

Álcool e drogas na Clínica Médica

Ronaldo Laranjeira
John Dunn
Marcelo Ribeiro de Araújo

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

Introdução

As complicações relacionadas ao uso de álcool e drogas nas salas de emergências são um fato corrente na atualidade. A difusão, a diversificação e disponibilidade de substâncias psicoativas colocam o médico de plantão frente a quadros clínicos diversos e idiossincráticos, ora isolados, ora combinados, minimizados, exacerbados ou mascarados por outras situações (p.e. uso combinado de substâncias, doenças prévias ou injúrias decorrentes do uso)¹³.

O usuário de substâncias capazes de alterar os estados da mente está vulnerável a processos infecciosos, alterações metabólicas e acidentes, que por vezes mostram-se mais emergenciais do que a intoxicação ou a síndrome de abstinência *per se*. Por vezes combina substâncias de ação central semelhantes ou antagônicas, pode estar comprometido nutricionalmente ou susceptível a acidentes e a ambientes violentos. As intoxicações podem servir a propósitos suicidas ou funcionarem como 'antídotos' para indivíduos sofrendo de alguma patologia psiquiátrica.

É objetivo desse capítulo apresentar as principais complicações relacionadas às substâncias psicoativas mais comuns em nosso meio, seu quadro clínico, considerações sobre diagnósticos diferenciais e concomitantes, bem como as abordagens terapêuticas mais eficazes no tratamento dessas.

Álcool

O álcool é a substância psicoativa mais utilizada em nossa sociedade. Tem ampla aceitação cultural, diversas apresentações, modos de consumo e fácil acesso ao usuário. Apresenta por isso, maior número de complicações

relacionadas ao uso continuado e/ou abusivo (**Tabela 1**) ou à interrupção desse em usuários crônicos (síndrome de abstinência).

Intoxicação aguda

A intoxicação aguda, de maneira geral, caracteriza-se pela ingestão de uma ou mais substâncias em quantidades suficientes para interferir nos sistemas de suporte do organismo¹³. Seus estágios variam de uma embriaguez leve à anestesia, coma, depressão respiratória e, raramente, morte. A intoxicação aguda provoca alterações variáveis e idiossincráticas do comportamento e do afeto, tais como excitação e alegria, impulsividade, irritabilidade, agressividade, depressão e ideação suicida. Cognitivamente ocorrem lentificação do pensamento, prejuízo da concentração, raciocínio, atenção e julgamento. Há maior susceptibilidade para acidentes automobilísticos, agressões físicas, suicídios e homicídios e outros acidentes. Alterações psicomotoras incluem fala pastosa, prejuízo no desempenho motor e ataxia^{5,10,13}.

A **Tabela 2** apresenta os níveis plasmáticos de álcool (mg%) e as alterações fenomenológicas relacionadas^{5,10}. A velocidade da ingestão, ingestão prévia de alimentos, fatores ambientais e o desenvolvimento de tolerância aos efeitos do álcool interferem nessa relação¹³. O nível plasmático de álcool legalmente permitido para a condução de veículos deve ser inferior a 0,06mg%.

Tratamento

A maioria dos casos de intoxicação aguda pelo álcool não levam o indivíduo ao pronto socorro. Costumam chegar para atendimento médico de

urgência, intoxicações pronunciadas, com alterações do comportamento (p.e. agitação, quadros ansiosos e/ou depressivos, tentativa de suicídio, auto/heteroagressividade), sedação e/ou confusão mental, ou associadas a sinais e sintomas clínicos maiores (p.e. letargia, vômitos, perda da consciência...)⁵. A intoxicação aguda é passageira (o organismo metaboliza cerca de 0,015mg% de álcool/hora¹⁰, ou cerca de uma unidade de álcool (10gr)/hora (Uma unidade equivale a um copo de cerveja ou um copo de vinho). Na maioria dos casos é necessário apenas assegurar a interrupção da ingestão de álcool pelo indivíduo e proporcionar-lhe um ambiente seguro e livre de estímulos, onde possa passar algumas horas. Diálogos objetivos e esclarecedores, voltados para a realidade, situam e acalmam o indivíduo. Casos extremamente graves podem ser tratados com hemodiálise¹⁰.

Um exame físico cuidadoso deve ser feito logo na entrada, a fim de detectar sinais de complicações (p.e. aspiração brônquica, crises hipertensivas, TCEs, ...) e sinais de cronicidade ou comorbidades (hepatomegalia, desnutrição, infecções,...). Caso seja possível, obtenha a história de uso do álcool e outras drogas (pregressa e atual), patologias crônicas (clínicas e psiquiátricas) e medicamentos em uso e queixas presentes do paciente. Pacientes comatosos requerem abordagem de emergência (**quadro 1**)¹³.

O exame de ponta-de-dedo informa prontamente a glicemia do usuário. Em casos de reposição de glicose, deve receber 1 ampola de tiamina 100mg trinta minutos antes, desde que os níveis glicêmicos não estejam críticos e ameaçadores à vida do doente. As células nervosas utilizam a tiamina na metabolização da glicose. A ausência dessa, entre usuários crônicos, pode desencadear a encefalopatia de Wernicke (vide síndrome de Wernicke-

Korsakoff)^{5,10,13}. Indivíduos com história nutricional adequada, tendo feito um uso abusivo e isolado de álcool, não necessitam de administração prévia de tiamina.

Algumas substâncias como o naloxone, a zimelidina, o lítio foram testadas com pouco sucesso na tentativa de antagonizar os efeitos físicos e cognitivos da intoxicação pelo álcool. O flumazenil parece agir nos casos de comatose, além de produzir melhora sensível na ataxia e na ansiedade¹⁰.

Transtornos amnésico-alcoólicos (blackouts)

Os *blackouts*¹⁰ são episódios transitórios e lacunares de amnésia retrógrada para fatos e comportamentos ocorridos durante graus variados de intoxicação alcoólica. Podem ocorrer em associação com o beber excessivo, em pessoas dependentes ou não, embora acredita-se que apareça nas fases tardias da dependência. Não há uma explicação causal de consenso. Teorias atuais acreditam que haja uma relação entre a diminuição da serotonina e a desregulação dos neurorreceptores excitatórios na gênese dos *blackouts*.

Intoxicação alcoólica idiossincrática (intoxicação patológica)

A intoxicação patológica é caracterizada por um comportamento destrutivo, impulsivo, desorganizado, sem um foco ou objeto específico, desencadeado pelo uso de pequenas doses de álcool^{5,10}. É normalmente seguida de exaustão e amnésia lacunar para o episódio. Tal diagnóstico é raro e deve ser estabelecido de forma criteriosa¹³. O álcool pode desencadear comportamentos agressivos, mas na maioria dos casos há concordância com níveis sanguíneos elevados (intoxicação aguda). Pode haver dificuldade em diferenciá-lo de outras patologias como a epilepsia, o *delirium tremens*, o

distúrbio do comportamento após traumatismo craniano e os quadros dissociativos¹⁰.

Quando o diagnóstico é provável deve-se investigar um foco epilético (especialmente a epilepsia de lobo temporal), síndromes mentais orgânicas, bem como transtornos de personalidade anti-social e histriônica. A tomografia computadorizada (TC) de crânio e o eletroencefalograma (EEG) fazem parte da investigação^{5,10,13}.

Tratamento

Não há tratamento específico para a intoxicação patológica¹³. Na fase aguda é necessário conter o comportamento agressivo do paciente, através de métodos sedativos e de contenção. O haloperidol 5mg IM é utilizado para sedação, podendo repeti-lo em 1 hora se necessário. Todo o paciente deve ser orientado a evitar o uso de álcool ou pelo menos evita-lo quando está cansado, com fome ou sob estresse. Tratamentos específicos devem ser instituídos na vigência de um foco epilético ou síndrome mental orgânica.

Síndrome de abstinência do álcool

A síndrome de abstinência do álcool inicia-se num intervalo de horas após a diminuição ou parada do consumo de álcool, secundária à queda de seus níveis plasmáticos^{5,10,13}. O tempo e a intensidade do uso são diretamente proporcionais à gravidade do quadro. Tem curso flutuante e autolimitado.

A síndrome de abstinência do álcool evolui de maneira ordenada, progressiva e aparente^{5,10,13}: o estágio inicial não-complicado, marcadamente autonômico e disfórico, pode associar-se a episódios convulsivos tônico-clônicos generalizados, evoluir para um quadro confusional (*delirium tremens*),

ou ambos. Sinais e sintomas de abstinência podem ser mascarados pelo uso concomitante de medicamentos (p.e. β -bloqueadores). Patologias de base (p.e. HAS) ou complicações concomitantes (p.e. hipoglicemia) são capazes de exacerbar ou provocar quadros confusionais semelhantes¹³.

Síndrome de abstinência não-complicada

O sintoma de abstinência mais comum é o *tremor*^{5,10,13}, acompanhado de *irritabilidade*, *náuseas* e *vômitos*. Aparecem algumas horas após a diminuição ou parada da ingestão e são normalmente observados no período da manhã. Os tremores tem magnitude variável. Algumas pessoas referem apenas tremores internos³. Pioram frente à atividade motora e ao estresse emocional, bem como à extensão dos membros superiores e protusão da língua. Outros sintomas que acompanham os tremores estão relacionados à hiperatividade autonômica, tais como taquicardia, aumento da pressão arterial, sudorese, hipotensão ortostática e febre (< 38^o).

Aproximadamente 90% dos casos não evoluem para além de um quadro efêmero, brando e marcado por tremores, insônia, agitação e inquietação psicomotora, com auto-resolução entre 5 a 7 dias, ou menos¹³.

Apenas uma pequena parte dos usuários ingere quantidades de álcool por um período de tempo suficientes para desenvolver uma sintomatologia mais intensa e completa, conforme aparece na **Tabela 3**¹³. O quadro clínico é florido e de fácil identificação: tremores grosseiros e generalizados (óbvios nas extremidades e na região perilabial), sudorese profusa, aumentos significativos da pressão arterial, dos batimentos cardíacos e da temperatura. Esse estágio de abstinência é atingido em 48 horas após a última dose de álcool ingerida.

Seu ponto alto é alcançado com o aparecimento de alucinações. Normalmente são auditivas, mas podem ser também visuais. Nessa fase, o indivíduo conserva consigo a crítica necessária para julga-las como inverossímeis, apesar de presentes.

Avaliação diagnóstica

Durante a anamnese e o exame físico, deve-se ter em mente que o indivíduo em abstinência do álcool é um usuário crônico e pode utiliza-lo em detrimento do seu autocuidado. Torna-se, desse modo, suscetível a complicações⁵ tais como a desnutrição (anemia, déficit vitamínico, hipoglicemia) e descompensações hidro-eletrolíticas (desidratação, hipopotassemia, hiponatremia e hipomagnesemia). A ação direta do álcool sobre a medula óssea e/ou o estado nutricional deficitário comprometem sua imunidade, expondo-o a diversos agentes infecciosos. Os aparelhos gastrointestinal, circulatório, respiratório e SNC devem ser cuidadosamente investigados (**Tabela 1**). Alguns exames laboratoriais de rotina devem ser sempre solicitados¹⁰ (**Tabela 4**). Os sinais e sintomas indicam a gravidade e servem de parâmetro na avaliação da eficácia do tratamento escolhido.

Tratamento de suporte

São dois os princípios básicos do tratamento da abstinência alcóolica¹³: aliviar o desconforto e prevenir as complicações diretas (convulsões e *delirium*) e indiretas (gastrites, hepatites, pancreatites, descompensações, TCEs...) causados por essa. Todos os pacientes abstinentes devem receber 100mg de tiamina intramuscular por 3 dias para prevenir complicações neurológicas. Os níveis glicêmicos e os eletrólitos devem ser investigados e corrigidos

prontamente: podem provocar quadros confusionais semelhantes ao *delirium tremens*, convulsões e comprometimento do funcionamento cardíaco. Sempre que a correção de glicose for necessária, a aplicação intramuscular de 100mg tiamina deve precedê-la, uma vez que suas reservas são agudamente depletadas pela administração da glicose e podem precipitar a encefalopatia de Wernicke (**quadro 2**). Outros procedimentos básicos são o aporte hídrico endovenoso e nutricional. A maioria dos abstinentes respondem a esses procedimentos^{5,10,13}.

Tratamento farmacológico

Para aqueles que não respondem aos procedimentos suportivos, o tratamento farmacológico deve ser instituído. O objetivo da farmacoterapia é o controle dos sintomas através de um sedativo com tolerância cruzada com o álcool, aliviando os sintomas e prevenindo complicações. De todos os sedativos disponíveis, os **benzodiazepínicos (BZD)** são os mais seguros e eficazes. Além disso, têm ação anticonvulsivante e preventiva eficaz para o *delirium tremens*^{5,10,13}.

Há diversas opções de BZD e modos de prescrevê-los, de acordo com as necessidades de cada paciente e a experiência do profissional em utilizá-las. BZD de meia-vida longa (diazepam e clordiazepóxido) são os mais indicados, pois protegem o paciente por mais tempo. Naqueles cuja a função hepática encontra-se comprometida (hepatopatas e idosos), é preferível utilizar BZD que passam apenas pela conjugação hepática, como o lorazepam (1 - 4 mg a cada 6-8 horas) e o oxazepam (15 - 60 mg a cada 6-8 horas)^{5,13}. As

equivalências entre as doses dos benzodiazepínicos mais utilizados no tratamento da abstinência estão na **Tabela 15**.

O paciente bem instruído, com quadro de abstinência leve ou moderada, sem complicações associadas e possuidor de bom aporte social, pode ser tratado ambulatorialmente^{13,10}: diazepam 10 - 20mg (ou equivalente) a cada 6 horas. Deve haver visitas diárias para avaliação da resposta e da necessidade de aumentar/diminuir a dose instituída. Após o controle da sintomatologia, retira-se a medicação gradualmente ao longo de uma semana.

O paciente internado^{5,10,13} recebe diazepam 20 mg (ou equivalente) a cada hora até atingir-se uma sedação leve. A dose eficaz obtida é então dividida em 3-4 tomadas diárias e retirada gradualmente ao longo de uma semana. A via oral é sempre a mais indicada. O diazepam e o clordiazepóxido têm absorção intramuscular errática. O mesmo não ocorre com o lorazepam, mas o mercado brasileiro não dispõe de sua apresentação em ampolas. Quando a via endovenosa é a única possível, deve-se evitar a administração no soro fisiológico ou glicosado, pois a estabilidade dos BZD nessas soluções é pobre. A melhor alternativa é a injeção direta e lenta do diazepam (5mg a cada 2 minutos), a fim de evitar o risco de parada respiratória.

A sedação branda alivia parcialmente os sintomas e expõe o paciente ao risco de convulsões e *delirium tremens*. A supersedação aumenta o risco de quedas, diminui o reflexo da tosse e acumula secreção pulmonar e atrasa a reabilitação do paciente. Portanto, a sedação deve ser bem medida a fim de evitar os extremos¹³.

Convulsões relacionadas à abstinência alcóolica

Cerca de 10 a 15% de usuários de álcool apresentam crises convulsivas, tipo grande mal durante seus períodos de abstinência^{10,13}. O consumo do álcool diminui o limiar convulsivo, mas deve ser utilizado por longos períodos para desencadeá-las (sugere-se pelo menos 5 anos de uso contínuo). Em mais de 90% dos casos, ocorrem entre 7 e 38 horas após a última dose, com pico após 24 horas. Metade das tomografias de crânio de pacientes acometidos apresentam algum tipo de lesão estrutural e um terço desses pacientes apresentam sinais neurológicos focais ao exame físico. Um terço desses pacientes evoluem para um quadro de *delirium tremens*. Outras causas de convulsão, tais como hipomagnesemia, hipoglicemia, alcalose respiratória e aumento do sódio intracelular, traumatismo com hemorragia intracraniana e história prévia de epilepsia ou lesão do SNC estão associadas ao desencadeamento de convulsões alcóolicas e devem ser investigadas.

Tratamento

Seu aparecimento indica que os sintomas de abstinência serão graves^{10,13}. O paciente deve ser internado e o tratamento farmacológico com BZD, instituído. Os BDZ aumentam o limiar convulsivo e protegem o paciente de recorrências. Prescreve-se também sulfato de magnésio 1g intramuscular a cada 6 horas por 2 dias. Convulsões múltiplas podem ser tratadas com fenitoína 100mg, 3 vezes ao dia. A convulsão no ato do atendimento pode ser interrompida com a administração endovenosa de uma ampola de diazepam 10mg.

Delirium tremens

O *delirium tremens* caracteriza-se por um quadro confusional agudo, flutuante e autolimitado. Inicia-se cerca de 72 horas após a última dose e dura cerca de 2 a 6 dias^{5,10,13}. Apenas uma pequena parte dos abstinentes evoluem para este estágio. É uma condição de urgência médica, associada a riscos significativos de morbidade e mortalidade, porém, com opções rápidas e eficazes de tratamento.

A sintomatologia habitual, em graus variados de intensidade, caracteriza-se por estado confusional flutuante, com estreitamento do campo vivencial e marcado por desorientação temporo-espacial, prejuízo da memória de fixação (fatos recentes), desagregação do pensamento, alucinações e delírios, que se somam aos sinais e sintomas de abstinência iniciais (tremor, inquietação/agitação psicomotora, insônia, sudorese, febre leve, taquicardia, excitação autonômica pronunciada,...). O afeto é lábil, marcado por estados ansiedade e temor, podendo haver depressão, raiva, euforia ou apatia.

O quadro alucinatório clássico é visual¹⁰: insetos e pequenos animais, mas pode haver também formas táteis, com sensação de insetos e animais caminhando pelo corpo do paciente e formas auditivas, que vão de ruídos e sons primários a vozes de natureza persecutória. Os pacientes com quadros ilusionais tomam objetos por animais (p.e. o equipo do soro é uma serpente) e identificam pessoas erradamente. A reação afetiva à experiência alucinatória é congruente e geralmente marcada por ansiedade intensa (terror) e agitação. Os delírios podem ser sistematizados ou não.

Tratamento

A internação é sempre indicada^{5,10,13}. Os pacientes devem passar pela mesma avaliação diagnóstica e receber o mesmo tratamento suportivo descrito para os casos não-complicados. Devem permanecer em um ambiente desprovido de estímulos e iluminado: o quadro piora com frequência ao entardecer ou em ambientes pouco iluminados, fenômeno conhecido por *sundowning*. Em casos de agitação e confusão extremas faz necessária a contenção mecânica, visando a protegê-lo de auto-agressões.

O tratamento medicamentoso segue o mesmo esquema, porém, quando houver predomínio de sintomas alucinatórios, pode-se administrar haloperidol 5mg por via intramuscular. O haloperidol diminui o limiar convulsivo e por isso deve ser utilizado após pelo menos 20mg de diazepam terem sido administradas. Sedativos com ação anticolinérgica (p.e. prometazina) podem desencadear ou piorar os quadros de delirium.

Cocaína

A cocaína é um alcalóide natural, extraído da planta *Erythroxylon coca*, estimulante do SNC e anestésico local. Foi isolada na virada desse século e largamente utilizada pela medicina até o início dos anos 20, quando foi proibida em vários países da Europa e nos Estados Unidos devido à dependência e aos comportamentos de abuso que causava. Ressurgiu nos anos 80 e é hoje a droga ilícita mais comumente mencionada nas admissões em prontos socorros.

Boa parte dos indivíduos faz uso de cocaína associado a depressores do SNC (álcool, benzodiazepínicos, maconha [no contexto brasileiro] e opióides)¹³, visando a contrabalançar os efeitos simpatomiméticos da droga.

Pode haver dependência de álcool associada, que produz sinais e sintomas de abstinência e/ou delirium, nos dias que seguem à admissão. A cocaína e o crack, vendidos nas ruas, por sua condição ilícita, não têm controle de qualidade, possuem toda a sorte de adulterantes (**tabela 6**) e métodos de refino e alcalinização duvidosos, aumentando ainda mais a vulnerabilidade dos usuários.

Pode provocar sinais e sintomas 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. A intoxicação pela cocaína, devido à alta taxa de prevalência e sua capacidade geradora ou desencadeadora de complicações focais e sistêmicas, deve constar no rol dos diagnósticos diferenciais nas salas de emergência e requer avaliação psiquiátrica e clínica.

Administração e biodisponibilidade

A cocaína pode ser utilizada por qualquer via de administração: oral, intranasal, injetável ou pulmonar^{3,10}. 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 particularidades 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^{3,18}, 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. 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 transportá-la para outras regiões do país ou do globo, devem receber atenção clínica especial visando a prevenir/tratar uma possível overdose.

A via intranasal^{3,618} ou aspirada tem 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^{3,6} era pouco utilizada até o aparecimento do crack (**quadro 3**). A pasta da cocaína, produto intermediário do refino, é obtida após a masseração e tratamento das folhas de coca com ácido sulfúrico, alcali e querosene. É fumada nas regiões produtoras, 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 suas minúsculas partículas (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 é variável: 6-32%.

A cocaína injetável^{3,6} começa a agir no SNC 30 a 45 segundos após a aplicação. A via elimina a etapa de absorção e o efeito de primeira passagem hepática. Desse modo, o aproveitamento da cocaína é de 100%, sendo necessária uma dose 20% menor da ingerida ou aspirada. O efeito euforizante dura cerca de 20 minutos. A **tabela 7** sintetiza o exposto nessa seção.

Mecanismos de ação e adaptação

A cocaína estimula o SNC através do bloqueio da recaptação da dopamina, serotonina e noradrenalina nas sinapses^{1,16,18}. 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, produzindo um quadro de hipervigilância e inquietação, taquicardia e aumento da pressão arterial, dilatação pupilar, sudorese, anorexia, aumento do ritmo intestinal.

A cocaína é capaz de estimular o sistema de gratificação do SNC¹⁸, mediado principalmente através da via dopaminérgica mesolímbico-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^{1,6,18,8}. 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 da 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^{3,6}. 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 cardiotoxíco 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^{3,10}. Os usuários comumente apresentam dores torácicas, tosse, hemoptise, que conseqüentes a, geralmente, atelectasias, pneumomediastino, pneumotórax e hemopneumotórax. Pode haver exacerbação de quadros de

asma, lesões térmicas nas vias aéreas, deterioração da função pulmonar, bronqueolite obliterante, edema pulmonar não-cardiogênico e infiltrado pulmonar.

Quadros respiratórios agudos são altamente prevalentes após 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 endovenosa³ 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, mas o *Streptococcus* e as bactérias gram-negativas também podem estar presentes.

Sistema nervoso central

Acometimentos centrais³ relacionados à cocaína encontrados na literatura são os transtornos dos movimentos (tiques, reações distônicas, coreias), 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 se 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^{3,10}.

Intoxicação aguda e overdose

A maioria dos usuários capazes de controlar os efeitos da cocaína preferem a via nasal e utilizam menos de 250mg (2-3mg/kg) por vez³. 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. Psicicamente 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^{3,10} 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**^{3,8,10}. 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 coronariana³. 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 vasoconstritora. A via nasal induzir espasmos coronarianos com maior frequência 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.

Sistema nervoso central

Com relação ao SNC^{3,8}, 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 consequência 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. No entanto a via inalatória está relacionada a ambas formas.

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**. 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 cocaína³. 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 severa³ 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^{6,8,10}.

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 justifiquem³.

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 socorro¹⁰.

hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Quadros hipertensivos severos e potencialmente letais devem ser tratados prontamente³. A HAS com taquicardia podem ser tratadas com β -bloqueadores (labetolol, esmolol) e nitroglicerina, a fim de garantir a vasodilatação coronariana. O uso isolado de β -bloqueadores, ou de β -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 2-10µg/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 β -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^{3,5,10}.

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 mioglobulinas 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 (3µg/kg/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 overdose³. Nesses casos, o paciente deve receber carvão ativado (**quadro 6**), se ainda estiver assintomático. A retirada endoscópica pode

rompe-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.

Síndrome de abstinência da cocaína

A síndrome de abstinência da cocaína 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.¹⁴

mecanismo de ação

O *locus coeruleus* e o sistema noradrenérgico são os protagonistas da síndrome de abstinência da cocaína⁶. A interrupção do uso crônico libera os receptores e leva o locus coeruleus a um estado de hiperexcitabilidade. A descarga adrenérgica ocasiona os principais sinais e sintomas físicos da síndrome de abstinência. Acredita-se haver uma diminuição dos níveis de dopamina na abstinência, mas também existem estudos demonstrando níveis normais⁶.

Síndrome de abstinência: quadro clínico

Em 1986, Gawin e Kleber¹⁰, 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: 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

Craving e a recaída

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**^{6,18}, um desejo súbito e intenso de utilizar uma substância, a memória de uma euforia estimulante, em contraste com o desprazer presente.

O craving pode estar presente em qualquer momento da abstinência⁶: 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. O estado de humor e os estímulos ambientais são capazes de influenciá-lo.

tratamento

Não há uma abordagem terapêutica que suprima os sintomas de abstinência como um todo^{13,3,10,6}. 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 diversas abordagens medicamentosas, com melhora em alguns casos. Alguns pacientes que procuram o pronto socorro, interessados em interromper o uso, esbarram nos sintomas de desconforto e fissura nas primeiras semanas. Pode-se propor a esses um acompanhamento ambulatorial ou mesmo uma internação em ambiente protegido.

Opióides

O uso de opióides pela humanidade confunde-se com sua própria origem^{3,4,10}. A papoula, conhecida como dormideira, era cultivada nos fundos-de-quintal da Antigüidade e consumida sem restrições por suas famílias. Secções na papoula liberavam um suco leitoso, posteriormente secado, para a obtenção do ópio (*grego* = suco). A analgesia, problemas respiratórios e intestinais, a indução de estados eufóricos e místicos eram algumas de suas muitas indicações. Entre os egípcios era utilizado inclusive na primeira infância, visando a amenizar choros estridentes e agitações.

Apesar do uso difundido, ora profano, ora sagrado, não há relatos médicos de dependência ou abstinência ao ópio entre as diversas culturas do mundo antigo. No século XIX, milhões de chineses tornaram-se dependentes

do ópio, através da entrada sem precedentes da substância naquele país. Nessa época era utilizado na Europa em forma de pílulas ou dissolvido no álcool (*laudanum* ou tintura de ópio). O aparecimento de apresentações injetáveis e a invenção da seringa hipodérmica tornou a dependência e a abstinência dos opióides um dos maiores problemas de saúde da atualidade. O usuário de opióides injetáveis está exposto a diversas complicações clínicas, tais como convulsões, celulites e abscessos, endocardites, hepatites, exposição a doenças sexualmente transmissíveis (DST) e AIDS.

No Brasil os opióides não são populares e o aparecimento de complicações nas salas de emergência, raras. O crescimento da produção de papoulas pelos países andinos nos últimos anos possibilita a chegada da heroína ao mercado brasileiro num futuro próximo¹¹.

Mecanismo de ação e adaptação

Dentre os diversos alcalóides encontrados nas preparações de ópio, estão a morfina (morfeu = deus dos sonhos) e a codeína, denominados **opióides naturais**. Por meio de modificações nas moléculas naturais, obtiveram-se **opióides semi-sintéticos**, como a heroína. Opióides totalmente desenvolvidos em laboratório, como a meperidina, propoxifeno, metadona e fentanil são denominados **opióides sintéticos**^{3,5}.

O organismo é capaz de sintetizar seus próprios opióides, endorfinas e encefalinas (**opióides endógenos**), e possui receptores específicos para esses^{3,10}. As beta-endorfinas, por exemplo, liberadas durante atividades físicas estressantes, aliviam a experiência de desconforto normalmente esperada. Todos os opióides, independente a sua origem, atuam

ligando-se aos receptores opióides das membranas neuronais ou de outras células do corpo.

O número preciso de opióides endógenos e seus receptores, assim como suas funções, não estão totalmente elucidados. Os receptores conhecidos são subdivididos em **mu**, **capa**, **lambda** e **delta** e diferenças importantes entre eles têm sido identificadas (**tabela 8**)^{3,5}.

A ativação dos receptores mu e delta produz sedação e um estado de euforia e bem-estar, responsáveis pelo comportamento de busca continuada da substância (reforço). Os receptores capa são capazes de produzir sedação, mas também um quadro disfórico, inibindo a auto-administração quando estimulado isoladamente. Os receptores mu suprimem a tosse, inibem a peristalse e a diarreia, diminuem o esvaziamento urinário, a frequência respiratória e cardíaca, são hipotensores, ansiolíticos e indutores de um estado de indiferença física e psíquica à dor.

Os receptores opióides possuem antagonistas específicos, naltrexone e naloxone, capazes de reverter a analgesia e a sedação produzidas pela substância, bem como desencadear quadros de abstinência em usuários crônicos¹⁰.

Os opióides são também classificados de acordo com sua afinidade e atividade por um ou mais receptores e pela intensidade e duração de sua ação analgésica³. Alguns dos mais utilizados estão relacionados na **tabela 9**. Os agonistas mu, analgésicos fortes e de ação longa são os mais relacionados com o uso abusivo e à dependência.

O uso continuado leva ao aparecimento da dependência num período curto de tempo^{3,5,10}. A presença maciça e contínua de opióides na fenda

sináptica hipossensibiliza seus receptores e diminui a produção e a liberação de opióides endógenos. Há necessidade de doses crescentes para se obter os efeitos psíquicos esperados (**tolerância**).

A morfina é o protótipo da droga opióide e permanece como escolha nas terapias analgésicas, por suas capacidade de aliviar a dor e a ansiedade antecipatória. Substâncias como a morfina e a heroína induzem a um estado de bem-estar, no qual os indivíduos referem uma sensação de imunidade aos estímulos ambientais ou ao estresse psíquico.

Intoxicação e overdose

O uso de opióides, conforme descrito anteriormente, produz um quadro de analgesia e sedação, sensação de euforia e bem-estar, supressão do reflexo da tosse e depressão respiratória, diminuição da peristalse e da liberação de enzimas digestivas, inibição do reflexo urinário e diminuição da libido. Intoxicações mais graves podem evoluir com sedação excessiva, humor normal, tendendo ao eufórico, miose pronunciada (**tabela 10**)^{3,5,10,13}. Há relatos de casos sugerindo que opióides como a meperidina, o fentanil e a morfina são capazes de alterar o limiar de convulsibilidade³.

A overdose por opióides^{3,5,10,13} é caracterizada por inconsciência, miose pronunciada, bradicardia acentuada, depressão respiratória e coma (**tabela 10**). É uma emergência psiquiátrica e deve receber intervenção imediata. A chegada do paciente ao pronto-socorro em tempo hábil e um manejo clínico garantem um prognóstico satisfatório ao paciente.

tratamento: princípios gerais de manejo

O paciente comatoso deve ser atendido através de uma abordagem adequada^{3,5,10,13} (**quadro 1**). Uma avaliação dos aparelhos respiratório e cardiocirculatório, do grau do coma e sinais de traumatismo devem ser investigados e as medidas de suporte, tomadas. A ocorrência de miose e sinais de injeção EV nos membros superiores são indicativas de coma induzido por opióides. Solicitação de exames laboratoriais: glicemia (ponta de dedo imediata), sódio e potássio, uréia e creatinina, hemograma completo, avaliação da função hepática, gasometria (a critério dos achados clínicos) e testes toxicológicos. O tipo de opióide, a quantidade e a última dose utilizada, além do padrão de uso do paciente (frequência e tempo de uso, poliabuso,...) devem ser obtidos com terceiros.

Usuários crônicos podem apresentar problemas clínicos associados, capazes de gerar ou complicar quadros comatosos³: pneumonias e tuberculose, nefropatias induzidas e alterações do metabolismo adrenal, constipações e fecalomas, distúrbios metabólicos (hiponatremias, hipocalemias, hipoglicemias...) e do equilíbrio ácido-base e traumatismos cranioencefálicos (TCE). Pode haver uso concomitante de outros depressores centrais, tais como álcool e benzodiazepínicos. Usuários de heroína injetável estão susceptíveis a infecções pelo HIV e DST, hepatites, endocardites, celulites, abscessos locais e cerebrais, sepsis, trombozes arteriais e tromboflebitas. Pode haver também neuropatia periférica, mielopatias, instabilidade do humor e alterações menstruais.

tratamento medicamentoso

Intoxicações leves exigem medidas suportivas e observação até a recuperação do estado de vigília e/ou de complicações clínicas. Casos de graves de overdose requerem administração imediata de **naloxone**^{3,5,10,13}.

O naloxone é um antagonista opióide capaz de reverter a analgesia e a sedação induzida por esses. O paciente deve receber 0,4 - 0,8mg de naloxone EV e os sinais de melhora são esperados nos minutos subseqüentes. Opióides mais potentes (p.e. fentanil) ou de longa duração (p.e. metadona) talvez requeiram doses maiores de naloxone, ou mesmo infusão contínua do mesmo. Na falta de resposta à administração de múltiplas doses, outras causas de coma devem ser investigadas. Pode desencadear síndrome de abstinência em usuários crônicos.

Síndrome de abstinência

A síndrome de abstinência clássica dos opióides semelhantes à morfina é hoje conhecida como a síndrome de abstinência dos agonistas mu³. A intensidade do quadro é dependente de fatores individuais, do opióide utilizado, sua dosagem e tempo de uso. É provocada pela descontinuação do uso crônico ou pela administração de antagonistas opióides, tais como o naloxone ou o naltrexone.

A base neurobiológica da síndrome consiste num estado de hiperexcitabilidade do locus coeruleus (LC) (**quadro 4**), levando o sistema noradrenérgico à hiperatividade, com aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina. O LC sofre a ação inibitória dos receptores opióides mu.

Quando os agonistas mu são rapidamente retirados (abstinência) ou bloqueados por antagonistas (naloxone, naltrexone), ocorre o rebote neurofisiológico e os neurônios do LC são colocados em um estado de hiperatividade.

O início dos sinais e sintomas é dependente da meia-vida do opióide utilizado. Um quadro antecipatório, com ansiedade, fissura, medo da falta e comportamento de busca da substância, nas primeiras horas de abstinência, pode anteceder a síndrome. Geralmente, entre 8 a 10 horas após a descontinuação, há sudorese, bocejos e espirros, rinorréia e obstrução nasal, lacrimejamento, midríase, dores abdominais, ansiedade e inquietação. O quadro atinge sua plenitude entre o primeiro e o terceiro dia, com tremores, piloereção, vômitos, diarreia, febre, espasmos musculares, taquicardia e aumento da pressão arterial, piora da ansiedade e inquietação, dores musculares, sensação de frio e irritabilidade (**tabela 11**).

A duração também varia de acordo com a meia-vida: usuários de meperidina experimentam o pico sintomatológico entre 8 a 12 horas após a interrupção do uso e resolução após 4 ou 5 dias, enquanto os de heroína entre 36 a 72 horas e 7 a 15 dias, respectivamente. Uma síndrome de abstinência protraída ou tardia, caracterizada por hipotensão e bradicardia, insônia, anergia, inapetência e fissura continuada, pode suceder a fase aguda da abstinência e permanecer por vários meses.

tratamento

A síndrome de abstinência é autolimitada e tem baixa letalidade, na ausência de problemas clínicos de base associados^{3,5,13}. Medidas suportivas e

medicamentosas são instituídas com o objetivo de proporcionar bem-estar ao paciente e prevenir complicações clínicas.

O tratamento deve ocorrer em um ambiente tranquilo e iluminado, abrangendo as comorbidades detectadas e provendo aporte nutricional ao paciente. O princípio da abordagem específica para a abstinência dos opióides consiste na melhora dos sintomas autonômicos, da fissura, disforia e alterações motoras geradas.

A **clonidina**, um agonista α_2 -adrenérgico, é capaz de inibir a atividade noradrenérgica, causando alívio dos sintomas autonômicos, tais como lacrimejamento, rinorréia, sudorese, diarréia, calafrios e piloereção. O paciente deve receber inicialmente 0,2mg VO a cada quatro horas, num máximo de 1,2mg/dia. A dose estabelecida deve ser mantida por três dias e depois descontinuada: 0,2mg/dia até a suspensão. A associação com um **benzodiazepínico**, melhora as dores musculares, insônia, inquietação e fissura pelos efeitos euforizantes dos opióides, não atingidos pela ação isolada da clonidina. Os níveis pressóricos devem ser monitorados durante o uso da clonidina, principalmente na vigência de comorbidades clínicas.

A metadona, um agonista mu potente e de longa duração, pode ser introduzido para abortar a crise por completo. Inicia-se o tratamento com 10mg e reavaliações a cada 4 horas. Novas doses devem ser administradas se ao menos dois dos critérios da **tabela 12** forem detectados.

Normalmente a dose de metadona necessário não ultrapassa 40mg. A dose estabelecida é administrada no dia seguinte dividida em duas tomadas. A partir de então reduzem-se 5mg diárias até a suspensão total. Pacientes

seriamente dependentes devem ser mantidos em tratamentos de manutenção de metadona por um tempo mais prolongado.

Maconha

A maconha é uma substância derivada da planta *Cannabis sativa*, cultivada em diversas partes do mundo. Uma resina espessa, secretada em abundância pelas formas femininas planta, recobre seus brotos e folhas e contém os princípios psicoativos da maconha. A canábis contém mais de 60 componentes canabinóides, mas o constituinte ativo primário é o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC)^{3,10,17}. A potência da maconha depende das condições em que a planta cresceu, de suas características genéticas e das diferentes partes da planta que foram combinadas (as flores contém a maior concentração, que diminui a medida que se passa para as folhas superiores e inferiores, caule e sementes).

O uso da maconha é bem difundido em diversos países do mundo, inclusive no Brasil. A procura por salas de emergências decorrente de problemas relacionados ao uso da substância é rara. Transtornos ansiosos agudos desencadeados pela droga são os mais comuns. Quadros psicóticos agudos também podem aparecer.

Apresentações e vias de administração

A forma mais comum em nosso meio é o "fumo", combinação de brotos, folhas, caules e sementes da canábis, fumados em cigarros de fabricação caseira. A concentração de THC nos brotos é variável: 0,5 - 8%¹⁷. Cultivos especiais, porém, são capazes de elevar as concentrações habituais: a

sinsemilla são brotos femininos da canábis não-polinizados e por isso detentores de concentrações elevadas de THC (7 a 14%). O cultivo hidropônico em lugares fechados é capaz de produzir folhas com concentrações entre 17 a 20%, como a "skank" (maconha holandesa). O haxixe é uma resina de folhas secas e brotos comprimidos. A concentração de THC pode chegar a 20%. O óleo extraído do haxixe através de um solvente orgânico, filtrado e concentrado pode atingir concentrações de até 70%.

Apesar da utilização ser possível por qualquer via, a maconha é preferencialmente fumada na forma de cigarros ("baseados") ou colocadas em cachimbos ou narquilés. O efeito imediato permite ao usuário controlar melhor a intensidade dos efeitos desejados. A biodisponibilidade varia de 5 - 24% do conteúdo fumado. Podem ser preparados com alimentos e ingeridos. Os bolos de maconha ou *crazy cakes* são os mais comuns em nosso meio. Na Índia, um método popular de ingestão oral é um chá das folhas e caules da canábis conhecido por *bhang*. Os efeitos por via oral não são imediatos, mas o quadro é mais intenso e duradouro, devido ao aumento da biodisponibilidade da substância. A via endovenosa é inefetiva para a administração do THC (exceto para os preparados experimentais em laboratório). Há alguns relatos de injeção venosa de extratos aquosos de canábis, mas a alta lipossolubilidade do THC deixa esses extratos pobres ou mesmo inócuos do princípio ativo.

Mecanismo de ação

A ação da maconha era entendida como decorrente apenas da sua solubilização inespecífica em membranas celulares, instabilizando-as. A descoberta de receptores e canabinóides^{3,10,17} endógenos no SNC deram a

maconha uma distinção especial dentro das substâncias psicoativas. O THC e outros canabinóides agem através de receptores específicos no SNC e na periferia, embora nem todos os efeitos sejam receptor-mediados.

Os canabinóides endógenos são conhecidos por *anandamidas* (sânscrito = felicidade, prazer, êxtase). Em comparação com o THC, são de 4 a 20 vezes menos potentes e de duração mais curta. O chocolate também possui substâncias relacionadas às anandamidas, capazes de interagirem com o sistema canabinóide, provável causa da vontade de consumi-los.

Os receptores canabinóides distribuem-se pelo córtex, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, complexo amidalóide giro do cíngulo anterior e gânglios da base, principalmente da substância nigra pós-reticulada e globo pálido. A **tabela 13** sintetiza as principais funções das áreas anatômicas reguladas por esses receptores¹⁷.

A presença do THC no SNC hiperestimula o funcionamento do sistema canabinóide desencadeando alterações cognitivas (afrouxamento das associações, fragmentação do pensamento, confusão, alterações na memória de fixação), prejuízos da atenção, alterações do humor, exacerbação do apetite e incoordenação motora, em vários graus¹⁷.

A maconha tem efeitos brandos sobre o aparelho cardiorrespiratório e seus efeitos euforizantes não são mediados pelo sistema de gratificação dopaminérgico, como ocorre com a cocaína e heroína.

Metabolização e eliminação

A ação da substância é de aproximadamente 2 a 4 horas, dependendo da qualidade e da quantidade de substância utilizada. Entretanto as alterações comportamentais e psicomotoras podem durar umas horas a

mais¹⁰. Um cigarro de maconha ("baseado") contém de 2,5 a 150mg de THC¹⁷. Normalmente, uma pequena quantidade de THC (2-3mg) é suficiente para desencadear um estado de bem-estar e euforia num usuário. Estudos têm padronizado em baixa, média e alta, dosagens de 10, 20 e 25mg de THC, respectivamente. A meia-vida do THC é de 19-27 horas em usuários recentes e de 50-57 horas em crônicos.

Efeitos do uso agudo

A utilização da maconha leva a um quadro de euforia leve e relaxamento, alterações da percepção temporal e da representação e intensificação das experiências sensoriais comuns (**tabela 14**)^{3,5,10,13,17}. São sintomas de bem-estar, reforçadores do uso continuado, principal motivo pelo qual é procurada recreacionalmente.

Há alterações cognitivas, como hipersensibilidade sensorial e social, afrouxamento das associações e ilusões/alucinações transitórias, e alterações motoras, com prejuízos na coordenação dos movimentos, além de alguns sintomas somáticos (xerostomia, taquicardia branda e aumento do apetite e da libido).

Intoxicação aguda e complicações psiquiátricas

A toxicidade aguda da maconha é extremamente baixa e não existe caso de morte por intoxicação confirmado na literatura³. Complicações agudas tampouco são relatadas com frequência. Sintomas desagradáveis que acompanham o uso, tais como **ansiedade e bad trips**, muitas vezes com **sintomas de pânico, medo extremamente intenso e disforia**, além de **reações depressivas**, podem acompanhar o uso. Sintomas paranóides

transitórios também são possíveis^{5,10,13}. A experiência subjetiva envolve a expectativa prévia da experiência e a idiossincrasias do usuário, assim como as condições ambientais durante o uso^{3,10}. A ingestão acidental, sem o conhecimento do indivíduo, pode contribuir para a exacerbação dos sintomas⁵.

Quadros psicóticos agudos têm sido descritos tanto em usuários crônicos, como em principiantes^{3,5,10,13,17}. Sinais e sintomas freqüentes são a inquietação psicomotora, insônia, fuga de idéias, alterações leves do pensamento. Pode haver, no entanto, presença de sintomas de primeira ordem de Schneider, bem como o desencadeamento de quadros de evolução crônica. Os indivíduos acometidos normalmente apresentam predisposição pessoal ou familiar. O prognóstico pode variar de um quadro agudo, responsivo ao tratamento medicamento, até quadros refratários de mal prognóstico.

tratamento

Normalmente, a intoxicação aguda pela maconha não leva à uma atenção profissional. O reassuramento psicológico e a orientação na realidade por familiares e amigos é suficiente. Os **benzodiazepínicos** (p.e. diazepam 10mg VO, repetindo se necessário) podem ser úteis nos quadros ansiosos agudos, assim como nos psicóticos, associados a algum **neuroléptico** (p.e. haloperidol 5mg VO ou IM, em caso de alterações psicomotoras importantes)^{3,5,10,13}.

Benzodiazepínicos (BZD)

O primeiro BZD (clordiazepóxido) foi sintetizado no final dos anos 50. O tratamento medicamentoso dos transtornos ansiosos e distúrbios do sono, até então, valia-se de drogas de ação cumulativa e tóxica ou capazes de induzir graus intensos de tolerância e abstinência. Eram elas os brometos (anos 30) e os barbitúricos e o meprobamato (início dos anos 50)^{7,15}.

Novos BZD foram sintetizados, novas indicações e problemas foram detectados desde a comercialização do clordiazepóxido: o tranquilizante seguro dos anos 60 e 70, mostrou-se também capaz de induzir tolerância, sintomas de abstinência e algum potencial de letalidade.

Utilizada em larga escala na maioria dos países, tem indicações precisas e validade comprovada na prática clínica. Seus usuários costumam procurar as salas de emergência em busca de receitas, referindo sintomas de abstinência, ou em situações de abuso, algumas vezes com intenções suicidas. Sua popularidade, faz dos quadros relacionados aos BZD um diagnóstico diferencial importante a ser considerado pelo clínico no cotidiano dos pronto socorros.

Mecanismo de ação

Os BZD possuem receptores específicos no sistema nervoso central (SNC), ligados a receptores gabaérgicos tipo A (GABA-A)^{3,5,10,13,16}, com os quais regula a abertura e o fechamento dos canais de íon cloreto, responsáveis pela propagação dos estímulos para os neurônios pós-sinápticos. A ação dos BZD e do GABA inibe diversos sistemas de neurotransmissão, funcionando como um depressor do SNC. O flumazenil é um antagonista dos BZD, capaz

de bloquear seus receptores, bem como a ação do GABA e seus agonistas. Pode ser utilizado em pacientes comatosos onde há suspeita de intoxicação aguda por BZD.

Biodisponibilidade e distribuição

O BZD são altamente lipossolúveis⁷, o que lhes permite uma absorção completa e penetração rápida no SNC, após a ingestão oral. A lipossolubilidade é variável entre os BZD: o midazolam e o lorazepam possuem boa hidrossolubilidade e são agentes seguros para a administração intramuscular. O diazepam e o clordiazepóxido, altamente lipossolúveis, têm distribuição errática quando administrados por essa via.

Boa parte da droga ingerida é seqüestrada da circulação e distribuída nas membranas lipídicas do organismo. O índice de ligação protéica no plasma é igualmente alta. Isso inviabiliza o uso da hemodiálise em casos graves de overdose. Apenas a droga livre no plasma é farmacologicamente ativa.

Metabolização e meia-vida

As vias de metabolização e a meia-vida são aspectos importantes tanto para escolha terapêutica de um BZD, quanto para o manejo de intercorrências como as intoxicações e a abstinência. Os BZD têm metabolização hepática^{13,7,10}. O clordiazepóxido passa por cinco etapas metabólicas: desalquilação, oxidação, redução, hidroxilação e conjugação (**Quadro 5**)⁷. O lorazepam e o oxazepam possuem hidróxilas livres e podem ser conjugados diretamente, demandando um trabalho hepático irrisório. São indicados para pacientes idosos e hepatopatas, cujas as funções hepáticas estão habitualmente debilitadas. Os BDZ são classificados, de acordo com sua meia-

vida plasmática, como sendo de ação muito curta, curta, intermediária e longa. Apesar dessa divisão, sabe-se hoje que o grau de afinidade da substância pelo receptor BDZ também interfere na duração da ação. A **tabela 15** apresenta a dose-equivalência dos principais BDZ, bem como os principais parâmetros terapêuticos dessa classe.

Intoxicação aguda

Qualquer usuário de BDZ pode apresentar sintomas de sedação ou piora das funções cognitivas (memória, atenção), que o torna vulnerável a acidentes automobilísticos, no manuseio de máquinas, dentre outros. Por isso a introdução ou aumento da dose dos BDZ devem ser sempre precedidos de orientação para o paciente^{3,5,10,13}.

As intoxicações agudas por BDZ são encontradas com alguma frequência nas salas de emergência. A sedação é o achado mais comum, mas pode haver casos de desinibição comportamental, com agressividade e hostilidade. Tal efeito é mais comum quando o BDZ é combinado com o álcool, mas pode aparecer em pacientes idosos ou com lesões prévias no SNC^{7,10}.

Os BDZ são agentes seguros, sendo necessárias doses maciças para atingir níveis tóxicos letais. Um estudo canadense de 1976⁷, abrangendo uma comunidade de 79,2 milhões de habitantes, observou 1239 casos de mortes relacionadas ao diazepam por estudos toxicológicos. Dessas, 375 mortes ocorreram por outras causas e 972 em combinação com outras drogas. Apenas duas mortes foram causadas pelo abuso exclusivo do diazepam (Finkle et. col., 1980). Alguns sinais e sintomas comumente encontrados são listados na **tabela 16**.

Tratamento

A abordagem dos pacientes intoxicados por BDZ dependerá do grau de sedação^{5,10,13}. Pacientes com sedação leve, decorrente da ingestão de poucos comprimidos, há muitas horas e sem complicações respiratórias, requerem apenas observação até a melhora clínica do quadro. Pacientes com sedação importante, com ingestão inferior à 6 horas devem receber lavagem gástrica e carvão ativado (**Quadro 6**).

A insuficiência respiratória é sempre a primeira preocupação. As intoxicações graves, seguidas por comatose e insuficiência respiratória, devem receber tratamento de emergência (**Quadro 1**).

O flumazenil, antagonista dos BDZ, a partir do bloqueio de seus receptores, é capaz de reverter a sedação benzodiazepínica por alguns minutos. Pode ser utilizado quando um diagnóstico diferencial faz-se necessário (**Quadro 1**).

O paciente deve permanecer em observação até a melhora do quadro de intoxicação, o que dependerá da dose ingerida e da meia-vida da substância utilizada. Quadros de agitação, euforia, inquietação e confusão mental devem ser tratados com neurolépticos pela via intramuscular (p.e. haloperidol 5mg, repetindo a dose uma hora depois se necessário)^{5,10,13}.

Síndrome de abstinência

A dependência física reflete um estado de neuroadaptação central a uma determinada substância^{13,3,5,7,10}. A dose e o período necessários para o estabelecimento da dependência são idiossincráticos. Os BDZ de alta potência e meia-vida curtas, como o alprazolam, são os de maior potencial. Já o

diazepam e o clordiazepóxido, com meia-vida intermediária e baixa potência, necessitam de um período maior de uso para o aparecimento da dependência. Alguns períodos de uso relacionados à dependência de BDZ estão na **tabela 17**. A síndrome de abstinência é um fenômeno indicativo de dependência física. Usuários de BDZ, por períodos consideráveis, que interrompem ou diminuem o uso abruptamente, estão suscetíveis ao aparecimento de sinais e sintomas de abstinência.

A síndrome de abstinência de BDZ pode ser dividida em dois tipos principais^{5,10}: dependência terapêutica (ou de baixas doses) e de abuso (ou de altas doses). Na primeira, doses terapêuticas administradas por um período prolongado de tempo, são capazes de induzir sintomas de abstinência, após a interrupção repentina do uso. Na segunda, a quantidade de substância consumida é o fator principal na gênese da síndrome.

A meia-vida e a potência dos BDZ também são fatores contribuintes e relevantes^{3,5,7,10}: quanto menor a meia-vida e maior a potência do BDZ, menor é o tempo de uso necessário para o desenvolvimento da síndrome, mais precoce é o início e a intensidade do quadro de abstinência, após a interrupção do uso, e menor é período necessário para o desaparecimento dos sintomas (**Tabela 18**).

Os principais sinais e sintomas estão listados na **tabela 19**^{3,5,13}. Os BDZ intermediários (p.e. diazepam, clordiazepóxido e clonazepam), os mais comuns na prática clínica, produzem geralmente ligera ansiedade, insônia, tontura e anorexia, semelhantes a um quadro ansioso recidivante. Há predomínio de sintomas psíquicos. Os BDZ de meia-vida curta (p.e. alprazolam), por sua vez, são capazes de induzir quadros severos, com convulsões e delirium.

Tratamento

Consiste na reintrodução da dose habitual utilizada pelo paciente, com retirada gradual posteriormente. Há alívio imediato dos sintomas e proteção contra o ressurgimento da abstinência e suas complicações. O tempo de uso, a dose consumida diariamente e a potência do BDZ influenciam a velocidade da retirada^{3,5,10,13}. Há diversas formas de redução: normalmente, reduz-se 25% da dose diária a cada 5-6 dias até a suspensão completa. Sinais de desconforto durante a retirada podem ser contornados retornando à dose anterior e mantendo-a por mais alguns dias, retomando a retirada com doses menores.

Os BDZ de meia-vida curta, especialmente o alprazolam, são capazes de produzir sintomas de abstinência mais pronunciados e apresentam maior risco de convulsões. A substituição desses por outro BDZ de meia-vida mais longa (p.e. diazepam ou clordiazepóxido) facilita a retirada e previne complicações. Deve-se fazer a conversão pela dose-equivalência (**tabela 15**) e reduzir gradualmente a dose de diazepam ou psicosedin obtidas, conforme explicado no início.

Barbitúricos

Os barbitúricos eram o tratamento medicamentoso de escolha para os transtornos ansiosos e agitações, até meados da década de 50^{7,10,15}. Possuíam margem de letalidade pequena, alto potencial de dependência, com tolerância e síndrome de abstinência, e uma ação depressora central

inespecífica, comprometendo funções indesejáveis para o bom desempenho do indivíduo no dia-a-dia. A chegada dos benzodiazepínicos, detentores de uma margem administração segura e dependência mais branda, praticamente extinguiu o uso dos barbitúricos para esse propósito.

Atualmente, têm indicações precisas na anestesia e como anticonvulsivantes. O fenobarbital (Gardenal) é o mais difundido dos barbitúricos, utilizado para o tratamento da epilepsia. Os barbitúricos não são uma droga abuso popular em nosso meio e para aqueles que os utilizam diariamente a aquisição do medicamento é fácil e se dá por meios legais. Desse modo, são raras as complicações ligadas à substância que chegam à atenção médica de urgência. A tentativa de suicídio por ingestão da droga talvez seja uma das causas mais comuns de complicações relativas aos barbitúricos.

Mecanismo de ação

Os barbitúricos inibem reversivelmente os tecidos excitáveis do SNC, através da potencialização dos efeitos do ácido gama-aminobutírico (GABA)^{13,5,7,15,16}. Ao contrário dos benzodiazepínicos, os barbitúricos não possuem receptores próprios: ligam-se aos canais de cloro (ao próximo a esses) do complexo GABA_A/BDZ, aumentando seu tempo de abertura. O resultado é a depressão global do SNC, em níveis variados, dependendo da dose e do barbitúrico utilizado.

Meia-vida

A meia-vida dos barbitúricos determina suas indicações terapêuticas³. Aqueles com meia-vida muito curta são utilizados em pré-anestésias ou

anestésias (p.e. hexobarbital). Os de meia-vida intermediária, na indução ou manutenção do sono (p.e. pentobarbital), enquanto que os de meia-vida longa, são utilizados para o manejo da agitação e ansiedade. É o caso de fenobarbital, que nos dias de hoje tem utilização praticamente restrita ao tratamento da epilepsia.

Algumas substâncias podem alterar a meia-vida dos barbitúricos, contribuindo para uma possível intoxicação/abstinência^{2,15}: a acetazolamina, cloranfenicol, furosemida, metilfenidato, e ácido valpróico, inibem a atividade hepática e aumentam as concentrações séricas de fenobarbital. Outras como os antiácidos, dicoumarol, ácido fólico e a piridoxina, através do bloqueio da absorção ou da indução hepática, diminuem os níveis de concentração sérica do fenobarbital.

Intoxicação aguda e overdose

A depressão cerebral generalizada provocada pelos barbitúricos, prejudicam a concentração, diminuem os reflexos, provocam sonolência e uma sensação de relaxamento. Com doses maiores surgem dificuldades de marcha e fala pastosa. Em doses tóxicas, incoordenação motora, sonolência acentuada podendo chegar ao coma e morte por depressão respiratória³.

tratamento

A falência respiratória é a maior causa de morte imediata à intoxicação³. As vias aéreas devem ser avaliadas e a conduta adequada, tomada (do simples aporte de oxigênio à ventilação assistida). Há relato de tromboembolismo pulmonar subsequente à intoxicação, tratada com sucesso com anticoagulantes.

A hipotensão deve ser tratada com aporte de fluídos (soro fisiológico/ringer lactato). Casos de arritmias são raros, mas já foram relatados (3 : 1140 casos de overdose)³. Traumas e sinais de abuso de substâncias (p.e. picadas de agulha) devem ser investigados. Exames laboratoriais das funções renal e hepática, eletrólitos, glicemia, hemograma e gasometria devem ser solicitados. A avaliação da glicemia através do exame da ponta de dedo deve ser feita na entrada, para a correção imediata dos níveis glicêmicos, se necessário. A alcalose diminui o clearance renal dos barbitúricos, dificultando a desintoxicação. Deve ser monitorada e corrigida. A lavagem gástrica e o carvão ativado (**Quadro 6**) é o tratamento de escolha para ingestão excessiva de barbitúricos há menos de seis horas. A hemodiálise e hemoperfusão também são opções viáveis em casos extremos. O carvão ativado, no entanto têm mostrado clearances maiores.

Síndrome de abstinência

O uso prolongado dos barbitúricos leva à neuroadaptações dos receptores, refletidas no aparecimento da tolerância e da síndrome de abstinência nos mesmos moldes e magnitude do álcool: insônia, ansiedade, irritabilidade, alterações cognitivas e delirium, com possibilidade de convulsões^{3,5,10}. O início e a duração são dependentes da meia-vida da substância. Geralmente iniciam-se entre o primeiro e quinto dia de abstinência e desaparecem por volta do décimo dia. Exames laboratoriais (**Tabela 4**) devem ser solicitados.

tratamento

A síndrome de abstinência por barbitúricos é considerada uma emergência psiquiátrica e deve ser tratada em ambiente hospitalar^{3,5,13}. O uso de benzodiazepínicos ou barbitúricos de duração mais prolongada trata o problema com sucesso. A sedação, manutenção e retirada utilizando **benzodiazepínicos** é semelhante ao aplicado no tratamento da síndrome de abstinência do álcool. O **fenobarbital** pode ser introduzido e mantido por dias, a partir da dose habitual utilizada pelo paciente, dividida em 3 ou 4 tomadas diárias. A partir do terceiro dia retiram-se 30mg diárias até a suspensão total da droga. Se houver retorno dos sintomas, administram-se 200mg de fenobarbital IM e a aumenta-se a dose diária em 25%. Se ao contrário, houver sinais de sedação e toxicidade, reduz-se 50% da dose e prossegue-se com a retirada. As conversões de dose-equivalência dos hipnótico-sedativos para o fenobarbital encontram-se na **tabela 20**.

Anfetaminas e derivados

A primeira anfetamina, sintetizada no final dos anos trinta, foi a primeira droga não-barbitúrica considerada clinicamente efetiva pela psicofarmacologia moderna. O propósito era o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (THDA), então denominado hiperatividade ou disfunção cerebral mínima. Atualmente têm indicações para o tratamento da THDA, da narcolepsia e, apesar de controvérsia, da obesidade.

Suas propriedades euforizantes e benfazejas, mantenedoras da vigília, anoréxicas e estimulantes fizeram surgir um padrão de uso visando à melhora

do desempenho no trabalho, nos relacionamentos sociais e nas atividades físicas, no combate ao sono, no peso corporal ou a atividades recreacionais.

Nos tempos atuais, novas anfetaminas têm sido sintetizadas com fins não-médicos (**tabela 21**): a mais conhecida e utilizada é a 3,4-metilenedioxi-metanfetamina (MDMA), o *ecstasy*, uma metanfetamina popular entre os *clubbers* em suas festas, conhecidas por *raves*.

Mecanismo de ação

As anfetaminas atuam no SNC aumentando a liberação de dopamina na sinapse e possivelmente como agonistas e bloqueadores da recaptação da dopamina^{3,5,10,13,15}. Podem, no entanto, funcionar como bloqueadores dos receptores dopaminérgicos em doses tóxicas, levando a distúrbios do movimento. Também possuem ações noradrenérgicas. O resultado é um aumento do tônus simpático do indivíduo.

Algumas são capazes de atuar no sistema serotoninérgico³, aumentando a liberação do neurotransmissor na sinapse ou atuando como agonista direto. Essa propriedade parece ser a responsável pelos efeitos alucinógenos de algumas anfetaminas: o *ecstasy* (MMDA) e similares têm grande afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5HT e 5HT₂. O uso crônico leva a depleção dos neurotransmissores, com desenvolvimento de tolerância aos efeitos da anfetamina, propiciando a ocorrência do abuso.

Efeitos agudos e crônicos *(intoxicação e overdose)*

São efeitos agudos^{3,5,10,12,13} do consumo dessas substâncias uma diminuição do sono e do apetite, aceleração do curso do pensamento,

geralmente com maior produção de discurso, sensação de energia e diminuição da fadiga. Ocorrem também midríase, taquicardia e elevação da pressão arterial. Quadros ansiosos agudos, com sintomas de pânico e inquietação podem aparecer na intoxicação aguda. Outras vezes o uso pode desencadear quadros ansiosos completos (p.e. transtorno do pânico), que necessitarão de tratamento psiquiátrico específico.

Sintomas psicóticos com sintomas de primeira ordem podem ocorrer em qualquer modo de uso. Usuários esporádicos não desenvolvem dependência ou fissura. Pessoas que desejam melhorar sua performance social utilizam anfetaminas cronicamente em baixas doses (20-40mg/dia) e de modo socialmente imperceptível. Tais indivíduos expõem-se a esforços e atividades desnecessárias, resultando em fadiga excessiva. A crítica sobre a relação entre a fadiga e o uso prolongado de anfetaminas é prejudicada. A tentativa de abandonar ou diminuir o uso resulta em depressão e letargia.

Indivíduos interessados nos efeitos euforizantes da substância podem atingir padrões de abuso, conforme a tolerância se desenvolve, chegando a doses diárias de 50 a 150mg. Sedativos como álcool e benzodiazepínicos podem ser utilizados com o intuito de combater a insônia provocada pelo uso desregrado.

O uso endovenoso (pouco freqüente na atualidade) produz um quadro de intenso prazer orgástico (*rush* ou *flash*), sensação de poder, hiperexcitabilidade, euforia e aumento da libido. Comportamentos agressivos podem aparecer. A tolerância e fissura pelo *flash* levam a um padrão de uso compulsivo por um longo período, seguido de exaustão e períodos prolongados de descanso. Sintomas paranóides podem surgir durante a intoxicação.

Sintomas depressivos aparecem na abstinência, provocando o reinício do uso. O uso crônico torna-o distante da realidade, irritado, paranóide e impulsivo, descuidado com a aparência e seus compromissos. Pode haver suicídio decorrente da impulsividade do uso ou da depressão nos períodos de exaustão. Há problemas relacionados ao uso injetável (*vide cocaína*), como infecções, endocardites e abscessos.

Cristais de metanfetaminas, como o ice ou o cristal (desconhecidas no Brasil), são fumadas em cachimbos de vidro, podendo também serem injetadas ou inaladas. O efeito é prolongado (2 a 24 horas) e os sintomas euforizantes e estimulantes são intensos. Sintomas psicóticos podem aparecer. Há ocorrência de bruxismo, tiques e anorexia. O uso crônico leva a estados de desnutrição e a complicações como infarto agudo do miocárdio, cegueira cortical transitória, cardiopatias irreversíveis, vasoespasmos sistêmicos e edema agudo de pulmão.

O *ecstasy* (MDMA)^{3,12} é habitualmente consumido em tabletes ou cápsulas, contendo cerca de 120mg da substância. Produz um quadro de euforia e bem-estar, sensação de intimidade e proximidade com os outros. Outros efeitos são a anorexia, taquicardia, tensão maxilar, bruxismo e sudorese. A duração dos efeitos é 4 a 6 horas e o desenvolvimento de tolerância rápida impede o uso compulsivo e aditivo. Crises hipertensivas, precordialgias, arritmias cardíacas, hepatites tóxicas, hipertermia, convulsões, rabdomiólise e morte já foram relatadas. Sintomas ansiosos e psicóticos agudos e crônicos (em indivíduos predispostos) podem aparecer.

tratamento

As principais complicações ameaçadoras à vida na overdose por anfetaminas são a hipertermia, hipertensão, convulsões, colapso cardiovascular e traumas. Edemas pulmonares cardiogênico são possíveis^{3,5}.

Acesso venoso, monitorização cardíaca e aporte de oxigênio devem ser instituídas. Exames laboratoriais das funções renal e hepática, eletrólitos, glicemia, hemograma e gasometria devem ser solicitados e os níveis glicêmicos, dosados por ponta de dedo. Dosagem sérica de CKMB deve ser solicitada.

Convulsões podem ser tratadas com aporte de oxigênio e diazepam endovenoso. Quadros refratários, com fenitoína. A curarização pode ser necessária quando a hipertermia ou rabdomiólise complicam o quadro.

Hipertensão e taquicardia devem ser tratadas com beta e alfa-bloqueadores respectivamente. A reidratação rápida corrige o volume e a facilita a termorregulação pelo suor. A **hipertermia** deve receber condutas agressivas de resfriamento (banhos, cobertores hipotérmicos) e administração de dantrolene (3mg/kg em 1 hora).

Síndrome de abstinência

Não está clara a existência de uma síndrome de abstinência para as anfetaminas^{3,5}. Sintomas depressivos e exaustão podem suceder períodos prolongados de uso ou abuso. Sintomas mais pronunciados de abstinência foram observados em fumantes de metanfetaminas (*ice* e *cristal*): dores abdominais, gastroenterites, letargia, dispnéia, aumento do apetite, depressão profunda e ocasionalmente suicídio.

tratamento

Na ausência de complicações clínicas ameaçadoras à vida, não se justifica um atendimento de emergência. O aporte nutricional e uma avaliação clínica do estado geral, associado a terapêuticas ansiolíticas e antidepressivas podem ser instituídas.

Alucinógenos LSD e similares e anticonérgicos

Os alucinógenos consistem numa variedade de compostos capazes de alterar percepções e sensações. Raramente produzem alucinações: alterações da percepção temporo-espacial, um pulular de evocações e associações desprovidas de lógica, ilusões visuais, auditivas e táteis, euforia e expansividade do humor são alguns dos sintomas comuns^{5,10,13}.

Os alucinógenos foram utilizados por quase todas as culturas primitivas em busca de experiências místicas⁴. Regionalizados até os anos 60, adquiriram destaque com os estudos do psicólogo americano Timothy Leary, que pretendia usar a psilocibina e o LSD com finalidades terapêuticas. Houve um declínio do LSD e seus congêneres nos anos 70 e um ressurgimento 80/90, entre o público jovem.

No Brasil¹⁰, a jurema (*Mimosa hostilis*, que sintetiza a dimetiltriptilina - DMT) aparece no livro de José de Alencar, *Iracema*, administrada pelo pajé da tribo com objetivos de conduzir seus súditos ao domínios do místico. O caapi (*Banisteriopsis caapi*) e a chacrona (*Psychotria virides*) são os componentes da bebida utilizada pela União Vegetal ou Santo Daime⁹.

Há diversas classes químicas capazes de alterar os estados da mente (**tabela 22**). Várias dessas drogas são capazes de produzir seus efeitos psíquicos em doses que praticamente não alteram qualquer outra função do organismo: são os alucinógenos propriamente ditos ou primários. Outras o fazem a custo dessas alterações: são os alucinógenos secundários (anticolinérgicos, fenciclidina, THC, cocaína)¹⁰. A presente sessão tratará dos alucinógenos LSD-similares e dos anticolinérgicos.

Via de administração

A **dietilamida do ácido lisérgico (LSD)** é uma das substâncias com ação psicotrópica mais potentes^{10,13}: doses de 20 a 50 milionésimos de grama produzem efeitos com 4 a 12 horas de duração. É utilizado preferencialmente pela via oral ou sublingual, na forma de micropontos, em tabletes ou mata-borrões. Outras substâncias alucinógenas possuem efeitos similares ao LSD, há alguma tolerância cruzada entre elas e respostas equivalentes à ação de antagonistas. Gillman e col. (1990) classificaram os alucinógenos em cinco categorias: 1. **LSD-similares**: mescalina, psilocibina e psilocina, 2. **prováveis LSD-similares**: DMT, 3. **prováveis LSD-similares, com outras propriedades**: ecstasy (MDMA), MDA, 4. **improváveis LSD-similares**: 5-hidroxitriptofano e 5. **não-LSD-similares**: atropina, escopolamina, biperideno, a fenciclidina e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (maconha). Será por isso o protótipo das três primeiras classes de alucinógenos.

Os **anticolinérgicos** têm procedência natural (p.e. *Datura sp*) ou sintética (biperideno, triexafenidil, dicitlomina)^{2,10,15}. As formas naturais podem ser ingeridas na forma de chás, enquanto as sintéticas, disponíveis no mercado

por suas propriedades anti-parkinsonianas, são utilizadas por via oral em grandes quantidades, visando aos seus efeitos alucinógenos. O triexafenidil (Artane) foi bastante utilizado nos anos 70, mas atualmente está em desuso. O biperideno, utilizado para o tratamento das distonias agudas e parkinsonismo induzidos por neurolépticos, apesar de menos potente, é solicitado por alguns pacientes, em busca de seus efeitos euforizantes. As intoxicações por anticolinérgicos podem durar até 2 a 3 dias.

Mecanismo de ação

O **LSD** é estruturalmente semelhante a serotonina, seu provável elo alucinógeno^{3,10,13}. As drogas LSD-similares têm grande afinidade pelos receptores 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1C} E 5HT₂. Embora o LSD se ligue a vários subtipos de receptores, o 5HT₂ é o mais importante em seu mecanismo de ação: estão localizados no córtex cerebral, onde o alucinógeno exerce alterações nas funções cognitivas e perceptuais. Antagonistas 5HT₂ são capazes de antagoniza-lo. A tolerância para os efeitos do alucinógenos do LSD é rápida e reversível. Isso talvez explique o uso esporádico e não aditivo da substância.

Os **anticolinérgicos**^{2,10,15} inibem as ações da acetilcolina, neurotransmissor encontrado no sistema nervoso central e periférico, através do bloqueio dos receptores colinérgicos do tipo muscarínico nos gânglios da base. O sistema colinérgico regula centros da cognição e o sistema nervoso parassimpático.

intoxicação aguda e overdose

O **LSD** (e seus similares) é capaz causar distorções perceptivas^{3,5,10,13}: realça cores e contornos de formas e objetos, apura a recepção de sons, numa sinergismo de sensações (cores ganham sons, sons ganham cores). Há perda da discriminação do tempo e espaço (minutos parecendo horas, metros sentidos como quilômetros) e ilusões visuais e auditivas. O pensamento encontra-se acelerado e os assuntos alternam-se com rapidez. O humor está exaltado e idéias de grandeza e poder são comuns. Há aumento da libido. A "viagem" pode ser sentida como prazerosa e agradável, mas podem deixar o usuário extremamente amedrontado frente à nova realidade: quadros de ansiedade e pânico podem ocorrer, com agitação psicomotora (*bad trips*) podem ocorrer. Idéias deliróides de grandeza, místicas ou persecutórias podem colocar os usuários em situações desagradáveis ou de perigo iminente.

O uso pode desencadear quadros psicóticos agudos e prolongados (normalmente em indivíduos predispostos), quadros depressivos e exacerbar doenças psiquiátricas prévias. Casos de hipertermia já foram relatados. Outra complicação aguda são *flashbacks*, o ressurgimento dos sintomas na ausência da intoxicação. Pode durar de alguns minutos a horas e vir acompanhado de sintomas ansiosos agudos. Não há relatos de overdose.

Os **anticolinérgicos**^{2,10,15} atuam principalmente produzindo alucinações e delírios, sendo comuns relatos de alucinações visuais (pessoas, animais, principalmente insetos) e delírios persecutórios. Esses sintomas dependem muito da personalidade do indivíduo, assim como do ambiente onde a intoxicação se deu. Há sintomas somáticos, tais como, midríase, xerostomia, taquicardia, diminuição da mobilidade intestinal (até o íleo paralítico) e retenção

urinária. Doses elevadas podem desencadear hipertermia, delirium anticolinérgico, com possibilidade de convulsões.

tratamento

Quadros ansiosos e de pânico^{3,5,10,13}, com inquietação leve, por qualquer tipo de alucinógeno podem ser controlados apenas com reassseguramento e orientação voltada para a realidade. Sintomas de maior intensidade podem ser controlados com benzodiazepínicos (p.e. diazepam 10mg VO, repetindo se necessário ou midazolam 15mg IM, nas agitações) ou neurolépticos, de preferência haloperidol 5mg IM, nos quadros de agitação e psicose. Comportamentos violentos e heteroagressivos podem requerer contenção mecânica, a fim de assegurar a integridade física do paciente e de terceiros.

A **lavagem gástrica** e o **carvão ativado (quadro 6)** estão indicados para intoxicações por **anticolinérgicos** via oral há menos de 6 horas. **Convulsões** podem ser tratadas com aporte de oxigênio e diazepam endovenoso. Quadros refratários, com fenitoína. A curarização pode ser necessária quando a hipertermia ou rabdomiólise complicam o quadro. **Hipertensão e taquicardia** devem ser tratadas com beta e alfa-bloqueadores respectivamente. A reidratação rápida corrige o volume e a facilita a termorregulação pelo suor. A **hipertermia** deve receber condutas agressivas de resfriamento (banhos, cobertores hipotérmicos) e administração de dantrolene (3mg/kg em 1 hora).

Síndrome de abstinência

Não há síndrome de abstinência para os **LSD-similares**. Há piora motricidade nos usuários crônicos abusivos de **anticolinérgicos**, mas não se pode falar de um quadro de abstinência típico.

Solventes ou inalantes

Com exceção do éter e do clorofórmio, já utilizados como anestésicos gerais, esse tipo de substâncias não possui qualquer finalidade clínica. Constituem-se de diversos hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, assim como halogenados, presentes como solventes facilmente voláteis numa série de produtos, tais como aerossóis, vernizes, tintas, propelentes, colas, esmaltes e removedores (**tabela 23**)^{10,13}.

A inalação voluntária dessas substâncias ocorre em várias partes do mundo, sobretudo por crianças e adolescentes de países subdesenvolvidos ou por populações marginalizadas socioeconomicamente em países industrializados. Estão entre as drogas mais usadas por estudantes de escolas públicas brasileiras. Trabalhadores da indústria podem apresentar problemas agudos e crônicos decorrentes da exposição à ação de solventes. Diversos usuários crônicos apresentam quadros neurológicos graves^{10,13}.

Absorção, metabolismo e mecanismo de ação

Após a inalação, os solventes alcançam os alvéolos e capilares pulmonares e são distribuídos pelas membranas lipídicas do organismo. O pico plasmático é atingido entre 15 a 30 minutos¹³.

O metabolismo é variável: nitratos e hidrocarbonetos aromáticos são metabolizados pelo sistema hepático microssomal. Alguns solventes possuem metabólitos ativos mais potentes que a substância inicial. A eliminação pode ser renal ou pulmonar.

O mecanismo de ação dos solventes é pouco entendido, tendo em vista a variedade de classes químicas envolvidas e a freqüente associação entre solventes e poliabuso. Clinicamente funcionam como depressores centrais^{13,10}. Seus efeitos intensos e efêmeros estimulam o uso continuado (*rush*), principalmente em usuários crônicos, população com propensão significativa à dependência química por solventes. Há controvérsias quanto à existência de tolerância e síndrome de abstinência para essa classe.

Intoxicação aguda e overdose

Doses iniciais trazem ao usuário uma sensação de euforia e desinibição, associada a tinidos e zumbidos, ataxia, risos imotivados e fala pastosa^{10,13}. Com o prosseguimento do uso, surgem manifestações congruentes com a depressão do SNC: confusão mental, desorientação e possíveis alucinações visuais e auditivas. A terceira etapa acentua a depressão central, com redução do estado de alerta, incoordenação motora e piora das alucinações. A intoxicação pode atingir níveis ainda mais profundos de depressão, com estado de inconsciência, convulsões, coma e morte. Os solventes são depressores cardíacos (ação miocárdica direta) e respiratórios. Arritmias decorrentes do uso agudo já foram relatadas. Traumas relacionados à incoordenação e distraibilidade decorrentes da intoxicação são maiores nessa população.

tratamento

Intoxicações graves, com depressão respiratória, coma, arritmias cardíacas e convulsões são emergências médicas e devem receber tratamento imediato (**quadro 1**). O uso continuado pode atravessar dias sem aporte alimentar e o paciente por vezes chega ao pronto-socorro necessitando mais de reposições (reidratação, reposição de glicose e eletrólitos,...) do que de cuidados ligados à intoxicação.

Complicações crônicas

Atrofias corticais e cerebelares são possíveis em usuários crônicos¹³, produzindo sintomas de empobrecimento cognitivo, sintomas relacionados aos nervos cranianos e ataxia . A N-hexano (benzina) tem metabolismo hepático, com produção de metabólitos ativos causadores de toxicidade para os nervos periféricos, levando à neuropatias. Pode haver ainda insuficiência renal crônica, hepatites tóxicas, complicações gastrointestinais (náuseas, vômitos, dores abdominais difusas e diarreia) e respiratórias (p.e. pneumonites químicas, tosse, broncoespasmos,...).

Referências bibliográficas

1. Bock GR (organizador). Cocaine: Scientific and Social Dimensions. Chicester, John Wiley & Sons, 1992.
2. Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt, Creelman W: *Drug Interactions in Psychiatry*, Baltimore, Williams & Wilkins, 2¹³ ed., 1995.
3. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J: *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Maryland, William & Wilkins, 1997.
4. Escotado A: *Historia de las Drogas (volume 1)*. Madrid, Alianza Editorial, 1996.

5. Frances RJ, Franklin JE: *Treatment of Alcoholism & Addictions*, Washington, American Psychiatric Press, 1989.
6. Gold MS: *Cocaine*. New York, Plenum Medical Book Company, 1993.
7. Hollister LE, Csernansky: *Clinical Pharmacology of Psychoterapeutic Drugs*. New York, Churchill Livinstone, 1990.
8. Kosten TR, Kleber HD: *Clinician's Guide to Cocaine Addiction*. London, The Guilford Press, 1993.
9. Labigalini E, Dunn J: The Union Vegetable; the ritualised use of hoasca tea. *Psychiatric Bulletin*, 19, 313-4, 1995.
10. Laranjeira R, Dratcu L, Almeida OP: *Manual de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1996.
11. Laranjeira R, Dunn J, Rassi R, Fernandes M: "Êxtase" (3,4 metilendioximetanafetamina, MDMA): uma droga velha, um problema novo? *Revista da ABP-APAL*, 18 (3): 77-81, 1996.
12. Laranjeira R, Dunn J: Heroína: a próxima epidemia de drogas no Brasil?. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 46 (1): 5-7, 1997.
13. Miller NS (editor). *Principles of Addiction Medicine*. Maryland, American Society of Addiction Medicine, 1994.
14. Organização Mundial da Saúde: *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Cid-10*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1993.
15. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista: *Manual of Clinical Psychopharmacology*. Washington DC, American Psychiatric Press, Inc., 1997.
16. Stahl SM: *Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Clínicas*, Rio de Janeiro, MEDSI, 1998.
17. Solowij N: *Cannabis and Cognitive Functioning*. Cambrigde, Cambrigde University Press, 1998.
18. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Schroeder SA: *Diagnóstico e Tratamento*, São Paulo, Atheneu Editora, 1995.
19. Weiss RD, Mirin SM, Bartel RL: *Cocaine*. Washington, American Psychiatric Press, 1992.