



PERFIL BIOQUÍMICO E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE NEUTROFINAS DE USUÁRIOS DE CRACK EM TERAPIA DE UMA CIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE, BRAZIL

Biochemical profile and plasmatic levels of neurotrophins of crack users in therapy in a city of the extreme southern catarinense, brazil

Denilson R. Fonseca¹, Louyse Sulzbach Damázio¹, Katia Gress¹, Eleonor S. Junior¹, Mathias de Brida¹, Adalberto Alves de Castro¹, Lara Canever¹, Felipe D. Pacheco¹, Daniela V Bavaresco¹, Alexandra I. Zugno¹

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo identificar o perfil bioquímico e a análise de neurotrofinas de usuários de crack e um grupo controle. Os integrantes da pesquisa foram selecionados durante 18 meses, estes, provieram dos Centros de Atenção Psicossocial para Álcool e Drogas (CAPS II ad) e a Comunidade Terapêutica (CT) da cidade de Criciúma, Santa Catarina. Após a caracterização dos indivíduos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi realizada a retirada de sangue para as análises bioquímicas. Em seguida, o sangue foi centrifugado e armazenado. Parte das amostras foi enviada a um laboratório comercial para as análises de glicose, triglicerídeos, hemoglobina, colesterol total, creatinina, uréia, creatinofosfoquinase (CPK), transaminase glutâmica oxalácetica (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP). Para a análise dos níveis de neurotrofina derivada do cérebro (BDNF), neurotrofina derivada da glia (NGF) e

ABSTRACT

This study aimed to identify the biochemical profile and analyze neurotrophins of crack users and a control group. The research members were selected for 18 months, these provided by the Psychosocial Care Centers for Alcohol and Drugs (CAPS II ad) and a Therapeutic Community (CT) in the city of Criciúma, Santa Catarina. After characterizing the members and signing the informed consent form, blood was drawn for biochemical analysis. Then, either blood was centrifuged and stored. Part of the samples was sent to a commercial laboratory for analysis of glucose, triglycerides, hemoglobin, total cholesterol, creatinine, urea, creatinophosphokinase (CPK), glutamic oxalaceous transaminase (TGO) and glutamic-pyr transaminase. For an analysis of the levels of brain-derived neurotrophin (BDNF), glial-derived neurotrophin (NGF) and plasma specific neurological enolase (NSE), kits of commercially available enzyme immunoassays were used. The biochemical markers showed a significant increase in the levels of glucose, triglycerides and TGP of the crack group in relation to the control group, however, in both cases, the average of the results obtained remained in the reference values. The findings pointed to the BDNF levels in the crack group decreased significantly compared to the control group. On the other hand, the NGF levels in the crack group showed a significant increase in relation to the control group. Emphasizing the importance of neural survival, emphasis should be placed on this theme. We suggest new studies to elucidate the reals involved with these factors.

Keywords: BDNF, NGF, chemical dependency, crack.

¹Laboratório de Psiquiatria Translacional and Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000, Criciúma, SC, Brazil.

Endereço para correspondência:

Louyse Sulzbach Damázio.

Laboratório de Psiquiatria Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000 Criciúma, SC, Brazil.

E-mail: louyse3@hotmail.com

Tel.: +55 (48) 3431-2618



enolase neurônio específica (NSE) plasmáticas foram utilizados kits de métodos imunoenzimáticos disponíveis comercialmente. Os marcadores bioquímicos demonstraram aumento significativo nos níveis de glicose, triglicerídeos e TGP do grupo crack em relação ao grupo controle, no entanto, em ambos os casos a média dos resultados obtidos continuaram dentro dos valores de referência. Os achados apontam que os níveis BDNF do grupo crack diminuíram significativamente em comparação ao grupo controle. Por outro lado, os níveis de NGF no grupo crack apresentaram um aumento significativo em relação ao grupo controle. Destacando-se a importância da sobrevivência neural, deve-se dar ênfase a este tema. Sugerem-se novos estudos para elucidar os reais mecanismos envolvidos nestes fatores.

Palavras-chave: BDNF, NGF, dependência química, crack.

INTRODUÇÃO

Atualmente os problemas relacionados ao uso e abuso de álcool e outras drogas é um fenômeno mundial que tem se constituído como um grande desafio para as políticas públicas, em especial no Brasil. No campo problemático das drogas, o crack é uma substância que vem sendo amplamente discutido e debatido na mídia como uma das principais drogas de abuso no país pelo alto poder de adição acompanhado do preço baixo no qual ele é adquirido. Nos últimos anos, essa substância tornou-se tema de inúmeras discussões entre o poder público e a sociedade civil, sendo considerado o mal-estar da população brasileira¹.

Segundo o Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD), em publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil apresentou-se como o maior mercado consumidor de crack do mundo. O país ainda foi apontado como uma das nações emergentes onde o consumo de estimulantes como a cocaína, seja na forma intranasal ou fumada (crack), está aumentando ao passo que na maioria dos países o consumo está diminuindo. Estima-se que 2 milhões de brasileiros já usaram cocaína fumada (crack/merla e oxi) pelo menos uma vez na vida, dos quais 1,4% são adultos e 1% jovens. Especificamente em relação ao crack, os resultados indicam que um em cada cem adultos consumiu crack no último ano, representando 1 milhão de pessoas. Ressalta-se que o uso dessa substância é facilitado e, quase sempre, precedido pelo consumo de álcool e/ou tabaco².

Contudo, a Secretaria Nacional de Políticas Sobre Drogas (SENAD) em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), realizou um estudo no Brasil (2013) que delineou o perfil da população usuária de crack e outras formas similares de cocaína fumada (pasta base, merla e “oxi”). Nessa pesquisa, observou-se uma estimativa de 370 mil usuários de crack nas 26



capitais e no Distrito Federal. Nestas cidades, a estimativa para o número de usuários de drogas ilícitas em geral (com exceção da maconha) foi de aproximadamente 1 milhão. Sendo assim, usuários de crack e/ou similares corresponderam a 35% dos consumidores de drogas ilícitas nas capitais do Brasil³.

Dessa forma, a problemática do consumo de substâncias psicoativas (álcool ou outras drogas) e, neste caso, uso de crack urge como necessidade candente, vinculada ao campo da saúde mental. Um fenômeno que foi, durante séculos, também absorvido pela vertente psiquiátrica, que o elevou à categoria de doença ou à condição de desvio social. Sabe-se que a imprensa potencializa o debate sobre o crack, seja de forma escrita, falada, e, principalmente televisionada, provocando achados de opinião pública, e vinculando à dependência do crack a uma epidemia incontrolável que se instalou no Brasil¹.

As Comunidades Terapêuticas (CT's) são serviços que compõem a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) destinados a oferecer cuidados contínuos de saúde, porém sem tratamento medicamentoso, em caráter residencial transitório por até nove meses de acompanhamento, designados a indivíduos adultos com necessidades clínicas estáveis decorrentes do uso de álcool e outras drogas⁴. No cenário do SUS, são regulamentados pela Portaria/GM nº. 131/2012, que define e estabelece diretrizes para o seu funcionamento. São ambientes de internação que visam o alcance e manutenção da abstinência⁵, sendo fundamentado como uma abordagem de auto-ajuda⁶.

Esse modelo de atenção opera na perspectiva da integralidade do cuidado, rompendo com reducionismo ao trazer uma compreensão do contexto do uso de drogas na contemporaneidade, englobando aspectos sociais, psicológicos, biológicos, econômicos e políticos. Portanto, é pautado no paradigma da RD que considera a abstinência como um caminho possível de ser trilhado a partir da análise da singularidade de cada sujeito, porém, essa não é uma condição essencial para o tratamento, nem um objetivo para a produção de cuidado. Assim sendo, o círculo vicioso das recaídas e do discurso moral não faz sentido nesta prática⁷.

Por outro lado, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) são serviços de referência e tratamento de saúde acessível e comunitário do Sistema Único de Saúde (SUS). É um ponto de atenção psicossocial em constante evolução, do qual se espera uma imensa gama de ações⁸. São espaços destinados à terapêutica psicológica, psiquiátrica e medicamentosa de pessoas com sofrimento ou transtornos mentais e com necessidades decorrentes do uso de álcool e outras drogas, consolidando acompanhamento clínico e a reabilitação social dos usuários pela



promoção ao trabalho, lazer, exercício dos direitos civis e fortalecimento dos vínculos familiares. Neste modelo, os pacientes ficam boa parte do dia no meio e após voltam para suas residências⁹.

Sabe-se que alguns marcadores de bioquímica clínica podem prejudicar algumas funções fisiológicas e bioquímicas, reduzindo ainda mais a melhora de pacientes que apresentam um histórico de consumo de crack. Pesquisa correlacionando fatores neurobiológicos, dependência química e alterações das funções cognitivas permanecem escassas, abrindo assim, um novo campo de investigação. Sabe-se que os transtornos psiquiátricos também estão associados aos níveis de neurotrofinas, uma família de proteínas que regula diversos aspectos do desenvolvimento e funções neuronais, incluindo a formação de sinapses e plasticidade sináptica¹⁰. As principais neurotrofinas, entre os mamíferos, são o fator de crescimento neuronal (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Atenção especial é dada ao BDNF, uma neurotrofina vastamente distribuída no SNC¹¹ que exerce funções sobre a regulação do crescimento axonal, conectividade neuronal e processos cognitivos¹². Além disso, o BDNF promove a sobrevivência de neurônios do SNC com destaque para neurônios colinérgicos¹³, dopaminérgicos¹⁴ e serotoninérgicos¹⁵. A diminuição dos níveis de BDNF é observada em pesquisas envolvendo transtornos de ansiedade¹⁶ depressão unipolar^{17,18}, doença de Alzheimer¹⁹ e esquizofrenia²⁰.

Além disso, marcadores de neurodegeneração em neurônios e células gliais também podem estar associados à dependência química. Dentre os marcadores, incluem-se: lactato, adenilatoquinase, isoenzima creatina quinase BB, S100 β e enolase neurônio específica (NSE)²¹. Essa última proteína, considerada um dos mais importantes marcadores de dano em neurônios, pode ser avaliada através de coleta sanguínea²².

A NSE é uma enzima glicolítica citoplasmática e sua isoforma é encontrada em neurônios e em células com diferenciação neuroendócrina, como em tumores originários dessas células. Uma vez que a NSE não é fisiologicamente secretada, um aumento nos seus níveis séricos ou no SNC, pode sinalizar um dano neuronal estrutural, similar aos níveis encontrados em pessoas acometidas por trauma cerebral e por convulsões^{23,24}.

Com base nestes achados, ressalta-se a importância do desenvolvimento desta pesquisa e suas implicações no campo da dependência química associado às questões fisiológicas, neurobiológicas e/ou biológicas. Diante de tudo, nota-se o impacto da dependência por crack no Brasil e no mundo. O crack é apontado como uma droga ilícita devastadora no



sentido de gerar dependência e morte em seus usuários. Além disso, pesquisas que associem a dependência por crack com marcadores biológicos permanecem inconclusivas, fato que justifica ainda mais o papel relevante desse estudo.

METODOLOGIA

Esta pesquisa se caracteriza por ser um estudo transversal controlado.

Os indivíduos integrantes desta pesquisa foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão, em dois locais de tratamento para dependentes químicos do município de Criciúma/SC. Um local foi o Centro de Atenção Psicossocial para Álcool e outras Drogas (CAPS II ad) e o outro a Comunidade Terapêutica Desafio Jovem de Criciúma (CT).

Os participantes deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão: idade igual ou superior a 18 anos; usuários de crack em tratamento e acompanhados pelas duas equipes mencionadas acima; escolaridade mínima a partir da quinta série do Ensino Fundamental; aceitar participar deste estudo e ter como principal droga de abuso o crack. Como critérios de exclusão desta pesquisa consideraram-se os indivíduos que não se enquadraram nos critérios de inclusão, bem como indivíduos que desistiram do tratamento e / ou de participarem da pesquisa. Ressalta-se que um grupo controle foi feito para comparação dos resultados de neurotrofinas. Este grupo foi obtido de forma pareada em idade e sexo para melhor comparação dos resultados.

Os indivíduos integrantes do estudo foram selecionados entre 18 meses, foram convidados 84 indivíduos para participarem da pesquisa, destes 24 participantes concluíram todas as etapas das entrevistas. Os convites foram realizados por meio de visita nos locais de realização do estudo (CAPS II ad e CT). As visitas foram realizadas em dias pré-estabelecidos. Os pesquisadores envolvidos na pesquisa e devidamente treinados revezaram o período das visitas nos locais conforme escala previamente determinada.

Os indivíduos que contemplaram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo (após a explicação de todo o processo), passaram pela entrevista clínica, além da retirada de sangue para as análises bioquímicas apenas após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Estas avaliações foram agendadas diretamente com o participante, conforme sua disponibilidade e dias de visitas dos pesquisadores aos locais.

Ao final da entrevista e dos testes psicológicos, um volume de 14,5 ml de sangue de cada integrante da pesquisa foi coletado utilizando tubos *Vacutainer*®, sem adição de



anticoagulantes. A coleta de sangue foi realizada por pós-graduando (enfermeiro) especialista em executar tal finalidade. Em seguida, o sangue foi centrifugado no Laboratório de Neurociências, UNESC e o volume plasmático, bem como o soro foram separados e estocados a temperatura de -70° graus Celsius para posteriores análises. Parte das amostras foi enviada a um laboratório comercial para as análises de glicose, triglicérides e Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) do grupo crack em relação ao grupo Controle. Os demais marcadores bioquímicos hemoglobina, colesterol total, creatinina, uréia, creatinofosfoquinase (CPK), transaminase glutâmica oxalácetica (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP).

Para a análise dos níveis de BDNF, NGF e NSE plasmáticas foram utilizados kits de métodos imunoenzimáticos disponíveis comercialmente (ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*, Bioscience, San Diego, CA, USA).

Após a coleta das informações os dados foram tabulados e analisados com o programa estatístico *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 20.0. Os dados foram analisados de forma geral (toda amostra), bem como divididos em grupos. Os dados bioquímicos foram avaliados por análise de uma via (*One Way* – ANOVA e seguido do teste de *Tukey*), e análise com teste *t student* nos casos de dois grupos somente. O valor de $P < 0,05$ é considerado estatisticamente significativo. Para a elaboração dos gráficos foi utilizado o software *GraphPad Prism* versão 5.03.

Todas as informações e dados coletados foram mantidos em sigilo e usados apenas para fins desta pesquisa. Os resultados, entretanto, foram armazenados em um banco de dados para posterior publicação. O Conselho Nacional de Saúde classifica este estudo na categoria de risco mínimo, ressaltando-se que o estudo foi executado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNESC (208.255 - 28/02/2013).

RESULTADOS

O grupo total de indivíduos desta pesquisa foi de 24 indivíduos, todos do sexo masculino. Através do CAPS II ad e a Comunidade Terapêutica, o grupo de indivíduos que eram usuários de crack foi 24 indivíduos com idade média de $35 \pm 18,3$ anos, sendo que o mínimo foi de 30 anos e o máximo de 56 anos. No grupo controle, obtivemos uma amostra de 16 indivíduos.

Primeiramente na avaliação bioquímica foram realizadas avaliações de marcadores clínicos como exames de rotina, afim de observar alguma diferença significativa interessante

para futuras investigações. Os resultados representados na Tabela 1 demonstraram aumento significativo nos níveis de glicose, triglicerídeos e TGP do grupo crack em relação ao grupo Controle. Os demais marcadores bioquímicos (hemoglobina, colesterol total, creatinina, uréia, CPK, TGO), não demonstraram diferenças significativas quando realizadas as determinadas comparações com seus respectivos grupos controles. Sabe-se que alguns marcadores de bioquímica clínica podem prejudicar algumas funções fisiológicas e bioquímicas, reduzindo ainda mais a melhora de pacientes que apresentam um histórico de consumo de crack.

Tabela 1: Variáveis bioquímicas de usuários de crack e grupo controle.

	Controle (n=14)	Crack (n=24)
Hemoglobina (g/dL)	14,51 ± 0,21	14,50 ± 0,16
Colesterol (mg/dL)	197,6 ± 6,7	185,3 ± 6,4
Triglicerídios (mg/dL)	104,2 ± 9,63	137,0 ± 12,59*
Glicose (mg/dL)	82,45 ± 1,80	89,88 ± 1,76*
Creatinina (mg/dL)	0,84 ± 0,036	0,87 ± 0,028
Uréia (mg/dL)	31,94 ± 1,952	30,35 ± 1,58
CPK (U/L)	143,9 ± 15,82	167,9 ± 23,36
TGO (U/L)	24,14 ± 1,53	30,32 ± 3,54
TGP (U/L)	17,01 ± 2,19	26,07 ± 3,02*

Dados expressos em média +/- desvio padrão. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle através do teste *t student*.

No que se referem à avaliação dos níveis de BDNF, NGF e NSE, os achados deste estudo estão expressos na Figura 1. Foi observado que os níveis de BDNF (Figura 2A) do grupo Crack ($2,121 \pm 0,150^*$) encontram-se significativamente diminuídos em relação ao grupo controle ($2,503 \pm 0,09$). Diferentemente dos resultados encontrados nos níveis de BDNF, os níveis de NGF no grupo crack ($0,1776 \pm 0,01^*$), apresentou um aumento significativo em relação ao grupo controle ($0,1444 \pm 0,008$) (Figura 2B). Porém, os níveis de NSE não demonstraram diferença significativa nos grupos avaliados (Figura 2C).

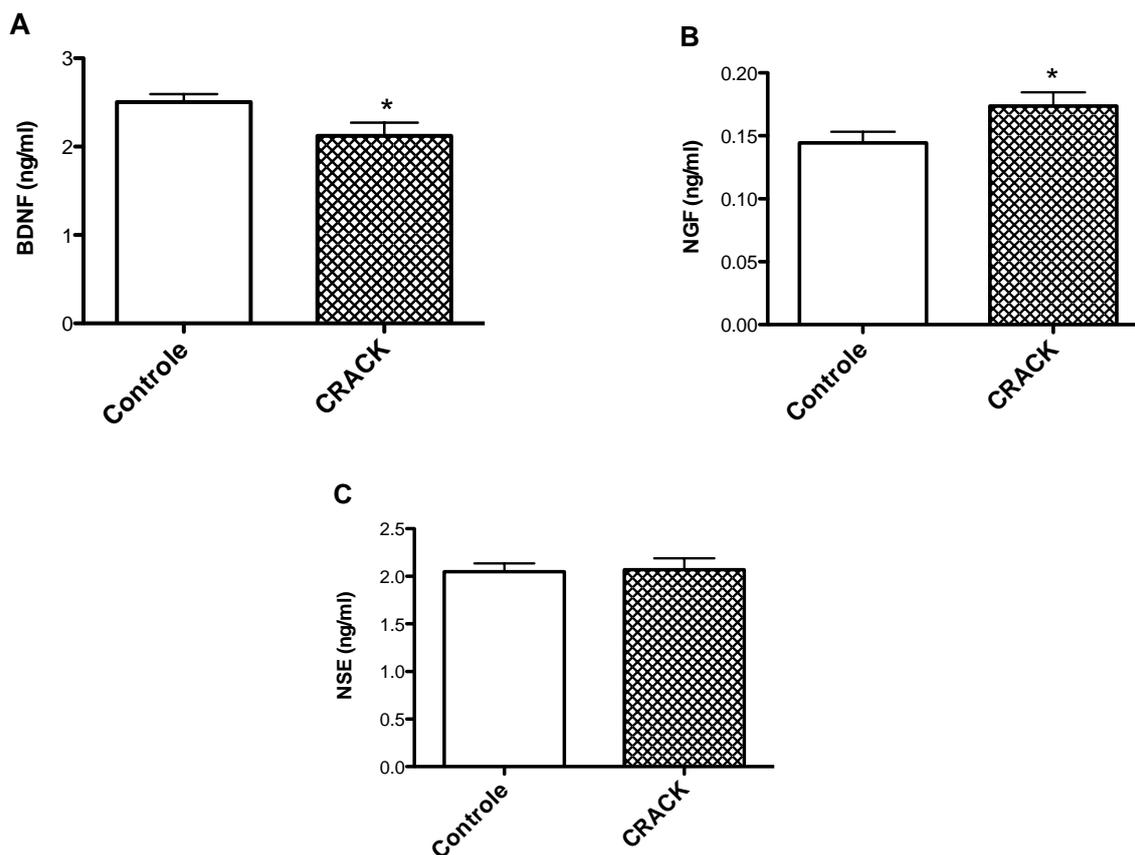


Figura 2 A, B, C: Avaliação dos níveis de BDNF, NGF e NSE entre os grupos controle e crack. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle através do teste *t student*.

DISCUSSÃO

O uso de crack é hoje considerado um problema significativo de saúde pública, no entanto, há uma carência de dados científicos sobre as consequências decorrentes da exposição à substância.

Poucos estudos foram encontrados na literatura relacionando o consumo de crack ou cocaína com comorbidades clínicas. Os resultados deste estudo demonstraram uma diferença significativa entre os grupos crack e controle nos exames de triglicerídeos, glicose e TGP (Tabela 1). Os usuários de crack apresentaram um aumento nos níveis de suas respectivas análises bioquímicas citadas anteriormente em relação ao grupo controle. No entanto, os



mesmos permanecem em conformidade aos valores de referência sugeridos pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), não caracterizando nenhuma patologia específica.

Um estudo demonstrou que o consumo de cocaína/crack pode levar à morte neuronal²⁵. Narvaez e colaboradores²⁶ sugerem a hipótese de que o conseqüente aumento na produção de BDNF e marcadores de resposta imunológica e inflamatória (IL-1B e TNF α) podem estar atuando como um mecanismo compensatório na morte neuronal. Futuros estudos avaliando marcadores específicos de morte neuronal para usuário de cocaína/crack podem explorar esta hipótese.

Outra pesquisa recente avaliou 22 pacientes dependentes de cocaína e a média de idade foi 36 anos, sem histórico de psicose associada ao consumo de cocaína, e avaliou também 18 pacientes com psicose associada ao consumo de cocaína. Sabendo-se ainda que os níveis de BDNF encontram-se diminuídos em pacientes com esquizofrenia e psicose, foi observado no soro de pacientes que no início do tratamento de desintoxicação os níveis de BDNF no soro foram semelhantes em ambos os grupos (com psicose associada ao consumo de cocaína ou não). Durante a abstinência inicial, o grupo sem associação a psicose exibiu um aumento significativo nos níveis de BDNF. Considerando que o grupo com associação a psicose exibiu um redução. Este estudo sugere que o BDNF desempenha um papel importante para os sintomas psicóticos transitórios associados com o consumo de cocaína. No grupo sem psicose associada, o aumento no soro de BDNF parece ser conduzido pelos efeitos do consumo de cocaína crônica na retirada. Em contraste, pacientes com psicose associada ao consumo de cocaína podem apresentar algumas deficiências neurotróficas que caracterizam a presença de esquizofrenia e psicose²⁷.

Sordy e colaboradores²⁸ avaliaram as alterações dos níveis de TBARS e BDNF entre usuários de cocaína e crack durante a retirada precoce de drogas. Quarenta e nove adultos usuários de crack e cocaína foram recrutados em um hospital psiquiátrico público em uma unidade de tratamento especializada em dependência. A gravidade do uso de crack foi estimada usando informações de idade do primeiro uso de crack, anos de uso de crack e pedras de crack usadas nos 30 dias anteriores. Uma correlação positiva entre os níveis TBARS e gravidade do consumo de cocaína crack ($R = 0.304$, $p = 0,04$) foi observada e uma correlação negativa entre BDNF e severidade no uso de cocaína/crack ($R = -0.359$, $p = 0,01$) em relação a retirada foi observada também. Sendo assim, os autores sugerem que o BDNF e TBARS poderiam ser possíveis marcadores para a gravidade do uso de drogas. Estudos complementares poderão



mostrar como esses marcadores se relacionam ao estágio de consumo, prognóstico e tratamento da dependência de cocaína e crack.

Neste estudo observou-se ainda uma diferença em relação aos níveis de BDNF. As neurotrofinas, em especial NGF e BDNF, são responsáveis em particular por desenvolverem um papel importante na sobrevivência e funcionamento de neurônios colinérgicos²⁹, além de estarem envolvidas no processo de plasticidade sináptica e manutenção do tronco cerebral dopaminérgico³⁰, bem como dos neurônios colinérgicos³¹.

CONCLUSÃO

O presente estudo teve um caráter inovador pelo fato de observar usuários de com histórico longo de consumo de crack, além de avaliar alterações em marcadores bioquímicos destes indivíduos.

Sendo assim, observou-se:

- Os níveis de triglicerídeos, glicose e creatinina estiveram aumentados em relação aos pacientes controles no grupo Crack;
- Os níveis de BDNF diminuíram em relação aos pacientes controles no grupo Crack;
- Os níveis de NGF aumentaram em relação aos pacientes controles no grupo Crack.

Destacando-se a importância da sobrevivência neural, deve-se dar ênfase a este tema. Sugerem-se novos estudos para elucidar os reais mecanismos envolvidos nestes fatores.

REFERÊNCIAS

1. Ferraz CEO, Meira SS, Anjos KF, Sena ELS, Vilela ABA, Yarid SD. Crack e internação compulsória no Brasil: intervenção do estado na autonomia dos usuários. Saude em Debate. Rio de Janeiro: Revista do Centro Brasileiro de Estudo e Saúde (CEBES), 2013, p.32.
2. Laranjeira R, Madruga CS, Ribeiro M, Pinsky I, Caetano R, Mitsuhiro SS. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) – 2012. São Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD), UNIFESP. 2014.

- 
3. Bastos FI, Bertoni N. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Rio de Janeiro: Ed ICICT/Fiocruz, 2014, p.224.
 4. Brasil – Portaria n° 3.088/GM. Brasília: Ministério da Saude; 2011. (Publicado no Diário Oficial da União; 2011 Dez 23).
 5. NHS – National Treatment Agency for Substance Misuse. Models of care for the treatment of drug misusers. London: DH; 2002. Disponível em URL: <http://www.nta.nhs.uk>.
 6. De Leon G. A Comunidade Terapêutica. São Paulo: Edições Loyola; 2003.
 7. Dias RM. Experimentação e cuidado: um campo problemático das drogas e a emergência da Redução de Danos no Brasil [Tese de Doutorado]. Universidade Federal Fluminense, Instituto de Ciências Humanas e Filosofia, Departamento de Psicologia. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2013.
 8. Mateus MD. Políticas de saúde mental: baseado no curso Políticas públicas de saúde mental, do CAPS Luiz R. Cerqueira. São Paulo: Instituto de Saude, 2013.
 9. Brasil – Portaria n° 336/GM. Brasília: Ministério da Saude; 2002. (Publicado no Diário Oficial da União; 2002 Fev 19).
 10. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4(4): 299-309.
 11. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2001; 63(1): 71-124.
 12. Qian L, Zhao J, Shi Y, Zhao X, Feng G, Xu F, Zhu S, He L. Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 353(3): 738-43.

- 
13. Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*. 1990; 5(3): 297-306.
 14. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*. 1991; 350(6315): 230-2.
 15. Rumajogee P, Vergé D, Hanoun N, Brisorgueil MJ, Hen R, Lesch KP, Hamon M, Miquel MC. Adaption of the serotonergic neuronal phenotype in the absence of 5-HT autoreceptors or the 5-HT transporter: involvement of BDNF and cAMP. *Eur J Neurosci*. 2004; 19(4): 937-44.
 16. Jiang X, XU K, Hoberman J, Tian F, Marko AJ, Waheed JF, Harris CR; MARINI AM, Enoch MA, Lipsky RH. BDNF variation and mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(7): 1353-61.
 17. Aydemir OA, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29(2): 261-5.
 18. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255(6): 381-6.
 19. Schindowski K, Belarbi K, Buée L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav*. 2008; 7 Suppl 1: 43-56.
 20. Reis HJ, Nicolato R, Barbosa IG, Teixeira Do Prado PH, Romano-Silva MA, Teixeira AL. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2008; 439(2): 157-9.

- 
21. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996; 10(1): 120-6.
 22. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2003; 21(3-4): 171-6.
 23. Büttner T, Lack B, Jäger M, Wünsche W, Kuhn W, Müller T, Przuntek H, Postert T. Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures. *J Neurol.* 1999; 246(6): 459-61.
 24. Herrmann M, Curio N; Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70(1): 95-100.
 25. Garcia RC, Dati LM, Fukuda S, Torres LH, Moura S, de Carvalho ND, Carrettiero DC, Camarini R, Levada-Pires AC, Yonamine M, Neto ON, Abdalla FM, Sandoval MR, Afeche SC, Marcourakis T. The neurotoxicity of anhydroecgonine methyl ester, a crack cocaine pyrolysis product, *Toxicol. Sci.* 2012; 128(1): 223–34.
 26. Narvaez JC, Magalhães PV, Fries GR, Colpo GD, Czepielewski LS, Vianna P, Chies JA, Rosa AR, Von Diemen L, Vieta E, Pechansky F, Kapczinski F. Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neurosci Lett.* 2013; 544:80-4.
 27. Corominas-Roso M, Roncero C, Eiroa-Orosa FJ, Ribasés M, Barral C, Daigre C, Martínez-Luna N, Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Casas M. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and cocaine-induced transient psychotic symptoms. *Neuropsychobiology.* 2013; 68(3):146-55.
 28. Sordi AO, Pechansky F, Kessler FH, Kapczinski F, Pfaffenseller B, Gubert C, de Aguiar BW, de Magalhães Narvaez JC, Ornell F, von Diemen L. Oxidative stress and BDNF as



possible markers for the severity of crack cocaine use in early withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(20): 4031-9.

29. Lad SP, Neet KE, Mufson EJ. Nerve growth factor: structure, function and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2003; 2(5): 315–34.

30. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*. 1995; 270(5236): 593–8.

31. Ha DH, Robertson RT, Roshanaei M, Weiss JH. Enhanced survival and morphological features of basal forebrain cholinergic neurons in vitro: role of neurotrophins and other potential cortically derived cholinergic trophic factors. *J Comp Neurol*. 1999; 406(2): 156–70.