

Abuso e Dependência: Crack

Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 31 agosto de 2011

Participantes: Marques ACPR, Ribeiro M, Laranjeira RR,
Andrada NC

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

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) 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.

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:

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

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A cocaína ressurgiu no Brasil nos últimos vinte 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 desses vem aumentando⁵(D). Entre os países emergentes, o Brasil é o maior mercado na América do Sul em números absolutos: mais de 900.000 usuários de cocaína no Brasil, 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 brasileiros já usaram cocaína pelo menos uma vez na vida, e 0,2%, o crack⁸(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 de 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 com a 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 90 do século passado, 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% a 40% das admissões relacionadas a drogas ilícitas, 10% entre todos os tipos de drogas e 0,5% das admissões totais¹⁸(B). As complicações relacionadas ao 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 vinte e cinco 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 90, 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 para 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 noventa, e no Rio de Janeiro, 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) do que entre os 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 do que usuários de cocaína inalada, independentemente de gênero, etnia, associação com 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 este 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 da saúde de todos os municípios brasileiros, e observou que em 98% dos municípios pesquisados existiam problemas relacionados ao 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), 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 ao crack³²(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 9 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 não têm uso pregresso de cocaína foi de 136/1000 pessoas-ano (IC 95% 104-175), com aumento para 205/1000 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.

Quadro 1

Fatores de proteção e risco nos diferentes campos da vida

Fatores de risco	Fatores de proteção
Indivíduo <ul style="list-style-type: none"> * Predisposição genética * Baixa autoestima, senso de desesperança em relação à vida * Percepção de que amigos aprovam o uso de drogas * Problemas com a vinculação social, rebeldia, personalidade desafiadora e resistente à autoridade * Padrão de comportamento sensation seeking, curiosidade, problemas no controle dos impulsos * Habilidades deficitárias para lidar com as situações 	Indivíduo <ul style="list-style-type: none"> * Crenças, valores morais e religiosidade * Orientação voltada para a saúde e percepção dos riscos do uso de drogas * Percepção dos controles e sanções sociais, intollerância com comportamentos desviantes e bom relacionamento com os adultos * Habilidades sociais assertivas e competentes, tais como empatia, pragmatismo e bom controle interno
Amigos <ul style="list-style-type: none"> * Usuários de substâncias psicoativas e/ou adeptos de comportamentos desviantes * Atitudes favoráveis ao uso de drogas 	Amigos <ul style="list-style-type: none"> * Adeptos de modelos convencionais de comportamento e normais sociais * Intolerantes com condutas desviantes
Família <ul style="list-style-type: none"> * Ambiente doméstico caótico e conflituoso * Apego inseguro e mau relacionamento entre os membros * Consumo ou atitudes favoráveis ao uso de substâncias por parte dos pais ou outros membros * Cuidados providos de modo irregular e pouco suportivo, ausência de monitoramento * Expectativas altas e irrealistas entre os membros 	Família <ul style="list-style-type: none"> * Ambiente familiar suportivo, harmônico, estável e seguro, com regras claras de conduta e envolvimento dos pais na vida dos filhos * Vínculos e relações de apego fortes, seguras e estáveis * Normas e valores morais sólidos
Escola <ul style="list-style-type: none"> * Fracasso acadêmico * Baixo envolvimento e ajustamento escolar * Rejeição por colegas / bullying * Expectativas irrealistas e falta de apoio institucional 	Escola <ul style="list-style-type: none"> * Políticas de integração entre os alunos e monitoramento do desempenho escolar * Normas que desencorajem a violência e o uso de substâncias psicoativas * Clima positivo, voltado para o estabelecimento de vínculos
Comunidade <ul style="list-style-type: none"> * Disponibilidade, incentivo ao consumo e ausência de políticas e controle – para substâncias lícitas * Violência, pobreza e ausência de suporte social * Desorganização social e ausência do Estado 	Comunidade <ul style="list-style-type: none"> * Acesso a serviços de saúde e bem-estar social * Segurança, organização e normas comunitárias contra a violência e o uso de drogas * Atividades de lazer, vínculos comunitários e práticas religiosas * Identidade cultural e orgulho étnico

Fonte: UNO – United Nations Organization. Adolescent substance use: risk and protection. New York35(D).

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 pelo 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 sucesso das ações preventivas e também terapêuticas⁴⁰(D).

Observa-se crescente prevalência do início do consumo de crack, especialmente em situações como 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 usuários de diversas 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 ao 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, a 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 a 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 mais suscetíveis às complicações (coronariopatias, hipertensão arterial sistêmica, aneurismas, epilepsias e doença pulmonar obstrutiva crônica)⁴⁸(D).

Dentre as complicações agudas relacionadas ao consumo de cocaína, a overdose é a mais conhecida e considerada emergência médica. Pode ser definida com a falência 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 rabdomiólise, 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 vasoconstrição, 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 ela parece aumentar a adesão aos tratamentos subsequentes^{58,59}(B).

Recomendação

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

No entanto, alterações clínicas relacionadas a 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 de álcool, tabaco e outras drogas – entre elas o crack – é considerada um síndrome, caracterizada 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, 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 abaixo⁶¹(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 4 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 oito horas até 4 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 inter-

nação, 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 desregulação 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 bloqueio da excitatória (glutamato) provoca 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 se dá 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 trinta do século passado e se tornou formalmente reconhecida e aprovada como medicamento para a dependência do álcool a partir dos anos cinquenta. 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 em 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 3 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 a 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 metabolização do fármaco são bem toleradas e relativamente seguras, ficando contraindicada 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, o modafinil bloqueia a recaptção de dopamina e noradrenalina, 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 a 400 mg ao dia⁷⁷(D). Apesar dos achados iniciais promissores, 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 significante⁸²(A). Desse modo, a confirmação dessa eficácia aguarda resultados de novos estudos.

Recomendação

Os sintomas de abstinência da cocaína são eminentemente psíquicos, sendo os sintomas depressivos e ansiosos os mais comumente encontrados⁶¹(C). Geralmente apresentam-se mais intensos nos primeiros sete dias, diminuindo em intensidade a seguir. Os mesmos parecem ser menos intensos 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). A chegada ao tratamento dos usuários de cocaína acontece por volta do 6º e 7º ano de uso, porém mais precoce entre os consumidores de crack⁸⁷(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

○ dependente de crack necessita de abordagens mais intensivas em função de seu grau de desestruturação ocasionado pelo

consumo^{88,89}(B), além de ter as mais baixas taxas de adesão ao tratamento em relação às pacientes de outras substâncias⁹⁰(D).

6. QUAIS SÃO AS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS AO 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). Este achado está relacionado à 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 associação com 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 ao 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).

○ usuário de crack utiliza o álcool de modo menos frequente e pesado do 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 crack⁹⁹(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 OR=7,0 para mulheres¹⁰⁰(B). A presença de álcool durante o consumo de cocaína origina a 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 crack¹⁰²(D). A maconha é utilizada com o intuito de reduzir a inquietação e a fissura decorrente do uso de crack¹⁰³(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 atinge a maioria dos dependentes de ilícitas e álcool, situação comum entre os usuários de crack¹⁰⁵(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 esquiiva e esquizoide parecem fazer um consumo menos grave, com probabilidade maior de buscarem 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 com 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 do usuário de crack habitualmente utilizar menos álcool que o usuário de cocaína inalada⁸⁶(B), o seu uso prediz gravidade e mau prognóstico⁹⁹(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 o 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 seus metabólitos, até chá de coca, por até cinco dias após o último consumo^{112,113}(D). Utiliza anticorpo anti benzoilecgonina (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 testagem 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, benzoilecgonina, pode gerar casos falso positivo 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 significante na análise de cabelo do homem em relação à mulher, apresentando meia-vida mediana de cocaína no cabelo de 1,5 meses (IC 95% 1,1-1,8 para homens) e 1,5 meses (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 ao 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

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).

Diagnóstico do consumo de até 120 dias pregressos de cocaína, excetuando-se os últimos 30 dias e/ou monitoramento da abstinência prolongada, pode ser feito 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 5 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 tratamento da dependência^{122,123}(D).

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

Alguns fenômenos relacionados ao 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.

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 esses 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 por 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).

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 se dar por três mecanismos:

1. Antes do nascimento, por infecção transplacentária;
2. Durante o trabalho de parto, pelo contato com os líquidos maternos;
1. 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 à 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. Em 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 gramas), 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 com (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 5 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 do 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 determi-

nante 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). As 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 é criada 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 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 útero*, 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 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

○ 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 caracteriza-se 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). Também apresentam 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 chance de estarem abaixo da estatura-média para sua idade¹⁴⁷(B). Crianças de dez 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 intra-útero 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 usuáries e não-usuáries, encontrando um melhor desempenho escolar entre as primeiras.

Recomendação

Os filhos de usuáries de crack apresentam redução no desenvolvimento pondero-estatural¹⁴⁷(B), mas ainda há controvérsia sobre prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivos, 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 QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO ABUSO E DEPENDÊNCIA DO CRACK?

Várias associações genéticas relacionadas à 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 poliusuáries, múltiplos genes têm sido estudados. As regiões dos cromossomos humanos 4, 5, 9-11 e 17 são mais prováveis de suscetibilidade para usuáries de substâncias e há herdabilidade 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 ao 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 irmão de dependentes de cocaína, demonstrou-se 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

1. Carlini EA, Nappo SA, Galduróz JC. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. *Rev ABP-APAL* 1993;15:121-7.
2. Dunn J, Laranjeira R. Cocaine-profiles, drug histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Subst Use Misuse* 1999;34:1527-48.
3. Dunn J, Ferri CP, Laranjeira R. Does multisite sampling improve patient heterogeneity in drug misuse research? *Drug Alcohol Depend* 2001;63:79-85.
4. United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). *Global illicit drug trends 200*[online]. Vienna:UNODCCP;2001. Disponível em: http://www.undcp.org/adhoc/report_2001-06
5. Negrete JC. Cocaine problems in the coca-growing countries of South America. In: Bock GR, Whelan J, eds. *Cocaine: scientific and social dimensions*. Ciba Foundation Symposium 166. Chichester:John Wiley & Sons;1992. p.40-9.
6. United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). *Global illicit drug trends 2010* [online]. Vienna: UNODCCP; 2010. Disponível em: http://www.undcp.org/adhoc/report_2001-06-26_1/report_2001-06-26_1.pdf.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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>.

12. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2008;24:545-57.
13. 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.
14. Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine culture in the city of the São Paulo: a controlled pattern of use. *Rev Saude Publica* 2008;42:664-71.
15. 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 Saude Publica* 2008;42:830-7.
16. Carvalho HB, Seibel SD. Crack cocaine use and its relationship with violence and HIV. *Clinics* 2009;64:857-66.
17. 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.
18. Derlet RW, Albertson TE. Emergency department presentation of cocaine intoxication. *Ann Emerg Med* 1989;18:182-6.
19. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990;88:325-31.
20. 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.
21. Nappo SA, Galduróz JC, Noto AR. Uso do "crack" em São Paulo: fenômeno emergente? *Rev ABP-APAL* 1994;16:75-83.
22. 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
23. 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.
24. 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.
25. 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>
26. Falck RS, Wang J, Carlson RG. Among long-term crack smokers, who avoids and who succumbs to cocaine addiction? *Drug Alcohol Depend* 2008;98:24-9.

27. Gorelick DA. Progression of dependence in male cocaine addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18:13-9.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Confederação Nacional dos Municípios. Pesquisa sobre a situação do crack nos municípios brasileiros. Brasília:CNM;2010. Disponível em: http://portal.cnm.org.br/sites/5700/5770/14122010Mapeamento_do_Crack_nos_municipios_brasil_geral.pdf
33. Schenker M, Minayo MCS. Fatores de risco e de proteção para o uso de drogas na adolescência. *Ciência Saúde Col* 2005;10:707-17.
34. 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.
35. United Nations Organization. Adolescent substance use: risk and protection. New York: UNO; 2003.
36. Kliewer 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.
37. 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.
38. 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.
39. Stronski 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.
40. 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.
41. Haasen C, Prinzleve 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.
 42. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA* 1996;276:1580-8.
 43. Oliveira LG, Nappo SA. Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use. *Rev Saude Publica* 2008;42:664-71.
 44. Gawin FH. Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science* 1991;251:1580-6.
 45. 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 follow-up. *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 dissulfiram. *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, Ocepeck-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 Psiquiatr* 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, Timpson 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* 2010 Jan 23. [Epub ahead of print]
98. Zubaran 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 Saude Publica* 2008;42:664-71.
104. Prinzeve 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 YL, Kranzler Hr, Gelernter J, Farrer LA, Cubells JF. 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. Co-existing 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 pro-

- tection 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-abuse-treatment 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, Feley 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, Beeck 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 Ginecol* 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, Salvator 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 (CARTPT) 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. Fligel 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 JI 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.