em situação de rua com companheiro há 2 anos, ele também usuário de crack. Foi internada para desintoxicação, encaminhada pelo Centro de Atenção Psicossocial.

Procurou atendimento porque estava com o bebê, morando na rua em um local onde se concentram usuários de crack. O conselho tutelar não permitiu que ela ficasse com o filho porque não tinha onde morar. Quer ficar bem para poder buscar seu filho. Não tem mais filhos vivendo com ela. Teve gestações anteriores, mas os bebês foram para adoção. Este filho é diferente porque o companheiro que mora com ela na rua, quer ter um filho com ela. Ele cuida dela na rua.

Não gosta de falar de sua vida para não lembrar. É sofrido.

⁴¹ Marias - É um nome no plural, mas é um nome utilizado neste ensaio literário como "uma única pessoa" que representa as médias elevadas encontradas nas variáveis estudadas, na maioria das Marias usuárias de crack e poli expostas a eventos adversos. É uma "Marias" representativa da história natural da vida das usuárias de crack que foram estudadas por este grupo de pesquisa.

⁴² Marias - ela é um modelo típico que representa o mesmo que acontece na vida da maioria das Marias usuárias de crack.

Prefere esquecer o que já passou. Porque, quando lembra, parece que tudo volta. Prefere viver o aqui e agora. Não consegue imaginar como será o futuro.

Refere que a primeira situação traumática foi aos 9 anos, por maus tratos e negligência. Apanhou da mãe e dos irmãos desde criança, desde que consegue lembrar da vida dela. Mãe, irmãos e ela moravam em área verde. Seus irmãos e ela vendiam coisas na sinaleira (o que aparecesse) para ajudar sua mãe. Precisava trabalhar para trazer dinheiro para casa. Esse dinheiro os ajudava a comer. Naquela época pensava que a mãe nem sentia fome, pois em casa nunca tinha comida. Não lembra como era na escola para aprender, mas lembra que não gostava muito. Ela quase não tinha roupas, usava sempre as mesmas. Não tinham água para beber, tomar banho ou lavar roupas. Acha que por tudo isso gozavam dela na escola. A única coisa de bom na escola era a merenda. Aos 13 anos e meio havia abandonado a escola. Foi estuprada aos 14 anos por alguém próximo. Fugiu de casa aos 15 anos. Decidiu que não queria mais aquilo.

Tem como opção a casa da mãe, onde poderia ficar, mas não gosta de ir lá. Não tem outros vínculos familiares ou com amigos. Não tem quem a proteja ou a ajude, exceto esse companheiro com quem está há 2 anos. Nunca teve um lar como esses que se veem em filmes.

Quando começa a falar sobre o uso de drogas, descreve como algo que faz parte da vida dela. Hoje em dia sabe que era muito jovem quando experimentou drogas, mas no meio em que ela vive é assim com todo mundo. Naquela época era assim que faziam amigos, era o jeito de ser da turma da vila.

Marias conta que, com mais ou menos 13 anos, usou cigarro pela primeira vez. Experimentava álcool desde os 12 anos, aos 15 anos teve o primeiro abuso de álcool e passou a beber com regularidade. Com 15 anos e meio foi a vez de iniciar com maconha. O uso de inalantes iniciou mais ou menos 3 meses antes dos 18 anos. Aos 18 anos sofreu a primeira agressão física. O primeiro uso de cocaína aspirada foi com 19 anos. Aos 20 anos usou alucinógenos. Aos 22 anos foi estuprada pela última vez. Seu primeiro filho nasceu quando ela tinha 22 anos. No período de 22 anos e meio até 23 anos, pela primeira vez testemunhou situação de extrema violência, foi encarcerada e passou por risco de morte.

Aos 23 anos começou a usar crack e engravidou novamente (segunda gestação). Aos 23 anos fez sua primeira tentativa de tratamento psicológico.

Aos 24 anos foi violentamente espancada pela primeira vez e foi vítima de crime violento. Também, aos 24 anos, teve o terceiro filho. Aos 27 anos, foi apresentada aos sedativos. Com 27 anos e meio, foi agredida fisicamente pela última vez. Aos 27 anos engravidou e teve o quarto filho aos 28 anos. Então, foi encaminhada para tratamento de desintoxicação de álcool e drogas. Aos 30 anos, foi a última vez que foi vítima de crime violento. Poucos meses antes dos 30 anos, nasceu seu quinto filho. O motivo de aceitar tratamento de desintoxicação foi para conseguir ter seu quinto filho de volta.

Marias comenta sobre sua colega de quarto no hospital.

Diz que colega tem 29 anos e diferente dela, tinha tudo, faculdade, profissão, família, pais com grana (*boas condições financeiras*) e 3 filhos. Os filhos estão com os pais dela. Ela poderia estar com os filhos, mas com a condição de não usar crack. Marias acredita que se fosse ela, no lugar da colega, aproveitaria. Logo pára, pensa e diz que o problema dela e da colega é ficar sem o crack.

Conta que tem problema de sono, de ansiedade e muitos episódios de depressão ao longo da vida. Os sintomas depressivos vem e vão, mas nunca procurou tratar isso. Teve alguns episódios de alucinações, mas sempre em períodos de uso de drogas. Queixa-se de dificuldades de manter atenção em qualquer coisa, mesmo quando tenta prestar atenção. Acha que emburreceu. Por vezes tem alterações de comportamento, em determinadas situações fica muito impulsiva e faz as coisas sem pensar. Em outras situações perde a cabeça e fica agressiva. Acha que é para se defender. Em alguns momentos da sua vida, quando estava muito depressiva, sem enxergar uma saída, pensou em suicídio.

Faz uso regular de nicotina, maconha, álcool, cocaína aspirada e crack. Acha que crack é um problema para ela. Crack é a droga dela. Não acha que tenha problema com outras drogas. Se parar com o crack acredita que a vida dela vai mudar. Vai continuar o tratamento no CAPS. Quer ter uma casa para morar com o companheiro e o filho, quer trabalhar em qualquer coisa, quer alguma segurança na vida. Ri e diz que isso é tudo que quer ter. Para os outros, parece pouco, mas, para ela é muito, é tudo que nunca teve.

O problema é que lá fora é difícil largar o crack. No hospital, está fechada e, mesmo assim, tem dias e noites em que tem vontade de usar, sonha que está usando e acorda suada e apavorada. No hospital sempre tem com quem falar e isso ajuda. Lá fora ela estará sozinha com seus demônios. Da porta do hospital para fora será tudo com ela, está com medo de sair, de viver, de voltar para o crack!



V

Possibilidades

...?...!

Para pensar em possibilidades, reli tudo que escrevi até aqui e percebi que essas Marias apresentam diversas áreas que requerem atenção.

As Marias que acompanhei e nas quais embasei este ensaio, são casos graves que estavam em tratamento de desintoxicação por uso de crack. Têm muitas doenças psiquiátricas associadas. Pertencem às minorias sociais (gênero, raça, nível sócio econômico e educacional), o que as coloca em um ápice de gravidade biopsicossocial e em estado de grande vulnerabilidade. Os eventos de vida adversos sofridos por elas geram impacto no uso e curso do processo aditivo (desenvolvimento de dependência) e no aparecimento de outras comorbidades⁴³ psiquiátricas. As histórias de vida delas as igualam, as une e retroalimenta a alta vulnerabilidade familiar, social e econômica. Elas sofreram exposição precoce a negligências, são poli usuárias de drogas e têm transtornos depressivos. Somam-se a isso tudo, sintomas de cada um destes problemas individualmente e dos sintomas consequentes da misturinha de todos esses problemas.

⁴³ Comorbidade - associação de 2 ou mais doenças, ao mesmo período de tempo, em um mesmo paciente.

Este conjunto de problemas configura o que denominei como mulheres poli expostas a adversidades (PEA). Então, nas Marias poli expostas as adversidades (Marias PEA), a negligência na infância parece ser o evento de vida adverso que inicia um processo que lhes vai impondo uma sequência de problemas. Surgem os sintomas depressivos, além de outros problemas psiquiátricos. Na adolescência precoce, fazem seu primeiro uso de substâncias. Elas ingressam em um estilo de vida que mantém as exposições a riscos. Paralelamente, ocorrem alterações cerebrais decorrentes da negligência, do poli uso de drogas e dos sintomas depressivos, os quais vão acumulando e se expressa no comportamento. A busca de tratamento é tardia e já com marcas neuro psico biológicas da trajetória de suas vidas.

Epigenética e as notícias de um futuro!

Fatores sócio ambientais determinantes!

Neuro cognição deve ser estimulada!

V.1

Epigenética

Ler sobre epigenética não é fácil para uma clínica de certa idade como eu. Parece que esqueceram de colocar esse programa no meu HD (*Hard disc*) cerebral. Começa a taquicardia, rapidamente sucedida pelo desespero e o pensamento “*como sou burra*”. Esta é a hora de parar, fazer um pouco de *mindfulness* (*meditação que busca atenção plena*) e recomeçar. “*Não sou burra, apenas ignorante neste tema*”. Nada que horas e horas de estudo não ajudem. Waddington, nos anos 40, definiu epigenética como a interação gene e ambiente durante o desenvolvimento. No entanto, para que a ação do ambiente modifique o gene, é necessário muitas gerações.

As coisas começam a fazer sentido ao lembrar que hoje em dia muitas doenças psiquiátricas têm comprovada herdabilidade genética, passam de pais para filhos ao longo das gerações. Sabemos que algumas pessoas que nascem com um gene de uma determinada doença, tem maior risco para desenvolver a doença. Múltiplos fatores podem fazer com que o quadro psiquiátrico se manifeste mais cedo ou mais tarde. Esta informação é muito importante para pensarmos em prevenção. Devemos educar as pessoas para que elas conheçam seus riscos, entre eles o risco para um

transtorno psiquiátrico. Pessoas que tem história familiar de um transtorno, terão um risco maior para aquele transtorno. Quiça um dia todos poderão fazer uma análise genética, como já vemos hoje, em algumas doenças oncológicas. Há casos de câncer, para os quais, quando há história familiar, a avaliação genética permite intervenção precoce com medicamentos quimioterápicos, imunoterápicos ou cirurgias. Analogamente, poderíamos então avaliar o risco genético de experimentação de substâncias, comportamentos aditivos ou mesmo maior ou menor suscetibilidade aos traumas.

Existem muitos estudos em desenvolvimento visando a relação da epigenética com trauma, estresse, drogas, problemas psiquiátricos e fatores ambientais. O DCNL tem projetos com estas especificidades. É preciso tempo para que tenhamos acesso a esses resultados.

V.2

Fatores sócio ambientais

As famílias expostas a eventos adversos se tornam invisíveis para a sociedade, independentemente de nível sócio econômico (*é um pré conceito pensar que isso só acontece com as minorias*). A comunidade assume que a vida dessas famílias segue seu curso natural. No caso dessas Marias, com tantas camadas de vulnerabilidade, não é o curso natural. Você pode considerar que é o curso natural que foi desviado (*como um rio quando é desviado de seu trajeto por algum interesse*) pelo evento adverso (doença) no início da trajetória de vida dessas Marias.

Os achados que estruturaram minha tese, me auxiliaram a contextualizar a situação das mulheres poli expostas a adversidades (PEA) e de ressaltar a importância de mudar o paradigma do tratamento oferecido a elas. Ao desvendar um pouco a interação dos fatores envolvidos no desenrolar da trajetória de vida destas mulheres, tornou-se mais clara a necessidade de aprimorar a abordagem terapêutica. Esses casos não são indicáveis para atendimento inicial em unidades de cuidados básicos de saúde. Com o agravamento de saúde, elas evoluem rapidamente para um perfil de doentes crônicos e demandam assistência cada vez mais frequente.

Eu sou cianceira (*sou aquela que mesmo adulta adora virar criança com as crianças, brincar, fazer arteirices, mas também cuida direitinho*) e desde criança dizia querer ter filhos (*eram 6 filhos, em 2 gestações de trigêmeos, coisa de criança*) e olha que tentei muito até os 50 anos, mas não consegui. “*Bueno, toca para o doutorado então!*”. Talvez esse viés pessoal possa ter influenciado, mas durante todo o processo que vivi nesses últimos 4 anos, o que mais me perturbou foi que essas Marias poli expostas a adversidades (PEA) têm filhos. A maioria delas têm mais de 1 filho, elas têm filhos. É um fato com impacto sócio ambiental importante. Elas têm a carga de uma vida com traumas, transtornos mentais e muitas vezes engravidam em período de poli uso de drogas. Seus filhos nascem com um histórico inter geracional que os predispõem a uma bagagem de adversidades ao nascimento.

A prevenção precoce deve ser pensada para todas as crianças, principalmente as de alto risco. Os problemas surgem no início da vida e o foco para a prevenção precoce deve englobar medidas de suporte familiar e sócio ambiental desde a gestação e durante toda a infância da criança. A família e a comunidade devem se esforçar para que suas crianças tenham uma infância mais segura.

Uma estratégia é capacitar as crianças com técnicas de gerenciamento de situações de estresse ou adversas, psicoeducar sobre os riscos do uso de álcool, nicotina e drogas. Além disso, estimular a convivência em ambientes com características positivas na família, na comunidade ou na escola.

V.3

Fatores cognitivos

As nossas Marias passaram por várias sessões de testes psicológicos, onde foram avaliados os padrões cognitivos. As apaixonadas por crack são diferentes das mulheres que são apaixonadas por outras drogas ou por cocaína aspirada. Para complicar mais um pouquinho (*“porque nada pode ser fácil, né”*), nossas Marias diferem entre si, há as que conseguem fazer um programa de tratamento de desintoxicação até o fim e outras que não conseguem.

“Masssss, por que dessas diferenças?”

Um pesquisador jovem, muito habilidoso com testagens cognitivas, Leonardo Melo Rothmann (*“acreditem, é aquele guri - significa menino ou rapazote em linguagem de gaúchos - que todo mundo gostaria de ter como filho ou genro”*), que participou da aplicação e coleta de todas elas, resolveu ver isso mais de perto. Ele ainda está estudando os dados e como não publicou ainda, não pode contar tudinho, mas ele me deu uma palhinha.

Após ter feito todos os *salamaleques* estatísticos (*uma ciência que requer estudo, conhecimento e dedicação*), viu que o uso de crack prejudica a parte cognitiva das usuárias.

A função cognitiva é a que usamos para lidar com as informações que recebemos. Ela é a função de nosso cérebro que nos ajuda a raciocinar, pensar, memorizar, perceber as coisas a nossa volta e a tomar decisões.

As nossas Marias poli usuárias de crack apresentaram comprometimento do coeficiente de inteligência, o qual está abaixo do esperado para a idade. A função executiva de autocontrole, muito importante para conseguir ficar sem usar crack, tanto por dificuldade em inibir a vontade de usar quanto na inibição do desejo de gratificação imediata, também está prejudicada.

O poli uso de drogas, associado a problemas na infância e a problemas psicológicos afeta as funções cognitivas, interferindo na resposta ao tratamento de desintoxicação.

Então, as Marias poli usuárias de crack estão afetadas cognitivamente e precisam tempo sem usar crack para que possam recuperar algumas habilidades cognitivas. O uso de exercícios cognitivos que estimulem essas áreas prejudicadas, auxiliarão nessa recuperação.

“Um processo de melhora leva tempo”



VI

Marias Poli Expostas a Adversidades

Este é, para mim, o capítulo mais difícil de escrever. Quero aqui falar do que ficou de mais importante para mim. Aparece um receio de que não vou conseguir passar bem o que gostaria de contar para você. Quando eu quero contar algo importante, fico ansiosa e conto rapidamente, mas ninguém entende. Desde de minha infância foi assim. Há poucos anos descobri a dislexia. Vou tentar contar direitinho!

A mulher em situação de vulnerabilidade é predisposta a sofrer violências e traumas. Ser usuária de drogas aumenta essa predisposição. Não existe recursos de tratamento adequados para essas mulheres e isso é a sociedade as negligenciando mais uma vez. As unidades de tratamento para mulheres usuárias de drogas são poucas e a maioria em tratamento são Marias usuárias de crack. São as Marias usuárias de crack as mais poli expostas a adversidades, aquela “Marias, 32 anos” que resumi para você (A Verdadeira História de Marias no capítulo IV1).

As Marias poli expostas a adversidades (PEA - *fica mais fácil de acompanhar porque não fico repetindo essa frase enorme*) fazem parte de um problema contínuo do micro (dentro de suas casas, nas suas famílias, no seu ambiente) ao macro social (todo sistema sócio econômico).

As Marias PEA têm dificuldade de fazer tratamento no modelo disponível no SUS que é mais focado no uso de droga. Elas têm um histórico de vida com negligências e abusos desde quando eram crianças bem pequenas. Elas têm razão de serem desconfiadas de quem se oferece para cuidar delas. O tratamento com foco nas drogas, em parar de usar drogas e nos sintomas de abstinência é muito objetivo para Marias que encontraram o uso de drogas em uma trajetória iniciada por exposição precoce (entre 1 e 10 anos) a eventos adversos (traumáticos). Esta exposição cedo na vida marca profundamente toda a história das Marias. A objetividade de um tratamento que vê só a droga, não atinge a profundidade desse sofrimento e ainda pode reascender as memórias de situações traumáticas.

Elas têm pouca habilidade para lidar com eventos de vida adversos, a desintoxicação gera dores físicas e emocionais pela falta da droga que podem ser entendidas como mais um evento adverso, estressor, traumático. Nesse momento elas estão muito reativas a situações de estresse e para se defenderem da dor e do sofrimento, tendem a não aderir ou mesmo mostram-se refratárias ao tratamento. As Marias PEA tiveram alterações no desenvolvimento que marcaram suas trajetórias de vida. Para tratá-las é preciso conhecer minuciosamente suas histórias, suas marcas por serem do gênero feminino, pelas exposições a situações traumáticas desde a infância, pelo poli uso de drogas, assim como pelos transtornos psiquiátricos.

VII

Futuro das Marias Usuárias de Crack???

“É uma doença constitutiva?”

Bah! Quando contei (e apresentei o *power point* bem bonitinho que os outros 3 haviam visto e gostaram) ao *Boss* o que passava na minha cabeça sobre o que eu estava vendo com o início da análise dos dados e ELE disse que eu estava falando de um ensaio. A ideia, o conceito e o desafio despertaram um monstro adormecido e pensei “*era bem isso que eu precisava*”.

Eu não imaginei que um “ensaiozinho” exigisse tanto! *Uma tolice de minha parte!* Ensaio etmológicamente tem raízes no latim, com significado de ponderar, examinar, pesar, conhecer, entre outros. Resumidamente, um ensaio é a tentativa de equalizar um tema impactante como Marias usuárias de crack, o resultado de pesquisa ampla sobre essas Marias usuárias de crack e uma conclusão sistematizada, que seja inovador e consistente. Descobri que um ensaio é um trabalho árduo, longo e principalmente, a exposição do conhecimento que adquiri ao longo de anos (*estudo, atendimento de pacientes e o processo da vivência pessoal*).

Tudo isso, permeado por uma cascata de emoções. Uma analogia (*gosto muito de analogias!*) deste ensaio que vocês leram: imaginem que entrei em um extrator de caldo de cana gigante (*para eu caber dentro*), passei pelo processo de extração (*fui comprimida, espremida*) e coloquei no papel a essência (*o caldo*) de uma parte de minha vida.

As mulheres usuárias de substâncias são diferentes das não usuárias. As usuárias de crack são diferentes das usuárias de outras substâncias. As usuárias de crack que foram expostas a adversidades têm um percurso diferente das mulheres usuárias de crack que não foram expostas a adversidades. As Marias usuárias de crack apresentam as mesmas características de início de uso de drogas, estilo de vida, das poli expostas a adversidades.

O “caldo” deste processo é a clareza com que vejo as Marias Poli Expostas a Adversidades. Considera que essas Marias são o acúmulo destas exposições que iniciam na infância com a negligência/abusos e vão se sucedendo com drogas e comorbidades psiquiátricas. Criando um caminho, um trilho que conduz o trem da história dessas Marias, sem que elas consigam descer na próxima estação. As paradas do trem nas estações só permitem a entrada de novos eventos adversos. Embarcam mais drogas, mais sintomas depressivos, mais traumas, não tem uma via de saída. Mesmo quando pára na estação do tratamento de desintoxicação, é mais um evento adverso, pois sofrem a síndrome de abstinência. A cada dia percebem suas perdas como inevitáveis, a família, os filhos, a cognição, a dignidade, os valores pessoais, a cidadania e muito mais. Perdem, perdem, perdem,

***“Não tenho nada!
Para que descer do trem?”***

Elas realmente têm dificuldade em descer desse trem que está em alta velocidade. Como ajudá-las? Será possível ajudá-las? Talvez modificando a maneira de ver a doença que as aflige.

Minha visão naturalista fez-me acreditar que as Marias desenvolvem uma doença constitutiva. O que estou dizendo é que elas são suscetíveis (vulneráveis) e passam por um evento adverso iniciando um processo de adoecimento. Elas têm pouca resistência pessoal e sócio ambiental para lidar com este evento. Com isso, este evento inicia uma série de exposições a eventos adversos sucessivos e ordenados que vão as deixando mais doentes, mais suscetíveis, mais vulneráveis, reduzindo suas capacidades de defesa e tornando-as pouco resistentes ao ambiente adverso.

O ideal seria pararmos o trem e tirarmos elas lá de dentro. Mas o ambiente adverso permanece o mesmo e voltam ao sistema repleto de adversidades. Isso, me parece que é a maneira atual de lidar com o problema. Elas saem da desintoxicação, ainda com sintomas de abstinência. Lembre que, como mostrei nos resultados dos estudos, elas entram com muitos sintomas de abstinência e saem da desintoxicação de 21 dias, ainda com sintomas. Voltam para suas vidas e continuam *“infectadas e reinfectando”*.

Para ajudá-las é preciso criar uma resistência induzida, provocar uma resistência nas próprias Marias e no seu sistemas, seus ambiente. A própria Maria deve ter um tratamento adequado à sua doença. Uma doença mais complexa, maior do que apenas o problema do uso de crack. O ciclo de doença deve ser interrompido. Tratá-las adequadamente é uma parte do processo de tratamento. O ambiente precisa mudar e os “*agentes patogênicos*” (eventos adversos de vida) que produzem a doença devem ser enfrentados. A doença das Marias é resultante da interação delas com o ambiente familiar e sócio econômico e os eventos adversos. Individualmente é preciso aumentar as defesas de nossas Marias, melhorando sua resistência aos eventos adversos.

É preciso abandonar a forma passiva (constitutiva) de defesa (que mantém a estrutura atual) e partir para uma forma ativa (induzida) de defesa. A forma ativa deve ser produto de uma mudança global (familiar, sócio econômica e ambiental) que atinja todos os níveis da comunidade. Os mecanismos de resistência são estruturais, buscando o atraso no início da exposição a eventos adversos (prevenindo, informando e reforçando sobre os riscos) e ambientais buscando inibir a ocorrência desses eventos adversos de vida conhecidos (negligência, poli uso de drogas e depressão) e demais situações adversas à saúde física e mental das crianças, mulheres, minorias e vulneráveis.

Resistência é um sistema multi competente que resulta de várias engrenagens que operam de maneira integrada e coordenada.

O nível de resistência dependerá da soma das contribuições de um número de mecanismos de resistência constitutivos e induzidos.

“A prevenção depende de todos nós!”

Colaboradores e Agradecimentos

Inicialmente havia uma página para os colaboradores e outra para os agradecimentos. No momento de escrever essas páginas, percebi que eram o mesmo assunto. Lá vai!

Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira que teve a luz de ver, antes de mim mesma, o que eu queria fazer!

Prof. Dr. Thiago Viola, Dr. Carlos Alberto Iglesias Salgado e o Dr. João Vitor Nóbrega de Melo que leram e entenderam (*sei que escrevo de um jeito estranho*), minhas primeiras anotações e me estimularam a seguir pensando.

O DCNL que me abriu as portas e me forneceu os dados.

Aos colegas do DCNL que participaram de tantas coletas.

Prof. Dr. Bruno Kluwe-Schiavon (*foram muitas horas em diversos fusos horários*), Prof. Dr. Saulo Guantes Tractenberg e Ms. Leonardo Melo Rothmann por fornecerem os seus resultados de estudos e sua paciência.

Dr. Carlos Alberto Iglesias Salgado um grande colaborador desde a concepção da ideia, ele leu, releu, fez correções e tudo isso sem pedir separação.

Às Marias que colaboraram com suas histórias de vida, agradeço especialmente.

Autora



**“ Fazer uma tese é muito difícil,
mas concluí-la também é!
Bate a saudade”**

Falar de mim eu falei ao longo de todo ensaio. Eu sou essa que descrevi em diversos momentos de minha vida. Hiperativa, desatenta, disléxica, trabalhadora, persistente e meu lema de vida é *“quem mais consegue é quem mais tenta”*.

Eu passei por eventos adversos em minha vida (*eu os chamo de milagres negativos porque não vejo muita gente passando pelas mesmas coisas e penso, mas por que não eu!*) e quando escuto “tu nunca passastes por algo como eu

passsei” (*escuto muitoooo isso, sou psiquiatra!*), entendo um pouco do que sentem as Marias e penso “como é difícil enxergarmos o outro”.

Eu sempre questioneei as pesquisas científicas quanto à validade externa. Sou uma médica clínica até o último fio de cabelo! Gosto de pesquisa, mas quero saber qual o impacto, qual o retorno prático para a comunidade.

Acredito que meus achados, expostos nessa tese, possam gerar uma mudança na prática clínica para as Marias usuárias de crack, mas também para outros usuários, pois podem fazer com que os clínicos pensem na relevância dos eventos de vida adversos nas histórias de vida de seus pacientes.

Com este ensaio acredito que pude falar de minha experiência no doutorado, a qual foi muito além do que eu esperava. Meu doutorado me fez vencer barreiras, aprender coisas novas, transformou meu cérebro, mas o que mais fez foi mobilizar meus sentimentos. Sei que vai me ajudar na minha carreira, mesmo aos 56 anos. Já me ajudou, saio disso tudo, da experiência com as Marias, da tese e do ensaio, uma pessoa um pouco melhor.



5. DISCUSSÃO

As mulheres entrevistadas ao longo desta jornada são casos graves com transtorno por uso de cocaína, em período de desintoxicação e estão em um ápice de gravidade biopsicossocial. Os achados dos estudos realizados pela autora e apresentados nessa tese, demonstraram o peso dos eventos de vida adversos no processo aditivo e no desenvolvimento de comorbidades. A personalidade de nossas Marias (estudo 1) impacta menos no seu contexto de vida, mas elas foram marcadas pela negligência física, depressão e poliuso de drogas (estudo 2). Estas Marias apresentam histórias de vida que se igualam, elas se unem pela negligência. Essas mulheres expostas precocemente a negligência, com sintomas depressivos, que desenvolveram problemas relacionados ao uso de substâncias e optaram pelo poli uso de drogas são mais vulneráveis?

5.1. Uma visão preditiva e contextual das mulheres usuárias de cocaína

As interrelações de eventos de vida adversos na infância, uso de substâncias e depressão têm sido abordadas em pesquisas. A exposição a maus tratos que incluíram diferentes estágios de desenvolvimento na infância, previram sintomas internalizantes e externalizantes. Tais sintomas são relacionados a mais problemas de saúde mental na fase adulta, com maior significância na relação de sintomas externalizantes na infância e transtornos no adultez, se a exposição foi crônica (Russotti et al., 2021). É sabido que trauma e apego inseguro (Ainsworth, 1989), entre outros eventos de vida adversos na infância são fatores de risco para transtornos por uso de substâncias (Broekhof et al., 2023), ao longo da vida, envolvendo alterações genéticas, epigenéticas e neuroendócrinas, que precedem o início do uso de substâncias (Gerra et al., 2021). Assim como o impacto de eventos de vida adversos na infância (Xia et al., 2023), pertencer a uma minoria racial e econômica, eleva o risco de depressão na fase adulta. Eventos de vida adversos e negligência física tem associação direta com transtornos mentais em geral e com grau de satisfação com a vida (Mc Gee et al., 2022). A negligência (falta de responsabilidade, proteção ou atenção às necessidades da criança) tem maior prevalência que outros tipos de abusos na infância, resultado de uma interação de múltiplos riscos. Ademais, quanto mais precocemente ocorrer, maior a probabilidade de problemas cognitivos, emocionais, de saúde e sociais ao longo da vida (Avdibegović & Brkić, 2020). O risco de abuso de substâncias em adultos que foram expostos a eventos de vida adversos na infância é maior do que em não expostos e as mulheres expostas têm ainda maior risco de uso e dependência de drogas (Chung et al., 2023) (Martin et al., 2023). As crianças com transtorno depressivo

também têm maior propensão à experimentação de álcool e tabaco (Klein et al., 2022). Há pesquisas que demonstram maior associação de negligência emocional e todos tipos de abuso com sintomas internalizantes (Radell et al., 2021). Grassi-Oliveira e colaboradores, estudando mulheres, demonstraram a associação de negligência física na infância e depressão maior na vida adulta (Grassi-Oliveira et al., 2008). Mulheres expostas a situações de violência física, psicológica ou emocional, têm maior risco de depressão que os homens (Mrejen et al., 2023).

No Brasil, ser vítima de algum tipo de violência tem alta prevalência, especialmente entre as mulheres, onde 1 em cada 5 mulheres foi vítima de violência nos 12 meses anteriores à entrevista (Mrejen et al., 2023). Por exemplo, no segundo estudo desta tese, encontramos que 77.7 % das mulheres com transtorno por uso de cocaína (n=251) e 24.9% dos homens com transtorno por uso de cocaína (n=251) foram estuprados. A prevalência de estupro de mulheres é elevada no Brasil, principalmente na infância e adolescência (da Costa et al., 2022). Em nosso estudo (Estudo 2), após análises detalhadas dos eventos de vida adversos, verificamos que as mulheres poli usuárias de drogas, foram mais expostas a abuso físico e negligência física na infância do que os homens poliusuários de drogas. Já as mulheres com algum transtorno por uso de substâncias, não poliusuárias, foram menos expostas a abuso e negligência física na infância, até menos expostas do que os homens com transtornos por uso de substâncias não poliusuários. Este achado chama atenção por mostrar um possível efeito desta exposição (abuso ou negligência física) no envolvimento da mulher com o uso de substâncias. Nossas Marias estiveram mais expostas a eventos de vida adversos na infância e o primeiro uso de substâncias, em média, ocorreu na adolescência.

Na busca de preditores e fatores associados à resposta ao tratamento de desintoxicação, encontramos um contexto de vulnerabilidade que permeia a vida de mulheres com transtorno por uso de cocaína moderado a grave. Essas mulheres apresentam histórico de negligência na infância, uso de substâncias na adolescência, depressão em algum momento da vida e repetidas exposições a eventos de vida adversos. São mulheres que nascem e se desenvolvem com múltiplas carências. Ademais, quando conseguem buscar auxílio, há falta de tratamentos adequados às suas especificidades. Parece evidente que lidamos com mulheres vitimizadas pela própria história, pelo adoecimento e pelo sistema social em que vivem. Suas trajetórias de vida as expõem a novas situações estressantes, possibilitando a revitimização. A negligência na infância foi o preditor individual mais forte para a exposição a eventos estressantes na idade adulta. Negligência na infância, eventos estressantes na infância,

adolescência e adulez foram preditores de outros eventos estressantes (Thimm et al., 2023). Essas mulheres têm transtornos por uso de cocaína, são poliusuárias de drogas e ficam deprimidas porque foram expostas a eventos de vida adversos na infância? Elas são poliusuárias de drogas com eventos de vida adversos na infância e por isso são deprimidas? Elas se deprimem pela ação das drogas e se expõem a eventos de vida adversos? Ter transtorno por uso de cocaína, ser uma poliusuária de drogas, com histórico de eventos de vida adversos e depressivas as vulnerabiliza para reexposições a outras situações traumáticas e mais uso de drogas? Na tentativa de clarear esse imbróglio, pensamos na possibilidade de um “*fio condutor*”, psicosocial ou biológico, primário ou secundário, para essa trajetória de vida.

Partindo dessas questões, elocubramos que, para entendermos as mulheres usuárias de cocaína, devemos lembrar que elas são resultado de uma trajetória de vida, de uma pluralidade de efeitos, que associa a exposição a eventos de vida adversos (incluindo nos eventos de vida adversos a negligência, o uso de drogas e também a depressão) ao longo de todo seu desenvolvimento. Além disso, devemos dialogar um pouco sobre a associação entre estressores, adições, depressões e eventos de vida adversos intergeracionais. Nossos estudos têm demonstrado o peso da exposição a adversidades na infância e as consequências ao longo da vida. Precisamos pensar que essas trajetórias são compostas de múltiplos braços. Suas trajetórias começam antes mesmo de sua infância, pois essas mulheres com transtorno por uso de cocaína vêm de sistemas familiares e sociais traumatizantes, patológicos, disfuncionais ou adoecidos. Russotti e cols compararam crianças economicamente desfavorecidas com e sem maus tratos. Eles focaram no histórico de maus tratos na infância e ao longo da vida, gravidez na adolescência e depressão contemporânea das mães destas crianças. Eles desenvolveram cascatas intergeracionais de processos de risco demonstrando que fatores familiares prévios ao nascimento da criança têm associação direta ou indireta com maus tratos na infância e problemas de saúde mental (Russotti et al., 2021). Logo que essas crianças nascem, com seu histórico intergeracional, genético e socioambiental, começam a ser expostas a eventos adversos. A exposição precoce a adversidades é um importante fator de risco para transtornos psiquiátricos e de maior sensibilização a novos eventos adversos ao longo da vida (Saxton & Chyu, 2020). Estudo conduzido em camundongos machos e fêmeas, possibilitou acompanhar as vias neuronais alteradas pela exposição precoce (núcleo accumbens e córtex préfrontal medial) e demonstrar que a sensibilização à adversidade induzida pela exposição precoce é codificada nos neurônios corticolímbicos. Este estudo concluiu que os conjuntos neuronais nas regiões

corticolímbicas cerebrais mantém a hipersensibilidade ao estresse ao longo da vida e, em nova exposição, há reativação desta hipersensibilidade (Balouek et al., 2023). Este modelo animal parece transladável à observação de humanos.

5.2. Contexto ecológico desta tese

A população alvo que estudamos é composta por mulheres com transtorno por uso de cocaína em alta vulnerabilidade familiar, social e econômica. Elas sofreram exposição precoce a negligências, são poliusuárias de drogas e apresentam transtornos psiquiátricos, em especial, transtornos depressivos. Somam-se ao continuum da trajetória de vida os sintomas homotípicos (de cada transtorno individualmente) e heterotípicos (consequentes de interação entre os transtornos). Este conjunto de achados configura o que aqui denominamos mulheres poli expostas a adversidades (PEA).

A plasticidade neuronal é a capacidade adaptativa do cérebro às constantes e progressivas exposições ambientais, positivas ou negativas, que surgem ao longo do desenvolvimento. Durante a infância ocorre a maior parte da complementação da circuitaria cerebral. Por isso, a infância é considerada um período crítico do desenvolvimento cerebral pela interação do ambiente com o aprimoramento das conexões neuronais. Isto pode explicar um pouco o fato de a negligência na infância das mulheres poli expostas a adversidades (PEA) estar relacionada a transtornos do neurodesenvolvimento e a transtornos mentais ao longo da vida. A experiência traumática de negligência, privação de cuidados em diferentes áreas do desenvolvimento, marca regiões corticolímbicas que se tornam sensíveis a novos eventos de vida adversos. Este resultado neurobiológico pode explicar alguns prognósticos de expostos a adversidades. Tudo isso tem repercussão na saúde física e mental, com reflexo no comportamento.

A situação de vida de alta vulnerabilidade, associada as características individuais e à alteração neurobiológica, resultante da negligência experienciada, pode ser entendida como efeito da exposição a eventos de vida adversos e compor um processo neurobiológico associado à vulnerabilidade para experimentação de drogas (Volkow et al., 2019) e desenvolvimento de transtorno depressivo, nesta população específica. Populações específicas desenvolvem mecanismos processuais que as caracterizam. Para exemplificar, tracemos um parâmetro com os orfãos da Romênia que inicialmente foram mantidos em instituições que caracterizaram

privação institucional grave e que depois foram adotados por famílias que forneceram suporte adequado. Foram constatadas alterações relacionadas à privação em área préfrontal medial, áreas frontais e temporais inferiores, com redução do volume cerebral total e prejuízos cognitivos. Houve associação da privação na primeira infância com alterações na estrutura do cérebro adulto, apesar do aporte maior de cuidados pós adoção (Mackes et al., 2020).

Nas mulheres poli expostas a adversidades (as mulheres PEA), a negligência parece ser o evento de vida adverso que inicia um processo sequencial que as vai expondo a alterações cerebrais cumulativas, as quais se expressam no comportamento. A busca de tratamento é tardia e já com marcas neurobiológicas da trajetória de suas vidas (Figura 6).

Figura 6. Esquema visual de áreas cerebrais envolvidas no cérebro de mulheres PEA pela associação da multiplicidade de fatores (negligência, depressão e poliuso de drogas).



5.3. Implicações desta tese para:

5.3.1. O tratamento

Esta tese mostra que mulheres poli expostas a adversidades (PEA) têm alta vulnerabilidade, pois provém de minorias (gênero, raça, nível socioeconômico e educacional), sofreram negligência das famílias e ambiente, apresentam transtorno por uso de cocaína e poli uso de drogas, são depressivas e foram expostas e reexpostas a eventos de vida adversos. Portanto, alertamos que elas necessitam de abordagens que detectem, entendam, conheçam e respeitem suas especificidades.

As políticas de atendimento em saúde atuais para o tratamento de problemas relacionados aos transtornos por uso de álcool e drogas não consideram as especificidades de gênero, exposição à violência ou situações traumáticas. A mulher usuária de drogas já está mais predisposta a sofrer violência e traumas. A falta de tratamentos adequados às suas vulnerabilidades é pouco inclusivo e mais uma negligência propagada pela sociedade a que elas estão expostas. A poli exposição a adversidades é um problema contínuo do micro ao macrosocial. Mulheres poli expostas a adversidades (PEA) tendem a ser de difícil tratamento com os modelos terapêuticos usuais disponíveis no SUS. Elas têm um histórico de vida com negligências desde a infância que as manteve desconfiadas de cuidadores e a postura terapêutica objetiva, mais centrada na adição, pode fazer com que revivam situações traumáticas. Elas têm pouca habilidade para lidar com eventos de vida adversos, como ocorre quando se submetem às adversidades dos processos de desintoxicação. Elas são muito reativas a situações de estresse, tendem a não aderir ou mesmo mostrarem-se refratárias aos tratamentos habituais. As abordagens padronizadas no Brasil para mulheres com transtorno por uso de cocaína estão centradas na questão do uso de drogas. Uma melhor forma de contextualizar clinicamente uma mulher poli exposta a adversidade (PEA) seria considerá-la uma pessoa com transtorno do desenvolvimento, de quem se faz necessário conhecer minuciosamente a linha de vida. Uma estratégia de cuidados, com base nos achados de nossos estudos, implicaria em uma abordagem de alta complexidade que dê conta de 4 arestas: gênero feminino, história de exposição a situações traumáticas na infância, uso de drogas e transtornos psiquiátricos (Figura 7).

A atual rede de cuidados disponível pelo SUS é passível de aprimoramento para o tratamento de mulheres poli expostas a adversidades (PEA) que implicam em uma plêiade de agravos à saúde.

Utilizando técnicas terapêuticas reconhecidas, com replicabilidade e acessíveis a diversas áreas da saúde, a autora sugere um passo a passo para a abordagem dessas mulheres com poli exposição a adversidades como descrito a seguir e esquematizado na figura 7.

1. Fase inicial do tratamento (os objetivos desta fase devem ser atingidos até 10 dias após cessação no uso de drogas que é o período da fase aguda da desintoxicação);

- 1.1. Ao atender uma mulher com transtorno por uso de cocaína e poli exposta a adversidades (PEA) uma conversa empática buscando estabelecer um vínculo inicial é importante para ter uma visão do sistema em que ela está inserida e no seguimento, realizar uma anamnese padrão acrescida do enfoque nas 4 áreas relevantes (questões de gênero, eventos de vida adversos, história do uso de drogas e transtornos psiquiátricos);
- 1.2. Um exercício descritivo da linha de vida poderá facilitar o acesso à trajetória da vida dessas mulheres;
- 1.3. Realizar o diagnóstico psicopatológico é essencial para avaliar o nível de gravidade e as comorbidades;
- 1.4. As técnicas de psicoeducação embasada pela neurociência (Ekhtiari et al., 2017) e entrevista motivacional (Schwenker et al., 2023) são indicadas para uso na fase inicial do tratamento e podem ser mantidas nas demais fases do tratamento:
 - 1.4.1. A psicoeducação deve abranger o impacto do trauma na sua história de vida, no processo de adoecimento, nos transtornos aditivos e nos demais transtornos psiquiátricos.
 - 1.4.2. A entrevista motivacional possibilita que o profissional da saúde reconheça e lide com o estágio motivacional para a mudança, que se altera ao longo do tratamento e assim possa treinar a paciente para reconhecer e usar estratégias motivacionais durante toda manutenção do processo de mudança.

2. Fase intermediária do tratamento (não há tempo definido para esta fase, dependerá de fatores individuais, socio ambientais e dos recursos disponíveis para o tratamento)

2.1. Gênero Feminino

- 2.1.1. Técnicas de apoio reconhecendo a visão que ela tem do papel da mulher, como reconhece seu corpo, como é ser mulher para ela, como se vê no seu ambiente social e como vê seu futuro. Avaliar quais as especificidades daquela mulher no contexto de vida e na situação atual.
- 2.1.2. Formar o vínculo terapêutico com respeito, empatia e validação das especificidades individuais.
- 2.1.3. Estimular e viabilizar o acesso aos grupos de auto ajuda e de apoio para mulheres (usuárias de drogas, de vítimas de violência, portadoras de transtornos mentais, entre outros) desde o início do tratamento. Além de grupos de voluntárias.

2.2. Trauma na infância

- 2.2.1. Reconhecendo que um dos mais importantes eventos de vida adversos, nesta população, é a negligência e a conseqüente fragilidade para as situações aversivas, estressantes ou traumáticas, além das técnicas descritas para abordagem inicial, devem ser consideradas técnicas mais específicas.
- 2.2.2. As técnicas cognitivo comportamentais focadas no manejo do estresse e de prevenção de reexposição são de replicação simples, passíveis de treinamento e condicionamento.

2.3. Transtorno por uso de drogas

- 2.3.1. Um pressuposto da adição a drogas é a neuroadaptação cerebral (Volkow et al., 2019) conseqüente à adição, com ativação do sistema de recompensa condicionado ao estímulo das drogas somado à capacidade de autoregulação diminuída e pouca eficácia em lidar com emoções negativas, culminando no uso compulsivo de drogas. O treinamento cognitivo é uma técnica que pode auxiliar na reversão desta neuroadaptação resultante da adição.
 - 2.3.2. Tempo significativo de abstinência é necessário para atingir alguma alteração na plasticidade de um cérebro afetado pela tríade patológica da poli exposição à adversidades. No entanto, a prioridade é a desintoxicação, para viabilizar o acesso às áreas de vulnerabilidade.
-

- 2.3.3. As técnicas de manejo da fissura auxiliam a lidar com um dos fatores de maior risco de recaída no período de desintoxicação de drogas.
- 2.3.4. A possibilidade do uso de fármacos pode ser um auxílio importante tanto para o período de desintoxicação quanto para o manejo da fissura.
- 2.3.5. O tratamento hospitalar pode ser o mais indicado para mulheres com transtorno por uso de cocaína e poli expostas a adversidades por serem casos de maior gravidade. Contudo, o tratamento de 21 dias, disponível pelo SUS, merece ser repensado para esses casos que têm uma desintoxicação com sintomas mais intensos e de maior duração.

2.4. Transtornos psiquiátricos

- 2.4.1. Entre as mulheres com transtorno por uso de cocaína e poli expostas a adversidades, o transtorno psiquiátrico mais prevalentes foi o transtorno depressivo. Portanto, a abordagem da depressão é fundamental. O processo de desintoxicação muitas vezes cursa com sintomas hipodopaminérgicos em usuários de cocaína, principalmente em usuárias de cocaína na forma fumada e poliusuárias de drogas. Os sintomas da síndrome hipodopaminérgica podem ser confundidos com depressão ou podem agravar um quadro depressivo comórbido.
- 2.4.2. O uso de fármacos antidepressivos é relevante. Assim como fármacos para controle da impulsividade e agressividade. Podem também ser necessários medicamentos para alívio de alguns sintomas específicos como ansiedade, alterações de sono, dores musculares, alterações gastrointestinais, entre outros.
- 2.4.3. Técnicas cognitivo comportamentais para desenvolvimento de habilidades tais como reconhecer e lidar com as emoções, regulagem das emoções e de resolução de problemas são úteis no período de desintoxicação e na fase intermediária.

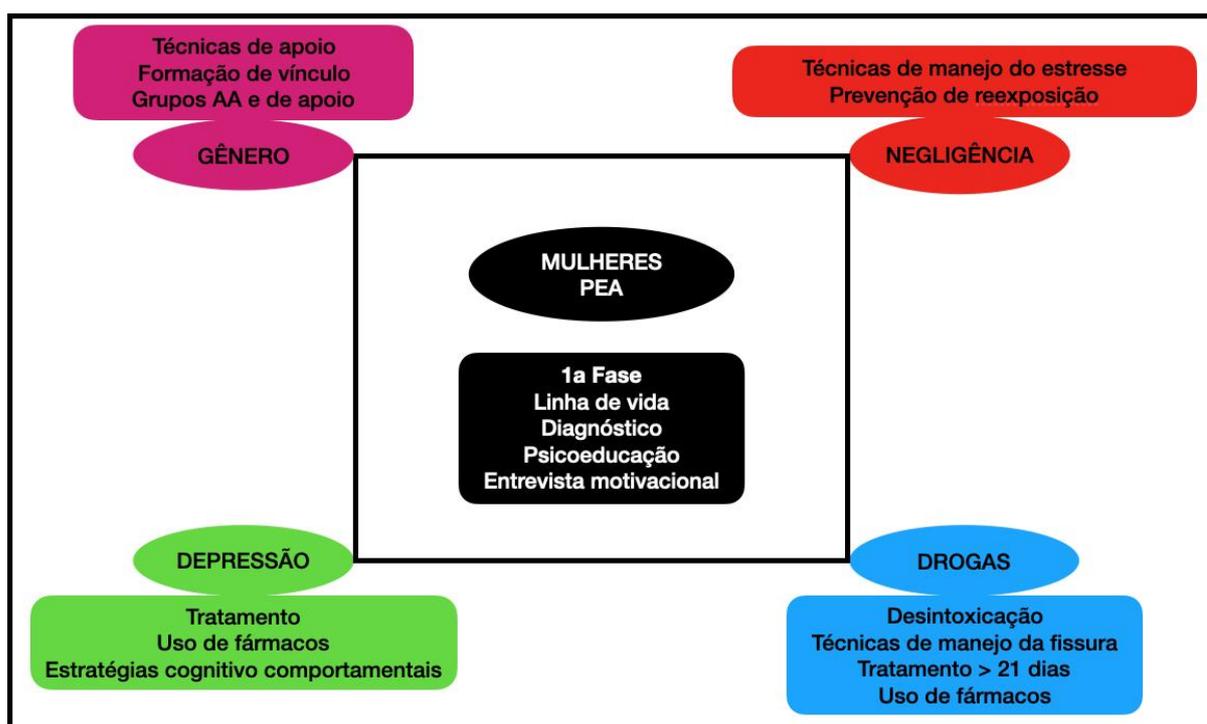
3. Fase de manutenção (pode durar de meses a anos)

- 3.1. Tratamento em local especializado e atento às especificidades de pacientes graves.
-

- 3.2. Treinamento de parentalidade e planejamento familiar. Essas Marias precisam aprender a cuidar, sendo que muitas não foram cuidadas e não tiveram um modelo familiar cuidador. Elas precisam dar um significado para a maternagem e gestação.
- 3.3. Grupos de auto ajuda são gratuitos, muito disponíveis, cada vez há grupos mais grupos focados em problemas específicos e com acesso virtual.
- 3.4. Grupos de apoio para situações específicas (vulnerabilidade, situações de violência, problemas psiquiátricos e de mães).
- 3.5. Busca de recursos da comunidade: grupos religiosos, voluntariados, ONGs, entre outros.

Os tratamentos para quadros de tal gravidade demandam múltiplos recursos, são onerosos, devem ser de longo tempo, têm baixa taxa de recuperação e envolvem muitas tentativas. Portanto, os cuidados em saúde pública de um país como o Brasil deveriam focar a prevenção à poli exposição a adversidades, evitando a instalação e habitual cronificação dos quadros clínicos dessas mulheres.

Figura 7. Plano esquemático de abordagem terapêutica replicável focada no gênero e na tríade psicopatológica de mulheres poli expostas a adversidades (PEA).



5.3.2. A comunidade

As famílias expostas a eventos adversos se tornam invisíveis para a sociedade independente de nível socioeconômico. A vida é assumida como seguindo seu curso natural. No caso dessas Marias, com tantas camadas de vulnerabilidade, não é o curso natural. É o curso natural que foi desviado no início de sua trajetória.

Os nossos achados possibilitam contextualizar a situação das mulheres poliexpostas a adversidades (PEA) e ressaltam a importância de mudar o paradigma do tratamento oferecido a elas. Ao desvendar um pouco a interação dos fatores envolvidos no desenrolar da trajetória de vida destas mulheres, torna-se mais clara a necessidade de aprimorar a abordagem terapêutica. Esses casos não são para atendimento inicial em unidades de cuidados básicos de saúde. Com o agravamento de saúde, elas cronificam pela doença e demandam assistência cada vez mais frequente. Outro fato com impacto socioambiental é que essas mulheres poliexpostas a adversidades (PEA) têm filhos. Elas têm a carga de uma vida com traumas, transtornos mentais e muitas vezes engravidam em período de uso de drogas. Seus filhos nascem com um histórico intergeracional que os predispõem a uma bagagem inicial de adversidades. Eles têm indicação de acompanhamento especializado desde a infância por terem maior risco de problemas na vida adulta.

A prevenção precoce deve ser pensada para todas as crianças, principalmente as de alto risco. Os problemas surgem no início da vida e o foco para a prevenção precoce deve englobar medidas de suporte familiar e socioambiental desde a gestação e durante toda a infância da criança. A família e a comunidade devem se esforçar para que suas crianças tenham uma infância mais segura (Phua et al., 2023). Uma estratégia é capacitar as crianças com técnicas de gerenciamento de situações de estresse ou adversas e estimular a convivência em ambientes com características positivas na família, na comunidade ou na escola.

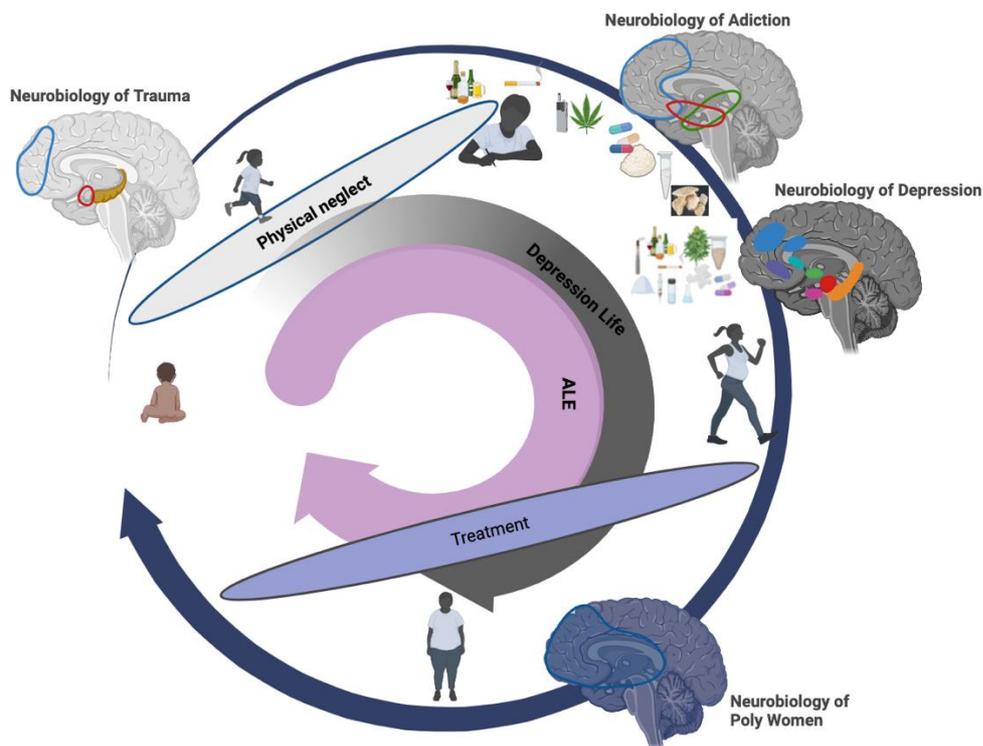
5.3.3. A autora

Este ano é o 30º aniversário da lei americana que tornou obrigatória a inclusão de mulheres e grupos sub representados em pesquisas financiadas pelo NIH, assim como o uso de machos e fêmeas em pesquisa animal. Esta política norteou financiadores de pesquisa em saúde de outros países. Houve alguma evolução de 1993 aos dias atuais, mas há áreas da saúde em que as mulheres ainda são sub representadas. Assim como ainda é menor o financiamento para

problemas específicos de mulheres ("Women's health: end the disparity in funding," 2023). Em artigo publicado na Nature em novembro de 2023, Emily Jacobs discorre sobre a negligência sofrida pela saúde cerebral das mulheres. Ela refere que a saúde das mulheres é pouco estudada e subfinanciada e que os pesquisadores não optam por estudar fatores de saúde específicos das mulheres (Jacobs, 2023). O objetivo de Jacobs nesse artigo foi difundir o consórcio de neuroimagem da qual é a diretora. Mas suas palavras vão além do pretendido por ela e vão ao encontro com uma das pretensões desta autora com a presente tese, que é aumentar e difundir o conhecimento sobre a saúde das mulheres, neste caso mulheres com transtorno por uso de cocaína e mulheres poli expostas a adversidades (PEA).

Uma preocupação pessoal desta autora é com a validade externa de suas pesquisas, sobre qual o impacto de seus achados na comunidade em que vive e qual o retorno para a prática clínica no atendimento destas mulheres. Ao concluir esta tese, ficou evidente que as mulheres PEA têm um percurso clínico diferente dos homens e das mulheres sem a tríade psicopatológica (poli uso de drogas, negligência e depressão). O incremento no conhecimento da trajetória dessas mulheres auxiliou esta autora na construção de uma proposta de modelo integrativo do desenvolvimento psicopatológico com possíveis alterações neurobiológicas cumulativas que resultam em um cérebro neuroadaptado a esses múltiplos fatores intervenientes (Figura 8). O entendimento de que essas trajetórias de vida resultam do somatório de fatores envolvidos já impactou na prática clínica desta autora no atendimento clínico de pacientes com transtornos aditivos. No seguimento, além da publicação e repercussão dos artigos científicos, a pretensão é difundir os materiais produzidos nesta tese para a rede de saúde pública e divulgar gratuitamente o ensaio literário para a população geral.

Figura 8. Modelo integrativo do desenvolvimento neuropsicopatológico de mulheres poli expostas a adversidades (PEA).



Inquietações geradas por essa tese:

1. A análise dos dados demográficos mostrou que essa população tem filhos, alguns deles gerados em períodos de intoxicação. É necessário pensar na transgeracionalidade da vulnerabilidade. Marias negligenciadas geram filhos? Os filhos são fruto de negligência? Culpa ou consequência? Onde estão esses filhos? Como estão esses filhos? Eles nascem biopsicologicamente marcados?
2. Considerando as diferenças entre ser mulher com e sem poli exposição a adversidades, fica evidente a maior morbidade daquelas poli expostas a adversidades (PEA). Isto leva a ampliar para mulheres com transtornos por uso de cocaína, o que Teicher e colaboradores, estudando transtornos do humor, propuseram a inclusão nos manuais classificatórios, do diagnóstico de Transtorno Traumático do Desenvolvimento para casos graves que foram expostos à vitimização interpessoal e rupturas no apego (maus tratos emocionais ou negligência), com um código que indique maus tratos na infância ou estresse precoce, delineando a variante ecofenotípica (Teicher et al., 2022). Este acréscimo às classificações possibilitará maior eficácia no diagnóstico e tratamento.

6. DESTAQUES

- 1) A linha evolutiva dos estudos realizados ampliou o aporte científico e gerou conhecimento sobre as mulheres com transtorno por uso de cocaína sobre aspectos relacionados a fatores de associação e preditivos influentes nos desfechos clínicos ao final da desintoxicação;
 - 2) Os resultados dos estudos propiciaram o desenvolvimento de material informativo (Trajetória de vida e História de Marias) que auxiliarão equipes de saúde e replicadores na compreensão do contexto que envolve mulheres com transtornos por uso de cocaína;
 - 3) A discussão sobre os resultados encontrados mostrou que existem os preditores (negligência, poliuso de drogas e depressão) e um contexto de vida muito específico nessas mulheres com transtornos por uso de cocaína, marcado por poliexposição a eventos adversos;
 - 4) Poli exposição a eventos adversos parece marcar neurobiologicamente essas mulheres e por isso a proposta de um modelo de desenvolvimento neuropsicopatológico de mulheres poli expostas a adversidades (PEA);
 - 5) A visão contextual das mulheres poli expostas a adversidades (PEA) suscitou uma abordagem terapêutica específica e replicável para atendimento público.
-

7. REFERÊNCIAS

- Agabio, R., Campesi, I., Pisanu, C., Gessa, G. L., & Franconi, F. (2016). Sex differences in substance use disorders: focus on side effects. *Addict Biol*, 21(5), 1030-1042. doi:10.1111/adb.12395
- Ainsworth, M. D. (1989). Attachments beyond infancy. *Am Psychol*, 44(4), 709-716. doi:10.1037//0003-066x.44.4.709
- Alonso-Matias, L., Reyes-Zamorano, E., & Gonzalez-Olvera, J. J. (2019). Cognitive functions of subjects with cocaine and crack dependency disorder during early abstinence. *Rev Neurol*, 68(7), 271-280. doi:10.33588/rn.6807.2018119
- 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. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.09.009
- APA, A. P. A. (1980). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM. 3 ed. . In. Washington D/C.
- APA, A. P. A. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM . 4 ed. In: Washington D/C.
- APA, A. P. A. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM. 4 ed, text revision
- DSM-IV-TR. In. APA, A. P. A. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). In. Washington D/C: American Psychiatric Pub.
- Avdibegović, E., & Brkić, M. (2020). Child Neglect - Causes and Consequences. *Psychiatr Danub*, 32(Suppl 3), 337-342.
- Balouek, J. A., Mclain, C. A., Minerva, A. R., Rashford, R. L., Bennett, S. N., Rogers, F. D., & Peña, C. J. (2023). Reactivation of Early-Life Stress-Sensitive Neuronal Ensembles Contributes to Lifelong Stress Hypersensitivity. *J Neurosci*, 43(34), 5996-6009. doi:10.1523/JNEUROSCI.0016-23.2023
- Barros, G. M., Horta, A. L. M., Diehl, A., Miranda, R. O. D. R., Moura, A. A. M., Selegim, M. R., . . . Pillon, S. C. (2020). Prevalence, consequences and factors associated with drug use among individuals over 50 years of age in the family perspective. *Aging Ment Health*, 1-9. doi:10.1080/13607863.2020.1808879
- Bastos, F. I. P. M., & Bertoni, N. (2014). Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares no Brasil? quantos são nas capitais brasileiras? Retrieved from <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10019>
- Becker, J. B., Prendergast, B. J., & Liang, J. W. (2016). Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies. *Biol Sex Differ*, 7, 34. doi:10.1186/s13293-016-0087-5
- Belcher, A. M., Volkow, N. D., Moeller, F. G., & Ferré, S. (2014). Personality traits and vulnerability or resilience to substance use disorders. *Trends Cogn Sci*, 18(4), 211-217. doi:10.1016/j.tics.2014.01.010

- Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(3), 340-348. doi:10.1097/00004583-199703000-00012
- Bertoni, N., Burnett, C., Cruz, M. S., Andrade, T., Bastos, F. I., Leal, E., & Fischer, B. (2014). Exploring sex differences in drug use, health and service use characteristics among young urban crack users in Brazil. *Int J Equity Health*, 13(1), 70. doi:10.1186/s12939-014-0070-x
- Bonfiglio, N. S., Portoghese, I., Renati, R., Mascia, M. L., & Penna, M. P. (2022). Polysubstance Use Patterns among Outpatients Undergoing Substance Use Disorder Treatment: A Latent Class Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 19(24). doi:10.3390/ijerph192416759
- Boyce, W. T., Levitt, P., Martinez, F. D., McEwen, B. S., & Shonkoff, J. P. (2021). Genes, Environments, and Time: The Biology of Adversity and Resilience. *Pediatrics*, 147(2). doi:10.1542/peds.2020-1651
- Brenner, P., Brandt, L., Li, G., DiBernardo, A., Bodén, R., & Reutfors, J. (2020). Substance use disorders and risk for treatment resistant depression: a population-based, nested case-control study. *Addiction*, 115(4), 768-777. doi:10.1111/add.14866
- Broekhof, R., Nordahl, H. M., Tanum, L., & Selvik, S. G. (2023). Adverse childhood experiences and their association with substance use disorders in adulthood: A general population study (Young-HUNT). *Addict Behav Rep*, 17, 100488. doi:10.1016/j.abrep.2023.100488
- Burns, K. E. A., Straus, S. E., Liu, K., Rizvi, L., & Guyatt, G. (2019). Gender differences in grant and personnel award funding rates at the Canadian Institutes of Health Research based on research content area: A retrospective analysis. *PLoS Med*, 16(10), e1002935. doi:10.1371/journal.pmed.1002935
- Butler, A. J., Rehm, J., & Fischer, B. (2017). Health outcomes associated with crack-cocaine use: Systematic review and meta-analyses. *Drug Alcohol Depend*, 180, 401-416. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.08.036
- Callaghan, B. L., & Tottenham, N. (2016). The Stress Acceleration Hypothesis: Effects of early-life adversity on emotion circuits and behavior. *Curr Opin Behav Sci*, 7, 76-81. doi:10.1016/j.cobeha.2015.11.018
- Carolina Maria Motta Stoffel, B., Felix Henrique, P. K., Flavio, P., Lisia, V. D., Maria Fátima Olivier, S., Tatiana, H. L., . . . Group, B. C. (2019). Crack users and violence. What is the relationship between trauma, antisocial personality disorder and posttraumatic stress disorder? *Addict Behav*, 98, 106012. doi:10.1016/j.addbeh.2019.06.001
- Chung, C. H., Lin, I. J., Huang, Y. C., Sun, C. A., Chien, W. C., & Tzeng, N. S. (2023). The association between abused adults and substance abuse in Taiwan, 2000-2015. *BMC Psychiatry*, 23(1), 123. doi:10.1186/s12888-023-04608-z
- Conner, K. R., Piquart, M., & Holbrook, A. P. (2008). Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug Alcohol Depend*, 98(1-2), 13-23. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.05.005
-

- Costenbader, E., & Valente, T. (2003). The stability of centrality measures when networks are sampled. In (Vol. 25:24): Soc Netw.
- Crummy, E. A., O'Neal, T. J., Baskin, B. M., & Ferguson, S. M. (2020). One Is Not Enough: Understanding and Modeling Polysubstance Use. *Front Neurosci*, *14*, 569. doi:10.3389/fnins.2020.00569
- Cushnie, A. K., Tang, W., & Heilbronner, S. R. (2023). Connecting Circuits with Networks in Addiction Neuroscience: A Salience Network Perspective. *Int J Mol Sci*, *24*(10). doi:10.3390/ijms24109083
- da Costa, E. L., Faúndes, A., & Nunes, R. (2022). The association between victim-offender relationship and the age of children and adolescents who suffer sexual violence: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*, *98*(3), 310-315. doi:10.1016/j.jped.2021.07.001
- de Azeredo, L. A., Viola, T. W., Rothmann, L. M., Trentin, R., Arteche, A. X., Kristensen, C. H., . . . Grassi-Oliveira, R. (2019). Hair cortisol levels and mental health problems in children and adolescents exposed to victimization. *Stress*, 1-10. doi:10.1080/10253890.2019.1690448
- Diehl, A., Pillon, S. C., Caetano, R., Madruga, C. S., Wagstaff, C., & Laranjeira, R. (2020). Violence and substance use in sexual minorities: Data from the Second Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (II BNADS). *Arch Psychiatr Nurs*, *34*(1), 41-48. doi:10.1016/j.apnu.2019.11.003
- Ekhtiari, H., Rezapour, T., Aupperle, R. L., & Paulus, M. P. (2017). Neuroscience-informed psychoeducation for addiction medicine: A neurocognitive perspective. *Prog Brain Res*, *235*, 239-264. doi:10.1016/bs.pbr.2017.08.013
- Elman, I., Karlsgodt, K. H., & Gastfriend, D. R. (2001). Gender differences in cocaine craving among non-treatment-seeking individuals with cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*, *27*(2), 193-202. doi:10.1081/ada-100103705
- EMCDDA, E. M. C. f. D. a. D. A. (2021). Health and social responses to drug problems: a European guide . Retrieved from https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/polydrug-use-health-and-social-responses_en
- Epskamp, S., & Fried, E. I. (2018). A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychol Methods*, *23*(4), 617-634. doi:10.1037/met0000167
- Figgatt, M. C., Austin, A. E., Cox, M. E., Proescholdbell, S., Marshall, S. W., & Naumann, R. B. (2021). Trends in unintentional polysubstance overdose deaths and individual and community correlates of polysubstance overdose, North Carolina, 2009-2018. *Drug Alcohol Depend*, *219*, 108504. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108504
- First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., & Benjamin, L. S. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Foygel, R., & Drton, M. (2011). Bayesian model choice and information criteria in sparse generalized linear models. In (Vol. arXiv:1112.5635:36.).
-

- Francke, I. D., Viola, T. W., Tractenberg, S. G., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood neglect and increased withdrawal and depressive severity in crack cocaine users during early abstinence. *Child Abuse Negl*, *37*(10), 883-889. doi:10.1016/j.chiabu.2013.04.008
- Gerra, M. L., Gerra, M. C., Tadonio, L., Pellegrini, P., Marchesi, C., Mattfeld, E., . . . Ossola, P. (2021). Early parent-child interactions and substance use disorder: An attachment perspective on a biopsychosocial entanglement. *Neurosci Biobehav Rev*, *131*, 560-580. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.09.052
- Gjersing, L., & Bretteville-Jensen, A. L. (2018). Patterns of substance use and mortality risk in a cohort of 'hard-to-reach' polysubstance users. *Addiction*, *113*(4), 729-739. doi:10.1111/add.14053
- González, E., Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., & Basurte, I. (2019). Coexistence between personality disorders and substance use disorder. Madrid study about prevalence of dual pathology. *Actas Esp Psiquiatr*, *47*(6), 218-228.
- Grassi-Oliveira, R., Cogo-Moreira, H., Salum, G. A., Brietzke, E., Viola, T. W., Manfro, G. G., . . . Arteché, A. X. (2014). Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. *PLoS One*, *9*(1), e87118. doi:10.1371/journal.pone.0087118
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L., & Pezzi, J. (2006). Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. *Rev Saude Publica*, *40*, 6. doi:10.1590/s0034-89102006000200010
- 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. doi:10.1016/j.biopsych.2008.02.023
- Haas, A. L., & Peters, R. H. (2000). Development of substance abuse problems among drug-involved offenders. Evidence for the telescoping effect. *J Subst Abuse*, *12*(3), 241-253. doi:10.1016/s0899-3289(00)00053-5
- Habersaat, S., Romain, J., Mantzouranis, G., Palix, J., Boonmann, C., Fegert, J. M., . . . Urban, S. (2018). Substance-use disorders, personality traits, and sex differences in institutionalized adolescents. *Am J Drug Alcohol Abuse*, *44*(6), 686-694. doi:10.1080/00952990.2018.1491587
- Halpern, S., Chwartzmann, Schuch, F., Barreto, Scherer, J., Nichterwitz, . . . Diemen, L. (2018). Child Maltreatment and Illicit Substance Abuse: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Child Abuse Review*, *27*(5). doi:<https://doi.org/10.1002/car.2534>
- Harrington, P., Onwubiko, U., Qi, M., Holland, D. P., Wortley, P., & Chamberlain, A. T. (2020). Factors Associated with HIV Seroconversion Among Women Attending an Urban Health Clinic in the South: A Matched Case-Control Study. *AIDS Patient Care STDS*, *34*(3), 124-131. doi:10.1089/apc.2019.0259
- Heeren, A., Bernstein, E. E., & McNally, R. J. (2020). Bridging maladaptive social self-beliefs and social anxiety: a network perspective. *J Anxiety Disord*, *74*, 102267. doi:10.1016/j.janxdis.2020.102267
-

- Hess, A. R. B., & de Almeida, R. M. M. (2019). Female crack cocaine users under treatment at therapeutic communities in southern Brazil: characteristics, pattern of consumption, and psychiatric comorbidities. *Trends Psychiatry Psychother*, 41(4), 369-374. doi:10.1590/2237-6089-2018-0089
- Hevey, D. (2018). Network analysis: a brief overview and tutorial. *Health Psychol Behav Med*, 6(1), 301-328. doi:10.1080/21642850.2018.1521283
- Horta, R. L., Mola, C. L., Horta, B. L., Mattos, C. N. B., Andreazzi, M. A. R., Oliveira-Campos, M., & Malta, D. C. (2018). Prevalence and factors associated with illicit drug use throughout life: National School Health Survey 2015. *Rev Bras Epidemiol*, 21(suppl 1), e180007. doi:10.1590/1980-549720180007.supl.1
- Hu, Z., Jing, Y., Xue, Y., Fan, P., Wang, L., Vanyukov, M., . . . Xie, X. Q. (2020). Analysis of substance use and its outcomes by machine learning: II. Derivation and prediction of the trajectory of substance use severity. *Drug Alcohol Depend*, 206, 107604. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107604
- Itoh, Y., & Arnold, A. P. (2015). Are females more variable than males in gene expression? Meta-analysis of microarray datasets. *Biol Sex Differ*, 6, 18. doi:10.1186/s13293-015-0036-8
- Jacobs, E. G. (2023). Only 0.5% of neuroscience studies look at women's health. Here's how to change that. *Nature*, 623(7988), 667. doi:10.1038/d41586-023-03614-1
- Jiang, H., Fei, X., Liu, H., Roeder, K., Lafferty, J., Wasserman, L., . . . Zhao, T. (2022). High-Dimensional Undirected Graph Estimation (Version 1.3.5). Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/huge/huge.pdf>
- Jing, Y., Hu, Z., Fan, P., Xue, Y., Wang, L., Tarter, R. E., . . . Xie, X. Q. (2020). Analysis of substance use and its outcomes by machine learning I. Childhood evaluation of liability to substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*, 206, 107605. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107605
- John, D., Kwiatkowski, C. F., & Booth, R. E. (2001). Differences among out-of-treatment drug injectors who use stimulants only, opiates only or both: implications for treatment entry. *Drug Alcohol Depend*, 64(2), 165-172. doi:10.1016/s0376-8716(01)00120-x
- Jones, P. J., Mair, P., & McNally, R. J. (2018). Visualizing psychological networks: A tutorial in R. *Frontiers in Psychology*, 9. doi:10.3389/fpsyg.2018.01742
- Kawa, A. B., & Robinson, T. E. (2019). Sex differences in incentive-sensitization produced by intermittent access cocaine self-administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 236(2), 625-639. doi:10.1007/s00213-018-5091-5
- Kessler, F., Cacciola, J., Alterman, A., Faller, S., Souza-Formigoni, M. L., Cruz, M. S., . . . Pechansky, F. (2012). Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Braz J Psychiatry*, 34(1), 24-33. doi:10.1590/s1516-44462012000100006
- Klein, R. J., Gyorda, J. A., & Jacobson, N. C. (2022). Anxiety, depression, and substance experimentation in childhood. *PLoS One*, 17(5), e0265239. doi:10.1371/journal.pone.0265239
-

- Kluwe-Schiavon, B., Kexel, A., Manenti, G., Cole, D. M., Baumgartner, M. R., Grassi-Oliveira, R., . . . Quednow, B. B. (2020). Sensitivity to gains during risky decision-making differentiates chronic cocaine users from stimulant-naïve controls. *Behav Brain Res*, *379*, 112386. doi:10.1016/j.bbr.2019.112386
- Kluwe-Schiavon, B., Tractenberg, S. G., Sanvicente-Vieira, B., Rosa, C. S. d. O., Arteche, A. X., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2015). Psychometric properties of Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) in crack users. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *64*. doi:<https://doi.org/10.1590/0047-2085000000066>
- Lai, H. M., Cleary, M., Sitharthan, T., & Hunt, G. E. (2015). Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*, *154*, 1-13. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031
- Lakkireddy, S. P., Balachander, S., Dayalamurthy, P., Bhattacharya, M., Joseph, M. S., Kumar, P., . . . Consortium, A. (2022). Neurocognition and its association with adverse childhood experiences and familial risk of mental illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *119*, 110620. doi:10.1016/j.pnpbp.2022.110620
- Levandowski, M. L., Tractenberg, S. G., de Azeredo, L. A., De Nardi, T., Rovaris, D. L., Bau, C. H., . . . Grassi-Oliveira, R. (2016). Crack cocaine addiction, early life stress and accelerated cellular aging among women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *71*, 83-89. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.06.009
- Levandowski, M. L., Viola, T. W., Wearick-Silva, L. E., Wieck, A., Tractenberg, S. G., Brietzke, E., . . . Grassi-Oliveira, R. (2014). Early life stress and tumor necrosis factor superfamily in crack cocaine withdrawal. *J Psychiatr Res*, *53*, 180-186. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.02.017
- Lim, L., Howells, H., Radua, J., & Rubia, K. (2020). Aberrant structural connectivity in childhood maltreatment: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, *116*, 406-414. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.07.004
- Lima, D. J. R., Sakiyama, H. M. T., Padin, M. F. R., Canfield, M., Bortolon, C. B., Mitsuhiro, S. S., & Ramos Laranjeira, R. (2018). Characteristics of Brazilian women affected by a substance misusing relative. *J Addict Dis*, *37*(3-4), 146-150. doi:10.1080/10550887.2019.1637994
- Lukas, S. E., Sholar, M., Lundahl, L. H., Lamas, X., Kouri, E., Wines, J. D., . . . Mendelson, J. H. (1996). Sex differences in plasma cocaine levels and subjective effects after acute cocaine administration in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, *125*(4), 346-354. doi:10.1007/BF02246017
- Mackes, N. K., Golm, D., Sarkar, S., Kumsta, R., Rutter, M., Fairchild, G., . . . team, E. Y. A. F.-u. (2020). Early childhood deprivation is associated with alterations in adult brain structure despite subsequent environmental enrichment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *117*(1), 641-649. doi:10.1073/pnas.1911264116
- Martin, E. L., Neelon, B., Brady, K. T., Guille, C., Baker, N. L., Ramakrishnan, V., . . . McRae-Clark, A. L. (2023). Differential prevalence of Adverse Childhood Experiences (ACEs) by gender and substance used in individuals with
-

- cannabis, cocaine, opioid, and tobacco use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 49(2), 190-198. doi:10.1080/00952990.2023.2171301
- Mattingley, S., Youssef, G. J., Manning, V., Graeme, L., & Hall, K. (2022). Distress tolerance across substance use, eating, and borderline personality disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord*, 300, 492-504. doi:10.1016/j.jad.2021.12.126
- Mc Gee, S. L., Hölftge, J., Maercker, A., & Thoma, M. V. (2018). Sense of Coherence and Stress-Related Resilience: Investigating the Mediating and Moderating Mechanisms in the Development of Resilience Following Stress or Adversity. *Front Psychiatry*, 9, 378. doi:10.3389/fpsy.2018.00378
- McKay, J. R., Van Horn, D., Rennert, L., Drapkin, M., Ivey, M., & Koppenhaver, J. (2013). Factors in sustained recovery from cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat*, 45(2), 163-172. doi:10.1016/j.jsat.2013.02.007
- McKay, M. T., Kilmartin, L., Meagher, A., Cannon, M., Healy, C., & Clarke, M. C. (2022). A revised and extended systematic review and meta-analysis of the relationship between childhood adversity and adult psychiatric disorder. *J Psychiatr Res*, 156, 268-283. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.10.015
- McLellan, A. T., Cacciola, J. C., Alterman, A. I., Rikoon, S. H., & Carise, D. (2006). The Addiction Severity Index at 25: origins, contributions and transitions. *Am J Addict*, 15(2), 113-124. doi:10.1080/10550490500528316
- Mefodeva, V., Carlyle, M., Walter, Z., Chan, G., & Hides, L. (2022). Polysubstance use in young people accessing residential and day-treatment services for substance use: substance use profiles, psychiatric comorbidity and treatment completion. *Addiction*, 117(12), 3110-3120. doi:10.1111/add.16008
- Miguel, A. Q. C., Madruga, C. S., Cogo-Moreira, H., Yamauchi, R., Simões, V., Da Silva, C. J., . . . Laranjeira, R. R. (2018). Sociodemographic Characteristics, Patterns of Crack Use, Concomitant Substance Use Disorders, and Psychiatric Symptomatology in Treatment-Seeking Crack-Dependent Individuals in Brazil. *J Psychoactive Drugs*, 50(4), 367-372. doi:10.1080/02791072.2018.1436729
- Mrejen, M., Rosa, L., Rosa, D., & Hone, T. (2023). Gender inequalities in violence victimization and depression in Brazil: results from the 2019 national health survey. *Int J Equity Health*, 22(1), 100. doi:10.1186/s12939-023-01916-4
- Najavits, L. M., & Lester, K. M. (2008). Gender differences in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 97(1-2), 190-194. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.04.012
- Narvaez, J. C., Jansen, K., Pinheiro, R. T., Kapczinski, F., Silva, R. A., Pechansky, F., & Magalhães, P. V. (2014). Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. *Compr Psychiatry*, 55(6), 1369-1376. doi:10.1016/j.comppsy.2014.04.021
- Narvaez, J. C., Pechansky, F., Jansen, K., Pinheiro, R. T., Silva, R. A., Kapczinski, F., & Magalhães, P. V. (2015). Quality of life, social functioning, family structure, and treatment history associated with crack cocaine use in youth from the general population. *Braz J Psychiatry*, 37(3), 211-218. doi:10.1590/1516-4446-2014-1494
-

- Neale, J., Tompkins, C., & Sheard, L. (2008). Barriers to accessing generic health and social care services: a qualitative study of injecting drug users. *Health Soc Care Community*, 16(2), 147-154. doi:10.1111/j.1365-2524.2007.00739.x
- Nelson, C. A., Scott, R. D., Bhutta, Z. A., Harris, N. B., Danese, A., & Samara, M. (2020). Adversity in childhood is linked to mental and physical health throughout life. *BMJ*, 371, m3048. doi:10.1136/bmj.m3048
- Nowogrodzki, A. (2017). Clinical research: Inequality in medicine. *Nature*, 550(7674), S18-S19. doi:10.1038/550S18a
- Organization, W. W. H. (2021). Gender definitions. Retrieved from www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/gender/gender-definitions
- Ornell, F., Stock, B. S., Scherer, J. N., Ornell, R., Ligabue, K. P., Narvaez, J. C. M., . . . Kessler, F. H. P. (2020). High rates of incarceration due to drug trafficking in the last decade in southern Brazil. *Trends Psychiatry Psychother*, 42(2), 153-160. doi:10.1590/2237-6089-2019-0061
- Paim Kessler, F. H., Barbosa Terra, M., Faller, S., Ravy Stolf, A., Carolina Peuker, A., Benzano, D., . . . Group, B. A. (2012). Crack users show high rates of antisocial personality disorder, engagement in illegal activities and other psychosocial problems. *Am J Addict*, 21(4), 370-380. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00245.x
- Paiva, C. B., Ferreira, I. B., Bosa, V. L., & Narvaez, J. C. (2017). Depression, anxiety, hopelessness and quality of life in users of cocaine/crack in outpatient treatment. *Trends Psychiatry Psychother*, 39(1), 34-42. doi:10.1590/2237-6089-2015-0065
- Pando-Naude, V., Toxto, S., Fernandez-Lozano, S., Parsons, C. E., Alcauter, S., & Garza-Villarreal, E. A. (2021). Gray and white matter morphology in substance use disorders: a neuroimaging systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*, 11(1), 29. doi:10.1038/s41398-020-01128-2
- Phua, D. Y., Chen, H., Yap, F., Chong, Y. S., Gluckman, P. D., Broekman, B. F. P., . . . Meaney, M. J. (2023). Allostatic load in children: The cost of empathic concern. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 120(39), e2217769120. doi:10.1073/pnas.2217769120
- Piazza, N. J., Vrbka, J. L., & Yeager, R. D. (1989). Telescoping of alcoholism in women alcoholics. *Int J Addict*, 24(1), 19-28. doi:10.3109/10826088909047272
- PR), S. E. d. P. t. p. a. M. d. P. n. d. R. b. S. (2005). *Plano Nacional de Políticas para as Mulheres*. Brasília - DF Retrieved from http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpm_compacta.pdf
- Prego-Meleiro, P., Montalvo, G., García-Ruiz, C., Ortega-Ojeda, F., Ruiz-Pérez, I., & Sordo, L. (2021). Gender-based differences in perceptions about sexual violence, equality and drug-facilitated sexual assaults in nightlife contexts. *Adicciones*, 0(0), 1561. doi:10.20882/adicciones.1561
- Radell, M. L., Abo Hamza, E. G., Daghestani, W. H., Perveen, A., & Moustafa, A. A. (2021). The Impact of Different Types of Abuse on Depression. *Depress Res Treat*, 2021, 6654503. doi:10.1155/2021/6654503

- Rebelatto, F. P., Ornell, F., Roglio, V. S., Sanvicente-Vieira, B., Grassi-Oliveira, R., Pechansky, F., . . . von Diemen, L. (2022). Gender differences in progression to crack-cocaine use and the role of sexual and physical violence. *Braz J Psychiatry, 44*(5), 478-485. doi:10.47626/1516-4446-2021-2248
- Report, W. D. (2021). DRUG MARKET TRENDS: COCAINE, AMPHETAMINE, TYPE STIMULANTS. Retrieved from https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_4.pdf
- República, S. d. P. p. a. M. P. d. (2013). Plano Nacional de Políticas para as Mulheres. 2013 - 2015. Retrieved from https://siteal.iiep.unesco.org/sites/default/files/sit_accion_files/br_6176.pdf
- Ribeiro, F. d. A., Cerutti, F., Cancian, A. C. M., Moreno, A. L., Argimon, I. I. d. L., & Oliveira, M. d. S. (2016). Antisocial behavior in crack-cocaine users. In (Vol. 2, pp. 216-224): Contextos Clínicos.
- Robinaugh, D. J., Millner, A. J., & McNally, R. J. (2016). Identifying highly influential nodes in the complicated grief network. *J Abnorm Psychol, 125*(6), 747-757. doi:10.1037/abn0000181
- Roglio, V. S., Borges, E. N., Rabelo-da-Ponte, F. D., Ornell, F., Scherer, J. N., Schuch, J. B., . . . Kessler, F. H. P. (2020). Prediction of attempted suicide in men and women with crack-cocaine use disorder in Brazil. *PLoS One, 15*(5), e0232242. doi:10.1371/journal.pone.0232242
- Rohner, S. L., Bernays, F., Maercker, A., & Thoma, M. V. (2022). Salutary mechanisms in the relationship between stress and health: The mediating and moderating roles of Sense of Coherence-Revised. *Stress Health, 38*(2), 388-401. doi:10.1002/smi.3093
- Roy, C. A., & Perry, J. C. (2004). Instruments for the assessment of childhood trauma in adults. *J Nerv Ment Dis, 192*(5), 343-351. doi:10.1097/01.nmd.0000126701.23121.fa
- Russotti, J., Warmingham, J. M., Duprey, E. B., Handley, E. D., Manly, J. T., Rogosch, F. A., & Cicchetti, D. (2021). Child maltreatment and the development of psychopathology: The role of developmental timing and chronicity. *Child Abuse Negl, 120*, 105215. doi:10.1016/j.chiabu.2021.105215
- Russotti, J., Warmingham, J. M., Handley, E. D., Rogosch, F. A., & Cicchetti, D. (2021). Child maltreatment: An intergenerational cascades model of risk processes potentiating child psychopathology. *Child Abuse Negl, 112*, 104829. doi:10.1016/j.chiabu.2020.104829
- Salom, C. L., Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., & Alati, R. (2016). Predictors of comorbid polysubstance use and mental health disorders in young adults—a latent class analysis. *Addiction, 111*(1), 156-164. doi:10.1111/add.13058
- Santo, T., Campbell, G., Gisev, N., Tran, L. T., Colledge, S., Di Tanna, G. L., & Degenhardt, L. (2021). Prevalence of childhood maltreatment among people with opioid use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend, 219*, 108459. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108459
-

- Sanvicente-Vieira, B., Rovaris, D., Luiz, Ornell, F., Sordi, A., Rothmann, L., . . . Grassi-Oliveira, R. (2019). Sex based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence crack cocaine users. *Plos One*, *in press*.
- Sanvicente-Vieira, B., Rovaris, D. L., Ornell, F., Sordi, A., Rothmann, L. M., Niederauer, J. P. O., . . . Grassi-Oliveira, R. (2019). Sex-based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence crack cocaine users. *PLoS One*, *14*(6), e0218334. doi:10.1371/journal.pone.0218334
- Sato, S., Gygyax, P. M., Randall, J., & Schmid Mast, M. (2021). The leaky pipeline in research grant peer review and funding decisions: challenges and future directions. *High Educ (Dordr)*, *82*(1), 145-162. doi:10.1007/s10734-020-00626-y
- Saxton, K., & Chyu, L. (2020). Early life adversity increases the salience of later life stress: an investigation of interactive effects in the PSID. *J Dev Orig Health Dis*, *11*(1), 25-36. doi:10.1017/S2040174419000308
- Saúde, M. d. (2004). *Portaria GM/MS, nº 2.197, de 04 de Outubro de 2004. Política de Atenção Integral aos usuários de álcool e outras drogas.* . Brasília DF: Ministério da Saúde
- Schulz, N., Murphy, B., & Verona, E. (2016). Gender differences in psychopathy links to drug use. *Law Hum Behav*, *40*(2), 159-168. doi:10.1037/lhb0000165
- Schwartz, E. K. C., Wolkowicz, N. R., De Aquino, J. P., MacLean, R. R., & Sofuoglu, M. (2022). Cocaine Use Disorder (CUD): Current Clinical Perspectives. *Subst Abuse Rehabil*, *13*, 25-46. doi:10.2147/SAR.S337338
- Schwenker, R., Dietrich, C. E., Hirpa, S., Nothacker, M., Smedslund, G., Frese, T., & Unverzagt, S. (2023). Motivational interviewing for substance use reduction. *Cochrane Database Syst Rev*, *12*(12), CD008063. doi:10.1002/14651858.CD008063.pub3
- Seivewright, N., & Daly, C. (1997). Personality disorder and drug use: a review. *Drug Alcohol Rev*, *16*(3), 235-250. doi:10.1080/09595239800187421
- Sharma, S., Mustanski, B., Dick, D., Bolland, J., & Kertes, D. A. (2019). Protective Factors Buffer Life Stress and Behavioral Health Outcomes among High-Risk Youth. *J Abnorm Child Psychol*, *47*(8), 1289-1301. doi:10.1007/s10802-019-00515-8
- Sher, K. J., & Trull, T. J. (2002). Substance use disorder and personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*, *4*(1), 25-29. doi:10.1007/s11920-002-0008-7
- Silva, C. R. d., Kolling, N. d. M., Carvalho, J. C. N., Cunha, S. M. d., & Kristensen, C. H. (2009). Comorbidade psiquiátrica em dependentes de cocaína/crack e alcoolistas: um estudo exploratório. *Aletheia*, p. 11. Retrieved from <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/aletheia/n30/n30a09.pdf>
- Silveira, K. L., Oliveira, M. M., Nunes, B. P., Alves, P. F., & Pereira, G. B. (2019). Craving in crack cocaine users according to individual and behavioral characteristics. *Epidemiol Serv Saude*, *28*(1), e2018304. doi:10.5123/S1679-49742019000100022
-

- Sim, M. E., Lyoo, I. K., Streater, C. C., Covell, J., Sarid-Segal, O., Ciraulo, D. A., . . . Renshaw, P. F. (2007). Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, 32(10), 2229-2237. doi:10.1038/sj.npp.1301346
- Smith, K. E., & Pollak, S. D. (2020). Early life stress and development: potential mechanisms for adverse outcomes. *J Neurodev Disord*, 12(1), 34. doi:10.1186/s11689-020-09337-y
- Stubbs, A., & Szoeki, C. (2021). The Effect of Intimate Partner Violence on the Physical Health and Health-Related Behaviors of Women: A Systematic Review of the Literature. *Trauma Violence Abuse*, 1524838020985541. doi:10.1177/1524838020985541
- Stulz, N., Thase, M. E., Gallop, R., & Crits-Christoph, P. (2011). Psychosocial treatments for cocaine dependence: the role of depressive symptoms. *Drug Alcohol Depend*, 114(1), 41-48. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.023
- Teicher, M. H., Gordon, J. B., & Nemeroff, C. B. (2022). Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Mol Psychiatry*, 27(3), 1331-1338. doi:10.1038/s41380-021-01367-9
- Thimm, J. C., Rognmo, K., Nermo, H., Kolset Johnsen, J. A., Skre, I., & Wang, C. E. A. (2023). Associations between stressful life events in childhood/adolescence and adulthood: results from the 7th Tromsø survey. *Eur J Psychotraumatol*, 14(2), 2237360. doi:10.1080/20008066.2023.2237360
- Toledo-Fernández, A., Marín-Navarrete, R., Villalobos-Gallegos, L., Salvador-Cruz, J., Benjet, C., & Roncero, C. (2020). Exploring the prevalence of substance-induced neurocognitive disorder among polysubstance users, adding subjective and objective evidence of cognitive impairment. *Psychiatry Res*, 288, 112944. doi:10.1016/j.psychres.2020.112944
- Tondo, L. P., Viola, T. W., Fries, G. R., Kluwe-Schiavon, B., Rothmann, L. M., Cupertino, R., . . . Grassi-Oliveira, R. (2021). White matter deficits in cocaine use disorder: convergent evidence from in vivo diffusion tensor imaging and ex vivo proteomic analysis. *Transl Psychiatry*, 11(1), 252. doi:10.1038/s41398-021-01367-x
- Towers, E. B., Bakhti-Suroosh, A., & Lynch, W. J. (2021). Females develop features of an addiction-like phenotype sooner during withdrawal than males. *Psychopharmacology (Berl)*, 238(8), 2213-2224. doi:10.1007/s00213-021-05846-3
- Tractenberg, S. G., Schneider, J. A., de Mattos, B. P., Bicca, C. H. M., Kluwe-Schiavon, B., de Castro, T. G., . . . Grassi-Oliveira, R. (2022). The Perceptions of Women About Their High Experience of Using Crack Cocaine. *Front Psychiatry*, 13, 898570. doi:10.3389/fpsy.2022.898570
- Tractenberg, S. G., **Viola**, T. W., Rosa, C. S. d. O., Donati, J. M., Francke, I. D. A., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2012). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in crack cocaine users. *J. Bras. Psiquiatr*, 61. doi:10.1590/S0047-20852012000400003
-

- Trull, T. J., Freeman, L. K., Vebares, T. J., Choate, A. M., Helle, A. C., & Wycoff, A. M. (2018). Borderline personality disorder and substance use disorders: an updated review. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*, 5, 15. doi:10.1186/s40479-018-0093-9
- Trull, T. J., Jahng, S., Tomko, R. L., Wood, P. K., & Sher, K. J. (2010). Revised NESARC personality disorder diagnoses: gender, prevalence, and comorbidity with substance dependence disorders. *J Pers Disord*, 24(4), 412-426. doi:10.1521/pedi.2010.24.4.412
- Tsavou, E., & Petkari, E. (2020). Associations of Personality Traits and Emotional Intelligence: Comparing Individuals in Rehabilitation from Drug Misuse, Occasional Users and Non-Users. *Subst Use Misuse*, 55(2), 252-260. doi:10.1080/10826084.2019.1663359
- UNIÃO, D. O. D. (2020). *Chamada MCTI/CNPq/MS/SCTIE/Decit/Fundação Bill & Melinda Gates Nº 31/2020 - Grand Challenges Explorations - Brasil: Ciência de Dados Para Melhorar a Saúde Materno -Infantil, Saúde da Mulher e Saúde da Criança no Brasil*. Brasília - DF Retrieved from <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/aviso-de-chamada-publica-272307555>
- UNODC. (2022). GLOBAL OVERVIEW DRUG DEMAND DRUG SUPPLY. Retrieved from https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_2.pdf Retrieved from www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html
- UNODC, & Report, W. D. (2021). GLOBAL OVERVIEW: DRUG DEMAND DRUG SUPPLY. Retrieved from https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf
- UNODC, & Report, W. D. (2023). Special Points of Interest. Retrieved from https://www.unodc.org/res/WDR_2023/Special_Points_WDR2023_web_DP.pdf
- UNODC, & WHO, W. H. O. (2022). Substance Use Prevention and Substance Use Disorder Treatment and Care for Girls and Women. Retrieved from https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/2022_ISN_statement_FINAL.pdf
- Vaillant, G. E. (1983). *The Natural History of Alcoholism* (First Edition ed.). Cambridge: Harvard University Press.
- Vannucci, A., Fields, A., Hansen, E., Katz, A., Kerwin, J., Tachida, A., . . . Tottenham, N. (2023). Interpersonal early adversity demonstrates dissimilarity from early socioeconomic disadvantage in the course of human brain development: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 150, 105210. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105210
- Vernaglia, T. V. C., Leite, T. H., Faller, S., Pechansky, F., Kessler, F. H. P., Cruz, M. S., & Group, B. C. (2017). The female crack users: Higher rates of social vulnerability in Brazil. *Health Care Women Int*, 38(11), 1170-1187. doi:10.1080/07399332.2017.1367001
- Viola, T., Bicca, C., Heberle, B., Kluwe-Schiavon, B., & Grassi-Oliveira, R. (Producer). (2022). A TRAJETÓRIA DE VIDA pode influenciar os resultados do tratamento de mulheres usuárias de cocaína-crack no SUS.

- Viola, T. W., Niederauer, J. P. O., Kluwe-Schiavon, B., Sanvicente-Vieira, B., & Grassi-Oliveira, R. (2019). Cocaine use disorder in females is associated with altered social decision-making: a study with the prisoner's dilemma and the ultimatum game. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 211. doi:10.1186/s12888-019-2198-0
- Viola, T. W., Sanvicente-Vieira, B., Kluwe-Schiavon, B., Rothmann, L. M., Mélo-Pereira, J. V. N. E., Bicca, C., . . . Grassi-Oliveira, R. (2020). Association Between Recent Cannabis Consumption and Withdrawal-Related Symptoms During Early Abstinence Among Females With Smoked Cocaine Use Disorder. *J Addict Med*, *14*(4), e37-e43. doi:10.1097/ADM.0000000000000599
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Levandowski, M. L., Pezzi, J. C., Bauer, M. E., Teixeira, A. L., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Neurotrophic factors in women with crack cocaine dependence during early abstinence: the role of early life stress. *J Psychiatry Neurosci*, *39*(3), 206-214. doi:10.1503/jpn.130027
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Pezzi, J. C., Kristensen, C. H., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood physical neglect associated with executive functions impairments in crack cocaine-dependent women. *Drug Alcohol Depend*, *132*(1-2), 271-276. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.02.014
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Wearick-Silva, L. E., Rosa, C. S., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, *144*, 153-159. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*, *374*(4), 363-371. doi:10.1056/NEJMra15114802.
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev*, *99*(4), 2115-2140. doi:10.1152/physrev.00014.2018
- Wang, L., Min, J. E., Krebs, E., Evans, E., Huang, D., Liu, L., . . . Nosyk, B. (2017). Polydrug use and its association with drug treatment outcomes among primary heroin, methamphetamine, and cocaine users. *Int J Drug Policy*, *49*, 32-40. doi:10.1016/j.drugpo.2017.07.009
- Women's health: end the disparity in funding. (2023). *Nature*, *617*(7959), 8. doi:10.1038/d41586-023-01472-5
- Xia, Y., Wang, G., Xiao, L., Du, Y., Lin, S., Nan, C., & Weng, S. (2023). Effects of Early Adverse Life Events on Depression and Cognitive Performance from the Perspective of the Heart-Brain Axis. *Brain Sci*, *13*(8). doi:10.3390/brainsci13081174
-

ANEXOS

ANEXO 1. PARECER CONSUBSTANCIADO DO PROJETO DE PESQUISA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ALVOS DE PROTEÇÃO À MULHER USUÁRIA DE CRACK.

Pesquisador: Rodrigo Grassi de Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39868314.0.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
FUNDO NACIONAL ANTIDROGAS - FUNAD

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.166.639

Apresentação do Projeto:

O pesquisador principal do estudo: "ALVOS DE PROTEÇÃO À MULHER USUÁRIA DE CRACK" encaminhou ao CEP-PUCRS, emenda contendo os seguintes documentos:
Carta Emenda - Contendo a justificativa para a adição de um novo objetivo ao projeto
Emenda Alvo - referencial teórico referente a adição no novo objetivo ao trabalho
TCLE

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "ALVOS DE PROTEÇÃO À MULHER USUÁRIA DE CRACK" encaminhou ao CEP-PUCRS, emenda contendo os seguintes documentos:
Carta Emenda - Contendo a justificativa para a adição de um novo objetivo ao projeto
Emenda Alvo - referencial teórico referente a adição no novo objetivo ao trabalho
TCLE

 Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador principal do estudo: "ALVOS DE PROTEÇÃO À MULHER USUÁRIA DE CRACK" encaminhou ao CEP-PUCRS, emenda contendo os seguintes documentos:
Carta Emenda - Contendo a justificativa para a adição de um novo objetivo ao projeto

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.166.639

Emenda Alvo - referencial teórico referente a adição no novo objetivo ao trabalho
TCLE

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "ALVOS DE PROTEÇÃO À MULHER USUÁRIA DE CRACK" encaminhou ao CEP-PUCRS, emenda contendo os seguintes documentos:

Carta Emenda - Contendo a justificativa para a adição de um novo objetivo ao projeto

Emenda Alvo - referencial teórico referente a adição no novo objetivo ao trabalho

TCLE

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas nas Resoluções nº 466 de 2012 (e suas complementares) e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do Conselho Nacional de Saúde, manifesta-se pela aprovação da emenda.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_906192_E1.pdf	25/04/2017 14:39:54		Aceito
Outros	CartaEmenda.pdf	25/04/2017 14:37:27	Rodrigo Grassi de Oliveira	Aceito
Outros	EMENTAALVOSA.pdf	25/04/2017 14:33:17	Rodrigo Grassi de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIO_word.doc	25/04/2017 14:32:33	Rodrigo Grassi de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIO_word.pdf	25/04/2017 14:32:05	Rodrigo Grassi de Oliveira	Aceito
Outros	CARTA RESPOSTA CEP_ProMUC.pdf	15/01/2015 17:14:31		Aceito
TCLE / Termos de	TCLE__4_etapa_B_versão_word	15/01/2015		Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.166.639

Assentimento / Justificativa de Ausência	(sem_rubrica)_ATUALIZADO 1401.docx	17:10:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_4_etapa_A versão word(sem_rubrica)_ATUALIZADO 1401.docx	15/01/2015 17:10:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_3_ versão word(sem_rubrica)_ATUALIZADO 1401.docx	15/01/2015 17:09:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2_ versão word(sem_rubrica)_ATUALIZADO 1401.docx	15/01/2015 17:09:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_1_ versão word(sem_rubrica)_ATUALIZADO 1401.docx	15/01/2015 17:09:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-4-etapa B- com rubrica_ATUALIZADO 1401_(pdf).pdf	15/01/2015 17:06:41		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-4-etapa A - com rubrica_ATUALIZADO 1401_(pdf).pdf	15/01/2015 17:06:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-3-com rubrica_ATUALIZADO 1401_(pdf).pdf	15/01/2015 17:05:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-2-com rubrica_ATUALIZADO 1401_(pdf).pdf	15/01/2015 17:04:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-1-com rubrica_ATUALIZADO 1401_(pdf).pdf	15/01/2015 17:04:18		Aceito
Outros	Cover Plataforma.pdf	05/12/2014 12:28:07		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO.pdf	05/12/2014 10:57:04		Aceito
Outros	PARECER ADHOC DA AVALIAÇÃO DO PROJETO NO EDITAL DO CNPQ CHAMADA CHAMADA CNPQ.pdf	05/12/2014 10:51:21		Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO DETALHADO.pdf	05/12/2014		Aceito

Endereço: Av Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.166.639

/ Brochura Investigador	PROJETO DETALHADO.pdf	10:50:51		Aceito
Outros	Lattes Breno Sanvicente Vieira.pdf	04/12/2014 23:51:30		Aceito
Outros	Lattes Bruno Kluwe Schiavon.pdf	04/12/2014 23:49:04		Aceito
Outros	Lattes Nathassia Aurich.pdf	04/12/2014 23:48:28		Aceito
Outros	Lattes Júlio Pezzi.pdf	04/12/2014 23:47:48		Aceito
Outros	Lattes Diego Rovaris.pdf	04/12/2014 23:46:42		Aceito
Outros	FOLHA DE ROSTO.pdf	04/12/2014 23:26:00		Aceito
Outros	LATTES_Clarice Madrugá(colaboradora).pdf	04/12/2014 20:32:00		Aceito
Outros	LATTES_Lucas Araújo de Azeredo(colaborador).pdf	04/12/2014 20:31:31		Aceito
Outros	LATTES_Christian K(colaborador).pdf	04/12/2014 20:31:11		Aceito
Outros	LATTES_Elisa Brietzke(colaboradora).pdf	04/12/2014 20:30:39		Aceito
Outros	LATTES_Alexandre Franco(colaborador).pdf	04/12/2014 20:30:10		Aceito
Outros	LATTES_Augusto B(colaborador).pdf	04/12/2014 20:29:50		Aceito
Outros	LATTES_Frederico Garcia(colaborador).pdf	04/12/2014 20:29:30		Aceito
Outros	LATTES_Luisa HAbiqzang(colaboradora).pdf	04/12/2014 20:28:49		Aceito
Outros	LATTES_Rodrigo grassi-oliveira(coordenador).pdf	04/12/2014 20:28:16		Aceito
Outros	termo concessão.pdf	04/12/2014 19:47:30		Aceito
Outros	CARTA AUTORIZACAO PDF.pdf	04/12/2014 19:46:34		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_4_etapa_B_versão word(sem rubrica).docx	04/12/2014 19:42:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_4_etapa_A_versão word(sem rubrica).docx	04/12/2014 19:42:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_3_versão word(sem rubrica).docx	04/12/2014 19:42:23		Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puccs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.166.639

Ausência	TCLE_3_versão word(sem rubrica).docx	04/12/2014 19:42:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2_versão word(sem rubrica).docx	04/12/2014 19:42:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_1_versão word(sem rubrica).docx	04/12/2014 19:42:02		Aceito
Outros	orçamento rubricado.pdf	04/12/2014 19:40:10		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE4b_rubricados.pdf	04/12/2014 19:39:10		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_4a_rubricados.pdf	04/12/2014 19:38:09		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3_rubricado.pdf	04/12/2014 19:37:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2_rubricado.pdf	04/12/2014 19:36:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1_rubricado.pdf	04/12/2014 19:35:36		Aceito
Outros	carta aprovacao CC SIPESQ.pdf	04/12/2014 14:04:18		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.166.639

PORTO ALEGRE, 10 de Julho de 2017

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

ANEXO 2. TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS ESTUDOS

Página 1 de 4



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARTICIPANTE)

Participante nº _____

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título da pesquisa: **ALVOS DE PROTEÇÃO À MULHER USUÁRIA DE CRACK: VITIMIZAÇÃO PRECOCE, SINALIZAÇÃO DE OCITOCINA E COGNIÇÃO**

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira.

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa que será realizada pela Faculdade de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), coordenada pelo Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira. O objetivo desta pesquisa é ampliar as estratégias de intervenção e tratamento para dependência de crack, testando a efetividade da administração intranasal de ocitocina durante o tratamento para desintoxicação. Em especial, você está sendo convidada a participar de um dos estudos deste projeto de pesquisa, que irá investigar a efetividade da administração intranasal de ocitocina junto com o tratamento convencional durante a desintoxicação de crack. A ocitocina é um hormônio que existe no corpo humano naturalmente, e influencia a forma como pensamos; o tratamento placebo é feito através de uma solução que possui apenas substâncias que não tem influência direta no pensamento, como uma solução salina (soro fisiológico, por exemplo). Tanto a ocitocina como o placebo serão ingeridos por você através de uma forma de spray intranasal. O tratamento convencional corresponde ao tratamento já realizado habitualmente durante a internação para desintoxicação.

O objetivo desta pesquisa é investigar se a administração de ocitocina concomitante ao tratamento convencional pode melhorar a desintoxicação do crack, como sintomas de depressão, ansiedade, irritabilidade e fissura; ou ainda, problemas na capacidade do pensamento (prejuízos na cognição social e avaliação de riscos). Durante o tratamento, será também investigado se estes prejuízos possuem relação com os níveis de ocitocina encontrados no sangue. Os resultados dessa pesquisa podem auxiliar a identificar um alvo para intervenções farmacológicas para mulheres usuárias de crack. Portanto, a sua participação pode auxiliar, de forma indireta, a alcançar evidências de um alvo terapêutico para redução de sintomas negativos enfrentados durante a desintoxicação do crack. O spray intranasal composto de ocitocina que será utilizado nessa pesquisa é devidamente regulamentado pela ANVI SA, sob registro nº: 1006800340021.

MÉTODOS QUE SERÃO UTILIZADOS:

Caso você concorde em participar dessa pesquisa, é importante você ter conhecimento dos procedimentos que estão previstos a serem realizados:

- a) Antes de dar entrada no estudo, você passará uma avaliação médica, para certificar que você não possui nenhuma contraindicação para sua participação, como lesões na mucosa nasal e gravidez. Para obter certeza de que você não está grávida, será realizado um teste de gravidez (dosagem do B-HCG no sangue) antes de ser realizado qualquer procedimento do estudo.

Rubrica Responsável

Rubrica Participante

Rubrica Pesquisador

- b) Em sessão inicial, você passará pelos seguintes procedimentos:
- responderá a uma entrevista de avaliação psiquiátrica de aproximadamente 20 minutos, feita por um profissional treinado;
 - você também responderá a alguns testes de inteligência, cuja duração aproximada é de 30 minutos;

Após a realização desta sessão inicial, sua participação no estudo pode ser desconsiderada caso você preencha algum critério de contraindicação para a participação nesta pesquisa.

- c) Caso não possua nenhuma contraindicação, no sexto e sétimo (6º e 7º) dia de internação você passará pela primeira avaliação (avaliação das funções do pensamento e de sintomas da desintoxicação do crack), além de ser submetidas à primeira coleta de sangue.
- d) Ao término da avaliação, no sétimo dia, a equipe técnica do hospital irá realizar um procedimento chamado de randomização. Trata-se de um processo semelhante a um sorteio, utilizado para dividir todas as participantes da pesquisa em grupos semelhantes, e assim definindo quem fará uso da solução de ocitocina, da solução placebo, ou apenas do tratamento convencional. Os pesquisadores e as participantes não saberão qual substância cada uma estará utilizando, para garantir que os resultados da pesquisa não sejam influenciados pela opinião ou crenças pré-estabelecidas, observando resultados o mais próximo possível do efeito real do tratamento.
- e) A partir do sorteio realizado, a equipe técnica será responsável pela administração intranasal diária da ocitocina ou da solução salina utilizada como placebo. O uso intranasal das duas soluções ocorrerá pelo período de dez (10) dias. No 12º dia será realizada uma segunda coleta de sangue. Ao término dos 10 dias, 24 horas após a última dose (18º dia de internação), será feita uma segunda avaliação (idêntica à primeira avaliação) e a uma terceira e última coleta de sangue.
- f) As aplicações dos sprays, a avaliação médica, a avaliação psicológica e a coleta de sangue realizados por profissionais capacitados com recursos técnicos para evitar desconfortos e garantir sua assistência em caso de necessidade. A equipe de pesquisa possui capacitação pessoal e todos os materiais necessários para realizar todos os procedimentos da melhor forma possível, assegurando seu bem-estar e segurança.

OCORRÊNCIA DE DANOS OU EFEITOS INDESEJÁVEIS:

Não são previstos danos ou efeitos indesejáveis em função dos procedimentos desta pesquisa, mas cabe informar a você alguns eventos que, em raros casos podem ocorrer, e em caso de eventualidades a equipe de pesquisa prestará assistência imediata e integral a você sem nenhum tipo de custo.

- Por vezes, a coleta de sangue pode causar algum desconforto. A agulha pode causar uma pequena dor, semelhante a uma picada de um inseto. Um profissional treinado realizará a

Rubrica Responsável

Rubrica Participante

Rubrica Pesquisador

coleta de sangue e todo o cuidado será tomado para que o procedimento seja o mais rápido e indolor possível.

- Embora pouco relatados, o uso da ocitocina pode acarretar em eventuais desconfortos e riscos: contrações uterinas, reações alérgicas, náuseas e dor de cabeça. Caso você apresente qualquer reação adversa ou inesperada, imediatamente a sua participação na pesquisa será interrompida. Além disso, garantiremos todas as medidas para o seu bem-estar.
- Para algumas pessoas, o preenchimento de escalas e a realização de testes/tarefas pode ser uma atividade exaustiva e incômoda. Nesses casos, a equipe de pesquisa fará o possível para diminuir eventuais desconfortos e abreviar ao máximo o protocolo de pesquisa.

OUTROS ESCLARECIMENTOS:

1. Os dados da pesquisa serão publicados em revistas científicas nacionais ou internacionais, mas sua identidade será mantida no mais rigoroso sigilo. Ou seja, serão omitidas todas as informações que permitam a sua identificação, ou a de qualquer outro participante.
2. Os dados coletados serão anonimamente armazenados por um período de cinco (5) anos pelo Grupo de Pesquisa em Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento (GNCD), e poderão ser utilizados em futuros projetos, desde que estes sejam aprovados pelos Comitês de Ética de Instituições envolvidas.
3. O sangue que será coletado será armazenado em laboratório da PUCRS e posteriormente será utilizado para análise da concentração plasmática de ocitocina. Após as análises, o seu material biológico será seguramente descartado.
4. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados desta pesquisa, portanto, se essa for sua vontade, pedimos que forneça seu e-mail ou outro contato.
E-mail/contato: _____
5. Você não terá nenhum tipo de custo financeiro ao participar deste estudo, e, caso você tenha algum gasto inesperado ao participar da pesquisa, o valor será compensado pela equipe de pesquisa.
6. A equipe de pesquisa reconhece que cobrirá quaisquer danos causados pela pesquisa com a devida indenização.
7. Durante sua participação nesta pesquisa, caso necessário, você receberá todo tipo de assistência necessária de forma imediata e sem custos. Além disso, caso complicações ocorram decorrentes de sua participação, seja de forma direta ou indireta, você também receberá assistência integral também sem nenhum tipo de custo.
8. A sua participação nesse estudo é voluntária e gratuita, se você decidir não participar, ou se quiser desistir em qualquer momento, tem absoluta liberdade de fazê-lo. Sua decisão em não participar desta pesquisa não implicará em quaisquer tipos de prejuízo.
9. Salientamos que, a qualquer momento, você pode decidir se retirar da pesquisa. Não haverá qualquer tipo de implicação para você a sua descontinuação como participante.
10. Estes termos seguem as regulamentações do Conselho Nacional de Saúde na Resolução N^{OS} 466/12 e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Rubrica Responsável

Rubrica Participante

Rubrica Pesquisador

11. Caso você tenha alguma dúvida sobre essa pesquisa, você pode imediatamente questionar o pesquisador pessoalmente, ou se quiser, pode buscar esclarecimentos com os pesquisadores através do telefone (51) 3320-3500, ramal 7740, ou celular (51) 9376-7286.
12. Se você tiver interesse ainda em saber mais sobre aspectos éticos desta pesquisa, ou quiser saber mais sobre seus direitos como participante, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Endereço: Av. Ipiranga 6681 – Prédio 40 – Sala 505, Porto Alegre/RS – Brasil – CEP: 90619-900. Fone:(51) 3320.3345; e-mail: cep@pucrs.br. Horário de atendimento: segunda a sexta-feira, das 08:00 às 12:00 horas e das 13:30 às 17:00 horas.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Após a leitura desse termo, afirmo:

1. **Acreditar ter sido suficientemente informada sobre a justificativa e os objetivos dessa pesquisa, bem como a respeito dos procedimentos que serão realizados e eventuais riscos associados.**
2. **Todas as minhas dúvidas foram respondidas, mas ainda assim, sei que posso buscar novos esclarecimentos a qualquer momento.**
3. **Saber que todas as informações sobre a minha pessoa serão confidenciais, e que só serão divulgadas de forma que a minha identidade seja totalmente preservada, garantindo meu anonimato, portanto.**
4. **Declaro ter recebido uma cópia deste documento.**
5. **Concordo voluntariamente em participar deste estudo.**

Muito obrigado,

Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira -
082819

Local e data

Nome do Participante

Assinatura do Participante

Documento do Participante (RG/CPF)

Rubrica Responsável

Rubrica Participante

Rubrica Pesquisador

ANEXO 3. PROPOSTA RECOMENDADA EM MÉRITO TÉCNICO CIENTÍFICO E CLASSIFICADAS EM RELEVÂNCIA SOCIAL / NOVEMBRO DE 2020.



Fatores preditivos de resposta a tratamento oferecido pelo SUS para mulheres usuárias de cocaína-crack: análise epigenômica e de algoritmos de aprendizagem supervisionada ANEXO I

1) Qual é a sua ideia de pesquisa?

O uso de cocaína tipo crack é um grave problema de saúde pública no Brasil. Estima-se que 1% da população faça uso regular e abusivo da droga e tal consumo é associado a uma série de desfechos negativos para os usuários e para a sociedade [1]. A taxa de mortalidade entre usuários de cocaína-crack é alta, a mortalidade esperada é de 21,64 óbitos/1000 usuários de crack, na população em geral a taxa é de 3,28 óbitos/1000 habitantes no mesmo período (5 anos) – razão de mortalidade de 7,6 para usuários de crack [2]. O Governo Federal, em resposta ao crescente uso da droga no país, desenvolveu planos de combate a cocaína-crack, como a campanha “Crack, é Possível Vencer” e o “Plano Integrado de Enfrentamento ao Crack e Outras Drogas”. Apesar disso, as evidências ainda são pouco expressivas no que tange a eficácia das abordagens de tratamento para essa população. A taxa de aderência ao tratamento de portadores de Transtorno por Uso de Cocaína-Crack (TUCC) é de aproximadamente 50%, e a manutenção da abstinência destes pacientes em um período de seis meses é estimada em 14% [3].

Características da história individual do paciente podem influenciar significativamente a adesão e eficácia do tratamento para dependência química ofertado pelo SUS [4, 5]. A severidade da síndrome de abstinência após a alta, a redução no consumo de substâncias psicoativas, e ocorrência de recaídas, são desfechos clínicos frequentemente utilizados no estudo de resposta ao tratamento [4, 5]. Nesse sentido, nosso objetivo é identificar fatores clínicos, sociodemográficos, psicossociais, neurocognitivos e epigenômicos que possam prever a resposta ao tratamento de desintoxicação ofertado pelo SUS, para mulheres usuárias de cocaína-crack. Estes resultados podem diretamente auxiliar a orientação de políticas públicas e o desenvolvimento de métodos de prevenção e intervenção mais eficazes.

Esse projeto propicia a colaboração entre grupos de pesquisa nacionais e internacionais que já desenvolvem projetos relacionados a problemas decorrentes do uso de cocaína-crack. Um aspecto de extrema relevância é que o presente projeto consiste no avanço e desenvolvimento de hipóteses investigadas em etapas anteriores de pesquisa financiadas por editais do CNPq: 041/2010 e 26/2014, cujos objetivos eram “reduzir as lacunas existentes relativas ao estudo do crack e gerar novos conhecimentos no tema”. Os financiamentos captados anteriormente foram fundamentais para a realização e execução da coleta de dados, bem como para a constituição de uma ampla matriz de dados de usuários de cocaína-crack. Contudo, há a necessidade do desenvolvimento de estratégias avançadas de análise e ciência de dados para identificação de fatores preditivos aos desfechos clínicos no tratamento dessa população na rede pública de saúde nacional.

A aplicação de métodos de inteligência artificial e aprendizagem supervisionada na análise de dados ainda é incipiente no estudo do dependência a cocaína-crack no âmbito internacional [6]. Há ainda menos estudos que utilizaram esta abordagem analítica no cenário nacional [7], e estes não incluem o foco em predição a resposta ao tratamento. Um dos principais motivos para o entendimento incompleto das características que influenciem a resposta ao tratamento no TUCC é a escassez de estudos longitudinais contendo um grande conjunto de variáveis e ondas de avaliação múltiplas. Esses critérios são atendidos no conjunto de dados que será utilizado nesta proposta, especialmente em uma amostra feminina. Assim, esta proposta fornece uma oportunidade única de enquadramento no item 3.E. da presente chamada: *Identificação de fatores associados ao consumo abusivo de álcool e outras drogas entre mulheres e seus impactos para desfechos de saúde.*

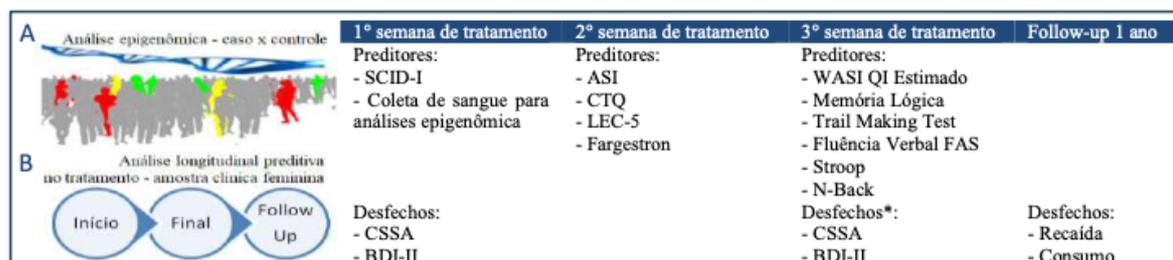
1.1) Palavras-chave: Cocaína Crack, Cocaína Fumada, Transtornos Relacionados a Cocaína, Transtornos Relacionados a Substâncias, Desfecho de Tratamento, Aprendizagem Supervisionada.

2) Como você executará a sua ideia? Ao longo dos primeiros 4 meses de projeto será realizado um detalhado trabalho de depuração, imputação de dados (Algoritmo *Multivariate Imputation by Chained Equations*) e checagem de qualidade das variáveis. Nos próximos 4 meses, serão realizadas análises da *meta 1*: Comparação caso-controle, em ambos os sexos, de padrões epigenômicos em amostras de DNA sanguíneo, com o intuito de identificar biomarcadores moleculares relacionados ao TUC. Os dados epigenômicos relativo aos padrões de metilação do DNA sanguíneo (*850k Infinium MethylationEPIC BeadChip - Illumina*) serão analisados pelo método Limma, através da aplicação de modelos lineares hierárquicos ajustados para uma taxa de FDR de 5%. Cada participante irá gerar dados de 850.000 posições epigenômicas (sítios CpG) que serão analisadas pelo pacote *RnBeads*.

Nos próximos 4 meses entrará em execução a *meta 2*: Análise preditiva de resposta ao tratamento de desintoxicação do SUS para mulheres com TUC. Esta meta tem o propósito de identificar fatores preditivos nos âmbitos clínico, sociodemográfico, psicossocial, neurocognitivo e, também, epigenômico. Para esta meta análises de aprendizagem supervisionada serão realizadas, através de algoritmo de Floresta Aleatória. Este método desenvolve centenas de árvores de decisão diferentes e as combina como um único classificador. Cada árvore cresce utilizando um conjunto de treinamento e busca aleatória das melhores divisões, parametrizadas pelo número de preditores candidatos (instrumentos e variáveis descritas no item 3). Os modelos preditivos finais serão avaliados usando as seguintes medidas de qualidade: AUC, precisão balanceada, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (PPV) e valor preditivo negativo (NPV). As análises serão realizadas Python (3.x.x) e no software estatístico R (versão 4.0.0). Nos 5 meses finais, os artigos científicos serão produzidos, bem como a preparação do curso on-line de divulgação dos resultados para profissionais de saúde (*meta 3*). Ainda, o planejamento de disponibilização dos dados em plataforma pública de acordo com os princípios FAIR será realizado.

3) Quais bancos de dados você pretende utilizar? Por favor, descreva os bancos de dados e explique como você planeja acessá-los ou se você já tem acesso a eles: Ao longo dos últimos 10 anos realizamos um amplo mapeamento e coletamos dados de usuário(a)s de cocaína-crack (n = 750) e controles saudáveis (n = 750; Figura 1A). Para a amostra clínica de mulheres com TUC (n = 500), realizamos um acompanhamento longitudinal durante os 21 dias de tratamento do SUS para desintoxicação ao uso de crack e outras drogas, bem como após 1 ano da alta hospitalar da unidade de internação (Figura 1B). Nossos bancos de dados incluem variáveis de: 1) avaliação clínica (i.e. diagnóstico de TU de cocaína-crack e comorbidades psiquiátricas, diagnóstico de infecção pelo HIV, histórico e padrão de uso de substâncias lícitas e ilícitas); 2) trajetória psicossocial (i.e. mapeamento sociodemográfico, consequências e impacto na vida familiar, social, legal, laboral e médica decorrente do uso de substâncias, características da rede de apoio/social, histórico de exposição a trauma, estresse e violência ao longo da vida); 3) avaliação neurocognitiva (i.e. inteligência, memória, atenção, e funcionamento executivo); e 4) epigenotipagem (i.e. amostras de DNA sanguíneo submetidas a análise de varredura ampla epigenômica – metilação do DNA – com dados de 850.000 sítios genômicos).

As variáveis de desfechos abrangem melhor/pior resposta ao tratamento de desintoxicação no período de alta hospitalar, considerando a redução da severidade de sintomas de fissura e abstinência à cocaína-crack. Também incluem a redução de sintomas de humor depressivo. Por fim, há variáveis de ocorrência de recaída e redução de consumo de substâncias psicoativas até 2 anos após a alta hospitalar. Assim, nossos bancos de dados contemplam mais de 3000 variáveis clínicas/cognitivas/comportamentais. Deste modo, já temos acesso aos bancos de dados, e a coleta de dados foi realizada mediante aprovação nos Comitês de Ética em Pesquisa de todas as instituições envolvidas.



Legenda **Figura 1**: A) Estudo caso-controle epigenômico com análise de dados de metilação do DNA (*meta 1*); B) Estudo longitudinal preditivo de resposta ao tratamento para desintoxicação em amostra clínica feminina (*meta 2*); Tabela de instrumentos, preditores e desfechos: SCID-I (Entrevista semi-estruturada diagnóstica baseada no DSM-V); CSSA (*Cocaine Selective Severity Assessment*) para avaliação de fissura e abstinência; BDI-II (*Beck Depressive Inventory*) para avaliação de humor depressivo; ASI (*Addiction Severity Index*) para avaliação sociodemográfica, consequências e impacto na vida familiar, social, legal, laboral e médica decorrente do uso de substâncias, características da rede de apoio/social; CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*) para avaliação de exposição a trauma, estresse e violência na infância; LEC-5 (*Life Events Checklist for DSM-5*) para avaliação de trauma e estresse ao longo da vida; Funcionamento neurocognitivo: WASI QI Estimado, Memória Lógica, *Trail Making Test*, Fluência Verbal FAS, Stroop e N-Back; Recaída e consumo avaliados após 1 ano da alta hospitalar através de entrevista telefônica realizada com a paciente ou familiar; *Frente as medidas repetidas uma variável dicotômica será gerada sobre a presença de redução sintomatológica no final dos 21 dias de tratamento para desintoxicação ofertados pelo SUS.

4) O que você espera alcançar no fim do seu projeto? Espera-se a identificação e o esclarecimento de aspectos específicos que predizem a resposta ao tratamento de desintoxicação em mulheres usuárias de cocaína-crack, que é uma das prioridades para políticas de prevenção e tratamento no âmbito da dependência química. Além disso, visa-se a consolidação da linha de pesquisa em ciência de dados e desenvolvimento de tecnológico na área de dependência química.

5) Qual é o seu plano para disseminar o conhecimento gerado? No âmbito acadêmico espera-se a publicação de estudos em periódicos internacionais de referência na área de dependência química. No âmbito da saúde pública, um curso on-line gratuito para profissionais da saúde será desenvolvido, com informações sobre mulheres usuárias de cocaína-crack incluindo os resultados encontrados, fatores identificados e estratégias de ação preventivas e protetivas para tais usuárias e seus familiares.

6) Descreva as habilidades e experiências da sua equipe: A equipe é composta por uma rede interdisciplinar de pesquisadores e colaboradores com domínio nas áreas de políticas de saúde pública, psiquiatria, psicologia, cognição, biologia molecular, e ciência de dados. Assim, possibilita-se executar um projeto inovador e com clara possibilidade de gerar impactos científicos e tecnológicos, bem como capaz de auxiliar no aprimoramento de políticas de promoção a saúde da mulher usuária de substâncias como o crack. Há uma importante rede de colaboração com pesquisadores Norte Americanos, cujo principal foco é o treinamento em habilidades especializadas necessárias para conduzir estudos futuros em ciência de dados e ciências “ômicas”.

7) Como você pretende investir os recursos recebidos para alcançar os seus resultados, considerando o orçamento (R\$550.000) e o tempo para execução do projeto (18 meses)?

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
Diárias no país	Para reuniões com colaboradores e participação nos seminários de avaliação. Considera-se uma média de 3 diárias para cada viagem realizada no país.	12	320.00	3,840.00
Passagens nacionais	Para reuniões com colaboradores e participação nos seminários de avaliação.	6	1,000.00	6,000.00
Bolsa extensão no país (EXP)	Apoio no gerenciamento e análise dos dados. Nível B.	2 com 17 meses	3,000.00 (mês)	102,000.00
Bolsas apoio técnico em extensão no país (ATP)	Apoio no gerenciamento e análise dos dados. Nível A.	2 com 17 meses	550.00 (mês)	18,700.00
Despesas de publicação	Custo de publicação para acesso aberto periódico internacional.	2	10,000.00	20,000.00
Edição de Línguas	Custo de edição de escrita científica.	4	3,000.00	12,000.00
Produção de material para curso on-line	Contratação de equipe especializada em tradução do conhecimento.	1	10,000.00	10,000.00
			Valor Total - R\$	172,540.00



Predictive factors of response to treatment offered by SUS in women crack cocaine users: epigenomic analysis and supervised learning algorithms – ATTACHMENT II

1) What is your research idea? Cocaine consumption is a major public health issue in Brazil. According to estimates 1% of the Brazilian population abuses it regularly, which is associated with poor outcomes for both the users and society [1]. The death rate for smoked-cocaine users over five years is 21.68/1000 compared to only 3.28/1000 for the general population, making users 7.6 times more likely to die over the same period of time [2]. In response to the rising consumption of smoked-cocaine, the federal government developed programs such as “Crack, é Possível Vencer” * and “Plano Integrado de Enfrentamento ao Crack e Outras Drogas” **. Despite the efforts of the government, evidence suggests that the efficacy of these programs for the target population is low. Adherence to treatment for patients with Cocaine Use Disorder (CUD) is approximately 50% and maintenance of abstinence for a period of six months is around 14% [3].

The patient’s background history can have great influence on the adherence and efficacy of the drug abuse treatment offered by SUS*** [4, 5]. Some of the most commonly used clinical outcome measures for treatment response are the severity of withdrawal syndrome at discharge, reduction in the consumption of psychoactive substances, and the occurrence of relapses [4, 5]. In light of this, our goal is to enhance the technological and scientific backing needed to identify clinical, sociodemographic, psychosocial, neurocognitive, and epigenomic factors that may help predict responses to CUD treatment offered by SUS. These results can directly inform the creation of public policies based on more efficient prevention and intervention methods.

This project enables the collaboration between national and international research groups that are already developing projects related to issues stemming from smoked-cocaine consumption. Another important factor is that the current project consists of further developments of hypothesis investigated in previous research supported by CNPq: 041/2010 and 26/2014 grants whose goal was to “reduce the existing gaps related to the study of smoked-cocaine and generate new knowledge in this subject”. The previously received grants were of fundamental importance in executing the data collection process as well as the creation and management of the smoked-cocaine user database. However, the development of advanced data science analyses is still needed to identify predictive factor for the clinical outcomes in this population of the national public health system.

The implementation of artificial intelligence methods and supervised learning for data analyses is still fledgling in the study of smoked-cocaine use disorder internationally [6]. There are even fewer studies that utilized this kind of approach at the national level [7], and these do not focus on the prediction of treatment response. One of the main reasons for the incomplete understanding of features that influence treatment response for CUD is the shortage of longitudinal studies containing a large number of variables and multiple evaluations. These criteria are met in the database that will be used for this proposal, especially in the female sample. Therefore, this project presents a unique opportunity for framing below item 3.E in the current call for proposals: *Identification of factors associated with abuse of alcohol and other drugs between women, and its impacts to health outcomes.*

1.1) Keywords: Crack-Cocaine, Smoked-Cocaine, Cocaine-Related Disorders, Substance-Related Disorders, Treatment Outcome, Supervised Learning.

* Crack it is possible to defeat it.

** Integrated confrontation plan for smoked cocaine and other drugs

*** Acronym for “Sistema Universal de Saúde” which translates to “Universal Healthcare System”, name of the Brazilian federal healthcare system.

2) What is your execution plan: During the first 4 months data will be meticulously filtered, imputed (*Multivariate Imputation by Chained Equations* Algorithm), and quality controlled. The following 4 months will be dedicated to *goal 1*: Case-control comparisons of epigenomic patterns in DNA samples of both sexes with the aim of identifying molecular biomarkers related to CUD. In this stage we will utilize the Limma method for genome-wide analyses through the application of hierarchical linear models adjusted to for an FDR of 5%. Each participant will generate DNA methylation data (*850k Infinium MethylationEPIC BeadChip - Illumina*) from 850,000 genomic positions (CpG sites) which will be analyzed with the RnBeads package.

The following 4 months will be dedicated to *goal 2*: Predictive analysis of abstinence treatment response in women with CUD aiming to identify predictive factors in clinical, psychosocial, neurocognitive, and epigenomic levels. To achieve this goal, we will utilize the random forest supervised learning algorithm. This method works by creating hundreds of decision trees and combining them into one classifier. Each tree grows by performing random searches for the best split thresholds in the training data, set by the number of candidate predictive features (instruments and variables described in item 3). The final predictive models will be evaluated by the following quality measurements: AUC, balanced accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). Python (3.x.x) and R (4.0.0) will be used to perform the analyses. The last 5 months will be dedicated to writing scientific articles and preparing an on-line course to disclose the findings to healthcare professionals (*goal 3*). In addition, the data will be made available to a public platform in accordance with FAIR principles.

3) Which databases do you intend to use? Please, describe the databases and explain how you plan to access them or if you already have access to them:

During the last 10 years we performed broad mapping and data collection from smoked-cocaine users ($n = 750$) and healthy controls ($n = 750$; Figure 1A). For the clinical sample of women with CUD ($n = 500$) we performed longitudinal evaluations during the 21 days of SUS abstinence treatment for smoked cocaine and other drugs, as well as a follow-up 1 year after medical discharge (Figure 1B). Our database includes variables for: 1) clinical evaluations (i.e. CUD diagnosis and psychiatric comorbidities, HIV infection diagnosis, history and pattern of legal and illegal substances); 2) psychosocial trajectory (i.e. sociodemographic mapping, consequences and impact of drug use on family, social, legal, working, and medical life, support/social network characteristics, exposure history to trauma, stress, and violence throughout life); 3) neurocognitive evaluation (i.e. intelligence, memory, attention, and executive function); and 4) Epigenomics (i.e. DNA from blood samples submitted to genome-wide methylation analyses with 850,000 genomic sites).

The outcome variables include abstinence treatment response during the medical discharge period, taking into account reductions in the severity of smoked-cocaine craving and abstinence symptoms. Reductions in depressive symptoms were also included. Lastly, there are variables for the occurrence of relapse and reduction in consumption of psychoactive substances for up to 1 year following medical discharge. Our databases contemplate more than 3000 clinical/cognitive/behavioral variables. Accordingly, we already have access to the databases and the data collection was performed with approval from the Ethics and Research Committees from all participating institutions.

	1° treatment week	2° treatment week	3° treatment week	Follow-up of 1 year
A Case x Control – Epigenomic analysis	Predictors: - SCID-I - Blood sampling for epigenomic analyses	Predictors: - ASI - CTQ - LEC-5 - Fargestron	Predictors: - WASI Estimated IQ - Logical Memory - Trail Making Test - Verbal Fluency FAS - Stroop - N-Back	
B Predictive longitudinal treatment analysis - female clinical sample	Outcomes: - CSSA - BDI-II		Outcomes*: - CSSA - BDI-II	Outcomes: - Relapse - Consumption

Legend **Figure 1:** A) Case-control epigenomic study with genome methylation analysis (*goal 1*); B) Longitudinal study aiming to identify predictive factors in response to abstinence treatment in female clinical sample (*goal 2*); Table of instruments, predictors and outcomes: SCID-I (Semi-structured diagnostic interview based on DSM-V); CSSA (Cocaine Selective Severity Assessment) for the evaluation of craving and abstinence; BDI-II (Beck Depressive Inventory) for evaluation of depressive mood; ASI (Addiction Severity Index) for the evaluation of sociodemographic status, consequences and impact of substance use on family, social, legal, working, and medical life, support/social network characteristics. CTW (Childhood Trauma Questionnaire) for the evaluation of exposure to trauma, stress, and violence during childhood; LEC-5 (Life Events Checklist for DSM-V) for the evaluation of trauma and stress throughout life; Neurocognitive functioning: WASI Estimated IQ, Logical Memory, Trail Making Test, Verbal Fluency FAS, Stroop and N-Back; Relapse and consumption evaluated 1 year following medical discharge through phone interview with patient or family member; *A binary variable will be generated to account for repeated measures and record the presence or absence of a reduction in symptoms at the end of the 21 days of abstinence treatment offered by SUS.

4) What do you expect to accomplish at the end of your project?

The aim is to identify and elucidate the specific aspects that influence the response to abstinence treatment in women suffering from CUD, which is one of the priorities for policies in prevention and treatment of substance abuse disorders. In addition, the goal is to consolidate this line of research integrating data science, development of social technologies, and interventions for patients with CUD.

5) What is your plan to disseminate the knowledge that is generated?

In the academic sphere, the aim is to publish articles in substance abuse related international journals. In the public health sphere, a free on-line course will be created with healthcare professionals as the target audience. The course will provide information about female smoked-cocaine users, including findings such as the identified predictive factors and preventive/protective strategies for the users and their families.

6) Describe the skills and experience of your team:

The team is multidisciplinary with researchers specialized in fields such as health policy, psychiatry, psychology, cognition, molecular biology, and data science. A diverse skill set which allows for the execution of this innovative project with goal of creating scientific and technological advancements, while also being able to implement policies that promote health improvements for female smoked-cocaine users. Furthermore, there is an important collaboration network with American researchers for the development of the necessary skills to conduct future studies in data science and omics science.

7) How do you intend to invest the received resources to achieve your results, considering the budget of (R\$550,000) and the project execution time (18 months).

Item	Description	Quantity	Unit Cost	Total Cost
National hotel stays	For meetings with collaborators – companies and research institutes; for technical visits. An average of 3 stays is considered for each national trip.	12	320,00	3.840,00
National airplane tickets	For meetings with collaborators – companies and research institutes; for technical visits.	6	1.000,00	6.000,00
National Fellowships (EXP)	Support in the management of data analysis. Level B.	2 for 18 months	3.000,00 (month)	102.000,00
National technical support fellowship (ATP)	Support in the management of data analysis. Level A	2 for 18 months	550,00 (month)	18.700,00
Publication Expenses	Cost of publication for open access international journal.	2	10.000,00	20.000,00
Language Edition	Cost of editing scientific writing.	4	3,000.00	12,000.00
Production of material for online course	Hiring a team specialized in knowledge translation.	1	10,000.00	10,000.00
			Total Cost - R\$	172.440,00

Plano de divulgação das ações e resultados decorrentes do estudo

Esta proposta inclui a criação de mecanismos de apoio para profissionais de saúde que trabalhem com a população-alvo estudada. Especificamente, *os resultados gerados serão a base para o desenvolvimento de um curso de extensão on-line, que será direcionado para a divulgação dos dados visando aplicabilidade para os profissionais do SUS*. O curso visa multiplicar o conhecimento gerado para profissionais de saúde vinculados a serviços especializados no tratamento da dependência química (e.g. unidades de desintoxicação para álcool e drogas, centros de atenção psicossocial – CAPS-AD, etc.), contribuindo para a formação e aprimoramento dos mesmos.

O curso terá diferentes pilares teóricos pertinentes aos determinantes sociais, ambientais, culturais e biológicos que serão analisados, e que potencialmente possam prever, ou influenciar, a resposta ao tratamento médico de pacientes com TUC. Nesse contexto, vídeo-aulas sobre os resultados gerados e acerca do referencial teórico relativo a fatores clínicos, sociodemográficos, psicossociais, neurocognitivos e epigenômicos serão abordados. Além disso, aulas síncronas através de plataformas de ensino simultâneo on-line (e.g. Zoom) serão agendadas para discussão dos resultados principais, bem como de potenciais dúvidas que os profissionais tenham sobre a pesquisa.

Essa iniciativa está de acordo com políticas de saúde públicas direcionadas para a saúde da mulher em vulnerabilidade. Nesse contexto, a Política Nacional de Enfrentamento à Violência contra as Mulheres possui como um de seus eixos estruturantes a Assistência, através da capacitação de agentes públicos para a proteção da mulher. Além disso, o Plano Nacional de Políticas para as Mulheres (PNPM) estabelece como uma de suas linhas de ação a promoção da atenção à saúde mental das mulheres com sofrimento mental causado pelo uso de substâncias psicoativas (álcool, crack e outras drogas, agrotóxicos). Para isso prevê a necessidade de elaborar estratégias de educação permanente para profissionais da rede de saúde mental, matriciadores e profissionais dos NASF (Núcleo de Apoio à Saúde da Família) que abordem como as desigualdades de gênero, raça/cor, classe social, e demais fatores sociais que podem ser determinantes no sofrimento mental causado pelo uso de substâncias psicoativas, na perspectiva de inserção das mulheres usuárias de crack na rede de serviços de saúde, garantindo acesso e continuidade do cuidado através da Atenção Básica.

De acordo com as políticas públicas citadas, a nossa proposta é desenvolver um programa de treinamento com boa compreensão e adesão prática, com possibilidades de ser consolidado como procedimento na saúde pública e disseminado entre seus agentes. Considerando a escassa disponibilidade de acesso a dados empíricos e médicos acerca do cenário nacional em dependência química, bem como das especificidades associadas ao consumo de drogas na mulher em vulnerabilidade social, o projeto visa se posicionar frente a essa demanda.

Referências

1. Miguel AQC, Madruga CS, Cogo-Moreira H, Yamauchi R, Simões V, Da Silva CJ, Abdalla RR, McDonell M, McPherson S, Roll JM *et al*: **Sociodemographic Characteristics, Patterns of Crack Use, Concomitant Substance Use Disorders, and Psychiatric Symptomatology in Treatment-Seeking Crack-Dependent Individuals in Brazil**. *J Psychoactive Drugs* 2018, **50**(4):367-372.
2. Butler AJ, Rehm J, Fischer B: **Health outcomes associated with crack-cocaine use: Systematic review and meta-analyses**. *Drug Alcohol Depend* 2017, **180**:401-416.
3. UNODC: **World Drug Report**. In.: United Nations Office on Drugs and Crime; 2018.
4. Viola TW, Sanvicente-Vieira B, Kluwe-Schiavon B, Rothmann LM, Mélo-Pereira JVNE, Bicca C, Ottolia Niederauer JP, Schmitz J, Grassi-Oliveira R: **Association Between Recent Cannabis Consumption and Withdrawal-Related Symptoms During Early Abstinence Among Females With Smoked Cocaine Use Disorder**. *J Addict Med* 2020.
5. Francke ID, Viola TW, Tractenberg SG, Grassi-Oliveira R: **Childhood neglect and increased withdrawal and depressive severity in crack cocaine users during early abstinence**. *Child Abuse Negl* 2013, **37**(10):883-889.
6. Jing Y, Hu Z, Fan P, Xue Y, Wang L, Tarter RE, Kirisci L, Wang J, Vanyukov M, Xie XQ: **Analysis of substance use and its outcomes by machine learning I. Childhood evaluation of liability to substance use disorder**. *Drug Alcohol Depend* 2020, **206**:107605.
7. Roglio VS, Borges EN, Rabelo-da-Ponte FD, Ornell F, Scherer JN, Schuch JB, Passos IC, Sanvicente-Vieira B, Grassi-Oliveira R, von Diemen L *et al*: **Prediction of attempted suicide in men and women with crack-cocaine use disorder in Brazil**. *PLoS One* 2020, **15**(5):e0232242.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO

Journal of Psychiatric Research 169 (2024) 247–256



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires

Examining predictors of cocaine withdrawal syndrome at the end of detoxification treatment in women with cocaine use disorder

Bernardo Aguzzoli Heberle^{a,1}, Bruno Kluwe-Schiavon^{b,1}, Carla Bicca^c,
Leonardo Melo Rothmann^d, Rodrigo Grassi-Oliveira^{c,d}, Thiago Wendt Viola^{c,*}

^a Department of Neuroscience, College of Medicine, University of Kentucky, KY, USA

^b Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

^c School of Medicine, Brain Institute of Rio Grande do Sul, Developmental Cognitive Neuroscience Lab, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil

^d Translational Neuropsychiatry Unit, Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

ARTICLE INFO

Keywords:

Cocaine use disorder
Machine learning
Withdrawal
Crack cocaine
Childhood maltreatment

ABSTRACT

Background: Detoxification is frequently recommended as a treatment for moderate to severe Cocaine Use Disorder (CUD). However, the response to detoxification varies among patients, and previous studies have focused mostly on patterns of drug use behavior to test associations with treatment outcomes, overlooking the potential impact of psychosocial factors, other clinical variables, and individual life experiences. In this study we comprehensively examined several variables aiming to find the most relevant predictors to classify patients with severe versus non-severe cocaine withdrawal symptoms at the end of detoxification. **Methods:** Data from 284 women with CUD who enrolled in a 3-week detoxification program was used in this longitudinal study. Psychosocial, clinical, and drug use behavior characteristics were evaluated, generating a dataset with 256 potential predictors. We tested six different machine learning classification algorithms. **Results:** The best classification algorithm achieved an average accuracy and ROC-AUC of approximately 70%. The 16 features selected as best predictors were the severity of psychiatric, family, and social problems and the level of exposure to childhood maltreatment. Features associated with drug-use behavior included days consuming drugs and having craving symptoms in the last month before treatment, number of previous drug/alcohol-related treatments, and a composite score of addiction severity. The level of cocaine withdrawal syndrome at the beginning of detoxification was also a key feature for classification. A network analysis revealed the pattern of association between predictors. **Conclusion:** These variables can be assessed in real-world clinical settings, potentially helping clinicians to identify individuals with severe cocaine withdrawal that is likely to be sustained over the course of detoxification.

1. Introduction

Cocaine Use Disorder (CUD) is a major public health issue associated with poor outcomes for both the patients and society (United Nations Office on Drugs and Crime, 2022). Inpatient detoxification treatment is often recommended as a treatment for moderate to severe Cocaine Use Disorder (CUD), especially for those individuals who regularly consume cocaine and are at high risk of severe intoxication, craving, overdose, or withdrawal. The assessment for this indication also considers co-occurring substance use disorders, mental health and emotional

needs, medical and physical requirements, as well as social and environmental factors affecting patients (Schwartz et al., 2022). Inpatient treatment is also considered when individuals experience significant addiction-related issues necessitating a protected environment, when maintaining abstinence is challenging, or when minimizing exposure to cocaine-related triggers is essential.

However, the response to inpatient detoxification treatment varies among patients, as some individuals face greater challenges in managing the withdrawal syndrome than others (CSAT, 2006). Therefore, an important clinical outcome measure for CUD detoxification response is

* Corresponding author. PUCRS, Avenida Ipiranga 6690, Building 12, Room 801.4, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail address: thiago.wendt@pucrs.br (T.W. Viola).

¹ These authors contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.043>

Received 8 June 2023; Received in revised form 22 November 2023; Accepted 24 November 2023

Available online 30 November 2023

0022-3956/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

the management of the severity of cocaine withdrawal syndrome, including symptoms of craving, anxiety, irritability, mood changes, physiological manifestations (e.g. fatigue, restlessness, sleepiness, appetite alterations, tremors, muscle aches, nerve pain) and even suicidal ideation (Kampman, 2009, 2010). The identification of patients with severe cocaine withdrawal syndrome during early treatment stages would be helpful in clinical practice since these patients have the lowest odds of successfully maintaining abstinence and other positive long-term outcomes (Ahmadi et al., 2008; Viola et al., 2014). For instance, the results of the Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) for withdrawal syndrome, obtained at the start of inpatient/outpatient treatment, have been shown to predict later treatment outcomes in CUD, such as continuous abstinence (Kampman et al., 2002), and treatment dropout (Ahmadi et al., 2009). In addition, people with CUD with elevated CSSA scores exhibited a higher prevalence of psychiatric comorbidities and reported more family history of problematic substance use, both of which are important indicators of difficult-to-treat patients (Ahmadi et al., 2008). Thus, routine screening and assessment of the most relevant factors related to the CSSA score could help identify patients who would most benefit from more extensive and personalized interventions.

Some studies have analyzed variables related to cocaine withdrawal syndrome and abstinence during outpatient or detoxification treatment. For instance, Ahmadi and collaborators (2009) demonstrated that the baseline treatment variables most consistently predicting patients who achieved four weeks of abstinence from cocaine, compared to those who did not, were the initial urine drug screen results, the initial CSSA scores, and initial self-reported cocaine use in the past 30 days. In contrast, cocaine craving, alcohol craving, and alcohol withdrawal symptoms did not play significant roles. Viola and collaborators (2020) found that patients with CUD and frequent recent cannabis use reported higher severity of cocaine withdrawal after three weeks of treatment, while recent alcohol or tobacco use did not show an association with increased CSSA scores. In addition to substance use variables, some studies have shown that psychosocial experiences can also influence the severity of cocaine withdrawal syndrome. For example, Francke and collaborators (2013) presented findings indicating that women with CUD and a history of childhood neglect exposure exhibited a significantly lower reduction in the severity of cocaine withdrawal symptoms during three weeks of treatment compared to those with CUD but without a history of childhood neglect.

While the aforementioned studies have examined a subset of factors individually, in the current study, we comprehensively analyzed more than 250 variables collected from women with CUD who enrolled in a 3-week inpatient treatment program for detoxification. Taking advantage of capturing complex nonlinear relationships, multiple variables, and robustness to outliers (Bzdok et al., 2018), machine learning (ML) was used to develop a predictive model for a treatment outcome estimated by cocaine withdrawal syndrome severity. Precisely, we examined psychosocial, medical, legal, psychiatric, and family characteristics, as well as history/patterns of substance use, and traumatic experiences variables, and tested six different classification algorithms to predict severe versus non-severe cocaine withdrawal syndrome at the end of the detoxification treatment. We utilized a SHAP (SHapley Additive exPlanations) and a regularized partial correlation network analysis to assess the contribution of each feature to the model predictions and explore the relationships between these features (Stewart, 2019). Furthermore, this study utilized data from women with CUD, a population that has historically been underrepresented in substance use research.

2. Materials and methods

2.1. Source of data and participants

This was a longitudinal study performed during 3 weeks of a detoxification program. We adapted the TRIPOD guidelines for

reporting predictive models and the checklist of items is found as [Supplementary Table 1](#) (Heus et al., 2019). The data was collected from women with CUD who underwent voluntary hospitalization in an inpatient psychiatric unit for drug detoxification managed by the Brazilian Universal Healthcare System in the city of Porto Alegre. The treatment program was in an all-female unit and took place over 21 days of detoxification and drug rehabilitation, and included standard psychoeducation, support groups, moderate physical activity, balanced diet (2200 Kcal/day), nursing care, psychological/psychiatric treatment, and medical treatment. The psychological treatment focused on support and psychoeducation related to substance use disorders including relapse prevention training, coping techniques, motivational interviewing, monitoring of symptoms, and strategies for treatment adherence after discharge. The psychopharmacological treatment consisted primarily of neuroleptics for the management of psychomotor agitation. Additional medications such as antidepressants, mood stabilizers, and other neuroleptics could be prescribed depending on the case.

The participants met the following criteria: (1) age between 18 and 45 years old; (2) diagnosis of cocaine use disorder according to the SCID-I; and (3) absence of any neurological disorder, severe medical condition, or primary psychotic disorder. The data collection process occurred over seven years between 2012 and 2019. The administered instruments were the CSSA (Kampman et al., 1998; Kluwe-Schiavon et al., 2015) (14, 15) to assess cocaine withdrawal symptoms, the Addiction Severity Index Version 6 (ASI-6) (Cacciola et al., 2011; Kessler et al., 2012) to assess drug use characteristics, addiction severity, and problems in other areas of psychosocial functioning (e.g., medical, legal, psychiatric, family and social problems), and the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 1994; Grassi-Oliveira et al., 2006) to assess childhood maltreatment exposure. The CSSA was administered twice. Once in the first week of treatment and again in the third - and last - week of treatment, before discharge. Also, participants underwent the Structured Clinical Interview (SCID-I) based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) criteria to confirm their CUD diagnosis.

The CSSA is a clinician-administered instrument with 18 items that measure early cocaine abstinence withdrawal-related symptoms like depression, fatigue, carbohydrate craving, cocaine craving, anhedonia, anxiety, irritability, bradycardia, sleep disturbance, suicidality, and inability to concentrate. Each item was scored from 0 to 7 with the maximum total score being 112. The ASI-6 is a semi-structured interview that assesses the severity of drug addiction. The main fields of interest are “medical problems”, “legal issues”, “occupational”, “psychiatric symptoms”, “family problems”, “history/patterns of substance use”, “social support”, and “traumatic experiences”. This instrument generates variables (quantitative and qualitative, such as yes/no responses) and a total score for each field of interest (possible score range: 25–80). The substances covered by the ASI-6 are alcohol, cannabis, crack, cocaine, opioids, inhalants, sedatives, stimulants, hallucinogens, and tobacco. The CTQ is a self-answered 5-point Likert-type questionnaire with 28 items that evaluate the severity of childhood maltreatment exposure. The results include a total score (possible score range: 25–125) and sub-scores for five types of maltreatment (emotional abuse, physical abuse, sexual abuse, emotional neglect, and physical neglect), each ranging between 5 and 25 points. All the instruments were fulfilled by trained research staff.

2.2. Data pre-processing and outcome

Our initial dataset contained 525 female CUD patients, with 402 who completed the detoxification treatment (77%). Since our main goal was to evaluate withdrawal severity at the end of detoxification, we only included patients who completed the treatment program in the analyses. The main outcome was severe versus non-severe cocaine withdrawal symptoms at the end of detoxification (Fig. 1). Our cutoff point for this outcome was based on previous study where CSSA score was

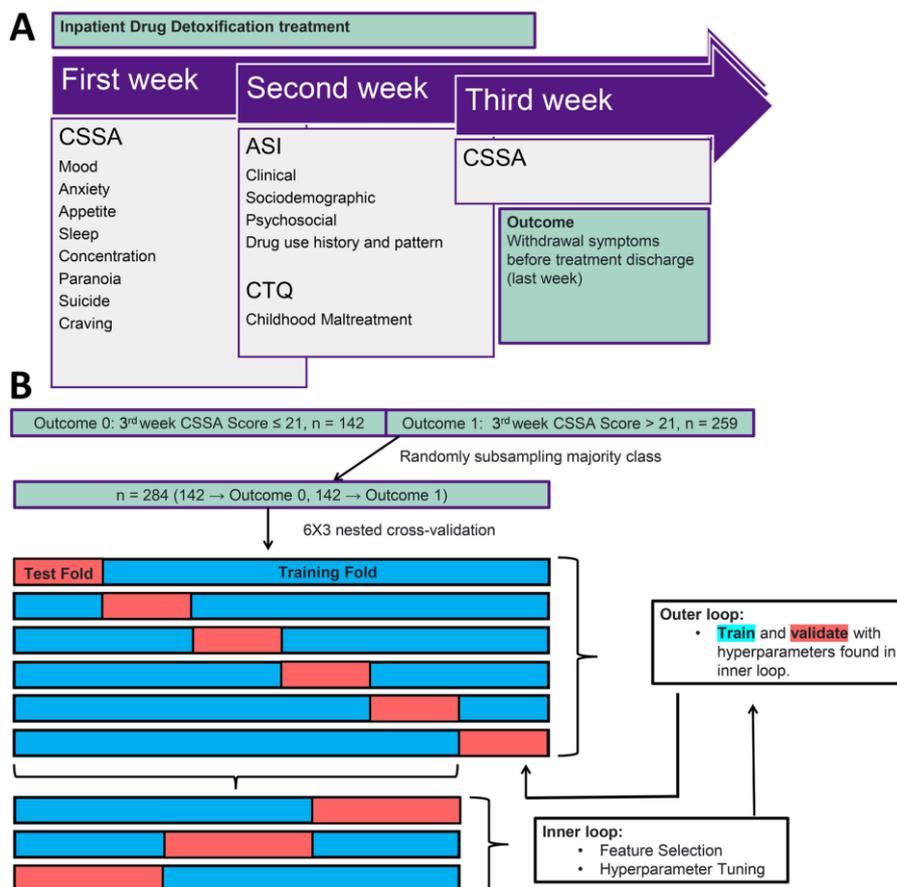


Fig. 1. Study Design

Note. A - Data collection process. B - Machine Learning approach. After randomly undersampling, machine learning algorithms were generated with data from participants with severe (n = 142) and non-severe (n = 142) withdrawal syndrome at the end of treatment, based on the cut-off of 21 points in the CSSA. Nested cross-validation was performed with six rounds in the outer loop and three rounds in the inner loop. ASI-6 - Addiction Severity Index, 6 edition; CSSA - Cocaine Selective Severity Assessment; CTQ - Childhood Trauma Questionnaire.

dichotomized along the entire range of scores and each dichotomous variable was entered into a separate logistic regression model (Kampman et al., 2002). Therefore, Kampman et al. (2002) found that patients with a CSSA score above 21 were 12 times more likely to fail to achieve three weeks of continuous cocaine abstinence. This finding was validated by urine toxicology screen results and self-reports.

Based on the evidence from their study, we split our initial sample containing data from 402 patients who completed the detoxification treatment between severe withdrawal (outcome 1, n = 259, CSSA score > 21) and non-severe withdrawal (outcome 0, n = 142, CSSA score \leq 21). Because this split resulted in imbalanced sample sizes between outcomes, which could bias ML results toward the outcome with higher frequency, we applied an under-sampling procedure. We used the function `RandomUnderSampler` from the `imbalanced-learn` Python package to randomly under-sample the majority class, resulting in a dataset with 284 participants and an equal number of patients assigned to severe (n = 142) and non-severe withdrawal symptoms (n = 142).

The initial dataset contained 292 variables without missing values. No imputation procedure was performed. Non-numerical binary and ordinal categorical variables were converted into numerical values. If the categorical variable was binary, values were converted into 1s and 0s. If the categorical variable was ordinal, each level was converted into a number corresponding to the ordinal scale of the variable (i.e., a variable with ordinal categorical values such as low, medium, high would be converted to 0, 1, 2 respectively). Nominal categorical variables and variables with statistical dispersion equal to zero were excluded from the dataset. The CSSA score from the last week of treatment was also excluded since it was used to create the outcome being predicted. Any variables with no or low variance were removed. A variable was considered to have low variance if a single value accounted for 95% or more of the feature entries. Thus, the final dataset was composed of 256 potential predictors. The variables included in the initial dataset are presented in [Supplementary Table 2](#), and the final dataset is presented in [Supplementary Table 3](#).

2.3. Feature selection, nested cross-validation, and hyperparameter tuning

Because of the high number of potential predictive features, a comprehensive feature selection approach was performed with the Python package `scikit-learn` using the function `SelectFromModel`. This function allows the user to specify a classification algorithm and uses the feature importance values calculated by that algorithm to return the “n” best features. We chose the random forest algorithm as our classifier for feature selection.

To do so, we used nested cross-validation, which is a method used to evaluate the performance of a ML model by using two layers of cross-validation. In this method, an outer cross-validation loop is used to split the data into training (80%) and test sets (20%), and an inner loop is used to tune the hyperparameters of the model using the training set (Fig. 1). The performance of the model is then evaluated on the test set. In our approach, the outer loop was used to split the data into six folds (five training folds and one testing fold). The inner loop then puts the five outer loop training folds together and splits them into three folds (two training and one testing). Feature selection and hyperparameter tuning were performed within the inner loop cross-validation. The inner loop trains the model using different numbers of features and hyperparameter configurations. It then selects the best one based on the prediction performance for the inner loop test set. Finally, the selected model is re-fitted on the entire outer loop training set and the performance is evaluated on the outer loop test set to obtain an estimate of the model’s generalization performance. This process was repeated for each round of cross-validation in the outer loop (six times in total). Within each inner loop of nested cross-validation, we applied the `SelectFromModel` function returning either six, eight, ten, or twelve features. Hyperparameter tuning in the inner loop of nested cross-validation was performed using each of the four possible numbers of selected features (six, eight, ten, or twelve). The hyperparameter tuning search space used for each classification algorithm is reported in the supplementary materials (Supplementary Tables 4 and 5). The advantage of nested cross-validation is that it provides a more accurate - less overly optimistic - estimate of the model’s performance on unseen data.

Following feature selection, six ML classification algorithms were used in our analysis (Logistic Regression, Random Forest, Naive Bayes, Light Gradient Boosting Machine, Support Vector Machine, and K-Nearest Neighbors), implemented in Python version 3.10.5 using the `scikit-learn` package version 1.1.1 (Pedregosa et al., 2015). Including multiple algorithms from different families is a common practice in machine learning research, since they have different underlying assumptions, learning mechanisms, and strengths, which makes their inclusion valuable for a comprehensive analysis.

2.4. Model evaluation and interpretation

The metrics used for model evaluation were accuracy, precision, recall, F1-score, and ROC-AUC. The average and standard deviation of performance metrics for the model predictions on the outer loop test set were reported using nested cross-validation. We used the SHAP package (Lundberg et al., 2020) to interpret the best model and a regularized partial correlation network was used to explore a possible relationship structure between our predictors (Heeren et al., 2020). Shapley values are defined as the average marginal contribution of a feature value across all included features in the model, enabling the visualization of features ordered according to its importance. The SHAP values reported come from the models for each of the six outer loop cross-validation rounds applied to their respective test datasets.

Information regarding the strength and shape of the associations between features has been suggested as an additional tool for understanding ML models (Molnar et al., 2022). Correlation-based network analysis has been used to aid the understanding of ML results (Toubiana et al., 2019). Partial network analysis estimates partial associations

between two features while controlling for the associations between all other features in the network. To ensure the stability of the expected influence, a person-dropping bootstrap procedure was performed. Moreover, only for the purposes of the network analysis, we applied a nonparanormal transformation via the R package “huge” (Zhao et al., 2012). The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) graphical algorithm was used to perform the network with the R package “qgraph”. The regularized partial network analysis was performed with features included in at least two of the outer loop cross validation rounds for the best classification algorithm.

3. Results

Sociodemographic characteristics of the groups are presented in Table 1, and group comparisons of all the remaining variables are presented in Supplementary Table 3. Regarding CSSA scores (Table 1), we also performed a repeated measures ANOVA including time (beginning and discharge) and group (severe versus non-severe withdrawal) as factors, detecting significant effects for time ($F = 135$; $p < 0.0001$), group ($F = 248$; $p < 0.0001$) and an interaction between time and group ($F = 36$; $p < 0.0001$). This shows that patients with higher CSSA scores at the beginning of detoxification do not achieve as great a reduction in symptoms after 3 weeks of treatment as those with lower CSSA scores.

Table 1
Sociodemographic characteristics of the two groups.

Variables	Non-severe withdrawal	Severe withdrawal	Statistics	p-value
Age, mean (SD)	31.91 (8.94)	33.57 (9.28)	$t = 1.4$	0.161
Monthly income, mean (SD) ^a	375.4 (618.1)	763.2 (1848.1)	$t = 2.3$	0.018
Ethnicity (%)			$\chi^2 = 1.1$	0.774
Black	59 (50.0)	56 (52.3)		
White	47 (39.8)	44 (41.1)		
Mixed	11 (9.3)	6 (5.6)		
Indigenous/Native	1 (0.8)	1 (0.9)		
Marital status (%)			$\chi^2 = 10.5$	0.061
Married	8 (6.6)	16 (14.4)		
Stable union	34 (27.9)	29 (26.1)		
Widow	7 (5.7)	6 (5.4)		
Divorced	7 (5.7)	0 (0.0)		
Separated	31 (25.4)	24 (21.6)		
Single	35 (28.7)	36 (32.4)		
Education level (%)			$\chi^2 = 3$	0.552
None	62 (52.5)	58 (59.2)		
Elementary school	42 (35.6)	30 (30.6)		
High school	13 (11.0)	9 (9.2)		
Graduation/ Bachelor	1 (0.8)	0 (0.0)		
Master or more	0 (0.0)	1 (1.0)		
Alcohol regular use, mean (SD) ^b	4.64 (7.84)	3.73 (6.85)	$t = 1.04$	0.296
Nicotine regular use, mean (SD) ^b	15.03 (10.5)	14.38 (10.07)	$t = 0.5$	0.597
Cannabis regular use, mean (SD) ^b	2.44 (4)	3.19 (4.59)	$t = 1.4$	0.146
Cocaine regular use, mean (SD) ^b	6.16 (5.28)	6.91 (5.07)	$t = 1.2$	0.226
CSSA score first week, mean (SD)	32.1 (18.1)	48.3 (17.9)	$t = 7.5$	<0.001
CSSA score third week, mean (SD) ^c	12.4 (5.6)	42 (16.2)	$t = 20.4$	<0.001

Note: CSSA - Cocaine Selective Severity Assessment; χ^2 - chi-square test; t - independent samples t -test; SD - standard deviation; ^a - The Brazilian real was converted for the purpose of comparison with US dollars using the purchasing power parity function, as per The World Bank’s data. ^b - Years of regular use (a minimum of three days of use per week for 12 months); ^c - Variable used to estimate the outcome of the study.

3.1. Prediction models and performance measures

The six classifier algorithms were moderately able to distinguish patients with severe versus non-severe withdrawal syndrome at the week of treatment discharge, with accuracy and ROC-AUC greater than 60%. The average and standard deviation of performance metrics for the model predictions on the outer loop test set are reported in Table 2. The best classification algorithm was the logistic regression, achieving an accuracy of 69.7%, ROC-AUC of 69.6%, precision of 68.2%, recall of 73.8%, and F1-score of 70.8%. Supplementary Table 4 contains the hyperparameter search space used for each classification algorithm, while Supplementary Table 5 contains the hyperparameters used in the six logistic regression models that yielded the best results when tested in the outer loop of the nested cross-validation.

The 16 features included in the best ML algorithm (logistic regression) with at least one round of outer loop cross-validation were the following: 1) ASI-6 drug-related problems score; 2) CTQ total score; 3) CSSA score of the first week of treatment; 4) ASI-6 psychiatric difficulties score; 5) ASI-6 drug-related craving symptoms in the last month before treatment; 6) ASI-6 number of previous drug/alcohol related treatments; 7) ASI-6 family/social-related problems score; 8) CTQ emotional abuse subscore; 9) CTQ emotional neglect subscore; 10) ASI-6 days consuming drugs in the last month before treatment; 11) CTQ sexual abuse subscore; 12) ASI-6 ratio between age and years of regular use of nicotine; 13) ASI-6 days consuming crack in the last month before treatment; 14) ASI-6 days consuming cocaine or crack in the last month before treatment; 15) ASI-6 days in controlled environment in the last month before treatment; and 16) ASI-6 ratio between age and years of regular use of cannabis. Detailed information about each of the 16 features is found in Table 3. A correlation matrix between all 16 features is presented in Supplementary Fig. 1.

3.2. Model interpretation

In Fig. 2 we have a plot of SHAP values from the best logistic regression model for each of the six outer loop cross-validation rounds. The SHAP values reported are respective to the test dataset in each round of outer loop cross validation. These SHAP values help us interpret the ML model by calculating the contribution of each feature to the prediction. The features are displayed in order of importance from top to bottom. The CSSA score of the first week of treatment appeared as the top feature in all 6 rounds of cross-validation. The features “ASI-6 days consuming drugs in the last month before treatment” and “ASI-6 drug-related craving symptoms in the last month before treatment” had the second highest importance in two out of six rounds. The features “CTQ total score” and “ASI-6 drug-related problems score” also occupied the second highest importance in one round. In Fig. 3, we provide the number of times features were included in each outer loop of cross-

Table 2
6x3 nested cross-validation results.

	KNN	SVM	Log Reg	Light GBM	NB	RF
Accuracy	62.0% (5.2%)	69.0% (4.6%)	69.7% (3.8%)	69.4% (5.6%)	65.1% (5.4%)	66.9% (2.8%)
Precision	65.3% (7.3%)	70.2% (3.2%)	68.2% (4.9%)	68.9% (6.9%)	65.7% (6.3%)	67.3% (6.1%)
Recall	52.4% (9.7%)	65.4% (9.8%)	73.8% (3.5%)	71.1% (11.8%)	60.9% (14.8%)	67.4% (9.8%)
F1	57.5% (7.4%)	67.4% (6.4%)	70.8% (3.9%)	69.4% (6.9%)	62.6% (9.8%)	66.7% (4.3%)
ROC-AUC	61.5% (5.0%)	68.8% (4.7%)	69.6% (3.9%)	69.4% (5.8%)	64.9% (5.8%)	66.7% (3.2%)

Note: KNN – K-Nearest Neighbors. SVM - Support Vector Machine. Log Reg - Logistic Regression. Light GBM - Light Gradient Boosting Machine. NB - Naive Bayes. RF - Random Forest. Number in parenthesis is the the average standard deviation from the six outer folds of the nested cross validation.

Table 3
Detailed information about each of the 16 features in the best model.

	Variable	Nature	Description
1.	ASI-6 drug-related problems score	Continuous	Composite score of features related to polysubstance use patterns and problems managing drug use behavior during the last 30 days prior to treatment enrollment
2.	CTQ total score	Continuous	Composite score of the 5 types of childhood maltreatment exposure (physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical neglect, emotional neglect)
3.	CSSA score of the first week of treatment	Continuous	Severity of cocaine withdrawal syndrome in the beginning of detoxification
4.	ASI-6 psychiatric difficulties score	Continuous	Composite score of features related to depressive, anxiety, psychotic, cognitive, impulsivity, aggressive, and suicide ideation symptoms during the last 30 days prior to treatment. It also accounts for the need and motivation for trauma-related treatment and psychological suffering
5.	ASI-6 drug-related craving symptoms in the last month before treatment	Dichotomic	Self-report acknowledgment of craving symptoms for any substance in the last 30 days prior to detoxification treatment
6.	ASI-6 number of previous drug/alcohol related treatments	Continuous	Sum of lifetime previous drug/alcohol related treatments, including inpatient and outpatient treatments
7.	ASI-6 family/social-related problems score	Continuous	Composite score of features related to problems with partners, friends, and family members during the last 30 days prior to detoxification
8.	CTQ emotional abuse subscore	Continuous	Severity of exposure to emotional abuse experiences during childhood
9.	CTQ emotional neglect subscore	Continuous	Severity of exposure to emotional neglect experiences during childhood
10.	ASI-6 days consuming drugs in the last month before treatment	Continuous	Days with any substance use during the last month prior to detoxification
11.	CTQ sexual abuse subscore	Continuous	Severity of exposure to sexual abuse experiences during childhood
12.	ASI-6 ratio between age and years of regular use of nicotine	Continuous	Number of years smoking nicotine at least 3 days per week, divided by chronological age
13.	ASI-6 days consuming crack in the last month before treatment	Continuous	Number of days consuming crack prior to treatment
14.	ASI-6 days consuming cocaine or crack in the last month before treatment	Continuous	Number of days consuming snorted cocaine prior to treatment
15.	ASI-6 days in controlled environment in the last month before treatment	Continuous	Number of days in controlled environments (hospitalization, prison or police station, sheltered pension, therapeutic community) prior to detoxification
16.	ASI-6 ratio between age and years of regular use of cannabis	Continuous	Number of years smoking cannabis at least 3 days per week, divided by chronological age

Note: ASI-6 - Addiction Severity Index, 6 edition; CSSA - Cocaine Selective Severity Assessment; CTQ - Childhood Trauma Questionnaire.

B.A. Heberle et al.

Journal of Psychiatric Research 169 (2024) 247–256

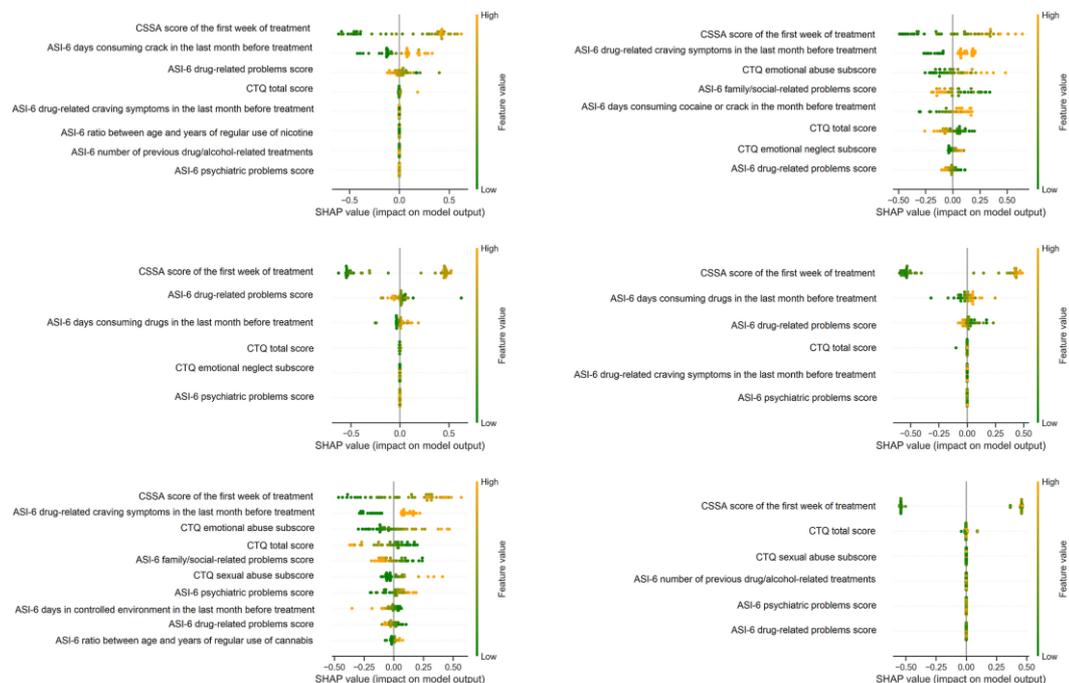


Fig. 2. SHAP Summary Plot for logistic regression model predictions in each outer loop of nested cross-validation. Note: An orange dot on the right side of the graph indicates that a high feature value corresponds to a contribution towards a prediction of severe withdrawal. Note. SHAP Summary Plot demonstrating the contribution of each feature to the model prediction. Dots with an orange color indicate a higher feature value, whereas dots with a green color indicate a lower feature value. The more to the right of the graph the greater the contribution of that feature towards a prediction of a severe withdrawal outcome and vice-versa. ASI-6 - Addiction Severity Index, 6 edition; CSSA - Cocaine Selective Severity Assessment; CTQ - Childhood Trauma Questionnaire; Psychiatric problems means difficulties.

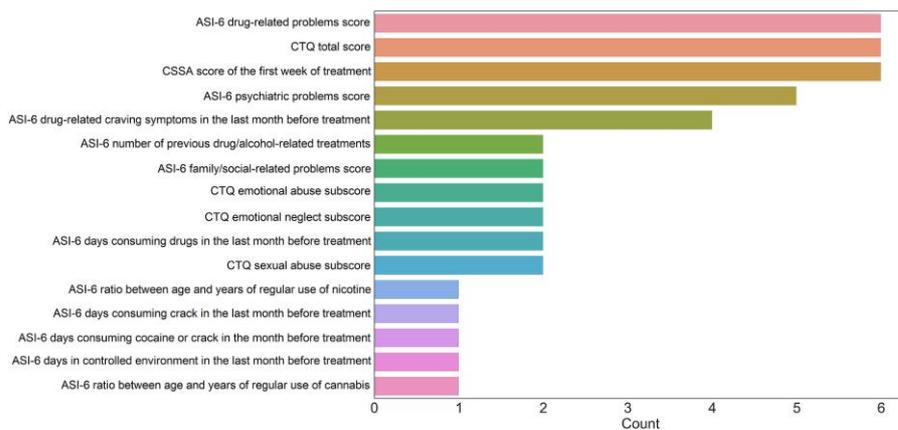


Fig. 3. Number of times features were included in the outer loop of nested cross-validation for the logistic regression classification algorithm. Note: ASI-6 - Addiction Severity Index, 6 edition; CSSA - Cocaine Selective Severity Assessment; CTQ - Childhood Trauma Questionnaire; Psychiatric problems means difficulties.

validation. ASI-6 drug-related problems score, CTQ total score, and CSSA score of the first week of treatment were the only features included in all six rounds of cross-validation. The ASI-6 psychiatric difficulties score was included in five out of six rounds, while the binary feature - drug-related craving symptoms in the last month before treatment – was included in four rounds.

We performed regularized partial network analysis using features included in at least two rounds of outer loop cross-validation (Fig. 4). The network analysis revealed that the outcome variable is not only positively correlated with the CSSA score of the first week of treatment - as expected - but also with drug-related craving symptoms in the last month before treatment, ASI-6 psychiatric difficulties score, and CTQ sexual and emotional abuse sub-scores. In addition, the CSSA score of the first week of treatment had a strong correlation with ASI-6 psychiatric difficulties score. The network also highlighted a cluster of CTQ variables in the lower right showing high correlation between childhood maltreatment experiences. It is worth mentioning that the CTQ emotional abuse score positively correlated with the ASI-6 psychiatric difficulties score, connecting the childhood maltreatment-related variables with the addiction severity cluster (ASI-6 variables). The upper left cluster shows the correlation pattern between ASI-6 variables, for instance, the strong correlation between days consuming drugs in the last month before treatment and drug-related problems score. A strong correlation between psychiatric difficulties score and family/social-related problems score was also evident.

4. Discussion

In this study we aimed to predict which female patients will have a CSSA score higher than 21 points at treatment discharge, and to identify the most relevant features of widely used instruments in addiction research (CSSA, ASI-6, and CTQ). Out of 256 variables, 16 features were selected to generate the models for best performing this classification. These features included the severity of psychiatric, family, and social problems and the level of exposure to childhood maltreatment. Features associated with drug-use behavior were also included, such as days consuming drugs and having craving symptoms in the last month before treatment enrollment, lifetime number of previous drug/alcohol-related treatments, and a composite score associated with the severity of addiction. The severity of cocaine withdrawal syndrome at the beginning of detoxification was also a key feature for classification. The

algorithm with the best performance achieved an accuracy close to 70%.

A large body of literature supports that the presence and severity of withdrawal symptoms are key predictors of future substance use patterns (Allen et al., 2008), biopsychosocial problems related to substance use disorder (Hasin et al., 2000), and relapse following detoxification discharge. Although some patients may show a complete relief from withdrawal symptoms after one or two weeks of treatment, psychostimulants like cocaine can lead to a prolonged withdrawal syndrome lasting up to a month (Alsheikh, 2021; Fox et al., 2007). As shown in Table 1, the CSSA scores decreased from the first week (non-severe withdrawal: 32.1 points/severe withdrawal: 48.3) to the third week (non-severe withdrawal: 12.4 points/severe withdrawal: 42) of treatment in both groups. Consistent with prior studies involving a similar sample (Francke et al., 2013; Rovaris et al., 2015; Viola et al., 2020), however, we demonstrated that even after three weeks of detoxification some patients may continue to report high CSSA scores. In this sense, it is important to note that our study focused on patients with a high level of CUD severity. These patients reported consuming cocaine for over 19 days out of the last 30 days before treatment and had an average of at least 6 years of regular cocaine consumption (see Supplementary Table 3). This underscores the necessity for research to identify factors contributing to severe and sustained cocaine withdrawal syndrome in these individuals. We observed that the ASI-6 drug-related problems score, the CTQ total score, and the CSSA score of the first week of treatment were the features included in all six rounds of cross-validation of the best ML algorithm. We consider these features as having the highest significant potential for future clinical applications.

The drug-related problems score is estimated by several variables from the ASI-6 (see Supplementary Table 1), including how many days the patient consumed substances such as nicotine, alcohol, sedatives, cannabis, and cocaine, in the last month before treatment enrollment. In addition, the composite score also incorporates variables related to the amount of money spent on drug use, how worried the patient feels about problems due to substance use, and how important the current treatment is for the patient. Therefore, the drug-related problems score shows a comprehensive view of the severity of the substance use disorder, highlighting the pattern of polysubstance use and the subjective motivation for drug abstinence. A higher drug-related problems score was associated with the severe withdrawal outcome at the end of detoxification, suggesting that a broad assessment of the recent drug use behavior - not only focused on the drug of preference - is necessary when

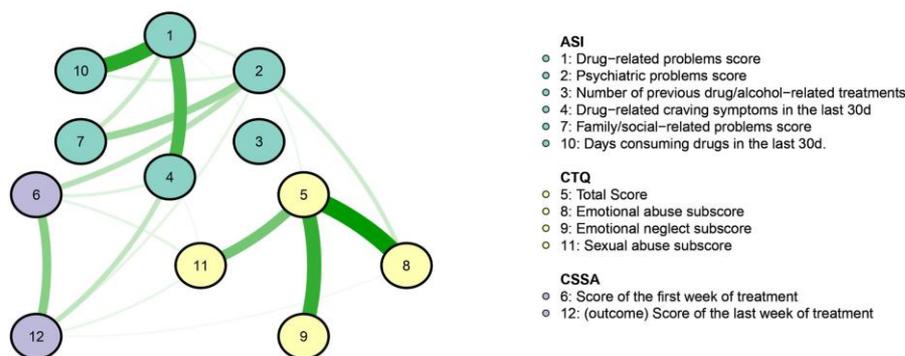


Fig. 4. Regularized partial network analysis of the top features

Note. The thickness of an edge reflects the magnitude of the association. Green full lines represent positive regularized partial correlations. Yellow nodes represent variables related to childhood maltreatment experiences. Green nodes represent variables related to addiction severity, history of treatments and drug use behavior, psychiatric problems (difficulties) score and family/social-related problems score. Purple nodes represent variables related to cocaine withdrawal. The hyper-parameter γ was set in 0.5, favoring a simpler model containing fewer edges. ASI-6 - Addiction Severity Index, 6 edition; CSSA - Cocaine Selective Severity Assessment; CTQ - Childhood Trauma Questionnaire.

managing cocaine withdrawal syndrome.

The CTQ total score is estimated by the sum of all five types of childhood maltreatment experiences assessed by the instrument, including distinct forms of abuse and neglect. In particular, the sub-scores of childhood emotional abuse/neglect and childhood sexual abuse were also present among the 16 included features in the best model. Several studies have shown that childhood abuse and neglect are major risk factors for the development of substance use disorders, including CUD (Santo et al., 2021; Werner et al., 2016; Zhang et al., 2020). A history of childhood maltreatment has also been shown to be associated with earlier experimentation of drugs (Andersen and Teicher, 2009; Tractenberg et al., 2012), higher depressive and cocaine craving/withdrawal symptoms (Francke, I.D.a. et al., 2013), and more severe cognitive deficits associated with CUD (Viola et al., 2013). These findings support the merits of the current comprehensive approach, by showing that factors that were salient in other analyses, were also detected as relevant features in our analysis. Importantly, the network analysis revealed that childhood maltreatment experiences were highly correlated, as expected due to their prevalent co-occurrence (de Azeredo et al., 2019).

The ASI-6 psychiatric difficulties score, which was also an important feature appearing in 5 out of 6 rounds of cross-validation loops, is generated by several features including depressive, anxiety, psychotic, cognitive, impulsivity, aggressive, and suicide ideation symptoms during the last 30 days prior to detoxification, depicting a general dimension of psychiatric morbidity that is not directly related to substance use behavior. It also accounts for the need and motivation for trauma-related treatment and psychological suffering. The network analysis revealed that childhood maltreatment variables were associated with the ASI-6 psychiatric difficulties score, highlighting that early interventions tailored to address childhood abuse and neglect may provide a window of opportunity to prevent the influence of these early adversities on the risk of developing CUD later in life (Andersen and Teicher, 2009). In addition, psychiatric difficulties score was strongly associated with the severity of cocaine withdrawal symptoms at the beginning of treatment. This highlights that the severity of cocaine withdrawal syndrome is affected by multiple factors of distinct natures, and not only by the pattern of cocaine use *per se*, suggesting that integrated interventions that target substance use and co-occurring mental health conditions of anxiety, depression, and/or PTSD during detoxification treatment are needed (Schwartz et al., 2022). Furthermore, since childhood maltreatment is a risk factor not only for substance use disorders but also for mood, anxiety, and trauma-related disorders (Norman et al., 2012), our findings of the association between CTQ and psychiatric difficulties suggest that PTSD or anxiety/depression symptoms resulting from childhood maltreatment could increase withdrawal severity. These considerations also apply to emotional abuse as a form of childhood maltreatment, in addition to experiences of sexual abuse. As observed in our network analysis, there was an association between emotional abuse score and ASI psychiatric difficulties score. This finding underscores the importance of assessing emotional abuse as a traumatic experience in individuals with substance use disorders (Evren et al., 2011), which is often overlooked by standard screening methods for comorbid conditions such as PTSD.

Additionally, we observed a group per time interaction, indicating that high CSSA scores at baseline may not resolve as quickly over time as low CSSA scores. This finding was supported by the ML analysis, which identified baseline CSSA scores as a highly important feature for group classification. This suggests that levels of cocaine withdrawal syndrome at the beginning of detoxification treatment are indeed associated with cocaine withdrawal at discharge. Thus, emphasizing the importance of multiple assessments of withdrawal symptoms throughout the period of early abstinence. This also supports the findings of Ahmadi et al. (2009), showing that the CSSA score in the beginning of treatment is a relevant predictor of treatment outcome throughout the first month of abstinence.

We had some limitations that should be considered. First, our sample consisted only of women. While studies on CUD have historically underrepresented women, it is important to note that the current findings should not be extrapolated to men without further investigation. Gender plays a significant role in shaping differences in clinical outcomes among individuals with CUD (Becker et al., 2017). While CUD prevalence is higher in men, data suggests that women exhibit higher CUD severity and experience more challenges in areas related to childcare, involvement in criminal activities, work-related issues, social support, and more childhood maltreatment exposure (Sanvicente-Vieira et al., 2019). Additionally, women with CUD demonstrate greater sensitivity to the impact of interpersonal problems on craving and relapse compared to men (Becker et al., 2016; Hartwell and Ray, 2013). Although our study findings cannot be generalized to men, they underscore the importance of gender-specific treatment interventions in detoxification units. This is particularly important given the influence of psychosocial factors that may interact with gender-specific considerations and impact the outcomes of detoxification treatment. Second, this study was conducted with patients enrolled in an inpatient detoxification treatment unit, and these findings cannot be generalized to other CUD treatment approaches such as outpatient services and harm-reduction strategies. Third, the CSSA is a widely used instrument in addiction research, but it has been used dimensionally. Kampman et al. (2002) showed that a score greater than 21 points in the CSSA is an indicator of much lower likelihood to maintain cocaine abstinence, therefore, we applied this cut-off to dichotomize our withdrawal outcome measure. However, we did not assess relapse and withdrawal syndrome after treatment discharge, which are important outcomes to be tested in the future. Fourth, although our sample size was larger than previous attempts at developing ML algorithms in substance use disorder research (Fu et al., 2023; Mak et al., 2019), it was still relatively small, and overfitting could have been an issue. However, we used nested cross-validation to develop our models, which is a robust preventative measure against overfitting.

In conclusion, using a large dataset with several characteristics of women receiving detoxification treatment for CUD in a naturalistic setting, it was observed that both psychosocial variables and clinical features relate to drug use behavior, when assessed at treatment baseline, can help to predict cocaine withdrawal syndrome before treatment discharge. In terms of implications, the 16 variables included in the model with the best performance, can be easily assessed in real-world clinical settings and could help clinicians assess and manage cocaine withdrawal symptoms during early abstinence among women.

Authors agreement

The authors were solely responsible for the entire work, including the study conception and design, material preparation, data collection and analysis, and writing of the manuscript. All authors have approved the final article. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding

This study was supported by the Bill and Melinda Gates Foundation - Grand Challenges Explorations - Brazil grant for Data Science approaches to improve Maternal, Women and Child Health in Brazil: NV027961; NIDA and Fogarty Foundation: R01DA044859; Secretaria Nacional de Cuidados e Prevenção às Drogas: 822647/2015; FAPERGS: 21/2551-0000125-9; and by CNPq: 466802/2014-5.

Data availability

Available upon request.

B.A. Heberle et al.

Journal of Psychiatric Research 169 (2024) 247–256

Code availability

Scripts used for the machine learning analyses included in this paper can be found here: https://github.com/bernardo-heberle/dcnl_ml_predicting_detox_outcomes.

CRedit authorship contribution statement

Bernardo Aguzzoli Heberle: Data curation, Formal analysis, Methodology, Writing – original draft. **Bruno Kluwe-Schiavon:** Data curation, Formal analysis. **Carla Bicca:** Conceptualization, Methodology. **Leonardo Melo Rothmann:** Data curation, Methodology. **Rodrigo Grassi-Oliveira:** Conceptualization, Funding acquisition, Writing – review & editing. **Thiago Wendt Viola:** Conceptualization, Funding acquisition, Methodology, Supervision, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare there is no conflict of interest. The study was approved by the institutional review boards of included institutions, and it was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

Acknowledgements

Authors want to thank the participants and their families. We also want to thank all members and staff of the Sistema de Saúde Mãe de Deus and the Associação Educadora São Carlos - AESC.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.043>.

References

- Ahmadi, J., Kampman, K., Dackis, C., Sparkman, T., Pettinati, H., 2008. Cocaine withdrawal symptoms identify "Type B" cocaine-dependent patients. *Am. J. Addict.* 17 (1), 60–64.
- Ahmadi, J., Kampman, K.M., Oslin, D.M., Pettinati, H.M., Dackis, C., Sparkman, T., 2009. Predictors of treatment outcome in outpatient cocaine and alcohol dependence treatment. *Am. J. Addict.* 18 (1), 81–86.
- Allen, S.S., Bade, T., Hatsukami, D., Center, B., 2008. Craving, withdrawal, and smoking urges on days immediately prior to smoking relapse. *Nicotine Tob. Res.* 10 (1), 35–45.
- Alsheikh, M.Y., 2021. Post-acute withdrawal syndrome: the major cause of relapse among psychoactive substances addicted users. *Arch. Pharm. Pract.* 12 (4), 7.
- 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.
- Becker, J.B., McClellan, M., Reed, B.G., 2016. Sociocultural context for sex differences in addiction. *Addiction Biol.* 21 (5), 1052–1059.
- Becker, J.B., McClellan, M.L., Reed, B.G., 2017. Sex differences, gender and addiction. *J. Neurosci. Res.* 95 (1–2), 136–147.
- Bernstein, D.P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., Ruggiero, J., 1994. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am. J. Psychiatr.* 151 (8), 1132–1136.
- Bzdok, D., Altman, N., Krzywinski, M., 2018. Statistics versus machine learning. *Nat. Methods* 15 (4), 233–234.
- Cacciola, J.S., Alterman, A.I., Habing, B., McLellan, A.T., 2011. Recent status scores for version 6 of the addiction severity Index (ASI-6). *Addiction* 106 (9), 1588–1602.
- CSAT, C.F.S.A.T., 2006. Detoxification and Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 45.
- de Azeredo, L.A., Viola, T.W., Rothmann, L.M., Trentin, R., Arteche, A.X., Kristensen, C. H., Buchweitz, A., Grassi-Oliveira, R., 2019. Hair cortisol levels and mental health problems in children and adolescents exposed to victimization. *Stress* 1–10.
- Evren, C., Sar, V., Dalbudak, E., Cetin, R., Durkaya, M., Evren, B., Celik, S., 2011. Lifetime PTSD and quality of life among alcohol-dependent men: impact of childhood emotional abuse and dissociation. *Psychiatr. Res.* 186 (1), 85–90.
- Fox, H.C., Axelrod, S.R., Paliwal, P., Sleeper, J., Sinha, R., 2007. Difficulties in emotion regulation and impulse control during cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 89 (2–3), 298–301.
- Francke, I.D., Viola, T.W., Tractenberg, S.G., Grassi-Oliveira, R., 2013. Childhood neglect and increased withdrawal and depressive severity in crack cocaine users during early abstinence. *Child Abuse Negl.* 37 (10), 883–889.
- Francke, I.D., Viola, T.W., Tractenberg, S.G., Grassi-Oliveira, R., 2013. Childhood neglect and increased withdrawal and depressive severity in crack cocaine users during early abstinence. *Child Abuse Negl.* 37 (10), 883–889.
- Fu, R., Kundu, A., Mitsakakis, N., Elton-Marshall, T., Wang, W., Hill, S., Bondy, S.J., Hamilton, H., Selby, P., Schwartz, R., Chaiton, M.O., 2023. Machine learning applications in tobacco research: a scoping review. *Tobac. Control* 32 (1), 99–109.
- 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.
- Hartwell, E.E., Ray, L.A., 2013. Sex moderates stress reactivity in heavy drinkers. *Addict. Behav.* 38 (11), 2643–2646.
- Hasin, D., Paykin, A., Meydan, J., Grant, B., 2000. Withdrawal and tolerance: prognostic significance in DSM-IV alcohol dependence. *J. Stud. Alcohol* 61 (3), 431–438.
- Heeren, A., Bernstein, E.E., McNally, R.J., 2020. Bridging maladaptive social self-beliefs and social anxiety: a network perspective. *J. Abnorm. Psychol.* 129, 102267.
- Heus, P., Damen, J.A.A.G., Pajouheshnia, R., Scholten, R.J.P.M., Reitsma, J.B., Collins, G. S., Altman, D.G., Moons, K.G.M., Hoof, L., 2019. Uniformity in measuring adherence to reporting guidelines: the example of TRIPOD for assessing completeness of reporting of prediction model studies. *BMJ Open* 9 (4), e025611.
- Kampman, K.M., 2009. New medications for the treatment of cocaine dependence. *Ann. Ist. Super Sanita* 45 (2), 109–115.
- Kampman, K.M., 2010. What's new in the treatment of cocaine addiction? *Curr. Psychiatr. Rep.* 12 (5), 441–447.
- Kampman, K.M., Volpicelli, J.R., McGinnis, D.E., Alterman, A.I., Weinrieb, R.M., D'Angelo, L., Epperson, L.E., 1998. Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment. *Addict. Behav.* 23 (4), 449–461.
- Kampman, K.M., Volpicelli, J.R., Mulvaney, F., Rukstalis, M., Alterman, A.I., Pettinati, H., Weinrieb, R.M., O'Brien, C.P., 2002. Cocaine withdrawal severity and urine toxicology results from treatment entry predict outcome in medication trials for cocaine dependence. *Addict. Behav.* 27 (2), 251–260.
- Kessler, F., Cacciola, J., Alterman, A., Faller, S., Souza-Formigoni, M.L., Cruz, M.S., Brasiliano, S., Pechansky, F., 2012. Psychometric properties of the sixth version of the addiction severity Index (ASI-6) in Brazil. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 34 (1), 24–33.
- Kluwe-Schiavon, B., Tractenberg, S., Sanvicente-Vieira, B., Rosa, C., Arteche, A., Pezzi, J., Grassi-Oliveira, R., 2015. Propriedades psicométricas da Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) em mulheres usuárias de crack. *J. Bras. Psiquiatr.* 64, 7.
- Lundberg, S.M., Erion, G., Chen, H., DeGrave, A., Prutkin, J.M., Nair, B., Katz, R., Himmelfarb, J., Bansal, N., Lee, S.I., 2020. From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. *Nat. Mach. Intell.* 2 (1), 56–67.
- Mak, K.K., Lee, K., Park, C., 2019. Applications of machine learning in addiction studies: a systematic review. *Psychiatr. Res.* 275, 53–60.
- Molnar, C., Konig, G., Herbinger, J., Freisleben, T., Dandl, S., Scholbeck, C., Casalicchio, G., Grosse-Wentrup, M., Bischl, B., 2022. General pitfalls of model-agnostic interpretation methods for machine learning models. In: *AI, x.x-B.E. (Ed.), International Workshop on Extending Explainable AI beyond Deep Models and Classifiers*.
- Norman, R.E., Byamba, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., Vos, T., 2012. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 9 (11), e1001349.
- Pedregosa, F., Eickenberg, M., Ciucci, P., Thirion, B., Gramfort, A., 2015. Data-driven HRF estimation for encoding and decoding models. *Neuroimage* 104, 209–220.
- Rovaris, D.L., Mota, N.R., Bertuzzi, G.P., Aroche, A.P., Callegari-Jacques, S.M., Guimarães, L.S., Pezzi, J.C., Viola, T.W., Bau, C.H., Grassi-Oliveira, R., 2015. Corticosteroid receptor genes and childhood neglect influence susceptibility to crack/cocaine addiction and response to detoxification treatment. *J. Psychiatr. Res.* 68, 83–90.
- Santo, T., Campbell, G., Gisev, N., Tran, L.T., Colledge, S., Di Tanna, G.L., Degenhardt, L., 2021. Prevalence of childhood maltreatment among people with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 219, 108459.
- Sanvicente-Vieira, B., Rovaris, D., Luiz, O., Sordi, A., Rothmann, L., Ottilia Niederauer, J.P., Schuch, J.B., von Diemen, L., Kessler, F., Paim, H., Grassi-Oliveira, R., 2019. Sex based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence crack cocaine users. *PLoS One* 14 (6), e0218334.
- Schwartz, E.K.C., Wolkowicz, N.R., De Aquino, J.P., MacLean, R.R., Sofuoglu, M., 2022. Cocaine use disorder (CUD): current clinical perspectives. *Subst. Abuse Rehabil.* 13, 25–46.
- Stewart, M., 2019. The actual difference between statistics and machine learning. *Data Sci.*
- Toubiana, D., Puzis, R., Wen, L., Sikron, N., Kurmanbayeva, A., Soltabayeva, A., Del Mar Rubio Wilhelm, M., Sade, N., Fait, A., Sagi, M., Blumwald, E., Elovici, Y., 2019. Combined network analysis and machine learning allows the prediction of metabolic pathways from tomato metabolomics data. *Commun. Biol.* 2, 214.
- Tractenberg, S.G., Viola, T.W., Rosa, C.S.d.O., Donati, J.M., Francke, I.D.A., Pezzi, J.C., Grassi-Oliveira, R., 2012. Exposição a trauma e transtorno de estresse pós-traumático em usuárias de crack. *J. Bras. Psiquiatr.* 61 (4), 206–213.
- United Nations Office on Drugs and Crime, U., 2022. World Drug Report.
- Viola, T.W., Sanvicente-Vieira, B., Kluwe-Schiavon, B., Rothmann, L.M., Melo-Pereira, J. V.N.E., Bicca, C., Ottilia Niederauer, J.P., Schmitz, J., Grassi-Oliveira, R., 2020. Association between recent cannabis consumption and withdrawal-related symptoms during early abstinence among females with smoked cocaine use disorder. *J. Addiction Med.*
- Viola, T.W., Tractenberg, S.G., Pezzi, J.C., Kristensen, C.H., Grassi-Oliveira, R., 2013. Childhood physical neglect associated with executive functions impairments in crack cocaine-dependent women. *Drug Alcohol Depend.* 132 (1–2), 271–276.
- Viola, T.W., Tractenberg, S.G., Wearick-Silva, L.E., Rosa, C.S., Pezzi, J.C., Grassi-Oliveira, R., 2014. Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase

B.A. Heberle et al.

the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 144, 153–159.

Werner, K.B., McCutcheon, V.V., Challa, M., Agrawal, A., Lynskey, M.T., Conroy, E., Statham, D.J., Madden, P.A., Henders, A.K., Todorov, A.A., Heath, A.C., Degenhardt, L., Martin, N.G., Bucholz, K.K., Nelson, E.C., 2016. The association between childhood maltreatment, psychopathology, and adult sexual victimization in men and women: results from three independent samples. *Psychol. Med.* 46 (3), 563–573.

Journal of Psychiatric Research 169 (2024) 247–256

Zhang, S., Lin, X., Liu, J., Pan, Y., Zeng, X., Chen, F., Wu, J., 2020. Prevalence of childhood trauma measured by the short form of the Childhood Trauma Questionnaire in people with substance use disorder: a meta-analysis. *Psychiatr. Res.* 294, 113524.

Zhao, T., Liu, H., Roeder, K., Lafferty, J., Wasserman, L., 2012. The huge package for high-dimensional undirected graph estimation in R. *J. Mach. Learn. Res.* 13, 1059–1062.