

BÁRBARA ALVES BUISSA  
E  
WAGNER GESSER

FARMACOTERAPIA PARA DEPENDÊNCIA DE COCAÍNA:

UMA REVISÃO DA LITERATURA

Cocaine addiction Pharmacotherapy: A review

Monografia apresentada à  
Universidade Federal de São  
Paulo-Escola Paulista de Medicina  
para obtenção do título de  
especialista em Dependência  
Química

São Paulo  
2008  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E PSICOLOGIA MÉDICA  
UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS

FARMACOTERAPIA PARA DEPENDÊNCIA DE COCAÍNA:

UMA REVISÃO DA LITERATURA

Cocaine addiction Pharmacotherapy: A review

Orientador: Prof.Dr. Hamer Nastasy Palhares Alves

## **DEDICATÓRIA**

À minha mãe, Maria do Carmo, cujo amor incondicional me deu forças para jamais desistir.

Ao meu noivo Amr, que tem sido minha fonte de inspiração nos últimos meses...

Barbara Buissa

A todos que buscam evitar a recaída

Wagner Gesser

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. e orientador deste trabalho, Hamer Nastasy P. Alves, cujas aulas e discussões durante o curso sempre acrescidas de um pouco de humor foram fundamentais ao nosso aprendizado e crescimento profissional;

À Prof.Dra.Vilma Aparecida da Silva, a quem tive o prazer de conhecer ainda como interna na Universidade Federal Fluminense e cuja paixão pela profissão me impulsionou a escolher a psiquiatria;

À Silvia, pela incansável disposição em nos auxiliar durante e após o curso;

À todos os colegas que preparam resumos maravilhosos, fundamentais para realizar as provas!

Barbara Buissa

Aos colegas e aos mestres que tanto me ajudaram a manter o foco no decorrer deste curso.

Wagner Gesser

## RESUMO

Apesar dos grandes avanços na neurociência do abuso e dependência de substâncias nos últimos 20 anos, não existe nenhum tratamento farmacológico aprovado para o abuso de cocaína e a dependência à cocaína continua sendo um problema de saúde pública mundial. As drogas disponíveis para o tratamento do abuso e dependência de cocaína são pouco eficazes, daí a necessidade de se testar novos medicamentos quanto a sua eficácia. Essa revisão da literatura mundial revelou certo número de possíveis tratamentos, entre eles, aripiprazol, um agonista parcial de ação mista aprovado para o tratamento da esquizofrenia; o dissulfiram, um medicamento com efeitos dopaminérgicos capaz de reduzir o uso de cocaína em um grande número de ensaios clínicos; tiagabina e topiramato que se mostraram promissores em ensaios clínicos assim como o ácido valpróico e o baclofen; modafinil, uma medicação estimulante, reduziu o uso de cocaína em vários estudos e uma vacina para cocaína que retarda a entrada desta última no cérebro ainda está em estágio experimental. Resultados preliminares de estudos com humanos utilizando N-acetilcisteína e ondansetron são promissores, assim como diversas substâncias em desenvolvimento pré-clínico

## ABSTRACT

Despite huge advances in the neuroscience of substance abuse and dependence in the past 20 years, no pharmacological treatment exists for cocaine abuse and cocaine addiction continues to be an important public health problem worldwide.. The available drugs for the treatment of cocaine abuse are poorly effective, hence the need for new compounds to be tested for efficacy. Some target compounds have been studied, such as, aripiprazole, a partial mixed-action agonist approved for the treatment of schizophrenia. Recently modafinil, approved for the treatment of narcolepsy, proved effective in favouring cocaine abstinence in cocaine-abusing people. Some placebo-controlled studies also reported the effectiveness of topiramate and tiagabine. Promising results came from baclofen and valproic acid. Dissulfiram ,prescribed with CCT was found to favour higher retention rates and longer abstinence periods. The use of vaccines is still in experimental stage. Preliminary results of human studies with anti-cocaine vaccine, *N*-acetylcysteine, and ondansetron, are promising, as are several compounds in preclinical development.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	6
2. MATERIAL E MÉTODOS .....	9
3. MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS .....	10
3.1 Agentes Gabaérgicos.....	10
3.1.1 Topiramato: .....	10
3.1.2 Baclofen .....	11
3.1.3 Tiagabina.....	12
3.1.4 Vigabatrin.....	12
3.1.5 Gabapentina.....	13
3.1.6 Ácido Valpróico .....	13
3.2 Agentes Dopaminérgicos .....	14
3.2.1 Bupropiona .....	14
3.2.2 Levodopa/carbidopa.....	15
3.3 Antagonistas e Agonistas Parciais da Dopamina .....	15
3.4 Tratamento Agonista de Substituição .....	17
3.4.1 Metilfenidato .....	17
3.4.2 Modafinil .....	19
3.4.3 Dissulfiram .....	21
3.4.4 Dextroanfetamina (d-anfetamina) .....	23
3.4.5 Formulações Orais de Cocaína.....	23
3.5 Farmacoterapia Vacinal.....	24
3.6 N-Acetilcisteína.....	25
3.7 Ondansetron .....	26
3.8 Inibidor Seletivo da Recaptação de Dopamina .....	26
3.9 Ligandos do Receptor D <sub>3</sub> .....	27
3.10 Liberadores Duais de Serotonina e Dopamina .....	27
3.11 Antagonistas dos Receptores Canabinóides CB <sub>1</sub> .....	27
4. CONCLUSÃO .....	29
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31

## 1. INTRODUÇÃO

A dependência de cocaína é uma patologia crônica, caracterizada por uma busca e uso compulsivos de substâncias, apesar de conseqüências negativas, perda do controle sobre a quantidade ingerida e o aparecimento de um estado emocional negativo na abstinência. Trata-se de um problema de saúde pública mundial com graves complicações somáticas, psicológicas, psiquiátricas, sócio-econômicas e legais. Relatório da Organização Mundial para Saúde (OMS) em 2002 estima em 8,9% o dano à saúde total advindo do uso de substâncias psicoativas. (WHO 2004). Estão associados ainda o risco de doenças infecciosas, tais como, hepatites virais e infecção pelo HIV (Friedman et al. 2006) e o aumento do crime e da violência (Hoaken and Stewart, 2003).

O Centro de Monitoramento Europeu de Drogas e Abuso estima que 3.5 milhões de europeus (aproximadamente 1% da população adulta) tenham usado cocaína ao menos uma vez no último ano, um aumento considerável na última década. Somente 13% dos usuários frequentes de cocaína a consumiram no mês anterior (Karila et al, 2007), sugerindo que muitos usuários não se tornam dependentes.

Na União Européia, o uso de cocaína varia muito de um país para o outro, tendo a Espanha e o Reino Unido os maiores índices em 2006 (2,7% e 2%, respectivamente), comparáveis ao índice de 2.4% dos EUA em 2004 (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2005). Tal como ocorre com a maior parte das drogas ilegais, os maiores índices de uso de cocaína são encontrados entre jovens do sexo masculino na faixa etária entre 15-24 anos. O uso de cocaína tornou-se a terceira razão mais comum para pacientes da União Européia iniciarem tratamento por abuso de substâncias, correspondendo aproximadamente a 8% de todas as admissões para tratamento em 2004 (EMCDDA, 2006).

Quase todas as substâncias psicoativas que causam dependência em humanos atuam no sistema mesocorticolímbico, aumentando a liberação de dopamina no núcleo accumbens (Cami and Farre, 2003; Koob and Le Moal, 2001). Esse sistema dopaminérgico desempenha um papel fundamental no processamento de informações motivacionais, emocionais, contextuais e afetivas do comportamento e nos mecanismos de reforço da substância. A cocaína aumenta diretamente os níveis sinápticos de dopamina no sistema mesocorticolímbico.

Há fortes evidências a partir de estudos animais e humanos (incluindo neuroimagem por tomografia por emissão de pósitron-PET) de que níveis aumentados de transmissão dopaminérgica contribuem significativamente para os efeitos reforçadores da cocaína (Volkow et al., 2006). Entretanto, a hipótese original de um simples mau-funcionamento do sistema mesocorticolímbico não é mais adequada para explicar todos os aspectos da dependência de cocaína.

A cocaína também bloqueia os transportadores pré-sinápticos de serotonina e noradrenalina. A sensação subjetiva de recompensa da cocaína (“high”) é mediada pelo aumento dos níveis sinápticos tanto de dopamina quanto de noradrenalina (Filip et al. 2005; Wee et al., 2006). A abstinência de cocaína altera a função dos neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos.

A cocaína influencia outros sistemas de neurotransmissão, tais como o glutamato, GABA, endocanabinóide e o Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), (Backstrom and Hyytia, 2006; Lhuillier et al., 2007). Estes outros sistemas de neurotransmissores interagem e modulam os sistemas de recompensa, motivação e da memória no cérebro. São observadas adaptações nesses sistemas de neurotransmissores após a administração repetida de cocaína em ratos (Kalivas, 2004).

Atualmente, não há nenhum tratamento farmacológico específico com eficácia estabelecida para a dependência de cocaína e nem há nenhum medicamento aprovado pelas autoridades reguladoras para tal tratamento. Avanços recentes em neurobiologia identificaram vários mecanismos neuronais implicados na dependência de cocaína e sugerem diversas abordagens farmacológicas promissoras.

Há diversos mecanismos potenciais pelos quais os medicamentos podem agir para auxiliar o indivíduo a abandonar o uso de drogas, tais como: supressão do “craving”; alívio dos sintomas de retirada (isto é, melhorando o humor, controlando o peso); redução do comportamento de busca da droga o que diminuiria o risco de um lapso e preveniria um lapso de desencadear a recaída ou o restabelecimento de um consumo regular; foco nos subgrupos susceptíveis (traços de personalidade de impulsividade/busca de novidades, indivíduos que se automedicam, e aqueles com história familiar de dependência química).

Ensaio clínico preliminar, incluindo o Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST) conduzido pelo Instituto Nacional de Abuso de Drogas do Estados Unidos (NIDA) (Leiderman et al. 2005) indicam como substâncias promissoras alguns medicamentos que afetam o sistema gabaérgico e glutamatérgico.

Apesar dos grandes avanços da neurociência em abuso e dependência de substâncias nos últimos 20 anos, nenhum tratamento farmacológico foi aprovado para o tratamento do abuso de cocaína.

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura mundial sobre os progressos alcançados no tratamento do abuso e dependência de cocaína, com ênfase nas farmacoterapias.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

Para a inclusão nesta revisão foram selecionados artigos publicados a partir de 2000 por meio de busca computadorizada no banco de dados Medline e outros, via PubMed e no Cochrane Central Register of Controlled Trials utilizando as palavras-chaves: cocaine, 'substance abuse', treatment, addiction, dependence, pharmacotherapy buscando identificar series estáticas, estudos duplo-cego com controle e revisões sistematizadas, apresentando medicamentos para o tratamento e/ou prevenção da recidiva.

### **3. MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS**

#### **3.1 Agentes Gabaérgicos**

##### **3.1.1 Topiramato:**

Topiramato, inicialmente desenvolvido como um anticonvulsivante obteve também aprovação para ser utilizado na prevenção de enxaquecas. Apresenta várias ações neurofarmacológicas, tais como, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, aumento da neurotransmissão de GABA nos receptores GABA<sub>A</sub>, bloqueio dos receptores de glutamato e inibição da Anidrase Carbônica.

Topiramato é bem absorvido após administração oral, com pico de concentração plasmática atingida após 2 horas. Sua meia-vida é de cerca de 21 horas, com steady-state atingido após 4 dias. Este fármaco liga-se fracamente às proteínas plasmáticas (15-40%) e aproximadamente 70% é excretado na urina sem sofrer modificações.

Em estudos animais, topiramato reduz a auto-administração de cocaína e a resposta dopaminérgica à administração e exposição de pistas associadas à cocaína. (Johnson, 2005)

Um estudo piloto envolveu seis pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína e usuários de álcool que receberam doses crescentes de Topiramato (até 300mg/dia) por 6 semanas, em associação a sessões semanais de Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) (Johnson, 2005). Análises da urina permaneceram negativas para cocaína e o consumo de álcool foi reduzido ao longo do estudo.

O primeiro ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo envolveu 40 pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína, os quais receberam topiramato (até 200 mg/dia) ou placebo por 13 semanas, juntamente com sessões de TCC duas vezes por semana (Kampman et al. 2004). O grupo que recebeu topiramato usou, significativamente, menos cocaína do que o grupo que recebeu placebo; 59% dos pacientes permaneceram abstinentes

por pelo menos 3 semanas. (não ficou claro: ambos os grupos usaram TCC como controle, ou o que? ). Sim, ambos os grupos usaram TCC

### **3.1.2 Baclofen**

Baclofen é um agonista do receptor GABA<sub>B</sub> que inibe os reflexos mono e polisinápticos a nível medular, mas não afeta a transmissão neuromuscular. É principalmente usado a fim de reduzir a espasticidade muscular em doenças neurológicas como na Esclerose Múltipla.

Apresenta boa absorção após administração oral (75%), com pico de concentração plasmática alcançado em 2-4 horas. Sua meia-vida é de 3-4 horas. Liga-se fracamente (30%) a proteínas plasmáticas sendo eliminado principalmente via renal.

Baclofen reduz a auto-administração e o comportamento de busca da cocaína em ratos (Roberts, 2005). Esses efeitos comportamentais podem ser mediados pelo seu antagonismo à liberação de dopamina induzida por cocaína no núcleo accumbens. Em estudos clínicos preliminares, doses de baclofen entre 20-40mg/dia reduziram significativamente a fissura (craving) em indivíduos dependentes de cocaína (Karila et al., 2007).

O primeiro ensaio clínico duplo-cego randomizado envolveu 70 pacientes ambulatoriais, dependentes de cocaína, que receberam 60mg/dia de baclofen ou placebo durante 16 semanas. Não houve diferença significativa no geral, no entanto baclofen reduziu significativamente o uso de cocaína no subgrupo de pacientes que tinham um consumo maior de cocaína.

Um estudo recente em laboratório envolvendo humanos demonstrou que 60mg/dia de baclofen reduziu a auto-administração de cocaína em indivíduos dependentes de cocaína, não-dependentes de opióides, que não buscavam tratamento (haney et al., 2006).

Há evidências preliminares de que o baclofen tenha algum efeito ansiolítico e antidepressivo, o que seria útil já que os pacientes dependentes de cocaína apresentam altos índices de comorbidade psiquiátrica.

### **3.1.3 Tiagabina**

Tiagabina é um anticonvulsivante que aumenta a neurotransmissão gabaérgica bloqueando a recaptação pré-sináptica do GABA; é rapidamente e quase completamente (>90%) absorvida após administração oral, atingindo-se o pico plasmático em 45 minutos. A meia-vida de eliminação é de 7-9 horas, passando a 2-5 horas com o uso crônico, devido ao processo de indução de enzimas de metabolização. Liga-se facilmente às proteínas plasmáticas (96%), sendo somente 2% excretado na urina e nas fezes.

Dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo realizados com pacientes dependentes de cocaína, mas em tratamento para dependência de opióides com Metadona, confirmaram a eficácia da Tiagabina. O primeiro ensaio envolveu 45 pacientes que receberam 12 mg/dia, 24mg/dia ou placebo por 10 semanas, em associação à TCC. Tiagabina dose-dependente reduziu o consumo de cocaína quando comparada ao placebo. O segundo ensaio envolveu 50 pacientes que receberam 24 mg/dia do Tiagabina ou placebo durante 10 semanas, em associação à TCC (Gonzalez et al., 2003). Novamente a Tiagabina reduziu significativamente o uso de cocaína.

A Tiagabina pode ter utilidade clínica além do seu efeito na adição, , há evidências clínicas de que ele possa ser um agente ansiolítico (Schwartz and Nihalani, 2006).

### **3.1.4 Vigabatrin**

Trata-se de um anticonvulsivante que aumenta a neurotransmissão do GABA inibindo a GABA transaminase, uma enzima que destrói o GABA. Em animais, ele reduz a auto-administração de cocaína e a liberação de dopamina no núcleo accumbens (Karila et al., 2007).

Em três estudos abertos envolvendo 78 pacientes dependentes de cocaína e/ou metanfetamina recebendo Vigabatrin na dose de 1,5-3 g/dia por até 9 semanas, a

tolerabilidade ao medicamento foi boa, assim como o índice de abandono da(s) droga(s) anteriormente usadas (50%) (Fechtner et al., 2006).

Vigabatrin não é comercializada em alguns países (como nos Estados-Unidos, por exemplo) devido ao risco de efeitos colaterais oftalmológicos, porém nada foi observado nesses estudos a curto prazo (Fechtner et al., 2006).

### **3.1.5 Gabapentina**

Existem hipóteses de que a gabapentina reduziria o uso de cocaína por restabelecer a via inibitória gabaérgica com projeções em neurônios dopaminérgicos do núcleo accumbens (George Kenna et al. 2007)

Em 2004, Raby et al realizaram um estudo aberto com 9 pacientes dependentes de cocaína. Durante 24 semanas eles receberam gabapentina nas doses de 800-2400 mg/dia. O número de amostras de urina diminuiu e o número de semanas de abstinência aumentou, sugerindo que a gabapentina pode ser eficaz no tratamento da dependência de cocaína.

Outro estudo avaliou a associação de gabapentina na dose de 1800 mg/dia, lamotrigina 150mg/dia e reserpina 0,5 mg/dia. Durante 10 semanas, 60 pacientes com diagnóstico de dependência de cocaína foram avaliados em regime ambulatorial. Observou-se melhora nas avaliações dos três grupos estudados, assim como na tolerabilidade de tais medicações. Os resultados de negatização de exames de urina foram melhores no grupo que utilizou a reserpina e nenhum resultado significativo nos outros dois grupos.

### **3.1.6 Ácido Valpróico**

O ácido valpróico (e seus derivados, incluindo o valproato de sódio e o divalproex de sódio, uma combinação de ácido valpróico e valproato de sódio) está aprovado nos Estados-Unidos para o tratamento de epilepsia e transtorno bipolar. Esse fármaco facilita a função do GABA e inibe a função do glutamato via receptores NMDA. Devido a essa ação gabaérgica,

alguns estudos mostraram que o divalproex de sódio reduz a gravidade dos sintomas agudos de abstinência ao álcool e pode ser útil em reduzir a recaída ao diminuir a duração dos sintomas de abstinência.

Diversos estudos examinaram o ácido valpróico no tratamento da dependência de cocaína e do álcool. Em um estudo, o divalproex diminuiu a frequência e a intensidade do craving pela cocaína e um efeito dose-dependente foi observado em outro estudo, isto é, concentrações séricas mais elevadas de ácido valpróico estavam associadas a uma maior redução no uso de cocaína. Entretanto, em um estudo duplo-cego, controlado por placebo comparando olanzapina, coenzima Q10/L-carnitina e valproato de sódio com placebo em 68 pacientes dependentes de cocaína, não houve diferença entre os grupos em relação ao uso de cocaína (Kenna et al. 2007).

## **3.2 Agentes Dopaminérgicos**

### **3.2.1 Bupropiona**

A bupropiona é um antidepressivo também aprovado para o tratamento da dependência de nicotina (tabaco). Possui efeitos pseudo-estimulantes em animais e é um inibidor fraco do transportador pré-sináptico de dopamina, mas o seu mecanismo de ação terapêutica ainda não está claro.

A associação de Bupropiona (300mg/dia) e aconselhamento individual semanal ou bi semanal não mostrou eficácia em reduzir o consumo de cocaína em um ensaio clínico controlado com duração de 12 semanas, realizado em pacientes também dependentes de opiáceos, mas em tratamento de substituição com metadona. Uma análise posterior desse estudo evidenciou um efeito benéfico significativo nos pacientes com depressão comorbida (Karila et al., 2007).

Em um ensaio clínico controlado realizado recentemente em pacientes ambulatoriais tratados com metadona, o uso de bupropiona na dose de 300 mg/dia potencializou o efeito do gerenciamento de contingência em reduzir o uso de cocaína (por exemplo, uma recompensa por obter um resultado negativo para cocaína na análise da urina), enquanto que não se observou efeitos nos pacientes sem recompensa de contingência (Poling et al., 2006).

### **3.2.2 Levodopa/carbidopa**

A associação de levodopa (L-dopa) e carbidopa é aprovada para o tratamento da doença de Parkinson.

A Levodopa, precursora da Dopamina, rapidamente atravessa a barreira hematoencefálica, atingindo o Sistema Nervoso Central (SNC), onde é metabolizada em dopamina. Essa conversão também ocorre nos tecidos periféricos, causando efeitos adversos e reduzindo a dopamina disponível no SNC.

A Carbidopa inibe a descarboxilação da L-dopa, mas não atravessa a barreira hematoencefálica. Assim, a coadministração de carbidopa, em última instância, aumenta os níveis de dopamina no cérebro.

Em três estudos duplo-cegos randomizados, controlados por placebo, realizados em pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína, L-dopa-carbidopa (300/75 mg/dia, 400/100 mg/dia, ou 800/200 mg/dia) não reduziu significativamente nem o uso de cocaína nem a fissura (Mooney et al., 2007; Shoptaw et al., 2005).

### **3.3 Antagonistas e Agonistas Parciais da Dopamina**

A cocaína age diretamente no sistema dopaminérgico, sendo assim, o bloqueio dos receptores de dopamina é uma abordagem terapêutica plausível para o tratamento da dependência de cocaína.

Os neurolépticos convencionais (de primeira geração), os quais agem principalmente como antagonistas do receptor D2 de dopamina, não são eficazes em reduzir o consumo de cocaína em pacientes com comorbidades psiquiátricas importantes, tais como, esquizofrenia. Novos neurolépticos de segunda geração, os quais também agem sobre os receptores de serotonina, estão sendo estudados atualmente (Green, 2005).

Em 2003, Kampman et al realizaram um estudo piloto para avaliar a ação da olanzapina na dependência de cocaína e verificaram que a adesão ao tratamento foi melhor no grupo de pacientes que recebeu placebo e que estes se mantiveram mais abstinentes quando comparados ao grupo que recebeu olanzapina, baseado na análise urinária. Os autores concluíram que os resultados do estudo não sustentam o uso de olanzapina no tratamento da dependência de cocaína (Kampman et al. 2003)

Vários estudos em laboratório com humanos demonstraram que a Risperidona ou Olanzapina reduziram a euforia induzida pela cocaína ou a fissura (Smelson et al., 2006).

Um estudo realizado com 21 pacientes em tratamento de manutenção com metadona mostrou que o uso de Olanzapina na dose de 5-10 mg/dia reduziu substancialmente o uso de cocaína (Karila et al., 2007). No entanto, diversos ensaios clínicos com pacientes ambulatoriais mostraram que nem a olanzapina na dose de 10 mg/dia por 8 ou 12 semanas nem a risperidona nas doses de 2-8 mg/dia por 12 semanas ou 2-4 mg/dia por 26 semanas (Grabowski et al., 2004), em associação com TCC uma a duas vezes por semana, reduziram significativamente o consumo de cocaína em pacientes sem comorbidade psiquiátrica.

Aripiprazol é um neuroléptico de segunda geração que age como antagonista parcial nos receptores D<sub>2</sub> e 5-HT<sub>1A</sub>, os quais regulam a liberação de dopamina (El-Sayeh et al. 2006). Em um estudo piloto com duração de 8 semanas envolvendo 10 pacientes dependentes de cocaína e tendo esquizofrenia como comorbidade, aripiprazol na dose de 15 mg/dia reduziu tanto a fissura quanto o uso de cocaína (Beresford et al. 2005). Consistentemente com estudos

animais (Feltenstein, Altar e See 2007), estudos abertos preliminares mostraram que 20 mg de aripiprazol atenuaram o estímulo discriminativo e os efeitos cardiovasculares da D-anfetamina em usuários de anfetamina (Lile et al. 2005) além de diminuir o relato subjetivo de fissura à cocaína em pacientes ambulatoriais psicóticos e abusadores de substâncias (Brown et al. 2005)

### **3.4 Tratamento Agonista de Substituição**

O tratamento agonista de substituição utiliza uma droga da mesma família da substância de abuso a fim de suprimir os sintomas de retirada e a fissura (Grabowski et al. 2004b). Um exemplo clínico é o tratamento da dependência de heroína com metadona. Em alguns casos a própria droga de abuso pode ser usada no tratamento, tal como as gomas ou os adesivos contendo nicotina utilizadas no tratamento da dependência ao tabaco.

A Organização Mundial da Saúde está pesquisando o uso de medicações de substituição agonistas. Diversos países estão desenvolvendo programas para introduzir esse tipo de abordagem. Medicamentos agonistas potentes incluem o Metilfenidato, Modafinil, Dissulfiram, d-anfetamina e cocaína oral.

#### **3.4.1 Metilfenidato**

O metilfenidato está aprovado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Trata-se de uma substância que se liga aos transportadores noradrenérgicos e dopaminérgicos pré-sinápticos, porém não se liga ao transportador de serotonina. O efeito funcional é bloquear a recaptação de catecolamina na sinapse e aumentar sua liberação.

Metilfenidato é rapidamente absorvido após administração oral. Devido a um metabolismo de primeira passagem extenso, a biodisponibilidade oral é em torno de 30%. Possui meia-vida plasmática em torno de 3-5 horas. Após administração oral, 78-97% da dose

é excretada na urina e 1-3% nas fezes dentro de 48-96 horas. O efeito adverso mais comum é nervosismo, insônia e diminuição do apetite.

Em um estudo duplo-cego controlado por placebo, com duração de 11 semanas, envolvendo 24 pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína sem comorbidade psiquiátrica, não houve diferença entre o uso de metilfenidato (5mg + 20mg liberação controlada) e placebo. Entretanto, TDAH é uma comorbidade psiquiátrica comum em dependentes de cocaína, ocorrendo em até 30% em alguns estudos (Schubiner, 2005). Como o metilfenidato é um tratamento eficaz no TDAH, levantou-se a hipótese de que ele teria um efeito benéfico em pacientes usuários de cocaína com esta comorbidade.

Ensaio clínico controlado usando metilfenidato nesta população obtiveram resultados mistos. Em um estudo duplo-cego de 12 semanas, controlado por placebo usando metilfenidato (90mg/dia - formulação de liberação rápida) em 48 adultos dependentes de cocaína tendo como comorbidade TDAH, os resultados com relação ao uso de cocaína e à fissura não foram melhores do que o placebo; no entanto, houve melhora em relação aos sintomas de TDAH relatados (Karila et al., 2007).

Um estudo recente de 14 semanas duplo-cego controlado por placebo usando metilfenidato de liberação contínua (60mg/dia) em 106 pacientes dependentes de cocaína e com TDAH encontrou uma diminuição significativa no consumo de cocaína comparado ao placebo. A maior parte dos efeitos positivos ocorreu nos pacientes que tiveram melhora dos sintomas do TDAH (Levin et al. 2007). Esse padrão de achados sugere que o metilfenidato de liberação contínua pode ser mais eficaz do que o de liberação imediata e que os efeitos benéficos podem ser mediados, em parte, pela redução dos sintomas do TDAH.

O metilfenidato, tal como a cocaína, é um estimulante cardiovascular podendo causar efeitos cardíacos adversos. Um estudo controlado por placebo utilizando metilfenidato via oral e cocaína intravenosa realizado em 7 pacientes dependentes de cocaína não encontrou

efeitos significativos do metilfenidato na resposta cardiovascular à cocaína ou à farmacocinética da cocaína (Winhusen et al., 2006). Outro estudo similar, controlado por placebo, cruzando metilfenidato e cocaína, realizado com 7 adultos usuários de cocaína tendo TDAH como comorbidade, observou que o metilfenidato de liberação contínua (40mg ou 60mg) aumentou a resposta cardiovascular à cocaína intravenosa (16 mg ou 48mg/70 kg a cada 14 minutos em 4 doses), porém não a um nível que exigisse o fim do estudo (Karila et al., 2007). Em ambos os estudos, o pré-tratamento com metilfenidato reduziu os efeitos subjetivos positivos da cocaína. Estes achados sugerem que o uso de metilfenidato em usuários de cocaína pode ser seguro.

Metilfenidato oral na apresentação de liberação imediata apresenta potencial de abuso (karila et al., 2007) enquanto que a de liberação contínua tem um potencial de abuso bem menor (Greenhill, 2006).

### **3.4.2 Modafinil**

Modafinil é um estimulante funcional usado no tratamento de transtornos, tais como, narcolepsia ou hipersonia idiopática. Os mecanismos neuroquímicos envolvendo as ações terapêuticas do modafinil ainda não foram totalmente esclarecidos. Este fármaco, em doses clinicamente relevantes, ocupa os neurotransmissores dopaminérgicos e noradrenérgicos (Madras et al., 2006), consistente com uma ação estimulante. Além disso, modafinil parece aumentar a liberação de glutamato, um neurotransmissor excitatório, e diminuir a liberação do GABA, neurotransmissor inibitório (Ballon e Feifel, 2006).

Modafinil apresenta boa absorção após administração oral, atingindo pico plasmático após 2-4 horas; liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (60%), e quase não desloca outros medicamentos. Modafinil e seus metabólitos são principalmente excretados pelos rins; somente uma pequena parte (< 10%) é excretado sem sofrer alteração; sua meia-vida é de 15 horas.

Em ensaios clínicos para transtornos do sono, até 3% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais cardiovasculares, tais como, hipertensão, taquicardia e palpitações. Pacientes com prolapso de valva mitral ou hipertrofia ventricular esquerda podem ter um risco aumentado de dor precordial ou alterações isquêmicas no eletrocardiograma.

A atividade estimulante do modafinil pode reduzir os sintomas de retirada da cocaína, incluindo hipersonia, letargia, humor disfórico, aumento do apetite, diminuindo, assim, o desejo de consumir cocaína.

Modafinil pode ser visto como um tratamento de substituição para a dependência de cocaína, análogo ao tratamento com metadona ou buprenorfina para a dependência de heroína.

O primeiro estudo randomizado duplo-cego envolveu 62 pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína os quais receberam ou uma dose única de 400 mg de modafinil (n=32) ou placebo (n=30) diariamente por 8 semanas associado a TCC (Dackis et al., 2005). Os pacientes em uso de modafinil tiveram um uso significativamente menor de cocaína (mensurado através de exames de urina) que aqueles que receberam placebo. Não houve efeitos adversos significativos.

Um estudo recente envolveu 210 pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína os quais receberam modafinil (200 mg/dia ou 400 mg/dia) ou placebo (Vocci e Elkashef, 2005). Foi verificado que o modafinil reduziu o consumo de cocaína somente no subgrupo de pacientes sem dependência ao álcool. São necessários outros ensaios clínicos para avaliar a eficácia e o papel na clínica do tratamento com modafinil.

Modafinil não parece produzir euforia ou evocar a fissura, sugerindo que seu potencial de abuso é baixo (Ballon e Feifel, 2006). Usuários crônicos de cocaína são capazes de distinguir entre os efeitos da cocaína e do modafinil, não relatando nenhum efeito euforizante deste último. Estudos laboratoriais com humanos não relatam nenhuma interação adversa

cl clinicamente significativa entre modafinil e cocaína (Donovan et al., 2005; Hart et al., 2007; Malcolm et al., 2006).

### **3.4.3 Dissulfiram**

Dissulfiram tem sido usado por mais de meio século no tratamento do alcoolismo. Sua ação dá-se através da inibição da enzima Aldeído Desidrogenase, que transforma acetaldeído em acetato durante a metabolização do álcool. Quando um indivíduo ingere álcool estando em uso de Dissulfiram, o acúmulo de acetaldeído provoca uma reação aversiva (rubor, sudorese, cefaléia, náusea, taquicardia, palpitação, hipotensão arterial, hiperventilação) que acaba desencorajando uma nova consumação alcoólica.

Dissulfiram também inibe a dopamina  $\beta$ -hidroxilase, enzima que transforma a dopamina em norepinefrina. Essa inibição aumentaria os níveis de dopamina e diminuiria os níveis de norepinefrina no Sistema Nervoso Central. Tal efeito é considerado como sendo terapêutico para dependência de cocaína. Além disso, um metabólito do dissulfiram pode bloquear os receptores glutamatérgicos (Karila et al., 2007).

Dissulfiram é absorvido rapidamente após administração oral e então rapidamente reduzido a dietilditiocarbamato, que é quebrado em vários metabólitos, alguns dos quais podem ser metabolicamente ativos. Sua meia-vida de eliminação é de sete horas, porém a inibição enzimática pode persistir por pelo menos uma semana após a descontinuação do seu uso crônico. Dissulfiram é excretado na urina quase inteiramente sob a forma de metabólitos.

O ímpeto inicial para o uso de dissulfiram no tratamento da dependência de cocaína foi o alto índice de comorbidade entre abuso ou dependência de cocaína e abuso ou dependência de álcool, chegando a 85% em alguns estudos (Gossop e Carroll, 2006). Esperava-se que a redução no consumo de álcool levaria a uma diminuição secundária no uso de cocaína. A abstinência ao álcool também preveniria a formação de cocaetileno, um metabólito formado

na presença de álcool e cocaína. A ação farmacológica do cocaetilenó é similar à da cocaína, porém de maior duração.

Um estudo aberto de 12 semanas envolvendo pacientes ambulatoriais abusadores de cocaína e álcool encontrou que os quatro pacientes recebendo dissulfiram (400mg/dia) associado à TCC possuíam um número menor de amostras de urina positivas para cocaína e cocaetilenó do que os quatro pacientes recebendo TCC somente (Grassi et al, 2007).

Vários ensaios clínicos de curta duração em pacientes ambulatoriais usando tanto cocaína quanto álcool demonstraram que o dissulfiram (250-500 mg/dia) associado a TCC ou a grupo de auto-ajuda de 12 passos, reduziu significativamente o uso de álcool e cocaína (Karila, 2007). Em um estudo, a redução do uso de cocaína ainda estava presente após um ano de tratamento.

Três ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, publicados, encontraram que o dissulfiram apresenta um efeito direto em reduzir o uso de cocaína, isto é, em pacientes ambulatoriais que não fazem abuso de álcool concomitante. Dois desses estudos envolveram pacientes ambulatoriais dependentes também de opiáceos e em tratamento de substituição (metadona ou buprenorfina). Um estudo maior em pacientes ambulatoriais não-dependentes de opiáceos encontrou que o dissulfiram (250 mg/dia) associado à TCC ou terapia interpessoal, reduziu significativamente o consumo de cocaína durante as 12 semanas de estudo (Carroll et al., 2004).

O uso clínico do dissulfiram merece cautela. Em estudos envolvendo humanos em laboratório, o dissulfiram inibe o metabolismo da cocaína, aumentando os níveis plasmáticos desta última quando ambos são administrados ao mesmo tempo (Baker et al, 2006). Em alguns estudos, isto tem sido associado a uma resposta cardiovascular aumentada à cocaína. Tanto a cocaína quanto a interação álcool-dissulfiram podem produzir efeitos cardiovasculares graves. Um paciente que sofra uma recaída ao uso de cocaína e/ou álcool

estando em tratamento com dissulfiram corre o risco de apresentar efeitos adversos muito graves que podem até mesmo levar à morte.

Sendo assim, o uso do dissulfiram pode estar limitado a pacientes altamente motivados pela abstinência, que tenham uma rede social de suporte ativa e capaz de detectar precocemente uma recaída e que estejam em boas condições cardiovasculares.

#### **3.4.4 Dextroanfetamina (d-anfetamina)**

A Dextroanfetamina liga-se aos transportadores pré-sinápticos de dopamina e norepinefrina, promovendo a liberação destes neurotransmissores. Em macacos rhesus, ela diminui a auto-administração de cocaína (Negus e Mello, 2003).

Três estudos duplo-cego controlados por placebo usando d-anfetamina (15-60 mg/dia na formulação de liberação controlada) em pacientes dependentes de cocaína ou dependentes de cocaína e heroína, mostrou redução do uso de cocaína nas doses maiores (30-60 mg/dia) (Shearer et al, 2003; Grabowski et al., 2004).

#### **3.4.5 Formulações Oraís de Cocaína**

Na região andina (Bolívia, Peru, Colômbia) é muito comum o ato de mascar a folha da coca entre os habitantes indígenas. Formulações orais da cocaína, tais como o chá da coca (infusões da folha) e comprimidos também são usados nessa região.

A cocaína é um alcalóide cristalino encontrado nas folhas da planta da coca. Aproximadamente 1/3 de uma dose oral é sistemicamente absorvida, com níveis séricos detectáveis cerca de 30 minutos após. Os efeitos fisiológicos e psicotrópicos aparecem tipicamente cerca de uma hora após a ingestão. A cocaína é rapidamente e extensivamente metabolizada, com somente cerca de 1% excretada inalterada na urina. O processo metabólico principal é a hidrólise, tanto pela butirilcolinesterase no plasma, cérebro e pulmão, quanto pela carboxiesterase no fígado (Warner and Norman, 2000).

Um estudo em laboratório com humanos encontrou que o pré-tratamento com cocaína oral (400 mg/dia em cápsulas) diminuiu as respostas subjetivas e fisiológicas a uma dose intravenosa de cocaína (25 mg ou 50 mg) (Walsh et al., 2000). Uma série de casos com 23 fumantes de pasta de coca em Lima, Peru constatou que o chá de coca (20-60 mg/dia de cocaína) associado a aconselhamento reduziu o craving e a recaída (Karila et al, 2007).

Estudos futuros incluindo ensaios clínicos são necessários para avaliar a eficácia dessa abordagem de tratamento.

### **3.5 Farmacoterapia Vacinal**

Essa técnica utiliza anticorpos anticocaína para sequestrar as moléculas de cocaína da circulação periférica. O complexo cocaína-anticorpo é grande demais para atravessar a barreira hematoencefálica, impedindo a ação da cocaína no SNC. A molécula de cocaína é muito pequena para ser antigênica, precisando assim acoplar-se a uma molécula antigênica maior, como por exemplo, a toxina colérica (Kosten e Biegel, 2002).

As vacinas de cocaína reduzem significativamente os efeitos comportamentais da cocaína em animais (kantak et al., 2000).

A vacina anti-cocaína pode ter duas vantagens sobre outros medicamentos: ausência de efeito psicoativo direto e, portanto, sem efeito aditivo e efeitos terapêuticos persistindo por meses o que melhora a adesão do paciente ao tratamento (Kosten e Owens, 2005). A desvantagem pode estar no fato que os níveis terapêuticos de anticorpos podem demorar até alguns meses para serem atingidos.

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo usando a vacina em 34 usuários de cocaína (abusadores) por 12 meses encontrou que os anticorpos IgG específicos para cocaína foram induzidos de maneira tempo e dose-dependentes. A vacina foi bem tolerada sem nenhum efeito adverso sério (Kosten et al., 2002).

Mais recentemente, a vacina para cocaína foi testada em 18 indivíduos dependentes de cocaína em um estudo aberto de quatorze semanas (Martell et al, 2005). Dez indivíduos receberam quatro injeções de 100 µg por oito semanas; oito indivíduos foram vacinados cinco vezes com 400 µg por doze semanas. A vacina foi bem tolerada e a resposta foi significativamente maior no grupo que recebeu 2000 µg com títulos de anticorpos detectáveis presentes após seis meses. Apesar de ter havido recaídas em ambos os grupos, a maioria dos indivíduos relatou atenuação da euforia induzida pela cocaína (Martell et al., 2005).

Embora a vacina possa produzir níveis extremamente baixos de anticorpos de vida longa, estudos clínicos têm mostrado que após 9 meses de vacinação os níveis de anticorpos foram indetectáveis.

### **3.6 N-Acetilcisteína**

N-acetilcisteína está aprovada para o tratamento de complicações pulmonares da fibrose cística e intoxicação por paracetamol. É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, porém tem baixa biodisponibilidade devido a metabolismo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática é observado de 30 a 60 minutos após a administração oral de 200-600 mg. Sua meia-vida final é de aproximadamente seis horas.

O uso crônico de cocaína diminui os níveis basais de glutamato no núcleo accumbens de ratos (Baker et al., 2003). A N-acetilcisteína pode trocar a cisteína extracelular por glutamato intracelular, resultando em níveis aumentados de glutamato. O tratamento com N-acetilcisteína reduz a reinstalação da auto-administração de cocaína em ratos induzida por essa substância (um modelo animal de recaída) (Baker et al., 2003).

Um estudo duplo-cego controlado por placebo envolvendo treze indivíduos dependentes de cocaína e que não estavam em busca de tratamento mostrou que a N-acetilcisteína é bem tolerada com alguma evidência de diminuição do craving e dos sintomas de abstinência (LaRowe et al., 2006).

Um outro estudo piloto, aberto, com duração de quatro semanas usando três doses de N-acetilcisteína (1200, 2400 ou 3600 mg/dia) em 23 pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína em busca de tratamento encontrou que todas as doses eram seguras e bem toleradas (Mardikian et al., 2007). A maioria dos indivíduos reduziu seu consumo de cocaína; a adesão ao tratamento foi mais duradoura nos grupos com as doses maiores. Ainda estão sendo realizados ensaios clínicos controlados para avaliar essa substância, aparentemente promissora.

### **3.7 Ondansetron**

Ondansetron é um antagonista do receptor 5HT<sub>3</sub> de serotonina aprovado como agente antiemético. A ativação do receptor 5HT<sub>3</sub> aumenta a atividade da dopamina no núcleo accumbens, sendo o bloqueio desses receptores uma abordagem terapêutica potencial.

Um estudo de 10 semanas, duplo-cego controlado por placebo envolvendo 63 pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína recebendo ondansetron (0.25mg, 1.0 mg ou 4.0 mg duas vezes ao dia) ou placebo associado a TCC semanal mostrou que o ondansetron foi bem tolerado. O grupo que recebeu 4.0 mg apresentou uma taxa de abandono menor e uma porcentagem maior de participantes com uma semana sem cocaína do que os outros três grupos (Karila et al., 2007).

### **3.8 Inibidor Seletivo da Recaptação de Dopamina**

Inibidores da recaptação de dopamina com um início de ação mais lento porém duração maior do efeito do que a cocaína podem agir como antagonistas funcionais da cocaína. O 3-feniltropano análogo RTI-336 reduziu a auto-administração de cocaína em ratos e macacos rhesus (Carroll et al., 2006).

### **3.9 Ligandos do Receptor D<sub>3</sub>**

Os antagonistas seletivos de D<sub>3</sub> podem influenciar a capacidade de estímulos associados à droga induzir o comportamento de busca (Cervo et al., 2007). Eles inibem a busca pela droga induzida pela cocaína e diminuem a auto-administração de cocaína em roedores, mas não em macacos rhesus (Martelle et al., 2007). O agonista parcial CJB090 bloqueia os efeitos estimulantes discriminativos e reforçadores da cocaína em macacos rhesus sem produzir efeitos similares aos da cocaína (Martelle et al., 2007).

### **3.10 Liberadores Duais de Serotonina e Dopamina**

Os medicamentos liberadores de dopamina e serotonina são candidatos plausíveis para o tratamento da dependência de cocaína baseado em diversas linhas de evidência (Rothman et al., 2006).

A abstinência em usuários crônicos de cocaína produz um déficit de ambos neurotransmissores no cérebro; o comportamento de busca é reduzido pela administração de medicamentos liberadores de dopamina e serotonina, separadamente ou associados; níveis aumentados de serotonina extracelular podem antagonizar as ações psicomotoras estimulantes dos liberadores de dopamina e os liberadores duais de dopamina e serotonina possuem baixo potencial de abuso. Uma das medicações candidatas é o PAL287, que suprime a autoadministração de cocaína em macacos rhesus (Rothman et al., 2005).

### **3.11 Antagonistas dos Receptores Canabinóides CB<sub>1</sub>**

Receptores canabinóides estão presentes no circuito de recompensa cerebral, modulam os efeitos das drogas de abuso sobre a liberação de dopamina e estão envolvidos na recaída ao comportamento de busca para muitas drogas aditivas (Maldonado et al., 2006). Estudos recentes têm mostrado que o sistema endocanabinóide participa de estágios e aspectos

específicos da dependência química em geral e algumas dessas evidências sugerem um envolvimento do sistema canabinóide nos efeitos da cocaína.

A administração de cocaína altera os níveis cerebrais de endocanabinóides os quais têm sido envolvidos em modificações a longo prazo de processos cerebrais que podem desempenhar um papel nos efeitos neurocomportamentais de drogas estimulantes tais como a cocaína (Tanda G. 2007)

Estudos em humanos mostram que a dependência à maconha está frequentemente associada à dependência à cocaína e que o polimorfismo do gene do receptor canabinóide CNR1 pode estar relacionado à adição à cocaína.

Antagonistas dos receptores CB<sub>1</sub> não são auto-administráveis em animais, sugerindo pouco ou até mesmo nenhum potencial aditivo (Beardsley et al., 2002). Esses achados pré-clínicos sugerem que os antagonistas dos receptores canabinóides CB<sub>1</sub> podem ser um alvo útil para o desenvolvimento de medicamentos.

#### 4. CONCLUSÃO

A dependência de cocaína é um problema de saúde pública grave que se torna mais problemático pela popularização do uso da pasta base - o 'crack', em razão do alto potencial de dependência associado. Esse tipo de dependência química é caracterizado por recidivas associadas a um quadro de complicações médicas, psíquicas, econômicas e sociais tanto para o indivíduo como para a sociedade em geral. Permanece um transtorno para o qual ainda não existe nenhum tratamento com eficácia clínica comprovada, embora os consideráveis avanços vistos na neurobiologia nas últimas duas décadas deverão servir de base para o desenvolvimento de novas estratégias para controlar ou até mesmo evitar esta dependência no futuro próximo.

Apesar dos esforços dos pesquisadores nos últimos anos no desenvolvimento de uma farmacoterapia efetiva para a dependência de cocaína, vários fatores dificultam o sucesso destas pesquisas, dentre os quais o perfil heterogêneo dos dependentes de cocaína que participam dos estudos (comorbidades psiquiátricas, consumo de outras substâncias de abuso e características psicossociais); o elevado índice de abandono dos participantes de ensaios clínicos, complicando a interpretação dos achados nos ensaios clínicos e a ausência de medida padrão para avaliar as respostas aos medicamentos já que o uso de auto-relato é pouco fidedigno. Os estudos tendem a ser de curta duração. No lugar de um foco sobre a prevenção da recidiva, a maioria dos estudos enfoca uma abstinência inicial

Na literatura médica, mais de 45 medicações em várias categorias e até mesmo uma vacina, já foram objeto de investigação no tratamento do uso nocivo de cocaína. Até a presente data, apesar de alguns medicamentos demonstrarem resultados iniciais alentadores, nenhum demonstrou eficácia consistente.

Os estudos sobre as técnicas comportamentais focadas na manutenção da abstinência e a prevenção da recaída tem consistentemente demonstrado resultados favoráveis. Tanto

intervenções farmacológicas quanto comportamentais podem ser úteis no tratamento da adição, mas, em especial, indivíduos portadores de riscos médicos mais graves, comorbidades psiquiátricas e neuroadaptação advindas de uso mais intenso de estimulantes poderão se beneficiar de tratamentos farmacológicos. Outras pesquisas ainda são importantes para abordar este ponto e identificar outras maneiras efetivas para tratar, gerenciar e impedir o abuso de esta droga. (Kosten 2008).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva. WHO 2004
- 2) FRIEDMAN H, PROSS S, KLEIN TW. Addictive drugs and their relationship with infectious diseases. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006 Aug; 47(3):330-42. Review.
- 3) HOAKEN P.N.S; STEWART S.H. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behaviour. Addictive Behaviors, 28, 1533-1554, 2003
- 4) KARILA L. et al. New treatments for cocaine dependence: a focused review. The International Journal of Neuropsychopharmacology (2008), 11:425-438
- 5) CAMI J., FARRÉ M. Mechanisms of Drug Addiction. New England J Med 2003; 349:2365, Dec 11, 2003
- 6) KOOB, G.F. e LE MOAL, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology , 24, 97-129
- 7) VOLKOW ND et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. Am J Psychiatry. 1990 Jun;147(6):719-24
- 8) FILIP M, BUBAR MJ, CUNNINGHAM KA. Contribution of serotonin (5-HT) 5-HT2 receptor subtypes to the discriminative stimulus effects of cocaine in rats. Psychopharmacology (Berl). 2006 Jan;183(4):482-9. Epub 2005 Oct 28.
- 9) WEE S, WANG Z, HE R, ZHOU J, KOZIKOWSKI AP, WOOLVERTON WL. Role of the increased noradrenergic neurotransmission in drug self-administration. Drug Alcohol Depend. 2006 Apr 28;82(2):151-7. Epub 2005 Oct 5.

- 10) BÄCKSTRÖM P, HYYTIÄ P. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonism attenuates cue-induced cocaine seeking. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Apr;31(4):778-86.
- 11) LHUILLIER L, MOMBÉREAU C, CRYAN JF, KAUPMANN K. GABA(B) receptor-positive modulation decreases selective molecular and behavioral effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Feb;32(2):388-98. Epub 2006 May 17.
- 12) KALIVAS PW. Recent understanding in the mechanisms of addiction. *Curr Psychiatry Rep*. 2004 Oct;6(5):347-51. Review
- 13) LEIDERMAN DB et al. Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST): a paradigm for the controlled evaluation of candidate medications for cocaine dependence. *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:1-11
- 14) 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(10):873-96. Review.
- 15) KAMPMAN KM, PETTINATI H, LYNCH KG, et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2004 Sep 6;75(3):233-40.
- 16) ROBERTS DC. Preclinical evidence for GABA(B) agonists as a pharmacotherapy for cocaine addiction. *Physiol Behav*. 2005 Sep 15;86(1-2):18-20. Review
- 17) HANEY M, HART CL, FOLTIN RW. Effects of baclofen on cocaine self-administration: opioid and nonopioid-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2006 Aug;31(8):1814-21. Epub 20Jan 11.

- 18) GONZALEZ G, SEVARINO K, SOFUOGLU M, et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction*. 2003 Nov;98(11):1625-32
- 19) SCHWARTZ TL, NIHALANI N. Tiagabine in anxiety disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Oct;7(14):1977-87. Review
- 20) FECHTNER RD, KHOURI AS, FIGUEROA E, et al. Short-term treatment of cocaine and/or methamphetamine abuse with vigabatrin: ocular safety pilot results. *Arch Ophthalmol*. 2006 Sep;124(9):1257-62.
- 21) RABY WN, COOMARASWAMY S. Gabapentin reduces cocaine use among addicts from a community clinic sample. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):84-6.
- 22) KENNA GA, NIELSEN DM, MELLO P, et al. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. *CNS Drugs*. 2007;21(3):213-37. Review
- 23) POLING J, OLIVETO A, PETRY N, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):219-28.
- 24) MOONEY ME, SCHMITZ JM, MOELLER FG, GRABOWSKI J. Safety, tolerability and efficacy of levodopa-carbidopa treatment for cocaine dependence: two double-blind, randomized, clinical trials. *Drug Alcohol Depend*. 2007 May 11;88(2-3):214-23. Epub 2006 Nov 28
- 25) SHOPTAW S, WATSON DW, REIBER C, RAWSON RA, MONTGOMERY MA, MAJEWSKA MD, LING W. Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydergine

- and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:78-90.
- 26) KAMPMAN KM et al. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Jun 5;70(3):265-73.
- 27) SMELSON DA, et al. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Feb;26(1):9-12.
- 28) GRABOWSKI J, et al. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addict Behav*. 2004 Sep;29(7):1439-64. Review.
- 29) EL-SAYEH HG, MORGANTI C, ADAMS CE. Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2006 Aug;189:102-8. Review.
- 30) BERESFORD TP et al. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25:363-366.
- 31) GRABOWSKI J, et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2004 May;29(5):969-81
- 32) LEVIN FR, EVANS SM, BROOKS DJ, GARAWI F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Feb 23;87(1):20-9. Epub 2006 Aug 22.
- 33) WINHUSEN T, et al. Methylphenidate and cocaine: a placebo-controlled drug interaction study. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Sep;85(1):29-38. Epub 2006 Aug 17.

- 34) SCHUBINER H. Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2005;19(8):643-55. Review.
- 35) GREENHILL LL. The science of stimulant abuse. *Pediatr Ann*. 2006 Aug;35(8):552-6. Review.
- 36) MADRAS BK et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Nov;319(2):561-9. Epub 2006 Aug 2.
- 37) BALLON JS, FEIFEL D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):554-66.
- 38) DACKIS CA et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jan;30(1):205-11.
- 39) VOCCI FJ, ELKASHEF A. Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005 May;18(3):265-70.
- 40) DONOVAN JL et al. Modafinil influences the pharmacokinetics of intravenous cocaine in healthy cocaine-dependent volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(7):753-65.
- 41) HART CL et al. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar;33(4):761-8. Epub 2007 Jun 13.
- 42) MALCOLM R et al. Modafinil and cocaine interactions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2006;32(4):577-87.
- 43) GOSSOP M, CARROLL KM. Disulfiram, cocaine, and alcohol: two outcomes for the price of one? *Alcohol Alcohol*. 2006 Mar-Apr;41(2):119-20.

- 44) GRASSI MC et al. Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers: a pilot study. *Pharmacol Res.* 2007 Feb;55(2):117-21. Epub 2006 Nov 21.
- 45) BAKER JR, JATLOW P, MCCANCE-KATZ EF. Disulfiram effects on responses to intravenous cocaine administration. *Drug Alcohol Depend.* 2007 Mar 16;87(2-3):202-9. Epub 2006 Sep 18.
- 46) CARROLL KM et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Mar;61(3):264-72.
- 47) CARROLL FI. Development of the Dopamine Transporter Selective RTI-336 as a Pharmacotherapy for Cocaine Abuse. *The AAPS Journal* 2006; 8 (1) Article 24 (<http://www.aapsj.org>).
- 48) NEGUS SS, MELLO NK. Effects of chronic d-amphetamine treatment on cocaine- and food-maintained responding under a second-order schedule in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 2003 May 1;70(1):39-52
- 49) SHEARER J et al. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction.* 2003 Aug;98(8):1137-41.
- 50) WARNER A, NORMAN AB. Mechanisms of cocaine hydrolysis and metabolism in vitro and in vivo: a clarification. *Ther Drug Monit.* 2000 Jun;22(3):266-70. Review
- 51) WALSH SL, HABERNY KA, BIGELOW GE. Modulation of intravenous cocaine effects by chronic oral cocaine in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2000 Jul;150(4):361-73.

- 52) KOSTEN TR, BIEGEL D. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines*. 2002 Oct;1(3):363-71.
- 53) KANTAK KM, COLLINS SL, LIPMAN EG, BOND J, GIOVANONI K, FOX BS. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Feb;148(3):251-62.
- 54) KOSTEN T, OWENS SM. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol Ther*. 2005 Oct;108(1):76-85.
- 55) KOSTEN TR, BIEGEL D. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines*. 2002 Oct;1(3):363-71. Review.
- 56) MARTELL BA et al. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 2005 Jul 15;58(2):158-64.
- 57) LAROWE SD et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*. 2006 Jan-Feb;15(1):105-10.
- 58) LAROWE SD et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1115-7
- 59) MARDIKIAN PN et al. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Mar 30;31(2):389-94. Epub 2006 Nov 17
- 60) CERVO L, COCCO A, PETRELLA C, HEIDBREder CA. Selective antagonism at dopamine D3 receptors attenuates cocaine-seeking behaviour in the rat. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Apr;10(2):167-81. Epub 2006 Jan 23.

- 61) MARTELLE JL et al. Effects of two novel D3-selective compounds, NGB 2904 [N-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-9H-fluorene-2-carboxamide] and CJB 090 [N-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-4-(pyridin-2-yl)benzamide], on the reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 May;321(2):573-82. Epub 2007 Feb 1
- 62) ROTHMAN RB, BLOUGH BE, BAUMANN MH. Dual dopamine-5-HT releasers: potential treatment agents for cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci.* 2006 Dec;27(12):612-8. Epub 2006 Oct 23.
- 63) MALDONADO R, VALVERDE O, BERRENDERO F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci.* 2006 Apr;29(4):225-32. Epub 2006 Feb 17. Review.
- 64) TANDA G. Modulation of the endocannabinoid system: therapeutic potential against cocaine dependence. *Pharmacol Res.* 2007 Nov;56(5):406-17. Epub 2007 Sep 11. Review
- 65) BEARDSLEY PM, DANCE ME, BALSTER RL, MUNZAR P. Evaluation of the reinforcing effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR141716, in rhesus monkeys. *Eur J Pharmacol.* 2002 Jan 25;435(2-3):209-16.
- 66) BRENT DA (1981). The residency as a developmental process. *J Med Educ;* 56:417-22.
- 67) KOSTEN TR, SOFUOGLU M, GARDNER TJ. Clinical Management: Cocaine. In : Galanter M, Kleber HD, editors *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment*, 4th Ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2008.