

Cocaína: bases biológicas da administração, abstinência e tratamento

Marcelo Ribeiro de Araujo ⁽¹⁾, Ronaldo Laranjeira ⁽²⁾, John Dunn ⁽²⁾

(1) Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

(2) UNIAD (Unidade de Pesquisas em Álcool e Drogas), Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

TOTAL DE PÁGINAS: 27

Cocaína: bases biológicas da administração, abstinência e tratamento

RESUMO

O aumento do consumo de cocaína nas últimas duas décadas foi acompanhado por uma melhora do conhecimento dos mecanismos biológicos relacionados ao uso, abuso e dependência desta droga. Entender esses mecanismos ajudará o clínico a compreender os comportamentos e sintomas dos usuários, bem como as possibilidades de tratamentos biológicos existentes. Os objetivos desta revisão são: 1. Avaliar a neurobiologia da cocaína, as alterações que provoca nos usos agudo e crônico, os possíveis mecanismos de dependência e da síndrome de abstinência, além das repercussões neuroendócrinas do uso crônico. 2. Relacionar a farmacoterapia disponível, avaliando sua eficácia a partir de estudos já realizados e apontar novos estudos em andamento.

Introdução

A cocaína, alcalóide extraído das folhas da *Erythroxylon coca* há mais de um século, é uma das substâncias mais interessantes e intrigantes da história na Medicina. Apesar de sua prevalência apresentar-se pequena em comparação ao álcool¹, atinge estatísticas de epidemia² em vários países. A National Household Survey on Drug Abuse estimou que 4,5 milhões de norte-americanos haviam feito algum uso de cocaína em 1992².

Nos E.U.A. pode-se considerar que teve duas epidemias no século XX. A primeira ocorreu no início do século e foi controlada com uma série de medidas, dentre elas a própria proibição da cocaína (Federal Harrison Narcotics Act, 1914)³. Até então era legalmente usada, mesmo em bebidas como a Coca-Cola. A segunda epidemia do uso nos anos setenta, atingiu seu pico em meados dos anos oitenta³. O perfil elitizado de usuários expandiu-se para todas as camadas sociais, tendo em vista o aumento da produção e o aparecimento de apresentações mais baratas, como o crack.

A partir de meados dos anos oitenta verificou-se um declínio: o número de usuários que haviam consumido cocaína nos últimos trinta dias diminuiu, de 5,9 milhões em 1985 para 1,9 milhões em 1991 nos E.U.A.^{3,4} Apesar da diminuição entre os usuários eventuais, o número de usuários diários^{2,3,4}, os problemas relacionados à gestação^{3,4} e a incidência de admissões relacionadas ao uso de cocaína em pronto-socorros³ dos E.U.A. aumentaram entre 1985 e 1992. Além disso, poliabuso aumentou em populações específicas de usuários², principalmente associado à heroína^{4,5}: Kolar e col. (1990) mostraram que dois terços dos usuários de opióides fazem uso concomitante de cocaína.⁶

A prevalência brasileira é de difícil avaliação, uma vez que tanto levantamentos globais, como em grupos específicos são escassos e metodologicamente heterogêneos¹. Estudos de 1986 a 1988 mostram que cerca

de 0,9 a 1,8% dos alunos do 1º grau à universidade já usaram cocaína pelo menos uma vez na vida¹. Dunn e col. (1996) mostraram aumento na prevalência de uso de crack em pacientes que vieram para tratamento em clínica especializada.

Com o aumento do consumo na última década, várias abordagens teóricas têm sido formuladas com o intuito de explicar os diferentes aspectos do uso da cocaína. Uma das áreas que mais tem avançado é o estudo das bases biológicas do abuso e da adição. Essa abordagem que começou nos anos cinquenta e sessenta⁷, ganhou fôlego com o surgimento de métodos mais apurados de observação, tais como a ressonância nuclear magnética, o PET/SPECT e técnicas modernas de dosagem de neurotransmissores cerebrais.

Resulta desses estudos a capacidade da cocaína ativar sistemas neuroanatômicos endógenos de gratificação. Sua complexidade estrutural somada à influências ambientais no seu funcionamento não lhe permitiu ainda total elucidação⁷. Paralelamente, tem-se atribuído ao sistema dopaminérgico importância fundamental na regulação dos efeitos de gratificação: motivação sexual, auto-estimulação, preferência por ambientes e uso de drogas⁷. Atuando diretamente nesse sistema, a cocaína reforçaria a gratificação, em detrimento das necessidades basais, também dependentes desse sistema de autopreservação⁷. O conceito da síndrome de abstinência surge após a compreensão das alterações neurobiológicas provocadas pela cocaína, negado até meados dos anos oitenta pela literatura de importantes órgãos internacionais de saúde⁸.

São os objetivos desta revisão:

1. Avaliar a neurobiologia da cocaína, as alterações que provoca nos usos agudo e crônico, os possíveis mecanismos de dependência e da síndrome de abstinência, além das repercussões neuroendócrinas do uso crônico.

2. Relacionar a farmacoterapia disponível, avaliando sua eficácia a partir de estudos já realizados e apontar novos estudos em andamento.

Neurobiologia clínica da administração e da síndrome de abstinência da cocaína

Uma compreensão global, consensual e plausível dos mecanismos pelos quais a cocaína leva à dependência e à síndrome de abstinência ainda está no começo. Fatores das mais variadas naturezas participam desses processos tornando limitadas abordagens a partir de um único foco. Por que indivíduos conseguem o convívio eventual com a substância, sem prejuízo de seus compromissos sociais, ao passo que outros o fazem de maneira abusiva e desestruturada? Por que os sintomas de abstinência parecem ser menos intensos em ambientes protegidos? Por que aqueles que buscam uma substância psicoativa têm propósitos tão distintos no que querem sentir? O entendimento neurobiológico, em sua área de atuação, procura elucidar como a cocaína e sua interação com um organismo vivo é capaz de direcioná-lo para um uso contínuo, muitas vezes desprovido de limites, onde a preocupação maior é estar em contato com a substância e seus efeitos físicos e psíquicos.

O sistema dopaminérgico e a busca da gratificação

O sistema dopaminérgico parece ter participação fundamental nos sistemas neuroanatômicos endógenos de gratificação⁷. Através do reforço positivo da gratificação, obtida durante a alimentação, atividade sexual, estada em locais particularmente agradáveis e experiências prazerosas, o organismo é impelido a buscas repetidas de tais estímulos. Torna-se assim, um sistema importante de auto-preservação.

Dopamina, cocaína e gratificação

A dopamina é sintetizada a partir do aminoácido tirosina (figura 1). Ao sofrer a ação da enzima tirosina hidroxilase, limitadora do processo de síntese da dopamina, forma a DOPA (3,4 - hidroxifenilalanina). A dopamina tem sua origem na descarboxilação da DOPA. Em seguida, é armazenada nas vesículas dos terminais pré-sinápticos para ser liberada na fenda após um estímulo neuronal¹⁰.

Uma vez na fenda, passa por dois processos básicos: o catabolismo e a recaptação para o terminal pré-sináptico onde será estocada ou metabolizada¹⁰. A recaptação é realizada por transportadores dopaminérgicos, encarregados de captar parte da dopamina liberada na fenda sináptica e devolve-la ao terminal pré-sináptico a fim de ser reciclada. Os principais metabólitos são o ácido diidroxifenilacético (DOPAC) e o ácido homovanílico (AHV)¹⁰. O AHV é utilizado para medidas da atividade da dopamina no SNC.

Grande parte da propriedade aditiva da cocaína está na ativação do sistema dopaminérgico, em especial na região do nucleus accumbens e área tegmental ventral^{7,14}. A cocaína estimula a gratificação e o uso continuado ligando-se aos transportadores dopaminérgicos. Tal ligação bloqueia a recaptação da dopamina e aumenta a concentração, o tempo de permanência (figura 2) e a intensidade de ação da substância sobre os receptores pós-sinápticos³.

Há evidências de aumento nos níveis de dopamina e da tirosina hidroxilase durante a administração aguda da cocaína no organismo, tanto em usuários crônicos, como em iniciantes⁷. Decorre do aumento da liberação e do catabolismo da dopamina e da ausência/diminuição da recaptação¹⁰.

A capacidade da cocaína em ligar-se aos transportadores dopaminérgicos parece influir na adição à substância. Experimentos animais com substâncias potencialmente abusivas em humanos, relacionam sua capacidade aditiva à afinidade pelo transportador da dopamina que possuem⁷. O aumento subsequente da dopamina reforça a busca pela cocaína a fim de satisfazer a necessidade da gratificação desencadeada.

Anatomia da gratificação

O sistema dopaminérgico possui três tratos considerados como os mais importantes⁹, de grande interesse para o entendimento da neurobiologia da cocaína¹⁰. O *trato nigro-estriado*⁹, cujos os corpos neuronais projetam-se da substância nigra para o corpo estriado, tem importância na regulação do *feedback* dos movimentos. O *trato tubero-infundibular*⁹, com seus corpos projetados do núcleo arqueado e área periventricular do hipotálamo para o infundíbulo e hipófise anterior, inibe a secreção da prolactina nessa última.

Finalmente, o trato *mesolímbico-mesocortical*⁹, projetando-se a partir da área tegmental ventral (ATV) para a maior parte do córtex e sistema límbico, parece ser a via dopaminérgica relacionada à gratificação⁷. Técnicas de mapeamento por histofluorescência têm demonstrado íntima relação entre o sistema de gratificação do cérebro e o trato mesolímbico-mesocortical da dopamina⁷.

Estudos têm demonstrado relação íntima entre algumas estruturas cerebrais e a gratificação proporcionada pela cocaína. O *nucleus accumbens* e a área tegmental ventral parecem moderar o estímulo à gratificação, induzido por estimulantes⁷. Experimentos em animais habituados à cocaína, com posterior lesão do *nucleus accumbens* mostraram diminuição na busca pela substância¹¹. Fenômeno semelhante foi constatado em animais lesionados na área tegmental ventral¹¹. Lesões no córtex pré-frontal medial, não demonstraram diminuição semelhante.

Há diversos receptores de dopamina na membrana pós-sináptica que respondem peculiarmente a diferentes compostos e parecem servir a diferentes funções biológicas¹². Os agonistas dos receptores D₂ possuem ações semelhantes à cocaína, tais como aumento da atividade motora e geração de movimentos estereotipados⁷, mas há estudos controversos¹³. Os antagonistas D₂ não são capazes de inibir os efeitos subjetivos e estimulante da cocaína³, muito embora seus agonistas fossem capazes de estimular a busca da cocaína em ratos¹².

Recentemente, os receptores D₁ aparecem relacionados a efeitos comportamentais da cocaína, tais como diminuição da ingestão alimentar e aumento da atividade motora¹³. Em estudo com ratos, agonistas D₁, além de não estimular a busca, foram capazes de inibir a auto-administração¹².

Esses dados da literatura mostram que o mecanismo de gratificação ligado a diversas estruturas anatômicas de natureza dopaminérgica, não se restringe a apenas um receptor. A dopamina sobressai como o principal neurotransmissor relacionado à gratificação. Seu metabolismo e as estruturas sinápticas envolvidas são importantes alvos de estudos visando à formulação de fármacos capazes de auxiliar na terapêutica da dependência.

Cocaína: uso crônico e adaptações do SNC

Conforme se prolonga o uso da cocaína, o SNC promove algumas modificações para adaptar-se à nova situação. Três fenômenos podem ser observados: a *tolerância*, a *sensibilização* e o *kindling*:

a) Tolerância

É a necessidade de doses da substância cada vez maiores para se obter os efeitos esperados. Ocorre tanto por alterações no metabolismo do fármaco (p.e. aumento da capacidade de metabolização enzimática), quanto por alteração no funcionamento das células-alvo (p.e. alterações na sensibilidade neuronal)¹⁵. No caso da cocaína, a tolerância aparece para os efeitos euforizantes e cardiovasculares. A sensação de euforia desaparece completamente com o uso de doses regulares. A tolerância aos efeitos cardiovasculares é parcial: com o uso repetido há diminuição da frequência cardíaca, apesar de ainda manter-se acima da média³.

A tolerância resulta de adaptações neurofuncionais à ação prolongada da cocaína (figura 3). O aumento da dopamina na fenda sináptica decorre do bloqueio dos transportadores da recaptação dopaminérgica. Em resposta há uma diminuição dos disparos neuronais, inibição dos estímulos dos autoceptores pré-sinápticos e aumento do clearance da dopamina (hiperatividade enzimática). O resultado é a depleção dos níveis de dopamina extracelular^{3,10,16} e o aumento do limiar de auto-estimulação⁷ observados no uso crônico da cocaína. Little e col. (1996) realizaram necrópsias em 9 usuários de cocaína e compararam os achados às de 9 cadáveres não-usuários. A região pré-frontal do cérebro dos usuários apresentava níveis mais baixos de dopamina e mais altos de serotonina¹⁷.

A tolerância decorrente do uso crônico da cocaína possui uma base anatômica e funcional nas sinapses dopaminérgicas. Por exprimir mecanismos de neuroadaptação, é um sinal de dependência física, que obriga o usuário a um consumo visando a suprimir desconfortos orgânicos e não à mera satisfação do funcionamento psíquico.

b) Sensibilização

É a exacerbação da atividade motora e dos comportamentos estereotipados após a exposição a doses repetidas de cocaína. Pode apenas ocorrer no uso intermitente da cocaína, e não no constante, por razões desconhecidas³. Fatores ambientais são capazes de influenciá-la⁷. O uso da cocaína na presença de locais, situações ou objetos relacionados a substância provocam reações motoras e comportamentais mais intensas do que na ausência desses. A presença dos estímulos condicionados *per se* são capazes de desencadear reações semelhantes na ausência da droga. Pesquisa em laboratório realizada por O'Brien (1992) observou aumento do craving e das reações fisiológicas em usuários crônicos expostos a estímulos condicionados¹⁸.

A depleção dopaminérgica, resultado do uso crônico da cocaína, provoca alterações anatômicas e funcionais nos receptores neuronais: há aumento do número e hipersensibilidade dos receptores pós-sinápticos, além de hipossensibilidade dos autoceptores pré-sinápticos (figura 4). Alburges e col. (1993), em estudo com ratos, observaram aumento dos receptores D₁ estriatais e dos sítios de recaptação da dopamina, sem encontrar alterações nos receptores D₂¹³. Os autores relacionam essas alterações aos efeitos da atividade motora, estereotipias, ingestão de alimentos e reforço do uso¹². Vislumbra a descoberta de antagonistas D₁ como estratégica no tratamento da drogadição à cocaína.

A sensibilização, assim, parece ocorrer conseqüente à depleção dopaminérgica na sinapse. Isso provocaria um aumento do número e da sensibilidade dos receptores pós-sinápticos da dopamina. Com a administração da cocaína, a dopamina liberada na fenda, além de permanecer mais tempo nessa, encontra receptores mais sensíveis para estimular. A enorme influência proveniente do meio externo sobre as alterações motoras observadas, não permite uma compreensão restrita a esse modelo.

c) Kindling

O processo de sensibilização também pode levar ao aparecimento de convulsões, em grande parte como resultado de um fenômeno chamado *kindling*. O termo foi criado por Goddard (1969) para conceituar um fenômeno

de sensibilização no qual estímulos elétricos subconvulsivos, repetidos e intermitentes, levavam ao desenvolvimento de convulsões generalizadas¹⁹.

Neurônios de algumas regiões do cérebro expostos intermitentemente à cocaína tornam-se mais sensíveis aos seus efeitos e disparam com maior rapidez a cada exposição ²⁰. Com o uso crônico a resposta neuronal é intensa mesmo perante baixas doses da substância. Esse fenômeno foi denominado por Post e Kopanda como *kindling farmacológico*¹⁹.

Acredita-se que a propriedade anestésica da cocaína é a responsável pelo desenvolvimento do *kindling*, uma vez que a lidocaína, desprovida de efeitos estimulantes, também produz o *kindling*. A anfetamina, estimulante do SNC sem propriedades anestésicas, é incapaz de produzi-lo²¹.

O sistema límbico, em especial a amígdala e o nucleus accumbens, tem seu funcionamento elétrico alterado pelo uso contínuo da cocaína e aparece como a principal estrutura anatômica envolvida no desenvolvimento e expressão do *kindling*^{18,21}. Essa disfunção pode se espalhar para fora do sistema límbico, causando convulsões generalizadas (grande mal)³. O fenômeno do *kindling* parece também estar envolvido com o aparecimento de sintomas psiquiátricos adversos, tais como a psicose relacionada à cocaína e o *craving* ^{21,22}, muito embora não haja consenso sobre isso.

Cocaína: overdose

O aumento da concentração sináptica da dopamina não produz exclusivamente sintomas de euforia ou de reforço à gratificação. Juntamente com a noradrenalina, a dopamina ativa o sistema nervoso simpático, levando a efeitos tais como vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca e arterial⁷. A cocaína provoca sobrecarga de catecolaminas na fenda sináptica. Com o uso crônico, a hipersensibilidade pós-sináptica de seus receptores intensifica a ação do sistema nervoso simpático sobre os órgãos por ele inervados.

A overdose da cocaína pode ocorrer através da falência de um ou mais órgãos por ação direta ou indireta do aumento da ação simpática. Independe do tempo de uso, da via de administração utilizada e da dose. Pessoas com problemas cardíacos (p.e. insuficiência coronariana) têm overdoses com quantidades menores de cocaína, se comparadas a indivíduos sadios³.

As arritmias cardíacas, desencadeadas por liberações maciças de catecolaminas, com ou sem isquemia prévia, são a causa de morte mais comum¹⁶. Mittleman e Wetli (1987) constataram em necrópsias uma relação entre de doenças coronarianas e overdose de cocaína. Outras causas importantes são a falência respiratória por depressão central, acidente vascular cerebral (AVC) decorrente de hipertensão arterial, além da hipertermia. É frequente a presença de convulsões precedendo o falecimento. As convulsões por si só podem aumentar a liberação de catecolaminas e induzir arritmias¹⁰.

Desse modo, entende-se o sistema nervoso simpático, exacerbado pela ação da cocaína, como o mecanismo de ação central da overdose. Sua capacidade cronotrópica e inotrópica, associada a vasoconstrição que provoca, aumentam o trabalho cardíaco em demasia, podendo levar à isquemia e a arritmias, principalmente em indivíduos susceptíveis. A hipertensão produzida facilita a ocorrência de acidentes vasculares, principalmente no SNC.

Convulsões têm um grau de letalidade menor, mas podem trazer risco de vida quando sobrepostas (*status epilepticus*). A cocaína provoca alterações no padrão respiratório em qualquer dose ou via de administração. Doses maiores podem levar a uma respiração laboriosa, engasgada e irregular, podendo culminar na falência do órgão. Por último, a cocaína é capaz de induzir uma hipertermia, algumas vezes perigosa em alguns indivíduos.

A serotonina e seu papel na gratificação

O sistema dopaminérgico parece ser o mais importante para o estabelecimento da dependência à cocaína. Sua ação sobre o sistema endógeno de gratificação é bem demonstrada. Os antagonistas dopaminérgicos, porém, não são capazes reverter todos os efeitos da cocaína²³. Ao mesmo tempo, fármacos capazes de atuar em outros sistemas de neurotransmissores parecem diminuir a administração da cocaína em estudos⁷. Exemplos são o naltrexone, antagonista opióide e a ritanserina, antagonista serotoninérgico. Os achados apontam para um sistema endógeno de gratificação composto por outras vias de neurotransmissão, além da dopaminérgica.

A cocaína, além de inibir a recaptção da dopamina, é capaz de ação semelhante com outros neurotransmissores centrais, tais como a serotonina e a noradrenalina¹⁰. Estudos demonstram diminuição de disparos neuronais no núcleo dorsal da rafe após a administração aguda de cocaína¹⁰. Há estudos controversos quanto a concentração do metabólito serotoninérgico, ácido 5-hidroxiindolacético, no uso crônico: tanto decréscimo quanto aumento¹⁷. Estudos pré-clínicos sugerem que a integridade do sistema serotoninérgico é importante para o aparecimento do abuso e dependência da cocaína¹⁰.

Noradrenalina e gratificação

A cocaína é capaz de inibir a recaptção de noradrenalina na fenda sináptica. A consequência teórica é o aumento da noradrenalina extracelular. Isso pode ser cientificamente constatado através da dosagem do seu metabólito 3-metoxi - 4 - hidroxifenetilenglicol (MHPG). Estudos sobre esse fenômeno, no entanto, além de escassos, são controversos. Apontam aumento, diminuição ou ausência de alteração nos níveis plasmáticos de MHPG após os usos agudo ou crônico, bem como no decorrer da síndrome de abstinência¹⁰. Seu papel no sistema de gratificação cerebral é pouco elucidado. Evidências apontam para nenhuma ou pequena importância. O uso de antagonistas noradrenérgicos parece não diminuir a autoadministração de cocaína em animais⁷.

Sintomas clínicos de abstinência da cocaína

O conceito de síndrome de abstinência, até há poucos anos, caracterizava sinais e sintomas de retirada floridos, eminentemente físicos e ameaçadores à vida. Comentando sobre as características da dependência à cocaína, o Manual sobre Dependência às Drogas (OMS, 1975) afirma: “a cocaína não ocasiona dependência física e, em consequência, não se observa uma síndrome de abstinência característica depois da supressão brusca da droga, mas pode-se apresentar depressão intensa e os delírios podem persistir durante algum tempo após a supressão⁸.”

A síndrome de abstinência é atualmente definida pelo CID-10 (OMS,1992) como “um conjunto de sintomas, de agrupamento e gravidade variáveis, ocorrendo em abstinência absoluta ou relativa de uma substância, após uso repetido e usualmente prolongado e/ou uso de altas doses daquela substância. O início e curso do estado de abstinência são limitados no tempo e relacionados ao tipo de substância e a dose que vinha sendo utilizada imediatamente antes da abstinência. O estado de abstinência pode ser complicado por convulsões.²⁴” Essa definição, dotada de maior plasticidade, possibilita atualmente a inclusão da síndrome de abstinência para todas as substâncias causadoras de algum tipo de dependência.

A neurobiologia, ao demonstrar alterações bioquímicas relevantes nos quadros de dependência e abstinência de substâncias como a cocaína, mais brandos em comparação ao álcool e heroína, conferiu uma base orgânica e anatômica aos sintomas mentais e comportamentais que ocorrem após a interrupção do uso crônico da cocaína.

Bases anatômicas da abstinência: o locus coeruleus

A síndrome de abstinência envolve estruturas anatômicas e vias neuronais diferentes da gratificação. O *locus coeruleus* e o sistema noradrenérgico são os protagonistas⁷ deste fenômeno. O locus coeruleus localiza-se no tegmento pontino dorsolateral. Concentra o maior número de neurônios contínuos de noradrenalina. São cerca de 18.000 células, das quais emana a maior rede axonal do cérebro⁷. Acredita-se que uma simples célula do locus coeruleus seja capaz de enviar ramificações para o cérebro, hipotálamo e cerebelo simultaneamente, através da formação de três axônios colaterais⁷. Essas particularidades dão ao locus coeruleus a capacidade de integrar e influenciar globalmente diferentes funções cerebrais. Recebe influências sensoriais de toda a natureza, reagindo com grande sensibilidade aos estímulos ambientais.

A interrupção do uso crônico de opióides libera os receptores μ e leva o locus coeruleus a um estado de hiperexcitabilidade⁷. A descarga adrenérgica ocasiona os principais sinais e sintomas físicos da síndrome de abstinência. Antagonistas opióides são capazes de desencadear a síndrome de abstinência do ópio. Por outro lado, agonistas α_2 -adrenérgicos têm-se demonstrado eficientes na sua reversão.

De maneira distinta, o nucleus accumbens parece ter discreta participação no aparecimento da síndrome de abstinência. Acredita-se haver uma diminuição dos níveis de dopamina na abstinência, mas também existem estudos demonstrando níveis normais⁷.

O sistema noradrenérgico é assim a principal estrutura anatômica relacionada à síndrome de abstinência. O locus coeruleus parece ser afetado por vários tipos de substâncias psicoativas, dentre elas o álcool, opióides, cocaína, maconha, nicotina e outras⁷. A interrupção do uso continuado leva-o à hiperexcitação e à síndrome de abstinência. Porque as diferentes substâncias produzem síndromes de abstinência tão distintas quanto a intensidade dos sintomas é ainda uma incógnita e palco de calorosas discussões.

Síndrome de abstinência: quadro clínico

Substâncias psicoativas diferentes, tais como o álcool, morfina, nicotina e cocaína, compartilham sintomas de abstinência, com graus variados de intensidade e gravidade. Em 1986, Gawin e Kleber²⁵, após observarem sequencialmente 30 pacientes ambulatoriais, propuseram o primeiro modelo de apresentação e evolução clínica da síndrome de abstinência da cocaína. Dividiram-na em três fases:

1. Primeira fase: “crash”

Referindo-se ao estado de humor do usuário, o crash instala-se logo após a interrupção do uso e pode se prolongar por cerca de 4 dias. O humor é caracterizado por disforia e/ou depressão, associado à ansiedade importante. Há diminuição global da energia, na forma de lentificação e fadiga. O craving é intenso e diminui ao longo de 4 horas. Segue uma necessidade de sono (hipersonia), dura vários dias e normaliza o estado de humor.

2. Segunda fase: “abstinência”

A fase de abstinência propriamente dita pode durar até 10 semanas. A anedonia é um sintoma marcante durante esse período, em contraste com memórias da euforia provocada pelo uso da cocaína. A presença de fatores e situações desencadeadores de *craving* normalmente suplantam o desejo da abstinência e recaídas são comuns nessa fase. Memórias dos efeitos obtidos, pessoas, situações e locais relacionados ao uso, dinheiro, talco, espelhos, lâminas, seringas e cachimbos são alguns exemplos. A ansiedade também está presente nesse período. Outros sintomas são a hiper/hiposonia, hiperfagia, alterações psicomotoras, tais como tremores, dores musculares e movimentos involuntários.

3. Terceira fase: “extinção”

Há resolução completa dos sinais e sintomas físicos. O craving é o sintoma residual, que aparece eventualmente, condicionado a lembranças do uso e seus efeitos psíquicos. Seu desaparecimento é gradual: pode durar meses e até anos. Reforçar a capacidade do paciente experimentar o fenômeno sem recair é fundamental.

O modelo proposto por Gawin e Kleber foi verificado em diversos estudos. Em usuários crônicos internados, porém, o quadro clínico e sua evolução mostraram-se diferentes²⁶: em ambiente recluso, os sintomas físicos e psíquicos são mais brandos e caminham linear e inexoravelmente para a resolução. O craving é leve e não altera a evolução dos outros sintomas. A ausência de estímulos ambientais cotidianos é o fator mais valorizado para explicar a alteração do modelo de abstinência proposto. Por outro lado, Lago e Kosten (1994), baseados na controvérsia dos estudos realizados até o momento e na ausência de sintomas físicos graves e floridos na abstinência da cocaína, questionam sua existência e pedem trabalhos esclarecedores para o assunto²⁷.

Craving e a recaída

Portanto atualmente é possível falar em síndrome de abstinência da cocaína. Os sintomas observados, no entanto, não se comparam à magnitude dos produzidos nas abstinências das substâncias depressoras do SNC (álcool, morfina, barbitúricos). Durante a abstinência do uso crônico da cocaína, os

efeitos físicos são brandos e os psíquicos, mais pronunciados, principalmente os relacionados ao estado do humor. O fenômeno mais peculiar detectado no uso crônico de estimulantes é o *craving*, um desejo súbito e intenso de utilizar uma substância, a memória de uma euforia estimulante, em contraste com o desprazer presente²⁸. A cocaína e a anfetamina são as substâncias conhecidas com maior capacidade de reforçar novas experiências de uso^{14,28}. Seu papel na instalação e manutenção da dependência, assim como nas recaídas, não aparece de maneira conclusiva nos diversos estudos.

O *craving* pode estar presente em qualquer momento da abstinência: desde o término dos efeitos decorrentes do último uso até anos subsequentes de abstinência. Nos períodos iniciais da abstinência, aparece em meio a sinais e sintomas físicos e psíquicos. Os mesmos desaparecem ao longo de semanas e o *craving* permanece como sintoma residual. Sua frequência e intensidade, porém, decrescem. É subitamente desencadeado e resolvido em algumas horas¹⁴.

Dois fatores têm papel importante no aparecimento e intensidade do *craving*: as respostas condicionadas a estímulos ambientais e o humor³. Ambientes, pessoas, objetos, músicas e outras situações idiossincráticas relacionados ao uso, condicionam lembranças das experiências obtidas com a cocaína. Desencadeia-se um desejo irresistível de utilizá-la, sobreposto muitas vezes à vontade convicta da manutenção da abstinência. A disponibilidade da substância também influencia o *craving*³. Indivíduos fora de seus ambientes de convívio sentem menos vontade de consumir cocaína do que os residindo em localidades habituais de uso³. Pacientes internados não apresentam o padrão trifásico da síndrome de abstinência e o *craving*, além de suportável, é menos recorrente.

Estudos³ apontam o papel protetor ou facilitador dos estados do humor no aparecimento e intensidade do *craving*. Childress e col. (1993) detectaram o estado de humor em usuários de opióides e posteriormente expuseram-nos a estímulos desencadeadores de respostas condicionadas. Usuários com humor polarizado para depressão, ansiosos e/ou irritados tiveram maior susceptibilidade para apresentar sintomas de retirada, quando comparados àqueles detentores de um estado de humor marcadamente eufórico ou eutímico³.

Há alguma relação entre o *craving* e a recaída? O'Brien⁷, valoriza as respostas condicionadas por estímulos relacionados ao uso prévio e contínuo da cocaína, como fonte importante de recaída. Seus estudos apontam uma relação intrínseca entre resposta condicionada e desencadeamento do *craving*. Sugere que uma exposição geradora de resposta condicionada aumenta os níveis de dopamina no nucleus accumbens, fazendo o desejo da busca de gratificação através da cocaína aparecer. Weiss e col. (1994) citam o exemplo dos "needles freaks", capazes de, na falta da cocaína, utilizar-se de seringas com água por conseguirem obter prazer através da aplicação *per se*³. Berger e col. (1996)²⁹ em estudo duplo-cego com 20 pacientes randomizados observou ser o aumento extracelular da dopamina responsável pelos efeitos de reforço do uso da cocaína e pelo *craving*.

O papel do craving na recaída é enfatizado por alguns autores. Outros estudos, porém, questionam tal atribuição, valorizando fatores como a disponibilidade para a obtenção e estímulos relacionados ao uso pregresso da substância⁷. Para O'Brien, a relação entre craving e recaída é complexo e atribui à recaída um conjunto misto de fatores, entre os quais o craving está incluso (tabela 1). Para os usuários de álcool o humor deprimido é o fator mais valorizado. A atitude impulsiva de busca é o mais importante para os usuários de cocaína. O craving aparece como o fator determinante de recaída para apenas 7% dos usuários em ambos os casos⁷. O'Brien explica, no entanto, que o baixo índice reflete que muitos usuários não vivenciam o craving de maneira consciente.

Estudos têm observado que comportamentos de busca à cocaína ocorrem muitas vezes na ausência da necessidade ou sensação de craving conscientemente presentes⁷. O craving, assim, poderia ocorrer fora do campo da consciência, identificado num comportamento de busca impulsiva e não-vivenciada. Dentre os múltiplos fatores ocasionadores de recaída, o craving aparece como um motor previamente programado para alcançar um alvo específico (a substância). É acionado e abastecido por recordações experimentadas durante o uso, em meio a um estado de humor disfórico presente e pode ter seu percurso facilitado por fatores ambientais, tais como a disponibilidade da droga.

O ser humano, no entanto, possui uma função cortical bem desenvolvida que lhe permite elaboração, raciocínio, abstração, julgamento e a possibilidade vivenciar o apreendido/sentido, tomar e apresentar decisões e comportamentos diferenciados, que o distingue de simples engrenagens. Nem todo o craving leva necessariamente à busca e subsequente uso da substância, apesar de ser um fator importante de recaída. Abordagens procurando tornar consciente (cortical) o fenômeno, têm obtido sucesso na prevenção de recaídas causadas por comportamentos adquiridos (límbicos) de uso.

Cocaína e repercussões neuroendócrinas

Os sistemas de neurotransmissores participam da regulação do sistema endócrino. A cocaína, capaz de alterar os sistemas da dopamina, serotonina, noradrelina e possivelmente outros, influencia o funcionamento endócrino quando utilizada. As alterações no sistema endócrino, a partir da utilização da cocaína, resultam em sinais e sintomas e nos fornecem novos dados sobre a maneira como a substância atua sobre o sistema de neurotransmissores.

Prolactina

A prolactina é um hormônio de natureza protéica, produzida no lobo anterior da hipófise³⁰. É responsável pelo desenvolvimento das mamas e secreção do leite. O controle da liberação do hormônio pela hipófise é feito pelo hipotálamo, através do trato tubero-infundibular, de natureza dopaminérgica. A ação da dopamina inibe a secreção de prolactina. A administração de antagonistas da dopamina¹⁰, como os neurolépticos, aumentam os níveis plasmáticos de prolactina, ao passo que os agonistas, são capazes de inibir a secreção.

A cocaína, ao inibir a recaptação da dopamina, aumenta sua concentração no trato tubero-infundibular e conseqüentemente inibe a secreção da prolactina pela hipófise. Hollander e col. (1990) detectaram decréscimo dos níveis normais de prolactina após administrar cocaína em usuários crônicos, separados em dois grupos, de acordo com seus períodos de abstinência. Não houve, no entanto, diferenças entre ambos¹⁰. No uso crônico da cocaína, observa-se uma queda nos níveis de dopamina. Teoricamente, é esperado um aumento nos níveis séricos de prolactina nessa ocasião⁷. Há estudos corroboradores, mas também os que apontam para outros resultados¹⁰.

Na abstinência, parece haver um aumento dos níveis séricos de prolactina, na fase inicial. Segue-se um período de normalização ou de manutenção dos níveis. Novamente, não há consenso. Achados diversos, incluindo aumento, diminuição ou inalteração das concentrações plasmáticas de prolactina, em vários momentos de abstinência, foram relatados. A tabela 2, resume alguns estudos relacionando à alteração dos níveis séricos de prolactina, em usuários crônicos, após o estabelecimento da abstinência à substância.

As vias serotoninérgica e noradrenérgica parecem possuir papel estimulante na secreção da prolactina. A serotonina, age de maneira direta sobre a secreção hipofisária ou indireta, inibindo os neurônios do trato do trato túbero-infundibular. A noradrenalina, apesar de pouco estudada, atuaria indiretamente no estímulo à secreção de prolactina¹⁰.

Hormônio do crescimento humano (GH)

O hormônio do crescimento humano, hipofisário e de natureza proteica, influencia diversos processos metabólicos, especialmente a síntese de proteínas³⁰. Aparece ser regulado por diversas vias de neurotransmissores, dentre as quais destaca-se a noradrenérgica, estimuladora da secreção do hormônio através da via α -adrenérgica central¹⁰. A serotonina estimula-a brandamente e a dopamina, de maneira indireta, provavelmente ligando-se aos receptores α -adrenérgicos centrais¹⁰. Alguns dados, porém, sugestionam a dopamina como agente inibidor da secreção do GH, por ação direta sobre a hipófise¹⁰.

Não há, mais uma vez, consenso entre os estudos que procuram correlacionar o uso de substâncias modificadoras da atividade neurotransmissora e sua repercussão no metabolismo do GH. Gawin e Kleber (1985) documentaram um aumento nos níveis do GH em um grupo de 15 usuários crônicos, abstinentes entre 1-3 dias¹⁰. Satel e col. (1991) não encontraram diferenças significativas entre usuários crônicos e controles, durante 19-21 dias de abstinência do primeiro grupo. Hollander e col. (1990) e McDougale e col. (1990) detectaram diminuição nos níveis séricos de GH durante o início da abstinência, como aumento posterior¹⁰. Da mesma forma, aumento, diminuição e inalteração são encontrados nos estudos sobre responsividade do GH à administração de agonistas da dopaminérgicos¹⁰.

Hormônios tireodídeos

A dopamina, serotonina e noradrenalina têm seu papel na regulação do eixo tireoideu, apesar dos estudos sobre o assunto mostrarem-se

inconclusivos¹⁰. Agonistas dopaminérgicos parecem inibir a secreção do hormônio tireo-estimulante (TSH), enquanto os antagonistas estimulam-na. Outros estudos, no entanto, mostraram que infusões de dopamina são capazes de estimular a secreção do hormônio de liberação do hormônio tireo-estimulante (TRH)¹⁰. Estudos com agonistas e antagonistas da serotonina e noradrenalina e suas influências sobre o eixo tireóideo são inconclusivos¹⁰.

Eixo hipotalâmico - hipofisário - adrenal (HHA)

A importância dos neurotransmissores na regulação do HHA é complexa e até hoje pouco compreendida. Menos ainda se sabe sobre as alterações sofridas por esse durante a abstinência da cocaína, em usuários crônicos. A noradrenalina parece ter ações estimulatórias e inibitórias, dependentes do nível do eixo ou tipo de receptor estudado¹⁰. O mecanismo de ação da dopamina é pouco compreendido¹⁰. A serotonina parece aumentar os níveis de cortisol plasmáticos, bem como a liberação do hormônio corticotrófico (ACTH)¹⁰. Berger e col. (1996)²⁹, em estudo duplo-cego (haloperidol e placebo), expuseram 20 usuários crônicos de cocaína, abstinentes e internados, a estímulos relacionados ao uso da substância. Houve aumento dos níveis de ACTH e cortisol em ambas as situações, sem diferenças significativas.

Os estudos que procuram investigar as alterações neuroendócrinas a partir do uso da cocaína são ainda escassos e estão longe de produzir achados consensuais. A cocaína parece possuir a capacidade de alterar indiretamente o funcionamento endócrino. O quanto isso repercute no quadro clínico, na evolução do uso e sua gravidade é ainda pouco conhecido e necessita de maiores investigações.

Neuroimagem

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), capazes de explorar o funcionamento bioquímico do cérebro, vêm sendo cada vez mais utilizadas na tentativa de compreender as alterações do SNC geradas pela cocaína. Através dessas é possível avaliar o consumo de glicose, oxigênio e alterações no fluxo sanguíneo cerebral, bem como as regiões anatômicas mais acometidas.

A SPECT utiliza compostos que foram marcados com isótopos emissores de fóton único. Esses isótopos são então fixados a moléculas capazes de atravessar a barreira-hemato-encefálica. Uma vez na circulação cerebral, os raios gama são captados por detectores ao redor da cabeça do paciente. A informação é transmitida para um computador que monta uma imagem bidimensional da distribuição do isótopo dentro de uma fatia de cérebro⁹.

A PET é hoje a técnica mais aprimorada para o estudo do funcionamento cerebral. Os isótopos utilizados na PET emitem pósitrons que acabam por resultar na emissão de dois prótons. Essa particularidade, permite uma melhor localização anatômica mais precisa do evento e resolução da imagem⁹. A PET tem sido usado para estudar o metabolismo cerebral da glicose ou oxigênio, o fluxo sanguíneo regional e distribuição dos receptores sinápticos. O SPECT, para os dois últimos itens¹⁰. Além desses, o armazenamento, liberação, recaptação e degradação também podem ser estudados utilizando-se de ambas.

London e col. (1990)³¹, num estudo com PET, envolveu 8 usuários crônicos de cocaína, abstinentes por um período de 7-10 dias. Foi utilizado o traçador $\{^{18}\text{F}\}$ fluordeoxiglicose (FDG). O PET foi realizado após a injeção de cocaína (40mg), seguida de solução salina, em cada participante. O resultado foi uma diminuição global no consumo de glicose pelo SNC. Contrariou estudos prévios, onde a presença da cocaína, e seus efeitos estimulantes, levam a um aumento do metabolismo da glicose. Mais estudos com PET são ainda necessários. PET e SPECT aplicados em situações de abstinência têm resultados controversos: aumento e diminuição do metabolismo cerebral.

De maneira geral, estudos com PET e SPECT demonstraram diminuição global e das estruturas corticais e subcorticais durante a administração da cocaína. Na abstinência houve diminuição ou inalteração do metabolismo da glicose no córtex pré-frontal e aumento global, orbitofrontal e nos ganglios basais. O fluxo cerebral mostrou-se diminuído ou inalterado, global ou focalmente. Houve diminuição da concentração de receptores pós-sinápticos no striatum. Os estudos, quase todos controlados, corroboram a capacidade da cocaína em alterar o funcionamento cerebral (tabela 3). A falta de consenso quanto aos achados, torna necessária a realização de mais investigações.

Farmacoterapia disponível e novas fronteiras

O alívio dos sinais e sintomas de abstinência e craving, o tratamento de comorbidades associadas, além da melhora na aderência ao tratamento são metas da farmacoterapia, importantes no processo geral de desintoxicação e manutenção da abstinência. Ausentes o desconforto físico e psíquico, aumenta a disponibilidade do indivíduo para focalizar e vivenciar conflitos internos e externos, que o deixa vulnerável e predisposto a solucioná-los através do uso de substâncias psicoativas.

Nesse momento, a combinação da farmacoterapia com outras abordagens demonstra maior eficácia do que estratégias isoladas. Carroll e col. (1994)³² acompanharam ambulatorialmente 139 usuários crônicos de cocaína abstinentes, por 12 semanas. Foram divididos em quatro grupos, de acordo com a abordagem escolhida: psicoterapia de prevenção de recaída (PR) + cloridrato de imipramina, PR + placebo, manejo clínico + cloridrato de imipramina, manejo clínico + placebo. Houve melhora geral na manutenção da abstinência, mas a combinação PR + cloridrato de imipramina mostrou-se mais efetiva nos casos mais graves. Outros estudos^{33,34} não encontraram diferenças entre a eficácia da psicoterapia exclusiva e a combinada com placebo. A abordagem multidisciplinar mostra-se mais efetiva⁷ e por isso deve ser indicada sempre que possível.

Diversos fármacos vêm sendo testados na tentativa de aliviar sintomas relacionados ao uso e abstinência da cocaína. A compreensão do funcionamento neurofisiológico sob a ação/abstinência da cocaína, bem como do mecanismo de ação dos fármacos, proporcionou intervenções medicamentosas mais específicas, além de ajudar a corroborar ou reformular teorias propostas, através dos resultados obtidos.

I. Agonistas dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos têm sido estudados e indicados no tratamento da fase aguda de abstinência. Supondo haver uma depleção dopaminérgica no uso crônico e na fase inicial da abstinência, um agonista da dopamina supriria o déficit e aliviaria sintomas decorrentes dessa alteração, como por exemplo o craving¹⁰.

1. Amantadina

A amantadina é um agonista dopaminérgico pré-sináptico, utilizado no alívio dos sintomas extra-piramidais induzidos por neurolépticos e por vezes como coadjuvante no tratamento da doença de Parkinson³⁵. Apesar de efeitos colaterais, tais como insônia, letargia, tonturas, pesadelos e constipação, parece ser bem tolerada^{35,36}. No uso crônico da cocaína e na fase inicial de abstinência há uma diminuição dos níveis de dopamina na fenda sináptica. A ação da amantadina eleva os níveis de dopamina na fenda sináptica. Logo supriria o déficit dopaminérgico encontrado. O'Brien (1992)⁷ afirma que "estudos demonstram que a amantadina ajuda os pacientes alcançarem a abstinência. Como a amantadina incrementa a função dopaminérgica é análoga à administração de pequenas doses de um opióide a um paciente abstinente. Porém, se ele estiver fora do período de abstinência, completamente livre de drogas, e receber essa pequena dose, você estaria dando-lhe uma primeira dose ("priming dose"), que aumentaria seu risco de recaída. A mesma coisa que ajuda a abstinência pode também facilitar a recaída quando dado em outro período."

Na prática, a amantadina possui resultados controversos. Parece melhorar a adaptação à abstinência e diminuir craving mas estudos duplos-cegos e controlados mostram-na tão ou menos eficaz a outros fármacos (p.e. bromocriptina) ou placebo³⁶. Alterman e col. (1992)³⁶ baseados em evidências da capacidade da amantadina de diminuir o craving e facilitar a abstinência recente, trabalharam com 42 usuários crônicos masculinos de um hospital-dia. Metade dos pacientes receberam amantadina (100mg/2 vezes ao dia) por 10,5 dias e a outra metade, placebo. Foram avaliados o período de abstinência e o craving. No 15º dia, 93% do grupo amantadina estava abstinente, contra 60% do grupo placebo. Ao final de 30 dias, a porcentagem era de 83% e 53%, respectivamente. Ambos sentiram o craving na mesma intensidade. O estudo valoriza a eficácia preliminar da amantadina na diminuição do uso de cocaína em dependentes.

Handelsman e col. (1995)³⁵, em estudo controlado e duplo-cego, administraram para três grupos randomizados de pacientes, amantadina (200mg/dia), amantadina (200mg/2 vezes ao dia) e placebo. Eram todos dependentes de heroína e cocaína e usavam metadona simultaneamente. O objetivo do estudo era verificar a eficácia da amantadina em reduzir o consumo e craving em pacientes abstinentes. Ao final de nove semanas nenhuma das duas doses superou o placebo nos dois itens.

A amantadina, apesar de aumentar a liberação de dopamina na sinapse inicialmente, parece aumentar sua depleção no decorrer do uso⁴. Parece melhorar os sintomas de craving e o uso na fase aguda da abstinência em alguns indivíduos, mas há muitas evidências desencorajadoras.

2. Bromocriptina

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico pós-sináptico, com afinidade pelos receptores D₂⁴. É usada para o tratamento de hiperprolactinemia e como coadjuvante no tratamento da doença de Parkinson.

A justificativa para a utilização da bromocriptina é semelhante à amantadina: uso agudo da cocaína eleva os níveis de dopamina na fenda sináptica, mas com o uso crônico, ocorre depleção e como consequência, sintomas de abstinência. Doses repetidas de cocaína são então necessárias para corrigir esse déficit. A administração de um agonista dopaminérgico corrigiria essa disfunção e aliviaria os sintomas que essa ocasiona²³.

A bromocriptina parece ser capaz de reduzir o craving e a disforia durante a fase de desintoxicação^{2,28}. Em comparação com a eficácia da amantadina não há consenso: Giannini e col. (1989), num estudo sobre amantadina, controlado com placebo e bromocriptina durante um mês, constatou que até o décimo dia a amantadina e a bromocriptina foram igualmente eficazes na redução do craving e superiores ao placebo. Ao final do estudo, porém, a bromocriptina proporcionava redução superior do craving e a amantadina, semelhante ao placebo. Já o estudo de Tennant e col. (1987), além de encontrar resultado oposto, aponta para os abandonos (“drop outs”) excessivos dos pacientes em uso de bromocriptina durante o tratamento, principalmente por seus efeitos colaterais desagradáveis, tais como cefaléias, tonturas, náuseas e hipotensão ortostática^{4,28}. Eiler e col. (1995) acompanharam 63 pacientes abstinentes, metade recebendo bromocriptina e a outra placebo por 3 semanas. Não constatou vantagens no uso da bromocriptina para aliviar o craving ou melhorar sintomas relacionados ao humor³⁷.

Os achados mais uma vez apontam para a controvérsia entre os pesquisadores. Os efeitos colaterais da bromocriptina parecem comprometer sua ampla utilização por parte dos médicos e os diferentes achados comprometem a confiabilidade em sua eficácia.

3. Pergolide

O pergolide é um agonista adrenérgico ainda pouco estudado. Os primeiros resultados com o agonista, obtidos a partir de estudos nas Bahamas, mostraram-se promissores no sentido de melhorar o craving e aumentar o tempo de abstinência entre os usuários,^{4,38} mas estudos controlados e mais amplos ainda são necessários.

4. Metilfenidado

O metilfenidado é um agonista dopaminérgico e estimulante do SNC menos potente que a cocaína e a anfetamina. A eficácia esperada, principalmente em casos de pacientes transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA) residual, mostrou-se convincente em estudos iniciais abertos, mas não com estudos controlados.⁴ Em indivíduos sem antecedente de THDA, o metilfenidado piorou os sintomas de craving e recaída. Seu efeito estimulante brando não satisfaz completamente o usuário. Pelo contrário: parece piorar o craving e estimular a recaída³⁸.

5. Lisuride

O lisuride é um agonista dopaminérgico, utilizado no tratamento da hiperprolactinemia e da doença de Parkinson em alguns países. Estudos em animais demonstraram sua eficácia melhorar as alterações do sono REM,

provocadas pela cocaína e ajuda na manutenção da abstinência³⁹. Gillin e col. (1994) em estudo controlado, observaram a melhora do sono REM em pacientes internados. Outros sintomas de abstinência não foram mais significativas que o placebo³⁹.

6. Mazindol

O mazindol é um derivado da imidazolina capaz de bloquear a recaptação de catecolaminas. Tem grande afinidade pelos sítios de ligação da cocaína e produz respostas semelhantes à cocaína em estudos não-humanos⁴⁰. Além disso a gratificação produzida pela cocaína e a decorrente necessidade de auto-administrações repetidas parece estar intimamente relacionada à sua capacidade de aumentar os níveis de dopamina através da recaptação^{7,40}. O mazindol, porém, não possui os efeitos euforizantes da cocaína e por isso não é abusado. Isso parece ocorrer devido a sua afinidade por sub populações de transportadores, ao contrário da cocaína que os bloqueia globalmente.

Na prática, os resultados encontrados são mistos. Recentemente, Stine e col. (1995)³⁹, num estudo duplo-cego, controlado com placebo e associado a grupos de aconselhamento, procurou verificar a eficácia do mazindol na manutenção da abstinência e evolução do craving. Não encontraram vantagem no uso do mazindol em relação ao placebo, ao longo de seis semanas.

6. L-dopa e Carbidopa

A L-dopa e carbidopa, precursores da dopamina, não mostraram eficácia superior ao placebo na manutenção da abstinência e diminuição do craving^{2,4, 38}.

II. Antagonistas dopaminérgicos: neurolépticos

Os neurolépticos têm sido estudados na tentativa de diminuir o craving e proporcionar uma abstinência segura para os usuários. Estudos sugerem que os antagonistas dopaminérgicos são capazes de aumentar o limiar de resposta à infusão endovenosa de cocaína^{11,38}. Neurolépticos como o haloperidol²⁹, sulpirida⁴¹, α -flupentixol⁴² e clorpromazina³⁸ já foram testados. A explicação para o achado parece estar na capacidade dos neurolépticos em bloquear parcialmente os receptores, tornando necessárias doses maiores de cocaína para a obtenção dos efeitos anteriores⁷. O bloqueio neuroléptico, porém, parece estar limitado aos efeitos motores produzidos pela cocaína, não atuando sobre o sistema de reforço e gratificação⁷.

Não se pode afirmar com certeza os mecanismos através dos quais os neurolépticos atuam na auto-administração. Há relatos de aumento e diminuição do uso. Dewit e col. (1977) observaram diminuição da auto-administração de cocaína em ratos sob a ação da pimozida, mas estudos com humanos são escassos e controversos²⁸. A presença considerável de disforia em indivíduos não-psicóticos, além dos efeitos colaterais como a distonia aguda e discinesia tardia, limitam seu uso no tratamento da dependência da cocaína.

Sua indicação é absoluta nas psicoses induzidas pela cocaína ou na presença de comorbidades, tais como a esquizofrenia.

1. Haloperidol

Berger e col. (1996)²⁹ realizaram um estudo duplo-cego e randomizado com 20 veteranos internados, utilizando haloperidol e placebo. O objetivo era

avaliar a ansiedade e o craving desencadeado por estímulos ambientais (vídeos) e o efeito protetor do haloperidol contra os dois itens. O ácido homovanílico (HVA), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o cortisol foram dosados antes e depois da apresentação dos estímulos. Indivíduos previamente não responsivos aos estímulos ou com transtornos agudos de ansiedade ou psicóticos foram excluídos.

A cocaína foi capaz de aumentar significativamente os níveis de ansiedade e craving em todos os casos. A administração prévia de haloperidol antagonizou significativamente o craving e a ansiedade durante a exposição aos estímulos relacionados à cocaína. Os indivíduos, porém, não tinham a opção de sair em busca da substância. Estudos ambulatoriais são necessários para clarificar a extensão do efeito protetor do haloperidol na manutenção da abstinência e alívio do craving.

2. Sulpirida

A sulpirida é um neuroléptico atípico, antagonista seletivo-D₂, com efeitos antipsicóticos e antidepressivos. Estudos animais apontam para sua capacidade de atenuar o comportamento defensivo induzido pelo uso crônico da cocaína, bem com a auto-administração^{23,41}. Estudos mais amplos, com casuística humana e controlados são ainda necessários.

3. α -Flupentixol

O α -flupentixol, derivado xantênico, tem ação neuroléptica em altas doses e antidepressivas em baixas⁴. Estudos preliminares, mas ainda insipientes, demonstraram bons resultados na tentativa de manter a abstinência e combater o craving^{2,42}. A substância parece ser promissora, mas estudos duplo-cegos são ainda necessários.

III. Antidepressivos

1. Antidepressivos tricíclicos (ADT)

A presença de alterações do humor precedendo, durante ou após a interrupção do uso da cocaína, levou ao uso terapêutico dos antidepressivos. São usados tanto do período de desintoxicação, quanto na manutenção da abstinência. Os antidepressivos tricíclicos são os melhor estudados até o momento. Dentre eles, a desipramina, metabólito ativo da imipramina, é a mais largamente usada.

Capazes inibir a recaptção da dopamina e noradrenalina, diminuir o limiar dos disparos neuronais e a hipersensibilidade dos receptores pós-sinápticos, além de suas propriedades anti-anedônicas, os ADT melhorariam o craving e os sintomas iniciais de abstinência, sobretudo os relacionados ao humor¹⁴. Estudos iniciais foram promissores no manejo de pacientes ambulatoriais², mas estudos posteriores trouxeram a controvérsia: alguns não demonstraram vantagens e outros apontaram aumento do número de recaídas associadas ao tratamento.

Os ADT parecem ser eficazes nos casos onde doenças afetivas estão nitidamente associadas²³. Nunes e col. (1995)⁴³, em estudo placebo-controlado, constatou melhor eficácia da imipramina na redução dos sintomas de euforia, craving e depressão, com resultados menos claros quanto à manutenção do uso, onde pacientes não-deprimidos tiveram baixos índices de abstinência durante o

estudo. Ziedonis e col. (1991), em estudo placebo-controlado observou melhora importante e significativa na manutenção da abstinência (84% contra 17%) e no craving (48% contra 24%) em pacientes utilizando desipramina ou amantadina contra aqueles utilizando placebo⁷.

A dose deve ser adequada para cada paciente e a melhora esperada dentro de seis semanas. Efeitos adversos comuns são xerostomia, obstipação intestinal, taquicardia, tremores e ansiedade, principalmente nas primeiras semanas. Apesar de bem tolerados, os efeitos colaterais e o período de latência são causas relatadas de abandono do tratamento por parte dos usuários³⁸. Rao e col. (1995)³⁸ afirmam que a associação com um agonista dopaminérgico nas primeiras 2-3 semanas de abstinência melhoram os sintomas e a aderência. Ainda não há estudos sistemáticos sobre o assunto.

2. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

A cocaína é um potente inibidor da recaptação da serotonina³⁸. Chega a ser de 2-4 vezes mais intensa do que a observada na dopamina⁴. O uso continuado leva a uma depleção dos níveis de serotonina. Alguns autores acreditam ser essa a origem dos sintomas depressivos na abstinência³⁸. Os ISRS normalizariam esse déficit e extinguiriam tais sintomas. Estudos abertos demonstraram que a fluoxetina e a sertralina podem ser eficazes na redução do craving e do uso^{4,38}. Estudos controlados, no entanto, atribuem aos ISRS alguma eficácia na redução do craving⁴, mas nenhuma na manutenção da abstinência^{2,4,28}.

3. Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

A fenelzina parece ter efeitos benéficos sobre o craving e na manutenção da abstinência³⁸. Os estudos sobre o assunto ainda são escassos e há necessidade de estudos controlados. O bloqueio da monoaminoxidase diminui o catabolismo e assim aumenta a permanência da dopamina e noradrenalina na sinapse, intensificando sua ação simpatomimética. A cocaína é capaz de inibir a recaptação da dopamina e noradrenalina, aumentando sua concentração sináptica. Em caso de recaída, colocam o paciente em tratamento com IMAOs irreversíveis em grande risco, devido a sobrecarga de catecolaminas na fenda.

4. Bupropion

O bupropion é um antidepressivo bicíclico, com atividade predominantemente dopaminérgica²³. Parece reduzir o craving e aumentar o tempo de abstinência em estudos abertos³⁸, mas estudos controlados com placebo [Margolin e col. (1995)] não mostraram vantagens no seu uso².

Estudos com outros antidepressivos, como a maprotilina e a trazodona, encontram-se no mesmo estágio de investigação.

IV. Estabilizadores do humor

1. Lítio

Estudos apontam a capacidade do lítio bloquear o uso e diminuir o craving em pacientes bipolares ou ciclotímicos²⁸. Não há eficácia quando utilizado em usuários isentos de transtorno afetivo de base⁴.

2. Carbamazepina

A carbamazepina é um anticonvulsivante com especificidade para convulsões emanadas do lobo temporal e amídalas, regiões intrínsecamente

relacionadas à emoção²¹. É utilizada pela Psiquiatria como estabilizador do humor ou coadjuvante no tratamento dos transtornos depressivos. Passou a ser uma opção terapêutica a partir da hipótese de que o craving pode ser uma manifestação comportamental do *kindling*^{21,23}. Kindling são disparos neuronais progressivos em regiões discretas do cérebro após repetidas exposições à cocaína. Estudos animais também demonstram a capacidade da carbamazepina reduzir a hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos, causada pelo uso crônico da cocaína³⁸. Teoriza-se que o craving e a intensidade dos sintomas de abstinência sejam diretamente proporcionais à supersensibilidade induzida pela cocaína⁴. A carbamazepina é ainda utilizada nos quadros de irritabilidade e impulsividade, em pacientes não-psicóticos⁹.

Estudos abertos iniciais observaram sucesso na manutenção da abstinência e diminuição do craving em usuários de cocaína^{4,38}. Estudos controlados e duplo-cegos, com casuísta randomizada e doses de carbamazepina entre 200 - 600mg/dia, falharam em demonstrar a mesma eficácia^{19,22,44}. Hersh e col. (1995), em estudo que pretendia avaliar exclusivamente o papel da carbamazepina na redução do craving, não observaram vantagens na carbamazepina, em relação ao grupo-placebo⁴⁵. Uma justificativa para os resultados negativos obtidos: a carbamazepina é capaz de bloquear o desenvolvimento, mas não a manifestação do *kindling*²⁰. Como esse desenvolve-se rapidamente, a partir de doses repetidas e intermitentes de cocaína, dever-se-ia iniciar o uso da carbamazepina logo que o primeiro contato com a substância ocorresse. Tal ação profilática não tem qualquer embasamento ou indicação nesse momento. O uso crônico da carbamazepina parece diminuir a frequência e a letalidade das convulsões cocaína-induzidas²¹.

V. Agonistas e antagonista opióides

Apesar do sistema dopaminérgico figurar como a via essencial do sistema endógeno de gratificação, o sistema opióide também influi sobre o mesmo². Outras drogas além dos opióides, como a cocaína e álcool, são capazes de interferir na via opióide². Baseados nessa idéia, estudo tem procurado verificar a eficácia de agentes opióides no tratamento da adição à cocaína, principalmente nas dependências simultânea com opióides. Mas as evidências são ainda escassas.

1. Buprenorfina

A buprenorfina é um opióide com ação antagonista/agonista mista. Sua ação combinada, em parte semelhante à metadona e em parte ao naltrexone, tem despertado interesse de estudos sobre recuperação de usuários crônicos de cocaína e opióides. O medicamento melhora a tolerância à abstinência opióide (efeito metadona-like), e ao mesmo tempo bloqueia seus receptores (efeito naltrexone-like). A substância parece diminuir o uso de opióides e cocaína em usuários crônicos, além de atuar sobre o craving. Estudos iniciais têm-lhe atribuído grande valor^{5,28}, mas já há estudos controversos⁵. Seus efeitos sobre a dependência da cocaína parecem ser isentos de tolerância por parte dos usuários⁵. Tem sido mais eficaz que a metadona ou o naltrexone nesse sentido, além de não interagir farmacologicamente com a cocaína.^{2,23}.

A dosagem parece interferir na eficácia: Rosen e col. (1993)⁴⁶ observaram aumento dos efeitos da cocaína em pacientes internados recebendo 2mg/dia de buprenorfina. Nessa dosagem, prevalecem os efeitos agonistas da droga. Trabalhos bem sucedidos em mostrar a eficácia da buprenorfina utilizaram doses 2 ou até 4 vezes maiores⁵. A buprenorfina é capaz de induzir dependência²³, característica que limita sua utilização massiva. Estudos esclarecendo melhor essa característica são ainda necessários.

2. Naltrexone/Naloxone

São antagonistas opióides, bastante utilizados no tratamento de dependentes da substância. Alguns estudos recentes demonstraram diminuição do uso da cocaína e do álcool após o uso de naltrexone [Kosten e col. (1992)]⁴⁷. Os achados corroboram a hipótese do sistema opióide reforçar a gratificação. Outros estudos², porém, demonstram a inefetividade do naltrexone em reduzir o abuso da cocaína. Devemos aguardar novos estudos.

VI. Miscelânea

1. Ritanserina

Antagonista serotoninérgico com afinidade pelos receptores 5HT₂. Estudos iniciais têm-lhe atribuído grande eficácia na manutenção da abstinência e redução do craving²³. Parece não influir em outras vias de neurotransmissão, tampouco afetar a ingestão de alimentos e líquidos⁷. Há necessidade de mais estudos sobre a substância.

2. Dissulfiram

O dissulfiram é um inibidor enzimático capaz de inibir a aldeído desidrogenase. A enzima catalisa a oxidação do aldeído acético em ácido acético, principal via de degradação do álcool⁹. O aumento do níveis plasmáticos de aldeído acético desenvolve um conjunto de sintomas desagradáveis tais como hipotensão, rubor facial, sudorese, náuseas, vômitos, podendo ser letal⁴⁸. É utilizada com restrições no tratamento ambulatorial de alcoolismo, sempre com o consentimento prévio do paciente. Carroll e col. (1990)⁴⁹, em estudo aberto com usuários crônicos de álcool e cocaína, demonstraram a eficácia do dissulfiram em reduzir o craving e o uso da cocaína. Há necessidade de estudos controlados.

Terapêutica coadjuvante, sintomática e focal

Os sintomas autonômicos, como os tremores, e a ansiedade, comuns no início da abstinência podem ser controlados de maneira específica.

A **clonidina** é um agonista α -adrenérgico (pré e pós-sináptico) de ação central. Provoca queda na liberação de noradrenalina na fenda sináptica, com consequente diminuição da atividade simpática. Há melhora da taquicardia, hipertensão e tremores relacionados à abstinência⁵. Seu uso no alívio dos sintomas de abstinência do álcool é frequente.

O **propranolol**, β -bloqueador adrenérgico, proporciona remissão dos sintomas decorrentes do aumento da ação simpática e tem encontrado indicação na fase inicial de abstinência com sintomas autonômicos desconfortáveis.

Os **benzodiazepínicos** podem ser utilizados no manejo de sintomas de ansiedade, como insônia, inquietação, sensação de medo e/ou angústia sem

objeto ou desproporcionais, tremores e outros sintomas autonômicos, comuns na fase inicial de abstinência. A utilização deve ser breve e a retirada programada com o paciente antes do início do uso, a fim de evitar a adição à substância. Devem ser evitados em pacientes com grande potencial de adição (p.e. poliusuários de substâncias).

Novas fronteiras: a imunobiologia

Não há um tratamento medicamentoso específico para a dependência da cocaína até o momento. Os medicamentos disponíveis procuram atuar sobre as alterações neurofisiológicas desencadeadas pela substância, muitas vezes sem sucesso. Seus mecanismos de ação são capazes de bloquear ou antagonizar fenômenos como o craving ou a auto-administração apenas de maneira parcial. O alívio medicamentoso dos sintomas para aqueles que desejam interromper o uso da cocaína ainda é desprovido de garantias.

A existência de receptores centrais específicos para as substâncias derivadas do ópio possibilitou o tratamento da overdose com antagonistas opióides (naltrexone/naloxone) e da dependência com agonistas menos potentes (metadona). A cocaína tem uma ação mais ampla: atua em diversas vias de neurotransmissão como um agonista indireto. Não possui receptores específicos. Sua presença apenas exacerba funcionamentos neuronais já estabelecidos.

Evitar a chegada da cocaína ao seu sítio de ação tem sido o objetivo de alguns estudos recentes. Leshner (1996)¹² fez uma revisão dos principais estudos em andamento:

Os transportadores de recaptção da dopamina têm um papel central na adição à cocaína. A capacidade dos estimulantes em bloqueá-los parece ser diretamente proporcional à intensidade da dependência produzida. Agonistas dopaminérgicos como a amantadina e a bromocriptina elevam os níveis de dopamina na fenda sináptica e não têm padrão de uso abusivo. Giros e col. (1996)⁵⁰ produziram uma linhagem de ratos geneticamente desprovidos de transportador dopaminérgico. A exposição à cocaína não alterou suas funções bioquímicas, tampouco seu padrão de comportamento. Confirmaram, assim, o papel fundamental dos transportadores na gênese dos sintomas euforizantes relacionados à cocaína.

Self e col. (1996)⁵¹ investigaram a habilidade dos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ de reinstalar a auto-administração de cocaína em ratos que já haviam parado de buscar a substância. A aplicação de agonistas D₂ estimulou a autoadministração de cocaína pelos ratos, ao passo que os agonistas D₁ não produziram nenhum efeito. Em seguida repetiu-se o estudo, logo após a administração de uma dose de cocaína. Os agonistas D₁ suprimiram o comportamento de busca, enquanto os agonistas D₂ exacerbaram-no. O estudo mostra as ações antagônicas dos receptores D₁ e D₂ e sugere que os agonistas D₁ são capazes de reduzir os episódios de craving intensos, prevenindo recaídas em indivíduos abstinentes.

Carrera e col. (1995)⁵² injetaram por cerca de 35 dias uma proteína conjugada análoga à cocaína, capaz de estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos anti-cocaína. Em seguida o grupo imunizado e um grupo-

controle foram expostos à cocaína. Os ratos imunizados tiveram respostas psicomotoras significativamente menores do que o grupo-controle. A imunização contra os efeitos da cocaína parece ser possível. O complexo anticorpo-cocaína impediria que a substância se ligasse ao transportador dopaminérgico e por conseguinte os efeitos decorrentes do bloqueio da recaptação.

Em outro artigo, Landry e col. (1997)⁵³ têm como proposta impedir a chegada da cocaína ao SNC destruindo-a ainda na circulação periférica. O processo dar-se-ia através da imunização do paciente com *anticorpos catalíticos* capazes de degradar a cocaína em metabólitos inativos (ergonina-metil-ester e ácido benzóico), antes que essa atinja o SNC. Objetivam produzir uma imunização passiva e de longa duração. Alguns anticorpos com ação *esterase-like* já foram sintetizados por sua equipe, mas com baixa velocidade de degradação, o que tornariam necessárias altas doses para se atingir a proteção adequada.

Todos esses estudos encontram-se na fase de experimentação animal e ainda produzem mais dúvidas do que soluções. O tempo de eficácia da imunização, sua repercussão e risco em humanos são algumas delas. Muitos outros estudos ainda serão necessários antes da entrada na fase de clínica.

Conclusão

Apesar de avanços nos diversos campos de conhecimento relacionados à dependência de substâncias, não é possível hoje vislumbrar um tratamento farmacológico eficaz para a dependência aplicável em grande escala. Pensando assim diversas abordagens vêm sendo desenvolvidas a fim de englobar o maior número possível de pacientes. A recuperação ocorre com o auxílio de grupos religiosos, hospitais, consultórios médicos e psicológicos, comunidades alternativas e outros. O problema da disseminação da AIDS entre os usuários de drogas injetáveis fez surgir programas de redução de danos, orientando a melhor maneira de se usar a substância, distribuindo seringas descartáveis e por vezes fornecendo a própria substância ao usuário, no intuito de protegê-lo de infecções e da violência relacionada ao problema das drogas⁵⁴.

A neurobiologia traz a sua contribuição para o tema, procurando entender o funcionamento neurofisiológico da cocaína no SNC e por conseguinte auxiliar na produção de medicações mais efetivas no alívio de sintomas como o craving. Apesar de não ter encontrado um medicamento definitivo, a experiência clínica consegue bons resultados com o tem a sua disposição. Usuários pesados e neurobiologicamente adaptados à cocaína, pacientes com comorbidades associadas ou com riscos clínicos importantes (p.e. cardiopatias e epilepsias), são indicações precisas de medicação psiquiátrica no tratamento da dependência³⁸.

O atendimento individualizado, de acordo com os princípios sócio-culturais do indivíduo, com abordagem multidisciplinar e liberdade total para criar novos ou combinar os recursos disponíveis é o melhor tratamento que pode ser alcançado no presente momento.

SUMMARY

The increased on the consumption of cocaine in the last two decades was followed by an improvement in the knowledge of the biological mechanisms involved in the use, abuse and dependency of this drug. Knowing these mechanism will help the clinician to understand the behaviour and syntoms of the users as well as the biological treatment available. The aims of this review are: 1. To evaluate the neurobiology of cocaine, the alterations which it provoke in the acute and chronic use, the mechanism of dependency and withdrawal syndrome and the neuroendocrinological effects of the chronic use; 2. To understand the pharmacotherapy available, in order to evaluate its efficacy based in the studies already published and in the new studies.

Referências Bibliográficas

1. Bucher R - Drogas e Drogadição no Brasil (Artes Médicas - Porto Alegre, 1992.).
2. Mendelson JH, Mello NK - Management of cocaine abuse and dependence. *The New England Journal of Medicine*, 334 (15): 965-72, 1996.
3. Weiss RD, Mirin SM, Bartel RL - Cocaine, 2a edição (American Psychiatric Press - Washington DC, 1994.).
4. Kleber HD - Pharmacotherapy, Current e Potential, for the Treatment of Cocaine Dependence. *Clinical Neuropharmacol.*, 18 (suppl. 1): S96 - S109, 1995.
5. Mello NK, Mendelson JH: Buprenorphine's effects on cocaine and heroin abuse. In: Human genetics and pharmacological treatment,
6. Cottler LB, Shillington AM, Compton WM, Mager D, Spitznagel EL: Subjective reports of withdrawal among cocaine users: recomendations for DSM IV, *Drug and Alcohol Dependence*, 33 (1993) 97-104.
7. Gold MS: The neurobiology of cocaine. In: Cocaine. New York, Plenum Medical Book Company, 1993.
8. Organizacion Mundial de la Salud: Manual sobre dependencia de las drogas, Ginegra, Organizacion Mundial de la Salud, 1975.
9. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA: *Compêndio de Psiquiatria*, 7a edição, Porto Alegre, Artes Médicas, 1997.
10. Ziedonis DM, Kosten TR. Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *Journal of Psychoactive Drugs*, 23 (4) : 417-25, 1991.
11. London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, Herning R, Grayson R, Jaffe JH, Wagner HN, Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 567-574, 1990.
12. Leshner AI: Molecular mecanisms of cocaine addiction. *The New England Journal of Medicine*, 335 (2), 128-9, 1996.
13. Alburges ME, Narang N, Wamsley JK: Alterations in the dopaminergic receptorsystem after chronic administration of cocaine. *Synapse* 14 : 314-23, 1993.
14. Gawin FH: Cocaine addiction: psychology, neurophysiology, and treatment. In: Human genetics and pharmacological treatment,
15. Schuckit M: *Abuso de álcool e drogas*, Porto Alegre, Editora Artes Médicas, 1991
16. Benowitz NL: Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacology and Toxicology*, 72, 3-12, 1993
17. Little KY, Patel UN, Clark TB, Butts JD: Alterations of the brain dopamine and serotonin levels in cocaine users: a preliminary report. *American Journal of Psychiatry* 153 (9) : 1216-8, 1996
18. O'Brien CP: Recent developments in the pharmacotherapy of substance abuse. *Journal of Consulting and Clinical psychology*, 64 (4) : 677-86, 1996.
19. Cornish JW, Maany I, Fudala PJ, Neal S, Poole SA, Volpicelli P, O'Brien CP: Carbamazepine treatment gor cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 38 (1995), 221-27.
20. Johanson CE: Why publish three negative articles on carbamazepine as a medication for the treatment of cocaine dependence? *Drug and Alcohol Dependence* 38 (1995), 201-2
21. Post RM, Weiss SRB, Aigner TG: Carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. In: Human genetics and pharmacological treatment

22. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V: Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence* 38 (1995) 203-11.
23. Gold MS: Pharmacological treatments. In: *Cocaine*. New York, Plenum Medical Book Company, 1993.
24. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID 10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas - OMS, Porto Alegre, Artes Médicas, 1993.
25. Gawin FH, Kleber HD: Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: clinical observations. *Arch Gen Psychiatry*, 43:107-113.
26. Flowers Q, Elder IR, Voris J, Sebastian PS, Blevins O, Dubois J: Daily cocaine craving in a 3-week inpatient treatment program. *Journal of Clinical Psychology*, 49 (2) : 192-7, 1993.
27. Lago JA, Kosten TR: Stimulant withdrawal. *Addiction*, 89 : 1477-81, 1994.
28. Kleber HD: Treatment of cocaine abuse: pharmacotherapy. In: *Cocaine: scientific and social dimensions*, Chichester (UK), John Wiley & Sons, 1992.
29. Berger SP, Hall S, Mickalian JD, Reid MS, Crawford CA, Delucchi K, Carr K, Hall S: Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet*, 347: 504-08, 1996.
30. Guyton AC: *Tratado de fisiologia médica*, 7ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1981.
31. Black J, McDougale CJ, Price LH: Clinical neurobiology of cocaine administration and abstinence. In: *Clinician's guide to cocaine addiction: theory, research and treatment*, New York, The Guilford Press, 1992.
32. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, Nich C, Jatlow P, Bisighini RM, Gawin FH: Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine users, *Archives of General Psychiatry*, 1994, 51: 177-87.
33. Klerman GL, Dimascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES: Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psych*, 131: 186-90, 1974.
34. Frank E, Kupfer DJ. Does a placebo tablet affect psychotherapeutic treatment outcome? Results from the Pittsburgh study of maintenance therapies in recurrent depression. *Psychother Res* 1992, 2:102-11.
35. Handelsman L, Limpitlaw L, Williams D, Schmeider J, Paris P, Stimmel B: Amantadina does not reduce cocaine use or craving in cocaine-dependent methadone maintenance patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 39:173-80, 1995.
36. Alterman AI, Droba M, Antelo RE, Cornish JW, Sweeney KK, Parikh GA, O'Brien CP: Amantadina may facilitate detoxification of cocaine addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 31:19-29, 1992.
37. Eiler K, Schaefer MR, Salstrom D, Lowery R: Double-blind comparison of bromocriptine and placebo in cocaine withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 21 (1), pp.65-79, 1995.
38. Rao S, Ziedonis D, Kosten T: The pharmacotherapy of cocaine dependence. *Psychiatric Annals*, 25:6, 1995: 363-8.
39. Gillin JC, Pulvirenti L, Withers N, Golshan S, Koob G: The effects of Lisuride on mood and sleep during acute withdrawal in stimulant abusers: a preliminary report. *Biological Psychiatry* 35 : 843-49, 1994
40. Stine SM, Krystal JH, Kosten TR, Charney DS: Mazindol treatment for cocaine dependence. *Drug and Alcohol dependence*, 39: 245-52, 1995.
41. Filibrck U, Cabib S, Castellana C, Puglisi-Allegra: Chronic cocaine enhances defensive behavior in the laboratory mouse: involvement of the D₂ dopamine receptors. *Psychopharmacol.* 96:437-441, 1988.
42. Gawin FH, Allen D, Humbelstone B: Outpatient treatment of crack cocaine smoking with flupenthixol decanoate. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 322-325, 1989.
43. Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM, O'Keefe-Welickson K, Stewart JW, Koenig T, Wagner S, Klein DF. Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. *Drug and Alcohol dependence* 39 : 185-95, 1995.
44. Montoya ID, Levin FR, Fudala PJ, Gorelick DA: Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 38 (1995), 213-19.
45. Hersh D, Bauer LO, Kranzler: Carbamazepine and cocaine-cue reactivity. *Drug and Alcohol Dependence* 39 (1995), 213-221.
46. Rosen MI, Pearsall HR, McDougale CJ, Price LH, Woods SW, Kosten TR: Effects of acute buprenorphine on responses to intranasal cocaine: a pilot study. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 19 (4), pp. 451-64, 1993.
47. Kosten TR, Silverman DG, Fleming J: Intravenous cocaine challenges during naltrexone maintenance: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 32:543-8.
48. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C: Pharmacotherapy of chemical dependence and abuse. In: *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 3ª edição, Washington DC, American Psychiatric Press, 1997.

49. Carroll K, Ziedonis D, O' Malley S, McCance-Katz E, Gordon L, Rounsaville B: Pharmacologic interventions for abusers of alcohol and cocaine: disulfiram vs naltrexone. *Am J Addict*, 2: 77-9, 1993.
50. Giros B, Jarben M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*; 379:606-12, 1996.
51. Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ. Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by D₁- and D₂-like receptors agonists. *Science*; 271 : 1586-9, 1996.
52. Carrera MR, Ashley JA, Parsons LH, Wirching P, Koob GF, Janda KD. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization; 378 : 747-30, 1995.
53. Landry DW: Immunotherapy for cocaine addiction: newly developed compounds derived from the immune system may help combat cocaine abuse by destroying the drug soon after it enters the bloodstream. *Scientific American*, February 1997.
54. Marcs J: Mantendo os níveis de cocaína e heroína. In: *Drogas, a hegemonia do cinismo*, 1^a edição, São Paulo, Memorial da América Latina, 1997.