

Cocaína e Depressão

Felix Kessler e Raquel De Boni

Introdução

A prevalência de comorbidades psiquiátricas em abusadores/dependentes de drogas é muito alta, variando entre 21 e 65%. Resultados do Epidemiological Catchment Área (ECA) mostram que a chance de indivíduos com transtorno por uso de substância apresentarem um ou mais transtornos mentais é 4 vezes maior do que pessoas sem uso de substâncias. Destes transtornos, a depressão maior é o mais comum em dependentes químicos e o entendimento desse problema tem sido tópico de discussão e pesquisa na literatura científica atual ^{1, 2}.

A cocaína é uma droga de alto potencial dependógeno e produz uma gama de sintomas psiquiátricos, que incluem agitação, paranóia, alucinações, delírios, violência, assim como pensamentos suicidas e de homicídio. Esses sintomas podem ser diretamente causados pela droga ou exacerbação de transtornos psiquiátricos ³. Uma das formas de cocaína mais utilizadas atualmente no país é o crack (prevalência de 0,3% na vida) que pode desencadear graves sintomas de agressividade e psicóticos. Contudo, mesmo as outras formas (oral, inalada e injetável) de consumo dessa substância pode causar danos importantes à saúde física e mental do indivíduo ^{4, 5}.

A depressão é uma doença altamente incapacitante. Um estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica no Brasil ⁶ detectou que a prevalência de depressão na vida variava de 2 a 10% dependendo do Estado brasileiro onde foi efetuada a coleta.

O objetivo principal deste artigo é revisar a literatura científica no que tange à associação, direção da associação e tratamentos disponíveis para a comorbidade entre consumo de cocaína e depressão.

Método

Essa revisão foi baseada na metodologia de busca de artigos científicos através das bases de dados MEDLINE, SCIELO e PSYCHINFO com estudos nas línguas inglês, português e espanhol, através dos seguintes unitermos: (cocaina OR cocaine) AND depress* em todos os campos. Após, também foram cruzados os unitermos (síntomas psiquiátricos OR psychiatric symptoms) e (comorbid*), além de (mood disorders). Foram selecionados estudos de coorte, estudos transversais com amostras de populações clínicas e não clínicas e ensaios clínicos realizados para analisar os tratamentos propostos, além de estudos de revisão e metáanalises.

Associação entre consumo de cocaína e depressão

Os principais levantamentos epidemiológicos demonstram que a associação do uso de SPA com transtornos de humor acarreta em um aumento dos prejuízos na vida do indivíduo e um decréscimo na sua qualidade de vida. Além disso, a chance de recuperação dos indivíduos com a comorbidade é menor do que a de indivíduos que apresentam apenas um dos transtornos ^{1, 7}.

As taxas de prevalência ao longo da vida de transtorno depressivo maior (TDM) em estudos com pacientes com transtorno de abuso ou dependência de cocaína costumam variar entre 25 e 61% ⁸, levando-se em conta o viés da procura por tratamento, que geralmente aumenta esses índices, uma vez que os sintomas costumam ser mais graves nesses pacientes. Contudo, mesmo em estudos comunitários a sua prevalência é bastante alta, praticamente duplicando os índices da população em geral ^{1, 7}.

Poucos estudos até o momento aprofundaram a significância clínica da associação entre esses dois transtornos. Praticamente todos eles são baseados em observações em ambientes especializados em tratamento para dependência química de abusadores/dependentes de cocaína deprimidos e/ou não deprimidos, e poucos em ambulatoriais específicos para transtornos de humor a fim de avaliar os usuários de cocaína. Além disso, nos Estados Unidos, onde a maior parte dos estudos disponíveis

foi realizada, costuma-se tratar os usuários de SPA com sintomas psiquiátricos leves a moderados nos ambulatórios para dependentes químicos, enquanto aqueles com sintomas mais graves são encaminhados para serviços especializados em transtornos psiquiátricos como os transtornos de humor.

Etiologia da associação

Alguns autores desenvolveram modelos para explicar a forte associação entre os transtornos por uso de substâncias e os transtornos de humor⁹. Segundo esses autores, a associação entre cocaína e depressão poderia se dar da seguinte forma:

- Uso de cocaína ocasionando ou precipitando sintomas depressivos
- Sintomas depressivos levando ao uso de cocaína
- Fatores de risco em comum para uso de cocaína e sintomas depressivos.

Os três modelos já teriam consideráveis evidências científicas para corroborá-los, o que denota uma relação complexa e heterogênea das causas e do curso dessa comorbidade. Dessa forma, torna-se clara a necessidade da individualização das abordagens diagnósticas e terapêuticas a esses pacientes.

Cocaína levando à depressão

O uso crônico de cocaína acarreta em uma diminuição de prazer (anedonia), com um período de euforia cada vez mais curto e uma fase mais longa e intensa de excitabilidade disfórica, acompanhada de irritabilidade e sensações de desconfiança¹⁰.

Cabe salientar também que o fato da cocaína ser uma droga cara e ilegal, o seu uso acaba trazendo uma série de dificuldades financeiras, familiares, sociais e legais ao seu usuário, aumentando o seu nível de estresse e exacerbando os efeitos negativos no humor e função cognitiva. É bastante comum também o absenteísmo e a dificuldade de manter ou encontrar um novo emprego³. Em um estudo que avaliou 749 casos de

suicídios na cidade de Nova Iorque, os autores encontraram traços de cocaína em 22% dos casos ¹¹.

Da mesma forma, vários estudos demonstram que o uso de cocaína em pacientes com transtorno do humor piora os escores em escalas que avaliam os sintomas depressivos, especialmente nos períodos posteriores ao consumo (primeira fase da abstinência – “crash”). A relação neurobiológica entre esses dois transtornos foi revisada por Markou et al, onde ele cita alterações neuroquímicas em vias comuns como as serotoninérgicas, dopaminérgicas, sistemas hormonais (CRF) e de neuropeptídeos (Y). A maioria dos estudos refere que a cocaína ocasionaria uma depleção de dopamina, serotonina e outros neurotransmissores, que poderia explicar os sintomas a curto prazo ¹².

Depressão levando ao uso de cocaína:

A teoria da auto-medicação de Khantzian ¹³ é a mais conhecida dentre os modelos psicodinâmicos utilizados para tentar explicar a relação entre consumo de drogas e depressão. Pacientes deprimidos percebem que o uso de cocaína pode mimetizar os efeitos antidepressivos, produzindo aumento de energia, euforia, aumento da concentração e da velocidade do pensamento. Entretanto, como ela é rapidamente metabolizada, seus efeitos raramente duram mais do que uma hora, levando subsequente a uma fase mais depressiva. Durante esse período, o indivíduo experimenta sintomas desconfortáveis de agitação psicomotora, insônia e fissura, seguidos de desânimo, diminuição na concentração e cognição, além de tristeza. É bastante comum também surgirem sintomas de ansiedade, que muitas vezes são aliviados com o uso de benzodiazepínicos ou álcool, podendo agravar ainda mais os sintomas depressivos ¹⁴.

Outros estudos também demonstraram que a depressão influencia o uso de cocaína, levando a um aumento na gravidade da dependência. Dois estudos demonstraram que os indivíduos deprimidos relatam maiores níveis de euforia ao consumir cocaína do que os não deprimidos – e sugerem que isso poderia explicar por que os pacientes com maiores escores de depressão durante a abstinência parecem ter uma menor chance de sucesso no tratamento ^{15, 16}. Em contraste, Sofuoglu et al

detectou um aumento da intensidade dos sintomas fisiológicos, mas não psicológicos da cocaína ao comparar deprimidos e não deprimidos ¹⁷. Outros estudos apontam que os sintomas de abstinência são piores em pessoas deprimidas (com maior fissura, por exemplo), podendo aumentar se os pacientes também forem dependentes de nicotina ¹⁸, ¹⁹.

Um estudo que comparou 50 dependentes de cocaína e transtorno depressivo com pacientes somente dependentes revelou que o grupo dos depressivos teve maiores níveis de estresse e pior funcionamento psiquiátrico. O primeiro grupo também apresentou maior prevalência de transtorno de personalidade anti-social, maiores níveis de fissura, menor auto-eficácia para parar com o uso da droga e menor percepção de apoio social ²⁰. Helmus et al também demonstrou em um estudo com 146 usuários de cocaína regular que uma história de depressão na vida era mais comum em indivíduos que revelaram sentir disforia, insônia/hipersônia, sonhos vívidos desprazerosos e agitação/retardo psicomotor durante a abstinência de cocaína ¹⁹.

Fatores de risco em comum:

Há autores que enfatizam os fatores de risco comuns para uso de cocaína e sintomas depressivos. A associação entre o uso de cocaína e depressão pode surgir de uma predisposição mútua a ambos os fatores. Estes riscos em comum seriam originários de fatores genéticos, sociais e ambientais, além de características de personalidade ²¹. Alguns fatores de risco foram identificados como comuns para os dois transtornos, como: divórcio, ser solteiro, disfunção familiar e doença psiquiátrica parental ²². As limitações nos resultados dos estudos que avaliam essas variáveis podem ser atribuídas a fatores como tipo de população estudada, tempo de seguimento, critérios usados para definir “uso de cocaína” (uso sistemático, abuso, dependência), e os instrumentos para avaliar depressão ou sintomas depressivos. Entretanto, há evidências suficientes de associação entre consumo de cocaína e depressão, e os achados são no sentido de que o uso da cocaína precede os sintomas depressivos ²³.

Diagnóstico

Em relação ao diagnóstico, nota-se uma dificuldade de diferenciar os sintomas depressivos causados pela abstinência da droga ou por um transtorno de humor. Em geral, em dependentes mais graves de cocaína, os sintomas são decorrentes da própria droga, com alterações de apetite, sono e anergia. São também comuns os sintomas de vergonha e culpa no período após o consumo. Em amostras de pacientes que iniciam o tratamento e param de consumir a droga, os sintomas depressivos costumam reduzir após algumas semanas²⁴.

O DSM-IV classifica os transtornos depressivos maiores “independentes” e “induzidos por substância”. Essa distinção é baseada na relação temporal entre o início da depressão e o curso do abuso da droga. Ele considera depressão maior “independente” aquela que inicia antes do uso da droga ou persiste por mais de 3 meses sem qualquer consumo. Todos os outros episódios são considerados “induzidos por substância”, uma vez que ocorrem na vigência do uso ou da abstinência da cocaína. O diagnóstico desses episódios também requer que a gravidade e a persistência dos sintomas sejam maiores do que a esperada como resultado dos efeitos do abuso da substância. Rousaville et al encontrou que 36,3% dos abusadores de cocaína com depressão tiveram algum episódio de depressão antes do início do abuso de cocaína e, em amostras hospitalares, 49% dos pacientes com abuso/dependência de cocaína teriam transtornos depressivos “independentes”. Os critérios do DSM-IV para o diagnóstico de comorbidade em usuários de substâncias vêm sendo amplamente discutidos, e existe forte tendência a serem mantidas as categorias “induzido por substâncias” e “independentes”, embora haja consenso de que estes critérios ainda necessitam de validação através de estudos longitudinais e ensaios clínicos^{25, 26}.

Tratamento

De modo geral, vêm sendo desenvolvidas iniciativas para melhorar a triagem e o diagnóstico de transtornos depressivos em usuários de substâncias, mas há controvérsia sobre qual a eficácia dos tratamentos quando estas duas doenças ocorrem simultaneamente. Uma das questões mais discutidas atualmente, devido a sua

prevalência e relevância, é o tratamento da depressão na persistência do abuso ou dependência de substâncias. Após revisão da literatura, Nunes & Levin recomendam que a abordagem de dependentes químicos com comorbidade de transtorno depressivo deve transcorrer na seguinte ordem: 1) iniciar o tratamento da dependência química (DQ), encorajando a abstinência, 2) realizar um bom diagnóstico através de uma entrevista psiquiátrica cuidadosa, aplicando os critérios do DSM- IV para transtorno depressivo induzido por substância ou transtorno depressivo primário, 3) se os critérios para transtorno depressivo maior do DSM-IV são satisfeitos e persistem mesmo após o tratamento inicial da dependência, tratar a depressão²⁷.

A questão seguinte seria qual o tratamento mais adequado para esta comorbidade. Em uma metá-análise realizada por Nunes e Levin, em 2004²⁸, os achados sugerem que o tratamento farmacológico com antidepressivos em dependentes de álcool ou drogas é eficaz para o tratamento da depressão (tamanho de efeito 0.5) e diminui a quantidade de consumo da substância. Entretanto, a proporção de pacientes que atinge remissão completa ou abstinência é baixa, mesmo nos estudos com tamanho de efeito grande para os antidepressivos. Assim, o efeito do tratamento da depressão é apenas limitado ao se analisar os desfechos relacionados ao uso de substâncias, sendo necessárias intervenções diretamente voltadas a estes transtornos. Nesta metá-análise, apenas dois estudos voltados para a comorbidade entre dependência de cocaína e depressão foram considerados com metodologia adequada (ensaio clínico randomizado -ECR, duplo-cego, controlado por placebo), sendo que eles apresentaram resultados discordantes:

- Nunes et al utilizaram imipramina ou placebo em uma amostra de 113 usuários de cocaína, sendo evidenciada redução dos sintomas depressivos e ausência de diferença significativa no uso de cocaína²⁹
- Schmitz et al compararam fluoxetina com placebo no tratamento de 68 pacientes com diagnóstico duplo, e não encontraram diferença significativa nem nos desfechos relacionados a depressão nem nos relacionados à dependência²⁰.

Em 2004, Rousanville⁸ revisou a associação entre dependência de cocaína e depressão, encontrando apenas quatro ECR, duplo-cego, controlados por placebo,

especificamente desenhados para o tratamento da depressão e da dependência (três além de Schmitz et al, previamente citado):

- Cornelius et al. utilizaram fluoxetina ou placebo em uma amostra de 17 pacientes com comorbidade de depressão, dependência de álcool e abuso de cocaína. Não houve diferença significativa entre os desfechos relacionados a depressão, uso de cocaína e uso de álcool nos grupos ³⁰.
- McDowell et al¹ utilizaram desipramina ou placebo em uma amostra de 111 pacientes. A desipramina foi associada a uma taxa maior de resposta dos sintomas depressivos (51%, n=28/55) do que o placebo (32%, n=18/56) ($p < 0.05$). Não houve diferença entre os grupos no que se refere aos desfechos relacionados ao uso de cocaína. A diminuição dos sintomas depressivos esteve associada a uma resposta melhor no uso de cocaína, mas não houve ação direta da medicação nos desfechos relacionados a este uso ³¹.
- Oliveto et al compararam placebo, sertralina e sertralina + bupropiona no tratamento de 89 pacientes após a desintoxicação, que persistiam com sintomas depressivos. Não houve diferença significativa entre o uso de sertralina ou placebo nem nos desfechos relacionados à depressão, nem no uso de cocaína. Entretanto, quando a sertralina foi potencializada com bupropiona houve melhora significativa em ambos os desfechos².

Em metáanálise recente, Torrens ³² utilizou os dados de cinco ECR ^{20, 29, 30, 33, 34} para avaliar a eficácia de antidepressivos no tratamento tanto de dependência de cocaína, quanto na comorbidade da dependência com transtorno depressivo. Em relação ao tratamento da comorbidade, o resultado final falhou em demonstrar redução significativa nos sintomas depressivos (OR = 1,67 (IC 95% 0,74 – 3,77)) e no uso de cocaína, sendo que o OR para o efeito dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) foi 0,54(IC 95% 0,48 -1,63) e para outros antidepressivos foi 2,32

¹ Citado originalmente como Nunes et al, apresentado no College on Problems of Drug Dependence, 19/06/ 2000, San Juan, Puerto Rico

² Apresentado no College on Problems of Drug Dependence, 15/06/ 2003, Miami, Florida.

(IC 95% 0,74- 7,30)- embora os autores salientem que alguns estudos apresentam limitações metodológicas e o tamanho de amostra final em cada grupo é pequeno.

Também foram realizados diversos estudos para a avaliação dos antidepressivos na redução do uso de cocaína em amostras não selecionadas pela comorbidade com depressão. Em outra metáanálise de 2003, foi concluído que não existe evidência para o uso de antidepressivos no tratamento de dependência de cocaína isoladamente³⁵. Contudo em análises secundárias publicadas, a maioria dos resultados é positiva quando avaliado o efeito antidepressivo em amostras de dependentes com sintomas depressivos^{34, 36-38}, e Torrens et al demonstram OR = 0,5(IC95% 0,22 – 1,13) na redução do uso de cocaína por ISRS e OR = 1,85 (IC 95% 1,06 -3,22) por outros antidepressivos³². A eficácia de antidepressivos mais estimulantes e a falta de eficácia dos menos estimulantes (ISRS) é demonstrada como tendência na maioria dos estudos. Isso pode indicar que dependentes químicos respondem preferencialmente a antidepressivos que tenham efeitos diretos ou indiretos semelhantes aos efeitos de sua droga de abuso²⁸.

Em relação aos tratamentos psicoterápicos dos pacientes com essa comorbidade, o número de estudos é ainda menor. Carroll et al comparou Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) com tratamento por aconselhamento, e em análises secundárias do subgrupo com depressão, a TCC esteve associada a maiores períodos de abstinência e melhor adesão ao tratamento³⁹. Daley et al compararam Entrevista Motivacional (EM) com o tratamento padrão após alta hospitalar de indivíduos dependentes de cocaína com depressão, sendo que os indivíduos que receberam EM tiveram melhor adesão ao tratamento ambulatorial e menor número de internações psiquiátricas⁴⁰.

Para o desenvolvimento de tratamentos integrados que abordem tanto a depressão quanto a dependência de cocaína, é fundamental ter uma seqüência nos tratamentos oferecidos e a escolher tratamentos que tragam benefícios completos. Por exemplo, um período de duas semanas ou mais de abstinência de cocaína (um tratamento hospitalar) é altamente recomendável para 1) fazer um diagnóstico acurado de depressão, 2) maximizar a segurança de farmacoterapias, 3) melhorar a função cognitiva para capacitar os pacientes a aprender novas habilidades através de TCC⁸. Além disso, o abandono prematuro do tratamento está altamente correlacionado à falha

tanto no tratamento da depressão quanto do abuso de substâncias , e Petry et al sugerem que estratégias de contingência são eficazes quando aplicadas a comportamentos alvos delimitados, como iniciar a abstinência⁴¹. Promover a abstinência e a adesão ao tratamento podem facilitar a adesão subsequente à TCC ou tratamento farmacológico .

Conclusão

As evidências relativas à associação entre abuso /dependência de cocaína e sintomatologia depressiva são conhecidas desde a década de 1980, porém como exposto anteriormente, há um número limitado de estudos sobre o tratamento desta comorbidade. Considerando que existem tratamentos eficazes para a depressão, e que esta pode influenciar o prognóstico dos dependentes de cocaína, o estudo de medidas específicas para a abordagem da depressão em usuários de cocaína continua sendo de fundamental importância para os desfechos relacionados à dependência.

Referências Bibliográficas

- (1) Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990 November 21;264(19):2511-8.
- (2) Milling RN, Faulkner LR, Craig JM. Problems in the recognition and treatment of patients with dual diagnoses. *J Subst Abuse Treat* 1994 May;11(3):267-71.
- (3) Morton WA. Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 1999 August;1(4):109-13.
- (4) Laranjeira R, Rassi R, Dunn J, Fernandes M, Mitsuhiro S. Crack cocaine--a two-year follow-up of treated patients. *J Addict Dis* 2001;20(1):43-8.
- (5) Guindalini C, Vallada H, Breen G, Laranjeira R. Concurrent crack and powder cocaine users from Sao Paulo: do they represent a different group? *BMC Public Health* 2006;6:10.

- (6) Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Brazilian Journal of Psychiatry* 1997;171:524-9.
- (7) Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994 January;51(1):8-19.
- (8) Rounsaville BJ. Treatment of cocaine dependence and depression. *Biol Psychiatry* 2004 November 15;56(10):803-9.
- (9) Delbello MP, Strkowski SM. Understanding the problem of co-occurring mood and substance use disorders. In: Westermeyer JJ, Weiss RD, Ziedonis DM, editors. *Integrated treatment for mood and substance use disorders*. Baltimore: John Hopkins University press; 2003. p. 17-41.
- (10) Satel SL, Edell WS. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *Am J Psychiatry* 1991 December;148(12):1708-11.
- (11) Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Stajic M, Morgan EB, Mann JJ. Prevalence of cocaine use among residents of New York City who committed suicide during a one-year period. *Am J Psychiatry* 1992 March;149(3):371-5.
- (12) Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998 March;18(3):135-74.
- (13) Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997 January;4(5):231-44.
- (14) Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 1986 February;43(2):107-13.
- (15) Newton TF, Kalechstein AD, Tervo KE, Ling W. Irritability following abstinence from cocaine predicts euphoric effects of cocaine administration. *Addict Behav* 2003 June;28(4):817-21.
- (16) Uslaner J, Kalechstein A, Richter T, Ling W, Newton T. Association of depressive symptoms during abstinence with the subjective high produced by cocaine. *Am J Psychiatry* 1999 September;156(9):1444-6.
- (17) Sofuoglu M, Brown S, Babb DA, Hatsukami DK. Depressive symptoms modulate the subjective and physiological response to cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend* 2001 July 1;63(2):131-7.

- (18) Elman I, Karlsgodt KH, Gastfriend DR, Chabris CF, Breiter HC. Cocaine-primed craving and its relationship to depressive symptomatology in individuals with cocaine dependence. *J Psychopharmacol* 2002 June;16(2):163-7.
- (19) Helmus TC, Downey KK, Wang LM, Rhodes GL, Schuster CR. The relationship between self-reported cocaine withdrawal symptoms and history of depression. *Addict Behav* 2001 May;26(3):461-7.
- (20) Schmitz JM, Averill P, Stotts AL, Moeller FG, Rhoades HM, Grabowski J. Fluoxetine treatment of cocaine-dependent patients with major depressive disorder. *Drug Alcohol Depend* 2001 August 1;63(3):207-14.
- (21) Field T, Diego M, Sanders C. Adolescent depression and risk factors. *Adolescence* 2001;36(143):491-8.
- (22) Alpert JE, Maddocks A, Rosenbaum JF, Fava M. Childhood psychopathology retrospectively assessed among adults with early onset major depression. *J Affect Disord* 1994 July;31(3):165-71.
- (23) Galaif ER, Newcomb MD. Predictors of polydrug use among four ethnic groups: a 12-year longitudinal study. *Addict Behav* 1999 September;24(5):607-31.
- (24) Weddington WW, Brown BS, Cone EJ et al. Changes in mood, craving and sleep during acute abstinence reported by male cocaine addicts. *NIDA Res Monogr* 1990;105:453-4.
- (25) Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction* 2006 September;101 Suppl 1:76-88.
- (26) Nunes EV, Rounsaville BJ. Comorbidity of substance use with depression and other mental disorders: from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) to DSM-V. *Addiction* 2006 September;101 Suppl 1:89-96.
- (27) Nunes EV, Levin FR. Treating depression in substance abusers. *Curr Psychiatry Rep* 2006 October;8(5):363-70.
- (28) Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004 April 21;291(15):1887-96.
- (29) Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM et al. Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. *Drug Alcohol Depend* 1995 October;39(3):185-95.
- (30) Cornelius JR, Salloum IM, Thase ME et al. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholic cocaine abusers. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):117-21.
- (31) McDowell D, Nunes EV, Seracini AM et al. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2005 November 1;80(2):209-21.

- (32) Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005 April 4;78(1):1-22.
- (33) Gonzalez G, Feingold A, Oliveto A, Gonsai K, Kosten TR. Comorbid major depressive disorder as a prognostic factor in cocaine-abusing buprenorphine-maintained patients treated with desipramine and contingency management. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2003 August;29(3):497-514.
- (34) Ziedonis DM, Kosten TR. Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *J Psychoactive Drugs* 1991 October;23(4):417-25.
- (35) Lima MS, Reisser AA, Soares BG, Farrell M. Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002950.
- (36) Giannini AJ, Malone DA, Giannini MC, Price WA, Loiselle RH. Treatment of depression in chronic cocaine and phencyclidine abuse with desipramine. *J Clin Pharmacol* 1986 March;26(3):211-4.
- (37) Carroll KM, Nich C, Rounsaville BJ. Differential symptom reduction in depressed cocaine abusers treated with psychotherapy and pharmacotherapy. *J Nerv Ment Dis* 1995 April;183(4):251-9.
- (38) Margolin A, Kosten TR, Avants SK et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 1995 December;40(2):125-31.
- (39) Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, Gordon L, Gawin F. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence: results from a randomized clinical trial. *NIDA Res Monogr* 1995;150:19-35.
- (40) Daley DC, Salloum IM, Zuckoff A, Kirisci L, Thase ME. Increasing treatment adherence among outpatients with depression and cocaine dependence: results of a pilot study. *Am J Psychiatry* 1998 November;155(11):1611-3.
- (41) Petry NM. A comprehensive guide to the application of contingency management procedures in clinical settings. *Drug Alcohol Depend* 2000 February 1;58(1-2):9-25.