

PRESCRIÇÃO DE PSICOFÁRMACOS EM DOENTES COM PERTURBAÇÕES DO USO DE SUBSTÂNCIAS E COMORBILIDADE PSIQUIÁTRICA: UMA ANÁLISE RETROSPETIVA

Joana Teixeira¹;

Unidade de Alcoologia e Novas Dependências, Hospital Júlio de Matos, ULS de São José, Lisboa, Portugal

Centro Clínico Académico de Lisboa, Nova Medical School, Lisboa, Portugal

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Sara Alexandre²;

Centro Clínico Académico de Lisboa, Nova Medical School, Lisboa, Portugal

Serviço Farmacêutico, Hospital Júlio de Matos, ULS de São José, Lisboa, Portugal

Inês Pereira³;

Unidade de Alcoologia e Novas Dependências, Hospital Júlio de Matos, ULS de São José, Lisboa, Portugal

Centro Clínico Académico de Lisboa, Nova Medical School, Lisboa, Portugal

Carolina Cunha⁴;

Nova Medical School, Lisboa, Portugal

Filipe Raposo⁵;

Nova Medical School, Lisboa, Portugal

José Pedro Costa⁶.

Nova Medical School, Lisboa, Portugal

RESUMO: Objetivo: Analisar os padrões de prescrição de medicamentos psiquiátricos em pacientes com transtornos por uso de substâncias (TUS) e outro transtorno psiquiátrico comórbido. Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo com todos os pacientes internados no Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa durante um período de 4 meses consecutivos, através da análise de dados dos processos clínicos. Resultados: A nossa amostra incluiu 536 pacientes. O diagnóstico psiquiátrico mais frequente foi esquizofrenia e a substância psicoativa mais usada foi o álcool. O número médio de medicamentos psiquiátricos prescritos para cada paciente com TUS e outro transtorno psiquiátrico comórbido foi 3,5. Verificou-se que 77,7% dos pacientes tinham prescritas associações medicamentosas, sendo a classe de psicofármacos mais frequentemente prescrita a dos

antipsicóticos. Houve uma associação estatisticamente significativa entre estar medicado com 2 ou mais medicamentos psiquiátricos de classes diferentes e ter diagnóstico de esquizofrenia. Conclusões: A prescrição de 2 ou mais medicamentos psiquiátricos é muito frequente em pacientes com TUS e outro transtorno psiquiátrico comórbido, mostrando a complexidade do tratamento farmacológico necessário neste tipo de doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno por uso de substâncias. Comorbilidade psiquiátrica. Tratamento farmacológico.

PRESCRIPTION PATTERNS ON PATIENTS WITH SUBSTANCE USE DISORDERS AND PSYCHIATRIC COMORBIDITY: A RETROSPECTIVE INPATIENT ANALYSIS

ABSTRACT: Objective: to analyse prescription patterns of psychiatric drugs in patients with substance use disorders (SUB) and another comorbid psychiatric disorder. Methods: a retrospective study was conducted to all inpatients admitted at a Psychiatric Hospital Center during a 4-month period, through checking their clinical files. Results: our sample included 536 patients. Schizophrenia was the most frequent psychiatric diagnosis and alcohol was the most abused substances. Mean number of psychiatric medications prescribed for each patient with SUB and another comorbid psychiatric disorder was 3.5, 77.7% of patients had drug associations between medications and the most frequent drug class prescribed was antipsychotics. There was a statistically significant association between being medicated with 2 or more drugs from different classes and having diagnosis of schizophrenia. Conclusions: prescription of 2 or more psychiatric drugs is very frequent in patients with SUB and another comorbid psychiatric disorder showing the complexity of pharmacological treatment they need.

KEY-WORDS: Substance use disorder. Psychiatric comorbidity. Prescription of psychiatric drugs.

INTRODUÇÃO

A comorbilidade entre um transtorno por uso de substâncias (TUS) e outro transtorno psiquiátrico é muito frequentemente encontrada (WHO,1994). A taxa de prevalência ao longo da vida de comorbilidade psiquiátrica varia de acordo com o diagnóstico psiquiátrico, bem como com a substância psicoativa usada: é de cerca de 50% em pacientes com esquizofrenia (ARRANZ, 2018; CARRÀ, 2012; PETTINATI, 2013) e 47% em pacientes com transtorno depressivo major ou transtorno bipolar (até 60% se for diagnosticado um transtorno bipolar tipo I) (CARRÀ, 2015; PETTINATI, 2013); por outro lado, estima-se que cerca de 40% dos pacientes com transtorno por uso de álcool e 17% dos pacientes com outros transtornos por uso de substâncias tenham um diagnóstico psiquiátrico comórbido (CARRÀ, 2015; PETTINATI, 2013; HASIN, 2005).

Pacientes com comorbidade apresentam um curso mais grave e persistente tanto do transtorno psiquiátrico como do transtorno por uso de substâncias (CHILTON, 2018; TORRENS; 2015; VOLKOW, 2020), e têm um pior prognóstico. De facto, a presença de ambos os diagnósticos psiquiátricos diminui a adesão ao tratamento (LACRO, 2002), aumenta a taxa de (re)hospitalização e a duração de internamento, aumenta a probabilidade de insucesso do tratamento e a utilização dos serviços de urgência (CURRAN, 2003), e está associada a taxas elevadas de suicídio (SZERMAN, 2012) e à deterioração no funcionamento social, que contribui para a redução da rede de apoio social, um fator de proteção comum a todos os transtornos psiquiátricos. Em comparação com pacientes com diagnóstico único, pacientes com TUS e outra comorbidade psiquiátrica apresentam também com mais frequência comportamentos impulsivos, que estão ligados a uma maior prevalência de doenças infecciosas (como HIV ou Hepatite C), a uma situação financeira e habitacional precária, bem como a comportamento criminal (GREENBERG, 2014).

Todos esses fatores contribuem para aumentar a carga da doença sobre o paciente, a família e o sistema de saúde, destacando a importância de um diagnóstico preciso, para que o tratamento seja dirigido a ambos os transtornos de maneira unificada e abrangente (BUCKLEY, 2006).

A abordagem clássica para tratamento de pacientes com TUS e outra comorbidade psiquiátrica é a intervenção terapêutica em serviços de Psiquiatria e saúde mental ou em centros especializados no tratamento de TUS. Em ambos os casos, há falta de experiência no tratamento de pacientes com comorbidades psiquiátricas e escassez de especialistas nesta área (ADAN, 2021). Atualmente, os modelos integrados de intervenção são reconhecidos como a melhor opção de tratamento, com um cuidado multidisciplinar especializado e personalizado adaptado à gravidade da dependência e ao diagnóstico psiquiátrico associado (ADAN, 2021; OLUWOYE, 2018; PETTINATI, 2013). No entanto, há falta de evidência científica na literatura sobre quais as melhores opções de tratamento farmacológico para pacientes com TUS e outra comorbidade psiquiátrica, sendo que a maioria das orientações clínicas (*guidelines*) disponíveis se baseia em estudos que especificamente excluam essa população de doentes (SAN, 2016).

A maioria dos tratamentos farmacológicos em contexto clínico baseia-se atualmente nas experiências prévias dos profissionais ou nas orientações clínicas disponíveis para um dos transtornos. Conhecer os padrões de prescrição de medicamentos psiquiátricos utilizados na prática clínica nesses pacientes é essencial para melhorar a qualidade do tratamento destes pacientes (DORADO, 2014).

OBJETIVO

Analisar os padrões de prescrição dos medicamentos psiquiátricos em pacientes com transtorno por uso de substâncias que apresentam outro transtorno psiquiátrico em comorbidade.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo com inclusão de todos os pacientes internados para tratamento psiquiátrico no Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, durante um período de 4 meses consecutivos. Os pacientes com diagnóstico de alta de transtorno por uso de substâncias e outro diagnóstico psiquiátrico em comorbilidade foram selecionados para a nossa amostra. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia e aprovado pelo Comité de Ética do Hospital Psiquiátrico com a referência CES 11/2021. A análise estatística dos dados foi realizada com o software SPSS v.28.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caraterísticas da amostra

Houve, no total, 536 pacientes internados no Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa para tratamento psiquiátrico durante o período de 4 meses em estudo.

Desses 536 pacientes, 94 (17,5%) apresentaram, na alta hospitalar, diagnóstico de transtorno por uso de substâncias e comorbilidade com outro transtorno psiquiátrico. Havia uma maioria de pacientes do sexo masculino (71,3%), e a idade média da amostra foi de 43 anos ($\bar{x}=43,48$), com o paciente mais jovem tendo 19 anos e o mais velho 75 anos. A maioria dos pacientes (71,3%) encontravam-se em internamento psiquiátrico de agudos, enquanto 28,7% eram doentes em internamento prolongado para reabilitação ou residentes.

O diagnóstico psiquiátrico mais frequente em nossa amostra foi esquizofrenia, afetando 50% dos pacientes; outros diagnósticos psiquiátricos incluíram transtorno depressivo major (17%), transtorno de personalidade (14,9%) e transtorno bipolar (10,6%).

O álcool foi a substância psicoativa mais frequentemente utilizada na nossa amostra (66%), seguida pelos canabinóides (60,6%), cocaína (29,8%) e opiáceos (23,4%). Um total de 11,7% dos pacientes fazia uso indevido de benzodiazepínicos e 7,4% faziam uso indevido de anfetaminas. Cerca de 51% dos pacientes fumavam tabaco.

Associação entre o principal diagnóstico psiquiátrico e o tipo de uso de substância

A partir de tabelas 2x2, aplicou-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para identificar as potenciais associações entre cada diagnóstico de transtorno psiquiátrico e o uso específico das substâncias. Encontrámos uma associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de esquizofrenia e o uso de cannabis (qui-quadrado $p=0,006$). Embora muitos pacientes com esquizofrenia apresentassem consumo de álcool (57,4%), esta associação não foi estatisticamente significativa (qui-quadrado $p=0,082$).

Também foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de cannabis e o diagnóstico de depressão ($p<0.001$). Isto provavelmente reflete o consumo de cannabis menor do que o esperado em pacientes com depressão, dado o

número desproporcional de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (em comparação com pacientes depressivos) nesta amostra.

Houve uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de anfetaminas e transtorno bipolar ($p=0.025$). No entanto, vale notar a proporção relativamente baixa de consumidores de anfetaminas na nossa amostra (apenas 7 pacientes).

Também foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de transtorno de personalidade conjuntamente com outro transtorno psiquiátrico com o uso indevido de cannabis ($p=0.04$) e o uso indevido de cocaína ($p=0.003$). Curiosamente, essas associações não foram encontradas quando havia apenas um diagnóstico de transtorno de personalidade (ou seja, sem outro diagnóstico de transtorno psiquiátrico associado). Não se encontrou mais nenhuma outra associação entre outros transtornos psiquiátricos e uso específico de alguma substância.

Prescrição de medicamentos psiquiátricos

O número médio de diferentes medicamentos psiquiátricos prescritos para cada paciente com TUS e outro diagnóstico psiquiátrico comórbido foi de 3,5 (mín=1; máx=8). Houve 77,7% dos pacientes que foram prescritos com associações de fármacos da mesma classe e 84% de classes diferentes.

Dos pacientes com TUS e comorbidade psiquiátrica, 43,6% teve pelo menos prescrição de um antidepressivo, 18,1% tiveram prescrição de dois antidepressivos e 3,2% tiveram prescrição de 3 antidepressivos. O antidepressivo mais frequentemente prescrito foi trazodona (41,5%), seguido por venlafaxina (29,3%) e os antidepressivos mais frequentes prescritos em associação foram a mirtazapina e a trazodona (Tabela 1).

Tabela 1 – Número e tipo de antidepressivos prescritos, por paciente (N)

Antidepressivos	Número de antidepressivos (AD)			Total
	1 AD	2AD	3AD	
Escitalopram	1	1	0	2
Fluoxetina	3	0	0	3
Mirtazapina	4	7	1	12
Paroxetina	2	0	0	2
Sertralina	9	0	1	10
Trazodona	11	6	1	18
Venlafaxina	11	1	0	12
Bupropiom	0	1	0	1
TOTAL	41	17	3	60

Em relação à prescrição de estabilizadores de humor, 45,7% dos pacientes com comorbidade psiquiátrica tiveram pelo menos um estabilizador de humor prescrito, e apenas 6,4% tiveram dois estabilizadores de humor prescritos. O estabilizador de humor mais frequentemente prescrito foi o ácido valpróico (67,4%) seguido do lítio (9,3%). A associação de estabilizadores de humor mais frequente foi o ácido valpróico e o lítio (Tabela 2).

Tabela 2 – Número e tipo de estabilizadores de humor prescritos, por paciente (N)

Estabilizador de Humor	Número de estabilizadores de humor (EH)		Total
	1 EH	2 EH	
Carbamazepina	1	0	1
Gabapentina	5	0	5
Lamotrigina	2	0	2
Lítio	2	2	4
Pregabalina	5	1	6
Topiramato	1	1	2
Ácido valpróico	27	2	29
TOTAL	43	6	49

Um total de 60,7% dos pacientes com diagnóstico psiquiátrico comórbido teve pelo menos uma benzodiazepina prescrita, e apenas 4,3% tiveram prescrição de duas benzodiazepinas. A benzodiazepina mais frequentemente prescrita foi o diazepam (47,4%), seguida do flurazepam (21,1%) e oxazepam (19,3%). As únicas duas benzodiazepinas prescritas em associação foram o diazepam e o flurazepam (Tabela 3).

Tabela 3 – Número e tipo de benzodiazepinas prescritas, por paciente (N)

Benzodiazepina	Número de benzodiazepinas (BZD)		Total
	1 BZD	2 BZD	
Alprazolam	1	0	1
Clonazepam	4	0	4
Diazepam	25	2	27
Flurazepam	10	2	12
Lorazepam	5	0	5
Oxazepam	11	0	11
Zolpidem	1	0	1
TOTAL	57	4	61

A grande maioria dos pacientes com comorbidade psiquiátrica teve pelo menos um antipsicótico oral prescrito (85,1%), 30,9% tiveram dois antipsicóticos orais prescritos e 4,3% tiveram três antipsicóticos orais prescritos. O antipsicótico mais frequentemente prescrito foi olanzapina (42,5%) seguido da clozapina (25%) e quetiapina (16,25%). Os antipsicóticos mais frequentemente prescritos em associação foram a olanzapina (31%) e

a risperidona (17,2%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Número e tipo de antipsicóticos orais prescritos, por paciente (N)

Antipsicóticos orais	Number of oral antipsychotics (AP)			Total
	1AP	2AP	3AP	
Aripiprazol	3	1	0	4
Cariprazina	2	0	0	2
Clozapina	16	4	1	21
Haloperidol	11	4	0	15
Olanzapina	25	9	1	35
Paliperidona	2	1	0	3
Quetiapina	13	1	0	14
Risperidona	5	5	2	12
Tiaprida	3	0	0	3
Amisulpride	0	2	0	2
Levomeprazina	0	2	0	2
TOTAL	80	29	4	113

Na nossa amostra, 47,9% dos pacientes foram prescritos com um antipsicótico injetável e, desses, 33,3% também foram prescritos também com clozapina em associação (Tabela 5).

Tabela 5 – Número e tipo de antipsicóticos de longa ação prescritos (N)

Antipsicóticos de longa ação	N
Aripiprazol	2
Haloperidol	16
Paliperidona	11
Risperidona	3
Zuclopentixol	13
TOTAL	45

Existe associação entre o diagnóstico psiquiátrico ou o tipo de substância consumida e a prescrição de mais de dois medicamentos psiquiátricos?

Encontrámos uma associação estatisticamente significativa entre estar medicado com 2 ou mais fármacos psiquiátricos de classes diferentes e o diagnóstico de esquizofrenia (valor p do qui-quadrado=0,049). Esta associação parece ser devido a um número maior do que o esperado de pacientes com esquizofrenia que foram prescritos com apenas uma classe de fármacos.

Não se encontrou mais nenhuma associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico psiquiátrico e o número de medicamentos prescritos, seja da mesma ou de diferentes classes. Não se encontrou mais nenhuma associação estatisticamente significativa entre estar medicado com dois ou mais fármacos (seja da mesma classe ou de classes diferentes) e o tipo de substância usada.

Assim, da análise dos resultados apresentados verifica-se que a classe de fármacos mais frequentemente prescrita em pacientes com TUS e outro transtorno psiquiátrico comórbido foi a dos antipsicóticos (85,1%), seguida das benzodiazepinas (60,7%). Os estabilizadores de humor e os antidepressivos foram prescritos em frequências semelhantes (45,7% e 43,6%, respetivamente).

O número médio de medicamentos psiquiátricos prescritos para cada paciente com TUS e outro transtorno psiquiátrico comórbido foi de 3,5 medicamentos (mín=1, máx=8). O número de diferentes medicamentos administrados simultaneamente mostra a complexidade clínica de pacientes com TUS e outro transtorno psiquiátrico comórbido, destacando sua gravidade em termos de sintomatologia e probabilidade de descompensação.

A maior proporção de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em nossa amostra explica a maior prescrição de antipsicóticos do que o esperado, especialmente considerando que estavam em fase aguda de descompensação. O uso de benzodiazepinas pode ser justificado pela necessidade de sedação rápida em pacientes descompensados e pelo fato de o álcool ter sido a substância mais usada em nossa amostra (essa classe de medicamentos é considerada de primeira linha para desintoxicação de álcool). De realçar que o Hospital Psiquiátrico de Lisboa tem uma unidade especializada no tratamento de transtornos relacionados com uso de álcool, o que pode justificar a elevada frequência do álcool como a droga de abuso mais comum nos pacientes da amostra.

Os padrões de prescrição de antidepressivos estão alinhados com o que já se sabe sobre a depressão ser um dos principais diagnósticos psiquiátricos comórbidos em pacientes com TUS (TIRADO-MUNOZ, 2018). O número considerável de pacientes na amostra com diagnóstico de transtorno bipolar e transtorno de personalidade explica a prescrição de estabilizadores de humor, para estabilização das oscilações de humor, irritabilidade fácil e controle de impulsos.

Existem algumas limitações neste estudo. A primeira é o pequeno tamanho da amostra, o que não permite chegar a conclusões significativas sobre os padrões de prescrição mais comuns na população com duplo diagnóstico. Adicionalmente, como em todos os estudos retrospectivos, pode haver informações que não tenham sido registadas no processo clínico. Por fim, por se tratar de pacientes internados que se encontram em estado de descompensação aguda da patologia psiquiátrica, isso pode aumentar o número de medicamentos prescritos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a prescrição de 2 ou mais medicamentos psiquiátricos é muito frequente em pacientes com TUS e outro transtorno psiquiátrico comórbido, mostrando a complexidade do tratamento farmacológico necessário neste tipo de doentes. A investigação sobre os padrões de prescrição em pacientes com TUS e outro transtorno psiquiátrico comórbido é escassa, e as evidências sobre os melhores tratamentos possíveis são limitadas, havendo necessidade de mais estudos sobre essa população e sobre os resultados dos tratamentos farmacológicos.

REFERÊNCIAS

- ADAN, A.; TORRENS, M. Special issue: Diagnosis and management of addiction and other mental disorders (dual disorders). **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 6, p. 1307, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10061307>
- ARRANZ, B.; GARRIGA, M.; GARCÍA-RIZO, C.; SAN, L. Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: a systematic review. **European Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 2, p. 227-242, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.006>
- BUCKLEY, P. F. Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, supl. 7, p. 5-9, 2006.
- CARRÀ, G. et al. The lifetime and past-year prevalence of dual diagnosis in people with schizophrenia across Europe: findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC). **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 262, n. 7, p. 607-616, 2012.
- CARRÀ, G.; BARTOLI, F.; CLERICI, M.; EL-GUEBALY, N. Psychopathology of dual diagnosis: new trumpets and old uncertainties. **Journal of Psychopathology**, v. 21, n. 4, p. 390-399, 2015.
- CHILTON, J.; CRONE, D.; TYSON, P. J. Clinical outcomes from a 10-week follow-up psychoeducational program for dual diagnosis. **Journal of Dual Diagnosis**, v. 14, n. 2, p. 102-110, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15504263.2018.1431420>
- CURRAN, G. M.; SULLIVAN, G.; WILLIAMS, K.; HAN, X.; COLLINS, K.; KEYS, J.; KOTRLA, K. J. Emergency department use of persons with comorbid psychiatric and substance abuse disorders. **Annals of Emergency Medicine**, v. 41, n. 5, p. 659-667, 2003.
- DORADO, M. Uso de fármacos fuera de indicación en patología dual: necesidad clínica. **Revista de Patología Dual**, v. 1, n. 3, p. 11, 2014.
- GREENBERG, G. A.; ROSENHECK, R. A. Psychiatric correlates of past incarceration in the

National Comorbidity Study Replication. **Criminal Behaviour and Mental Health**, v. 24, n. 1, p. 18-35, 2014.

HASIN, D. S.; GOODWIN, R. D.; STINSON, F. S.; GRANT, B. F. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 10, p. 1097-1106, 2005.

LACRO, J. P.; DUNN, L. B.; DOLDER, C. R.; LECKBAND, S. G.; JESTE, D. V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 63, n. 10, p. 892-909, 2002.

OLUWOYE, O.; STILES, B.; MONROE-DEVITA, M.; CHWASTIAK, L.; MCCLELLAN, J. M.; DYCK, D.; CABASSA, L. J.; MCDONELL, M. G. Racial-ethnic disparities in first-episode psychosis treatment outcomes from the RAISE-ETP study. **Psychiatric Services**, v. 69, n. 11, p. 1138-1145, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800067>

PETTINATI, H.M.; O'BRIEN, C.P.; DUNDON, W.D. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. **American Journal of Psychiatry**, v.170, n.1, p.23-30, 2013.

SAN, L.; ARRANZ, B.; BERNARDO, M.; ARROJO, M. Grupo de Expertos de la Guía de Práctica Clínica de Patología Dual. ¿Por qué la necesidad de una Guía de Práctica Clínica de Patología Dual? Análisis de la evidencia. **Revista de Psiquiatría y Salud Mental**, v.9, n.2, p.67-69, 2016.

SZERMAN, N.; LOPEZ-CASTROMAN, J.; ARIAS, F.; MORANT, C.; BABÍN, F.; MESÍAS, B.; BASURTE, I.; VEJA, P.; BACA-GARCÍA, E. Dual diagnosis and suicide risk in a Spanish outpatient sample. **Substance Use & Misuse**, v.47, n.4, p.383-9, 2012.

TIRADO-MUNOZ, J.; FARRÉ A.; MESTRE-PINTO J.; SZERMAN N.; TORRENS M. Dual diagnosis in depression: treatment recommendations. **Adicciones**, v.30, n.1, p.66-76, 2018.

TORRENS, M.; MESTRE-PINTÓ, J.J.; DOMINGO-SALVANY, A. Comorbidity of Substance Use and Mental Disorders in Europe, Insights; **European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (EMCDDA)**, Publications Office of the European Union, 2015.

VOLKOW, N.D.; TORRENS, M.; *et al.* Managing dual disorders: a statement by the Informal Scientific Network, UN Commission on Narcotic Drugs. **World Psychiatry**.v.19, n.3, p.396-397, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wps.20796>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Lexicon of Alcohol and Drug Terms**; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1994.