

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
NEUROCIÊNCIAS

ESTUDO DAS RELAÇÕES ENTRE TRAÇOS DE PERSONALIDADE E O USO DE
DROGAS DE ABUSO

RICARDO SCHNEIDER JUNIOR

PORTO ALEGRE

2011

RICARDO SCHNEIDER JUNIOR

ESTUDO DAS RELAÇÕES ENTRE TRAÇOS DE PERSONALIDADE E O USO DE
DROGAS DE ABUSO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Biológicas:
Neurociências, como requisito para obtenção
do título de Mestre em Neurociências

Orientadora:

Prof^a. Dra. Elaine Elisabetsky

PORTO ALEGRE

2011

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, mãe e irmã pelo apoio incondicional e contínuo incentivo à busca pelo conhecimento.

À minha namorada Daniela Grimberg por dividir comigo todas às horas difíceis desta trajetória, pelas boas conversas, pela compreensão, ensinamentos e pela grande amizade.

Ao grupo de pesquisa do professor Diogo Rizzato Lara e ao pessoal do laboratório de Etnofarmacologia pelas risadas e conhecimentos compartilhados.

Ao professor Diogo Lara por ter me recebido em seu grupo, pelos ensinamentos e pela co-orientação, mesmo que de forma não oficial.

A professora Elaine Elisabetsky por ter me acolhido como orientando, pela paciência com o meu jeito de ser e acima de tudo pelos vários ensinamentos.

Aos meus amigos Eduardo e Kleber pelo constante discurso motivacional ao longo deste trabalho.

APRESENTAÇÃO

Os resultados desta dissertação de mestrado estão apresentados sob a forma de um artigo científico a ser submetido ao periódico *Addiction*. Os itens Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão encontram-se no próprio artigo.

Os itens Introdução e Discussão e Perspectivas apresentam bases teóricas e comentários sobre os resultados contidos no artigo científico. O item Referências Bibliográficas se refere apenas as referências usadas nos tópicos Introdução, Discussão e Perspectivas.

Informações metodológicas mais avançadas poderão ser encontradas no artigo científico.

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
1 INTRODUÇÃO	4
1.1 Personalidade e seus substratos neurais	4
1.1.1 Personalidade, temperamento e caráter	4
1.1.2 Substratos neuroanatômicos dos traços de personalidade	7
1.1.3 Substratos neuroquímicos dos traços de personalidade	9
1.1.4 Bases moleculares dos traços de personalidade	11
1.2 Drogadição	12
1.2.1 Bases neurobiológicas da drogadição	12
1.2.2 Modelo alostático	15
1.3 Personalidade e uso de drogas	17
1.3.1 Relação entre personalidade e drogadição	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3 CAPÍTULO I	20
3.1 Personality traits among users of drugs of abuse: results from a web-based survey in Brazil	21
4 DISCUSSÃO E PERSPECTIVAS	59
5 REFERÊNCIAS	62

RESUMO

Introdução: O uso indevido de drogas, abuso e dependência são reconhecidos como um grande problema de saúde pública. De acordo com o levantamento anual do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) de 2009/2010, entre 149 e 272 milhões de pessoas (3,3 a 6,1% da população mundial entre 15 e 64 anos) fez uso de drogas ilícitas pelo menos uma vez durante a vida. A identificação de ferramentas de predição ao uso de substâncias de abuso tem recebido atenção frequente da comunidade científica e um dos temas explorados é a influência de traços de personalidade sobre o uso de drogas. As relações entre traços de personalidade, uso, abuso e dependência de drogas tem sido bem documentadas. Traços de personalidade que mais caracterizam os usuários de drogas são provavelmente a busca por novidades e a busca por sensações. No entanto, estas relações não estão bem estudadas em uma amostra grande, da população geral, e de acordo com a gravidade do padrão de uso. **Objetivos:** Os objetivos deste estudo foram analisar a influência de traços de personalidade (temperamento e caráter) sobre os padrões de uso de álcool, maconha, benzodiazepínicos, cocaína e alucinógenos, usando a versão brasileira do Inventário de Temperamento e Caráter Revisado (TCI-R) em uma amostra representativa da população geral. Além disso, verificou-se o perfil de temperamento e caráter associados com diferentes drogas de escolha. **Métodos:** Uma amostra de 8.646 indivíduos (24,7% homens) foi analisada por questionários (ASSIST E TCI-R) respondidos através do site www.temperamento.com.br. Os dados foram analisados por análise multivariada de covariância (MANCOVA), com drogas, idade, sexo e uso concomitante de outras drogas como covariáveis. **Resultados:** Busca por novidades foi a dimensão de temperamento mais relacionada com o envolvimento com álcool, maconha e cocaína. Houve uma associação positiva significativa entre evitação de danos e o uso de benzodiazepínicos. Os escores de persistência foram menores em dependentes de maconha, benzodiazepínicos e cocaína comparados a uma população não usuária. A dimensão de caráter auto-direcionamento foi significativamente menor em dependentes de álcool, maconha, benzodiazepínicos e cocaína. **Conclusões:** Corroborando outros estudos, busca por novidades foi a dimensão mais fortemente relacionada com a intensidade do uso de drogas, seguido por auto-direcionamento. Cabe notar que o presente estudo difere notadamente dos anteriores pelo tamanho da amostra utilizada, além de ser o primeiro estudo neste campo feito com coleta de dados através da internet. Uma vez que traços de personalidade possuem correlatos neuroquímicos, a associação destes com dependência química requer mais estudos, já que podem identificar alvos farmacológicos relevantes para a terapia adequada aos traços de personalidade individuais. Os estudos da associação entre personalidade e dependência química podem ser úteis para definir intervenção psicológica e/ou psiquiátrica, e desenvolvimento de estratégias preventivas em saúde pública.

ABSTRACT

Introduction: Patterns of drug misuse, abuse and addiction are recognized as a large public health problem. According to the United Nations Office of Drug and Crime (UNODC) census of 2009/2010, between 149 and 272 million people (3.3 to 6.1% of the world population aged 15-64) made use of illicit drugs at least once during their lifetime. Identifying prediction tools for drug-related problems has received frequent attention from the scientific community and one of the subjects that had been explored is the influence of personality traits in addiction disorders. The relations between personality traits, drugs use and misuse has been well documented. Personality traits that more characterize drug users are novelty-seeking (NS) and sensation seeking. However these relations are not well studied in a sample of the general population and according to the severity of use. **Aims:** The aims of this study were to analyze the influence of personality traits (temperament and character) in the patterns of cannabis, alcohol, benzodiazepines, cocaine and hallucinogens use, using the Brazilian Portuguese version of TCI-R in a representative sample of the general population. Additionally, we verified the temperament and character profiles that were associated with different drugs of choice. **Methods:** A sample of 8646 subjects (24.7% men) was analyzed and the questionnaires were responded (ASSIST and TCI-R) through the site www.temperamento.com.br. Data were analyzed with multivariate analysis of covariance (MANCOVA) with age, gender and concomitant drugs use as covariates. **Results:** Novelty-seeking was the temperament dimension most related to the involvement with alcohol, marijuana and cocaine. There was a significant positive association between harm avoidance and benzodiazepine use. Persistence was lower in marijuana, benzodiazepine and cocaine dependent subjects. Self-Directedness was reduced in dependents of alcohol, marijuana, benzodiazepines and cocaine. No strong relationships were found between other temperament or character dimensions and severity of use regarding the drugs studied. **Conclusions:** Corroborating with other studies, novelty-seeking was the temperament dimension most strongly related to the intensity of alcohol, marijuana and cocaine use followed by self-directedness. It is noteworthy that the present work differs notably from earlier studies for the large sample used and for being the first web-based study on this field. Since personality traits have neurochemical correlates, its associations with drug addiction need more studies since it may indentify relevant pharmacological targets for addiction therapy proper for individual personality traits. The associations between personality and drug addiction may be useful for define psychological/psychiatric intervention and develop preventive strategies in public health.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASSIST - Alcohol and Drugs Use Screening Test

AD - Auto-direcionamento

AT - Auto-transcendência

BDZ – Benzodiazepínicos

BN - Busca por novidades

CO – Cooperatividade

COMT – Catecol-O-metil-Transferase

DR - Dependência de recompensa

ED - Evitação de danos

GABA - Ácido gama-amino-butírico

MAOA - Monoamino-oxidase A

PS – Persistência

TCI-R - Inventário de Temperamento e Caráter Revisado

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime

5-HT - 5-hidróxi-triptamina

1 INTRODUÇÃO

1.1 Personalidade e seus substratos neurais

1.1.1 Personalidade, temperamento e caráter

Traços de personalidade podem ser descritos como um número limitado de dimensões psicobiológicas que influenciam comportamento, humor e padrões cognitivos de forma relativamente estável ao longo da vida (Mathews, Deary and Whiteman, 2003). Na década de 60 Mischel (1968) concluiu sobre a estabilidade de longo prazo dos traços de personalidade e sua importância como aspecto crítico para prever comportamentos futuros. Atualmente, argumenta-se que os traços de personalidade possam ser vistos como substratos para comportamentos patológicos tendo em vista que são, em parte, genotipicamente determinados (Broady, 1994).

Ao longo dos anos, vários modelos têm sido descritos para explicar traços de personalidade como, por exemplo, o temperamento. O conceito de temperamento possui como base importante a proposta de Galeno e Hipócrates (século IV-V AC) que se fundamentava na dominância de líquidos ou humores de origem biológica. Partindo deste ponto de vista, foram propostos naquela época os temperamentos melancólico, sanguíneo, fleumático e colérico. Modelos mais atuais de temperamento foram sugeridos, como a proposta dos temperamentos afetivos alicerçada nas noções de Kraepelin (1921) e a de Kretschmer (1936) sobre a predisposição. Mais tarde, foi proposto o modelo psicobiológico de temperamento por Cloninger e colaboradores (1993).

Em 1993 Cloninger e colaboradores elaboraram o chamado modelo psicobiológico da personalidade, onde a personalidade é dividida em quatro dimensões de temperamento (a parte herdada da personalidade e relativamente estável ao longo da vida) e três dimensões de caráter (componentes da personalidade que interagem com o ambiente e são mais instáveis ao longo da vida). No modelo de Cloninger foram contempladas tanto as condições normais da personalidade quanto as condições de cunho patológico. A força principal do modelo de Cloninger é que cada dimensão do temperamento foi identificada e caracterizada como relativamente “pura”, relacionadas às emoções básicas, e interpretadas como medo (evitação de dano [ED]), raiva (busca por novidades [BN]), apego (dependência de recompensa [DR]) e ambição ou determinação (persistência [PS]). As dimensões de caráter foram interpretadas no contexto de como o indivíduo se identifica como um ser autônomo (auto-direcionamento [AD]), parte integrante de uma sociedade (cooperatividade [CO]) ou do universo como um todo (auto-transcendência [AT]) (Cloninger et al., 1993). De acordo com Cloninger, o pessimismo, medo do incerto, timidez e baixa energia ou fadiga estão relacionados à esquiva ao dano, e associados a alto medo. Já a baixa esquiva ao dano, ou baixo medo, estaria relacionada ao otimismo, confiança e extroversão. A alta evitação de dano e a busca por novidades são características análogas aos temperamentos melancólico e colérico de Hipócrates, respectivamente (Svrakic e Cloninger, 2005).

Outro modelo recente é o de Akiskal (2005). Este modelo é baseado no conceito de predisposição de humor. Hipertímico, ciclotímico, irritável e depressivo foram os principais tipos sugeridos originalmente por Kraepelin, e mais recentemente o temperamento ansioso foi acrescentado por Akiskal (Akiskal, 2005). O temperamento ansioso exhibe sobreposições

de características com o ciclotímico e o depressivo, assim como o irritável que possui sobreposições com o hipertímico e o ciclotímico.

Mais recentemente foi proposto por Lara e colaboradores (2006) um modelo onde o temperamento emocional opera como um sistema no qual componentes como ativação (raiva/vontade), inibição (medo), controle e sensibilidade influenciam o humor, o comportamento, o pensamento e a personalidade. Desta forma, são formados 11 tipos de temperamento afetivo (depressivo, ansioso, ciclotímico, disfórico, apático, eutímico, irritável, instável, desinibido, hipertímico e obsessivo) conforme a combinação dos fatores de inibição e ativação; a dimensão controle regula ativação/inibição e monitora o ambiente, enquanto a dimensão sensibilidade determina como o indivíduo reage ao ambiente (Lara, 2006) (Figura 1). A eutimia resultaria da combinação de traços moderados de vontade/raiva e medo, de forma que a ativação se expressa mais através da vontade do que da raiva (Lara, 2006; Lara e Akiskal, 2006) (Figura 2).

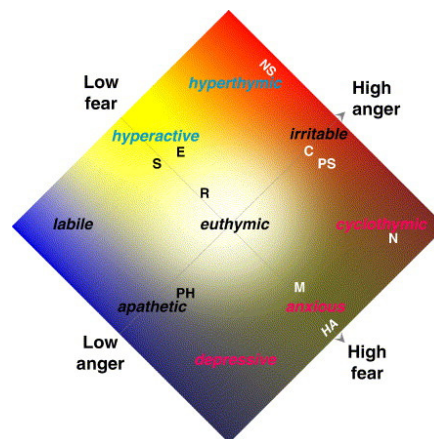


Figura 1. Modelo bidimensional de medo e raiva e temperamentos afetivos. A estrutura ortogonal deste modelo é descrita como as diagonais de medo (para baixo, de cor branca para cima cinza escuro) e raiva (de azul para amarelo e vermelho). Temperamentos afetivos são mostrados de acordo com Akiskal (Hipertímico, ciclotímico, irritável, depressivo, ansioso), complementado com

novos tipos (hiperativo, lábil e apático), bem como eufímico. Cloninger's (NS - procura de novidades e HA - evitação de danos), Hipócrates (S - otimista, C - colérico, M - melancólico e PH - fleumático) e Eysenck's (E - extravversão, N - neuroticismo e PS - psicoticismo) também são mostrados (ilustração de Lara, 2006)

De acordo com este modelo, o temperamento também pode ter relações com psicopatologias. Em conjunto, níveis diferentes de medo e raiva/vontade parecem predizer grande parte dos quadros de humor, tanto os patológicos quanto aqueles que não afetam a qualidade de vida do indivíduo (Lara et al., 2006; Lara e Akiskal, 2006). O temperamento hipertímico e o ciclotímico, e provavelmente o irritável, são preditores para o transtorno bipolar. A união de baixo medo e baixa vontade/raiva (correspondente ao temperamento instável) pode configurar uma predisposição para o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A proposta de que temperamentos diferentes correspondam à predisposição a diferentes transtornos faz sentido à luz da neurobiologia, já que temperamentos tem uma base neuroanatômica e neuroquímica, discutidos a seguir.

1.1.2 Substratos neuroanatômicos dos traços de personalidade

Existem estruturas encefálicas que vêm sendo relacionadas com comportamentos associados a diferentes traços de personalidade. A amígdala, por exemplo, tem sido descrita como parte importante do substrato neurobiológico na detecção do medo e na percepção de saliência a um dado estímulo (Merali et al., 2003, Pezawas et al., 2005). A amígdala é uma estrutura límbica, subcortical, bilateral, localizada em planos profundos abaixo dos lobos temporais, composta por vários sub-componentes ou núcleos. Davis (1998) propôs um sistema de ativação do medo por sinais específicos onde o núcleo central da amígdala seria

um dos componentes mais importantes. No contexto de personalidade e temperamento, estudos têm relacionado esta estrutura principalmente com “evitação de danos”. Baeken et al (2010) observaram diferenças na atividade da amígdala de acordo com o aumento dos escores de ED em humanos. Além da atividade e resposta da amígdala diferirem de acordo com escores de ED, aparentemente o volume desta estrutura também pode variar de acordo com esta dimensão de temperamento (Lidaka et al., 2006).

A atividade desta estrutura está também relacionada com sintomas de ansiedade, o que por sua vez é comumente visto em indivíduos com altos escores de ED. Através de um estudo de coorte, Nyiman e colaboradores (2011) observaram forte correlação entre ED e sintomas de ansiedade numa amostra de 4773 indivíduos. Através de ressonância magnética, observa-se que indivíduos pouco ansiosos têm menor atividade na amígdala após apresentação a estímulos ameaçadores quando comparados a indivíduos ansiosos (Most et al., 2006). Reforçando o papel da amígdala sobre comportamentos de caráter inibitório, Johansson e Hansen (2002) observaram diminuição de ED em ratos após a lesão da amígdala.

Sabe-se que o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico desempenha um papel importante no comportamento condicionado por recompensa, bem como em seu processamento neural. O sistema é composto basicamente por neurônios dopaminérgicos projetados da área tegmental ventral para estruturas como o núcleo acumbens, córtex pré-frontal e outras regiões telencefálicas (Krueger and Tackett, 2006). Berridge e Robinson (1998) propuseram os neurônios dopaminérgicos do sistema mesolímbico como essenciais para o componente motivacional da recompensa, mas não para o valor hedônico associado à recompensa. Estas estruturas parecem relacionar-se melhor com a dimensão de temperamento BN, e tem sido sugerido que diferenças na atividade mesolímbica

dopaminérgica entre indivíduos estejam associadas a diferentes respostas a situações/estímulos novos. Krebs e colaboradores (2009) verificaram correlação positiva entre os escores de BN e a atividade da área tegmental ventral em humanos através de ressonância magnética. Em modelo animal, linhagens de ratos que expressam mais BN apresentam maior atividade dopaminérgica nestas estruturas do que animais que expressam menos esta característica (Moreno et al., 2010).

Outra estrutura componente deste sistema, o córtex pré-frontal, parece ter o seu padrão de atividade diferenciada de acordo com os escores de BN. Entende-se esta estrutura como central em processos de tomada de decisão e planejamento, sendo a estrutura mais desenvolvida em primatas e provavelmente responsável pela diversidade e flexibilidade de estratégias exercida por seres humanos (Krueger and Tackett, 2006). Evidências indicam que indivíduos com maior BN tendem a ter atividade pré-frontal cortical aumentada em reação a apresentação de estímulos relacionados à emoção em comparação a indivíduos com menor BN (Berpohl et al., 2008). A força de conectividade (verificada através da avaliação da densidade axonal da região, mielinização e formação geométrica das fibras) entre neurônios do núcleo acumbens parecem prever diferenças individuais na dimensão BN e os tratos entre o córtex pré-frontal e núcleo acumbens na dimensão DR (Cohen et al., 2009).

1.1.3 Substratos neuroquímicos dos traços de personalidade

Os níveis basais de neurotransmissores, variáveis entre diferentes indivíduos parecem influenciar traços de personalidade. Sensações análogas ao medo como ED sofreriam influência principal dos sistemas gabaérgico e serotoninérgico, e de maneira mais

fraca também do sistema glutamatérgico. Um estudo clínico verificou correlação negativa entre tónus gabaérgico e a dimensão extroversão (Costa e MCrae., 1992), indicando que este neurotransmissor pode desempenhar papel importante nos traços relacionados à ED (Goto et al., 2010). Corroborando estes resultados, outro estudo mostra associação positiva entre ED e níveis de ácido gama-amino-butírico (GABA) em estruturas como o córtex cingulado (Kim et al., 2009) e associação negativa com os níveis de glutamato. Weijers e colaboradores (2001) verificaram correlação negativa entre ED e transmissão serotoninérgica em humanos (Weijers et al., 2001).

Já a busca por novidades parece estar mais relacionada à dopamina (Svrakic e Cloninger, 2005) em humanos, sendo a atividade dopaminérgica de extrema importância para a geração de estímulos recompensatórios por uso de drogas, sexo e alimentos (Nestler, 2005). Verifica-se uma correlação positiva entre o escores de BN e a disponibilidade de receptores dopaminérgicos do tipo D2/3 no estriado em humanos (Huang et al., 2010) indicando que o sistema dopaminérgico pode contribuir com a expressão deste traço de personalidade. Além disto, em um modelo animal os camundongos transgênicos nocaute para o receptor D₄ parecem ter o comportamento de BN reduzido, sendo menos responsivos a tarefas de abordagem/evitação (Dulawa et al., 1999). Fatores neurotróficos podem também estar envolvidos na medida em que se verifica associação positiva entre níveis plasmáticos de fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e extraversão, um traço análogo à BN. O mesmo estudo verificou que os níveis de BDNF estão diminuídos em pacientes mais introvertidos (Terracciano et al., 2010).

1.1.4 Bases moleculares dos traços de personalidade

Alguns polimorfismos genéticos vêm sendo associados a dimensões de temperamento. Variantes genéticas relacionadas à enzima triptofano hidroxilase 2, responsável pela regulação da síntese de serotonina, foram positivamente relacionadas a escores de ED em um estudo com 756 indivíduos (Gutknecht et al., 2007). Além disto, polimorfismos no gene do receptor de serotonina 5HT_{2A} podem estar associados à dimensão BN (Salo et al., 2010; Heck et al., 2009).

Considerando-se o sistema dopaminérgico, polimorfismos nos genes dos receptores de dopamina do tipo D₂ e D₄ têm sido associados à BN em humanos (Bowirrat e Oscar-Berman, 2005; Savitz e Ramesar, 2004). Além disto, existem várias evidências da associação entre polimorfismos no gene da enzima catecol-O-metil-transferase (COMT), BN (Li et al., 2011; Nemoda et al., 2011; Demetrovicks et al., 2010; Salo et al., 2010), ED (Hashimoto et al., 2007; Yu et al., 2005) e a dimensão DR (Calati et al., 2011). Ainda, variantes do gene da enzima monoamino-oxidase A (MAOA) também parecem estar associados à dimensão BN. Lee e colaboradores (2007) verificaram associação positiva entre BN e um polimorfismo no gene da MAOA em 245 mulheres. O transportador de noradrenalina também pode estar envolvido com diferenças nos traços de personalidade na medida em que parece também estar associado à BN em humanos (Lee et al., 2007).

Variantes genéticas têm sido particularmente relacionadas ao uso de drogas (Jugurnauth et al., 2011; Gao et al., 2011; Karpiak et al., 2011; Watanabe et al., 2011), que por sua vez parece ser fortemente influenciado pela dimensão BN. Logo, se observa uma relação forte entre traços de personalidade, correlatos neuroquímicos e genéticos dos mesmos e a dependência de substâncias.

1.2 Drogadição

1.2.1 Bases neurobiológicas da drogadição

A drogadição é reconhecida internacionalmente como um grande e complexo problema de saúde pública. Este transtorno é caracterizado como uma doença crônica recorrente definida por duas características principais: compulsão para usar determinada droga e perda do controle sobre o uso da mesma (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1992).

De acordo com o último levantamento da Organização das Nações Unidas (ONU) sobre o uso de drogas no período 2010/2011, entre 149 e 272 milhões de pessoas (3.3% a 6.1% da população mundial de idade entre 15 e 61 anos) fizeram o uso de substâncias ilícitas pelo menos uma vez na vida (UNODC, 2011). De acordo com o mesmo levantamento, o uso de *Cannabis sps* é o mais prevalente (125 a 203 milhões), enquanto o de anfetaminas figura na segunda colocação, seguidos pelo uso de cocaína e opióides.

As drogas de abuso possuem diferentes mecanismos de ação, que no entanto parecem convergir em vias neurais de recompensa produzindo efeitos na função celular quando administradas aguda ou cronicamente. A via mais estudada tem sido a via mesolímbica dopaminérgica. Esta via, que projeta neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral até o núcleo acumbens é um dos mais importantes substratos para a geração de estímulos recompensatórios provocado por drogas de abuso (Nestler, 2005). Cada droga, apesar de mecanismo de ação distintos, parece acabar levando diretamente ou indiretamente ao aumento da transmissão dopaminérgica nesta via. Algumas drogas de

abuso, como maconha e opióides, parecem modular outros sistemas que de certa forma estão interligados à via mesolímbica. Isto pode ser verificado na medida em que animais geneticamente manipulados para não expressarem receptores opióides e canabinóides têm o efeito das drogas nestas vias atenuados (Koob and LeMoal, 2001; Howlett et al., 2004). Estudos mais recentes tem revelado a importância de outras estruturas no processo de drogadição, entre elas, as relevantes para processos de formação de memória emocional relacionada ao uso de drogas de abuso, tais como o hipocampo e a amígdala (Volkow et al, 2007; Wise, 2004; Belujon e Grace., 2011).

Substâncias de abuso alteram a transmissão dopaminérgica na via mesolímbica e, portanto, seu uso crônico promove adaptações na função dopaminérgica. A exposição crônica a várias drogas de abuso parece prejudicar a transmissão no sistema mesolímbico dopaminérgico, o que pode ser visto como uma regulação homeostática provocada pela administração repetida destas substâncias (como por exemplo, a tolerância). Após a administração crônica de drogas de abuso os níveis basais de dopamina diminuem, tornando os estímulos recompensatórios menos efetivos, e estas mudanças podem contribuir com a geração de sintomas emocionais negativos normalmente observados na abstinência por drogas (Nestler, 2005). Ao mesmo tempo a exposição prolongada a substâncias de abuso pode aumentar a sensibilidade do sistema dopaminérgico com o aumento da transmissão de dopamina em resposta a pistas associadas às drogas (Wise, 2004; Everitt e Wolf, 2002; Kalivas, 2004), o que pode explicar o forte desejo/compulsão pelas drogas (craving) no ciclo da adição.

Um dos fatores que provocam a alteração na transmissão dopaminérgica em usuários de drogas é a regulação da expressão de receptores dopaminérgicos. Em estudos por imagem com abusadores de metanfetamina, Wang e colaboradores (2011) verificaram

diminuição de receptores tipo D₂ no estriado dorsal (estrutura envolvida com a formação do hábito). Curiosamente estes indivíduos também demonstraram uma probabilidade maior de recaírem quando submetidos à abstinência, de forma inversamente proporcional ao número de receptores no estriado (Wang et al, 2011). Em camundongos, apresenta-se uma resposta neuronal aumentada mediada por receptores D₁ (excitatórios) e diminuída através de receptores D₂ (inibitórios) após administração aguda de cocaína (8mg/kg, i.p). Estes resultados sugerem que pode existir uma gradual diminuição na expressão de receptores inibitórios durante o início do ciclo do uso de drogas, fazendo com que o indivíduo fique mais suscetível à recompensa (Luo et al., 2011).

O estresse também é considerado um fator importante nos episódios de recaída mediada por sintomas emocionais negativos na abstinência de drogas (Loqrip et al., 2011; Kosten, 2011). Propõe-se que a exposição crônica a substâncias de abuso podem também levar a alterações nos níveis de fator liberador de corticotrofina (FLC) bem como na expressão do gene de receptores de corticotrofina, sendo observadas alterações durante a abstinência de drogas em animais e humanos. Em roedores, Ingaljnesi e colaboradores (2011) verificaram a extinção de abstinência em animais geneticamente modificados para não expressarem receptores de corticotrofina CRF₂. Em humanos, a exposição ao estresse parece aumentar a reatividade do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, aumentando níveis plasmáticos de cortisol e hormônio adreno-corticotrófico (ACTH), induzindo forte desejo por fumar cigarro (McKee et al., 2011).

A identificação desses substratos neurobiológicos da drogadição subsidia os vários modelos que surgiram ao longo do tempo, como se segue.

1.2.2 Modelo alostático

Homeostase refere-se ao conjunto de mecanismos que mantém a estabilidade de um sistema fisiológico, mantendo em níveis adequados os parâmetros internos de um organismo e assim promovendo a sobrevivência do mesmo (Bernard, 1865). Ao contrário da homeostase, no estado de alostásia (Figura 2) propõe-se que organismo se mantenha fora dos níveis homeostáticos com parâmetros alterados em vários sistemas fisiológicos no intuito de adequar-se a uma demanda excessiva (Sterling e Eyer, 1988). Este modelo de alostasia envolve não apenas mecanismos de retroalimentação de um micro ambiente, mas também de uma estrutura inteira sendo um processo assim, mais complexo do que a homeostase. Quando a demanda na regulação se torna intensa (como por exemplo, na via mesolímbica), o encéfalo se adapta a esta condição alterando seu estado neuroquímico. A mudança nos níveis de neuropeptídeos ou neurotransmissores é a nova base fisiológica para que o sistema continue sob alta demanda e, ao mesmo tempo, atinja um novo nível de ajuste diferente do homeostático (Sterling e Eyer, 1988, Figura 2).

No contexto da drogadição, sugere-se que a constante ingestão da droga altere os pontos de ajuste do sistema de recompensa. Os efeitos agudos da administração inicial de drogas de abuso podem ativar mecanismos contra-adaptativos como dos sistemas de recompensa (dopaminérgicos e opioidérgicos) e ativação dos sistemas de estresse (noradrenérgicos e do fator liberador de corticotrofina) (Koob e Le Moal, 2001). Um modelo muito usado para exemplificar estes fenômenos contra-adaptativos na esfera emocional é a teoria dos processos oponentes (Solomon e Corbit, 1974), no qual a contra-adaptação pode ser definida como a geração de processos opostos aos efeitos hedônicos ou aos estímulos provocados pelas substâncias de abuso (Figura 3).

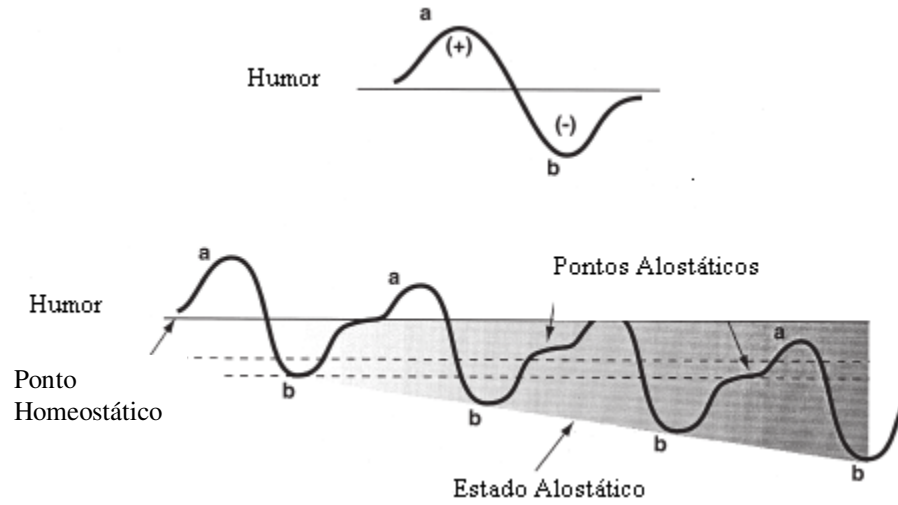


Figura 2. Modelo alostático de Sterling e Eyer (1988) (adaptado de Koob e Le Moal, 2001)

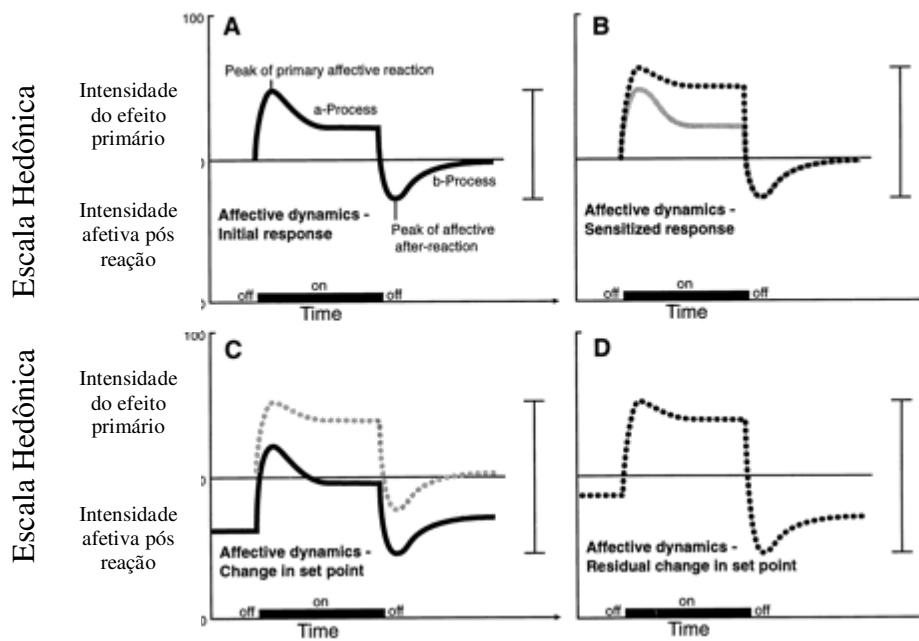


Figura 3. Teoria dos processos oponentes de Solomon e Corbit (adaptado de Koob e LeMoal, 2001)

1.3 Personalidade e uso de drogas

1.3.1 Relação entre personalidade e drogadição

Como uma das estratégias de combate e manejo deste importante e prevalente problema, ferramentas científicas apropriadas vêm sendo estudadas como preditoras do uso de drogas por indivíduos (Haraguchi et al., 2009; Loth et al., 2011). Dentre os instrumentos explorados para este objetivo, a influência de traços de personalidade sobre o uso, abuso e dependência de drogas tem sido estudada (Verheul e Van den Brink, 2005; Zilberman et al., 2003, Creemers et al., 2010). Os traços de personalidade mais notados neste tipo de comportamento são busca por novidades (Cloninger et al., 1993) e busca por sensações (Zuckermann, 1974). Estes traços têm sido observados em usuários de cocaína (Chakroun et al., 2010; Ball et al., 1994), álcool (Cloninger, 1987; Khan et al., 2005; Alnutt et al., 2008), heroína (Vukov et al., 1995; Le Bon et al., 2004), tabaco (Masse and Tremblay, 1997), bebidas a base de cola, chás mas não café (Lara et al., 2011). Ambos os traços de personalidade possuem construtos semelhantes, são mais expressos em indivíduos usuários do que em não usuários e parecem estar envolvidos com sensações complexas frente a experiências novas.

Alguns estudos clínicos têm observado relações entre traços de personalidade e dependência de substâncias de abuso utilizando o modelo psicobiológico de Cloninger (Le Bon et al., 2004; Basiaux et al., 2001; Evren et al., 2007; Alnutt et al., 2008). Alnutt e colaboradores (2008) estudando uma amostra de 1322 prisioneiros verificaram altos escores de BN e ED em poliusuários de drogas em relação a não usuários. Já as dimensões AD, DR e CO foram significativamente menores em usuários de drogas. Escores significativamente

maiores de BN e ED em dependentes de álcool e heroína do que o grupo de não usuários também já foi documentado (Le Bon et al., 2004). A dimensão BN também parece estar associada ao consumo precoce de drogas como o etanol (Basiaux et al., 2001).

Além disto, traços de personalidade parecem também estar associados aos sintomas de abstinência por drogas tais como o tabaco. De acordo com Leventhal e colaboradores (2007) os sintomas de abstinência ao tabaco parecem estar associados positivamente a escores de BN e ED em indivíduos tabagistas, usando o modelo de temperamento de Cloninger (Leventhal et al., 2007). Em modelo animal, verifica-se que ratos que expressam alta busca por novidades parecem ser mais sensíveis à administração de drogas como estimulantes (Corda et al., 2005), o que sugere que indivíduos com diferentes traços de personalidade possam ter respostas neurofarmacológicas distintas com uso de substâncias psicotrópicas.

Uma melhor compreensão das relações entre traços de personalidade e o uso de drogas de abuso pode propiciar uma importante ferramenta de predição ao uso e abuso de substâncias psicoativas, bem como contribuir com o aprimoramento de formas de tratamento (farmacológico ou não) para este perfil de conduta.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar relações entre traços de personalidade, como o temperamento e o caráter, em usuários de substâncias de abuso numa população geral.

2.2 Objetivos Específicos

- 1) Analisar o perfil de temperamento e caráter de indivíduos usuários de álcool, maconha, benzodiazepínicos, cocaína e alucinógenos em uma amostra representativa da população geral
- 2) Verificar associações de traços de personalidade com padrões de uso (uso ocasional, abuso e dependência) de álcool, maconha, benzodiazepínicos, cocaína e alucinógenos
- 3) Analisar possíveis associações de traços de personalidade com diferentes “drogas de identidade”

3 CAPÍTULO I

3.1 Temperament and character trait profile of drug users: results from a large web-based survey in brazil

Artigo a ser submetido ao periódico *Addiction*

**TEMPERAMENT AND CHARACTER TRAIT PROFILE OF DRUG USERS:
RESULTS FROM A LARGE WEB-BASED SURVEY IN BRAZIL**

Ricardo S. Junior^{1,2}, Gustavo L. Ottoni³, Hudson W. De Carvalho⁴, Elaine. Elisabetsky^{1,2},
Diogo R. Lara⁵

¹Departamento de Farmacologia, ²Programa de Pós-Graduação em Neurociências,
³Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁴Departamento de Psiquiatria, Universidade de Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁵Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto
Alegre, Brazil

Corresponding author:

Diogo R. Lara, Faculdade de Biociências – PUCRS, Av. Ipiranga, 6681 – Pd12A,
90619-900 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone +55 51 81219187, Fax +55 51 33203612, drlara@pucrs.br

ABSTRACT

Aims: The influence of personality in drugs use and misuse has been well documented, but it is not clear how they are according to severity of use (occasional, abuse and dependence) and for specific type of drugs. **Design, Settings and Participants:** Data were analyzed with multivariate analysis of covariance with age, gender and concomitant drugs use as covariates in a sample of 8646 subjects (24.7% men) collected through an anonymous web-survey. **Measurements:** We evaluated drugs use, abuse and dependence with the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test and its association with the Temperament and Character Inventory revised version. **Findings:** NS was the temperament dimension most related to increased involvement with alcohol, marijuana and cocaine. There was a significant association between harm avoidance and benzodiazepine use. Persistence was lower in marijuana, benzodiazepine and cocaine dependent subjects, and in hallucinogen abusers. Self-Directedness (SD) was reduced in dependents of all drug classes. No strong relationships were found between other temperament or character dimensions and severity of drug use. **Conclusions:** NS is the most related dimension in proportion to the severity of drug involvement whereas SD was only reduced in dependent subjects. Harm avoidance was specifically associated with increased benzodiazepine use. These observations can be useful in preventive and treatment strategies for substance use disorders.

Keywords: personality traits, addiction, drugs use, websurvey

1. INTRODUCTION

Personality and temperament traits are psychobiological-dispositional dimensions that influence behavior, mood and cognitive patterns in relatively stable and consistent ways [1,2]. These traits are considered to be central constructs in the understanding of normal and pathological individual differences and general adaptation [3,4]. A major theme in field has been the associations of personality and temperament traits in psychoactive substance use, abuse and addiction [5,6,7]

Associations of personality and temperament traits with patterns of drug harmful use have been well documented [5,6,8]. In general terms, traits related to appetitive activation and unconstrained behavioral tendencies have been identified to be the ones that best characterize the personality profile of substance harmful use and general externalizing problems [9,10,11,12]. Among the constellation of traits related to appetitive and unconstrained dispositions, two have gained particular attention in the literature: novelty-seeking (NS)[8] and sensation-seeking (SS)[13]. Both have been considered major personality variables related to alcohol and drug consumption [14,15] for empirical and conceptual reasons. Higher scores in these traits have been reported in users of cocaine [16,17], alcohol [8,18,19], heroin [20,21], tobacco [22], and even cola drinks, except for coffee [23]. The biological underpinnings related to drug seeking behavior [24], externalizing tendencies [25], novelty-seeking [26], and sensation-seeking [13] are highly overlapping and generally associated with mesolimbic dopamine system.

Other personality and temperament traits associated with various health risk behaviors, including substance harmful use, are: low levels of harm avoidance, low traditionalism, low persistency, and control; and high levels of alienation, aggression and

irritability [9]. Nevertheless, some particularities may arise depending on the type of substance. Spalleta et al (2007) found that higher scores of HA, NS, and reward dependence (RD) scales and lower scores on PS and self-directness are associated with marijuana use [27]. Spalleta et al (2007) also showed that exploratory excitability scores were higher in occasional users and abusers than in never users and occasional users, abusers and dependent individuals scored significantly higher than never users in regard to impulsiveness, extravagance and disorderliness [27]. Cloninger (1987) proposes that alcoholics type 1, characterized by more anxiety-related traits, such as lower NS and higher HA, while alcoholics type 2 – characterized by binge drinking – show the opposite pattern [8].

Nevertheless, methodological limitations are systematically present in this field of investigation. Most studies associating personality and temperament traits with substance harmful use have been conducted in a case-control framework, focusing on the associations of specific traits (mostly novelty-seeking and sensation-seeking) with heavy use of a single drug, so that personality/temperament trait profile related to drug type, drug experimentation, occasional use and dependence are still not entirely clear. Furthermore, the identification of personality traits associated with benzodiazepine and hallucinogen use and harmful use have been poorly characterized.

The current study aim to fulfill partially these limitations by examining associations between the temperament and personality traits of Cloninger's psychobiological model of temperament and character [26] and patterns of cannabis, alcohol, benzodiazepines, cocaine, and hallucinogens use in a large community sample. Additionally, we evaluated the temperament and character profiles associated with each specific drug controlling for the use of other drugs.

Cloninger's model is considered to be a major framework for understanding individual differences in a continuum from normality to psychopathology. It comprises four temperament dimensions – harm avoidance (HA), novelty seeking (NS), reward dependence (RD) and persistence (PS) – and three character dimensions – self-directedness (SD), cooperativeness (CO) and self-transcendence (ST) that can be evaluated via the Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R).

The hypotheses that guided the execution of this study were: NS would be a general predictor substance experimentation, use, abuse and dependence; HA would be diminished in general substance abuse and dependence; ST would be higher among cannabis and hallucinogens individuals with indication of use, abuse and dependence.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Study design

This is a cross-sectional web-survey designed to assess a wide range of constructs related to personality/temperament traits, psychopathology and other and behavioral indicators. The project was named the Brazilian Internet Study on Temperament and Psychopathology (BRAINSTEP) and its detainment is available at Lara et al (2012) [28].

2.2 Participants and Procedures

Participants responded voluntarily to the internet versions of instruments adapted to Brazilian Portuguese, including the TCI-R [29] and the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) [30]. To motivate participation, our web-survey (www.temperamento.com.br) was broadcasted in national TV news and local newspapers

and personalized feedback on respondent's temperament profile was offered as the survey was completed.

Before responding to the scales and questionnaires that compose BRAINSTEPP, all participants responded an electronic informed consent to comply with the requirements of the National Health Council of Brazil (Resolution 196/1996) and the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). The current study was approved by the Institutional Review Board of Hospital São Lucas from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul and the Ethic Council of the Institute of Basic Health Sciences of Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Inclusion criteria for this study were being 18 years of age or older and younger than 80 and to respond adequately to validity checks that assessed for attention and congruency of responses. The initial sample was composed of 12,225 participants, but 3,579 failed in the validity checks; the resulting sample consisted of 8,646 participants, with 2,135 (24.7%) men with mean age 36.3 years (SD = 12.5) and 6,111 (75.3%) women with mean age of 34.7 (SD = 11.4) years. In terms of educational profile, 69 (0.8%) participants declared to have an incomplete and 59 (0.7%) a complete middle school degree, 276 (3.2%) to have an incomplete and 1450 (16.8%) a complete high school degree, 2119 (24.5%) to have incomplete and 2781 (32.2%) a complete university degree, 1757 (20.3%) to have a master and 135 (1.6%) a PhD degree.

2.3 Instruments

The Temperament and Character Inventory – Revised (TCI-R) is a self-report 240-item questionnaire (including 5 validity items) designed to assess four temperament dimensions (harm avoidance [HA], novelty seeking [NS], reward dependence [RD], persistence [PS]), and three character dimensions (self-directedness [SD], cooperativeness [CO], self-transcendence [ST]). Each dimension is composed of 3 to 5 facets corresponding to 5-10 questions with a 7-point likert scale. The Brazilian Portuguese version of the TCI-R has been previously validated [29] and internal consistency reliability of the TCI-R in our website showed very good indicators as evidenced by Cronbach's alphas > 0.80 for all scales [28].

The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) consists of a questionnaire designed to evaluate the use of psychoactive substances (alcohol, tobacco, cocaine, marijuana, stimulants, sedatives, inhalants, hallucinogens and opiates) in terms of frequency (in life and during the last three months), drug-use related problems (financial, social, legal and health issues), concern of others regarding the individual's pattern of use, unsuccessful attempts to stop or reduce drug use, craving patterns, and use of injectable drugs. Question 1 evaluates experimentation of each drug. Then scores 0-4 are attributed to questions 2 to 5, while for questions 6 and 7 scores range from 0 to 2. The highest possible score is 20, where 0-3 is indicative of occasional use, 4-15 is suggestive of abuse, and scores higher than 16 are suggestive of addiction.

2.4 Statistical Analysis

Sex related differences in the choice of drug type were assessed using t-tests for independent samples based on ASSIST total scores for each drug. Age differences for each category of drug use were assessed using univariate analysis of variance (one-way ANOVA). Associations between temperament and character traits and patterns of substance use were analyzed with multivariate analysis of covariance (MANCOVA) using *Bonferroni's* adjustment test (95% confidence intervals) and controlling for age, sex and ASSIST scores for the other drugs of abuse.

3. RESULTS

3.1 Sex and age effects

As shown in Table 1, according to total scores of ASSIST, men more often use, abuse and become dependent of alcohol ($T = 15.6$, $p < 0.01$), marijuana ($T = 9.13$, $p < 0.01$), cocaine, ($T = 10.16$, $p < 0.01$), and hallucinogens ($T = 6.68$, $p < 0.01$). In contrast, women's scores on benzodiazepine use were significantly higher than men's ($T = 3.68$, $p < 0.01$). Regarding age, marijuana and cocaine users were younger compared to non-users ($F_{3, 8645} = 35.1$, $F_{3, 8645} = 11.3$ $p < 0.001$ respectively, Table 1) and benzodiazepine users were older ($F_{3, 8645} = 85.5$, $p < 0.01$) than those who never users. Since associations of patterns of drug use with personality traits were generally similar for men and women, the data are shown for the whole sample.

3.2 Associations between Temperament, character and patterns of drugs use

Alcohol (Figure 1): Occasional users and abusers presented lower HA scores compared to never users and dependent subjects. NS scores were significantly different among all

patterns of use (Figure 1A). The higher the alcohol consumption, the higher the NS score. Analysis of NS facets showed that alcohol abusers and dependents showed higher impulsiveness, extravagance and disorderliness scores than never users, but no difference in exploratory excitability (Figure 6A). Alcohol abusers were more reward dependent than never and occasional users (Figure 1A). SD and CO were only significantly reduced in those with alcohol dependence (Figure 1B). P and ST were not different between groups.

Marijuana (Figure 2): Occasional users and abusers scored significantly lower for HA than never users. NS scores were significantly higher in marijuana users, abusers and dependents when compared to never users (Figure 2A). Regarding the facets of NS, exploratory excitability scores were higher in occasional users and abusers than in never users (Figure 6B). Also, occasional users, abusers and dependent individuals scored significantly higher than never users in impulsiveness, extravagance and disorderliness (Figure 6B). Occasional users and dependents had higher RD scores compared to never users, whereas dependent individuals scored significantly lower for PS compared to never users and occasional users. SD was significantly lower for dependents compared to all other groups (Figure 2B). ST was slightly lower in occasional users than never users.

Benzodiazepines (BDZ) (Figure 3): HA scores increased with higher benzodiazepine use, with significant differences between all groups. NS scores were significantly higher for benzodiazepine occasional users, abusers and dependents when compared to never users. Occasional users, abusers and dependents significantly differed from never users in the NS facets exploratory excitability, impulsiveness and extravagance (Figure 6C). Regarding disorderliness, only abusers and dependent individuals scored significantly higher than

never users. (Figure 6C). PS scores were significantly lower in benzodiazepine dependents. As shown in Figure 3B, SD decreased with higher use of benzodiazepines, with significant differences between all groups except between occasional users and abusers. Regarding CO, lower scores were observed in occasional users, abusers and dependents compared with never users, and in dependents compared to occasional users. Benzodiazepine dependents were significantly more self-transcendent compared to all other groups.

Cocaine (Figure 4): NS scores increased with higher use of cocaine, with significant difference between all groups, except between abusers and dependents. Impulsiveness and disorderliness were significantly higher in abusers and dependents while extravagance scores were significantly higher for occasional users, abusers and dependents compared to never users (Figure 6D). Dependents had significantly lower scores of PS than never and occasional users. As shown in Figure 4B, cocaine abusers and dependents had lower scores of SD comparing to never users. CO scores of cocaine abusers were significantly lower than never and occasional users. HA and ST were not significantly different between groups. (verificar o nível de excitoty excitability)

Hallucinogens (Figure 5): Occasional users showed significant lower HA than never users. Hallucinogens abusers had significant lower scores of PS compared to never users. SD was significantly higher in occasional users compared to never users. ST was significantly higher in abusers compared to never users.

4. DISCUSSION

The aim of the current study was to examine the psychological profiles of substance users using Cloninger's psychobiological model of temperament and character as conceptual and empirical framework. More specifically, we examined the associations of temperament and character traits with patterns of cannabis, alcohol, benzodiazepines, cocaine, and hallucinogens use in a large community sample.

Associations of substance use patterns with sex and age revealed that men use, abuse and become more often addict than women in all assessed substances (alcohol, marijuana, cocaine, and hallucinogens), except for benzodiazepine use. These findings are in accordance with epidemiological data that shows that men are more prone to substance use disorders and general externalizing problems [31,32]. Our data also showed that people who use marijuana and cocaine tend to be younger than those who never used, which may be due to two factors: first, evidence suggests that substance use increases from generation to generation, therefore younger people tend to use more drugs [33]; second, onset of illegal substance is concentrated among young adults (age 20 years, Kessler et al., 2005) [33], nevertheless only a part of those who experimented drugs continue to use them. Benzodiazepine use displayed the opposite pattern.

Although sex had an effect in regard to type and severity of substance use, its association patterns with temperament and character traits were not significantly different. This shows that the associations between sex-drug consumption and measured traits-drug consumption are independent phenomena.

Associations between patterns of substance use and traits corroborated partially our initial hypothesis and general findings in the literature. NS was associated with general substance use at all levels of severity, with the exception of hallucinogens use that did not

reveal any significant association. HA was lower in alcohol and marijuana occasional users and abusers and in hallucinogens occasional users, but increased along with the severity of benzodiazepine use. ST was higher in hallucinogens abusers and in Benzodiazepine dependents, but not among cannabis users. Other results showed that: CO scores were reduced in alcohol dependents and in cocaine abusers; SD scores were lower among cocaine abusers and dependents, cannabis dependents and decreased along with benzodiazepine severity of use; RD was higher in cannabis occasional users and dependents; PS was lower in cocaine occasional users.

Few inconsistencies with findings from other authors are present. For example, Le Bon et al (2004) and Allnut et al (2008) found higher HA scores in alcoholic inpatients and prisoners, meanwhile alcohol dependents were not different from controls in our sample [19,21]. This contrast may be due to sampling differences, once these authors may have selected participants with higher ethanol morbidity and comorbid disorders, while our sample is derived from the general population and, therefore, more heterogeneous. Also, some studies reported that alcohol dependents tend to show higher SD scores than users of other drugs [19,34], but in our data this was not confirmed.

The current study advanced in the understanding of substance use and trait relations for in comparison to previous studies for a few methodological issues. First, to the best of our knowledge this is the first study that evaluates personality traits using TCI-R in relation to benzodiazepine patterns of use. Second, this is the largest study ever conduct examining the relationship between temperament and personality traits in relations to patterns of substance use and misuse in a community based sample. Third, the scale ASSIST used to determine the individual's involvement with the substances of abuse assesses diverse aspects (e.g., preoccupation by parents/friends drug related behavior by the subject, craving

frequencies and attempts to stop the use), similarly to DSM-IV diagnosis of abuse and dependence, rather than only the frequency of use. Given that the scale categorizes participants in three escalating degrees of drug use it allows the characterization of transitions in the spectrum from occasional users to addiction as well as comparison with never users. Fourth and most importantly, the data was collected using a web-survey design, which may be considered advantageous in comparison to traditional face-to-face survey designs for issues as delicate as substance use. Furthermore, the quality of the data collected via web-surveys is consistent with pen-paper versions of instruments, data transfer mistakes are not expected to occur, heterogeneous and large samples can be collected, and motivation by spontaneous participation is present, especially with a personalized feedback, which was the case of our system (for a complete discussion of the advantages of web-survey designs see Turner et al., 1998; Reimers, 2007; and Lara et al., in press [35,36]).

In conclusion, NS was associated with increased drug involvement from experimentation to dependence of all drugs studied, although to a lesser extent in BDZ and not significantly for hallucinogens. The profile for BDZ was clearly different from other drugs due to the relationship with higher HA and ST and lower SD. SD was only significantly affected at the level of dependence for most drugs. Finally, the associations between temperament, character and drug abuse may be useful for guiding psychological and psychiatric intervention, educational programs and public health strategies related to prevention and management of drug addiction.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from IBN-NET (# 01.06.0842-00) and PRONEX-FAPERGS and DRL receives a grant as fellow researcher from CNPq.

REFERENCES

1. Zentner, M., Bates, J.E. Child temperament: An integrative review of concepts, research programs, and measures. *E J of Develop Science*, 2, 7-37. 2008.
2. Matthews, G., Deary, I.J., and Whiteman, M.C. *Personality Traits*. Cambridge University Press. 2009.
3. Clark, L.A. Temperament as a unifying basis for personality and psychopathology. *J Abnor Psychol*, 114, 505 – 521, 2005.
4. Lara, D.R. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: I. Clinical implications. *J Affect Disord*, 94, 67-87. 2006.
5. Verheul, R., Van Den Brink, W. Causal pathways between substance use disorders and personality pathology. *Australian Psychologist*. 40, 127-36. 2005.

6. Zilbermann, M.L; Tavares, H., el-Guebaly, N. Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders. *BMC Psychiatry*. 3, 1-5. 2003.
7. Creemers, H.E., Vollebergh, A.J., Verhulst, F.C ., Huizink, A.C. Predicting life-time and regular cannabis use during adolescence; the roles of temperament and peer substance use: the TRAILS study. *Addiction*. 105, 688-704. 2010.
8. Cloninger, C.R.. Neurogenic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*. 236, 410-416. 1987.
9. Caspi, A., Begg, D., Dickson, N., Harrington, H., Langley, J., Moffitt, T. E., Silva, P. A. Personality differences predict health-risk behaviors in young adulthood: Evidence from a longitudinal study. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73, 1052-1063. 1997.
10. Caspi, A. The child is father of the man: Personality continuities from childhood to adulthood. *Journal of Personality and Social Psychology*. 78(1), 2000.
11. Krueger, R. F., Hicks, B. M., Patrick, C. J., Carlson, S. R., Jacono, W. G., McGue, M. Etiologic Connections Among Substance Dependence, Antisocial Behavior, and

- Personality: Modeling the Externalizing Spectrum. *J Abnorm Psychol*, 107, 216-27. 2002
12. Krueger, R.F, Markon, K.E., Patrick, C.J., Benning, S., Kramer, M. Linking antisocial behavior, substance use and personality: towards a comprehensive quantitative model of adult externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol*. 116, 645-66. 2007.
 13. Zuckerman, M. The sensation seeking motive. *Prog Exp Pers Res*. 7, 79-148. 1974.
 14. Roberti, J.W A review of behavioral and biological correlates of sensation seeking. *J Res Pers*. 38, 256–279. 2004.
 15. Desrichard, O., Denarié, V. Sensation seeking and negative affectivity as predictors of risky behaviors: a distinction between occasional versus frequent risk-taking. *Addict Behav*. 30(7), 1449-53. 2005.
 16. Chakroun, N., Johnson, E.I., Swendsen, J. Mood and personality-based models of substance use. *Psychol Addict Behav*. 24, 129-136. 2010

17. Ball, S.A., Carroll, K.M., Rounsaville, B.J. Sensation seeking, substance abuse, and psychopathology in treatment seeking and community cocaine abusers. *J. Consult Clin Psychol.* 62, 1053–1057. 1994.
18. Khan, A.A, Jacobson, K.C., Gardner, C.O., Prescott, C.A., Kendler, K.S. Personality and comorbidity of common psychiatric disorders. *Br J Psychiatry.* 186, 190-6. 2005.
19. Allnutt, S., Wedgwood, L., Wilhelm, K., Butler, T. Temperament, substance use and psychopathology in a prisoner population: implications for treatment. *Aust n z j Psychiatry.* 42, 969-75. 2008.
20. Vukov, M., Baba-Milkic, N., Lecic, D., Mijalkovic, S., Marinkovic, J. Personality dimensions of opiate addicts. *Acta Psychiatr. Scand.* 91, 103–107. 1995.
21. Le Bon, O., Basiaux, P., Streel, E. personality profile and drug of choice: a multivariate analysis using cloninger's tci on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug Alcohol Depend.* 73, 175–82. 2004.
22. Masse, L.C., Tremblay, R.E. Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch. Gen. Psychiatry.* 54, 62–68. 1997.

23. Lara, D.R., Antonioli, E., Frozi, J., Schneider, R.J., Ottoni, G.L. Distinct personality traits associated with intake of coffee, tea and cola drinks and smoke. *Journal of Caffeine Research*.1, 101-108. 2011.
24. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related problems*, 10th ed. Geneva, World Health Organization. 1992.
25. Patrick, C.J, Bernat, EM. The construct of emotion as a bridge between personality and psychopathology. in: krueger rf, tackett jl, editor. *personality and psychopathology*. new york: the guilford press, 174-209. 2006.
26. Cloninger, C.R; Svrakic, D.M; Pzyribeck, T.R. A psychobiological model of temperament and character. *archives of general psychiatry*. 50, 975-90. 1993.
27. Spalletta, G., Bria, P., Caltagirone, C. Differences in temperament, character and psychopathology among subjects with different patterns of cannabis use. *Psychopathology*. 40, 29-34. 2007.

28. Lara, D.R, Ottoni G.L, Brunstein, M.G, Frozi, J, de Carvalho, H.M, Bisol, LW. Development and validity data of the brazilian internet study on temperament and psychopathology (brainstep). *J Affect Disord.*. Ahead of print. 2012.
29. Gonçalves, D.M., Cloninger, C.R. Validation and normative studies of the brazilian portuguese and american versions of the temperament and character inventory - revised (TCI-R). *J Affect Disord.* 124, 126-33. 2010.
30. Silva Henrique, I. F., de Micheli, D., Lacerda, R. B., Lacerda L. A., Formigoni M. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev assoc med bras* 50, 199-206. 2004.
31. Andrade, L., Walters, E., · Gentil, V., Laurenti, G. Prevalence of icd-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo. *Brazil Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37, 316–325. 2002.
32. Kessler, R.C, Chiu, W.T, Demler, O., Merikangas, K.R, Walters, E.E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 62(6), 617-27. 2005.

33. Bauman, A., Phongsavan, P. Epidemiology of substance use in adolescence: prevalence, trends and policy implications. *drug and alcohol dependence*. 55, 187–207. 1999.
34. Evren, C., Evren, B., Yancar, C., Erkiran, M. Temperament and character model of personality profile of alcohol and drug-dependent inpatients. *Compr Psychiatry*. 48, 283-8. 2007.
35. Turner, C. F., Ku, L., Rogers, S. M., Lindberg, L. D., Pleck, J. H., Sonenstein, F. L. Adolescent sexual behavior, drug use, and violence: increased reporting with computer survey technology. *Science*. 280, 867-73. 1998.
36. Reimers, S. The bbc internet study: general methodology. *Arch Sex Behav*. 36, 147-61. 2007.

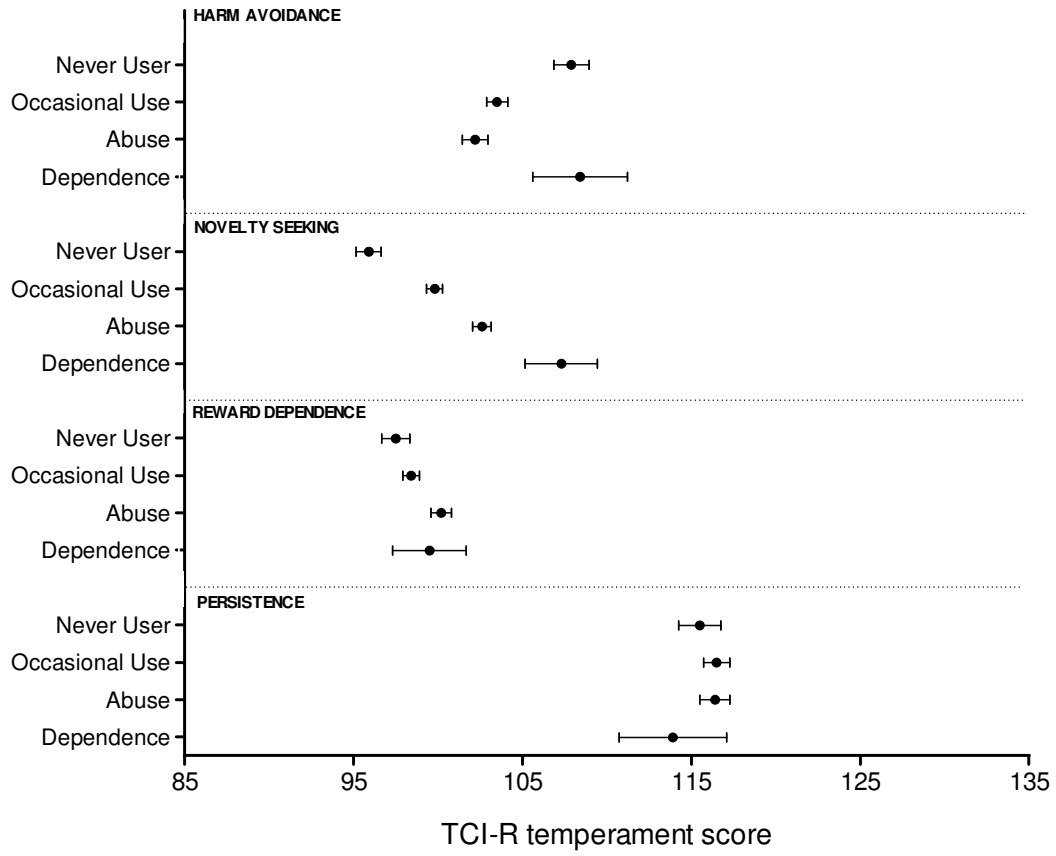
Table 1 Age and sex differences among groups according the drug of choice and patterns of use.

<i>Substance</i>	<i>Patterns of Use</i>	<i>N (%)</i>	<i>Age mean (SD)</i>	<i>Sex (%)</i>	
				<i>M</i>	<i>F</i>
Alcohol	Never Used	1513 (17.5)	36,6 ± 12,2	11.3	19.5
	Occasional Use	3916 (45.3)	34,2 ± 8,4	37.8	47.7
	Abuse	3012 (34.8)	35,4 ± 11,8	46.5	31.0
	Dependence	205 (2.4)	35,7 ± 11,3	4.3	1.7
Marijuana	Never Used	6776 (78.4)	35,7 ± 12,2	71.9	80.5
	Occasional Use	1536 (17.8)	33,4 ± 9,6	22.1	16.3
	Abuse	289 (3.3)	30,1 ± 9,6	5.1	2.8
	Dependence	45 (0.5)	32,9 ± 8,3	0.9	0.4
Benzodiazepines	Never Used	6833 (79)	34,1 ± 11,4	82.3	78.0
	Occasional Use	947 (11)	37,9 ± 11,9	9.1	11.5
	Abuse	722 (8.4)	39,9 ± 12,2	7.2	11.7
	Dependence	144 (1.7)	39,2 ± 11,1	1.4	1.8
Cocaine	Never Used	8059 (93.2)	35,3 ± 11,9	88.4	94.8
	Occasional Use	500 (5.8)	33 ± 9,1	9.3	4.6
	Abuse	72 (0.8)	30,5 ± 7,4	1.9	0.5
	Dependence	16 (0.2)	28,5 ± 7,2	0.4	0.1
Hallucinogens	Never Used	8354 (96.6)	35.2 ± 11.8	94.4	97.3
	Occasional Use	274 (3.2)	31.1 ± 9.3	5.2	2.5
	Abuse	18 (0.2)	28.1 ± 10.5	0.4	0.2

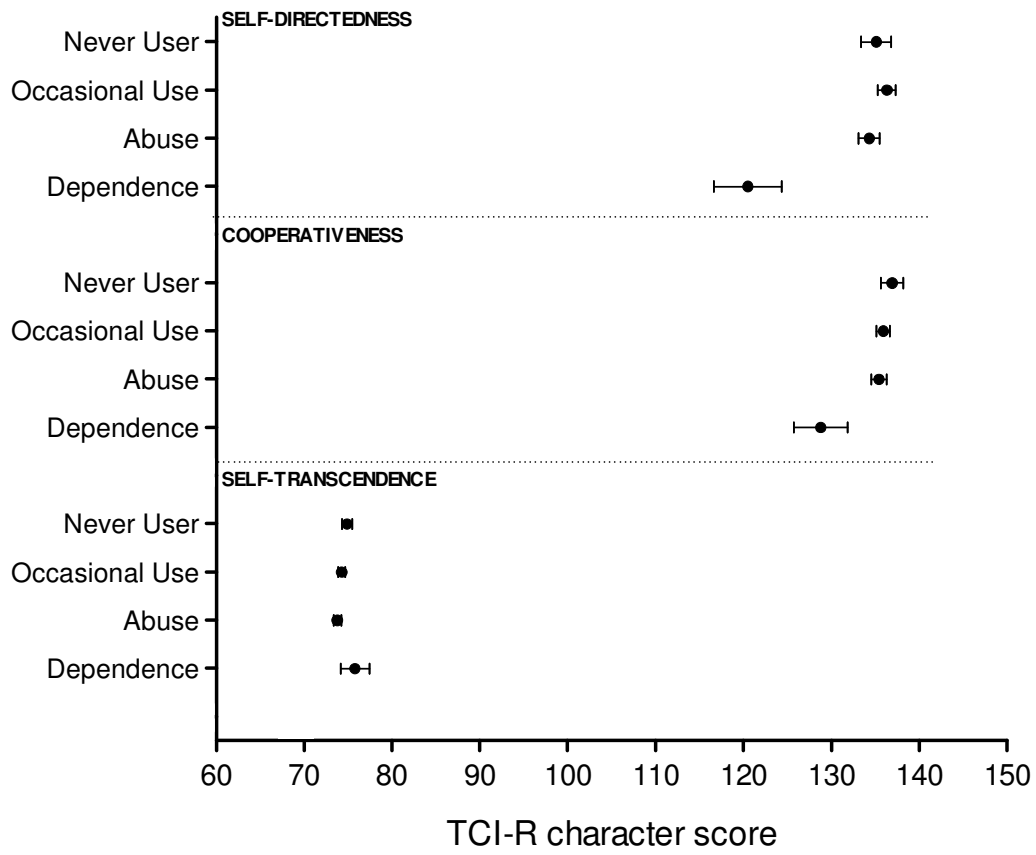
M = Male, F = Female

Alcohol

1A

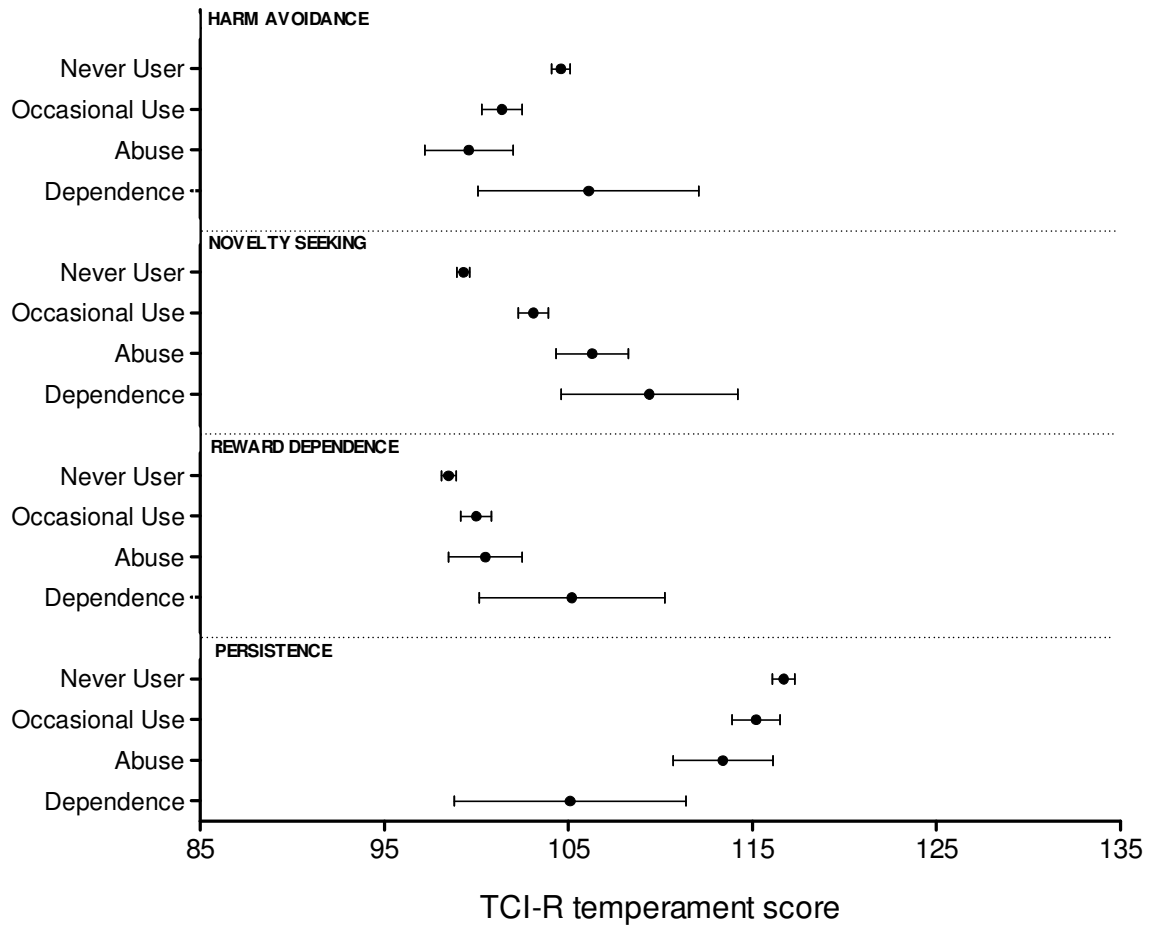


1B

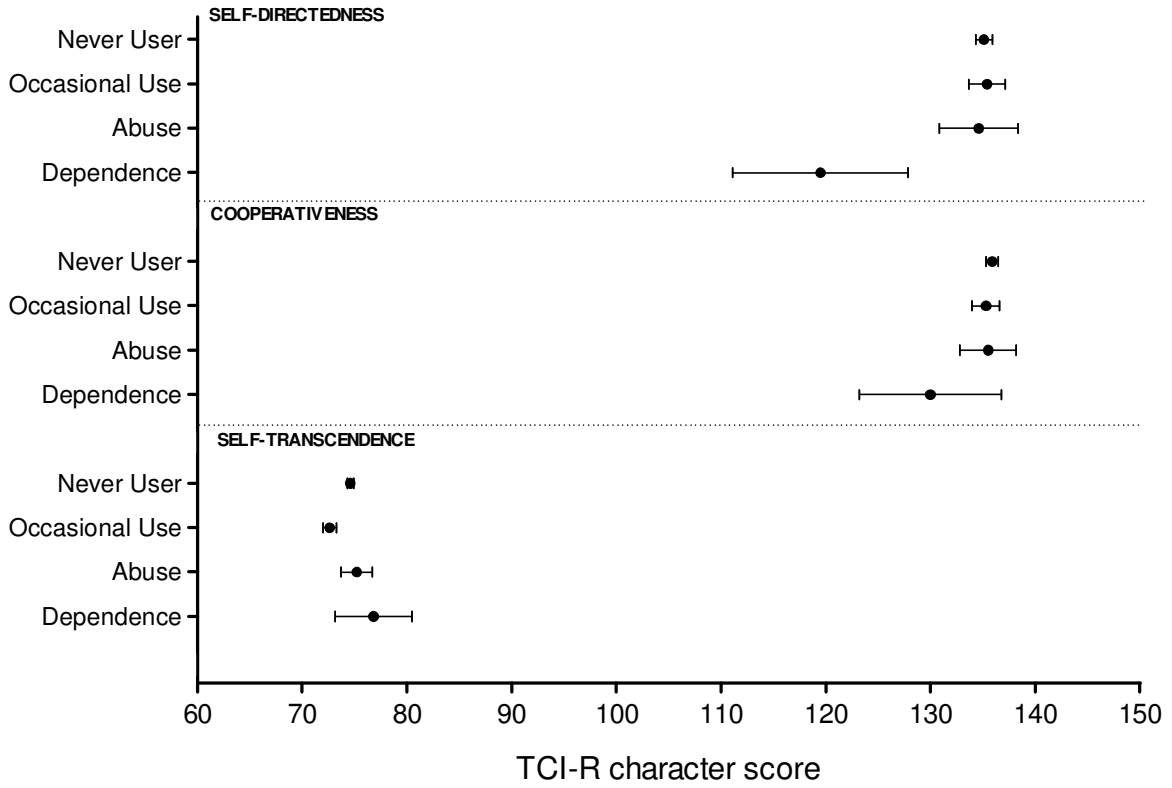


Marijuana

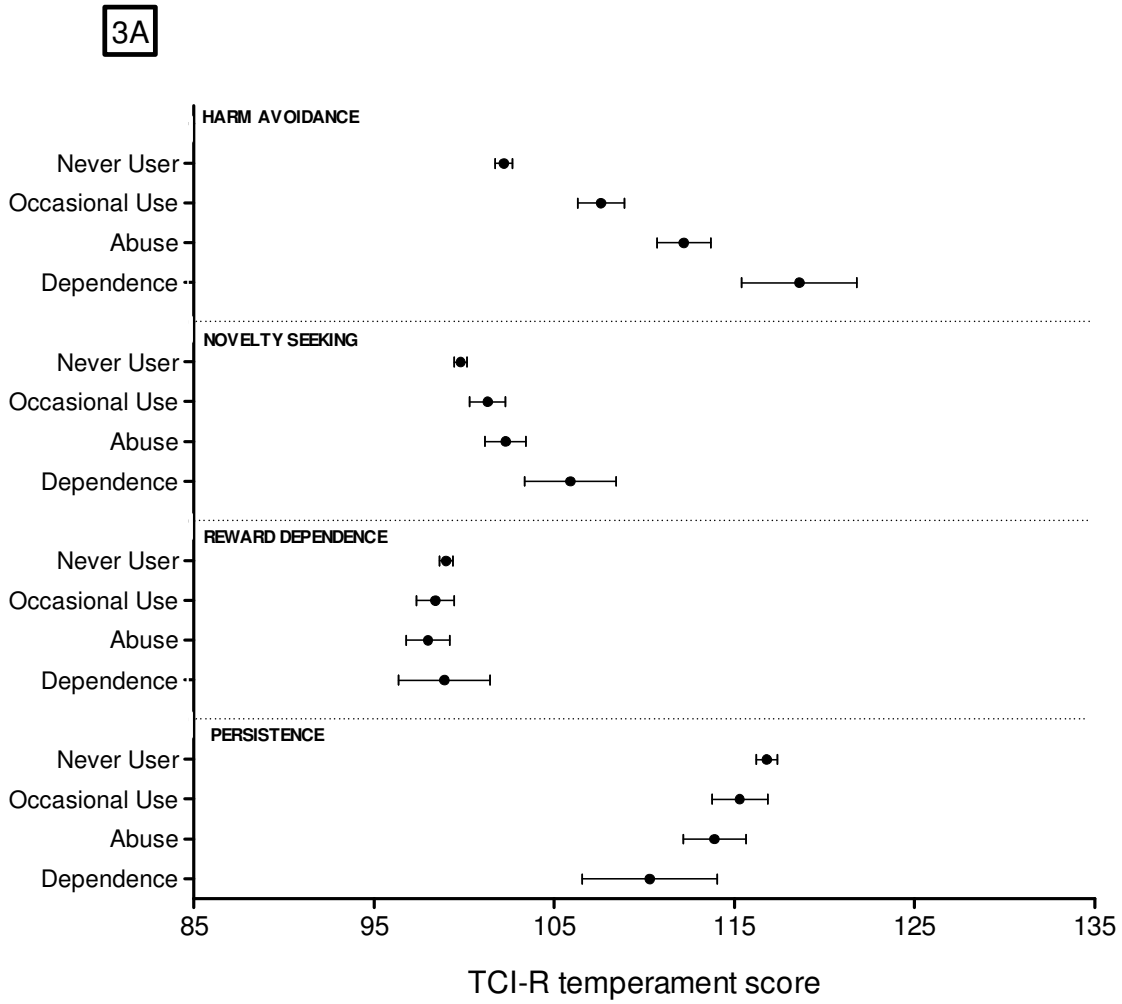
2A



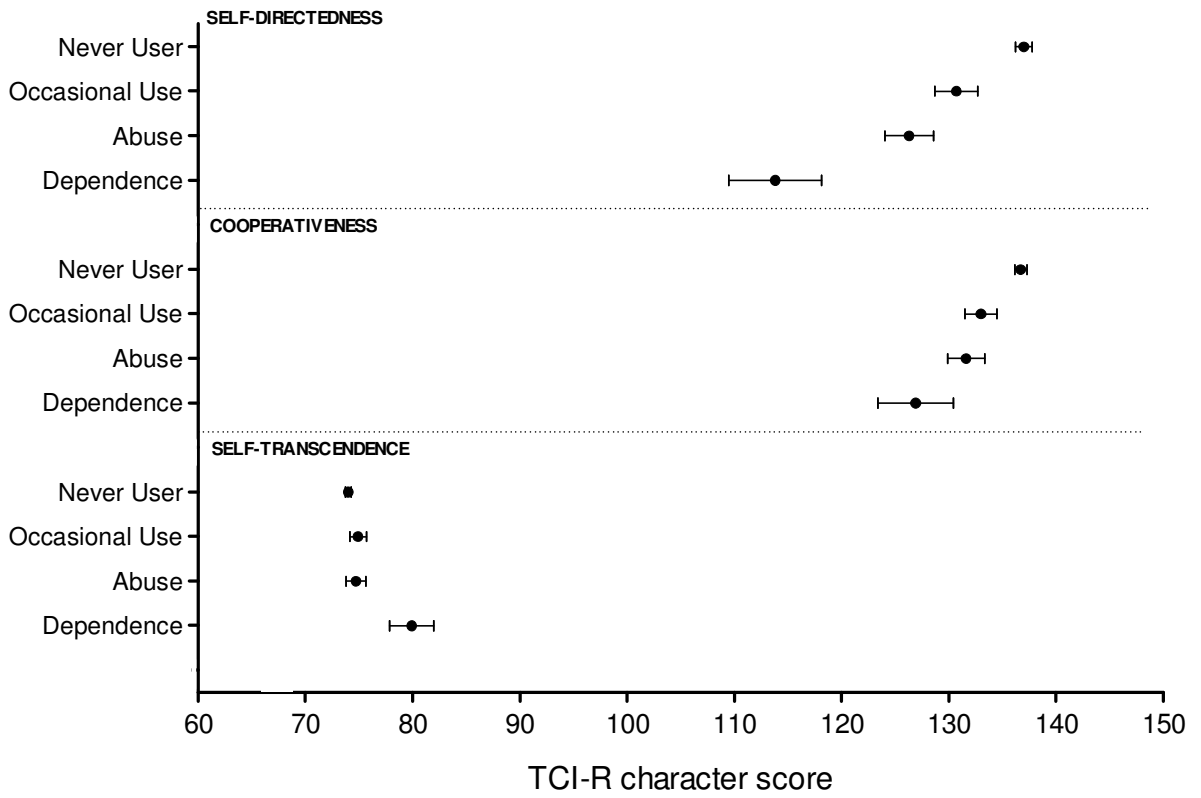
2B



Benzodiazepines

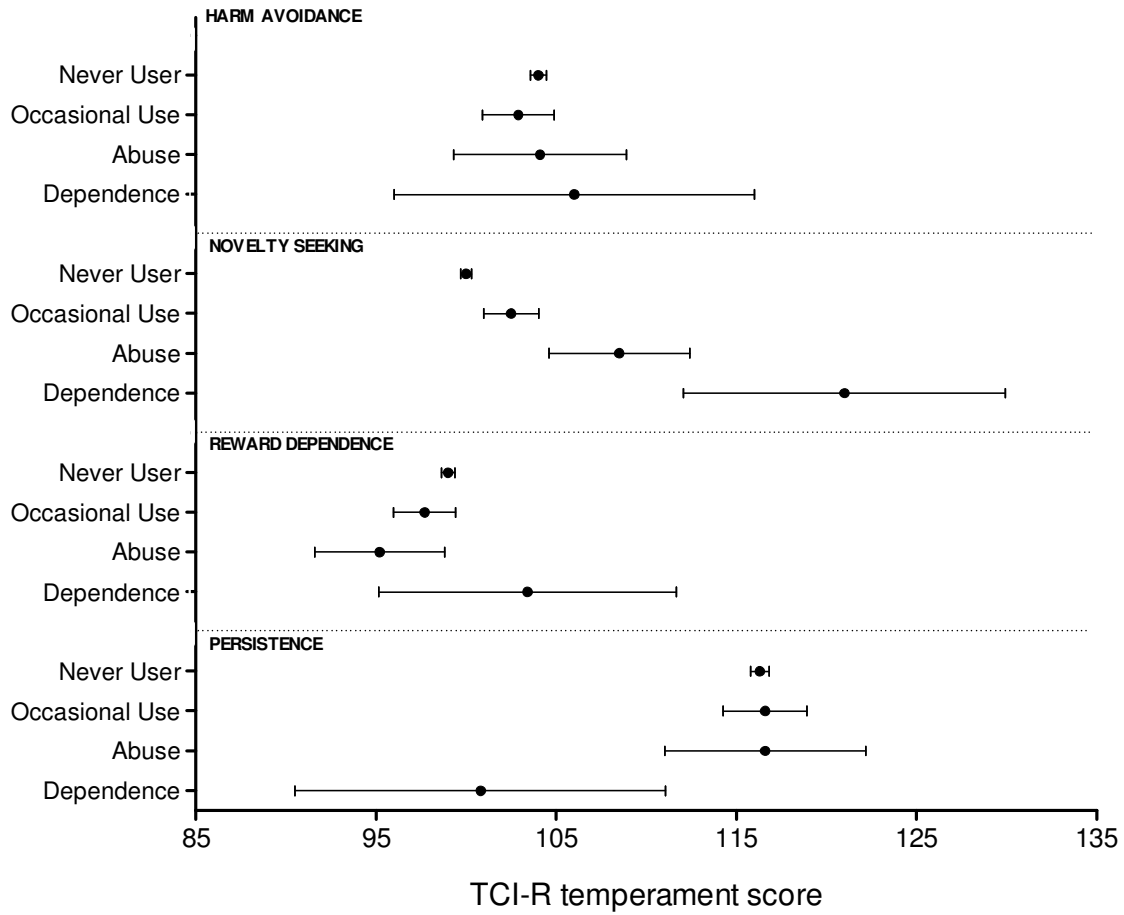


3B

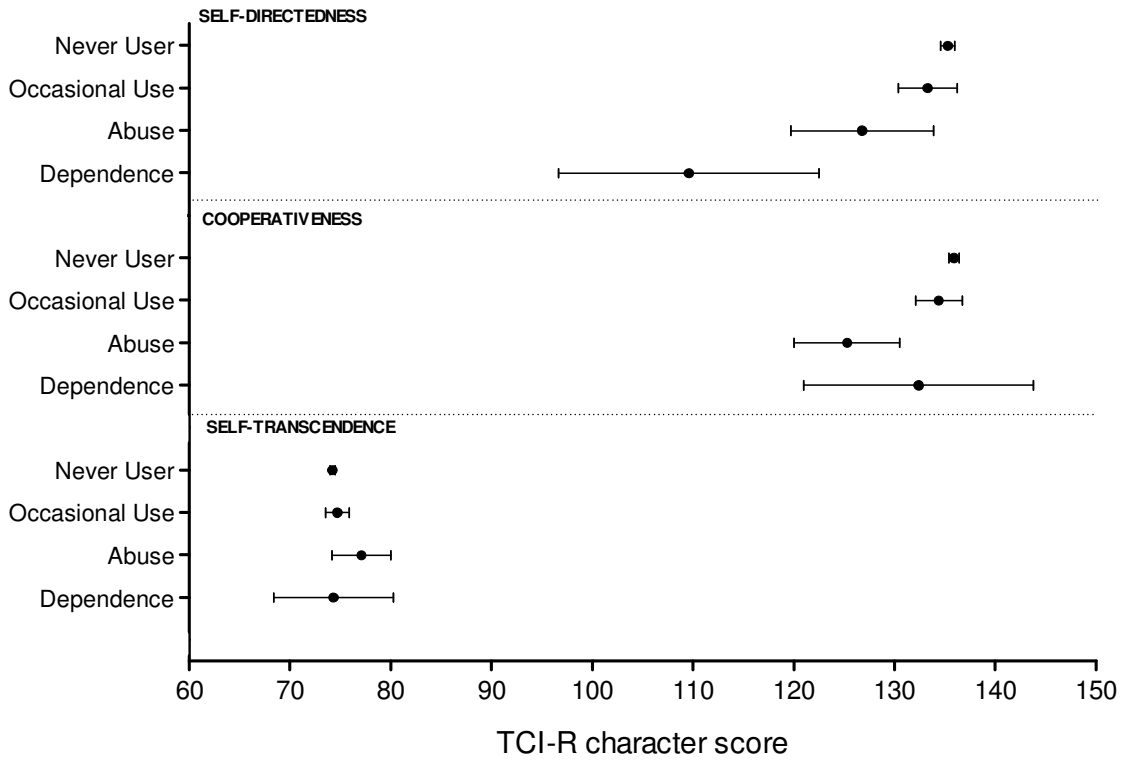


Cocaine

4A

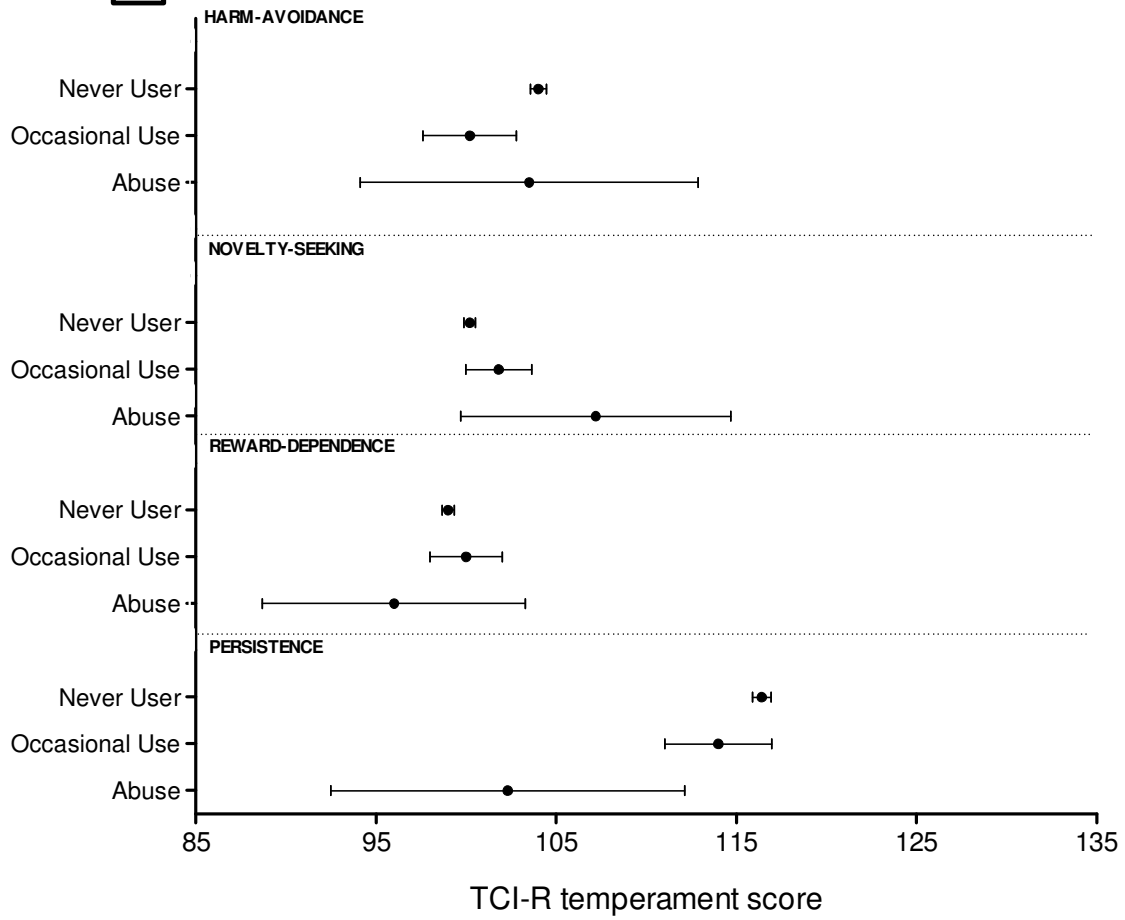


4B

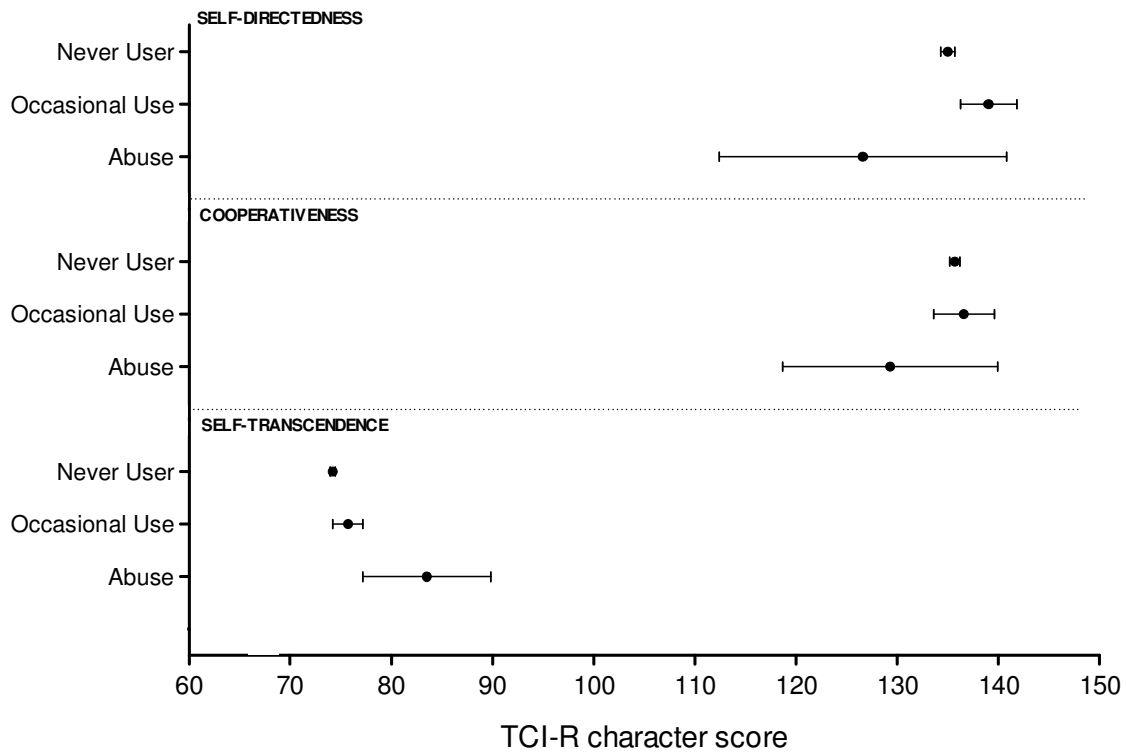


Hallucinogens

5A

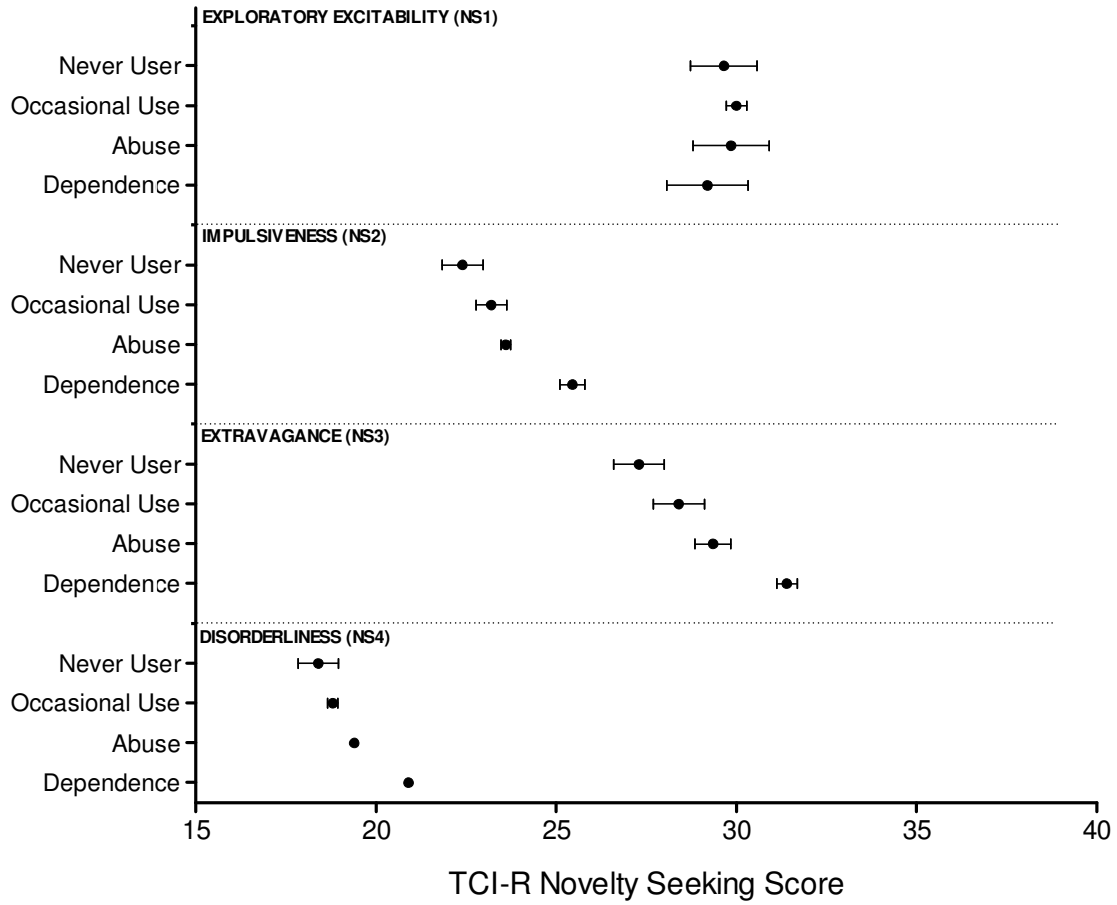


5B



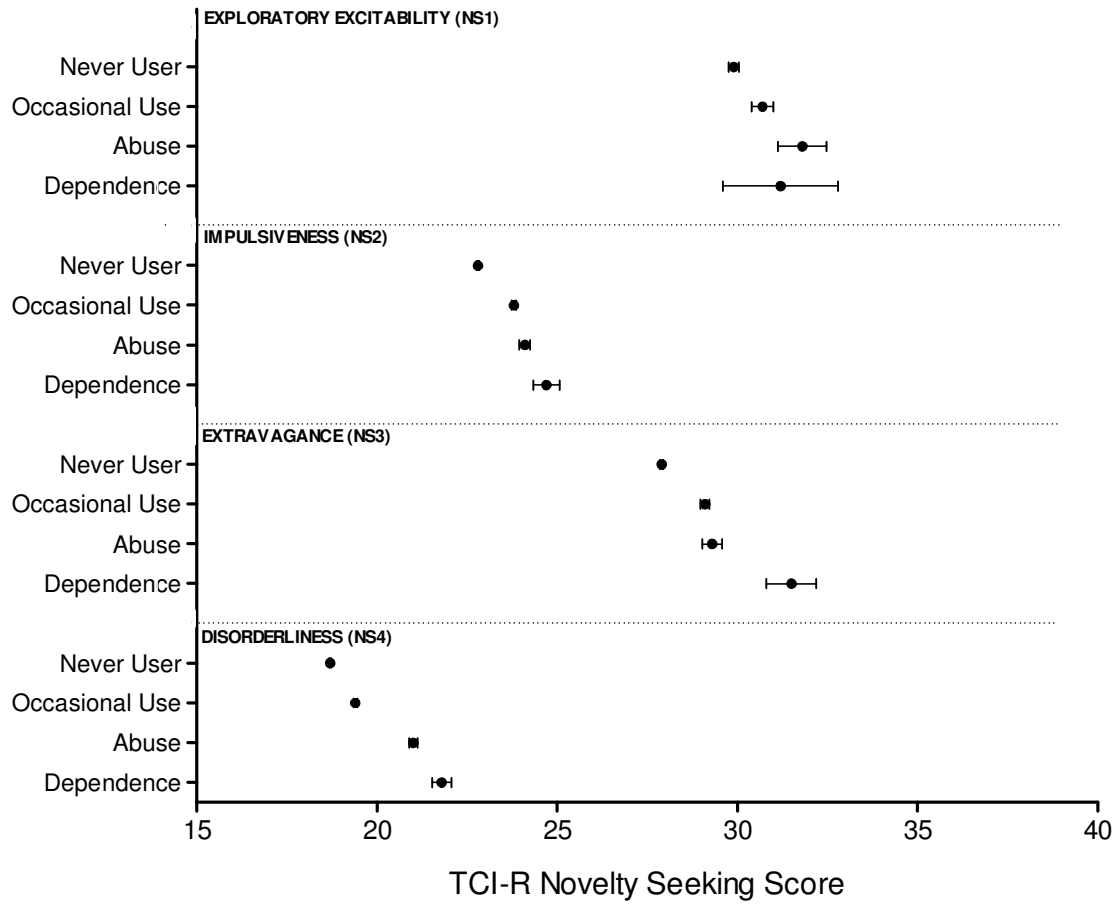
Novelty Seeking - Alcohol

6A



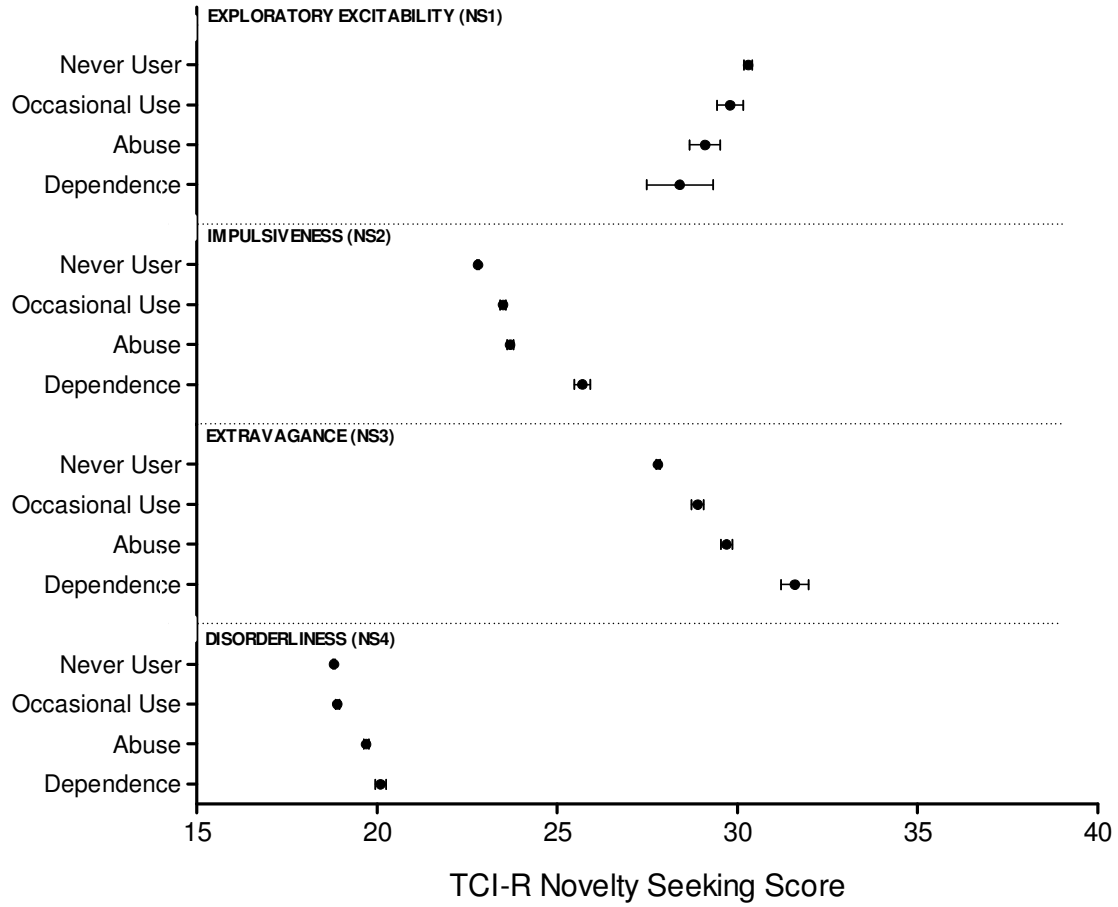
Novelty Seeking - Marijuana

6B



Novelty Seeking - Benzodiazepines

6C



Novelty Seeking - Cocaine

6D

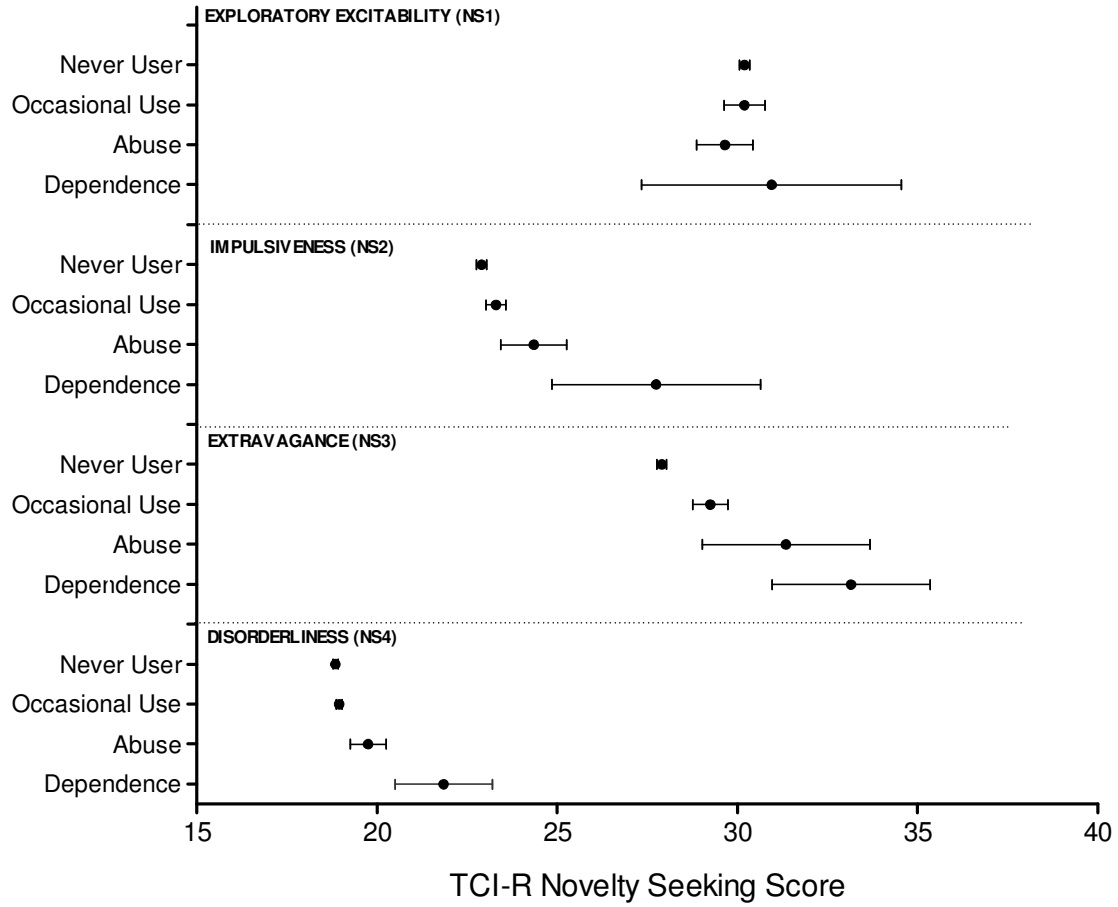


Figure 1 Patterns of use for alcohol, temperament (1A) and character (1B) scores. Data are shown as mean and 95% confidence interval. The data for each factor is controlled for the other 3 factors under study. MANCOVA. NS: $F_{3, 8637} = 37.0$, $p < 0.01$ (all groups x never users). HA: $F_{3, 8637} = 30.3$, $p < 0.01$ (occasional users and abusers x never users). RD: $F_{3, 8637} = 10.3$, $p < 0.01$ (abusers x never users). SD: $F_{3, 8637} = 28.8$, $p < 0.01$ (dependents x never users). CO: $F_{3, 8637} = 12.0$, $p < 0.01$ (dependents x never users)

Figure 2 Patterns of use for marijuana, temperament (2A) and character (2B) scores. Data are shown as mean and 95% confidence interval. The data for each factor is controlled for the other 3 factors under study. MANCOVA. NS: $F_{3, 8637} = 35.3$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). HA: $F_{3, 8637} = 11.8$, $p < 0.01$ (occasional users and abusers x never users). RD: $F_{3, 8637} = 5.1$, $p < 0.05$ (occasional users and dependents x never users). PS: $F_{3, 8637} = 6.8$, $p < 0.05$ (dependents x never users). SD: $F_{3, 8637} = 6.4$, $p < 0.01$ (dependents x never users).

Figure 3 Patterns of use for benzodiazepines, temperament (3A) and character (3B) scores. Data are shown as mean and 95% confidence interval. The data for each factor is controlled for the other 3 factors under study. MANCOVA. HA: $r = 0.145$, $F_{3, 8637} = 89.8$, $p < 0.01$ (all groups x dependents). NS: $F_{3, 8637} = 14.6$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). SD: $r = -0.147$, $F_{3, 8637} = 94.4$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). CO: $F_{3, 8637} = 39.5$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). ST: $F_{3, 8637} = 6.7$, $p < 0.01$ (dependents x never users).

Figure 4 Patterns of use for cocaine, temperament (4A) and character (4B) scores. Data are shown as mean and 95% confidence interval. The data for each factor is controlled for the other 3 factors under study. MANCOVA. NS: $r = 0.163$, $F_{3, 8.637} = 18.8$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). PS: $F_{3, 8.637} = 3.1$, $p < 0.05$ (dependents x never users). SD: $F_{3, 8.637} = 9.1$, $p < 0.01$ (abusers and dependents x never users). CO: $F_{3, 8.637} = 8.8$, $p < 0.01$ (abusers x never users).

Figure 5 Patterns of use for hallucinogens, temperament (5A) and character (5B) scores. Data are shown as mean and 95% confidence interval. The data for each factor is controlled for the other 3 factors under study. MANCOVA. HA: $F_{2, 8.637} = 3.9$, $p > 0.05$ (occasional users x never users). PS: $F_{2, 8.637} = 5.3$, $p < 0.05$ (abusers x never users). SD: $F_{2, 8.637} = 4.4$, $p < 0.05$ (occasional users x never users). ST: $F_{2, 8.637} = 3.5$, $p < 0.05$ (abusers x never users).

Figure 6 NS facets according to alcohol (6A), marijuana (6B), benzodiazepines (6C) and cocaine (6D) patterns of use. The data for each factor is controlled for the other 3 factors under study. MANCOVA. **6A** - Impulsiveness: $F_{2, 8.637} = 34.6$, $p < 0.01$ (abusers and dependents x never users). Extravagance: $F_{2, 8.637} = 36.8$, $p < 0.01$ (abusers and dependents x never users). Disorderliness: $F_{2, 8.637} = 36.1$, $p < 0.05$ (abusers and dependents x never users). **6B** - Exploratory excitability: $F_{2, 8.637} = 14.3$, $p < 0.01$ (occasional users and abusers x never users). Impulsiveness: $F_{2, 8.637} = 15.3$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). Extravagance: $F_{2, 8.637} = 12.2$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). Disorderliness: $F_{2, 8.637} = 28.1$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). **6C** - Exploratory Excitability: $F_{2, 8.637} = 13.5$,

$p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). Impulsiveness: $F_{2, 8.637} = 21.2$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). Extravagance: $F_{2, 8.637} = 27.2$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents). Disorderliness: $F_{2, 8.637} = 11.3$, $p < 0.01$ (abusers and dependents x never users). **6D** - Impulsiveness: $F_{2, 8.637} = 12.1$, $p < 0.01$ (abusers and dependents x never users). Extravagance: $F_{2, 8.637} = 17.0$, $p < 0.01$ (occasional users, abusers and dependents x never users). Disorderliness: $F_{2, 8.637} = 5.6$, $p < 0.05$ (abusers and dependents x never users).

4 DISCUSSÃO E PERSPECTIVAS

Quase 6% da população mundial consumiu drogas pelo menos uma vez na vida (UNODC, 2010), e deste imenso total um percentual tornar-se-á dependente ou fará uso abusivo com consequência inevitáveis. No entanto, é relativa a eficácia de recursos terapêuticos, quer de intervenções psicoterapêuticas (Dutra et al., 2008) quer farmacológicos (Nuijten et al., 2011). A prevenção da drogadição continua a ser o objetivo mais perseguido.

Desde a década de 60 os traços de personalidade vêm ganhando espaço como uma possível ferramenta de predição de comportamentos. Hoje em dia no âmbito da psiquiatria clínica já se entende estes traços como possíveis substratos tanto para o comportamento normal quanto para o patológico (Lara, 2006). Identificar relações de personalidade com transtornos de personalidade, de humor, e de transtornos impulsivos/compulsivos pode ser, portanto, útil na construção de ferramentas de predição ou intervenção em casos de drogadição (Mischel, 1968).

O presente trabalho teve como objetivos identificar os traços de personalidade mais preponderantes em usuários de drogas de abuso de forma a detectar quais dimensões da personalidade estão mais envolvidas com padrões de abuso das drogas mais comumente usadas no nosso meio. De maneira mais específica, avaliamos aspectos do temperamento e o caráter de usuários, abusadores e dependentes de álcool, maconha, benzodiazepínicos, cocaína e alucinógenos através do modelo psicobiológico de Cloninger e colaboradores (1993). É de interesse verificar os traços de personalidade que predizem não apenas o uso de cada substância de abuso, mas também as variações destes traços na transição do uso

ocasional para os estados patológicos de abuso e dependência. Além disto, procuramos verificar se há diferenças significativas entre usuários de diferentes drogas de identidade.

Um diferencial deste trabalho foi fazer a análise em uma amostra grande da população geral, tendo em vista de que a maior parte dos estudos desta área são feitos em amostras menores e populações bem específicas, tais como prisioneiros (Lukasiewicz et al., 2007; Allnutt et al., 2008) e pacientes em clínicas psiquiátricas ou de detoxificação (Zilbermann et al., 2003; Evren et al., 2007). Além disto, identificar as diferenças peculiares entre os estágios do uso de droga – do ocasional até a dependência – pode ser útil para solucionar questões ainda não resolvidas pela comunidade científica.

Foi observado que a dimensão de temperamento “busca por novidades” foi a mais relacionada com o uso, abuso e dependência das drogas de abuso estudadas, seguida da dimensão de caráter “auto-direcionamento”. Tais resultados corroboraram os estudos em amostras menores (Le Bon et al., 2004; Chakroun et al., 2004; Lukasiewicz et al., 2007), sugerindo que de fato estes traços de personalidade são os mais marcantes em indivíduos dependentes de substâncias de abuso, independente da droga de escolha.

Especificamente, encontramos uma relação forte entre a dimensão “evitação de danos” e o uso, abuso e dependência de benzodiazepínicos. Esse é um resultado novo utilizando-se o modelo psicobiológico de Cloninger e colaboradores (1993), e condiz com o fato desta dimensão de temperamento estar muito relacionada ao medo e sintomas associados a transtorno de ansiedade, justamente uma patologia para qual os benzodiazepínicos são prescritos.

Outro resultado marcante foram os achados relativos aos usuários de alucinógenos. Pela primeira vez verifica-se que não há diferenças significativas em termos de “busca por novidades” entre a população não usuária e os que fazem uso mais frequente. Esta classe de

droga recreacional, possui especificidades tanto em termos farmacodinâmicos quanto em padrões de uso, as quais não parecem ser aplicáveis neurobiologicamente à drogadição. Apesar de este ter sido o primeiro estudo de população geral envolvendo este modelo com estas substâncias, não surpreendeu o fato de não terem sido encontrados casos sugestivos de dependência de alucinógenos.

Para a continuidade deste trabalho algumas idéias podem ser consideradas. O modelo psicobiológico de Cloninger apresenta limitações, pois sua complexidade limita sua utilização na prática clínica, fazendo-se necessário estudar a drogadição através de modelos mais atuais. Um deles seria o de Lara e Akiskal (2006) que contempla outras dimensões da personalidade humana relevantes para descrever mais analiticamente os fatores que predispõe indivíduos à drogadição, tais como a sensibilidade. Assim, refazer o estudo com base neste modelo poderia trazer mais informações relevantes. Além disto, existem peptídeos envolvidos nos processos de recompensa e saciedade por alimentos, tais como leptina e grelina (Shan e Yeo, 2011) que podem ser também relevantes na transição do transtorno impulsivo para compulsivo na drogadição. Estes moduladores endógenos de saciedade poderiam ser melhor estudados não só em modelos animais de drogadição, como também na associação entre temperamento (modelado também em animais) e drogadição.

O presente trabalho reiterou a importância do estudo dos traços de personalidade relacionados ao uso de drogas de abuso. Espera-se que estudos deste tipo possam acumular informações úteis para predição e distinção de padrões do uso e abuso de drogas, contribuindo em última análise para o manejo de tão relevante e prevalente problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

AKISKAL, H.S. Mood disorders: historical introduction, in: Kaplan and Sandock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, ed. VIII. Lippincott William and Wilkins. Philadelphia, USA, 1559-1575. 2005.

ALLNUTT, S., WEDGWOOD, L., WILHELM, K., BUTLER, T. Temperament, substance use and psychopathology in a prisoner population: implications for treatment. Aust N Z J Psychiatry. 42, 969-75. 2008.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Press. 1994.

BAEKEN, C.V., SCHUERBEEK, P., DE RAEDT, R., BOSSUYT, A., VANDERHASSELT, M.A., DE MEY, J., LUYPAERT, R. Passively viewing negatively valenced baby faces attenuates left amygdala activity in healthy females scoring high on 'Harm Avoidance'. Neurosci Lett. 478, 97-101. 2010.

BALL, S.A., CARROLL, K.M., ROUNSAVILLE, B.J.,. Sensation seeking, substance abuse, and psychopathology in treatment seeking and community cocaine abusers. J. Consult Clin Psychol. 62, 1053–1057. 1994.

BASIAUX, P., LE BON, O., DRAMAIX, M., MASSAT, I., SOUERY, D., MENDLEWICZ, J. Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol Alcohol.* 36: 584-7. 2001.

BELUJON, P., GRACE, A.A. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 1216, 114-21. 2011.

BERMPOHL, F., PASCUAL-LEONE, A., AMEDI, A., MERABET, L.B., FREGNI, F., WRASE J., SCHLAGENHAUF, F., BAUER, M., HEINZ, A., SCHLAUG, G., NORTHOFF, G. Novelty seeking modulates medial prefrontal activity during the anticipation of emotional stimuli. *Psychiatry Res.* 164, 81-5. 2008.

BERNARD, C. Introduction a l'Etude de la Medecine Experimentale [Introduction to the Study of Experimental Medicine]. New York, J.B. Balliere. 1865.

BERRIDGE, K.C., ROBINSON, T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 28, 309-69. 1998.

BOWIRRAT, A., OSCAR-BERMAN, M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of The International Society of Psychiatric Genetics.* 132, 29-37. 2005.

BROADY, N. Heritability of traits. *Psychological Inquiry.* 5, 117-119. 1994.

CAHILL, K., STEAD, L.F., LANCASTER, T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2, CD006103. 2011.

CALATI, R., PORCELLI, S., GIEGLING, I., HARTMANN, A.M., MÖLLER, H.J., DE RONCHI, D., SERRETTI, A., RUJESCU, D. Catechol-O-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res.* 45, 309-21. 2010.

CHAKROUN, N, JOHNSON, EI, SWENDSEN, J. Mood and personality-based models of substance use. *Psychol Addict Behav.* 24, 129-136. 2010

CLONINGER, C.R., Neurogenic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science.* 236, 410-416. 1987.

CLONINGER, C.R; SVRAKIC, D.M; PZYRIBECK, T.R. A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry.* 50, 975-90. 1993.

COHEN, M.X., SCHOENE-BAKE, J.C., ELGER, C.E., WEBER, B. Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics. *Nat Neurosci.* 12, 32-4. 2009.

CORDA, M.G. PIRAS, G., LECCA, D., FERNÁNDEZ-TERUEL, A., DRISCOLL, P., GIORGI, O. The psychogenetically selected Roman rat lines differ in susceptibility to develop amphetamine sensitization. *Behavior Brain Research*. 157,147-56. 2005.

COSTA, P.T., & MCCRAE, R.R. NEO PI-R. Professional manual. Odessa, Psychological Assessment Resources, Inc. 1992.

CREEMERS, H.E. DIJKSTRA, J.K., VOLLEBERGH, W.A., ORMEL, J., VERHULST, F.C., HUIZINK, A.C. Predicting life-time and regular cannabis use during adolescence; the roles of temperament and peer substance use: the TRAILS study. *Addiction*. 105, 688-704. 2010.

DAVIS, M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychiatry*. 44, 1239-47. 1998.

DEMETROVICS, Z., VARGA G., SZEKELY, A., VERECZKEI, A., CSORBA, J., BALAZS, H., HOFFMAN, K., SASVARI-SZEKELY, M., BARTA, C. Association between Novelty Seeking of opiate-dependent patients and the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Compr Psychiatry*. 51, 510-5. 2010.

DULAWA, S.C., GRANDY, D.K., LOW, M.J., PAULUS, M.P., GEYER, M.A. Dopamine D4 receptor—knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neur*. 19, 3550-6. 1999.

DUTRA, L., STATHOPOULOU, G., BASDEN, S.L., LEYRO, T.M., POWERS, M.B., OTTO, M.W. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 165, 179-87. 2008.

EVERITT, B.J., WOLF, M.E. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci*. 22, 3312-20. 2002.

EVREN, C., EVREN, B., YANCAR, C., ERKIRAN, M. Temperament and character model of personality profile of alcohol and drug-dependent inpatients. *Compr Psychiatry*. 48, 283-8. 2007.

GAO, F., ZHU, Y.S., WEI, S.G., LI, S.B., LAI, J.H. Polymorphism G861C of 5-HT receptor subtype 1B is associated with heroin dependence in Han Chinese. *Biochem Biophys Res Commun*. 412, 450-3. 2011.

GOTO, N., YOSHIMURA, R., MORIYA, J., KAKEDA, S., HAYASHI, K., UEDA, N., IKENOUCI-SUGITA, A., UMENE-NAKANO, W., OONARI, N., KOROGI, Y., NAKAMURA, J. Critical examination of a correlation between brain gamma-aminobutyric acid (GABA) concentrations and a personality trait of extroversion in healthy volunteers as measured by a 3 Tesla proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res*. 182, 53-7. 2010.

GUTKNECHT, L., JACOB, C., STROBEL, A., KRIEGEBAUM, C., MÜLLER, J., ZENG, Y., MARKERT, C., ESCHER, A., WENDLAND, J, REIF, A., MÖSSNER, R., GROSS, C., BROCKE, B., LESCH, KP.. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Inter J Neuropsychopharmacol.* 10, 309-20. 2007.

HARAGUCHI, A, OGAI, Y, SENOO, E, SAITO, S, SUZUKI, Y, YOSHINO, A, INO, A, YANBE, K, HASEGAWA, M, MURAKAMI, M, MURAYAMA, M, ISHIKAWA, T, HIGUCHI, S, IKEDA, K. Verification of the addiction severity index Japanese version (ASI-J) as a treatment-customization, prediction, and comparison tool for alcohol-dependent individuals. *Int J Environ Res Public Health.* 6, 2205-25. 2009.

HASHIMOTO, R., NOGUCHI, H., HORI, H., OHI, K., YASUDA, Y., TAKEDA, M., KUNUGI, H. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neurosci Lett.* 428, 17-20. 2007.

HECK, A., LIEB, R., ELLGAS, A., PFISTER, H., LUCAE, S., ROESKE, D., PÜTZ, B., MÜLLER-MYHSOK, B., UHR, M., HOLSBOER, F., ISING, M. Investigation of 17 candidate genes for personality traits confirms effects of the HTR2A gene on novelty seeking. *Genes Brain Behav.* 8, 464-72. 2009.

HOWLETT, A.C., BREIVOGEL, C.S., CHILDERS, S.R., DEADWYLER, S.A., HAMPSON, R.E., PORRINO, L.J. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 47, 345-58. 2004.

HUANG, H.Y., LEE, I.H., CHEN, K.C., YEH, T.L., CHEN, P.S., YANG, Y.K., CHIU, N.T., YAO, W.J., CHEN, C.C. Association of novelty seeking scores and striatal dopamine D₂/D₃ receptor availability of healthy volunteers: single photon emission computed tomography with ¹²³I-iodobenzamide. *J Formos Med Assoc*. 109. 2010.

INGALLINESI, M., ROUIBI, K., LE MOINE, C., PAPALEO, F., CONTARINO, A. CRF(2) receptor-deficiency eliminates opiate withdrawal distress without impairing stress coping. *Mol Psychiatry*. Antes da impressão. 2011.

JOHANSSON, A.K., HANSEN, S. Novelty seeking and harm avoidance in relation to alcohol drinking in intact rats and following axon-sparing lesions to the amygdala and ventral striatum. *Alcohol Alcohol*. 37, 147-56. 2002.

JUGURNAUTH, S.K., CHEN, C.K., BARNES, M.R., LI, T., LIN, S.K., LIU, H.C., COLLIER, D.A., BREEN, G. A COMT gene haplotype associated with methamphetamine abuse. *Pharmacogenet Genomics*. 21, 731-40. 2011

KALIVAS, P.W. Glutamate systems in cocaine addiction. *Curr Opin Pharmacol*. 4, 23-9. 2004.

KARPYAK, V.M., GESKE, J.R., COLBY, C.L., MRAZEK, D.A., BIERNACKA, J.M. Genetic variability in the NMDA-dependent AMPA trafficking cascade is associated with alcohol dependence. *Addict Biol.* Antes da impressão. 2011.

KHAN, A.A., JACOBSON, K.C., GARDNER, C.O., PRESCOTT, C.A., KENDLER, K.S. Personality and comorbidity of common psychiatric disorders. *Br J Psychiatry.* 186, 190-6. 2005.

KIM, H.J., KIM, J.E., CHO, G., SONG, I.C., BAE, S., HONG, S.J., YOON, S.J., LYOO, I.K., KIM, T.S. Associations between anterior cingulate cortex glutamate and gamma-aminobutyric acid concentrations and the harm avoidance temperament. *Neurosci Lett.* 464, 103-7. 2009.

KOOB, G.F., LE MOAL, M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology.* 24, 97-129. 2001

KOSTEN, T.R. Stress and addiction. *Am J Psychiatry.* 168, 566-8. 2011.

KRAEPELIN, E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia.* E&S Livingstone, Edinburgh. 1921.

KREBS, R.M., SCHOTT, B.H., DÜZEL, E. Personality traits are differentially associated with patterns of reward and novelty processing in the human substantia nigra/ventral tegmental area. *Biol Psychiatry.* 65, 103-10. 2009

KRETSCHMER, E. *Physique and Character*, 2nd ed. Routledge, London. 1936.

KRUEGER, R.F., TACKETT, J.L. *Personality and psychopathology*. New York: Guilford. 2006.

LARA, D.R. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: I. Clinical implications. *Journal of Affective Disorders*, 94, 67-87. 2006.

LARA, D.R.; AKISKAL, H.S. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. *Journal of Affective Disorders*, 94, 89-103. 2006.

LARA, D.R., ANTONIOLLI, E., FROZI, J., SCHNEIDER, R.J., OTTONI, G.L. Distinct personality traits associated with intake of coffee, tea and cola drinks and smoke. *Journal of Caffeine Research*.1, 101-108. 2011.

LE BON, O., BASIAUX, P., STREEL, E. Personality profile and drug of choice: a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug Alcohol Depend.* 73, 175–82. 2004.

LEE, B.C., YANG, J.W., LEE, S.H, KIM, S.H., JOE, S.H., JUNG, I.K., CHOI, I.G., HAM, B.J. An interaction between the norepinephrine transporter and monoamine oxidase A polymorphisms, and novelty-seeking personality traits in Korean females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32, 238-42. 2007.

LEVENTHAL, A.M., WATERS, A.J., BOYD, S., MOOLCHAN, E.T., HEISHMAN, S.J., LERMAN, C., PICKWORTH, W.B. Associations between Cloninger's temperament dimensions and acute tobacco withdrawal. *Addictive behaviors*. 32, 2976-89. 2007.

LI T., YU S., DU J., CHEN H., JIANG H., XU K., FU Y., WANG D., ZHAO M. Role of novelty seeking personality traits as mediator of the association between COMT and onset age of drug use in Chinese heroin dependent patients. *PLoS One*. 8, e22923. 2011.

LIDAKA, T., MATSUMOTO, A., OZAKI, N., SUZUKI, T., IWATA, N., YAMAMOTO, Y., OKADA, T., SADATO, N. Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain Res*. 1125, 85-93. 2006.

LOGRIP, M.L., KOOB, G.F., ZORRILLA, E.P. Role of corticotropin-releasing factor in drug addiction: potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs*. 25, 271-87. 2011.

LOTH E., CARVALHO F., SCHUMANN G. The contribution of imaging genetics to the development of predictive markers for addictions. *Trends Cogn Sci*. Antes da impressão. 2011.

LUKASIEWICZ, M., FALISSARD, B., MICHEL, L., NEVEU, X., REYNAUD, M., GASQUET, I. Prevalence and factors associated with alcohol and drug-related disorders in prison: a French national study. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 4, 2-1. 2007.

LUO, Z., VOLKOW, N.D., HEINTZ, N., PAN, Y., DU, C. Acute cocaine induces fast activation of d1 receptor and progressive deactivation of d2receptor striatal neurons: in vivo optical microprobe [Ca²⁺]I imaging. *J Neurosci*. 31, 13180-90. 2011.

MASSE, L.C., TREMBLAY, R.E. Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 54, 62–68. 1997.

MATTHEWS, G., DEARY, I.J., AND WHITEMAN, M.C. *Personality Traits*. Cambridge University Press. 2009.

MCKEE, S.A., SINHA, R., WEINBERGER, A.H., SOFUOGLU, M., HARRISON, E.L., LAVERY, M., WANZER, J. Stress decreases the ability to resist smoking and potentiates smoking intensity and reward. *J Psychopharmacol*. 25, 490-502. 2011.

MERALI, Z. MICHAUD, D., MCINTOSH, J., KENT, P., ANISMAN, H.. Differential involvement of amygdaloid CRH system(s) in the salience and valence of the stimuli. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 27, 1201-12. 2003.

MISCHEL, W. *Personality and assesement*. New York: Wiley. 1968.

MORENO, M., CARDONA, D., GÓMEZ, M.J., SÁNCHEZ-SANTED, F., TOBEÑA, A., FERNÁNDEZ-TERUEL, A, CAMPA, L, SUÑOL, C., ESCARABAJAL, M.D., TORRES, C, FLORES, P. Impulsivity characterization in the Roman high- and low-avoidance rat strains: behavioral and neurochemical differences. *Neuropsychopharmacology*. 35,1198-208. 2010

MOST, S.B., CHUN, M.M., JOHNSON, M.R., KIEHL, K.A. Attentional modulation of the amygdala varies with personality. *Neuroimage*. 31, 934-44. 2006.

NEMODA, Z, SZEKELY, A, SASVARI-SZEKELY, M. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood. *Neurosci Biobehav Rev*. 35, 1665-86. 2011.

NESTLER, E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 11, 1445-9. 2005.

NUIJTEN, M., BLANKEN, P., VAN DEN BRINK, W., HENDRIKS, V. Cocaine Addiction Treatments to improve Control and reduce Harm (CATCH): New Pharmacological Treatment Options for Crack-Cocaine Dependence in the Netherlands. *BMC Psychiatry*. 11, 135. 2011.

NYMAN, E., MIETTUNEN, J., FREIMER, N., JOUKAMAA, M., MÄKI, P., EKELUND, J., PELTONEN, L., JÄRVELIN, M.R., VEIJOLA, J., PAUNIO, T. Impact of temperament

on depression and anxiety symptoms and depressive disorder in a population-based birth cohort. *131*, 1-3, 393-7. 2011.

PEZAWAS, L. MEYER-LINDENBERG, A., DRABANT, EM., VERCHINSKI, B.A., MUNOZ, K.E., KOLACHANA, B.S., EGAN, M.F., MATTAY, V.S, HARIRI, A.R., WEINBERGER, D.R. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*. *8*, 828-34. 2005.

REIMERS, S. The BBC internet study: general methodology. *Arch Sex Behav*. *36*, 147-61. 2007.

SALO J., PULKKI-RÅBACK L., HINTSANEN M., LEHTIMÄKI T., KELTIKANGAS-JÄRVINEN L. The interaction between serotonin receptor 2A and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms is associated with the novelty-seeking subscale impulsiveness. *Psychiatr Genet*. *20*, 273-81. 2010

SAVITZ, J.B., RAMESAR, R.S. Genetic variants implicated in personality: a review of the more promising candidates. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of The International Society of Psychiatric Genetics*. *131*, 20-32. 2004.

SHAN, X., YEO, G.S. Central leptin and ghrelin signalling: comparing and contrasting their mechanisms of action in the brain. *Rev Endocr Metab Disord*. *12*, 197-209. 2011.

SOLOMON, R.L., CORBIT, J.D. An opponent-process theory of motivation. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 81, 119–145. 1974.

STERLING, P., EYER, J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. Chichester, John Wiley, 629–649. 1988.

SVRAKIC, D.M; CLONINGER, C.R. Personality disorders: Kaplan and Sandrock's comprehensive textbook of psychiatry. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2063-2104. 2005.

TERRACCIANO, A., MARTIN, B., ANSARI, D., TANAKA, T., FERRUCCI, L., MAUDSLEY, S., MATTSON, M.P., COSTA, P.T., J.R. Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression related personality traits. *Genes Brain Behav.* 9, 512-8. 2010.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUG AND CRIME. World Drug Report 2011. 22-23. 2011

VERHEUL, R., VAN DEN BRINK, W. Causal pathways between substance use disorders and personality pathology. *Australian Psychologist.* 40, 127-36. 2005.

VOLKOW, N.D., FOWLER, J.S., WANG, G.J., SWANSON, J.M., TELANG, F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol.* 64, 1575-9. 2007.

VUKOV, M., BABA-MILKIC, N., LECIC, D., MIJALKOVIC, S., MARINKOVIC, J. Personality dimensions of opiate addicts. *Acta Psychiatr. Scand.* 91, 103–107. 1995.

WANG, G.J., SMITH, L., VOLKOW, N.D., TELANG, F., LOGAN, J., TOMASI, D., WONG, C.T., HOFFMAN, W., JAYNE, M., ALIA-KLEIN, N., THANOS, P., FOWLER, J.S. Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Mol Psychiatry.* Antes da impressão. 2011.

WATANABE, M.A., NUNES, S.O., AMARANTE, M.K., GUEMBAROVSKI, R.L., ODA, J.M., LIMA, K.W., FUNGARO, M.H. Genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR: involvement in smoking behaviour. *J Genet.* 90, 179-85. 2011.

WEIJERS, H.G., WIESBECK, G.A., JAKOB, F., BÖNING, J. Neuroendocrine responses to fenfluramine and its relationship to personality in alcoholism. *J Neural Transm.* 108, 1093-105. 2001.

WISE, R.A. Rewards wanted: Molecular mechanisms of motivation. *Discov Med.* 4, 180-6. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Problems, 10th ed. Geneva, World Health Organization. 1992.

YU, Y.W., YANG, C.W., WU, H.C., TSAI S.J., HONG, C.J., CHEN, M.C., CHEN, T.J. Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and personality traits in Chinese young females. *Neuropsychobiology*. 52, 118-21. 2005.

ZILBERMANN, M.L; TAVARES, H., el-GUEBALY, N. Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders. *BMC Psychiatry*. 3, 1-5. 2003.

ZUCKERMAN, M. The sensation seeking motive. *Prog Exp Pers Res*. 7, 79-148. 1974.