

Sabrina M. Oliveira da Rocha <sup>1</sup>  
Sheila Alliard <sup>2</sup>  
Bruna Fernandes da Rocha <sup>3</sup>  
Renata Brasil Araújo <sup>4</sup>

## Eventos estressores e recaídas de usuários de substâncias psicoativas: revisão sistemática

### *Stressors and relapse drug users: a systematic review*

#### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática a respeito da associação entre eventos estressores e recaídas em usuários de substâncias psicoativas. **Método:** Revisão sistemática da literatura, realizada nas bases de dados eletrônicas EBSCO, ProQuest, PubMed/Medline e Web of Science. Os descritores utilizados foram: substance abuse, substance dependence, drug abuse, drug addiction, stressful events, stressful life events, stress. Como precipitador foi definido um evento estressor e, como desfecho, a recaída. **Resultados:** O nível de estresse aumentou 1,66 o risco de recaída, e os eventos estressores agudos aumentaram quase três vezes esse risco. Os eventos estressores mais prevalentes foram dificuldades financeiras crônicas e morte de um pai ou responsável. O domínio do estresse e os maiores recursos de enfrentamento de eventos estressantes da vida resultam em habilidades de manutenção da abstinência. **Conclusões:** Indivíduos com histórico de eventos estressantes na infância são mais suscetíveis ao uso de substâncias psicoativas. Os eventos estressores crônicos e agudos aumentam consideravelmente o risco de recaída, sendo que os eventos agudos quase triplicaram o risco e diminuíram o tempo até a recaída, demonstrando a necessidade de intervenção terapêutica no tratamento do dependente químico que está mais vulnerável.

**Palavras-chave:** drogas, estresse, estressores.

#### ABSTRACT

**Objective:** A systematic review on the association between stressful events and relapse in psychoactive substance users. **Method:** A systematic literature review, based on electronic data platforms EBSCO, ProQuest, PubMed/Medline and Web of Science. The descriptor terms used were: substance abuse, substance dependence, drug abuse, drug addiction, stressful events, stressful life events, stress. The precipitate was defined as being the stressor event, and, as the outcome, the relapse. **Results:** The level of stress increased the risk of relapse in 1,66 and acute stressful events increased almost three times the risk. The most prevalent stressors events were the death of a parent or guardian and chronic financial difficulties. **Conclusions:** Individuals with a history of stressful events in childhood are more susceptible to substance abuse. Chronic stressors and acute stressors increase the risk of relapse, and the acute events nearly tripled the risk and reduced the duration of abstinence. This demonstrates the need for therapeutic intervention in the treatment of the chemically dependent who is most vulnerable.

**Keywords:** drug, stress, stressfull.

<sup>1</sup> Psicóloga e Diretora Administrativa do Centro de Psicologia Vitalis - Porto Alegre - RS - Brasil.

<sup>2</sup> Psicóloga do Centro de Psicologia Vitalis.

<sup>3</sup> Acadêmica de Psicologia - (Bolsista de Iniciação Científica).

<sup>4</sup> Doutora em Psicologia PUCRS - (Supervisora dos Programas de Dependência Química e Terapia Cognitiva Comportamental do Hospital Psiquiátrico São Pedro).

Centro de Psicologia Vitalis

#### Correspondência:

Sabrina M. Oliveira da Rocha  
Rua Vicente da Fontoura, 2964, Rio Branco,  
Porto Alegre, RS, Brasil.  
CEP: 90640-001  
E-mail:  
sabrinaoliveiradarocha@centrovitalis.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBTC em 10 de setembro de 2014. cod. 299.

Artigo aceito em 19 de março de 2015.

DOI: 10.5935/1808-5687.20130015

O estresse é frequentemente definido na literatura como um processo que envolve a percepção, a interpretação e a adaptação de um determinado evento. Decorrente da associação entre fatores biológicos, psicológicos e ambientais, o estresse pode tornar o indivíduo mais vulnerável e o predispor a desfechos danosos, ameaçadores e desafiadores, como o uso e abuso de drogas (Levrán et al., 2014; Sinha, 2001, 2008). Muitas vezes os eventos estressores desencadeiam manifestação de sintomas fisiológicos agudos que podem ter papel decisivo no início do uso de drogas e na sua manutenção, ou, ainda, ser um dos principais desencadeadores da recaída (Gordon, 2002; Martin-Fardon, Zarrilla, Ciccocioppo, & Weiss, 2010; Sinha, 2001; Xu et al., 2012).

O estresse promove desregulação nos sistemas do cérebro, mas deve-se destacar que a percepção da ameaça e o grau de envolvimento nos eventos estressores irão depender dos circuitos do processamento da informação envolvidos, assim como da avaliação negativa dos recursos disponíveis de enfrentamento. Quanto menor a previsibilidade do evento, maior a intensidade na resposta de estresse. Então, esses fatores podem, em qualquer ponto do ciclo da dependência química, contribuir para o desequilíbrio da homeostase do tratamento e resultar no consumo da substância psicoativa (Cleck & Blendy, 2008; Gordon, 2002; Sinha, 2001).

A percepção e a avaliação do estresse estão relacionadas a aspectos específicos da apresentação dos estímulos, traços de personalidade e da disponibilidade dos recursos internos do indivíduo. A alta tensão emocional está associada à perda do controle sobre os impulsos, incapacidade de inibir comportamentos inadequados e espera pela gratificação. A investigação sistemática dos efeitos do estresse sobre a resposta adaptativa de enfrentamento frente à situação pode ser um componente importante na compreensão dos mecanismos subjacentes da recaída (Sinha, 2001, 2008).

A exposição ao estresse agudo agrava várias doenças psiquiátricas, levando ao retorno dos sintomas. Da mesma forma ocorre na dependência química, a qual o estresse agudo pode induzir ao forte desejo pela droga, aumentando a probabilidade de recaída. Já o estresse crônico e o uso crônico de drogas produzem mudança neuroadaptativa no cérebro, tanto nos sistemas de mediação dos efeitos da droga de abuso como em outros sistemas neurais que regulam o comportamento e as emoções de resposta ao estresse. Essa ativação neuroadaptativa ao estresse tem sido apontada como mecanismo responsável pelo desenvolvimento de um estado alostático, levando ao uso compulsivo da droga e à vulnerabilidade à recaída (Brow, Goske, & Johnson, 2009; Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001; Valentino, Lucki, & VanBockstaele, 2010).

Os múltiplos caminhos do cérebro envolvidos incluem córtex pré-frontal, amígdala, região subcortical, dopamina e sistema mesolímbico, vias corticais para dopamina, corpos celulares na área tegmental ventral (VTA), incluindo núcleo

accumbens, em uma cascata de eventos centrais e periféricos. Todas as drogas de abuso exercem seus principais efeitos de recompensa no caminho dopaminérgico na VTA eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HPA) (Cleck & Blendy, 2008; Martin-Fardon et al., 2010; Self & Choi, 2004; Sinha, 2001). A regulação do estresse e a excitação do sistema nervoso central exercem seus efeitos no eixo HPA liberando corticotrofina (CRF) nos animais e cortisol em humanos, a disfunção deste circuito de estresse estão relacionadas com doenças psiquiátricas, incluindo a dependência química. Evidências comprovam que a exposição a droga de abuso ou ao estresse produz alterações semelhantes na eletrofisiologia de neurônios e na via dopaminérgica de recompensa (Briand & Blendy, 2010; Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001, 2008; Valentino et al., 2010). As crescentes evidências sugerem que os neuropeptídeos funcionais niocipeptina (FQ/OFQ) e orexina hipocretina (Orx/Hcrt) podem ser relevantes em relação ao funcionamento do controle da dependência relacionada ao comportamento de estresse. Também em estudos recentes são descritos o neuropeptídeo substância P (SP) e seu receptor neuroquímico principal NK1, que desempenham papel principal na resposta comportamental para opioides e estresse, estes podem iniciar ou manter um comportamento viciante de resposta ao estresse e de sensibilização ao uso da droga (Commons, 2010; Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001).

Um funcionamento específico dos opioides desencadeia liberação de SP endógeno, que ativa o receptor NK1 e pode, então, desempenhar papel permissivo ou aumentar os efeitos dos opioides. É provável que esse funcionamento também ocorra na resposta comportamental de dor e estresse. Os efeitos dos receptores NK1 são específicos para opioides, não sendo aparentes com a cocaína (Commons, 2010). Porém, em relação ao eixo HPA, a liberação de cortisol e a administração aguda de cocaína, álcool e nicotina aumentam o nível de cortisol, enquanto o uso crônico de opiáceos e as respostas de HPA se reduzem e ao longo do tempo (Cleck & Blendy, 2008), sendo que os eventos estressores podem agravar esse processo (Martin-Fardon et al., 2010; Self & Choi, 2004).

A exposição a fatores estressores ou de estresse, ainda que fisiológicos, exercem efeito no eixo HPA, fator de liberação de cortisol, apresentando padrões anormais, levando a comportamentos de risco (Cleck & Blendy, 2008; Commons, 2010; Goeders, 2003, 2004; Levrán et al., 2014; Sinha, 2001, 2008; Wand, 2008). Estressores podem facilitar a busca de medicamentos de autoadministração resultante de um fenômeno de sensibilização similar envolvendo a ativação dos circuitos neurais de estresse e o aumento da neurotransmissão dopaminérgica no sistema mesolímbico da VTA, estendendo-se até córtex pré-frontal, atribuindo relevância a estímulos, incentivo e motivação no processo de recompensa (Commons, 2010; Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001, 2008, 2009). O rompimento da via mesolímbica prejudica seriamente a motivação para buscar qualquer recompensa positiva, seja de

comida, sexo ou drogas (Commons, 2010). Embora a exposição ao estressor possa ser aversiva, o resultado refletido é maior sensibilidade à droga (Commons, 2010; Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001).

De acordo com essa hipótese de autoadministração, o indivíduo pode fazer uso de substância como automedicação para lidar com pressões da vida ou aliviar e suprimir os sintomas associados ao evento traumático e às angústias da vida (Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001). Em contrapartida, durante o uso da droga, a exposição aversiva e os estímulos estressantes podem sensibilizar o indivíduo a esse estado interno de excitação, e a ativação do eixo HPA é o que realmente era esperado ao lembrar a droga. O recordar funciona como “prime” no sistema de recompensa do cérebro, reforçando e induzindo ao abuso de drogas (Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001).

Estudos sugerem que eventos estressantes precoces podem aumentar a vulnerabilidade ao uso de drogas. Esses eventos são descritos como abusos sexuais, violência doméstica, traumas infantis, maus-tratos, abandono, desestruturação familiar e deficiência física precoce, especialmente se os eventos estressores forem crônicos: quanto maior a violência infantil (maior tempo de exposição), mais provável será o desenvolvimento da dependência química e a ocorrência de recaídas (Briand & Blendy, 2010; Commons, 2010; Gordon, 2002; Sinha, 2001, 2009). Outros fatores de estresse emocional incluem conflitos interpessoais, perda de relacionamento, morte de um membro da família e perda de um filho. Em relação ao estresse fisiológico, pode-se citar fome ou privação de comida, privação do sono ou insônia e hipertermia ou hipotermia (Briand & Blendy, 2010).

O estresse também tem efeitos importantes sobre o humor, e sua desregulação pode contribuir para a motivação inicial de procura pela droga, realçando a sensação de gratificação (Briand & Blendy, 2010; Commons, 2010).

No período de abstinência de drogas (p. ex., álcool, cocaína, opiáceos, nicotina e maconha), o indivíduo pode apresentar sintomas como irritabilidade, ansiedade, estresse emocional, alterações no sono, disforia, comportamentos agressivos e fissura, associados especialmente a mudanças neuroadaptativas do estresse e nos circuitos de recompensas do cérebro (Goeders, 2002; Sinha, 2001). Mesmo que a ocorrência de estresse e de evento estressor não seja preditiva de recaída, a redução do estresse isoladamente ou combinada com farmacoterapia pode revelar-se benéfica na redução da fissura e na manutenção da abstinência (Goeders, 2002; Sinha, 2001). Assim, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito da associação entre os eventos estressores e a recaída em usuários de substâncias psicoativas.

## MÉTODO

Este estudo é uma revisão sistemática com padronização no sistema de busca, identificando e sintetizando

resultados sobre determinado tema. Os padrões comumente utilizados no processo de revisão sistemática incluem: (A) definição da pergunta ou questão; (B) busca de evidências; (C) critérios de inclusão e exclusão; (D) análise da qualidade metodológica; e (E) apresentação dos resultados (Sampaio & Mancini, 2007). Seguindo os procedimentos metodológicos do primeiro e do segundo passo, foram definidas as bases de dados eletrônicas de ciências da saúde: *Electronic Journals* (EBSCO), *Psychology Journals* (ProQuest), *PubMed/Medline* (NLM) e *Web of Science* (ISI). Os limitadores foram definidos como “título”, os descritores combinados pelo operador AND e a busca na língua inglesa em todas as bases que envolviam as áreas da dependência química, do estresse e dos eventos estressores. Como precipitador foi definido evento estressor, visto que, no período de abstinência, esses eventos e os sintomas de estresse indicam aumento na probabilidade da ocorrência da recaída, seja pela retomada do uso de drogas como automedicação, seja devido a uma insuficiência importante de resposta de enfrentamento ao estresse (Goeders, 2004; Tate et al., 2008; Wand, 2008).

A definição dos descritores tomou por base a terminologia empregada na Biblioteca Virtual em Saúde-Psicologia (BVS-Psi), assegurando a indexação e a recuperação dos termos. Para os descritores da temática do uso e da dependência de substâncias psicoativas foram utilizados *substance abuse*, *substance dependence*, *drug abuse* e *drug addiction*. Para temática do estresse e do evento estressor foram utilizados *stressful events*, *stressful life events* e *stress*.

Os artigos resultantes das combinações dos descritores foram submetidos a critérios determinantes de inclusão e exclusão, sendo excluídos estudos com ano de publicação anterior ao de 2000, pesquisas com animais, estudos com público infantil ou adolescente, artigos teóricos, estudos de opiniões de *experts* e relatos de caso. Foram incluídos estudos empíricos com adultos e, em relação à qualidade metodológica, foram analisados artigos que apresentassem fortes evidências científicas.

Combinando-se todos os métodos de busca, são apresentados na Tabela 1 os resultados obtidos a partir das 12 combinações possíveis dos descritores referentes às temáticas de dependência química, estresse e eventos estressores, resultando em 1.482 artigos encontrados. Desses, após submissão aos critérios de inclusão e exclusão, resultaram 17 artigos empíricos, apresentados na Tabela 2, dividida em primeiro autor, ano de publicação, amostra, instrumentos e resultados.

## RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios metodológicos, observa-se que as combinações com o descritor *estresse* resultaram em maior quantidade de artigos, representando maior relevância para este estudo. Nas pesquisas empíricas

**Tabela 1.** Resultados das combinações dos descritores (busca: 01 de janeiro de 2010 a 01 de julho de 2014)

Descritores	Electronic Journals (EBSCO)	Psychology Journals (PROQUEST)	PubMed Medline (NLM)	Web of Science	Total de artigos
(ISI)	Total de artigos				
Substance abuse AND stressful events	9	0	1	1	11
Substance abuse AND stressful life events	19	0	1	1	21
Substance abuse AND stress	670	18	77	63	828
Substance dependence AND stressful events	2	0	1	1	4
Substance dependence AND stressful life events	3	0	1	1	5
Substance dependence AND stress	72	2	17	14	105
Drug abuse AND stressful events	4	0	0	0	4
Drug abuse AND stressful life events	4	0	0	0	4
Drug abuse AND stress	283	3	25	22	333
Drug addiction AND stressful events	2	0	0	0	2
Drug addiction AND stressful events	1	0	0	0	1
Drug addiction AND Stress	118	2	23	21	164
Total					1482

publicadas entre 2000 e 2014 (Tab. 2), observa-se que dos 17 estudos apresentados, 8 foram publicados nos últimos quatro anos, o que demonstra crescente preocupação em verificar as implicações de estresse e eventos estressores relacionados a dependência química.

Referente ao número de artigos encontrados, a base eletrônica do *Electronic Journals* (EBSCO) publicou a maioria dos estudos apresentados (Dagher, Tannenbaum, Hayashi, Pruessner, & McBride, 2009; Daughters, Richards, Gorka, & Sinha, 2009; Li & Sinha, 2006; Zhao, Zhang, Shi, Epstein, & Lu, 2009); a base *Psychology Journals* (ProQuest), duas pesquisas (DiRamio & Payne, 2007; Scheller-Gilkey, Thomas, Woolwine, & Miller, 2002); a base *PubMed/Medline* (Ames & John, 2000; Tate et al., 2008), dois estudos; e a *Web of Science* (Derek & Malcolm, 2008) um estudo.

Em todos os estudos foram apontados como precipitadores o estresse e, para verificar esse dado, os instrumentos variaram em entrevistas breves, escalas de percepção de estresse, inventário diário de estresse e dois estudos utilizaram tarefas computadorizadas de estresse. Com relação ao desfecho, os termos utilizados para entender os momentos antes da recaída foram “fissura” (*craving*) e “desejo”.

Nos estudos empíricos, os participantes das pesquisas foram descritos como usuários de drogas, dependentes químicos e dependentes em remissão ou abstinência. Os critérios para esse diagnóstico foram fundamentados pelo DSM-IV (American Psychiatric Association [APA], 2002) e avaliados por meio de entrevista clínica semiestruturada. Na maioria dos estudos o período de abstinência foi monitorado por testes laboratoriais de sangue e urina. Essas medidas fisiológicas foram obtidas por exames dos níveis de cortisol e estresse, sendo coletadas por meio de saliva, análise de genótipos, eletrocardiogramas e análises de neuroimagem.

Para coleta de dados dos eventos estressores ocorridos nas experiências dos participantes, os estudos mostraram instrumentos de entrevistas de eventos de vida, escala de estresse ambiental e experiência de vida, escala de eventos traumáticos da infância, escala de estresse parental, estresse urbano e percepção de estresse, e, por fim, dois estudos utilizaram o questionário *Psquiatría Epidemiology Research Interview* (PERI). A maioria dos primeiros eventos de vida estressantes na infância foi descritos como morte de um pai ou responsável (51%) e abuso físico e sexual (36%), e, um pequeno número, exposição à violência no lar (Scheller-Gilkey et al., 2002; Seth, Murray, Braxton, & DiClemente, 2012; Tate et al., 2008).

Em sete estudos foram definidos os tipos e a prevalência dos eventos estressores: 80% da amostra tinha dificuldade financeira crônica, 20% tinha uma doença crônica, 20% tinha dificuldade jurídica crônica, 20% tinha dificuldade crônica em seus relacionamentos, 19% tinha uma dificuldade crônica de habitação e 1 indivíduo tinha dificuldade crônica com trabalho, 12% não tinha nenhuma dificuldade crônica durante o estudo, 46% tinha uma dificuldade crônica e 42% tinha múltiplas dificuldades crônicas. Os domínios de eventos agudos foram: 6% tiveram um evento de relacionamento, 6% tiveram um evento legal, 4% tinham uma situação de habitação, 3% tinham um caso de morte, 3% tiveram um problema de trabalho, e 1, evento financeiro (Seth et al., 2012; Siqueland, Olafsen, & Moe, 2013; Tate et al., 2008; Walt, Kinoti, & Jason, 2013).

Em relação a dados fisiológicos, observou-se aumento na pressão cardíaca, da ansiedade e da fissura (*craving*) durante o estresse em quatro estudos (Levrán et al., 2014; Xu et al., 2012; Zhao et al., 2008). A liberação de neuropeptídeo (NPY)

**TABELA 2. (a)** Artigos investigando eventos estressores

ESTUDO	AMOSTRA	INSTRUMENTOS	RESULTADOS
Scheller-Gilkey e colaboradores, 2002	N = 40 Ambulatorial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Childhood Traumatic Events Scale (CTES)</i></li> <li>• <i>Brief Interview</i></li> <li>• <i>Psychiatric Epidemiology Research Interview (PERI)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A maioria dos primeiros eventos estressores iniciais foram: morte de um pai ou responsável (51%), abuso físico e sexual (36%). Um pequeno número expostos à violência no lar;</li> <li>- O relato de abuso de substância foi feito por 15 sujeitos, que relataram trauma nos primeiros anos de vida e, destes, 40% mais de um trauma;</li> <li>- grupos de pacientes com abuso de substâncias apresentaram nível mais alto de estresse na vida.</li> </ul>
Tate e colaboradores (2008)	N = 133 [idade M = 48,9] Ambulatorial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Psychiatric Epidemiology Research Interview-Modified (PERI)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cada unidade de aumento no nível de estresse aumenta o risco de recaída por uma taxa de 1,66;</li> <li>- ter um evento agudo aumentou o risco de recaída em 2,91 e diminuiu o tempo de sobrevida, comparado com os que não tiveram evento agudo;</li> <li>- 80% da amostra tinha dificuldade financeira crônica e 20% tinham uma doença crônica, 20% tinham dificuldade jurídica crônica, 20% tinham dificuldade de crônica relacionamento, 19% tinham dificuldade crônica de habitação, e um indivíduo tinha dificuldade crônica com trabalho, 12% não tinham nenhuma dificuldade crônica durante o estudo, 46% tinham uma dificuldade crônica e 42% tinham múltiplas dificuldades crônicas;</li> <li>- os domínios de eventos agudos foram: 6% tiveram um evento de relacionamento, 6% tiveram um evento legal, 4% tinham um evento de habitação, 3% tinham um caso de morte, 3% tiveram um evento de trabalho.</li> </ul>
Wu e colaboradores (2014)	N = 820 [Idade entre 18 a 30] mulheres Não clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Sexual Risk Behavior assessment Schedule</i></li> <li>- <i>Self-control Scale (SCS)</i></li> <li>- <i>Recent Stressful Events scale</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mulheres com mais de três parceiros nos últimos 12 meses relataram mais eventos estressantes recentes e maior nível de estresse cotidiano;</li> <li>- mulheres que usaram álcool antes da relação sexual, relataram maior nível de estresse de curso crônico;</li> <li>- mulheres com maior recurso de enfrentamento são menos propensas a comportamentos sexuais de risco.</li> </ul>
Xu e colaboradores (2012)	N = 61 [Idade entre 21 e 50 anos] 37 homens 24 mulheres Não clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Imagery script development Procedures</i></li> <li>- <i>imagery training session</i></li> <li>- <i>laboratory sessions</i></li> <li>- <i>plasma NPY measurement</i></li> <li>- <i>Heart rate</i></li> <li>- <i>differential emotions scale-revised (DES-R)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve diferença nos níveis NPY basais em estresse experimental;</li> <li>- maior frequência cardíaca no estresse em relação à condição neutra.</li> <li>- A liberação de NPY induzida por estresse foi baixa enquanto a ansiedade e a frequência cardíaca foram aumentadas nos participantes dependentes químicos.</li> </ul>

por estresse foi baixa, enquanto a ansiedade e a frequência cardíaca foram aumentadas nos participantes dependentes químicos (Xu et al., 2012). O gene codificado como galanina (GAL) e o receptor (GAL R1) estão associados à resposta ao estresse e ao uso de múltiplas drogas, resultando efeitos comportamentais e neuroquímicos relacionados a opiáceos e de estresse (Levrán et al., 2014).

As análises indicaram que os participantes que abandonaram o tratamento tiveram mais liberação de cortisol e maior pico de estresse do que aquelas que continuaram. Cada aumento unitário do pico de cortisol esteve relacionado ao aumento de quatro vezes na probabilidade de abandono do

tratamento em qualquer dia. Não foram mensuradas quantidades de droga associadas à tarefa de estresse. Estudos descrevem aumento significativo do nível de cortisol em resposta ao estresse, e apenas um estudo apresentou resultado de aumento modesto (Dagher et al., 2009; Daughters et al., 2009).

Também houve aumento das medidas de abuso de substâncias que foi associado aos sintomas descritos e ao estresse percebido nos eventos da vida, bem como comportamentos sexuais de risco e múltiplos parceiros (Wu et al., 2014; Xu et al., 2012).

Outro estudo descreve que a proporção de uma unidade de nível de estresse aumenta o risco de recaída em



**Tabela 2. (b)** Artigos investigando processamento e resposta ao estresse

ESTUDO	AMOSTRA	INSTRUMENTOS	RESULTADOS
Ames e John (2000)	N = 39 Internados	- <i>Daily Stress Inventory (DSI)</i>	- Pouco impacto do evento estressante comparado com a amostra base; - pacientes internados com maiores estressores diários apresentaram maior probabilidade de experimentar fissura ( <i>craving</i> ).
Chiang <i>et al.</i> (2006)	N = 27 (17M; 10F) [Idade M = 35,9] Não clínico	- <i>Script-guided stress imagery</i> (dois ensaios: eventos neutros e estressantes)	- Houve aumento da pressão cardíaca, da ansiedade e da fissura ( <i>craving</i> ) durante o estresse em comparação ao grupo neutro em ambos os sexos; - o desafio de estresse aumentou o nível de cortisol salivar, a pressão arterial e o pulso cardíaco após 20min de exposição.
Dagher e colaboradores (2009)	N = 15 Não clínico	- <i>Montreal Imaging Stress Task (MIST)</i>	- Houve aumento modesto do nível de cortisol na resposta à primeira.
Daughters e colaboradores (2009)	N = 102 Homens (102M) [Idade entre 19 e 66] Internados	- <i>Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT-C)</i>	- Participantes que abandonaram o tratamento tiveram resposta de liberação de cortisol e significativamente maior no pico de estresse do que as que se mantiveram em tratamento; - nenhum número de cigarros foi associado ao tempo utilizado na tarefa de estresse; - o tempo de exposição ao estresse indicou interação grupo <i>versus</i> tempo, com o aumento de cortisol salivar entre os desistentes; - em cada aumento unitário do pico de cortisol houve um aumento de quatro vezes na probabilidade de abandono do tratamento em qualquer dia.
Derek e Malcolm (2008)	N = 1 79 (85M; 94F) [Idade entre 18 e 25] Não clínico	- <i>Perceived Stress Scale (PSS)</i> - <i>Life Experiences Survey (LES)</i>	- Participantes mais velhos apresentaram baixo nível de percepção de perigo em suas vidas; - mulheres tiveram maior nível de desconforto percebido do que os homens; - medidas de abuso de substância foram associadas com angústia e estresse percebido nos eventos da vida, exceto ao abuso de álcool; - a angústia foi percebida como mediadora do efeito do evento estressor sobre o abuso de drogas e os resultados comportamentais; - o evento de estresse na vida e a percepção de angústia são preditores relevantes.
DiRamio e colaboradores (2007)	N = 888 Não clínico	- <i>Liken-scale statements: five designated to measure self-efficacy and four focused on attitudinal aspects about stress and substance abuse</i>	- Alunos que participavam de atividades extraclasse apresentaram menor disposição estressante.
Zao e colaboradores (2008)	N = 21 [Idade entre 24 e 45] Não clínico	- <i>Trier Social Stress Test (TSST)</i>	- O desafio de estresse afeta significativamente a reconsolidação das palavras em usuários de heroína abstinentes; - o desafio de estresse aumentou significativamente a concentração de cortisol salivar; - a condição de estresse aumentou a pressão arterial após exposição de 20min ao desafio; - o desafio de estresse não apresentou efeito sobre as medidas recordação, memória de trabalho ou atenção; - observou-se diminuição da calma após aplicação da TSST.
Siqveland e colaboradores (2013)	N = 77 [Idade entre 17 e 40] Não clínico	- <i>European addiction severity (EuropASI)</i> - <i>Hopkins symptom checklist (SCL-25)</i> - <i>Parenting Stress Index (PSI)</i> - <i>Childhood temperament Inventory (CCTI)</i>	- Estresse mais elevado no grupo com transtornos psiquiátricos, sendo que segundo foi o de abuso de substâncias, cinco vezes mais de estresse parental; - o índice de transtorno psiquiátrico e <i>optimality</i> que influenciou o estresse parental em longo prazo; - um nível baixo de <i>optimality</i> psiquiátrica interfere na capacidade de mobilizar recursos para lidar e reduzir o estresse dos pais.

Continuação Tabela 2 (b)

Seth e colaboradores (2012)	N = 80 [Idade entre 18 e 29] Homens Não clínico	- <i>City Stress Inventory (CSI)</i> - <i>Audio computer-assisted self interview (ACASI)</i>	- Participantes com maior nível de estresse urbano relataram histórico uso de maconha e ecstasy.
Lamis e colaboradores (2014)	N = 152 [Idade entre 22 a 52] Mulheres Não clínico	- <i>Universal violence prevention Screenig protocol (UVVSP)</i> - <i>Demographic Data Form</i> - <i>Spiritual Well Being Scale (SWBS)</i> - <i>Drug abuse screening test (DAST-20)</i> - <i>Parenting Stress Index-short form (PSI-SF)</i>	- Participantes com níveis mais elevados de bem estar existencial apresentaram menor abuso de drogas e menores níveis de estresse parental; - maior nível de abuso de drogas com maiores níveis de estresse parental.
Cole e colaboradores (2011)	N = 787 Homens (63,2%) Não clínico	- <i>Perceived Stress Scale (PSS)</i> - <i>13-item Brief Self-Control Scale (Brief SCS)</i> - <i>Health Related Quality of Life (HRQOL)</i> - <i>Social Support Questionnaire (SSQ)</i>	- Indivíduos com maiores fatores de exclusão social, controle percebido sobre sua vida, baixa autoregulação apresentam maior estresse percebido; - a incapacidade de suprir suas despesas básicas está associada com maior estresse percebido, com aumento 0,182 na escala de estresse percebido; - fatores de exclusão social e fatores de proteção do estresse: relatados 58,2% de discriminação por uso de substância, 48,8% por envolvimento com a justiça; - os três itens mais frequentes foram relacionados as necessidades de saúde não atendidas; - no geral, 57% dos dados foram responsáveis pela variação do estresse percebido; - problemas de saúde foram significativamente associados ao estresse.
Walt e colaboradores (2013)	N = 186 [Idade entre 18 e 73 anos] 175 homens 15 mulheres Não clínico	- <i>Campaign Against Drug Abuse</i> - <i>Conservation of Resources (COR)</i> - <i>5 point scale</i> - <i>10 point scale</i>	- Indivíduos que perceberam maior perda de recursos têm mais probabilidade de uso de drogas; - famílias em que as mulheres têm maior autonomia e reciprocidade com o marido tem níveis mais baixos de estresse. Porém, mulheres que viviam no meio rural, e o marido na cidade, apresentaram maiores níveis de estresse.
Levrán e colaboradores (2014)	N = 803 41% mulheres	- <i>Addiction Severity Index</i> - <i>Kreek-McHugh-Schluger-Kellogg Scale</i> - 27 genes com função de resposta ao estresse.	- A galamina (GAL e GALR1) estão envolvidos nos efeitos comportamentais e neuroquímicos de opiáceos e de estresse.

uma taxa de 1,66, e ter um evento agudo de estresse aumenta o risco de recaída em 2,91, também diminuindo o tempo de abstinência comparado aos que não tiveram qualquer evento estressor agudo (Derek & Malcolm, 2008; Scheller-Gilkey et al., 2002; Tate et al., 2008). Em relação ao funcionamento da memória, o desafio estressante afetou significativamente a reconsolidação de palavras relacionadas com a droga em participantes abstinentes, porém, não demonstrou efeitos na recordação da memória de trabalho ou na atenção (Zhao et al., 2009).

Os participantes mais velhos apresentaram baixo nível de percepção de perigo, e estudos que incluíram diferenças de gênero observaram que as mulheres apresentaram maior nível de desconforto diante do estresse do que os homens, apresentando comportamentos de risco iminente (Derek & Malcolm, 2008; Siqveland et al., 2013; Wu et al., 2014). Foi significativamente menor o índice socioeconômico no grupo de abuso de substâncias em comparação a outros grupos.

Quanto maior a percepção da dificuldade econômica, menor o controle da própria vida, e maior a percepção do estresse (Seth et al., 2012; Siqveland et al., 2013; Tate et al., 2008; Walt et al., 2013). Fatores de exclusão social, baixa autorregulação e incapacidade de suprir necessidades básicas apresentam maior nível de estresse percebido (Cole, Logan, & Walker, 2011). Problemas psiquiátricos e níveis baixos de *optimality* - conceito usado para explicar uma condição sintomatológica, assim como índice de Apgar do recém-nascido, que engloba diversos itens de análise, utilizado em forma de escala para pontuar ausência ou presença de complicações (Prechtl, 1980) - do estresse parental podem exacerbar as percepções negativas de parentalidade e recursos disponíveis, aumentando, assim, o nível de estresse (Siqveland et al., 2013).

Dois estudos destacaram que homens e mulheres que fazem uso abusivo de álcool antes da relação sexual estão mais propensos a comportamentos sexuais de risco e a maior número de parceiros, e, além disso, relataram maior nível de

estresse crônico (Seth et al., 2012; Wu et al., 2014). Destaca-se também que o estresse urbano aumentou os níveis de cortisol, tornando mais propensos a utilização de substâncias ilícitas (Seth et al., 2012).

Mães usuárias de substâncias psicoativas que referiram maiores níveis de estresse parental têm maior aflição psicológica e menos satisfação com a vida e internalização de valores positivos (Lamis et al., 2014), e o bem-estar e um sentido existencial serviram como protetores contra a recaída e o estresse (Lamis et al., 2014; Siqveland et al., 2013). Já nas famílias em que existe maior autonomia no comportamento da mulher e reciprocidade com o cônjuge, há níveis mais baixos de estresse, exceto naquelas em que as mulheres vivem longe de seus parceiros (Walt et al., 2013).

## DISCUSSÃO

Os estudos empíricos analisados mostram que os eventos estressores baseados em fatores biológicos, psicológicos e ambientais contribuem aumentando a probabilidade do uso e abuso de drogas e as chances de recaída em indivíduos abstinentes, corroborando com estudos teóricos desse tema (Derek & Malcolm, 2008; Gordon, 2002; Martin-Fardon et al., 2010; Levran et al., 2014; Scheller-Gilkey et al., 2002; Sinha, 2001, 2008; Tate et al., 2008; Xu et al., 2012; Zhao, 2008). O desfecho pode ser diferente quando o indivíduo apresenta capacidade perceptiva de maior domínio sobre a situação e suas potencialidades, bem como sobre os sintomas de estresse, resultando em melhor capacidade de enfrentamento da experiência estressante (Cleck & Blendy, 2008; Derek & Malcolm, 2008; Gordon, 2002; Lamis et al., 2014; Sinha, 2001; Wu et al., 2014; Xu et al., 2012), porém, com maior dificuldade quando há comorbidade psiquiátrica (Siqveland et al., 2013).

A percepção de angústia foi mediadora da relação entre evento estressante e abuso de drogas e comportamentos resultantes. Pode-se concluir que tanto o evento de vida estressante como a percepção da angústia são preditores relevantes na avaliação do estresse, e mais aparente no abuso de substâncias psicoativas (Derek & Malcolm, 2008; Levran et al., 2014; Scheller-Gilkey et al., 2002; Tate et al., 2008; Xu et al., 2012). O domínio do estresse e os maiores recursos representam maior capacidade de enfrentamento sobre a experiência (Derek & Malcolm, 2008; Lamis et al., 2014; Wu et al., 2014; Xu et al., 2012).

Dos resultados encontrados, há importante destaque aos precipitadores de estresse e uso de drogas. Dois estudos que utilizaram o teste *Psquiatría Epidemiology Research Interview* (PERI) apresentaram o resultado de que eventos estressantes na infância, gerando algum trauma, tornam suas vítimas mais suscetíveis ao uso de substâncias psicoativas (Briand & Blendy, 2010; Commons, 2010; Gordon, 2002; Scheller-Gilkey et al., 2002; Sinha, 2001, 2009; Tate et al., 2008).

Em contraponto, indivíduos sem habilidades de enfrentamento buscam aliviar sintomas ou suprimi-los com o uso abusivo de drogas, e são mais vulneráveis ao estresse social e ambiental (Briand & Blendy, 2010; Commons, 2010; Gordon, 2002; Scheller-Gilkey et al., 2002; Seth et al., 2012; Siqveland et al., 2013; Tate et al., 2008; Walt et al., 2013).

De acordo com os achados empíricos, o estresse agudo agrava doenças psiquiátricas, incluindo a dependência química. Neste estudo, destaca-se que o alto nível de estresse pode induzir ao forte desejo pela droga, aumentando a taxa de recaída (Cleck & Blendy, 2008; Derek & Malcolm, 2008; Martin-Fardon et al., 2010; Scheller-Gilkey et al., 2002; Self & Choi, 2004; Sinha, 2001; Tate et al., 2008). Para tanto, é necessária uma regulação do estresse para obter resultados mais coerentes com a personalidade da pessoa e manejo de crises.

Em relação aos funcionamentos neurológico e neurofisiológico envolvidos no estresse, no evento estressor e na dependência química, os estudos teóricos, ratificando os estudos empíricos, apontaram que o estresse crônico e o uso abusivo de drogas sugerem mudança neuroadaptativa do cérebro, pois a exposição ao estresse e aos eventos estressores produz um efeito na liberação de cortisol, provocando maior sensibilização aos componentes neuroquímicos relativos à droga. Tal sensibilização envolve a ativação dos circuitos neurais de estresse e o aumento da neurotransmissão dopaminérgica no sistema mesocorticolímbico (Briand & Blendy, 2010; Goeders, 2003, 2004; Sinha, 2001; Valentino et al., 2010). A maioria dos estudos demonstrou que essa liberação de cortisol, percebida por meio de amostra salivar, vem acompanhada de alterações fisiológicas como o aumento da pressão cardíaca, a ansiedade e a fissura (*craving*) (Briand & Blendy, 2010; Cleck & Blendy, 2008; Derek & Malcolm, 2008; DiRamio & Payne, 2007; Goeders, 2003, 2004; Levran et al., 2014; Li & Sinha, 2006; Martin-Fardon et al., 2010; Scheller-Gilkey et al., 2002; Self & Choi, 2004; Sinha, 2001; Tate et al., 2008; Valentino et al., 2010; Zhao, 2008). Apenas um estudo referiu aumento modesto do nível de cortisol em resposta diante de uma execução estressante, dados percebidos por meio de neuroimagem (Dagher et al., 2009).

Por meio desta revisão, percebe-se que o estresse demonstrado depende de múltiplas variáveis de cada indivíduo, como a avaliação emocional, o gênero, os traços de personalidade e o processamento da informação, que são implicadas na resposta adaptativa de enfrentamento (Derek & Malcolm, 2008; Lamis et al., 2014; Scheller-Gilkey et al., 2002; Sinha, 2001, 2008; Tate et al., 2008; Walt et al., 2013; Wu et al., 2014). As avaliações de seguimento mostraram que os abandonos do tratamento dos dependentes químicos estiveram associados a maior liberação de cortisol e um pico de estresse (Dagher et al., 2009; Daughters et al., 2009).

Ainda referente aos resultados neurais, relativo à memória percebe-se que um desafio estressante afeta



significativamente a reconsolidação da memória das palavras, mas não apresenta efeito na recordação da memória de trabalho ou na atenção (Zhao et al., 2008). Esses estudos fornecem um modelo para abordagem terapêutica no tratamento de memórias patológicas relacionadas à droga, sugerindo a necessidade de mais pesquisas que explorem mecanismos neurobiológicos específicos desse efeito.

## CONCLUSÃO

Indivíduos com histórico de eventos estressantes na infância são mais suscetíveis ao uso de substâncias psicoativas. Os eventos estressores crônicos, como dificuldades financeiras, e os agudos, como morte de um familiar, aumentam consideravelmente o risco de recaída, sendo que os eventos agudos quase triplicaram o risco e diminuem o tempo de abstinência, corroborando com os resultados dos níveis de cortisol diante do evento estressor, o qual em cada pico de cortisol aumentou quatro vezes a probabilidade de recaída ou abandono do tratamento. Esses achados trazem questionamentos pertinentes ao contexto do dependente químico, pois muitas vezes o evento estressor, seja crônico, seja agudo, ocorre sem que haja interferência direta do indivíduo, que necessita, porém, de recursos biológicos, psicológicos e comportamentais para enfrentar tais demandas, demonstrando a necessidade de intervenção terapêutica no tratamento do dependente químico que está mais vulnerável. Mesmo que a ocorrência de estresse e eventos estressores não tenha como desfecho direto a recaída na maioria dos usuários de drogas, devido ao alto nível de influência do estresse no tratamento, outros estudos associando a variável “evento estressor” e “uso de substâncias psicoativas” são necessários.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Christian Haag Kristensen, doutor em Psicologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) (2005), professor titular no Programa de Pós-graduação em Psicologia na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), coordenador do Grupo de Pesquisa Cognição, Emoção e Comportamento e Coordenador Adjunto do Núcleo de Estudos e Pesquisa em Trauma e Estresse (NEPTE-PUCRS), que conduziu e orientou esta revisão sistemática.

## REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. (2002). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR (4. ed). Porto Alegre: Artmed.
- Ames, S. C., & John, C. R. (2000). The impact of minor stressful life events and social support on cravings: A study of inpatients receiving treatment for substance dependence. *Addictive Behaviors*, 25(4), 539-547. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4603\(00\)00069-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4603(00)00069-1)
- Briand, L. A., & Blendy, J. A. (2010). Molecular and genetic substrates linking stress and addiction. *Brian Research*, 1314, 219-234. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.002>
- Brow, S. D., Goske, M. J., & Johnson, C. M. (2009). Beyond substance abuse: Stress, burnout, and depression as causes of physician impairment and disruptive behavior. *Journal of the American College of Radiology*, 6(7):479-485.
- Cleck, J. N., & Blendy, J. A. (2008). Making a bad thing worse: Adverse effects of stress on drug addiction. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 454-461. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI33946>
- Cole, J., Logan, T. K., & Walker, R. (2011). Social exclusion, personal control, self-regulation, and stress among substance abuse treatment clients. *Journal Drug and Alcohol Dependence.*, 113, 13-20.
- Commons, K. G. (2010). Neuronal pathways linking substance P to drug addiction and stress. *Brain Research*, 1214, 175-182. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.014>
- Dagher, A., Tannenbaum, B., Hayashi, T., Pruessner, J. C., & McBride, D. (2009). An acute psychosocial stress enhances the neural response to smoking cues. *Brain Research*, 1293, 40-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.048>
- Daughters, S. B., Richards, J. M., Gorka, S. M., & Sinha, R. (2009). HPA axis response to psychological stress and treatment retention in residential substance abuse treatment: A prospective study. *Drug and Alcohol Dependence.*, 105(3), 202-208.
- Derek, N. R., & Malcolm, J. B. (2008). Identity, stress and substance abuse among young adults. *Journal of Substance Use*, 13(4), 268-282. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14659890801912006>
- DiRamio, D., & Payne, R. (2007). Assessing the relationship between campus programs, student self-efficacy, stress, and substance abuse. *College Student Journal*, 41(3), 1-20.
- Goeders, N. E. (2002). Stress, motivation, and drug addiction. *Pharmacological Reviews*, 54, 1-42.
- Goeders, N. E. (2003). The impact of stress on addiction. *European Neuropharmacology*, 13, 435-441.
- Goeders, N. E. (2004). Stress, motivation, and drug addiction. *Current Directions in Psychological Science*, 13(1), 33-35. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.01301009.x>
- Gordon H. W. (2002). Early environmental stress and biological vulnerability to drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 115-126. PMID: 11750773
- Lamis, A. D., West, L. M., Mehta, N., Lisco, C., Tarantino, W., Wilson, C., Kaslow, N. J. (2014). Existential well-being, drug abuse, and parenting stress in African American women. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 12(5), 686-699. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s11469-014-9503-4>
- Levrán, O., Randesi, M., Li, Y., Rotrosen, J., Adelson, M., & Kreek, M. J. (2014). Drug addiction and stress-response genetic variability: Association study in African Americans. *Annals of Human Genetics*, 78, 290-298. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ahg.12064>
- Li, R. L. C., & Sinha, R. (2006). Alexithymia and stress-induced brain activation in cocaine-dependent men and women. *Journal of Psychiatric and Neuroscience*, 31(2), 115-121.
- Martin-Fardon, R., Zarrilla, E. P., Ciccocioppo, R., & Weiss, F. (2010). Role of innate and drug-induced dysregulation of brain stress and arousal systems in addiction: focus on corticotrophin-releasing factor, nociceptin/orphanin FQ, and orexin/hypocretin. *Brain Research*, 1314, 145-161. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.027>

- Prechtl, H. F. R. (1980). The optimality concept. *Early Human Development*, 4, 201-205.
- Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 11(1), 83-89.
- Scheller-Gilkey, G., Thomas, S. M., Woolwine, B. J., & Miller, A. H. (2002). Increased early life stress and depressive symptoms in patients with comorbid substance abuse and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28(2), 223-229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006933>
- Self, D. W., & Choi, K. (2004). Extinction-induced neuroplasticity attenuates stress-induced cocaine seeking: A state-dependent learning hypothesis. *Taylor & Francis Health Sciences Stress*, 7(3), 145-155. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10253890400012677>
- Seth, P., Murray, C. C., Braxton, N. D., & DiClemente, R. J. (2012). The concrete jungle: City stress and substance abuse among young adult African American men. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 90(2), 307-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11524-012-9716-4>
- Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology*, 158, 343-359. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002130100917>
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 105-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1441.030>
- Sinha, R. (2009). Stress and addiction: A dynamic interplay of genes, environment and drug intake. *Biological Psychiatry*, 66, 100-101.
- Siqveland, T. S., Olafsen, K. S., & Moe, V. (2013). The influence of optimality and infant temperament on parenting stress at 12 months among mothers with substance abuse and psychiatric problems. *Scandinavian Psychological Journal Associations*, 54, 353-362. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/sjop.12063>
- Tate, S. R., Wu, J., McQuaid, J. R., Cummins, K., Shriver, C., Krenek, M., & Brown, S. A. (2008). Comorbidity of substance dependence and depression: Role of life stress and self-efficacy in sustaining abstinence. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22(1), 47-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0893-164X.22.1.47>
- Valentino, R. J., Lucki, I., & VanBockstaele, E. (2010). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus: Linking stress coping and addiction. *Brain Research*, 1314, 29-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.100>
- Walt, L. C., Kinoti, E., & Jason, L. A. (2013). Industrialization, stresses, alcohol abuse & substance dependence: Differential gender effects in Kenyan rural farming community. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 11, 369-380. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11469-012-9421-2>
- Wand, G. (2008). The influence of stress on the transition from drug use to addiction. *Alcohol Research and Health*, 31(2), 119-136.
- Wu, Z. H., Tennen, H., Hosain, G. M. M., Coman, E., Cullum, J., & Berenso, A. B. (2014). Stress mediates the relationship between past drug addiction and current risky sexual behavior among low-income women. New York: John Wiley & Sons Ltda.
- Xu, K., Hong, K. A., Zhou, Z., Hauger, R. L., Goldman D, & Sinha, R. (2012). Genetic modulation of plasma NPY stress response is suppressed in substance abuse: association with clinical outcomes. *Psychoneuroendocrinology*, 37(4): 554-564.
- Zhao, L. Y., Zhang, X. L., Shi, J., Epstein, D. H., & Lu, L. (2009). Psychosocial stress after reactivation of drug-related memory impairs later recall in abstinent heroin addicts. *Psychopharmacology*, 203(3), 599-608. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1406-2w>