Abuso e Dependência de Múltiplas Drogas

Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 15 de outubro de 2012

Participantes: de Azevedo RCS, Oliveira KD, Lima e Silva LFA, Koller K, de Andrada NC, Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:
Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) EMBASE, LILACS, DARE, e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais "Paciente", "Intervenção", "Controle", "*Outcome*"). Foram utilizados como descritores: Behavior, Addictive; Substance-Related Disorders, Polydrug use, Drug Combinations, Adolescent, Young Adult, Adult, Age of Onset, Adolescent Behavior*, Alcohol Drinking, Alcoholism, Alcoholic Beverages, Alcohol-Related Disorders, Alcoholic Intoxication, Alcohol-related disorders/complications*, Ethanol/metabolism, Smoking, Tobacco Use Disorder, Marijuana Smoking, Marajuana Abuse, Cannabis, Cocaine-Related Disorders, Cocaine, Powders, Crack Cocaine, Street Drugs*, Heroin, Heroin Dependence, Narcotics, Benzodiazepines,Opioid-Related Disorders, N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine/adverse effects*,Self Medication, Incidence, Prevalence, Substance Abuse Detection, Drug Interactions, Abnormalities, Drug-induced; Chemically induced*, Drug synergism, Arousal/drug effects, Substance Withdrawal Syndrome, Risk, Risk Factors, Sex Factors, adverse effects*, complications*, toxicity*, Comorbidity, Memory, Cognition, Central Nervous System/drug effects, Depression, Sexual Behavior, Sexually Transmitted Diseases, HIV Infections, Juvenile Delinquency, Social Problems, Socioeconomic Factors, Homeless Persons, Acute Disease, Disease Progression, Recurrence, Behavior Therapy, Psychotherapy, Patient Dropouts, carbamazepine, clonidine, valproate, buprenorphine, methadone, cause of death, overdose, mortality. Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:
Auxiliar o médico que faz atendimento primário a reconhecer, orientar e tratar o usuário de múltiplas drogas.

CONFLITO DE INTERESSE:
Nenhum conflito de interesse declarado.

Introdução

Embora a vivência clínica aponte grande frequência de uso de múltiplas drogas psicotrópicas pelo mesmo indivíduo, há poucos dados na literatura estudando este fenômeno. A associação de drogas psicotrópicas pode estar relacionada a diversos fatores, entre eles a busca de maximização de sensações percebidas como prazerosas pelo usuário, a minimização de efeitos relacionados à intoxicação e abstinência e também pode refletir a disponibilidade de drogas e os padrões de consumo próprios de momentos ou contextos específicos[1](**D**). O reconhecimento das associações é fundamental para que os profissionais da saúde possam empreender medidas terapêuticas emergenciais e plano de tratamento compatíveis com as implicações dos diversos padrões de uso e abuso das múltiplas drogas.

1. Como incide o uso e qual é a prevalência de dependências múltiplas?

O uso de drogas psicotrópicas geralmente se inicia na adolescência, sendo que as primeiras drogas psicotrópicas usadas costumam ser as lícitas (álcool e tabaco)[1](**D**), com idade média para iniciação de 15 anos[2](**B**). Estudos apontam variação de 10% a 30% de evolução do uso experimental para o abuso e dependência de substâncias lícitas e ilícitas[3](**A**)[4](**C**). A progressão para dependência de múltiplas drogas associa-se a pressões externas (incentivo ao uso de drogas, grupo social, traficantes), principalmente em usuários mais jovens (< 30 anos), que já fazem uso de tabaco e/ou álcool e geralmente inicia-se pelo uso de maconha ou cocaína aspirada[4](**C**). Estudo nacional aponta que 22,6% dos estudantes de ensino fundamental e médio brasileiros já haviam experimentado alguma droga psicotrópica além do álcool e do tabaco[5](**A**). Se forem considerados apenas adolescentes em situação de rua que recebiam assistência de alguma instituição, a taxa sobe para 22,7% entre 10 e 11 anos, 53% de 12 a 14 anos e 78% entre 15 e 18 anos[6](**A**).

Resultado de estudo europeu que avaliou 70.000 adolescentes entre 15 e 16 anos em 22 países indicou que 30% havia consumido 2 ou mais drogas psicotrópicas no mês anterior a avaliação, sendo a combinação mais frequente álcool e tabaco, seguida de maconha com álcool e/ou tabaco, e em menor frequência maconha com álcool ou

tabaco mais ecstasy, cocaína, anfetaminas, LSD ou heroína[7](B). Sempre se deve investigar o uso de múltiplas drogas, pois a associação é frequente e a prevenção dos danos exige diferentes medidas, devido a heterogeneidade do grupo usuário de múltiplas drogas. São substâncias consumidas frequentemente em festas: álcool (56,5%), tabaco (49,9%), ecstasy (49,9%), anfetaminas (37,1%), maconha (36,2%) e cocaína (27%); os frequentadores de festas relatam já ter consumido previamente maconha (93,9%), ecstasy (92,7%), cocaína (80,8%) e anfetaminas (74,8%)[2](B).

A dependência de múltiplas drogas pode ser quantificada em moderada ou intensa, apresentando maior chance entre homens jovens com OR=9,99% e 2,38% respectivamente. Ser fumante torna a pessoa mais propensa a ser usuária de múltiplas drogas, com OR=5,85% para uso moderado e OR=4,53% para uso intenso. Há associação entre múltiplo uso e transtornos mentais, inclusive com tentativas de suicídio[8](B).

Estudo nacional que avaliou 183 dependentes de drogas psicotrópicas que procuraram tratamento apontou que 45,3% dos entrevistados utilizavam três ou mais drogas, sendo que 19,6% apresentavam critérios para dependência de três drogas psicotrópicas[9](B). O uso de solventes muitas vezes inaugura o histórico de consumo de drogas psicotrópicas ilícitas, iniciando-se na adolescência em contexto grupal. Está associado a padrão de comportamento desviante em adolescentes e à dependência, na idade adulta, de álcool, cocaína, crack e opioides[4](C). No Brasil, 6,1% da população já fez uso na vida de solventes e a dependência atinge 0,2% da população[3](A).

A análise dos dados de 14 países europeus sobre usuários que iniciaram tratamento revelou que mais de metade destes afirmou ter problemas de consumo com pelo menos duas drogas[7](B). Um estudo sobre os jovens dos 15 aos 30 anos frequentadores regulares de locais de diversão noturna, realizado no ano de 2006 em nove cidades europeias apontou 34% de uso concomitante de álcool e anfetaminas no mês anterior a entrevista. Esse comportamento foi referido por 42% dos homens e por 27% das mulheres[7](B).

Entre dependentes de cocaína e crack que procuraram tratamento observou-se uma prevalência de 25% de dependência de mais uma substância, 32,6% de dependência de duas e 22,4% de dependência de três drogas psicotrópicas, excluída a nicotina. Nesta população, o poliuso associou-se à prática de crimes[9](B).

A associação entre abuso do álcool e dependência mais grave de cocaína é frequente, além de aumento do poliuso de drogas. Estima-se que entre 60 e 90% dos dependentes de cocaína tenham diagnóstico de abuso ou dependência de álcool[10](B). Aproximadamente 90% dos indivíduos dependentes de heroína fazem uso regular de cocaína. Entre os indivíduos em tratamento de manutenção com metadona esse número cai para 50 a 70%[11](D).

Recomendação

Estudos apontam variação de 10% a 30% de evolução do uso experimental para o abuso e dependência de substâncias lícitas e ilícitas[3](A), sendo que os dependentes de cocaína e crack apresentam padrão mais grave de associação, principalmente com o álcool[10](B), observando-se nesta última população a prática de crimes[9](B). Dados brasileiros apontam que 22,6% dos estudantes de ensino fundamental e médio brasileiros já haviam experimentado alguma droga psicotrópica, além do álcool e do tabaco[5](A).

2. Existem grupos de usuários onde a prevalência de dependência de múltiplas drogas é maior? Quais os principais fatores de risco?

O uso de múltiplas drogas psicotrópicas, tanto em jovens quanto em adultos, é fator indicativo de maior gravidade e maior chance de desenvolvimento de dependência. São diversos os fatores de risco para o poliuso de drogas psicotrópicas: aspectos sociais, econômicos e individuais que podem levar o sujeito a uma sequência de uso de drogas psicotrópicas e até ao poliuso[4](C). Esta evolução para o poliuso na adolescência está associada, entre outros fatores, a dificuldades sociais e pouca continência familiar. Filhos de dependentes químicos, por exemplo, apresentam risco aumentado para o consumo de substâncias psicoativas[12](B). Fatores como falta de disciplina, falta de intimidade no relacionamento dos pais e filhos e baixa expectativa dos pais em relação à educação e aspirações dos filhos também contribuem para o consumo de drogas[13](B).

Além da falta de continência familiar, o uso entre jovens se dá principalmente em contexto grupal: a experimentação não necessariamente se dá em função dos efeitos psicoativos das drogas psicotrópicas, mas por ser a droga de escolha do grupo[4](C).

Estudos com adolescentes identificaram o início precoce do uso de drogas lícitas como fator que predispõe ao poliuso e a dependência de drogas psicotrópicas[14](B). A disponibilidade das drogas é um fator importante de escolha entre os adolescentes, assim como a busca por novas sensações e desafios[4](C).

Além desses fatores, a presença de outros transtornos psiquiátricos é um fator que pode levar o indivíduo a fazer uso abusivo ou se tornar dependente[15](B). Há associação significativa entre transtornos mentais e início de uso de drogas com X^2=80,6 com p<0.001; abuso de drogas com X^2=181,7 com p<0,001 e dependência de drogas com X^2=67,6 com p<0,001. Há associação entre abuso e dependência de drogas não lícitas com todos os tipos de transtornos de humor, com OR=2,1 (IC 95% 0,9-4,7), principalmente transtorno de humor bipolar, com OR=5,1 (IC 95%1,8 -14,7) e também com qualquer tipo de transtorno de ansiedade, com OR=3,5 (IC 95% 1,2-10,5), principalmente o transtorno de estresse pós-traumático e ansiedade da separação com OR=3,9 (IC 95%1,5-10,0) e OR=3,0 (IC 95% 1,1-8,6) respectivamente.

A presença de transtornos mentais piora o prognóstico e dificulta o tratamento do poliusuário, tanto do transtorno primário quanto do relacionado ao uso de substâncias. Os quadros mais frequentes são ansiedade, transtornos de humor e de personalidade. Traços de transtorno de personalidade também devem ser investigados[16](B).

Um estudo realizado em Campinas (SP) com 183 usuários de drogas psicotrópicas em tratamento constatou uma associação significativa entre poliuso e transtorno de personalidade antissocial[9](B). Sintomas depressivos se relacionaram a poliuso em usuários de cocaína em comunidade de alto risco nos EUA[16](B).

O álcool está presente em quase todas as combinações de substâncias consideradas entre poliusuários. A chance de dependente de álcool também apresentar dependência de drogas não lícitas é quase duas vezes maior do que o dependente de cigarros, com OR=1,7% (IC 95% 0,7-4,1) e OR=0,9% (IC 95%0,4-2,1)[15](B).

O consumo de cocaína também está associado a uso de álcool, frequentemente, pois o álcool atenua a hiperatividade causada pela intoxicação por cocaína, o que leva muitos usuários ao uso sequencial[17](B). Os que consomem álcool em grande quantidade ou de forma frequente tem 2 a 6 vezes mais probabilidade de ter consumido maconha durante o ano anterior e 2 a 9 vezes mais chance de ter consumido cocaína durante o ano anterior. Em comparação com a população geral, entre usuários de maconha, a taxa de uso de cocaína é 5.6 vezes maior e de ecstasy 9.4 vezes; entre usuários de cocaína a taxa de uso de maconha é 65 vezes maior e de ecstasy 53 vezes[7](B).

A utilização de derivados opiáceos associa-se a mais comorbidades (5,1% versus 3,4%, com p=0,002), com aumento de risco em relação a quem usa somente álcool e maconha. O risco é aumentado com o uso de cocaína, com OR=6,52 (IC 95% 6-7,1) e quando associa-se outras dependências temos OR=9,98 (IC 95% 9,6-10,4)[18](B).

Alguns fatores sociais (ausência de controle parental, absenteísmo escolar e sinais externos de riqueza) associaram-se mais a policonsumo com substâncias ilícitas. Entre adultos jovens (15 a 34 anos), uso frequente ou pesado de álcool aumentou em 2 a 6 vezes o uso de maconha e 2 a 9 vezes o uso de cocaína. O uso de álcool aumenta o risco de dificuldade na tomada de decisão com relação ao uso de outra droga psicotrópica, principalmente em meninos (42%) quando comparados com o sexo feminino (25%)[7](B).

Outros Fatores associados ao uso de substâncias psicotrópicas[19-23](B):

- Cognições (crenças e intenções relacionadas ao uso de drogas);
- Idade precoce de uso de álcool e uso de tabaco;
- Problemas de comportamento;
- Altos níveis de desesperança;
- Desemprego;
- Ambiente (particularmente oferta de drogas);
- Problemas na estrutura familiar.

Além disso, há diferença significativa entre os preditores de poliuso nos diversos grupos étnicos, diferenças nos aprendizados culturais, provenientes de diferentes relações com o comportamento, saúde mental e relações interpessoais. A visão cultural deve ser incorporada a programas de prevenção. Cada tipo de cultura tem específicas razões para usar drogas relacionadas à identidade cultural, competência cultural, tabus e expectativas[23](B).

Recomendação

Adolescentes que fazem uso de álcool[15](B), principalmente precocemente[14](B) e/ou filhos de dependentes químicos[12](B) têm maior probabilidade de evoluir para dependência de múltiplas drogas. A evolução para poliuso na adolescência está associada a: dificuldades sociais, pouca continência familiar, falta de disciplina, falta de intimidade no relacionamento dos pais e filhos, baixa expectativa dos pais em relação à educação e aspirações dos filhos, início precoce de uso, disponibilidade de drogas, presença de outros transtornos psiquiátricos, consumo de álcool em grande quantidade ou de forma frequente, altos níveis de desesperança, busca de sensações além de contribuições genéticas[13,19-23](B).

3. Quais são as comorbidades mais frequentemente apresentadas nos usuários de múltiplas drogas?

Aproximadamente um terço da população que usa drogas psicotrópicas apresenta comorbidades psiquiátricas. O uso de drogas psicotrópicas em indivíduos que apresentam outro diagnóstico psiquiátrico muitas vezes é difícil de identificar e tratar, piorando a evolução tanto do transtorno primário quanto do relacionado ao uso e dependência de drogas. Se o indivíduo for poliusuário, a situação se agrava, reservando ainda mais o prognóstico de ambas as condições[24](D).

A associação de diagnósticos pode ser decorrente de uma série de fatores, como por exemplo, maior vulnerabilidade do indivíduo. Modelos causais, como a automedicação são bastante considerados. Porém, a associação de diagnósticos tem se mostrado muito mais complexa do que os modelos podem explicar. Indiscutível, porém, é a gravidade da situação e a dificuldade de manejo do indivíduo comórbido[15](B).

Estudos revelam que aproximadamente 80% dos indivíduos dependentes de álcool com menos de 30 anos apresentam alguma comorbidade psiquiátrica, incluindo a dependência de outras drogas[25](D). Em adolescentes, a presença de transtornos de humor e de ansiedade, assim como transtornos disruptivos, frequentemente estão associados a uso de drogas psicotrópicas[15](B).

Estudo epidemiológico norte americano mostrou que 30% a 50% dos alcoolistas apresentam comorbidade com transtorno depressivo maior. Todavia, a associação de transtornos de humor e poliuso de drogas psicotrópicas ainda não foi estabelecida[25](D).

Em adolescentes com transtorno bipolar de humor (TBH) o uso de drogas psicotrópicas também é mais frequente que entre os que não têm o transtorno. Os fatores de risco para a comorbidade incluem idade precoce de início do THB, homens e histórico familiar de uso de drogas psicotrópicas[15](D). Aproximadamente 35% dos adolescentes com transtorno depressivo fazem uso de algum tipo de droga psicotrópica. Essa associação dificulta o tratamento e aumenta as chances de suicídio[15](B). Adolescentes ansiosos tendem a se automedicar com uso de drogas psicotrópicas, assim como os usuários de drogas tendem a ter sintomas ansiosos[26](D).

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que afeta igualmente homens e mulheres; porém, os indivíduos do sexo masculino apresentam maiores taxas de uso de drogas psicotrópicas[1](D). Em um serviço de emergência psiquiátrica dos EUA, 47% dos indivíduos com esquizofrenia relataram já ter feito uso na vida de álcool, 69% já haviam se intoxicado com alguma outra droga que não o álcool e 37% referiram uso diário de alguma substância nas últimas 2 semanas pelo menos. Entre os indivíduos menores de 30 anos, 52% preenchiam diagnóstico para uso abusivo de alguma droga psicotrópica. Pacientes com esquizofrenia apresentavam taxas maiores de poliuso do que a população geral[27](D). O uso concomitante de álcool e cocaína está associado à maior número de internações em hospitais psiquiátricos em esquizofrênicos[25](D).

Em adultos com TDAH, constatou-se uma prevalência 2 vezes maior de uso de drogas psicotrópicas que na população geral. Além disso, a experimentação de drogas ocorre em média 3 anos mais cedo que em adultos sem o transtorno[26](D). Em adolescentes, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) também está associado ao uso de drogas psicotrópicas, mas o quanto esse transtorno predispõe ao uso de drogas ainda é controverso[28](D).

Pacientes com transtornos de personalidade borderline e antissocial apresentam maiores índices de poliuso que a população geral e que outros transtornos de personalidade[7](B). Em um estudo realizado em hospital geral, 76% dos pacientes com transtorno Borderline de personalidade e 95% dos portadores de transtorno antissocial apresentavam poliuso de drogas psicotrópicas[29](C). Estudo realizado em Campinas com usuários de drogas psicotrópicas em tratamento constatou uma associação significativa entre poliuso e transtorno de personalidade antissocial[8](B). A presença de transtorno de conduta costuma preceder o uso de drogas psicotrópicas e a comorbidade atinge 60%[26](D).

Recomendação

Aproximadamente um terço da população que usa drogas psicotrópicas apresenta comorbidades psiquiátricas[15,16](B). Entre dependentes de álcool, em torno de 80% com menos de 30 anos, apresentam alguma comorbidade psiquiátrica, incluindo a dependência de outras drogas psicotrópicas[15](B)[25](D). Os transtornos mais frequentemente associados ao poliuso são os afetivos e de ansiedade, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtornos de personalidade[25-27](D). O uso de drogas psicotrópicas em indivíduos que apresentam outro diagnóstico psiquiátrico muitas vezes é difícil de identificar e tratar, piorando a evolução tanto do transtorno primário quanto do relacionado ao uso e dependência de drogas[15](B)[24](D). Para o diagnóstico de comorbidade entre uso de drogas psicotrópicas e transtorno de personalidade, deve-se considerar que muitas vezes o dependente apresenta comportamentos que seriam considerados como critérios para o diagnóstico do transtorno, mas na verdade eles ocorrem em decorrência de sintomas de intoxicação e abstinência da droga, ou mesmo do contexto de uso. Para se realizar um diagnóstico de transtorno de personalidade em um usuário ou dependente de drogas psicotrópicas, deve-se esperar não somente um período de abstinência em vigência de tratamento, mas também considerar os antecedentes do indivíduo, suas relações sociais e comportamento prévio ao consumo[29](C).

4. Quais drogas são mais frequentemente associadas?

Os riscos associados ao uso de diferentes combinações de drogas são influenciados por características do usuário, como a existência de tolerância, estado de saúde, aspectos genéticos e fenotípicos[7](B). O álcool está presente em quase todas as combinações, sendo a primeira droga com efeitos psicoativos e de alteração do comportamento que os jovens consomem. Sua ampla disponibilidade faz dela a substância base dessas combinações, sobretudo em contextos recreativos, mas também no uso dos consumidores intensivos de drogas[7,15](B). A euforia inicial produzida pelo álcool é um importante facilitador ("gatilho") para o uso de outras drogas, como a cocaína.

Adultos jovens (15-34 anos) usuários pesado de álcool foram de duas a seis vezes mais propensos a relatarem uso de cannabis e duas a nove vezes mais propensos a usarem cocaína quando comparados com a população geral[7](B).

Diversos levantamentos[3,5,6](A)[30](B) confirmam a alta prevalência de poliuso em usuários de cocaína e crack, com particular associação com transtornos relacionados ao uso de álcool. A cocaína antagoniza o efeito sedativo[31](D) e os déficits na performance psicomotora e aprendizado induzidos pelo álcool[32](D), aumenta a velocidade

para tomada de decisões e a sensação subjetiva de bem estar referida pelos usuários[33](B). Além disso, o álcool atenua a hiperatividade causada pela intoxicação por cocaína, o que leva muitos usuários ao uso sequencial[3](A)[34](B). Especula-se que seu uso combinado aumentaria a ativação de mecanismos de recompensa cerebral, alterando a relação entre efeitos aversivos e de recompensa, o que resulta em maior probabilidade uso concomitante[35-37](D). Usuários de cocaína/crack referem comumente uso de álcool para aliviar sintomas de intoxicação[38](B) e o desconforto da abstinência recente de cocaína (*crash*)[34](B)[39](C).

Dependentes de cocaína que fazem uso abusivo de álcool apresentam maiores índices de psicose induzida pela cocaína[40](B), de depressão, menor adesão ao tratamento[41](D) e maior risco de suicídio[42,43](B). A chance de suicídio chega quase a 9 vezes em relação ao não usuário de múliplas drogas, com OR=8,8 com $p<0,032$. Com este risco conhecido, todo profissional de saúde deve estar atento e investigar o risco de suicídio, principalmente se existir depressão como comorbidade[43](B).

Apesar do uso de cocaína e, principalmente de álcool associar-se a comportamento violento, e o uso concomitante destas pode ter efeito aditivo, não está claro se a associação potencializa o risco[44](D). A combinação aumenta os níveis plasmáticos de cocaína e norcocaína e induz à síntese de cocaetileno, que possuí meia-vida plasmática 3 a 5 vezes maior que a da cocaína e tem efeito cardiotóxico mais intenso que o consumo destas substâncias separadamente [29](B)[45,46](D).

Entre os usuários de crack, a prevalência do uso de maconha chega a 60%, seja na forma sequencial, seja no uso combinado em um mesmo cigarro denominado "mesclado". É empregado com o objetivo de diminuir a fissura e demais efeitos ansiogênicos do crack[4](C).

Como ocorre com outras drogas, o uso de cocaína e opioide pode se dar de maneira concomitante ou sequencial. No uso concomitante (a associação de cocaína e heroína é conhecida como *speedball*), o efeito psicoativo parece decorrer mais da somatória dos efeitos destas duas substâncias individualmente (excitação e sedação, respectivamente), do que do surgimento de um efeito "novo". É possível, contudo, que os usuários experimentem uma sensação subjetiva de maior prazer com a mistura, qualitativamente distinto dos efeitos individuais destas drogas[11](D)[47](B).

Com relação aos motivos do poliuso, dois grupos se distinguem: os que fazem uso pesado de cocaína buscando efeitos sedativos dos opioides (comumente heroína) para amenizar a hiper-excitabilidade ou os sintomas de abstinência ("*crash*") relacionados ao uso da primeira; usuários que consomem primariamente heroína e usam a cocaína para aumentar a "euforia" e aliviar os efeitos da abstinência de opioides[11](D)[47](B). Há menor adesão ao tratamento, maior exposição a riscos (como compartilhamento de seringa), maiores índices de disfunção social e de recaída entre dependentes de heroína que também usam cocaína[48](B).

O MDMA, conhecido também como ecstasy, exerce efeitos perturbadores e estimulantes no sistema nervoso central. Seu uso concomitante com outras drogas psicotrópicas, principalmente álcool, maconha e cocaína, é frequente, potencializando o risco de intoxicações[35](D). Usuários de ecstasy que fazem uso de outras substâncias apresentarem maior risco para ansiedade, com-

portamento obsessivo-compulsivo, sintomas psicóticos, alterações do humor, somatização, déficit de memória, de aprendizado e na capacidade de julgamento social e emocional[49-51](B)[52](C).

São comuns as regiões do cérebro correlacionadas com o desejo de álcool e nicotina[53](C), sendo comum a associação do tabagismo com as múltiplas drogas. Ser fumante torna pessoa mais propensa a ser usuária de múltiplas drogas, com OR=5,85% para uso moderado e OR=4,53% para uso intenso[8](B).

Intervenções para cessação do tabagismo em usuários de múltiplas drogas a curto prazo são promissoras e aumentam em 25% a probabilidade de abstinência a longo prazo de álcool e drogas ilícitas, portanto, sempre devem ser estimuladas[54](A).

Recomendação

O álcool está presente em quase todas as combinações de drogas[7,15,33,34](B). A euforia inicial produzida pelo álcool é um importante facilitador para o uso de outras drogas, como a cocaína[33](B). Outras combinações relevantes são cocaína e cannabis[7](B), cocaína e opioides[29,34,38,40](B), além da associação do uso de nicotina com todas as demais[8,53](B). A cessação do tabagismo deve ser sempre uma meta, uma vez que entre os benefícios conseguidos, aumentam em 25% a probabilidade de abstinência de longo prazo do álcool e drogas ilícitas[54](A).

5. Quais são os diferentes tipos de consumidores?

Com base em um critério temporal, isto é, a associação de drogas em um mesmo episódio de consumo, potencializando a experiência ou compensando efeitos negativos ou ainda, substituindo a falta da droga preferida e indisponível, identificam-se dois grupos de usuários de acordo com o padrão de uso[7,14](B)[55](D).

- **Padrão de poliuso simultâneo**: é o uso de duas ou mais drogas psicotrópicas em um intervalo de tempo curto o suficiente para que haja interação entre os diversos efeitos psicoativos[55](D). Nessa situação, os efeitos de uma droga podem atenuar efeitos desagradáveis de outra; ou ainda ter como objetivo prolongar o efeito de outra substância, como é o caso do álcool, que pode prolongar os efeitos da cocaína; ou da maconha, que pode intensificar os efeitos psicoativos do ecstasy[14](B)[56](D).
- **Padrão de poliuso alternado:** é o uso no qual há mistura de substâncias em um padrão irregular e intermitente, intercalando-se períodos de uso intenso com períodos de uso mais brando ou abstinência, sem que haja interação entre os efeitos psicoativos[55](D). A esse padrão pode ser associado o histórico de uso de drogas psicotrópicas do sujeito que, embora mantenha uma droga de escolha, esporadicamente usa outras de acordo com o contexto e disponibilidade.

Outra alternativa é a classificação do poliusuário de drogas com base nos tipos de substâncias utilizadas (depressores, perturbadores ou estimulantes) e o efeito destas combinações no usuário[55](D):

- Associação de substâncias **antagonistas**, como ocorre no uso de um opioide ou álcool (depressores) com cocaína (estimulante)[55](D).
- Associação **sinergística**, ou seja, de substâncias de uma mesma classe, de modo

que há uma somação do efeito psicoativo. Exemplos são o uso simultâneo de um benzodiazepínico e álcool (depressores) ou MDMA (ecstasy) e cocaína (estimulantes). Em alguns casos, a interação de múltiplas drogas pode ter ação sinérgica, amplificando o efeito psicoativo a um nível superior a simples somatória do efeito de cada uma destas drogas[55](**D**).

Recomendação

Com base em um critério temporal, identificam-se dois grupos de usuários de acordo com o padrão de uso: poliuso simultâneo e alternado[55,56](**D**). A classificação com base nos tipos de substâncias utilizadas (depressores, perturbadores ou estimulantes) e o efeito das combinações também pode ser utilizada. É importante adotar estas classificações para elaborar o diagnóstico diferencial adequado e planejar o tratamento.

6. Após o diagnóstico, como iniciar o tratamento?

Embora o uso de múltiplas substâncias não prescinda dos princípios gerais empregados no tratamento da dependência de uma droga psicotrópica (definição da gravidade consumo, estabelecimento do diagnóstico sobre o uso de drogas psicotrópicas, avaliação da presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas, determinação de grau de motivação e compreensão do contexto de vida do indivíduo), existem algumas especificidades no poliuso que merecem ser valorizadas, visando minimizar um prognóstico ruim e abandono no tratamento[11](D):

- A investigação aprofundada dos fatores desencadeadores ou atenuadores do consumo combinado[1](D);
- A avaliação de possíveis prejuízos cognitivos para planejar a intervenção[51,57](B);
- A escolha da farmacoterapia de desintoxicação, da síndrome de abstinência e manutenção, em função do maior risco de interações entre os poliusuários[58](D);
- A necessidade de avaliação clínica e psiquiátrica completa para pesquisar as complicações frequentes[58](D).

Todos os ambientes de tratamento devem investigar o poliuso[59](B).

O tratamento de cessação do tabaco deve ver feito conjuntamente ao tratamento da síndrome de abstinência, não após. O controle do desejo de fumar colabora no controle do desejo de uso de múltiplas drogas[60](**B**).

Recomendação

Os princípios gerais empregados no tratamento da dependência devem ser mantidos, com atenção especial para: o diagnóstico diferencial e o planejamento do início do tratamento[57,59](B). Deve-se lembrar que a desintoxicação de múltiplas drogas tem síndrome de abstinência mais complexa do que usuário de droga única[61](B).

7. Como preparar o dependente para não recair tendo em vista a gravidade do quadro?

Há ainda grande controvérsia sobre as diferenças de resultado de tratamento entre dependentes de uma substância psicoativa e poliusuários ou polidependentes. De forma geral, os serviços e intervenções serão semelhantes tanto para poli quanto para mono usuários, incluindo abordagens psicossociais e farmacológicas. Todavia, revisões de estudos randomizados têm

demonstrado impacto positivo da associação de intervenções psicossociais e farmacológicas em poliusuários de drogas psicotrópicas[7](B).

É importante detectar de que forma as associações entre drogas psicotrópicas (simultânea ou alternada)[55](D) são estabelecidas para cada indivíduo e como estas representam fator de risco a ser incluído nas abordagens de prevenção da recaída.

A abordagem de prevenção da recaída, focada em identificar e intervir nos eventos ou situações de alto risco pode ajudar na evitação e manejo destas situações[62](B). Apesar de alguns resultados positivos, o manejo do policonsumo de drogas psicotrópicas permanece um desafio complexo para os profissionais.

Recomendação

Apesar de haver poucos estudos comparando resultados de tratamento entre dependentes de uma substância psicoativa e poliusuários ou polidependentes, revisões têm demonstrado impacto positivo da associação de intervenções psicossociais e farmacológicas[62](B). É de particular relevância estabelecer para cada indivíduo de que forma a combinação de drogas representa fator de risco a ser incluído nas abordagens de prevenção da recaída.

8. Existe maior risco para overdose entre poliusuários? e quais associações de drogas aumentam este risco?

Levantamentos epidemiológicos sobre casos de overdose realizados no Brasil[63](B), Reino Unido (ONS, 2002) e outros países europeus[64](B) constataram índices de mortalidade exclusivamente relacionados à cocaína entre 2% e 7%. As overdoses por cocaína parecem ser mais comuns entre usuários de drogas injetáveis acometidos por problemas cardiovasculares e que fazem uso associado de outras substâncias, sejam elas pela via endovenosa, sejam por outras vias de administração[65](D).

Nas salas de emergência, a cocaína é responsável por 30% a 40% das admissões relacionadas a drogas ilícitas, 10% entre todos os tipos de drogas e 0,5% das admissões totais[66](B). Vários estudos apontam as complicações relacionadas ao aparelho cardiovascular e ao sistema nervoso central, requerendo atenção redobrada, devido maior incidência de ambas e ao valor que representam para o manejo clínico[66](B). O crescente aumento do poliuso chama atenção para o agravante de potencializar estes efeitos deletérios da cocaína quando somada as demais drogas psicotrópicas.

Diversos levantamentos constataram a alta prevalência de policonsumo em usuários de cocaína e crack, com particular associação de transtornos relacionados ao uso de álcool (abuso e dependência)[3](A). Estima-se que entre 60 a 90% dos dependentes de cocaína tenham diagnóstico de abuso ou dependência de álcool[6](A). A combinação do uso de cocaína e álcool requer especial atenção devido à formação do metabólito cocaetileno, mais cardiotóxico que o consumo de cada substância separadamente, e elevando o risco de overdose[67](D). Estudos revelam que o cocaetileno é encontrado em concentrações sanguíneas e urinárias maiores que a cocaína em pessoas que morreram de overdose.

A overdose de opioides é caracterizada pela tríade miose, depressão respiratória e coma. Outros sintomas físicos que podem surgir são edema pulmonar, hipóxia, hipotonia e mor-

te. As vítimas mais comuns de overdose por opioides são os usuários que misturam estes com drogas depressoras do SNC, como álcool, sedativos, hipnóticos e ansiolíticos. Neste tipo de associações, o uso da naloxona não permite a reversão completa do quadro de intoxicação, elevando os riscos[1](**D**). Risco de *overdose* ocorre entre os poliusuários dependentes de cocaína e heroína[11](**B**), os quais apresentam pior prognóstico e pior adesão ao tratamento.

Os efeitos serotoninérgicos do MDMA são potentes e seu uso concomitante com uma série de outras drogas psicotrópicas, principalmente álcool, maconha e cocaína, é relativamente frequente, potencializando o risco de intoxicações e overdose[1](**D**). Quando associado a outros estimulantes do SNC, eleva os riscos de intoxicação grave.

Recomendação

A overdose é mais frequentemente encontrada em combinações como cocaína e álcool, ópioides com álcool, sedativos, hipnóticos e ansiolíticos, e MDMA e outros estimulantes[65](D). A overdose de ópioides é caracterizada pela tríade miose, depressão respiratória e coma[1](D).

9. Os poliusuários apresentam pior prognóstico quando comparados a monousuários?

A interação entre as múltiplas drogas pode aumentar o dano físico, neurológico e psicológico no usuário e aumenta potencialmente as consequências negativas do uso de drogas, comprovando que em geral os poliusuários têm pior prognóstico quando comparados a monousuários[68](**D**).

Apesar da associação do uso da cocaína com opioides ser pouco frequente no Brasil[3](**A**), sabe-se que os dependentes de heroína que usam cocaína apresentam maior exposição a riscos, tanto por envolvimento com a criminalidade quanto pela prática de trocas sexuais pela droga, acarretando no pior prognóstico e menor adesão ao tratamento neste grupo de poliusuários.

Estudo nacional observou uma tendência a aumento do número de moradores de rua poliusários de drogas no país, com destacado consumo de crack[69](**C**). Outros estudos que avaliaram moradores de rua observaram aumento crescente no padrão de poliuso, em especial, o uso de drogas injetáveis entre jovens, fator agravante do prognóstico pelo maior risco de contaminação por HIV e hepatite C[70](**C**).

Poliusuários geralmente apresentam anormalidades em determinadas regiões cerebrais, com dano cerebral e consequente prejuízo, aumento do risco de sintomas paranoides e alterações de humor, principalmente mania e hipomania, durante a intoxicação, crises epileptiformes, além de anedonia[71](**C**). Durante a abstinência, recupera-se, inicialmente, parte da função cognitiva relacionada ao aprendizado, mas não necessariamente a função executiva, mas persiste a anedonia[71](**C**). Além disso, usuários de múltiplas substâncias, principalmente maconha e MDMA, são mais propensos a apresentar sintomas esquizotípicos do que os monousuários[72](**C**).

Recomendação

Poliusuários têm pior prognóstico quando comparados a monousuários[68](D).

Referências

1. Azevedo RC, Oliveira KD. Poliusuários de substâncias psicoativas. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas. 1.ed. São Paulo: Artmed, 2011.

2. Hungerbuehler I, Buecheli A, Schaub M. Drug Checking: A prevention measure for a heterogeneous group with high consumption frequency and polydrug use -evaluation of zurich's drug checking services. Harm Reduct J 2011;8:16.

3. Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Fonseca AM; Carlini CM, Oliveira LG, et al. II Levantamento Domiciliar sobre o uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país – 2005. São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia, UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 468 p., 2007.

4. Van der Meer Sanchez Z, Nappo SA. Progression on drug use and its intervening factors among crack users. Rev Saúde Pública 2002;36:420-30.

5. Galduróz, JF, Noto, AR, Fonseca, A, Carlini EA. V levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, 2004.

6. Noto AR, Galduróz JCF, Nappo AS, Carlini EA. Levantamento nacional sobre o uso de drogas entre crianças e adolescentes em situação de rua nas 27 capitais brasileiras. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, 2003.

7. Griffiths P, Mounteney J, Lopez D, Zobel F, Götz W. Addiction research centres and the nurturing of creativity. Monitoring the European drug situation: the ongoing challenge for the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Addiction (EMCDDA). Addiction 2012;107:254-8.

8. Smith GW, Farrell M, Bunting BP, Houston JE, Shevlin M. Patterns of polydrug use in Great Britain: findings from a national household population survey. Drug Alcohol Depend 2011;113:222-8.

9. Oliveira, KD. Perfil sócio Demográfico, padrão de consumo e comportamento criminoso em usuários de substâncias psicoativas que iniciaram tratamento. Tese de Mestrado, Unicamp, 2010.

10. Ferreira Filho, OF, Turchi, MD, Laranjeira, R, Castelo, A. Perfil sociodemográfico e padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. Rev Saúde Públic 2003;37:751-59.

11. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use Addiction 2003;98:7-22.

12. Mathews IS, Pillon SC. Factores protectores y de riesgo asociados al uso de alcohol en adolescentes hijos de padre alcohólico, en el Perú. Rev Lat Am Enfermagem 2004;12:359-68.

13. Figlie, N, Fontes, A, Moraes, E, Paya, R. Children of addicted parents with bio-psychosocial risk factors: do they need a special care? Rev Psiquiatr. Clín. 2004;31:53-62.

14. Kandel D, Yamaguchi K. From beer to crack: developmental patterns of drug involvement. Am J Public Health 1993;83:851-5.

15. Swendsen, J, Conway, KP, Degenhardt, L, Glantz, M, Jin, R, Merikangas, KR, et al. Mental Disorders as Risk factors for Substance Use, Abuse and Dependence: Results from the 10-year Follow-up of the National Comorbidity Survey. Addiction 2010;105:1117-28.

16. Hopwood CJ, Morey LC, Skodol AE, Sanislow CA, Grilo CM, Ansell EB, et al. Pathological personality traits among patients with absent, current, and remitted substance use disorders. Addict Behav 2011;36:1087-90.

17. Wang MQ, Collins CB, DiClemente RJ, Wingood G, Kohler CL. Depressive symptons as correlates of polydrug use for blacks in hight risk community. South Med J 1997;90:1123-8.

18. Subramaniam GA, Ives ML, Stitzer ML, Dennis ML. The added risk of opioid problem use among treatment-seeking youth with marijuana and/or alcohol problem use. Addiction 2010;105:686-98.

19. Santora PB, Hutton HE. Longitudinal trends in hospital admissions with co-occurring alcohol/drug diagnoses, 1994-2002. J Subst Abuse Treat 2008;35:1-12.

20. Collins RL, Ellickson PL, Bell RM. Simultaneous polydrug use among teens: prevalence and predictors. J Subst Abuse 1998;10:233-53.

21. Vieira DR, Ribeiro M, Laranjeira R. Evidence of association between early alcohol use and risk of later problem. Rev Bras Psiquiatr 2007;29:222-7.

22. Melchior M, Chastang JF, Goldberg P, Fombonne E. High prevalence rates of tobacco, alcohol and drug use in adolescents and young adults in France: results from the GAZEL Youth study. Addict Behav 2008;33:122-33.

23. Malberg M, Overbeekg G, Monshouw E, Lammers J, Vollebergh WA, Engels RC. Substance use risk profiles and associations with early substance use in adolescence. J Behav Med 2010;33:474-85.

24. Galaig ER, Newcombs MD. Predictors of polydrug use among four ethnic groups: a 12 year longitudinal study. Addictive Behaviors 1999;24:607-31.

25. Goldsmith J. Overview of Psychiatric Comorbidity. Practical and Theoretic Considerations Psychiatric Clinics of North America 1999;22:331-49.

26. Deas D. Adolescent substance abuse and psychiatric comorbidities. J Clin Psychiatry 2006;67:18-23.

27. Westermeyer J. Comorbid Schizophrenia and Substance Abuse: A Review of Epidemiology and Course. Am J Addictions 2006;15:345-55.

28. Wilens TE. Attention deffict/hyperactivity disorder and the substance abuse disorders: the nature of relationship, subtypes at risk, and treatment issues. Psychiatr Clin N Am 2004;27:283-304.

29. Hatitaskos, P, Soldatos, CR, Kokkevi, A, Stefanis, CN. Substance abuse patterns and their association with psychopathology and type of hostility in male patients with borderline and antisocial personality disorder. Comprehensive Psychiatry 1999;40:278-82.

30. Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Drug Alcohol Depend 2005;80:105-16.

31. Foltin RW, Fischman MW, Levin FR. Cardiovascular effects of cocaine in humans: laboratory studies. Drug Alcohol Depend. 1995;37:193-210.

32. Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. Addiction 2002;97:773-83.

33. Farré M, de la Torre R, Llorente M, Lamas X, Ugena B, Segura J, et al Alcohol and cocaine interactions in humans. J Pharmacol Exp Ther 1993;266:1364-73.

34. Gossop M, Manning V, Ridge G. Concurrent use and order of use of cocaine and alcohol: behavioural differences between users of crack cocaine and cocaine powder. Addiction 2006;101:1292-8.

35. Busse GD, Lawrence ET, Riley AL. The modulation of cocaine-induced conditioned place preferences by alcohol: effects of cocaine dose. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:149-55.

36. Lewis MJ, June HL. Synergistic effects of ethanol and cocaine on brain stimulation reward. J Exp Anal Behav 1994;61:223-9.

37. Knackstedt LA, Ettenberg A. Ethanol consumption reduces the adverse consequences of self-administered intravenous cocaine in rats. Psychopharmacology (Berl). 2005;178:143-50.

38. Lau-Barraco C, Schmitz JM. Drug preference in cocaine and alcohol dual-dependent patients. Am J Drug Alcohol Abuse 2008;34:211-7.

39. Magura S, Rosenblum A. Modulating effect of alcohol use on cocaine use. Addict Behav 2000;25:117-22.

40. Brady KT, Sonne S, Randall CL, Adinoff B, Malcolm R. Features of cocaine dependence with concurrent alcohol abuse. Drug Alcohol Depend 1995;39:69-71.

41. Kenna GA, Nielsen DM, Mello P, Schiesl A, Swift RM. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. CNS Drugs 2007;21:213-37.

42. Roy A. Characteristics of cocaine-dependent patients who attempt suicide. Am J Psychiatry 2001;158:1215-9.

43. Reyes JC, Robles RR, Colón HM, Negrón JL, Matos TD, Calderón JM. Polydrug use

and attempted suicide among Hispanic adolescents in Puerto Rico. Arch Suicide Res 2011;15:151-9.

44. Henning RJ, Wilson LD. Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol. Life Sci 1996;59:615-27.

45. Meehan SM, Schechter MD. Cocaethylene-induced lethality in mice is potentiated by alcohol. Alcohol 1995;12:383-5.

46. Schechter MD, Meehan SM. The lethal effects of ethanol and cocaine and their combination in mice: implications for cocaethylene formation. Pharmacol Biochem Behav. 1995;52:245-8.

47. Foltin RW, Fischman MW. The cardiovascular and subjective effects of intravenous cocaine and morphine combinations in humans. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261:623-32.

48. Williamson A, Darke S, Ross J, Teesson M. The effect of persistence of cocaine use on 12-month outcomes for the treatment of heroin dependence. Drug Alcohol Depend 2006;81:293-300.

49. Montgomery C, Fisk JE, Newcombe R, Murphy PN. The differential effects of ecstasy/polydrug use on executive components: shifting, inhibition, updating and access to semantic memory. Psychopharmacology (Berl) 2005;182:262-76.

50. Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JD. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychobiological problems. Psychopharmacology (Berl). 2001;159:77-82.

51. Hadjiefthyvoulou F, Fisk JE, Montgomery C, Bridges N. Prospective memory functioning among ecstasy/polydrug users: evidence from the Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT). Psychopharmacology (Berl) 2011;215:761-74.

52. Fisk JE, Montgomery C, Wareing M, Murphy PN. Reasoning deficits in ecstasy (MDMA) polydrug users. Psychopharmacology (Berl) 2005;181:550-9.

53. Kühn S, Gallinat J. Common biology of craving across legal and illegal drugs-a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. Eur J Neurosci 2011;33:1318-26.

54. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. J Consult Clin Psychol 2004;72:1144-56.

55. Cohen S. The substance abuse problems. New York: Haworth Press, 1981.

56. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. J Psychopharmacol 2006;20:188-93.

57. Dumont GJ, Wezenberg E, Valkenberg MM, de Jong CA, Buitelaar JK, van Gerven JM. Acute neuropsychological effects of MDMA and ethanol (co) administration in healthy volunteers. Psychopharmacology 2008 197:465-74.

58. Montoya ID, McCann DJ. Drugs of abuse: management of intoxication and antidotes. EXS. 2010;100:519-41.

59. Azevedo RC, Botega NJ, Mauro ML, Lima DD, Gaspar KC, Silva VF. General hospital admission as an opportunity for smoking cessation strategies: A clinical trial in Brazil. Gen Hosp Psychiatry 2010;32:599-606.

60. Epstein DH, Marrone GF, Heishman SJ, Schmittner J, Preston KL. Tobacco, cocaine, and heroin: Craving and use during daily life. Addict Behav 2010;35:318-24.

61. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. Pharmacopsychiatry 2002;35:159-64.

62. Dutra L, Stathopoulou G, Baden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. Am J Psychiatry 2008;165:179-87.

63. Ribeiro M, Dunn J, Sesso R, Dias AC, Laranjeira R. Causes of death among crack cocaine users. Rev Bras Psiquiatr 2006;28:196-202.

64. ONS – Office of National Statistcs (United Kingdom). Deaths related to drug poisoning: results for England and Wales, 1993 to 2000. Health Stat Q. 2002;13:76-82.

65. Koller K, Cardoso Luiz TS, Vianna Filho PT, Granato JP, Silva CJ, Ribeiro M. Complicações clínicas do consumo de crack. In: Ribeiro M, Laranjeira R. O tratamento do usuário de crack. 1.ed. São Paulo, 2003. p. 74-98.

66. O`Driscoll PT, McGough J, Hagan H, Thiede H, Critchlow C, Alexander ER. Predictors of accidental fatal drug overdose among a cohort of injection drug users. Am J Pub Health 2001;91:984-7.

67. Parker RB, Laizure SC. The effect of ethanol on oral cocaine pharmacokinetics reveals an unrecognized class of ethanol-mediated drug interactions. Drug Metab Dispos 2010;38:317-22.

68. Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Dependência de múltiplas substâncias em poliusuários de drogas. In: Diehl A, et al. Tratamentos farmacológicos para dependência química: da evidência científica `a prática clínica. 1.ed. São Paulo: Artmed, 2010. p. 317-23.

69. Varanda W, Adorno RC. Descartáveis urbanos: discutindo a complexidade da população de rua e o desafio para políticas de saúde. Saúde Soc 2004;13:56-69.

70. Wilner-Reid J, Belendiuk KA, Epstein DH, Schmittner J, Preston KL. Hepatitis C and human immunodeficiency vírus risk behaviors in polydrug users on methadone maintenance. J Subst Abuse Treat 2008;35:78-86.

71. Stevens A, Peschk I, Schwarz J. Implicit learning, executive function and hedonic activity in chronic polydrug abusers, currently abstinent polydrug abusers and controls. Addiction 2007;102:937-46.

72. Van Dam NT, Earleywine M, DiGiacomo G. Polydrug use, cannabis and psychosis-like symptoms. Hum Psychopharmacol. 2008;23:475-85.