

A GENÉTICA DO COMPORTAMENTO: TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

Francis Moreira da Silveira¹

Fabiano de Abreu Agrela Rodrigues²

Henry Oh³

RESUMO

No decorrer da contemporaneidade diversos tipos de vícios estão sendo estudados pelos especialistas, dentre estes os provocados pelas substâncias psicoativas. Nessa perspectiva, o objetivo principal desta obra é analisar o comportamento e a genética dos usuários que fazem uso das substâncias supra mencionadas. Para esta pesquisa seja realizada de maneira adequada, optou-se por desenvolver uma revisão bibliográfica fundamentada na literatura atual, isto é, em artigos, livros e dissertações que foram escritas no decorrer dos últimos 20 anos. Após a realização da pesquisa a partir das fontes mencionadas anteriormente, foi possível concluir que existe uma relação constante entre as substâncias psicoativas e os vícios. Além disso, tornou-se possível estabelecer um entendimento sobre a genética e os vícios.

Palavras-chave: Genética; Vícios; Substâncias psicoativas.

¹ Médico Psiquiatra, pesquisador, Mestrando em Neurociência pela UniLogos;

² PhD, neurocientista, mestre em psicanálise, biólogo, historiador, antropólogo, com formações também em neuropsicologia, neurolinguística, inteligência artificial, neurociência aplicada à aprendizagem, filosofia, jornalismo, programação em python e formação profissional em nutrição clínica - Diretor do Centro de Pesquisas e Análises Heráclito; Chefe do Departamento de Ciências e Tecnologia da Logos University International, Professor e investigador na Universidad Santander de México; Membro da SFN - Society for Neuroscience, Membro ativo Redilat. [Revisor Científico]

³ Ph.D, CBIOL, RRT-NPS, MT(AMT), CSci, FRSB, FACS, Professo titular na UniLogos, professor clínico e presidente de Departamento de Saúde, Universidade do Estado de Idaho, EUA. [Orientador]

ABSTRACT

In the course of contemporaneity, various types of addictions are being studied by specialists, these caused by psychoactive substances. In this perspective, the main objective of this work is to analyze the behavior and genetics of users who use the substances mentioned above. For this research to be carried out properly, it was decided to develop a bibliographic review based on the current literature, that is, on articles, books and dissertations that were written over the past 20 years. After conducting the research from the sources mentioned above, it was possible to conclude that there is a constant relationship between psychoactive substances and addictions. In addition, it became possible to establish an understanding of genetics and addictions.

Keywords: Genetics; Addictions; Psychoactive substances.

1. INTRODUÇÃO

Os vícios são um conjunto diversificado de doenças comuns e complexas que estão, até certo ponto, ligadas por fatores etiológicos genéticos e ambientais compartilhados. Frequentemente são crônicos, com curso recidivante / remitente. Segundo Alvarez, et al (2013) estudos genéticos e outras análises que esclarecem as origens do vício ajudam a desestigmatizar o vício, levando a um tratamento mais imediato. O conhecimento dos fatores genéticos na etiologia e resposta ao tratamento pode permitir a individualização da prevenção e do tratamento, bem como a identificação de novos alvos terapêuticos.

Os vícios são transtornos psiquiátricos recorrentes crônicos, caracterizados pelo uso compulsivo e descontrolado de uma droga ou atividade, com resultados desadaptativos e destrutivos. Embora o uso de agentes aditivos seja voluntário, o vício leva à perda do controle volitivo (ARAÚJO, et al, 2013).

O objetivo geral do trabalho é analisar alterações de comportamento e a genética dos usuários de substâncias psicoativas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O tipo do estudo é uma revisão bibliográfica, pesquisas do tipo tem o objetivo primordial à exposição dos atributos de determinado fenômeno ou afirmação entre suas variáveis (GIL, 2018). Assim, recomenda-se que apresente características do tipo: analisar a atmosfera como fonte direta dos dados e o pesquisador como um instrumento interruptor; não agenciar o uso de artifícios e métodos estatísticos, tendo como apreensão maior a interpretação de fenômenos e a imputação de resultados, o método deve ser o foco principal para a abordagem e não o resultado ou o fruto, a apreciação dos dados deve ser atingida de forma intuitiva e indutivamente através do pesquisador (GIL, 2018).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vícios, incluindo transtornos por uso de substâncias (SUDs), são condições de várias etapas que, por definição, requerem exposição a um agente que causa dependência. A ampla variedade de agentes viciantes abrange drogas, alimentos, sexo, videogame e jogos de azar (BARBANTI, 2014).

Qualquer um desses agentes pode levar a um “estado de dependência” por meio de vias neurobiológicas que se sobrepõem parcialmente àquelas envolvidas na dependência de substâncias psicoativas. Milhões de pessoas são expostas a agentes que causam dependência a cada ano, por exemplo, no decurso de cuidados médicos para o tratamento da dor. A grande maioria não se torna viciada, mesmo que haja tolerância e dependência temporárias (HENRIQUES, et al, 2013).

A probabilidade de uso inicial e a probabilidade de progressão em direção a um padrão patológico de uso são influenciadas por fatores intrínsecos (por exemplo, genótipo, sexo, idade, idade no primeiro uso, transtorno de dependência preexistente ou outra doença mental), fatores extrínsecos (por exemplo, disponibilidade de drogas, apoio social de influências de pares, adversidade na infância, estilo parental, status socioeconômico) e a natureza do agente que causa dependência (por exemplo, propriedades psicoativas, farmacocinética, modo de uso ou administração) (MACIEL, et al, 2013).

A importância relativa desses fatores varia ao longo da vida e nos diferentes

estágios do vício. Por exemplo, em indivíduos vulneráveis ao vício, a exposição repetitiva ao agente induz mudanças neuro adaptativas de longa duração que promovem ainda mais os comportamentos de busca de drogas e, por fim, levam a padrões de uso persistentes e descontrolados que constituem o vício. Essas mudanças neuroadaptativas são as bases para a tolerância, o desejo e o retraimento e levam a uma mudança motivacional (MATTA; GONCALVES; BIZARRO, 2014).

A motivação para o comportamento de busca de drogas é inicialmente impulsionada pela impulsividade e recompensa positiva. Segundo Matumoto; Rossini (2013) em contraste, compulsividade e afeto negativo dominam os estágios terminais da patologia. Os vícios são, em certo sentido, diagnósticos de “estágio final” porque, quando o diagnóstico é feito, uma mudança neuroadaptativa potencialmente irreversível ocorreu - mudanças que eram evitáveis em um ponto inicial da trajetória da doença.

3.1 ABORDAGENS GENÉTICAS

A identificação do gene é realizada tanto por métodos de genoma quanto por estudos de genes candidatos, os quais podem acessar fenótipos intermediários. A análise de todo o genoma, incluindo a ligação do genoma inteiro, associação do genoma inteiro e análises de expressão de mRNA, permite o mapeamento livre de hipótese de loci causadores de doenças dentro do genoma. Estudos de ligação do genoma inteiro são usados em amostras baseadas na família para testar polimorfismos e ligação meiótica a uma doença em regiões cromossômicas que são compartilhadas com mais frequência entre parentes fenotipicamente concordantes do que entre aqueles que são fenotipicamente discordantes (PAULA, et al, 2014).

Esta abordagem é poderosa na detecção de efeitos de alelos incomuns e raros presentes em probandos e suas famílias. Segundo Peuker, et al (2013) as varreduras de todo o genoma, por outro lado, têm maior poder para detectar efeitos de alelos relativamente comuns (frequência de alelo menor > 0.05) e permitem uma localização mais refinada de sinais para regiões cromossômicas menores.

A análise do genoma inteiro pode ser conduzida por meio do uso de

fenótipos intermediários com aumento de poder. Os fenótipos intermediários são o resultado da desconstrução de fenótipos complexos em manifestações de genes e ambiente relacionadas a mecanismos. Fenótipos eletrofisiológicos, psicológicos, neuroquímicos e de neuroimagem, mas também parâmetros bioquímicos, endocrinológicos, neuroanatômicos, cognitivos e neuropsicológicos hereditários, mensuráveis, chamados de endofenótipos, podem prever diátese para doença psiquiátrica (SANTOS, et al, 2014).

Resiliência ao estresse e comportamentos externalizantes, caracterizados por desinibição, agressão e impulsividade, são ambos fenótipos intermediários que se acredita estarem subjacentes à comorbidade entre vícios e outras doenças psiquiátricas. Os fenótipos intermediários preenchem a lacuna entre a identificação do alvo e a análise do gene candidato, permitindo a descoberta de alelos funcionais, que podem alterar diferentes aspectos da resposta ao medicamento e que são listados de forma não compreensiva (ALVAREZ, et al, 2013).

Os alelos funcionais podem funcionar em vulnerabilidades específicas de substâncias alteradas, como variação no metabolismo ou nos receptores de drogas. Eles também podem ter um papel na vulnerabilidade ou resiliência compartilhada, alterando fatores que não são específicos do agente, por exemplo, variação na recompensa ou resiliência ao estresse (ARAUJO, et al, 2013).

A descoberta do gene pode revelar mecanismos subjacentes pelos quais a exposição crônica a drogas promove mudanças estáveis na expressão gênica, estrutura e função do cérebro e, em última análise, no comportamento. Segundo Barbanti (2014) a identificação de genes que são centrais para a resposta a drogas e neuroadaptação também está sendo alcançada por meio de estudos em modelos animais de vertebrados e invertebrados de circuitos neuroanatômicos e redes moleculares celulares que são cruciais nos vícios.

Os comportamentos relacionados ao vício foram alterados por mais de 100 nocautes de genes de camundongos e transgênicos, revelando a complexidade molecular e a multiplicidade de caminhos que podem levar ao vício. Os modelos animais podem revelar associações entre fenótipos neurobiológicos e comportamentos relacionados ao vício que são inacessíveis em humanos e permitir manipulações de genes e ambientes (HENRIQUE, et al, 2013).

Sensibilidade aprimorada ao etanol em *Drosophila melanogaster* devido a

uma mutação Cheapdate, um alelo do mutante de memória Amnesiac, que resulta na diminuição da ativação da via cíclica do monofosfato de adenosina. Em primatas não humanos, é possível administrar um estresse definido no início da vida, a saber, privação materna. Em macacos rhesus, essa privação leva ao descontrole comportamental, hiper-responsividade ao estresse e aumento do consumo de álcool mais tarde na vida. Há também uma interação gene-ambiente com um locus promotor do transportador de serotonina ortólogo a um polimorfismo funcional no ser humano que também altera a resiliência comportamental ao estresse (MACIEL, et al, 2013).

A compreensão dos elementos do genoma que regulam a expressão gênica, transcritos não codificadores de proteínas e função codificadora de proteínas do genoma ainda é muito limitada. Segundo Matsumoto; Rossini (2013), no entanto, o resequenciamento profundo, como no Projeto 1000 Genomes, está fornecendo um catálogo de variantes de sequências raras e comuns que serão ampliadas e servirão como uma linha de base de referência para o novo sequenciamento focalizado de indivíduos com transtornos aditivos.

Uma nova capacidade para a caracterização do genoma da expressão gênica e variação da cromatina possibilitada pelo sequenciamento de DNA de alto rendimento está sendo implementada no estudo ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) e por meio de estudos focados em alterações induzidas por drogas na expressão e na estrutura da cromatina (PEUKER, et al, 2013).

O progresso na farmacogenética dos vícios reduziria a morbidade e a mortalidade por meio de uma melhor prevenção e tratamento. O progresso é, neste ponto, limitado e estreito em especificidade. Por exemplo, o efeito específico do polimorfismo do receptor opioide μ (OPRM1 ; Asn40Asp) Asp40 para prever a resposta favorável ao tratamento com naltrexona no alcoolismo foi recentemente replicado, oferecendo uma ferramenta clínica estritamente definida (MATUMOTO, ROSSINI, 2013).

Em contraste, a farmacogenética integrada dos vícios exigiria uma compreensão dos efeitos de interação em vários mecanismos biológicos envolvidos na tolerância, desejo, ansiedade, disforia, função cognitiva executiva e recompensa. É provável que isso seja alcançado integrando essa informação genética com informações de outros níveis preditivos e explicativos, permitindo a

redefinição clínica dos vícios na base mais completa e informativa da etiologia (PAULA, et al, 2014).

3.2 HERDABILIDADE DE VÍCIOS

Evidências de estudos de família, adoção e gêmeos convergem sobre a relevância dos fatores genéticos no desenvolvimento de vícios, incluindo SUDs e jogos de azar. Segundo Santos; Rocha; Araujo (2014) a herdabilidades médias ponderadas para vícios calculadas a partir de vários estudos de grandes coortes de gêmeos são mostradas em herdabilidade é mais baixa para alucinógenos (0,39) e mais alta para cocaína (0,72).

As estimativas de herdabilidade são geralmente mais altas para dependência do que para uso de substâncias; no entanto, “nenhum uso de drogas patológicas” e “início do uso” também são hereditários, indicando que as influências genéticas também desempenham um papel na iniciação (ALVAZREZ, et al, 2013).

3.3 MODO DE HERANÇA

A identificação de genes específicos e loci funcionais moderando a vulnerabilidade tem sido desafiadora devido à complexidade genética dos transtornos aditivos. Essa complexidade deriva de várias fontes, incluindo penetrância incompleta, fenocópias, expressividade variável, interações gene-ambiente, heterogeneidade genética, poligenicidade e epistasia (BARBANTI, 2014).

Os estudos com gêmeos podem, até certo ponto, desvendar os papéis da heterogeneidade genética e da poligenicidade-epistasia. Como mostrado o modelo epistático, combinações de variantes genéticas, cada uma representada como uma peça de quebra-cabeça, determinam os fenótipos (HENRIQUE, et al, 2013).

Em contraste, sob o modelo de heterogeneidade genética, diferentes variantes genéticas levam ao mesmo fenótipo em diferentes indivíduos, mas uma única variante genética pode ser suficiente. Em estudos com gêmeos, a epistasia leva a altas taxas de concordância monozigótica / dizigótica (MZ / DZ), como os

gêmeos MZ compartilham todos os alelos e os gêmeos DZ apenas na metade, os modelos epistáticos predizem razões de concordância MZ / DZ mais altas. Se uma combinação multigênica for necessária, a razão MZ / DZ será maior e será muito alta se uma combinação epistática multilocus for necessária (MACIEL, et al, 2013).

A chance de que gêmeos DZ herdem uma combinação de alelos é 0,5 elevada à potência do número de alelos envolvidos na combinação, $(0,5)^n$. Múltiplas combinações podem levar ao mesmo fenótipo, mas para interações multilocus isso é menos provável de compensar o problema da probabilidade conjunta de produzir exatamente 2: 1 e 4: 1 MZ / DZ razões, como é esperado para alelos únicos agindo de forma dominante ou recessiva agindo em um traço dicotômico, ou para alelos múltiplos contribuindo aditivamente para um traço quantitativo (MATTA, GONÇALVES; BIZARRO, 2014).

A proporção MZ / DZ para autismo parece ser tão alta quanto 50: 1, indicando que a epistasia é provável. No entanto, as taxas de concordância de gêmeos MZ / DZ para SUDs convergem em 2: 1, consistente com alelos de efeito individual e com o modelo de heterogeneidade genética. A interação gene x gene no vício foi avaliada usando loci identificados. No entanto, a escassez de tais loci identificados até agora seria insuficiente para generalizações. Talvez apenas por acaso, os poucos estudos de interação gene x gene realizados até agora sobre o vício são consistentes com o modelo de heterogeneidade genética e aditividade gene-gene (MATUMOTO; ROSSINI, 2013).

No alcoolismo, os efeitos protetores das variantes missense em ADH1B (Arg48) e ALDH2 (Lys487) são aditivos, o que talvez não seja o resultado esperado porque essas variantes afetam etapas consecutivas na via metabólica do álcool e medeiam a propensão ao rubor induzido pelo álcool. Um efeito aditivo sobre o risco de comórbido de alcoolismo com outros SUDs foi relatado para mapeamento de loci funcional dentro dos genes do receptor 3B da serotonina (HTR3B) e do transportador da serotonina (SLC6A4). Na dependência da nicotina, duas variantes associadas ao tabagismo parecem agir de forma aditiva (PAULA, et al, 2013).

Essas variantes de risco de dependência de nicotina são mapeadas no cluster da subunidade do receptor nicotínico da acetilcolina CHRNA5 - CHRNA3 - CHRNA4

e no TTC12 -ANKK1 - cluster DRD2 , que inclui DRD2 , um receptor de dopamina importante na recompensa de nicotina. Em uma amostra da comunidade de 5.000 finlandeses, os alelos mais significativamente associados ao tabagismo foram CHRNA5 Asp398Asn e uma variação intrônica dentro do TTC12 (SANTOS, ROCHA; ARAUJO, 2014).

Adolescentes portadores de três a quatro alelos de risco nesses dois loci (20% da população) tiveram um aumento de três vezes nas chances de fumar regularmente e 2,5 vezes mais nas chances de fumar ocasionalmente em comparação com os não portadores, que constituem 9% da população. Portadores de um ou dois alelos de risco estavam em risco intermediário. Um aumento gradual semelhante no risco com a dosagem do alelo foi observado na idade adulta, e novamente consistente com a aditividade (ALVAREZ, et al, 2013).

A natureza poligênica do vício tem implicações na maneira como os preditores genéticos podem eventualmente ser usados no tratamento e no aconselhamento genético. Os loci detectados até o momento, incluindo CHRNA5 Asp398Asn , que tem um papel verificado no tabagismo, têm pouco valor preditivo. No entanto, à medida que mais variantes de risco genético para o vício são descobertas e genotipagem e sequenciamento personalizados se generalizam, haverá um aumento nos esforços para usar pontuações de risco genético multilocus para prever a vulnerabilidade (BARBANTI, 2014).

3.4 MUDANÇAS NOS EFEITOS DO GENE AO LONGO DA VIDA

As influências genéticas e ambientais que modulam o risco de SUDs mudam no desenvolvimento e ao longo da vida. Segundo Henrique, et al (2013) em um estudo longitudinal com gêmeos, Kendler e colegas descobriram que os efeitos dos genes no álcool, cannabis e dependência de nicotina eram baixos no início da adolescência, mas sua importância relativa cresceu gradualmente na idade adulta. Em contraste, o efeito do ambiente familiar declinou da infância à idade adulta.

Uma possível explicação é que à medida que amadurecem, as pessoas têm cada vez mais latitude para moldar suas escolhas e ambientes sociais, aumentando assim a importância relativa do genótipo. Outra explicação é que

alguns fatores genéticos são importantes apenas após a exposição repetitiva a agentes aditivos. Além disso, alguns alelos podem alterar apenas as respostas do cérebro adulto (MACIEL, et al, 2013).

A variação genética dentro do cluster do gene CHRNA5 - CHRNA3 - CHRNA4 parece ter um efeito mais forte no comportamento de fumar na idade adulta do que na adolescência e moderou o risco de desenvolver um padrão severo de tabagismo em indivíduos que já iniciaram o uso de nicotina. Em contraste, o TTC12 - ANKK1 - DRD2 e o MAOA parecem influenciar características de personalidade, como busca por novidades e impulsividade que promovem a iniciação de substâncias (MATTA; GONÇALVES; BIZARRO, 2014).

3.5 HERANÇA COMPARTILHADA E NÃO COMPARTILHADA

Vários transtornos aditivos tendem a ocorrer simultaneamente no mesmo indivíduo. Estudos em amostras geneticamente informativas (por exemplo, estudos adotivos ou com gêmeos) podem medir a contribuição relativa dos genes e do ambiente para essa comorbidade avaliando a frequência de transmissão cruzada (MATUMOTO; ROSSINI, 2013).

Estudos com gêmeos revelam uma sobreposição entre influências genéticas para o alcoolismo e transtornos por uso de drogas ilícitas e entre o alcoolismo e o tabagismo. O efeito das influências genéticas compartilhadas sobre o vício em álcool, cafeína, nicotina, cannabis e cocaína em uma parte da amostra de gêmeos da Virgínia, incluindo 5.000 participantes (PAULA, et al, 2013).

Neste estudo, o risco genético não pode ser explicado por um fator que atua em todas as substâncias. Em vez disso, foram encontrados dois fatores compartilhados: um fator de agente ilícito que explica principalmente a vulnerabilidade à dependência de cannabis e cocaína e um fator de agente lícito que explica principalmente a vulnerabilidade ao álcool, cafeína e nicotina (PEUKER, et al, 2013).

SUDs são frequentemente comórbidos com outras doenças mentais, incluindo transtornos internalizantes, como depressão e ansiedade, e transtornos externalizantes, como transtorno de conduta (DC), transtorno de personalidade

anti-social, transtorno de personalidade borderline e transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH). Estudos com gêmeos indicam influências genéticas compartilhadas entre SUDs e distúrbios externalizantes (SANTOS, ROCHA. ARAUJO, 2014).

Estudos longitudinais mostraram que a DC e o TDAH são importantes fatores de risco para dependência. Em contraste, os estudos com gêmeos não conseguiram revelar uma vulnerabilidade genética compartilhada entre o vício e o transtorno de internalização, e foi sugerido que a ansiedade e a depressão são mais comumente uma consequência do que um fator de risco para o vício, estando relacionadas à neuroadaptação e à retirada (MATTA, GONÇALVES; BIZARRO, 2014).

No entanto, estudos longitudinais mostraram que alguns transtornos de ansiedade e traços de personalidade relacionados à ansiedade, como transtorno do pânico, fobia social e maior evitação de danos, predizem problemas subsequentes de álcool em adolescentes e adultos jovens (ALVAREZ, et al, 2013).

No geral, estudos com gêmeos prevêm que os genes envolvidos na vulnerabilidade aos SUDs incluem genes específicos de substâncias e genes que atuam em vias comuns envolvidas na dependência de diferentes agentes e propensão a outros transtornos psiquiátricos. Genes específicos de substâncias incluem genes para enzimas metabólicas (ALDH2, ADH1B), bem como genes que codificam moléculas de gatekeeper, como receptores de drogas (por exemplo, receptores nicotínicos, OPRM1) (ARAUJO, et al, 2013).

Por outro lado, genes que influenciam diversos aspectos da neurobiologia do vício, incluindo ansiedade, impulsividade e recompensa, incluindo genes como monoamina oxidase A (MAOA), o transportador de serotonina (SLC6A4) e catecol-O-metil transferase (COMT), foram implicados na responsabilidade genética compartilhada entre vícios e outras doenças psiquiátricas (BARBANTI, 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um gene pode contribuir para a vulnerabilidade ao vício de várias maneiras. Uma proteína mutante (ou níveis alterados de uma proteína normal)

pode alterar a estrutura ou o funcionamento de circuitos cerebrais específicos durante o desenvolvimento ou na idade adulta. Esses circuitos cerebrais alterados podem alterar a capacidade de resposta do indivíduo à exposição inicial à droga ou às adaptações que ocorrem no cérebro após a exposição repetida à droga. Da mesma forma, os estímulos ambientais podem afetar a vulnerabilidade ao vício, influenciando esses mesmos circuitos neurais. Talvez combinar abordagens genéticas com fenótipos definidos de forma mais restrita facilitaria a identificação de genes de vulnerabilidade ao vício.

REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, S. Q., GOMES, G. C., OLIVEIRA, A. M. N. DE, & XAVIER, D. M. (2013). **Grupo de apoio/suporte como estratégia de cuidado: importância para familiares de usuários de drogas.** *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 33(2), 102-108.
- ARAÚJO, R. B., BALBINOT, A. D., CASTRO, M. DA G. T. DE, ROCHA, M. R. DA, MIGUEL, S. R. P. de S., Cohen, M. *et al.* (2013). **Tratamento de exposição a estímulos e treinamento de habilidades como coadjuvantes no manejo do craving em um dependente de crack.** *Trends in Psychiatry and Psychother*, 33(3), 181-188.
- BARBANTI, E. J. (2014). **A importância do exercício físico no tratamento da dependência química.** *Educação Física em Revista*, 6(1), 1-9.
- GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 5. ed. São Paulo: Atlas, 2018.
- HENRIQUES, J. A. DOS S., HILDEBRANDT, L. M., LEITE, M. T., & VAN DER SAND, I. C. P. (2013). **Cuidado a pessoas com dependência química em hospital geral na ótica da equipe de enfermagem.** *Revista de Enfermagem da UFSM*, 3(3), 383-393.
- MACIEL, L. D., ZERBETTO, S. R., FILIZOLA, C. L. A., DUPAS, G., & FERREIRA, N. M. L. A. (2013). **Consequências e dificuldades da dependência química no âmbito familiar: uma revisão de literatura.** *Revista de APS*, 16(2), 187-196.
- MATTA, A. DA, GONÇALVES, F. L., & BIZARRO, L. (2014). **Desvalorização pelo atraso, dependência química e impulsividade.** *Avances en Psicología Latinoamericana*, 32(2), 217-230.
- MATUMOTO, P. A., & ROSSINI, J. C. (2013). **Avaliação das funções ativas e flexibilidade mental em dependentes químicos.** *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 26(2), 339-345.
- PAULA, M. L. DE, JORGE, M. S. B., ALBUQUERQUE, R. A., & QUEIROZ, L. M. de. (2014). **Usuário de crack em situações de tratamento: experiências, significados e sentidos.** *Saúde e Sociedade*, 23(1), 118-130.
- PEUKER, A. C., LOPES, F. M., MENEZES, C. B., CUNHA, S. M., & BIZARRO, L. (2013). **Processamento implícito e dependência química: teoria, avaliação e perspectivas.** *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 29(1), 7-14.
- SANTOS, M. P. DOS, ROCHA, M. R. DA, & ARAÚJO, R. B. (2014). **O uso da técnica substituição por imagem positiva no manejo do craving em dependentes de crack.** *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 63(2), 121-126.