

Abuso e Dependência de Múltiplas Drogas

Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 15 de outubro de 2012

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

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, 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, Marijuana Abuse, Cannabis, Cocaine-Related Disorders, Cocaine, Powders, Crack Cocaine, Street Drugs*, Heroin, Heroin Dependence, Narcotics, Benzodiazepines, Opioid-Related Disorders, N-Methyl-3,4-methylenedioxymphetamine/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*. Esses 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 trabalhos na literatura estudando esse 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 e a minimização de efeitos relacionados à intoxicação e abstinência, bem como pode refletir a disponibilidade de drogas e os padrões de consumo próprios de momentos ou contextos específicos¹(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 anos²(B). Estudos apontam variação de 10% a 30% de evolução do uso experimental para o abuso e dependência de substâncias lícitas e ilícitas³(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 aspirada⁴(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 tabaco⁵(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 anos⁶(A).

Resultados de estudo europeu que avaliou 70.000 adolescentes entre 15 e 16 anos, em 22 países, indicam que 30% haviam consumido 2 ou mais drogas psicotrópicas no mês anterior à 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 heroína⁷(B). Sempre se deve investigar o uso de múltiplas drogas, pois a associação é frequente e a prevenção dos danos exige diferentes medidas, em decorrência da 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 suicídio⁸(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 psicotrópicas⁹(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 opioides⁴(C). No Brasil, 6,1% da população já fizeram uso na vida de solventes e a dependência atinge 0,2%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 drogas⁷(B). Um estudo com 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 à entrevista. Esse comportamento foi referido por 42% dos homens e por 27% das mulheres⁷(B).

Entre dependentes de cocaína e crack que procuraram tratamento, observou-se 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. Nessa população, o poliuso associou-se à prática de crimes⁹(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 álcool¹⁰(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 ilícitas³(A), sendo que os dependentes de cocaína e crack apresentam padrão mais grave de associação, principalmente com o álcool¹⁰(B), observando-se, nessa última população, a prática de crimes⁹(B). Dados brasileiros apontam que 22,6% dos estudantes de ensino fundamental e médio já haviam

experimentado alguma droga psicotrópica, além do álcool e do tabaco⁵(A).

2. EXISTEM GRUPOS DE USUÁRIOS EM QUE A PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA DE MÚLTIPLAS DROGAS É MAIOR? QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO?

O uso de múltiplas drogas psicotrópicas, tanto em jovens como 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 poliuso⁴(C). Essa 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 psicoativas¹²(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 às aspirações dos filhos também contribuem para o consumo de drogas¹³(B).

Além da falta de continência familiar, o uso entre jovens ocorre principalmente em contexto grupal: a experimentação não necessariamente é motivada dos efeitos psicoativos das drogas psicotrópicas, mas por ser a droga de escolha do grupo⁴(C).

Estudos com adolescentes identificaram o início precoce do uso de drogas lícitas como fator que predispõe ao poliuso e à dependência de drogas psicotrópicas¹⁴(B). A disponibilidade das drogas é um fator importante de escolha entre os adolescentes, assim como a busca por novas sensações e desafios⁴(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 dependente¹⁵(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 no transtorno primário como no 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 investigados¹⁶(B).

Um estudo realizado em Campinas (SP), com 183 usuários de drogas psicotrópicas em tratamento, constatou associação significativa entre poliuso e transtorno de personalidade antissocial⁹(B). Sintomas depressivos se relacionaram a poliuso em usuários de cocaína em comunidade de alto risco nos EUA¹⁶(B).

O álcool está presente em quase todas as combinações de substâncias consideradas entre poliusuários. A chance do dependente de álcool também apresentar dependência de drogas não lícitas é quase duas vezes maior do que o depen-

dente 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 ao uso de álcool, frequentemente, pois o álcool atenua a hiperatividade causada pela intoxicação por cocaína, o que leva muitos usuários ao uso sequencial¹⁷(B). Os indivíduos que consomem álcool em grande quantidade ou de forma frequente têm 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 à 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 vezes⁷(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 se associa a outras dependências, temos $OR=9,98$ (IC 95% 9,6-10,4)¹⁸(B).

Alguns fatores sociais (ausência de controle parental, absentismo 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 em 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 ao sexo feminino (25%)⁷(B).

Outros fatores associados ao uso de substâncias psicotrópicas¹⁹⁻²³(B):

- Cognições (crenças e intenções relacionadas ao uso de drogas);
- Idade precoce de uso de álcool e 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 a identidade cultural, competência cultural, tabus e expectativas²³(B).

Recomendação

Adolescentes que fazem uso de álcool¹⁵(B), principalmente precocemente¹⁴(B), e/ou filhos de dependentes químicos¹²(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 como 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 condições²⁴(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 comórbido¹⁵(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 drogas²⁵(D). Em adolescentes, a presença de transtornos de humor e de ansiedade, assim como transtornos disruptivos, frequentemente está associada a uso de drogas psicotrópicas¹⁵(B).

Estudo epidemiológico norte-americano demonstrou 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 estabelecida²⁵(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, sexo masculino e histórico familiar de uso de drogas psicotrópicas¹⁵(B). 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 suicídio¹⁵(B). Adolescentes ansiosos tendem a se automedicar com uso de drogas psicotrópicas, assim como os usuários de drogas tendem a ter sintomas ansiosos²⁶(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 psicotrópicas¹(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. Entre os indivíduos menores de 30 anos, 52% preenchiam critérios para diagnóstico para uso abusivo de alguma droga psicotrópica. Pacientes com esquizofrenia apresentavam taxas maiores de poliuso do que a população geral²⁷(D). O uso concomitante de álcool e cocaína está associado a maior número de internações em hospitais psiquiátricos em esquizofrênicos²⁵(D).

Em adultos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), constatou-se 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 transtorno²⁶(D). Em adolescentes, o TDAH

também está associado ao uso de drogas psicotrópicas, mas o quanto esse transtorno predispõe ao uso de drogas ainda é controverso²⁸(D).

Pacientes com transtornos de personalidade *borderline* e antissocial apresentam maiores índices de poliuso que a população geral e que outros transtornos de personalidade⁷(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 psicotrópicas²⁹(B). Estudo realizado em Campinas com usuários de drogas psicotrópicas em tratamento constatou associação significativa entre poliuso e transtorno de personalidade antissocial⁸(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 psicotrópicas¹⁵(B)²⁵(D). Os transtornos mais frequentemente associados ao poliuso são os afetivos e de ansiedade, esquizofrenia, TDAH e transtornos de personalidade²⁵⁻²⁷(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 como do relacionado ao uso e dependência de drogas¹⁵(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 são decorrentes de sintomas de intoxicação e abstinência da droga, ou mesmo do contexto de uso. Para se realizar o 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 consumo²⁹(B).

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 fenotípicos⁷(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 2 a 6 vezes mais propensos a relatarem uso de cannabis e 2 a 9 vezes mais propensos a usarem cocaína quando comparados à população geral⁷(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 sedativo³¹(D) e os déficits na performance psicomotora e aprendizado induzidos pelo álcool³²(D), aumenta a velocidade para tomada de decisões e a sensação subjetiva de bem-estar referida pelos usuários³³(B). Além disso, o álcool atenua a hiperatividade causada pela intoxicação por cocaína, o que leva muitos usuários ao uso sequencial³(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 de uso concomitante³⁵⁻³⁷(D). Usuários de cocaína/crack referem, comumente, ingestão de álcool para aliviar sintomas de intoxicação³⁸(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 cocaína⁴⁰(B), de depressão, menor adesão ao tratamento⁴¹(D) e maior risco de suicídio^{42,43}(B). A chance de suicídio chega quase a 9 vezes em relação ao não usuário de múltiplas drogas, com OR=8,8 e $p < 0,032$. Com esse risco conhecido, todo profissional de saúde deve estar atento e investigar o risco de suicídio, principalmente se existir depressão como comorbidade⁴³(B).

Apesar do uso de cocaína e, principalmente de álcool, associar-se a comportamento violento, e o uso concomitante dessas substâncias poder ter efeito aditivo, não está claro se a associação potencializa o risco⁴⁴(D). A combinação aumenta os níveis plasmáticos de cocaína e norcocaína e induz à síntese de cocaetileno, que possui meia-vida plasmática 3 a 5 vezes maior que a da cocaína e tem efeito cardiotoxico

mais intenso que o consumo dessas substâncias separadamente²⁹(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 crack⁴(C).

Como ocorre com outras drogas, o uso de cocaína e opioide pode ocorrer 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 dessas 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 dessas drogas¹¹(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 opioides¹¹(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 cocaína⁴⁸(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 intoxicações³⁵(D). Usuários de ecstasy que fazem uso de outras substâncias apresentam maior risco para ansiedade, comportamento 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 nicotina⁵³(B), sendo comum a associação do tabagismo com as múltiplas drogas. 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 intenso⁸(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 estimuladas⁵⁴(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 cocaína³³(B). Outras combinações relevantes são cocaína e cannabis⁷(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, dentre os benefícios conseguidos, aumenta em 25% a probabilidade de abstinência de longo prazo do álcool e drogas ilícitas⁵⁴(A).

5. QUAIS SÃO OS DIFERENTES TIPOS DE CONSUMIDORES DE MÚLTIPLAS DROGAS?

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 psicoativos⁵⁵(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 ecstasy¹⁴(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 psicoativos⁵⁵(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 a disponibilidade.

Outra alternativa é a classificação do poliusuário de drogas com base nos tipos de substâncias utilizadas (depressores, perturbadores ou estimulantes) e o efeito dessas combinações no usuário⁵⁵(D):

- Associação de substâncias antagonistas, como ocorre no uso de um opioide ou álcool (depressores) com cocaína (estimulante)⁵⁵(D);
- Associação sinérgica, ou seja, de substâncias de uma mesma classe, de modo que há uma adição 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 à simples somatória do efeito de cada uma dessas drogas⁵⁵(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 essas classificações para elaborar o diagnóstico diferencial adequado e planejar o tratamento.

6. APÓS O DIAGNÓSTICO, COMO INICIAR O TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE MÚLTIPLAS DROGAS?

Embora o uso de múltiplas substâncias não prescindia 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 a minimizar um prognóstico ruim e abandono no tratamento¹¹(D):

- A investigação aprofundada dos fatores desencadeadores ou atenuadores do consumo combinado¹(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 poliusuários⁵⁸(D);
- A necessidade de avaliação clínica e psiquiátrica completa para pesquisar as complicações frequentes⁵⁸(D).

Todos os ambientes de tratamento devem investigar o poliuso⁵⁹(B).

O tratamento de cessação do tabaco deve ser 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 drogas⁶⁰(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 única⁶¹(B).

7. COMO PREPARAR O DEPENDENTE DE MÚLTIPLAS DROGAS PARA NÃO RECAIR, TENDO EM VISTA A GRAVIDADE DO QUADRO?

Há, ainda, grande controvérsia quanto às 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 como para monousuários, 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) são estabelecidas para cada indivíduo e como estas representam fator de risco a ser incluído nas abordagens de prevenção da recaída^{55(D)}.

A abordagem de prevenção da recaída, focada em identificar e intervir nos eventos ou situações de alto risco, pode ajudar na evitação e no manejo dessas 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 ESSE RISCO?

Levantamentos epidemiológicos sobre casos de overdose realizados no Brasil^{63(B)}, Reino Unido 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, em decorrência do maior incidência de ambas e do 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% e 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 cardiotoxico que o consumo de cada substância separadamente, 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 morte. As vítimas mais comuns de overdose por opioides são os usuários que misturam estes com drogas depressoras do sistema nervoso central, como álcool, sedativos, hipnóticos e ansiolíticos. Nesse tipo de associações, o uso da naloxona não permite a reversão completa do quadro de intoxicação, elevando os riscos¹(D). Risco de overdose ocorre entre os poliusuários dependentes de cocaína e heroína¹¹(D), 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 overdose¹(D). Quando associado a outros estimulantes do sistema nervoso central, eleva os riscos de intoxicação grave.

Recomendação

A overdose é mais frequentemente encontrada em combinações como cocaína e álcool, opioides com álcool, sedativos, hipnóticos e ansiolíticos, e MDMA e outros estimulantes⁶⁵(D). A overdose de opioides é caracterizada pela tríade miose, depressão respiratória e coma¹(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 monousuários⁶⁸(D).

Apesar da associação do uso da cocaína com opioides ser pouco frequente no Brasil³(A), sabe-se que os dependentes de heroína que usam cocaína apresentam maior exposição a riscos, tanto por envolvimento com a criminalidade como pela prática de trocas sexuais pela droga, acarretando no pior prognóstico e menor adesão ao tratamento nesse grupo de poliusuários.

Estudo nacional observou tendência a aumento do número de moradores de rua poliusuários de drogas no país, com destacado consumo de crack⁶⁹(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 C⁷⁰(C).

Poliusuários, geralmente, apresentam anormalidades em determinadas regiões cerebrais, com dano cerebral e conseqüente prejuízo, aumento do risco de sintomas paranoides e alterações de humor, principalmente mania e hipomania, durante a intoxicação, crises epileptiformes, além de anedonia⁷¹(C). Durante a abstinência, recupera-se, inicialmente, parte da função cognitiva relacionada ao aprendizado, mas não necessariamente a função executiva, mas persiste a anedonia⁷¹(C). Além disso, usuários de múltiplas substâncias, principalmente maconha e MDMA, são mais propensos a apresentar sintomas esquizotípicos do que os monousuários⁷²(C).

Recomendação

Poliusuários têm pior prognóstico quando comparados a monousuários⁶⁸(D).

REFERÊNCIAS

1. Azevedo RC, Oliveira KD. Poliusuários de substâncias psicoativas. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R, eds. Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas. 1ª 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; 2007.
4. van der Meer Sanchez Z, Nappo SA. Progression on drug use and its intervening factors among crack users. *Rev Saude Publica* 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 centers 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* 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;11:222-8.
9. Oliveira, KD. Perfil sociodemográfico, padrão de consumo e comportamento criminoso em usuários de substâncias psicoativas que iniciaram tratamento [Dissertação de Mestrado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2010.
10. Ferreira Filho OF, Turchi MD, Laranjeira R, Castelo A. Perfil sociodemográfico e padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. *Rev Saúde Pública* 2003;37:751-9.
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 symptoms as correlates of polydrug use for blacks in a high-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 problems. *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, Overbeek G, Monshouwer K, 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. Galaif ER, Newcomb MD. Predictors of polydrug use among four ethnic groups: a 12 year longitudinal study. *Addict Behav* 1999;24:607-31.
 25. Goldsmith RJ. Overview of psychiatric comorbidity. Practical and theoretic considerations. *Psychiatr Clin North Am* 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 Addict* 2006;15:345-55.
28. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:283-301.
29. Hatzitaskos 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. *Compr 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* 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* 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* 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* 2011;215:761-74.
52. Fisk JE, Montgomery C, Wareing M, Murphy PN. Reasoning deficits in ecstasy (MDMA) polydrug users. *Psychopharmacology* 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, 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, Mauro ML, Lima DD, Gaspar KC, Silva VF, Botega NJ. 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 Statistics (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 LTS, Vianna Filho PT, Granato JP, Silva CJ, Ribeiro M. Complicações clínicas do consumo de crack. In: Ribeiro M, Laranjeira R, eds. *O tratamento do usuário de crack*. 1ª ed. São Paulo: Artmed; 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: Laranjeira R, Diehl A, Cordeiro DC, eds. *Tratamentos farmacológicos para dependência química: da evidência científica à prática clínica*. 1ª 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 virus 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.