

# Cocaína

A cocaína é um alcalóide natural extraído da planta *Erythroxylon coca*, estimulante do SNC e anestésico local.

Pode provocar efeitos físicos e psíquicos agudos importantes, tanto em usuários crônicos, eventuais ou iniciantes, instabilizar problemas clínicos de base ou ainda gerar complicações clínicas pelo uso prolongado.

Boa parte dos indivíduos faz uso de cocaína associado a depressores do SNC (álcool, benzodiazepínicos e maconha, no contexto brasileiro, e opióides), visando a contrabalançar os efeitos simpatomiméticos da droga. Pode haver dependência de álcool associada, produzindo sinais e sintomas de abstinência e/ou delirium, nos dias seguintes à admissão. A cocaína e o crack vendidos nas ruas, por sua natureza ilícita, não têm controle de qualidade e possuem toda a sorte de adulterantes (**tabela**) e métodos de refino e alcalinização duvidosos, aumentando ainda mais a vulnerabilidade dos usuários.

---

**Tabela:** cocaína e adulterantes

---

<b>farmacologicamente ativos</b>	<b>componentes inertes</b>	<b>componentes voláteis</b>
lidocaína	inosol	benzeno
epinefrina	manitol	éter
cafeína	lactose	acetona
acetaminofem	dextrose	
aspirina	sacarose	
anfetamina	bicarbonato de sódio	
metanfetamina	pó de mármore	

---

A presença da cocaína em nosso cotidiano e sua capacidade geradora ou desencadeadora de complicações focais e sistêmicas, torna-a um diagnóstico diferencial importante para o clínico e o psiquiatra nas salas de emergência e requer uma avaliação além do olhar puramente psíquico e fenomenológico.

## **Administração e biodisponibilidade**

A cocaína pode ser utilizada por qualquer via de administração: oral, intranasal, injetável ou pulmonar. A via escolhida interfere na quantidade e

na qualidade dos efeitos provocados pela substância. Quando maior e mais rápido o início e a duração dos efeitos, maior a probabilidade de dependência e abuso. As particularidade de cada via expõem os usuários a determinados riscos, tais como contaminações pelo compartilhamento de seringas, exacerbação de quadros asmáticos, rinites persistentes, dentre outros.

A administração oral, o hábito de mascar ou tomar chás de folha de coca, é secular e cultural nos países andinos, por suas características reativantes e anorexígenas. As folhas têm baixa concentração de cocaína (menos de 2%), com chances remotas de intoxicação. Apenas 20-30% da cocaína ingerida é absorvida pelo organismo, os efeitos iniciam-se cerca de 30 minutos depois e duram cerca de 90 minutos. Cuidados especiais devem ser dados a pessoas que ingerem a cocaína e/ou crack frente a flagrantes policiais ou no caso dos *bodypackers*, narcotraficantes que ingerem invólucros de cocaína a fim de transporta-la para outras regiões do país ou do globo.

A via intranasal ou aspirada têm biodisponibilidade de 30%. Boa parte pó refinado prende-se a mucosa nasal, onde é absorvido pela circulação local. O efeito da cocaína pode ser sentido minutos após a primeira administração, com duração de 30 a 45 minutos.

A cocaína fumada era pouco utilizada até o aparecimento do crack (box 1). A pasta da cocaína, produto intermediário do refino, é obtido após a masseração e tratamento das folhas de coca com ácido sulfúrico, alcali e querosene. É fumada nas regiões produtoras,

### **O crack**

O crack é obtido a partir da uma mistura de cloridrato de cocaína (pó refinado) com um componente básico (bicarbonato de sódio, amônia,...) e um solvente (éter, acetona,...). Em seguida o solvente é evaporado, deixando apenas cristais. O crack é incolor, inodoro, cristalino e estala quando aquecido (*cracking*), particularidade que lhe deu o nome. Pode ser fumado em cachimbos improvisados ou misturado ao tabaco ou à maconha (*freebase*).

Seus efeitos euforizantes rápidos, intensos e de curta duração induzem à dependência ou a comportamentos de uso continuado com mais facilidade.

mas pouco popular em outros países. O refino e obtenção do cloridrato de cocaína se dá a partir da acidificação da pasta, com ácido clorídrico. A cocaína refinada é ácida e por isso pouco volátil e sujeita à degradação em altas temperaturas. A pasta e o crack, de natureza básica, têm pontos de ebulição mais baixos e podem ser fumados. A fumaça inalada é composta por vapores de cocaína (6,5%) e minúsculas partículas de cocaína (93,5%). Ambos podem ter de 20 a 85% de substância ativa, seus efeitos são

sentidos em menos de 10 segundos e duram de 5 a 10 minutos. O índice de absorção variável: 6-32%.

A cocaína injetável começa a agir no SNC 30 a 45 segundos após a aplicação. A via elimina a etapa da absorção e o efeito de primeira passagem hepática. Desse modo, o aproveitamento da cocaína é de 100%, sendo necessária uma dose 20% menor daquela ingerida ou aspirada. O efeito euforizante dura cerca de 20 minutos. A tabela sintetiza o exposto nessa seção.

<u>Administração</u>	Pureza (%)	Início da ação (s)	Duração (min)	Biodisponibilidade (% absorvida)	
Via modo de uso					
Pulmonar crack pasta freebase	40-85	8-10	5-10	6-32	
Injetável	7-100	30-45	10-20	100	
Intranasal	20-80	120-180	30-45	20-30	
Oral	folhas mascadas	0,5-1	300-600	45-90	20-30
	ingestão do pó	20-80	600-1800		20-30

### **Mecanismos de ação e adaptação**

A cocaína estimula o SNC através do bloqueio da recaptção da dopamina, serotonina e noradrenalina nas sinapses. Os neurotransmissores, então, estimulam seus receptores pós-sinápticos de modo mais intenso e prolongado. Através das vias dopaminérgicas e noradrenérgicas, estimula o sistema nervoso simpático. A ação  $\beta_1$ -adrenérgica resulta em taquicardia, hipertensão e arritmia. Os estímulos  $\beta_2$ -adrenérgicos podem levar à hipotensão por vasodilatação. Estímulos  $\alpha$ -adrenérgicos induzem hipertensão com bradicardia reflexa. A estimulação do SNC produz ansiedade, psicoses e convulsões. O aumento do metabolismo e a hiperatividade podem levar à hipertermia e rabdomiólise.

A cocaína é capaz de estimular o sistema de gratificação do SNC, mediado principalmente pela via dopaminérgica mesolímbica-mesocortical, originária do nucleus accumbens e área tegmental ventral. A atividade do sistema parece contribuir para os comportamentos de busca compulsiva e abuso da substância.

O uso crônico leva o SNC a adaptar-se às alterações produzidas pela cocaína. A **tolerância** para os efeitos euforizantes desenvolve-se com

alguma rapidez, principalmente no uso compulsivo. Advém da hipermetabolização da dopamina liberada na sinapse, do aumento nos limiares de estimulação dos autoceptores e na diminuição dos impulsos pré-sinápticos. O resultado é uma diminuição dos níveis de dopamina na fenda. Por outro lado, há uma tolerância reversa (fenômeno conhecido por **sensibilização**) para os sintomas motores, com piora dos movimentos estereotipados, inquietação e dos níveis de ansiedade. A causa parece estar no aumento, quantitativo e qualitativo, dos receptores pós-sinápticos a fim de compensar a diminuição da dopamina na fenda. O *kindling*, processo de sensibilização do SNC a partir de estímulos subliminares intermitentes pelo componente anestésico da cocaína, está relacionado ao aparecimento de convulsões em usuários da substância e, postula-se, também de sintomas paranóides e do craving.

## **Metabolização e excreção**

A cocaína é metabolizada pelas enzimas monoaminoxidase (MAO) e COMT. Pode ser hidrolizada e convertida em benzoilecgonina ou ecgonina-metil-éster ou desmetilada e convertida em norcocaína. Na presença do álcool a cocaína é transesterificada e convertida em cocaetileno. O metabólito é ativo e tem meia-vida de duas horas, atravessa a barreira hematoencefálica e é mais cardiotóxico que a cocaína.

Todos os metabólitos citados são eliminados pelo sistema renal. A benzoilecgonina é o principal metabólito e pode ser detectada em testes de urina até 36 horas após o último uso.

## **Problemas específicos relacionados à via de administração escolhida**

### **aparelho respiratório**

O acometimento pulmonar é uma complicação relacionada ao uso do crack. Os usuários comumente apresentam dores torácicas, tosse, hemoptise, que podem ser devidas a várias condições clínicas, como atelectasias, pneumomediastino, pneumotórax e hemopneumotórax. Pode haver exacerbação de quadros de asma, injúrias térmicas nas vias aéreas, deterioração da função pulmonar, bronqueolite obliterante, edema pulmonar não-cardiogênico e infiltrado pulmonar.

Quadros respiratórios agudos são altamente prevalentes após cerca de 1 a 12 horas de uso. Os principais sinais e sintomas são: tosse produtiva com escarros enegrecidos, hemoptise, dor à inspiração profunda, palpitações cardíacas, piora discreta da capacidade pulmonar.

O uso da cocaína aspirada está associada ao aparecimento de rinites alérgicas ou vasomotoras, sangramento, ulceração ou perfuração do septo nasal, sinusite ou colapso nasal. Além disso, o uso pronunciado de descongestionantes nasais por esses indivíduos por longo período acaba por deixá-los dependentes do uso continuado do produto, a fim de evitar efeitos-rebote e desconforto na respiração via nasal.

#### **aparelho cardiovascular**

Os usuários de cocaína endovenosa facilitam o aparecimento de complicações secundárias à ruptura da camada protetora da pele. São mais suscetíveis ao aparecimento de celulites e abscessos, vasculites e endocardites. O *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais comum, mais o *Streptococcus* e as gram-negativas também podem estar presentes.

#### **Sistema nervoso central**

Acometimentos centrais relacionados à cocaína encontrados na literatura são os transtornos dos movimentos (tiques, reações distônicas, coréias), encefalites fúngicas e abscessos cerebrais. As duas últimas estão relacionados ao uso intravenoso. Atrofias cerebrais não-relacionadas a infecções, AVC ou traumatismos já foram detectados em usuários crônicos.

#### **fígado, hepatite e HIV**

O uso de cocaína intravenosa por algumas horas aumenta reversivelmente as transaminases hepáticas, o tempo de protrombina, as bilirrubinas e a fosfatase alcalina. A prevalência de infecções pelo vírus da hepatite B e C e pelo HIV é maior nessa população, devido ao compartilhamento das seringas. Os usuários de crack expõem mais a atividades sexuais de risco, muitas vezes com o intuito de troca-las pela substância, e por isso estão suscetíveis as mesmas infecções.

## **Intoxicação aguda e overdose**

A maioria dos usuários "sociais" ou "recreacionais" preferem a via nasal e utilizam menos de 250mg (2-3mg/kg) por vez. Essa dosagem causa um aumento modesto da frequência cardíaca (17%), da pressão arterial (8%) e da pressão intraventricular esquerda (18% positivo e 15% negativo). Não há alterações significativas na rede capilar e na função pulmonar. Psicologicamente há um quadro de euforia, sensação de bem-estar e plenitude cognitiva, aumento da auto-estima e da vontade sexual e diminuição do apetite. Sudorese, tremor leve de extremidades e dilatação pupilar podem ser observados.

Doses altas de cocaína podem resultar em comportamentos estereotipados, bruxismo, irritabilidade, violência, inquietação, hipervigilância com ou sem sintomas paranóides, capacidade comprometida de julgamento em relação as atividades sociais e ocupacionais. Quadros ansiosos, de pânico ou delirium franco podem ocorrer. Hipertermia e convulsões podem acompanhar o quadro. Esse quadro de estimulação pode evoluir com depressão do SNC, caracterizada por paralisia da atividade motora com possível arreflexia e estupor, podendo chegar ao coma e à morte. A intoxicação ou a abstinência podem ainda complicar o tratamento de pacientes com outras injúrias, devido sua capacidade em causar alterações cardíacas agudas, ruturas vasculares, delirium, agitação, convulsões, hipertermia, anormalidades no metabolismo da glicose e outros sinais e sintomas.

Uma dose suficientemente alta pode levar a falência de um ou mais órgãos do corpo, levando à **overdose**. Pode acometer qualquer tipo de usuário (crônicos, eventuais ou iniciantes). O mecanismo é a hiperestimulação do sistema nervoso simpático, através do bloqueio da recaptação das catecolaminas no SNC. A dose letal para o uso oral é de 1 a 1,2g de cocaína pura. Fatores como a tolerância, presença de patologias de base (p.e. insuficiência coronariana), grau de pureza da cocaína vendida nas ruas influenciam sua ocorrência. Os principais sistemas envolvidos pela overdose estão sumarizados a seguir.

### **Aparelho circulatório**

A descarga adrenérgica promovida pelo uso da cocaína aumenta o inotropismo e o cronotropismo cardíaco, produz vasoconstrição periférica e coronariana. O aumento da resistência periférica e da trabalho cardíaco, associados à diminuição da oxigenação cardíaca, deixa o coração vulnerável a **arritmias**, com ou sem isquemia prévia. Habitualmente são supraventriculares e a causa de morte mais comum na overdose.

Três por cento dos usuários de cocaína apresentam **infarto agudo do miocárdio** (IAM). A dor precordial é um sintoma comum na intoxicação

aguda, mas em apenas 10% desses casos há ocorrência de IAM. Contribuem para aumentar o risco de IAM o espasmo coronariano e a agregação plaquetária decorrentes da intoxicação, aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio, formação prévia de trombos *in situ*, proliferação intimal não-aterosclerótica. Aminas biogênicas como a serotonina e a adrenalina estimulam a agregação plaquetária. A cocaína aumenta a produção de tromboxana, aumentando a atividade vasoconstrictora. A via nasal induzir espasmos coronarianos com maior freqüência que as demais vias. Eletrocardiogramas seriados sem alterações não afastam IAM nesse grupo de pacientes. Os valores seriados de CK-MB são os mais sensíveis para determinar o diagnóstico de IAM pós-intoxicação por cocaína.

Outras complicações agudas relatadas pela literatura são as cardiomiopatias, a dissecção da oarta, endocardites e insuficiência cardíaca.

### **Sistema nervoso central**

Com relação ao SNC, vários autores citam uma significativa concomitância entre intoxicação aguda e **acidentes vasculares cerebrais (AVC)**. Os sintomas neurológicos iniciam-se entre 3 a 6 horas após a intoxicação. Em pacientes jovens há normalmente uma malformação arteriovenosa ou aneurisma preexistente. No AVC isquêmico, o mecanismo desencadeante das obstruções arteriais cerebrais pode preexistir ou ser conseqüência das ações atribuídas à cocaína. Alguns desses mecanismos são o tromboembolismo cardíaco, os estados hipercoagulabilidade e as vasculites. No AVC hemorrágico, as hipertensões agudas, com ou sem malformações arteriovenosas prévias no SNC, são um fator desencadeante significativo. A via intranasal parece mais relacionada às formas hemorrágicas. A via inalatória, a ambas.

Uma pequena parte dos pacientes intoxicados por cocaína nas salas de emergência apresentam **convulsões**. Parecem ocorrer dentro das primeiras dose horas de uso, freqüentemente são **do tipo grande mal**. A incidência é maior entre os usuários de crack. Normalmente há um único episódio, com recuperação total, sem seqüelas neurológicas. A tomografia computadorizada de crânio e o eletroencefalograma são normais. **Convulsões focais** estão associadas a infarto cerebral, hemorragia subaracnóide ou intraparenquimatosa. Pacientes com antecedentes convulsivos não-relacionados à cocaína apresentam geralmente **convulsões motoras focais múltiplas**. O **status epilepticus** aparece em usuários com história de convulsões anteriores e intoxicações com altas doses da substância (2-8g).

### **Rabdomiólise e insuficiência renal aguda (IRA)**

Algum grau de rabdomiólise e aumento da creatinina-quinase são encontrados nas intoxicações agudas por cocaína. A rabdomiólise deve ser considerada em quadros de coma, convulsões, hipotensão e agitação severa. Pacientes com rabdomiólise, IRA, disfunção hepática e coagulação intravascular disseminada têm prognóstico ruim. A overdose pode causar rabdomiólise após períodos prolongados de imobilização, reativa à hipertermia maligna, em estados de uso crônico. Um terço dos pacientes desenvolvem IRA decorrente de injúrias tubulares pela mioglobulinemia.

### **Hipertermia**

A hipertermia severa (entre 106-114F) é uma das apresentações de maior risco nas intoxicações por cocaína. O hipermetabolismo e a hiperatividade são fatores causais importantes. O aumento da temperatura corpórea inibe a gliconeogênese causando hipoglicemia. Pode causar convulsões por ação direta ou indireta e rabdomiólise.

### **Overdose e morte súbita**

Todas as complicações da overdose acima relatadas são potencialmente letais. A falência de um órgão pode desencadear a falência de outros, que por sua vez potencializa a falência do primeiro e de outros, numa reação em cadeia. Morte súbita pode advir de arritmias desencadeadas por descargas adrenérgicas intensas, com ou sem isquemia miocárdica prévia. Convulsões podem causar mais liberação de catecolaminas, levando à arritmias. Falência respiratória pode decorrer de doses maciças de cocaína. Em alguns casos de morte súbita encontra-se hemorragia intracerebral e dissecação da aorta, ambos decorrentes de hipertensão arterial induzida pela cocaína. Casos de delirium exibem paranóia intensa, seguida por comportamentos violentos e bizarros e acompanhados por hipertermia, levando também à morte súbita.

### **tratamento**

Uma avaliação clínica completa é o primeiro passo. A rápida obtenção da glicemia e da temperatura é fundamental para se evitar futuras complicações decorrentes da hipoglicemia e da hipertermia. A dor precordial costuma ser sintoma de IAM em 3% dos casos. O paciente deve ser examinado, avaliado com eletrocardiograma e observado. As funções renal e hepática, um hemograma completo, eletrólitos e glicemia devem ser

solicitados. Outros exames como CK-MB e tomografia computadorizada de crânio devem ser pedidos quando há suspeitas clínicas que os justifiquem.

### **transtornos psiquiátricos**

A sedação com benzodiazepínicos (p.e. diazepam) é o tratamento de escolha para os casos de inquietação aguda, com predomínio de ansiedade. Abordagens voltadas para a realidade são úteis. Pacientes com sintomas psicóticos ou apresentado quadros de agitação e/ou heteroagressividade importantes devem ser tratados com neurolépticos (p.e. haloperidol 5mg) IM, com repetições de dose se necessário. Benzodiazepínicos com boa ação sedativa (p.e. midazolam 15mg IM) podem ser associados. Os neurolépticos diminuem o limiar de convulsibilidade e devem ser administrados com cautela. A evolução do quadro inicial determinará o seguimento desses pacientes: psicoses restritas ao período de intoxicação não requerem tratamento posterior além de orientação para a abstinência e alerta para a recorrência em novas intoxicações. Quadros persistentes necessitarão de tratamento específico após a alta do pronto socorro.

### **hipertensão arterial sistêmica (HAS)**

Quadros hipertensivos severos e potencialmente letais devem ser tratados prontamente. A HAS com taquicardia podem ser tratadas com  $\beta$ -bloqueadores (labetolol, esmolol) e nitroglicerina, a fim de garantir a vasodilatação coronariana. O uso isolado de  $\beta$ -bloqueadores, ou de  $\beta$ -bloqueadores específicos, como o propanolol, podem dificultar a vasodilatação ou exacerba-la (hipertensão paradoxal) pela ausência do bloqueio alfa-adrenérgico.

A HAS sem taquicardia é responsiva à ação dos vasodilatadores nifedipina (renal), 0,1-0,2mg/kg EV, fentolamina (coronariano) 0,02-0,1 mg/kg EV e o nitroprussiato 2-10 $\mu$ g/kg/min EV. A nifedipina, verapamil e o diiltiazem não são recomendados quando a cocaína foi utilizada por via oral, devido à ação vasodilatadora abdominal e central dessas substâncias, potencializando a absorção de cocaína pelo organismo.

### **cardiopatias**

O tratamento do **IAM** deve seguir os procedimentos protocolares de cada serviço. Para usuários de drogas endovenosas, com maior incidência de aneurismas micóticos, alguns autores recomendam cuidado na introdução da terapia trombolítica. Terapias suportivas, como administração de antiagregantes plaquetários (AAS), vasodilatadores coronarianos (nitroglicerina e/ou bloqueadores dos canais de cálcio) são protetoras e estão indicadas.

Nas arritmias pode haver uma ação direta da cocaína através da estimulação  $\beta$ -adrenérgica do miocárdio. Bloqueadores beta/alfa-adrenérgico, bloqueadores dos canais de cálcio e a cardioversão podem ser utilizados.

### **convulsões**

Convulsões de curta duração e únicas devem ser tratadas com diazepam intravenoso. Em caso de repetições, o paciente deve ser hidantalizado. A hipoglicemia e a hipertermia devem ser descartadas/diagnosticadas rapidamente. Convulsões focais em pacientes sem antecedentes convulsivos requerem investigação tomográfica, a fim de descartar hemorragias intracerebrais. Para convulsões persistentes com hipertermia, o coma anestésico e a intubação são medidas de escolha.

### **rabdomiólise e IRA**

Os níveis séricos de creatinina-quinase e mioglobulina urinária devem ser controlados. É importante descartar um aumento das enzimas por motivo de IAM. O tratamento com diuréticos (furosemida, manitol), alcalinização da urina e hidratação diminui a precipitação das nioglobulinas e previne a falência renal.

Um terço dos pacientes com rabdomiólise evoluem para falência renal. A hemodiálise ajuda a revertê-la. Alguns estudos mostram que a dopamina ( $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ) e furosemida (60mg 3 vezes ao dia) parecem diminuir a resistência vascular renal e ajuda a reduzir o número de sessão de diálise.

### **hipertermia**

O paciente com hipertermia severa deverá receber diazepam 10mg e tiamina 100mg, ambos EV, além de medidas de resfriamento, como bolsas de gelo. A glicemia deve ser obtida imediatamente e repostada se necessário. Pacientes não-responsivos ao diazepam devem receber supositório retal de acetaminofen 200mg. O uso de dantrolene e bromocriptina para casos graves é controverso.

### **ingestão acidental ou ruptura de invólucros de cocaína**

A ingestão de cocaína frente à flagrantes policiais ou a ruptura de invólucros de cocaína para fins de narcotráfico dentro da luz intestinal pode levar à overdose. Nesses casos, o paciente deve receber carvão ativado, se ainda estiver assintomático. A retirada endoscópica pode romper-los e o uso de óleos minerais pode dissolver invólucros de borracha. A retirada cirúrgica pode ser indicada em casos de grandes quantidades de invólucros ingeridos. Em caso de overdose, ficam contraindicados

vasodilatadores como o verapamil e a nifedipina, por ação vasodilatadora entérica, aumentando a absorção da cocaína pelo organismo.

### **cuidados especiais com algumas medicações**

<b>medicação</b>	<b>prováveis efeitos adversos</b>
➤ betabloqueadores (labetalol)	vasoconstricção coronariana
➤ haloperidol	hiperreflexia
➤ lidocaína, procainamida, quinidina	convulsões e arritmias
➤ nifedipina (nas intoxicações VO)	aumento da absorção GI
➤ óleos minerais	dissolvem invóluc. de borracha
➤ dantrolene (temp.>108F)	insuficiência cardíaca
➤ bromocriptina (temp.>108F)	vasoconstricção coronariana
➤ aspirina (na taquicardia)	aumento da tiroxina

### **Síndrome de abstinência**

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.<sup>24"</sup> 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.

#### **mecanismo de ação**

A síndrome de abstinência envolve estruturas anatômicas e vias neuronais diferentes da gratificação. O *locus coeruleus* e o sistema noradrenérgico são os protagonistas<sup>7</sup> 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 cérebro<sup>7</sup>. 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 colaterais<sup>7</sup>. 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  $\mu$  e leva o locus coeruleus a um estado de hiperexcitabilidade<sup>7</sup>. 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  $\alpha_2$ -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 normais<sup>7</sup>.

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 outras<sup>7</sup>. 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 Kleber<sup>25</sup>, 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 diferentes<sup>26</sup>: 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 assunto<sup>27</sup>.

### 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 presente<sup>28</sup>. A cocaína e a anfetamina são as substâncias conhecidas com maior capacidade de reforçar novas experiências de uso<sup>14,28</sup>. 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 horas<sup>14</sup>.

Dois fatores têm papel importante no aparecimento e intensidade do craving: as respostas condicionadas a estímulos ambientais e o humor<sup>3</sup>. 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<sup>3</sup>. Indivíduos fora de seus ambientes de convívio sentem menos vontade de consumir cocaína do que os residindo em localidades habituais de uso<sup>3</sup>. Pacientes internados não apresentam o padrão trifásico da síndrome de abstinência e o craving, além de suportável, é menos recorrente.

Estudos<sup>3</sup> 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 eutímico<sup>3</sup>.

Há alguma relação entre o craving e a recaída? O'Brien<sup>7</sup>, 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*<sup>3</sup>. Berger e col. (1996)<sup>29</sup> 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 substância<sup>7</sup>. 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 casos<sup>7</sup>. 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 presentes<sup>7</sup>. 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.

### **outras complicações**

Alguns estudos relatam a ocorrência de IAM em pacientes sem problemas coronarianos durante períodos de abstinência. Usuários de cocaína desenvolvem isquemias miocárdicas silenciosas nas primeiras semanas de abstinência. O vasoespasmó coronariano decorrente da abstinência parece ser o principal fator causal desses fenômenos. Decorre da depleção dopaminérgica ou aumento da sensibilidade à estimulação alfa-adrenérgica parecem .

Episódios distônicos sem uma explicação neurobiológica plausíveis estão descritos na literatura.

### **tratamento**

Não há uma abordagem terapêutica que suprima os sintomas de abstinência como um todo. O alívio de sintomas focais importantes, como a

inquietação, a insônia e outros sintomas na linha ansiosa e depressiva podem ajudar o paciente. O craving tem recebido deversas abordagens medicamentosas, com melhora em alguns casos. Os pacientes que procuram o pronto socorro com queixa de abstinência normalmente estão interessados em absterem-se do uso, mas esbarram nos sintomas de desconforto e fissura das primeiras semanas. Pode-se-lhe propor um acompanhamento ambulatorial ou mesmo uma internação em ambiente protegido.