

Abuso e dependência: crack

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

AUTORIA

Associação Brasileira de Psiquiatria

PARTICIPANTES

Ana Cecília P. Roselli Marques, Marcelo Ribeiro,
Ronaldo R. Laranjeira, Nathalia Carvalho de Andrada

ELABORAÇÃO FINAL

31 de agosto de 2011

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito de interesse declarado.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram revisados artigos nas bases de dados MEDLINE (PubMed) 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: *Crack Cocaine, Cocaine, Cocaine-Related Disorders, Substance-related Disorders, Behavior, Addictive; Incidence, Prevalence, Risk, Signs and Symptoms, Chronic Disease, Acute Disease, Cocaine/poisoning, Cocaine/toxicity, Emergency Service, Hospital; Nervous System Diseases/chemically induced, Psychoses, Substance-Induced; Abnormalities, Drug-Induced; adverse effects, complications, Substance Withdrawal Syndrome; rehabilitation, Ambulatory Care, Comorbidity, Mental Disorders, diagnosis, Urine, analysis, Hair/chemistry, Crack Cocaine/pharmacology, Cocaine/analysis, Substance Abuse Detection, Forensic Toxicology, Brain, Brain Mapping, Brain/radionuclide imaging, Tomography, Emission-Computed; Positron-Emission Tomography, Fetus, Infant, Newborn; Infant Premature, Neonatal Screening, Infant, Child, Preschool; Child, Adolescent, Prenatal Exposure Delayed Effects, Neonatal Abstinence Syndrome, Child Development/drug effects, Child Behavior/drug effects, Intelligence, Growth, Developmental Disabilities/chemically induced, Language Development, Neuropsychological Tests, Cognition, Psychomotor Performance, Pregnancy, Pregnancy Complications, Pregnancy Outcome, Genetics*. 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.

GRAUS 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

Atualizar sobre as especificidades na detecção precoce e na abordagem do usuário de *crack*.

INTRODUÇÃO

A cocaína ressurgiu no Brasil nos últimos 20 anos¹ (**B**). Desde então, novos padrões de consumo e apresentações da substância foram introduzidos² (**B**). O consumo da cocaína atinge hoje todos os estratos sociais³ (**B**). A cocaína e o *crack* são consumidos por 0,3% da população mundial⁴ (**D**). A maior parte dos usuários concentra-se nas Américas (70%) e, na última década, o número vem aumentando⁵ (**D**). Entre os países emergentes, o Brasil é o maior mercado na América do Sul em números absolutos, com mais de 900.000 usuários, quase o triplo dos levantamentos anteriores⁶ (**D**).

Antes de 1989, os levantamentos epidemiológicos nacionais não detectavam a presença do *crack*. Em 1993, no entanto, o uso em vida atingiu 36% e, em 1997, 46%⁷ (**A**). No Brasil, cerca de 2% dos estudantes já usaram cocaína pelo menos uma vez na vida, e 0,2%, o *crack*⁸ (**A**). Entre as maiores cidades do estado de São Paulo, o uso na vida de cocaína atinge 2,1% da população, constituindo-se na terceira substância ilícita mais utilizada, atrás dos solventes (2,7%) e da maconha (6,6%), e o uso na vida de *crack* foi de 0,4%⁹ (**A**). O uso de *crack* vem-se iniciando em idades cada vez mais precoces, alastrando-se pelo país e por todas as classes sociais, com facilidade de acesso e quase sempre antecedido do consumo de álcool e/ou tabaco¹⁰⁻¹² (**A**)^{13,14} (**B**).

Os dois levantamentos domiciliares nacionais, em 24 cidades com mais de 200.000 habitantes (2001 e 2005), realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), demonstraram que o consumo de *crack* dobrou e que a região sul foi a mais atingida, aumentando o uso na vida de 0,5% para 1,1%,

seguida pela região sudeste, com 0,8%. Na região norte, observou-se o maior uso na vida de merla (1,0%), outra forma de cocaína fumada¹¹ (A). Interfaces dos usuários de *crack* com outros comportamentos foram determinando mais complicações, como a associação à infecção pelo HIV, assim como com atos violentos e crime^{15,16} (B).

Os serviços ambulatoriais especializados para tratamento da dependência começaram a sentir o impacto do crescimento do consumo a partir do início dos anos 1990, quando, em alguns centros, a proporção de usuários de *crack* foi de 17% (1990) para 64% (1994)¹⁷ (B). Nas salas de emergência, a cocaína é responsável por 30%-40% das admissões relacionadas com drogas ilícitas, 10% entre todos os tipos de drogas e 0,5% das admissões totais¹⁸ (B). As complicações relacionadas com o consumo de cocaína capazes de levar o indivíduo à atenção médica são habitualmente agudas e individuais¹⁹ (B). Os usuários de cocaína e *crack* têm muita dificuldade na busca de tratamento especializado, pois não reconhecem o problema, enfrentam preconceito pela ilegalidade da droga ligada à criminalidade, o acesso ao tratamento é difícil e os serviços especializados não oferecem a intervenção ajustada às suas necessidades.

Tendo em vista o aumento de apreensões de cocaína no Brasil, assim como do número de usuários, espera-se, também, um incremento na busca por tratamento. Diante das barreiras encontradas, como o acesso ao tratamento, o modelo terapêutico vigente, a falta de capacitação das equipes diante da nova onda de pacientes e suas complicações, a proposta dessa diretriz pode diminuir a distância entre as necessidades do indivíduo e os recursos oferecidos na atualidade.

1. COMO INCIDE E QUAL É A PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA DE *CRACK*?

O consumo de *crack* é um fenômeno recente, surgido há cerca de 25 anos nos Estados Unidos²⁰ (B) e há 20 anos no Brasil²¹ (C). Em alguns países europeus, o problema tornou-se relevante há pouco mais de cinco anos²² (D).

Estudos qualitativos com usuários de *crack* começaram a ser publicados no início dos anos 1990, no Brasil²¹ (C). Estudos de acompanhamento dos dependentes só foram concluídos e divulgados a partir da segunda metade dos anos 2000^{23,24} (B).

O CEBRID realizou dois levantamentos nacionais sobre o consumo de drogas no Brasil, em 2001 e 2005, e detectou que o uso na vida de *crack* aumentou de 0,4% para 0,7% nesse período. O maior aumento ocorreu na região sul, indo de 0,5% para 1,1% e, na região sudeste, de 0,4% para 0,8%. No nordeste houve aumento da percepção entre os entrevistados acerca da facilidade de se obter o *crack*: 19,9% em 2001 e 30,5% em 2005²⁵ (B).

Nos cinco levantamentos entre os estudantes, e no de crianças e adolescentes em situação de rua, também

realizados pelo CEBRID, entre 1987 e 2004, a tendência ao aumento foi encontrada^{10,11} (A). Entre os meninos e meninas em situação de rua, o aumento aconteceu primeiro em São Paulo e Porto Alegre, na primeira metade da década de 1990, e no Rio de Janeiro, na segunda metade. O *crack* e a cocaína atingiram o nordeste apenas em 2000¹⁰ (A).

A maioria (62,8%) dos usuários de *crack* apresenta critérios positivos para dependência ao longo de sua carreira de consumo²⁶ (A). O intervalo entre o início do consumo de *crack* e a ocorrência de problemas relacionados era mais curto (3,4 anos) em relação aos usuários de cocaína intranasal (5,3 anos)²⁷ (C). Quando comparado ao usuário de cocaína intranasal, o usuário de *crack* se expõe mais ao risco de dependência porque utiliza a droga com mais frequência, em maior quantidade e tem mais sensibilidade aos efeitos da substância²⁸ (B). Os usuários de *crack* iniciantes parecem possuir um risco duas vezes maior de dependência que usuários de cocaína inalada, independentemente de gênero, etnia, associação a álcool ou tempo de consumo²⁹ (B). O risco de dependência é mais “explosivo” com o uso da cocaína, em comparação ao da maconha e do álcool³⁰ (B).

Segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU), a demanda por cocaína tem declinado nos mercados tradicionais, como os Estados Unidos, e ganhado espaço em outros, especialmente na Europa e em países emergentes como o Brasil⁶ (D).

Em dez anos houve aumento significativo de usuários de *crack* no Canadá, passando de 7,4% para 42,6%; sendo fatores predisponentes independentes para esse aumento o uso de cocaína injetável, utilização de cristais de metanfetamina, morar em cidade e envolvimento com comércio de sexo³¹ (B).

A Confederação Nacional dos Municípios Brasileiros entrevistou os secretários de saúde de todos os municípios brasileiros e observou que em 98% dos municípios pesquisados existiam problemas relacionados com o *crack*, inclusive naqueles com menos de 20.000 habitantes³² (B).

RECOMENDAÇÃO

O usuário de *crack* se expõe a maior risco de dependência²⁸ (B), possuindo risco duas vezes maior de dependência que usuários de cocaína inalada²⁹ (B) e risco ainda maior quando há associação de cocaína, maconha e álcool³⁰ (B). A prevalência do uso de *crack* no Canadá é de 42,6%³¹ (B), e ainda não temos dados nacionais. Houve aumento da incidência no consumo de *crack* no Brasil, tendo a região sul o maior aumento²⁵ (B); entretanto, 98% dos municípios pesquisados (a maioria com mais de 20.000 habitantes) relatam problemas relacionados com o *crack*³² (B).

2. QUAIS SÃO OS FATORES DE RISCO PARA O INÍCIO DO CONSUMO E PARA O DESENVOLVIMENTO DA DEPENDÊNCIA DE CRACK?

Fatores de risco são situações ou comportamentos que aumentam a possibilidade de resultados negativos para a saúde, para o bem-estar e o desempenho social. Os fatores de proteção são todos aqueles capazes de promover um crescimento saudável e evitar riscos de dependência e de acirramento de problemas sociais³³ (D).

Um estudo de seguimento entre usuários de drogas injetáveis observou que quase metade dos participantes já consome *crack* há nove anos e que o uso pregresso de cocaína injetável, a maior disponibilidade da droga e a troca do sexo por droga estiveram diretamente relacionados com o aumento do risco de início do uso³¹ (B). Outro estudo, realizado entre jovens em situação de rua, portadores de HIV e/ou hepatite C, observou que o poliuso de substâncias aumentava o risco de se iniciar no *crack*. A taxa de incidência para uso de *crack* nos indivíduos que têm uso pregresso de cocaína foi de 136/1.000 pessoas-ano (IC 95% 104-175), com aumento para 205/1.000 pessoas-ano (IC 95% 150-275) para quem já usou cocaína³⁴ (B). No entanto, estudos que incluem usuários de diversas substâncias parecem corroborar o modelo multicausal da dependência como decorrente da interação de fatores de proteção e risco^{33,35} (D) – Quadro 1.

A família é uma das principais áreas capazes de influenciar a vulnerabilidade do indivíduo para iniciar e atingir padrões problemáticos de consumo, tanto de forma direta – por transmissão genética ou pela exposição ao consumo dentro do ambiente familiar – quanto indireta, por meio da violência, abuso e estresse continuados, muitas vezes decorrentes de estruturas familiares caóticas ou demasiado rígidas, carentes de comunicação entre os seus membros e dotadas de relações de apego marcadas pela insegurança e/ou abandono³⁶⁻³⁸ (B). Por outro lado, relacionamentos positivos com o ambiente familiar são sempre protetores e estruturantes, reduzindo a vulnerabilidade dos indivíduos para o consumo de drogas, tentando impedir que o consumo transforme-se em dependência^{36,39} (B). Portanto, a família e as demais áreas da vida dos usuários de substâncias de abuso devem ser sempre e continuamente investigadas, em busca de vulnerabilidades e potencialidades, visando ao melhor planejamento e ao sucesso das ações preventivas e também terapêuticas⁴⁰ (D).

Observa-se crescente prevalência do início do consumo de *crack*, especialmente em situações com jovens em festas, grupos sociais marginalizados, sem moradia e prostitutas, pacientes dependentes de opiáceos e/ou cocaína⁴¹ (B).

RECOMENDAÇÃO

Deve-se conhecer tanto os fatores de risco como os de proteção para o *crack*. Há fatores de risco para início do consumo de *crack*: a) individuais, como ser usuário de di-

versas substâncias (álcool, cigarro, cocaína, opiáceos^{31,34}) (B), participar de grupo de marginalizados⁴¹ (B); b) familiares e amigos^{37,38} (B); e c) ambientais, como comunidade e escola³⁵ (D). Já os fatores de proteção diminuem a vulnerabilidade dos indivíduos, podendo evitar a dependência^{36,39} (B).

3. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS ENCONTRADOS EM SITUAÇÕES DE INTOXICAÇÃO AGUDA/ABUSO POR CRACK E COMO MANEJÁ-LAS?

O consumo de *crack* encontra-se frequentemente associado a padrões graves de dependência, mas que variam ao longo de um *continuum* de gravidade⁴² (B). Estudos demonstram usuários eventuais⁴³ (B).

As complicações agudas relacionadas com o consumo de cocaína capazes de levar o indivíduo à atenção médica são individuais⁴⁴ (D). As complicações psiquiátricas são frequentes, ocorrendo em 35,8% dos casos²⁰ (B), destacando-se, entre elas, episódios de pânico, depressão e psicose⁴⁵ (B) ⁴⁶ (C). Os sintomas psicóticos (delírios paranoides, alucinações) podem desaparecer espontaneamente após algumas horas (ao final da ação da cocaína), mas agitações extremas podem necessitar de sedação com os benzodiazepínicos intramusculares (midazolam 15 mg). O haloperidol 5 mg pode ser utilizado nessas ocasiões, mas neurolépticos fenotiazínicos, tais como a clorpromazina e a levomepromazina, devem ser evitados, pela redução significativa do limiar de convulsão.

Quando o indivíduo apresenta um transtorno mental associado ao uso de substâncias de abuso, o quadro é mais grave e aumenta a chance de busca por tratamento. Mesmo quando os sintomas psíquicos sobressaem, há sempre a possibilidade de estarem relacionados com alterações clínicas, tais como hipoglicemia e distúrbios metabólicos, quadros confusionais desencadeados por infecções²⁰ (B). Complicações clínicas e transtornos mentais associados são as apresentações mais frequentes (57,5%), seguidas das complicações cardiopulmonares (56,2%). Sobre as complicações neurológicas, 39,1% dos casos mais frequentes são crises convulsivas, sintomas neurológicos focais, cefaleias e perda transitória da consciência²⁰ (B). Portanto, o diagnóstico psiquiátrico na emergência deve ser sintomático ou sintomático, pois a abordagem está voltada para a sintomatologia psiquiátrica e há escassez de tempo e uma história pouco aprofundada¹⁸ (B).

Não há consenso sobre qual é a dose de cocaína, muito menos de *crack*, necessária para desencadear problemas sérios à saúde ou mesmo à vida do usuário, mas acredita-se que o consumo ao redor de 2-4 mg/kg traga redução discreta do fluxo coronariano e aumento da mesma magnitude na frequência cardíaca e na pressão arterial⁴⁷ (D). Além da toxicidade inerente à substância, a presença concomitante de doenças nos órgãos mais afetados pela ação simpatomimética da cocaína torna seus portadores ainda

Quadro 1

| Fatores de proteção e risco nos diferentes campos da vida (D) ³⁵ | |
|---|---|
| Fatores de risco | Fatores de proteção |
| Indivíduo | Indivíduo |
| Predisposição genética | Crenças, valores morais e religiosidade |
| Baixa autoestima, senso de desesperança em relação à vida | Orientação voltada para a saúde e percepção dos riscos do uso de drogas |
| Percepção de que amigos aprovam o uso de drogas | Percepção dos controles e sanções sociais, intolerância com comportamentos desviantes e bom relacionamento com os adultos |
| Problemas com a vinculação social, rebeldia, personalidade desafiadora e resistente à autoridade | Habilidades sociais assertivas e competentes, tais como empatia, pragmatismo e bom controle interno |
| Padrão de comportamento <i>sensation seeking</i> , curiosidade, problemas no controle dos impulsos | |
| Habilidades deficitárias para lidar com as situações | |
| Amigos | Amigos |
| Usuários de substâncias psicoativas e/ou adeptos de comportamentos desviantes | Adeptos de modelos convencionais de comportamento e normas sociais |
| Atitudes favoráveis ao uso de drogas | Intolerantes com condutas desviantes |
| Família | Família |
| Ambiente doméstico caótico e conflituoso | Ambiente familiar suportivo, harmônico, estável e seguro, com regras claras de conduta e envolvimento dos pais na vida dos filhos |
| Apego inseguro e mau relacionamento entre os membros | Vínculos e relações de apego fortes, seguras e estáveis |
| Consumo ou atitudes favoráveis ao uso de substâncias por parte dos pais ou outros membros | Normas e valores morais sólidos |
| Cuidados providos de modo irregular e pouco suportivo | |
| Ausência de monitoramento | |
| Expectativas altas e irrealistas entre os membros | |
| Escola | Escola |
| Fracasso acadêmico | Políticas de integração entre os alunos e monitoramento do desempenho escolar |
| Baixo envolvimento e ajustamento escolar | Normas que desencorajem a violência e o uso de substâncias psicoativas |
| Rejeição por colegas/bullying | Clima positivo, voltado para o estabelecimento de vínculos |
| Expectativas irrealistas e falta de apoio institucional | |
| Comunidade | Comunidade |
| Disponibilidade, incentivo ao consumo e ausência de políticas e controle – para substâncias lícitas | Acesso a serviços de saúde e bem-estar social |
| Violência, pobreza e ausência de suporte social | Segurança, organização e normas comunitárias contra a violência e o uso de drogas |
| Desorganização social e ausência do Estado | Atividades de lazer, vínculos comunitários e práticas religiosas |
| | Identidade cultural e orgulho étnico |

mais suscetíveis às complicações (coronariopatias, hipertensão arterial sistêmica, aneurismas, epilepsias e doença pulmonar obstrutiva crônica)⁴⁸ (D).

Dentre as complicações agudas relacionadas com o consumo de cocaína, a overdose é a mais conhecida e considerada emergência médica. Pode ser definida com a fa-

lência de um ou mais órgãos decorrentes do uso agudo da substância e consequente aumento de estimulação central e simpática⁴⁹ (C). São sinais clínicos de overdose de cocaína: palpitações, sudorese, cefaleia, tremores, ansiedade, hiperventilação, espasmo muscular e sinais de superestimulação adrenérgica como midríase, taquicardia, hipertensão,

arritmia e hipertermia. Pode evoluir para crises convulsivas, angina do peito com ou sem infarto, hemorragia intracraniana e rhabdomiólise, levando à morte frequentemente por insuficiência cardíaca e/ou insuficiência respiratória.

As complicações cardiovasculares decorrentes do uso de cocaína são as mais frequentes entre as não psiquiátricas, sendo a angina do peito a que atinge maior taxa, presente em 10% dos usuários⁵⁰⁻⁵² (A). O infarto agudo do miocárdio (IAM) não é tão frequente³⁹ (A). Cerca de um terço dos acidentes vasculares cerebrais em adultos jovens está associado ao consumo de drogas, sendo que, entre os indivíduos de 20 a 30 anos, esse índice chega a 90%⁵³ (A). A convulsão, a complicação neurológica mais comum, atinge uma pequena parte dos usuários de cocaína que procuram as salas de emergência⁵⁴ (B).

Quanto às complicações pulmonares decorrentes do uso agudo de *crack*, os sintomas mais comuns, que se desenvolvem horas após o uso, são: dor torácica, dispneia, tosse seca ou com eliminação de sangue e/ou material escuro (resíduos da combustão) e febre⁵⁵ (D). A agressão térmica, a inalação de impurezas, o efeito anestésico local e a vasoconstricção, que causam inflamação e necrose, são os principais responsáveis pelas lesões das vias aéreas⁵⁵ (D). Hemoptise ocorre em 6% a 26% dos usuários. Derrames pleurais também podem estar presentes⁵⁵ (D). Ainda há poucos estudos que relacionam diretamente o risco de tuberculose e outras infecções em usuários de *crack* e cocaína⁵⁶ (C).

A desintoxicação é uma abordagem de curta duração, de duas a quatro semanas, realizada tanto em ambiente ambulatorial/domiciliar quanto de internação⁵⁷ (D). Essa abordagem tem sido cada vez mais valorizada dentro do processo de tratamento dos usuários, uma vez que parece aumentar a adesão aos tratamentos subsequentes^{58,59} (B).

RECOMENDAÇÃO

Usuários de *crack* que procuram atendimento médico imediatamente após o consumo apresentam sintomas psiquiátricos com frequência⁴⁴ (D).

No entanto, alterações clínicas relacionadas com tais sintomas, como hipoglicemia, distúrbios metabólicos e quadros confusionais desencadeados por infecções, devem ser sempre investigadas²⁰ (B). A overdose é a complicação clínica mais conhecida, apesar de ser pouco comum⁴⁹ (C). O usuário de *crack* necessita de avaliação pulmonar específica⁵⁵ (D). A indicação de tratamento de desintoxicação curta pode aumentar a adesão dos tratamentos subsequentes^{58,59} (B).

4. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA E DE ABSTINÊNCIA POR CRACK E COMO INICIAR O TRATAMENTO?

A dependência a álcool, tabaco e outras drogas – entre elas o *crack* – é considerada uma síndrome, caracteriza-

da pela presença de um padrão de consumo compulsivo, geralmente voltado para o alívio ou evitação de sintomas de abstinência; esse padrão se mostra mais importante do que parte ou a totalidade das atividades e compromissos sociais realizados pelo indivíduo, que passa a tratá-los com negligência ou abandono, a fim de privilegiar o uso. Tal padrão geralmente resulta em tolerância e síndrome de abstinência⁶⁰ (D).

Durante a abstinência, períodos de desejo intenso pelo consumo de cocaína (*craving*), associados a outros sintomas de abstinência, como fadiga, anedonia e depressão, acabam por levar ao retorno ao uso da droga⁶¹ (C). Nos usuários crônicos, a abstinência é bem observada, e mesmo naqueles que utilizam a droga por poucos dias, em forma de uso compulsivo ou *binge*, pode aparecer a síndrome⁶¹ (C). Ela é composta por três fases: o *crash*, a síndrome disfórica tardia e a extinção. Essas fases representam a progressão de sinais e sintomas após a cessação do uso e são descritas a seguir⁶¹ (C):

- Fase I – *Crash*, que significa uma drástica redução no humor e na energia. Instala-se cerca de 15-30 minutos após cessado o uso da droga, persistindo por cerca de 8 horas e podendo estender-se por até quatro dias. O usuário pode sentir depressão, ansiedade, paranoia e um intenso desejo de voltar a usar a droga, o *craving* ou fissura. Instala-se a hipersonia, aversão ao uso de mais cocaína, e o indivíduo desperta, em algumas ocasiões, para ingerir alimentos em grande quantidade. Essa última parte pode durar de 8 horas até quatro dias.
- Fase II – Síndrome disfórica tardia, que se inicia de 12 a 96 horas depois de cessado o uso e pode durar de duas a 12 semanas. Nos primeiros quatro dias há presença de sonolência e de desejo pelo consumo da droga, anedonia, irritabilidade, problemas de memória e ideação suicida. Ocorrem recaídas frequentes, como forma de tentar aliviar os sintomas disfóricos.
- Fase III – Fase de extinção: aqui os sintomas disfóricos diminuem ou cessam por completo e o “*craving*” torna-se intermitente.

Enquanto os sintomas de abstinência da cocaína se mostram menos intensos e parecem diminuir linearmente em ambientes de internação, no tratamento ambulatorial eles são mais frequentes, intensos e duradouros⁶² (B). Os gatilhos e estímulos condicionados possuem uma grande influência e um potencial de recaída real sobre os usuários⁶³ (B).

As complicações psiquiátricas são o principal motivo de busca por atenção médica entre os usuários de cocaína⁴⁵ (B). Elas podem decorrer tanto na intoxicação aguda quanto na síndrome de abstinência da substância^{64,65} (B). Elas agravam o prognóstico e, se não forem detectadas, favorecem novas recaídas e o abandono do tratamento⁶⁶ (B).

Além de utilizar um arsenal farmacológico amplo para a estabilização do quadro clínico e psiquiátrico decorrente da disregulação simpatomimética e neural, é necessário manejar os sintomas da síndrome de abstinência^{67,68} (D). O dissulfiram, ainda em estudo, tem sido utilizado para aliviar o desejo e a urgência pela droga⁶⁹ (A) ⁷⁰ (B), assim como o modafinil^{71,72} (A). O topiramato é preconizado para reduzir o comportamento de busca^{73,74} (A) ⁷⁵ (B). Vacinas de cocaína vêm sendo desenvolvidas para diminuir as recaídas, mas ainda encontram-se distantes da comercialização⁷⁶ (A).

TOPIRAMATO

O mecanismo de ação do topiramato aumenta o tônus do sistema de neurotransmissão GABA e inibe os receptores AMPA/cainato do sistema glutamato. Esse aumento da atividade inibitória (GABA) e o bloqueio da excitatória (glutamato) provocam uma redução da liberação de dopamina no *nucleus accumbens*, parte integrante do sistema de recompensa. Desse modo, o perfil farmacológico do topiramato, ao menos em teoria, reduz a magnitude dos efeitos da cocaína e o comportamento de busca pela substância⁶⁷ (D). Apesar de metanálises não apontarem significância estatística na resposta positiva desse anticonvulsivante no tratamento da dependência de cocaína^{73,74} (A), estudos com amostras pequenas, mas controlados com placebo, indicaram ação positiva do topiramato para esse fim⁷⁵ (B).

Observa-se, para diversos pacientes, que o efeito ocorre a partir de 200 mg, com melhores resultados entre 300 e 400 mg por dia⁷⁷ (D). Os efeitos adversos mais relatados são nervosismo, alterações do raciocínio, dificuldade de memorização, náusea, perda de peso, distúrbios de linguagem e distúrbios da concentração/atenção⁷⁸ (D).

DISSULFIRAM

A propriedade farmacológica do dissulfiram que resulta em aversão ao álcool é conhecida desde a década de 1930 e se tornou formalmente reconhecida e aprovada como medicamento para a dependência do álcool a partir de 1950. A substância bastante conhecida no tratamento da dependência do álcool apareceu recentemente como o medicamento mais apoiado por evidência no tratamento do dependente de cocaína⁶⁹ (A). Houve tendência a favor do dissulfiram com relação ao controle, mas sem diferença estatística significativa quando se estuda a redução do uso de cocaína, com RR = 0,82 (IC 95% 0,66-1,03). Entretanto, há benefício na manutenção de três ou mais semanas consecutivas em abstinência, com RR = 1,88 (IC 95% 1,09-3,23)⁶⁹ (A).

Além de inibir a aldeído desidrogenase, mecanismo da ação terapêutica aversiva, visando deixar o sujeito mais atento e organizado a fim de evitar a recaída e os efeitos adversos do consumo de bebida⁷⁹ (B), o dissulfiram atua, também, no sistema dopaminérgico, inibindo a conversão de dopamina em noradrenalina por meio do bloqueio das enzimas dopamina- β -hidroxilase (DHB) e monoamina oxidase B⁷⁷ (D).

A dose diária preconizada de dissulfiram é de 250 a 500 mg ao dia. A ação e a metabolização do fármaco são bem toleradas e relativamente seguras, ficando contraindicado para portadores de hepatopatias graves, como hepatite descompensada e cirrose⁶⁷ (D) ⁶⁹ (A). O paciente deve ser bem orientado quanto aos riscos do efeito antabuse secundário à ingestão de álcool. Nessas circunstâncias, o aumento de aldeído na circulação provoca desde alterações de desconforto físico e psíquico, tais como rubor facial e torácico, calor, náuseas, inquietação e reações de pânico, até complicações graves, como depressão respiratória, alterações neurológicas e convulsões, arritmias cardíacas, choque cardiogênico e infarto agudo do miocárdio, podendo levar à morte⁸⁰ (C). Desse modo, antes do início do tratamento, é recomendável o consentimento esclarecido por escrito do paciente, com aprovação de um de seus familiares. Alterações cognitivas ou comorbidades que comprometam o entendimento adequado dos riscos envolvidos, a presença de ideação suicida ou de comportamentos impulsivos de difícil manejo possuem contraindicação ao menos relativa para esse medicamento.

MODAFINIL

O modafinil é um estimulante do sistema nervoso central. Assim como a cocaína, mas de forma mais branda, ele bloqueia a recaptção de dopamina e noradrelina, aumentando a concentração desses no cérebro⁸¹ (A). A molécula ainda é capaz de aumentar a atividade do sistema glutamato, geralmente deficitário pelo uso crônico de cocaína. Tal compensação poderia bloquear os efeitos euforizantes da cocaína e prevenir a reinstalação do comportamento de busca⁶⁷ (D). O fármaco parece ser bem tolerado pelo organismo. Os eventos adversos mais comumente observados (5%) associados são dores de cabeça, náusea, nervosismo, ansiedade, insônia, diarreia, dispepsia e vertigem⁷⁷ (D).

Estudos abertos observaram aumento nos índices de retenção ao tratamento e de abstinência entre pacientes tratados com doses entre 200 e 400 mg ao dia⁷⁷ (D). Apesar dos promissores achados iniciais, estudos de metanálise não confirmaram esses resultados sobre o uso de estimulantes, como o metilfenidato e o modafinil, para tratamento de usuários de cocaína. Parece não reduzir o consumo de cocaína, apesar da tendência na manutenção de abstinência, com RR = 1,41 (IC 95% 0,98-2,02, p = 0,07), portanto, todos os resultados sem diferença estatística significativa⁸² (A). Desse modo, a confirmação dessa eficácia aguarda resultados de novos estudos.

RECOMENDAÇÃO

Os sintomas de abstinência da cocaína são eminentemente psíquicos, sendo os depressivos e ansiosos os mais comumente encontrados⁶¹ (C). Eles geralmente se apresentam mais intensos nos primeiros sete dias, diminuindo em intensidade a seguir. Os mesmos parecem ser menos in-

tensos quando o paciente se encontra em ambientes protegidos⁶² (B). O dissulfiram, na dose de 250 a 500 mg ao dia, apresenta benefício no tratamento do dependente de cocaína, aumentando a possibilidade de manutenção em abstinência⁶⁹ (A). O modafinil, na dose de 200 a 400 mg ao dia, não apresenta benefícios estatisticamente significantes, apesar da tendência de manutenção em abstinência⁸² (A). Já o topiramato, na dose de 200 a 400 mg ao dia, até o momento, não demonstrou benefícios no tratamento de dependente de cocaína^{73,74} (A).

5. COMO DEVE SER FEITA A AVALIAÇÃO INICIAL DO USUÁRIO DE CRACK?

Os usuários de *crack* são os que menos buscam ajuda entre os que utilizam drogas ilícitas⁸³ (B) ⁸⁴ (C). Buscam em situações agudas, na vigência das quais preferem abordagens em ambientes de internação, com baixa adesão na fase posterior ambulatorial^{23,85,86} (B). Os usuários de cocaína procuram tratamento por volta do 6º e 7º ano de uso; já com os consumidores de *crack*⁸⁷ o tratamento é iniciado mais precocemente (B).

A avaliação inicial é um momento muito importante e depende do nível de especialização do profissional ou do serviço, mas necessita de abordagem intensiva, pelo grau de desestruturação ocasionado pelo consumo^{88,89} (B). Deve-se privilegiar a avaliação de risco, visando à resolução dos problemas prementes, que favoreçam o equilíbrio mental do paciente, por meio de uma postura ativa, antecipando situações de risco ou resolvendo-as prontamente, a fim de evitar a reinstalação do consumo⁹⁰ (D).

Como o consumo de *crack* tem sido diretamente associado à infecção pelo HIV, é imprescindível realizar tal investigação⁹¹ (B).

RECOMENDAÇÃO

O dependente de *crack* necessita de abordagens mais intensivas em função do grau de desestruturação ocasionado pelo consumo^{88,89} (B), além das mais baixas taxas de adesão ao tratamento com relação a pacientes de outras substâncias⁹⁰ (D).

6. QUAIS SÃO AS COMORBIDADES PSQUIÁTRICAS RELACIONADAS COM O CONSUMO DE CRACK?

A prevalência de transtornos mentais é maior entre usuários de *crack* se comparados aos usuários de cocaína inalada e correlaciona-se com a idade ($r = 0,124$), dias de uso de cocaína no mês ($r = 0,370$), número de anos em uso regular de *crack* ($r = 0,109$) e gravidade da dependência da cocaína ($r = 0,502$), todos significativos⁹² (B). Esse achado está relacionado com a gravidade da dependência e aos fatores psicossociais combinados⁹³ (B). Quando o usuário de *crack* é portador de transtorno mental primário, a vulnerabilidade é maior e a associação a outras comorbidades esteve presente em 36,4%²⁶ (B) a 42,5% dos casos⁹⁴ (B).

A depressão (26,6%) e a ansiedade (13%) são as comorbidades psiquiátricas mais recorrentes, atingindo quase metade dos usuários⁹⁴ (B). Os sintomas depressivos secundários ao consumo são os mais prevalentes^{94,95} (B). A intensidade do consumo do *crack* parece estar diretamente relacionada com o risco de desenvolvimento do transtorno depressivo em até 64% dos casos⁹⁶ (B). A depressão atingiu quase a totalidade dos usuários de *crack* que consome álcool e está infectada pelo HIV, chegando a 73,5% dos casos⁹⁷ (B). Aumento do risco de ideação ou tentativa de suicídio foram observados entre os usuários brasileiros⁹⁸ (B).

O usuário de *crack* utiliza o álcool de modo menos frequente e pesado que o usuário de cocaína inalada¹⁴ (B). O consumo de álcool é um preditor de gravidade e mau prognóstico para o usuário de qualquer substância, inclusive para o *crack*⁹⁹ (B). No seguimento de quatro anos, observou-se maior chance de dependência de álcool em usuários de *crack* e álcool (67,9%) do que em usuários pesados de álcool (13,6%), com OR de 12,3 para homens e de 7,0 para mulheres¹⁰⁰ (B). A presença de álcool durante o consumo de cocaína origina o cocaetileno, um metabólito ativo que atua de modo mais intenso e duradouro sobre o sistema de recompensa, mas possui toxicidade superior à cocaína, aumentando o risco de morte súbita entre os usuários¹⁰¹ (B).

O poliuso de substâncias é comum entre usuários de *crack*¹⁰² (D). A maconha é utilizada com o intuito de reduzir a inquietação e a fissura decorrentes do uso de *crack*¹⁰³ (C). Há, também, um grupo de usuários que utiliza tanto o *crack* quanto a cocaína inalada¹⁰⁴ (A) ¹⁴ (B).

Os transtornos de personalidade são comuns entre os dependentes de drogas ilícitas e atingem a maioria dos dependentes de ilícitas e álcool, situação comum entre os usuários de *crack*¹⁰⁵ (A) ⁹⁴ (B). São eles o transtorno de personalidade antissocial e o *borderline*¹⁰⁶ (A) ⁸⁶ (B). Quanto maior a gravidade do transtorno de personalidade, pior o prognóstico e mais remotas são as chances de adesão ao tratamento¹⁰⁷ (D). Por outro lado, pacientes com transtorno de personalidade esquizoide e esquizoide parecem fazer um consumo menos grave, com probabilidade maior de buscar tratamento¹⁰⁸ (B).

Sintomas esquizofreniformes, na maior parte das vezes transitórios, são observados com frequência, tanto em usuários de *crack* quanto de cocaína inalada¹⁰⁶ (A).

RECOMENDAÇÃO

Usuário de *crack* tem associação frequente a comorbidades psiquiátricas^{105,106} (A) ^{94,96} (B) e quando apresenta transtorno mental primário a vulnerabilidade da associação é ainda maior^{26,94} (B). É comum o poliuso de substâncias¹⁰³ (D). Apesar de o usuário de *crack* habitualmente utilizar menos álcool que o usuário de cocaína inalada⁸⁶ (B), seu uso prediz gravidade e mau prognóstico ⁹⁹ (B).

7. TESTE DE URINA, ANÁLISE DO CABELO E TÉCNICAS DE NEUROIMAGEM AUXILIAM NO DIAGNÓSTICO DO USO PROBLEMÁTICO E DA DEPENDÊNCIA DE *CRACK*?

A pesquisa de substâncias psicotrópicas, tanto nos líquidos corporais – urina, sangue e saliva – quanto no cabelo, tem duas finalidades principais: uma diagnóstica na emergência, e outra de manejo clínico e monitoramento do uso crônico durante o tratamento¹⁰⁹ (C). Além de confirmar a boa evolução do tratamento proposto, as repetidas amostras negativas de urina podem ser motivação para o paciente em tratamento¹¹⁰ (B).

Há preceitos éticos ao realizar teste de drogas na vida dos pacientes:

- Não se justifica o uso do teste com intuito de comprovar a abstinência para terceiros (juizes, patrões, familiares), ou mesmo como uma garantia de segurança para o grupo de convívio do usuário.
- O usuário problemático tem grande dificuldade de se autodeterminar pela abstinência, por mais que a deseje, e conquistar sua autonomia, pois sua dependência domina o seu comportamento.
- O emprego temporário de métodos compulsórios de controle e monitoramento (teste e uso de medicamentos aversivos) tem como objetivo romper o comportamento da dependência para retificar, restaurar e aprimorar a capacidade de autonomia. Seria como “forçar o tratamento em nome da autonomia”¹¹¹ (D).

A dosagem de cocaína na urina é indicada para a detecção do uso recente de cocaína e *crack*, com a presença da substância e dos seus metabólitos, até chá de coca, por até cinco dias após o último consumo^{112,113} (D). Utiliza anticorpo antibenzoilegonina (BZE), um dos principais metabólitos da cocaína¹¹⁴ (A), considerando-se verdadeiro positivo quando a presença de BZE for igual ou superior a 40%¹¹⁵ (A). É indicada para o manejo de situações de alto risco, que demandam monitoramento constante por curtos períodos, pois a verificação constante costuma perder eficácia e gerar atritos com o paciente quando se prolonga demasiadamente¹¹³ (D). Quando a dosagem da BZE é feita por meio de espectrometria de cromatografia de massa há sensibilidade de 97,6%, especificidade de 60,5%, fornecendo valor preditivo positivo de 71% e valor preditivo negativo de 97%. Considerando-se probabilidade pré-teste (prevalência) de 42%, razão de verossimilhança de 2,5 (IC 95% 1,95-3,20), quando a dosagem de BZE for positiva, há aumento da probabilidade pós-teste (ou certeza diagnóstica) em 64%¹¹⁶ (B).

A análise do cabelo é um método para a investigação do consumo progressivo de cocaína e para o monitoramento da abstinência prolongada, detectando com maior sensibilidade o consumo durante os 120 dias progressivos, com exceção dos últimos 30¹¹⁷ (C) ¹¹³ (D). É específico para cocaína e cocaetileno, pois seu principal metabólito, benzoilegonina, pode gerar casos falso-positivos e, por isso, não participa

do método¹¹⁸ (D). A análise do cabelo é realizada de duas formas: por radioimunoensaio e por espectrometria de cromatografia de massa¹¹⁷ (C). O primeiro método apresenta sensibilidade de 67,8% e especificidade 80,5%. Considerando-se a mesma probabilidade pré-teste (prevalência) de 42% e razão de verossimilhança de 3,54 (IC 95% 2,31-15,42), a análise do cabelo positiva por radioimunoensaio aumenta a certeza diagnóstica para 72%. O segundo método apresenta sensibilidade de 75%, especificidade de 97,4%, razão de verossimilhança de 37,13 (IC 95% 9,27-147,06) e, dessa forma, a análise do cabelo por espectrometria aumenta a probabilidade de doença de 42% para 96%¹¹⁹ (B).

Há alguns cuidados na análise do teste de cabelo: (1) os metabólitos da cocaína podem ser encontrados até três meses após a abstinência *versus* testes negativos e consecutivos de cocaína na urina até 90 dias; (2) o cabelo não cresce uniformemente em todo o couro cabeludo, o que daria a falsa impressão de consumo no último mês; (3) há possibilidade de contaminação externa do fio pelo contato com suor de terceiros ou diminuição ou uso de produtos para tratamento capilar, possibilidades extremamente remotas. Não há diferenças estatisticamente significantes na análise de cabelo do homem com relação à mulher, apresentando meia-vida mediana de cocaína no cabelo de 1,5 mês (IC 95% 1,1-1,8 para homens) e 1,5 mês (IC 95% 1,2-1,8 para mulheres)¹²⁰ (B).

A neuroimagem aplicada à dependência é constituída por um conjunto de técnicas não invasivas utilizadas em pesquisas das disfunções cerebrais secundárias ao uso de drogas. Os principais achados relacionados com o consumo de cocaína estão representados no Quadro 2. As técnicas de neuroimagem têm auxiliado os pesquisadores na detecção de alterações cerebrais decorrentes de outros transtornos, capazes de aumentar a vulnerabilidade ou potencializar o uso de substâncias de abuso¹²¹ (D). Apesar dos avanços atuais e potenciais, a neuroimagem não possui, ainda, indicações clínicas para o diagnóstico e tratamento da dependência^{122,123} (D).

RECOMENDAÇÃO

A dosagem de cocaína e seus metabólitos nos líquidos corporais auxilia no diagnóstico da intoxicação aguda por substâncias psicotrópicas e permite confirmação de abstinência ou não durante o tratamento¹¹⁰ (B).

O diagnóstico do consumo de até 120 dias progressivos de cocaína, excetuando-se os últimos 30 dias, e/ou monitoramento da abstinência prolongada podem ser feitos pela análise do cabelo por radioimunoensaio¹¹⁹ (B) e por espectrometria de cromatografia de massa¹¹⁷ (C). Para diagnóstico de detecção do uso recente de cocaína e *crack* até cinco dias anteriores, realiza-se a dosagem de metabólitos (BZE) da cocaína na urina¹¹⁶ (B). Apesar dos avanços atuais e potenciais, a neuroimagem não possui indicações clínicas para o diagnóstico e o tratamento da dependência^{122,123} (D).

Quadro 2

Alterações neurobiológicas decorrentes do uso agudo e crônico de cocaína

1. O uso agudo de cocaína diminui o consumo médio de glicose pelo cérebro. Provoca diminuição aguda do fluxo sanguíneo para regiões como o córtex pré-frontal e os núcleos da base, todos envolvidos com os comportamentos de reforço da dependência.
2. A intensidade dos efeitos euforizantes da cocaína é diretamente proporcional ao bloqueio da recaptação de dopamina pela substância. Tal bloqueio é mais intenso quando a via de administração escolhida é a pulmonar (*crack*), seguida pela endovenosa e pela intranasal – o que em parte explica a capacidade do *crack* em gerar mais dependência. A partir dessa constatação, fármacos que ocupam as proteínas transportadoras de dopamina, como o modafinil, têm sido estudados com o intuito de reduzir os efeitos positivos e fissura da cocaína.
3. Entre os usuários crônicos, a redução do consumo médio de glicose pelos neurônios e a hipoperfusão sanguínea podem durar semanas, meses ou mesmo período indeterminado. Observa-se, também, diminuição de receptores dopaminérgicos, especialmente do tipo 2 (D2). Há diminuição da integridade da substância branca na região do córtex frontal, alteração relacionada ao aumento da impulsividade nos usuários.
4. A neuroimagem tem contribuído para o entendimento da fissura¹²⁴⁻¹²⁶(C).

8. QUAIS SÃO AS REPERCUSSÕES DO USO DE CRACK NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO?

Alguns fenômenos relacionados com o uso de cocaína durante a gestação, tais como os efeitos da substância no desenvolvimento gestacional, tanto na mãe (placenta, infecções etc.) como no feto, assim como a presença da síndrome de abstinência logo após o nascimento, têm chamado a atenção dos pesquisadores e profissionais de saúde.

Sabe-se que a cocaína aumenta a replicação do HIV *in vitro* e que as células de usuários crônicos de cocaína favorecem tanto a replicação viral, quanto a entrada de infecções oportunistas, quando comparados aos não usuários. A transmissão perinatal pode ocorrer por três mecanismos:

1. Antes do nascimento, por infecção transplacentária.
2. Durante o trabalho de parto, pelo contato com os líquidos maternos.
3. Depois do nascimento, por meio do aleitamento materno.

A cocaína parece aumentar o risco de transmissão pelo menos nas duas primeiras formas, uma vez que aumenta a replicação viral e afeta o desenvolvimento imunológico fetal¹²⁷ (D). Crianças nascidas de usuárias de *crack* apresentam maior exposição às infecções, com OR = 3,09 (IC 95% 1,76-5,45), incluindo hepatites, com OR = 13,46 (IC 95% 7,46-24,29); síndrome da imunodeficiência adquirida, com OR = 12,37 (IC 95% 2,20-69,51); e sífilis, com OR = 8,84 (IC 95% 3,74-20,88)¹²⁸ (B).

Os resultados referentes ao impacto da exposição do feto à cocaína ainda são pouco consistentes¹²⁹ (D). Não há evidência de uma síndrome teratogênica¹³⁰ (D). Parece que o uso de *crack* na gestação não leva, invariavelmente, ao nascimento de neonatos com prejuízos graves, persistentes e incomuns – os *crack babies*¹³¹ (D).

A maior evidência de danos relacionados com a cocaína na gestação é o risco de nascimentos prematuros e o baixo peso ao nascer^{128,132} (B). Um estudo acompanhou

usuárias de *crack* divididas em dois grupos: com e sem acompanhamento pré-natal. Com relação à média populacional, houve retardo do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, independentemente da presença de pré-natal¹³³ (B). Nas crianças nascidas de usuárias de *crack*, há 19% de nascimentos de prematuros, menor peso (536 g), menor altura (2,6 cm) e menor circunferência da cabeça (1,5 cm)¹³⁴ (B). Alterações do sistema nervoso central são observadas com maior frequência, como estar sempre alerta (OR = 7,78 IC 95% 1,72-35,06), sugar excessivo (OR = 3,58 IC 95% 1,63-7,88), instabilidade autonômica, como taquicardia, sudorese, pressão lábil, hipertermia (OR = 2,64 IC 95% 1,17-5,95), choro frequente (OR = 2,44 IC95% 1,06-5,66), nervosismo e/ou tremores (OR = 2,17 IC 95% 1,44-3,29) e irritabilidade (OR = 1,81 IC 95% 1,18-2,80)¹²⁸ (B).

Busca de alterações neurológicas no recém-nascido de gestantes usuárias demonstrou relação entre a intensidade do consumo de cocaína e a presença de alterações neurológicas, tais como anormalidades no tônus muscular e na postura¹³⁵ (B), além de alterações significativas de comportamento até cinco anos de idade¹³⁶ (B).

Há poucos estudos que detectaram diferenças entre os filhos de mães usuárias e não usuárias de *crack*, tanto no tocante às complicações ao nascimento¹³⁷ (B) quanto no desenvolvimento¹³⁸ (C). Não há convincentes relações entre uso de cocaína/*crack* no período pré-natal e alterações tóxicas no desenvolvimento infantil, observando que as variáveis socioambientais e psicossociais da gestante – poliuso de drogas, escolaridade, estado nutricional da gestante etc. – têm papel determinante para a ocorrência dos prejuízos físicos e comportamentais observados^{139,140} (A)^{141,142} (B). As condições socioambientais e psicossociais da mãe também pareceram exercer influência sobre a gestação e o feto, juntamente com o consumo de cocaína¹⁴³ (B). Crianças nascidas de mães usuárias de *crack* são menos amamentadas, com OR = 0,26 (IC 95% 0,15-0,44), utilizam mais serviços

de proteção infantil, com OR = 48,92 (IC 95% 28,77-83,20) e, frequentemente, não são criadas pela mãe biológica, com OR = 18,70 (IC 95% 10,53-33,20)¹²⁸ (B).

A síndrome de abstinência de cocaína neonatal é caracterizada pela presença de irritabilidade, hipertonicidade, tremores, alterações do humor e impossibilidade de consolo¹⁴⁴ (C). Sintomas de abstinência parecem não ser tão frequentes entre os filhos de usuárias de cocaína¹⁴⁵ (B). Um estudo com gestantes usuárias de cocaína e *crack* realizou dosagem urinária em todos os recém-nascidos e observou o seguinte: (1) neonatos cujas mães utilizaram cocaína pela última vez há sete dias ou mais provavelmente apresentaram sintomas de abstinência *in utero*, sem repercussão após o parto; (2) já aqueles positivos para a substância por um dia ou menos também não apresentaram sintomas de abstinência; (3) por fim, os positivos para cocaína entre o segundo e o sexto dia de nascimento apresentaram maior incidência de sintomas de abstinência neonatais, os quais estariam condicionados ao consumo de cocaína pela mãe no período imediato ao parto¹⁴⁶ (C).

RECOMENDAÇÃO

O uso de *crack* na gravidez leva a retardo do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer¹²⁸ (B), aumenta o risco de parto prematuro¹³⁴ (B) e expõe a criança a infecções como hepatite, síndrome da imunodeficiência adquirida e sífilis¹²⁸ (B).

Síndrome de abstinência de cocaína neonatal está relacionada com o consumo de cocaína pela mãe no período imediato ao parto¹⁴⁶ (C), não é frequente¹⁴⁵ (B) e se caracteriza por irritabilidade, hipertonicidade, tremores, alteração de humor e impossibilidade de consolo¹⁴⁴ (C).

Crianças nascidas de mães usuárias de *crack* estão sempre alertas, apresentam sugar excessivo, instabilidade autonômica, choro frequente, tremores e irritabilidade¹²⁸ (B). Apresentam, também, anormalidades no tônus muscular e na postura¹³⁵ (B), além de alterações de comportamento até o período pré-escolar¹³⁶ (B).

9. FILHOS DE USUÁRIOS DE CRACK APRESENTAM PREJUÍZOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E COGNITIVO?

A evidência disponível sobre a relação entre a exposição à cocaína/*crack* durante a gestação e a presença de prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor ainda é inconsistente e controversa.

A evolução de filhos de usuárias de cocaína do nascimento aos sete anos de idade demonstra maior incidência de baixo peso ao nascer, crianças com duas vezes mais chances de estarem abaixo da estatura-média para sua idade¹⁴⁷ (B). Crianças de 10 anos expostas ao consumo de *crack* no primeiro trimestre da gestação, comparadas a controles de mesma idade, nunca expostos à droga, apresentam crescimento mais lento durante toda a infância, sugerindo que a exposição à cocaína intraútero tenha um

efeito de longo alcance¹⁴⁸ (B). Porém, alguns estudos não encontraram qualquer relação entre o consumo de cocaína e alterações do desenvolvimento^{139,140} (A).

Parece haver alguma relação entre o uso de cocaína durante a gestação e prejuízos do funcionamento cognitivo e comportamental¹⁴⁹ (A)^{136,150} (B), com probabilidade de déficit cognitivo com OR = 1,98 (IC 95% 1,21-3,24, com $p = 0,006$), sem alterações motoras. O potencial de reversibilidade de tais alterações ainda é pouco conhecido¹³² (B). Crianças expostas possuem menos habilidades de linguagem do que as não expostas, diferença significativa que se manteve estável ao longo dos três primeiros anos de vida¹⁵¹ (A). Estudo da mesma natureza não encontrou qualquer relação¹⁵² (A), portanto, ainda há controvérsias sobre esse assunto.

A interação entre a exposição intraútero à cocaína e a qualidade do ambiente da gestante foi acompanhada por quatro anos em recém-nascidos expostos e não expostos à substância durante a gestação, não sendo encontrada diferença nos índices gerais de inteligência e desempenho cognitivo entre os grupos, mas o grupo de expostos apresentou mais prejuízos cognitivos pontuais (desempenho verbal, atenção e teste de QI/aritmética, aquisição de novos conhecimentos)¹⁵³ (A). Apesar disso, a influência de fatores ambientais nunca pode ser desconsiderada, pois o mesmo estudo comparou os filhos de mães usuárias encaminhados para lares adotivos bem estruturados com aqueles criados pelos pais biológicos usuários e não usuários, encontrando melhor desempenho escolar entre as primeiras.

RECOMENDAÇÃO

Os filhos de usuários de *crack* apresentam redução no desenvolvimento ponderoestatural¹⁴⁷ (B), mas ainda há controvérsia sobre prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo pois há estudos que não encontraram nenhuma relação^{139,140,152} (A), enquanto outros demonstraram prejuízos cognitivos e comportamentais, mas não motor¹⁴⁹ (A).

10. HÁ EVIDÊNCIA DE QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO ABUSO E DEPENDÊNCIA DO CRACK?

Várias associações genéticas relacionadas com a dependência de cocaína estão sendo estudadas, transtorno muito prevalente e que envolve vários genes¹⁵⁴ (B). Como uma parte dos dependentes de cocaína é constituída por poliusuários, múltiplos genes têm sido estudados. As regiões dos cromossomos humanos 4, 5, 9-11 e 17 são mais prováveis de suscetibilidade para usuários de substâncias e há herdabilidade de moderada a alta para a maioria dos vícios¹⁵⁵ (B). A taxa de hereditariedade do uso de dependência de estimulantes, sedativos e heroína, nos homens, é 0,33, 0,27 e 0,54, respectivamente¹⁵⁶ (B).

Sabe-se, também, que, quanto mais cedo acontece a exposição à cocaína em animais, maior o comprometimento

da maturação e o aparecimento de transtornos mentais e de comportamento¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ (D). Nesses modelos animais, há evidência sobre as diferentes combinações cromossômicas e também entre os alelos relacionados com o uso de cocaína^{160,161} (D).

A partir dos estudos sobre a genética de usuários de cocaína, pesquisas farmacogenéticas têm proposto algumas substâncias para o tratamento da dependência de cocaína, como o dissulfiram e o metilfenidato¹⁶² (D).

Ao estudar irmãos de dependentes de cocaína ficou comprovado que o probando tem risco proporcional de dependência de cocaína, com HR = 1,71 (IC 95% 1,29-2,27)¹⁶³ (B).

RECOMENDAÇÃO

Há transmissão familiar de dependência de cocaína^{154,163} (B) e herdabilidade moderada a alta para a maioria dos vícios¹⁵⁶ (B). O conhecimento de que fatores genéticos contribuem para o abuso e facilitam o desenvolvimento da dependência do *crack* está sendo utilizado em pesquisas farmacogenéticas, com a intenção de propor tratamentos específicos para dependentes de cocaína¹⁶² (D).

REFERÊNCIAS

- Carlini EA, Nappo SA, Galduróz JC. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. *Rev ABP-APAL*. 1993;15:121-7.
- Dunn J, Laranjeira R. Cocaine-profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Subst Use Misuse*. 1999;34:1527-48.
- Dunn J, Ferri CP, Laranjeira R. Does multisite sampling improve patient heterogeneity in drug misuse research? *Drug Alcohol Depend*. 2001;63:79-85.
- United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). Global illicit drug trends 2000 [online]. Vienna:UNODCCP;2001. Disponível em: http://www.unodc.org/adhoc/report_2001-06.
- Negrete JC. Cocaine problems in the cocagrowing countries of South America. In: Bock GR, Whelan J, eds. Cocaine: scientific and social dimensions. Ciba Foundation Symposium 166. Chichester: John Wiley & Sons;1992. pp. 40-9.
- United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). Global illicit drug trends 2010 [online]. Vienna: UNODCCP; 2010. Disponível em: http://www.unodc.org/adhoc/report_2001-06-26_1/report_2001-06-26_1.pdf.
- Noto AR, Nappo SA, Galduróz JC, Mattei R, Carlini EA. IV Levantamento sobre uso de drogas entre crianças e adolescentes em situação de rua de seis capitais brasileiras. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID);1997; Universidade Federal de São Paulo; 1998.
- Galduróz JC, Noto AR, Carlini EA. IV levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais brasileiras. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID); 1997.
- Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. I levantamento nacional sobre o uso de drogas psicotrópicas – Parte A. Estudo envolvendo as 24 maiores cidades do Estado de São Paulo. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), Universidade Federal de São Paulo; 2000.
- Noto AR, Galduróz JC, Nappo SA, Fonseca AM, Carlini CM, Moura YG *et al*. Levantamento nacional sobre uso de drogas entre crianças e adolescentes em situação de rua nas 27 capitais brasileiras – 2003. São Paulo: SENAD / CEBRID; 2003.
- Galduróz JC, Noto AR, Fonseca AM, 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 (2004). São Paulo: SENAD/CEBRID; 2005. Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br>.
- Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24:545-57.
- Guindalini C, Vallada H, Breen B, Laranjeira R. Concurrent crack and powder cocaine users from Sao Paulo: do they represent a different group? *BMC Public Health*. 2006;6:10.
- Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine culture in the city of the São Paulo: a controlled pattern of use. *Rev Saúde Pública*. 2008;42:664-71.
- Malta M, Monteiro S, Lima RM, Bauken S, Marco A, Zuim GC *et al*. HIV/AIDS risk among female sex workers who use crack in Southern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2008;42:830-7.
- Carvalho HB, Seibel SD. Crack cocaine use and its relationship with violence and HIV. *Clinics*. 2009;64:857-66.
- Dunn J, Laranjeira R, Silveira DX, Formigoni MLOS, Ferri CP. Crack cocaine: an increase in use among patients attending clinics in São Paulo: 1990-1993. *Subst Use Misuse*. 1996;31:519-27.
- Derlet RW, Albertson TE. Emergency department presentation of cocaine intoxication. *Ann Emerg Med*. 1989;18:182-6.
- Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990;88:325-31.
- Hamid A. Crack: new directions in drug research. Part 1. Differences between the marijuana economy and the cocaine/crack economy. *Int J Addict*. 1991;26:825-36.
- Nappo SA, Galduróz JC, Noto AR. Uso do “crack” em São Paulo: fenômeno emergente? *Rev ABP-APAL*. 1994;16:75-83.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Study to obtain comparable national estimates of problem drug use prevalence for all EU member states. Lisbon: EMCDDA; 2007. Disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_44748_EN_TDSI07002ENC.pdf
- Ribeiro M, Dunn J, Sesso R, Lima M, Laranjeira R. Crack cocaine: a five year follow-up study of treated patients. *Eur Addict Res*. 2007;13:11-9.
- Hser YI, Huang D, Brecht ML, Li L, Evans E. Contrasting trajectories of heroin, cocaine, and methamphetamine use. *J Addict Dis*. 2008;27:13-21.
- Carlini EA, Galduróz JC, Silva AABS, Noto AR, Fonseca AM, Carlini CM *et al*. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país. Brasília: SENAD/CEBRID; 2005. Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br>
- Falk R, Wang J, Carlson RG. Among long-term crack smokers, who avoids and who succumbs to cocaine addiction? *Drug Alcohol Depend*. 2008;98:24-9.
- Gorelick DA. Progression of dependence in male cocaine addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992;18:13-9.
- Chen K, Kandel D. Relationship between extent of cocaine use and dependence among adolescents and adults in the United States. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68:65-85.
- Chen CY, Anthony JC. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172:78-86.
- Wagner FA, Anthony JC. Male-female differences in the risk of progression from first use to dependence upon cannabis, cocaine, and alcohol. *Drug Alcohol Depend*. 2007;86:191-8.
- Werb D, Debeck K, Kerr T, Li K, Montaner J, Wood E. Modelling crack cocaine use trends over 10 years in a Canadian setting. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29:271-7.
- Confederação Nacional dos Municípios. Pesquisa sobre a situação do crack nos municípios brasileiros. Brasília: CNM; 2010. Disponível em: http://portal.cnm.org.br/sites/5700/5770/14122010_Mapeamento_do_Crack_nos_municipios_brasil_geral.pdf
- Schenker M, Minayo MCS. Fatores de risco e de proteção para o uso de drogas na adolescência. *Ciência Saúde Col*. 2005;10:707-17.
- Paquette C, Roy E, Petit G, Boivin JF. Predictors of crack cocaine initiation among Montreal street youth: a first look at the phenomenon. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110:85-91.
- United Nations Organization. Adolescent substance use: risk and protection. New York: UNO; 2003.
- Kliwer W, Murrelle L. Risk and protective factors for adolescent substance use: findings from a study in selected Central American countries. *J Adolesc Health*. 2007;40:448-55.
- Rodríguez Funes GM, Brands B, Adlaf E, Giesbrecht N, Simich L, Wright Mda G. Factores de riesgo relacionados al uso de drogas ilegales: perspectiva crítica de familiares y personas cercanas en un centro de salud público en San Pedro Sula, Honduras. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17:796-802.
- Beyers JM, Toumbourou JW, Catalano RF, Arthur MW, Hawkins JD. A cross-national comparison of risk and protective factors for adolescent substance use: the United States and Australia. *J Adolesc Health*. 2004;35:3-16.
- Stromski SM, Ireland M, Michaud P, Narring F, Resnick MD. Protective correlates of stages in adolescent substance use: a Swiss National Study. *J Adolesc Health*. 2000;26:420-7.
- Arthur MW, Hawkins JD, Pollard JA, Catalano RF, Baglioni AJ Jr. Measuring risk and protective factors for substance use, delinquency, and other adolescent problem behaviors. The communities that care youth survey. *Eval Rev*. 2002;26:575-601.
- Haasen C, Prinzeve M, Zurhold H, Rehm J, Güttinger F, Fischer G *et al*. Cocaine use in Europe: a multi-centre study. Methodology and prevalence estimates. *Eur Addict Res*. 2004;10:139-46.
- Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA*. 1996;276:1580-8.
- Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use. *Rev Saúde Pública*. 2008;42:664-71.
- Gawin FH. Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science*. 1991;251:1580-6.
- Lowenstein DH, Massa SM, Rowbotham MC, Collins SD, McKinney HE, Simon RP. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. *Am J Med*. 1987;84:1-6.

46. Wetli CV, Fishbain DA. Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users. *J Forensic Sci.* 1985;30:873-80.
47. Haskell RM, Frankel HL, Rotondo MF. Agitation. *AACN Clin Issues.* 1997;8:335-50.
48. Boghdadi MS, Henning RJ. Cocaine: pathophysiology and clinical toxicology. *Heart & Lung.* 1997;26:466-83.
49. Stevens DC, Campbell JP, Carter JE, Watson WA. Acid-base abnormalities with cocaine toxicity in emergency department patients. *Clin Toxicol.* 1994;32:31-9.
50. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med.* 1994;1:330-9.
51. Baumann BM, Perrone J, Horning SE, Shofer FS, Hollander JE. Cardiac and hemodynamic assessment of patients with cocaine-associated chest pain syndromes. *Clin Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:283-90.
52. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P. Cocaine associated chest pain: one-year followup. *Acad Emerg Med.* 1995;2:179-84.
53. Feldman JA, Fish SS, Beshanky JR, Griffith JL, Woolard RH, Selker HP. Acute cardiac ischemia in patients with cocaine-associated complaints: results of a multicenter trial. *Ann Emerg Med.* 2000;36:469-76.
54. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med.* 1990;113:821-7.
55. Restrepo CS, Carrillo JA, Martinez S, Ojeda P, Rivera AL, Hatta A. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: Imaging manifestations. *Radio Graphics.* 2007;27:941-56.
56. Story A, Bothamley G, Hayward A. Crack cocaine and infectious tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1466-9.
57. National Treatment Agency for Substance Misuse. Models of care for the treatment of drug misusers. London: DH; 2002. Disponível em: <http://www.nta.nhs.uk>.
58. Shepard DS, Daley M, Ritter GA, Hodgkin D, Beinecke RH. Managed care and the quality of substance abuse treatment. *J Ment Health Policy Econ.* 2002;5:163-74.
59. Ford LK, Zarate P. Closing the gaps: the impact of inpatient detoxification and continuity of care on client *Outcomes.* *J Psychoactive Drugs.* 2010;Suppl 6:303-14.
60. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J.* 1976;1:1058-61.
61. Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43:107-13.
62. Epstein DH, Preston KL. Daily life hour by hour, with and without cocaine: an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacol.* 2010;211:223-32.
63. Negrete JC, Emil S. Cue-evoked arousal in cocaine users: a study of variance and predictive value. *Drug Alcohol Depend.* 1992;30:187-92.
64. Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Brown SB, Hatsukami DK. Association of cocaine withdrawal symptoms with more severe dependence and enhanced subjective response to cocaine. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69:273-82.
65. Razzouk D, Bordin IA, Jorge MR. Comorbidity and global functioning (DSM-III-R Axis V) in a Brazilian sample of cocaine users. *Subst Use Misuse.* 2000;35:1307-15.
66. Mulvaney FD, Alterman AI, Boardman CR, Kampman K. Cocaine abstinence symptomatology and treatment attrition. *J Subst Abuse Treat.* 1999;16:129-35.
67. Kampman KM. What's new in the treatment of cocaine addiction? *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12:441-7.
68. Dackis CA. New treatments for cocaine abuse. *Drug Disc Today Ther Strategies.* 2005;2:79-86.
69. Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007024.
70. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010;9:5-12.
71. Morgan PT, Pace-Schott E, Pittman B, Stickgold R, Malison RT. Normalizing effects of modafinil on sleep in chronic cocaine users. *Am J Psychiatry.* 2010;167:331-40.
72. Soares B, Lima Reisser AA, Farrell M, Silva de Lima M. Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD003352.
73. Alvarez Y, Farré M, Fonseca F, Torrens M. Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat.* 2010;38:66-73.
74. Minozzi S, Amato L, Davoli M, Farrell M, Reisser RAL, Pani PP *et al.* Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD006754.
75. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75:233-40.
76. Martell BA, Orson FM, Poling J, Mitchell E, Rossen RD, Gardner T *et al.* Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:1116-23.
77. Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs.* 2005;19:873-96.
78. Gorelick DA, Gardner EL, Xi ZX. Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs.* 2004;64:1547-73.
79. Skinner MD, Coudert M, Berlin I, Passeri E, Michel L, Aubin HJ. Effect of the threat of a disulfiram-ethanol reaction on cue reactivity in alcoholics. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112:239-46.
80. Jerônimo A, Meira C, Amaro A, Campello GC, Granja C. Choque cardiogênico por disulfiram. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:43-5.
81. Karila L, Gorelick D, Weinstein A, Noble F, Benyamina A, Coscas S *et al.* New treatments for cocaine dependence: a focused review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:425-38.
82. Castells X, Casas M, Pérez-Mañá C, Roncero C, Vidal X, Capellà D. Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD007380.
83. Carlson RG, Sexton R, Wang J, Falck R, Leukefeld CG, Booth BM. Predictors of substance abuse treatment entry among rural illicit stimulant users in Ohio, Arkansas, and Kentucky. *Subst Abuse.* 2010;31:1-7.
84. Metsch LR, McCoy HV, McCoy CB, Miles CC, Edlin BR, Pereyra M. Use of health care services by women who use crack cocaine. *Women Health.* 1999;30:35-51.
85. Dias AC, Ribeiro M, Dunn J, Sesso R, Laranjeira R. Follow-up study of crack cocaine users: situation of the patients after 2, 5, and 12 years. *Subst Abuse.* 2008;29:71-9.
86. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: an exploratory study with practical implications. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192:503-7.
87. Dunn J, Laranjeira R. Desenvolvimento de entrevista estruturada para avaliar consumo de cocaína e comportamentos de risco. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:11-6.
88. Gottheil E, Weinstein SP, Sterling RC, Lundy A, Serota RD. A randomized controlled study of the effectiveness of intensive outpatient treatment for cocaine dependence. *Psychiatr Serv.* 1998;49:782-7.
89. Agosti V, Nunes E, O'Connell K, Welikson K. Patient factors related to early attrition from an outpatient cocaine research clinic. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1996;22:29-39.
90. National Treatment Agency for Substance Misuse. Models of care for the treatment of adult drug misusers - update 2006. London DH;2006. Disponível em: <http://www.nta.nhs.uk>.
91. Malbergier A. Transtornos psiquiátricos em usuários de drogas injetáveis infectados pelo HIV. *J Bras Psiqu.* 1998;48:253-62.
92. Haasen C, Prinzleve M, Gossop M, Fischer G, Casas M. Relationship between cocaine use and mental health problems in a sample of European cocaine powder or crack users. *World Psychiatry.* 2005;4:173-6.
93. Herbeck DM, Hser YI, Lu AT, Stark ME, Paredes A. A 12-year follow-up study of psychiatric symptomatology among cocaine-dependent men. *Addict Behav.* 2006;31:1974-87.
94. Herrero MJ, Domingo-Salvany A, Torrens M, Brugal MT; Itinere Investigators. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction.* 2008;103:284-93.
95. Rosenblum A, Fallon B, Magura S, Handelsman L, Foote J, Bernstein D. The autonomy of mood disorders among cocaine-using methadone patients. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1999;25:67-80.
96. Schönnesson LN, Williams M, Atkinson J, Timpon S. Factors associated with depressive symptoms in African American crack cocaine smokers. *J Subst Use.* 2009;14:161-74.
97. Vogenthaler NS, Hadley C, Rodriguez AE, Valverde EE, Del Rio C, Metsch LR. Depressive symptoms and food insufficiency among HIV-infected crack users in Atlanta and Miami. *AIDS Behav.* 2011;15(7):1520-6.
98. Zubarán C, Foresti K, Thorell MR, Franceschini P, Homero W. Depressive symptoms in crack and inhalant users in Southern Brazil. *J Ethn Subst Abuse.* 2010;9:221-36.
99. Carroll KM, Rounsaville BJ, Bryant KJ. Alcoholism in treatment-seeking cocaine abusers: clinical and prognostic significance. *J Stud Alcohol.* 1993;54:199-208.
100. Rubio G, Manzanares J, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Iribarren MM, *et al.* Use of cocaine by heavy drinkers increases vulnerability to developing alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:563-70.
101. Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jones RT. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. *Drug Alcohol Depend.* 2003;72:169-82.
102. Oliveira LG, Ponce JC, Nappo SA. Crack cocaine use in Barcelona: a reason of worry. *Subst Use Misuse.* 2010;45:2291-300.
103. Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine in the city of the São Paulo: a controlled pattern of use. *Rev Saúde Pública.* 2008;42:664-71.
104. Prinzleve M, Haasen C, Zurhold H, Matali JL, Bruguera E, Gerevich J *et al.* Cocaine use in Europe: a multi-centre study: patterns of use in different groups. *Eur Addict Res.* 2004;10:147-55.
105. 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.
106. Tang YI, Kranzler Hr, Gelernter J, Farrer LA, Cubells JE. Comorbid Psychiatric Diagnoses And Their Association With Cocaine-Induced Psychosis In Cocaine-Dependent Subjects. *Am J Addict.* 2007;16:343-51.

107. Crawford V, Crome JB, Clancy C. Coexisting problems of mental health and substance misuse (dual diagnosis): a literature review. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 2003;10(suppl):S1-74.
108. Los Cobos JP, Siñol N, Bañulus E, Batlle F, Tejero A, Trujols J. Personality traits of cocaine-dependent patients associated with cocaine-positive baseline urine at hospitalization. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36:52-6.
109. Weinstock J, Rash CJ, Petry NM. Contingency management for cocaine use in methadone maintenance patients: when does abstinence happen? *Psychol Addict Behav*. 2010;24:282-91.
110. Stitzer ML, Petry N, Peirce J, Kirby K, Killeen T, Roll J *et al*. Effectiveness of abstinence-based incentives: interaction with intake stimulant test results. *J Consult Clin Psychol*. 2007;75:805-11.
111. Caplan AL. Ethical issues surrounding forced, mandated, or coerced treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2006;31:117-20.
112. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:66-76.
113. Moller M, Gareri J, Koren G. A review of substance abuse monitoring in a social services context: a primer for child protection workers. *Can J Clin Pharmacol*. 2010;17:e177-93.
114. Krasowski MD, Pizon AF, Siam MG, Giannoutsos S, Iyer M, Ekins S. Using molecular similarity to highlight the challenges of routine immunoassay-based drug of abuse/toxicology screening in emergency medicine. *BMC Emerg Med*. 2009;28:9:5.
115. Cone EJ, Sampson-Cone AH, Darwin WD, Huestis MA, Oyler JM. Urine testing for cocaine abuse: metabolic and excretion patterns following different routes of administration and methods for detection of false-negative results. *J Anal Toxicol*. 2003;27:386-401.
116. Preston KL, Huestis MA, Wong CJ, Umbricht A, Goldberger BA, Cone EJ. Monitoring cocaine use in substance-abusetreatment patients by sweat and urine testing. *J Anal Toxicol*. 1999;23:313-22.
117. Klein J, Karaskov T, Koren G. Clinical applications of hair testing for drugs of abuse: the Canadian experience. *Forensic Sci Int*. 2000;107:281-8.
118. Spiehler V. Hair analysis by immunological methods from the beginning to 2000. *Forensic Sci Int*. 2000;107:249-59.
119. Moore C, Deitermann D, Lewis D, Feeley B, Niedbala RS. The detection of cocaine in hair specimens using microplate enzyme immunoassay. *J Forensic Sci*. 1999;44:609-12.
120. Garcia-Bournissen F, Moller M, Nesterenko M, Karaskov T, Koren G. Pharmacokinetics of disappearance of cocaine from hair after discontinuation of drug use. *Forensic Sci Int*. 2009;189:24-7.
121. London ED, Bonson KR, Ernst M, Grant S. Brain imaging studies of cocaine abuse: implications for medication development. *Crit Rev Neurobiol*. 1999;13:227-42.
122. Verdejo-García A, Pérez-García M, Sánchez-Barrera M, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M. Neuroimaging and drug addiction: neuroanatomical correlates of cocaine, opiates, cannabis and ecstasy abuse. *Rev Neurol*. 2007;44:432-9.
123. Gosseries O, Demertzi A, Noirhomme Q, Tshibanda J, Boly M, Beek MO *et al*. Functional neuroimaging (fMRI, PET and MEG): what do we measure? *Rev Med Liege*. 2008;63:231-7.
124. Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F *et al*. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:334-41.
125. Kilts CD, Gross RE, Ely TD, Drexler KP. The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *Am J Psychiatry*. 2004;161:233-41.
126. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Jayne M *et al*. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*. 2010;49:2536-43.
127. Cook JA. Associations between use of crack cocaine and HIV-1 disease progression: research findings and implications for mother-to-infant transmission. *Life Science*. 2011;88:931-9.
128. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL *et al*. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:824-34.
129. Schiller C, Allen PJ. Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Nurs*. 2005;31:427-36.
130. Curet LB, His AC. Drug abuse during pregnancy. *Clinical Obstet Gynecol*. 2002;45:73-88.
131. Haasen C, Krausz M. Myths versus evidence with respect to cocaine and crack: learning from the US experience. *Eur Addict Res*. 2001;7:159-60.
132. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, Woods NS, Wobie K. Birth Outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: I. Interactive and dose effects on health and growth. *Pediatrics*. 1998;101:229-37.
133. Richardson GA, Hamel SC, Goldschmidt L, Day NL. Growth of infants prenatally exposed to cocaine/crack: comparison of a prenatal care and a no prenatal care sample. *Pediatrics*. 1999;104:e18.
134. van Huis M, van Kempen AA, Peelen M, Timmers M, Boer K, Smit BJ *et al*. Brain ultrasonography findings in neonates with exposure to cocaine during pregnancy. *Pediatr Radiol*. 2009;39:232-8.
135. Chiriboga CA, Kuhn L, Wasserman GA. Prenatal cocaine exposures and dose-related cocaine effects on infant tone and behavior. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29:323-30.
136. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, LaGasse L *et al*. Impact of prenatal cocaine exposure on child behavior problems through school age. *Pediatrics*. 2007;119:e348-59.
137. Frank DA, Jacobs RR, Beeghly M, Augustyn M, Bellinger D, Cabral H *et al*. Level of prenatal cocaine exposure and scores on the Bayley Scales of Infant Development: modifying effects of caregiver, early intervention, and birth weight. *Pediatrics*. 2002;110:1143-52.
138. Scher MS, Richardson GA, Day NL. Effects of prenatal cocaine/crack and other drug exposure on electroencephalographic sleep studies at birth and one year. *Pediatrics*. 2000;105:39-48.
139. Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, Lagasse LL *et al*. The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral Outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics*. 2004;113:1677-85.
140. Ackerman JP, Riggins T, Black MM. A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*. 2010;125:554-65.
141. Frank DA, Augustyn M, Knight WG, Pell T, Zuckerman B. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: a systematic review. *JAMA*. 2001;285:1613-25.
142. Hurt H, Betancourt LM, Malmud EK, Shera DM, Giannetta JM, Brodsky NL *et al*. Children with and without gestational cocaine exposure: a neurocognitive systems analysis. *Neurotoxicol Teratol*. 2009;31:334-41.
143. Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, Wobie K, Hou W. Cocaine exposure and developmental Outcome from birth to 6 months. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24:283-95.
144. Mayes LC, Granger RH, Frank MA. Neurobehavioral profiles of neonates exposed to cocaine prenatally. *Pediatrics*. 1993;91:778-3.
145. Eyler FD, Behnke M, Garvan CW, Woods NS, Wobie K, Conlon M. Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23:399-411.
146. Ogunyemi D, Hernández-Loera GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal Outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15:253-9.
147. Covington CY, Nordstrom-Klee B, Ager J, Sokol R, Delaney-Black V. Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs: a prospective cohort study. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24:489-96.
148. Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C. Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics*. 2007;120:e1017-27.
149. Singer LT, Minnes S, Short E, Arendt R, Farkas K, Lewis B *et al*. Cognitive Outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA*. 2004;291:2448-56.
150. Chiriboga CA, Starr D, Kuhn L, Wasserman GA. Prenatal cocaine exposure and prolonged focus attention. Poor infant information processing ability or precocious maturation of attentional systems? *Dev Neurosci*. 2009;31:149-58.
151. Morrow CE, Bandstra ES, Anthony JC, Ofir AY, Xue L, Reyes MB. Influence of prenatal cocaine exposure on early language development: longitudinal findings from four months to three years of age. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24:39-50.
152. Bandstra ES, Vogel AL, Morrow CE, Xue L, Anthony JC. Severity of prenatal cocaine exposure and child language functioning through age seven years: a longitudinal latent growth curve analysis. *Subst Use Misuse*. 2004;39:25-59.
153. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkas K, Salvatore A, Kirchner HL *et al*. Cognitive and motor Outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA*. 2002;287:1952-60.
154. Lohoff FW, Bloch PJ, Weller AE, Nall AH, Doyle GA, Buono RJ *et al*. Genetic variants in the cocaine- and amphetamine regulated transcript gene (CART-PT) and cocaine dependence. *Neurosci Lett*. 2008;440:280-3.
155. Li MD, Burmeister M. New insights into the genetics of addiction. *Nat Rev Genet*. 2009;10:225-31.
156. Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N *et al*. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet*. 1996;67:473-7.
157. Caster JM, Kuhn CM. Maturation of coordinated immediate early gene expression by cocaine during adolescence. *Neuroscience*. 2009;160:13-31.
158. Gourley SL, Koleske AJ, Taylor JR. Loss of dendrite stabilization by the Abl-related gene (Arg) kinase regulates behavioral flexibility and sensitivity to cocaine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:16859-64.
159. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci*. 2005;8:1450-7.
160. Flagel SB, Robinson TE, Clark JJ, Clinton SM, Watson SJ, Seeman P *et al*. An animal model of genetic vulnerability to behavioral disinhibition and responsiveness to reward-related cues: implications for addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:388-400.
161. Thompson D, Martini L, Whistler JL. Altered ratio of D1 and D2 dopamine receptors in mouse striatum is associated with behavioral sensitization to cocaine. *PLoS One*. 2010;5:e11038.
162. Gaval-Cruz M, Weinschenker D. Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse. *Mol Interv*. 2009;9:175-87.
163. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger Jr Jr *et al*. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:982-8.