

NEUROFARMACOLOGIA DAS ADIÇÕES

INTRODUÇÃO

Todas as funções que ocorrem no cérebro, tal como, o mecanismo aditivo a substâncias exógenas (Adição), envolvem a comunicação entre os neurónios cerebrais. Cada neurónio conecta com centenas ou milhares de neurónios adjacentes, através de mensagens transportadas por substâncias químicas chamadas neurotransmissores que atravessam as sinapses interneuronais. Já se conhecem cerca de 100 diferentes neurotransmissores, dos quais, cada neurónio liberta somente um ou alguns tipos.

Após a sua libertação da célula neuronal pré-sináptica, o neurotransmissor atravessa a sinapse e activa uma proteína receptora, na parte externa do neurónio receptore a cada tipo de receptor responde, preferencialmente, a um tipo de neurotransmissor. Contudo, muitos dos neurotransmissores podem activar diferentes subtipos do mesmo receptor, produzindo diferentes respostas nas diferentes células cerebrais ou em diferentes partes do cérebro (North,1993;Shepherd,1994).

A activação dos receptores causa uma mudança no neurónio receptor. Esta mudança pode consistir no aumento ou na diminuição transitória da responsividade neuronal às futuras mensagens (Grant,1994).

O processo de conversão de mensagens, a partir de certos neurónios, e que induz certas mudanças dentro dos neurónios receptores, é designada por sinal de transdução (Shepherd,1994).

Alguns receptores promovem mudanças de longo prazo, que suportam certas funções, tais como: o crescimento, a aprendizagem ou a adaptação às mudanças no meio neuronal, como seja, a presença de substâncias aditivas e estas, tal como, o álcool, exercem alguns dos seus efeitos centrais através da interferência com este sinal de transdução (Alling *et al.*,1993; Davis-Cox *et al.*,1996).

Alguns estudos laboratoriais recentes revelaram que as substâncias aditivas funcionam, como reforços positivos, ao nível neuronal, nos mesmos sistemas cerebrais que normalmente medeiam as acções dos reforços naturais, tais como: a comida, a água e a interacção sexual (Wise 1987; Gardner & Lowinson,1993; DiChiara *et al.*,1995).

Ao determinarem-se quais os neurotransmissores, os receptores e as vias neuronais que podem estar envolvidos no desenvolvimento dos mecanismos aditivos e os seus efeitos centrais, é um dos passos actuais usados no desenvolvimento das mais recentes substâncias com potencial terapêutico e na compreensão das acções das medicações actualmente utilizadas no seu tratamento das Adições(Hunt,1993; Deitrich *et al.*,1996).

Os OPIÁCEOS e o CÉREBRO

Designam-se por substâncias *opiáceas*, os derivados naturais e sintéticos do ópio, entre as quais, pertencem: a morfina, a heroína (diacetilmorfina), a codeína e a hidromorfona¹, já as substâncias *opióides* são, por definição, todas de origem sintética, que também possuem propriedades opiáceas. Neste grupo, vamos encontrar, a meperidina, a metadona, a pentazocina, o fentanil e o propoxifeno.²

As drogas *opiáceas* e *opióides* exercem as suas acções através da sua ligação a receptores nas células neuronais e outras (Koob & Bloom, 1988).

O mecanismo da *indução de reforço ou de recompensa* não é bem conhecido, no cérebro humano, em praticamente quase todas as substâncias com potencial significativo de dependência química, mas sabe-se, a partir de estudos animais e de estudos clínicos humanos, que o *eixo central do da indução da gratificação ou de recompensa*, passa pelas vias mesolímbicas e mesocorticais (MLMC)³, nas quais, a dopamina é o neurotransmissor mais importante. O efeito de mediação que exerce na dependência aos opiáceos e em muitas outras substâncias aditivas, fica reforçado, se o resultado deste efeito, se traduzir num aumento da dopamina no núcleo accumbens (NAcc).

Dado que existem várias conexões entre este núcleo accumbens (NAcc), as estruturas límbicas e o pallidum ventral, em conjunto, com o sistema extrapiramidal e o sistema motor involuntário, parece implicar que aquele núcleo (NAcc) pode proporcionar uma porta para a iniciação de padrões de comportamento programados (como, o da Adição) (Modell *et al.*, 1990).⁴

A acção dos opiáceos na activação do sistema de recompensa, é um pouco mais complicada do que a cocaína porque estão envolvidos não, dois

¹ Todas elas têm grande afinidade para os receptores designados de mu (μ), lambda (δ) e kappa (κ).

² Estas ligam-se mais aos receptores mu (μ) e têm uma menor afinidade com os receptores lambda (δ), os quais parecem mediar as propriedades de reforço e de gratificação cerebral que induzem o comportamento compulsivo para o seu consumo e abuso crónico.

Estes receptores opiáceos (mu (μ) e lambda (δ)) são abundantes, em certas regiões cerebrais: na região límbica e na região cortical; com uma distribuição similar às projecções dopaminérgicas originadas a partir da área tegmento-ventral (ATV).

A estimulação dos receptores kappa (κ) não gera propriedades de reforço e a sua distribuição é bastante diferente da dos receptores mu (μ) e dos receptores lambda (δ).

O efeito da estimulação destes receptores opiáceos mu (μ) e lambda (δ), traduz-se pela diminuição (via proteína G) da actividade da adenil-ciclase (AC), com a consequente diminuição das concentrações intracelulares da ciclo-adenosina monofosfatase (cAMP) e da libertação do ácido γ -aminobutírico (GABA) dos terminais neuronais GABA-érgicos, cujo efeito posterior, resulta na estimulação diminuída dos receptores GABA localizados nos neurónios dopaminérgicos, aumentando a excitabilidade destes neurónios e o consequente aumento da libertação da dopamina (DA). (Shiloh, 2000).

³ através das projecções da área tegmental ventral (ATV) ao núcleo accumbens (NAcc), localizadas perto da área frontal do cérebro (DiChiara *et al.*, 1995).

⁴ As principais regiões límbicas envolvidas, na indução da recompensa, são: o núcleo accumbens (NAcc), o bulbo olfactivo, o estriatum e a amígdala; enquanto que o cortex frontal é a principal região cortical envolvida.

A estimulação dopaminérgica aguda tem um efeito imediato no aumento da compulsão para o consumo (“priming”) (Ulm *et al.*, 1995) e provavelmente é através da estimulação dos receptores D₂, que se produz uma indução no aumento desta compulsão para o consumo, apesar da estimulação dos receptores dopaminérgicos D₁, também ser capaz de induzir um reforço (Self *et al.*, 1996).

neurónios, mas sim, três neurónios: o neurónio terminal dopaminérgico, um outro neurónio terminal que contém o GABA e a célula neuronal pós-sináptica que contém os receptores dopamínicos.

Durante a intoxicação aguda opiácea, os receptores opióides são activados, em particular, os que estão localizados nas projecções nor-adrenérgicas do locus cereuleos (LC), que é o maior agrupamento cerebral de neurónios nor-adrenérgicos, no sistema nervoso central dos mamíferos. Estes neurónios LC inervam extensivamente muitas áreas cerebrais e possuem projecções dendríticas que se estendem por todo o cérebro, atingindo, por exemplo, o cerebelo e o hipocampo.⁵ No cérebro, também existem um certo número de ligantes endógenos, as *endorfinas* e as *encefalinas*, as quais possuem uma grande afinidade para os receptores opiáceos, mas cujo papel fisiológico exacto, é ainda, pouco claro.

A acção dos opiáceos sobre o tálamo, contribue para a sua capacidade em produzir a analgesia.

Os EFEITOS NEUROFARMACOLÓGICOS (HEROÍNA)

Os EFEITOS IMEDIATOS (HEROÍNA)

Após o heroinodependente injectar-se ou inalar com a heroína, esta entra na corrente sanguínea, atravessa a barreira hemato-encefálica e convertendo-se por acção enzimática, em morfina, a qual rapidamente se liga aos receptores cerebrais opióides. Então o heroinómano refere, entre outros sintomas, uma sensação súbita e intensa de *prazer* e de *euforia*, cuja intensidade depende da quantidade de droga e da via utilizada.

Este *prazer e euforia* são habitualmente acompanhados, por ondas de calor, boca seca, sensação de peso nas extremidades e ainda por náuseas, vômitos e um prurido intenso, num estado alterado de consciência, entre vigíl e a sonolência.

Em situação de consumo de doses mais elevadas, o funcionamento mental torna-se cada vez mais estuporoso, devido a uma depressão global do funcionamento do Sistema Nervoso Central, o que poderá atingir um estado comatoso, com depressão do centro respiratório e um eventual risco de

⁵ Em consequência da presença dos opiáceos, ocorrem alterações intra-celulares, principalmente, a diminuição da actividade da adenilciclase (AC), da ciclo-adenosina-monofostase (cAMP) e ainda nas concentrações de potássio (K⁺). Estas alterações podem induzem a hipocividade do locus cereuleos (LC) com baixa da libertação da noradrenalina (Shiloh, 2000).

Mas, com o abuso crónico de opiáceos, ao fim de algum tempo, pode surgir uma nova possibilidade de estimulação destas mesmas substâncias (AC, cAMP e K⁺) com o consequente aumento das descargas nor-adrenérgicas. Mais tarde, quando se entra, na situação de privação opiácea e os receptores deixam de ser estimulados e as mesmas substâncias (AC, cAMP e K⁺) aumentam a sua concentração intracelular originando um aumento da taxa de descarga nos neurónios nor-adrenérgicos, originando um estado de hiper-excitabilidade do locus cereuleos (LC), responsável da maior parte dos sintomas de privação (Gold *et al.*, 1979_a; Gold *et al.*, 1979_b).

paragem respiratória, desencadeando uma hipoxémia cerebral, e uma possível paragem cardíaca.

Os EFEITOS a LONGO PRAZO (HEROÍNA)

Estes efeitos que surgem após o uso repetido e por longos períodos de tempo, estão incluídos, na *doença aditiva* ou *estado de adição*, situação clínica de evolução crónica e com períodos de consumo continuado, alternados com períodos de abstinência, caracterizada por uma comportamento compulsivo de procura da substância em causa, habitualmente associada ao abuso com outras substâncias, em parte, resultado das mudanças ocorridas, a nível da neuroquímica cerebral.

No uso regular de heroína produzem-se diferentes *graus de tolerância*, isto é, o consumidor tem de usar doses progressivamente maiores, a fim de obter, a mesma intensidade de efeitos. Ao fim de algum tempo de uso, surge a *dependência física*, pois o cérebro adaptou-se à presença desta droga e surgindo o *síndrome de abstinência*, quando as doses de consumo diminuírem ou quando ocorrem paragens súbitas do acto de uso.

A *dependência às substâncias opiáceas* manifesta-se tanto, pelas propriedades de reforço e auto-administração compulsiva, como, pelos sintomas de privação. O fenómeno da *indução da dependência* é um fenómeno complexo, na qual estão envolvidas interacções intra e inter-neuronais, assim como, comportamentais, psicológicas e variáveis de modulação, tais como, factores genéticos, sociais e de contexto ambiental.

Para além destes fenómenos, os utilizadores crónicos podem desenvolver também problemas médicos de diversa natureza: veias colapsadas, miocardites, infecções das válvulas cardíacas, abscessos, hepatites virais e tóxicas, complicações pulmonares etc. (ver Quadro 1)

Quadro 1

EFEITOS de CURTO-PRAZO e de LONGO-PRAZO (HEROÍNA)

Efeitos de curto-prazo

- Euforia ou "Rush"
- Depressão Respiratória
- Funcionamento Mental alterado
- Náuseas e Vômitos
- Analgesia ou Supressão da Dor
- Aborto Espontâneo

Efeitos de longo-prazo

- Adição com Dependência Física
- Doenças Infeciosas, por exemplo, HIV/SIDA e hepatites B, C e Delta
- Veias Colapsadas
- Infecções Bacterianas
- Abscessos
- Miocardites e Infecções das Válvulas Cardíacas
- Artrites e outros problemas Reumatológicos

A PRIVAÇÃO OPIÁCEA

A *privação física de opiáceos* (heroína) pode ocorrer dentro de algumas horas (até +/-12 horas), após a última dose de droga introduzida ⁶ e da descontinuidade dos consumos, irá resultar uma hiper-excitação de tipo ricochete, com a hiperactividade dos núcleos nor-adrenérgicos e o resultante aumento na libertação de nor-adrenalina e do seu “turn-over”. Segundo Gold (1980), esta hiperactividade nor-adrenérgica é a via final comum responsável pelos sintomas e sinais da privação: a sudação, os arrepios, a diarreia, as mialgias e as câimbras, no heroinómano.

Os *sintomas de privação* surgem com um pico, entre as primeiras 24 e a 48 horas, após a última dose e subsistem por volta de uma ou mais semanas e nos quais, incluem-se: a inquietação, as dores musculares e ósseas, a insónia, a diarreia, as náuseas e os vómitos, os suores frios com piloereção (“cold turkey”) e os espasmos musculares das pernas (“kicking movements”). Esta situação clínica nunca é fatal, mas pode provocar a morte do feto numa mulher grávida.

A privação física da heroína pode ser abordada por dois tipos de metodologia farmacológica: *A Desintoxicação Rápida* e a *Desintoxicação Lenta*.

A DESINTOXICAÇÃO RÁPIDA

A CLONIDINA

A Clonidina e a Lofexidina são referidas como reduzindo significativamente os sintomas de privação opiácea, através do seguinte mecanismo⁷ (Gold *et al.*, 1978) inibindo a libertação de nor-epinefrina (nor-adrenalina) das vesículas pré-sinápticas para a fenda sináptica, levando à diminuição da disponibilidade de nor-epinefrina para os receptores pós-sinápticos.

Num estudo ambulatorial com Clonidina (Washton & Resnick, 1980), em doses iniciais de 0,4 mg a 0,6 mg, até uma dose máxima de 1,2 mg/dia, (dose média máxima: 0,8mg) e com uma redução progressiva das doses, até um máximo de 10 dias de abstinência, tendo o sucesso sido avaliado, em termos de ausência de privação na reacção à naloxona⁸; cerca de 80% dos pacientes,

⁶ Tem sido sugerida a hipótese da desinibição do locus cereuleos e a da hiperactividade nor-epinefrínica (NE) na privação opiácea (Gold *et al.*, 1979_a; Gold *et al.*, 1979_b) e de que as células neuronais nor-adrenérgicas tornam-se tolerantes à administração crónica de opiáceos exógenos (Gold, *et al.*, 1980). O uso crónico de opiáceos, diminui a actividade nor-epinefrínica total (NE), provavelmente devido à supressão da transmissão adrenérgica originada no locus cereuleos.

⁷ via um α_2 agonismo

⁸ A Naloxona, que é um antagonista dos receptores μ , de curta acção ($t_{1/2}$ 2-4 horas). Utiliza-se principalmente para *reverter os efeitos de sobredosagem dos opiáceos*, com doses progressivas a partir

em manutenção com metadona, (5 a 40mg/diários), tiveram sucesso, contra os 36% dos heroinómanos, que conseguiram parar, sem Clonidina.

Noutro estudo (Charney *et al.*,1981) foi confirmado o sucesso de 80% das desintoxicações de metadona, com o recurso a um protocolo terapêutico, com Clonidina. Mas, os sintomas de ansiedade, de inquietação, de insónia e de dores musculares revelaram-se resistentes, como, no estudo anterior. A sedação e as tonturas devido à hipotensão ortostática, foram os efeitos adversos referidos para este medicamento.

Noutro estudo ambulatorial (Kleber *et al.*,1985), no qual foi comparada, a diminuição lenta de doses de metadona (com reduções de 1mg/diário, a partir de uma dose diária de manutenção de 20 mg), em relação a uma desintoxicação com Clonidina, durante 10 a 13 dias, foi demonstrado uma eficácia semelhante e uma taxa de sucesso, em termos de desintoxicação completa em cerca de 40% dos casos.

Noutro estudo ambulatorial sobre desintoxicação de heroína, com abordagem familiar, a combinação de Clonidina e Dihidroergotamina (corretor da hipotensão ortostática), a taxa de sucesso obtida, ao fim de 10 dias, foi de cerca de 75% (Neto *et al.*,1997).

A LOFEXIDINA

A Lofexidina⁹ alivia os sintomas de privação opiácea, com a administração de doses progressivas, a partir da dose de 0,4mg/dia, com incrementos diários de 0,2 a 0,4 mg, até um máximo de 2,4 mg/dia, de acordo, com a resposta do paciente¹⁰. A partir do 7º ao 10º dia de desintoxicação, deverá ser feita, a redução progressiva das doses, durante 2 a 4 dias, a fim de se evitar o risco de subida da tensão arterial.

Noutros ensaios clínicos, nos quais se estudou a sua eficácia e a sua segurança em voluntários dependentes de opiáceos (metadona ou levo-alfa acetylmétadol (LAAM)), a Lofexidina foi eficaz na redução da sintomatologia de privação, não tendo sido reportada nenhuma crise hipotensiva, a sedação foi muito ligeira e não houve nenhuma desistência (Washton *et al.*,1983), como tinha ocorrido, em estudo anterior, com a clonidina (Washton & Resnick,1980), pelo que ficou demonstrado alguma vantagem significativa sobre esta substância, em relação aos efeitos hipotensivos.

A Lofexidina pode ter alguns efeitos adversos, tais como: ligeiro efeito sedativo, tonturas e secura das mucosas (boca, garganta e nariz).

dos 0,2 a 0,4 mg. Em doses baixas, esta substância pode ser utilizada para precipitar um síndrome de privação, com a finalidade de ajudar ao esclarecimento do *diagnóstico da dependência física*. Este medicamento comporta alguns riscos, devido a induzir a libertação aguda de nor-epinefrina (NE) na fenda sináptica e à sua maior disponibilidade para a transmissão neuronal.

⁹ que é também, um potente agonista dos receptores alfa-2-adrenérgicos que reduz a actividade cerebral noradrenérgica.

¹⁰ Alguns estudos clínicos revelaram um total sucesso na ultrapassagem deste tipo de sintomas de desintoxicações a opiáceos, com a dose inicial de 3µg/kg de lofexidina, até à dose máxima de 20µg/kg/dia durante 10 dias (Gold *et al.*,1981) ou 0,4mg/dia até uma dose de 2mg/dia, em doses divididas (Washton *et al.*,1981).

No entanto, em ambas substâncias, dever-se-ão ter cuidados semelhantes, na sua administração, a pacientes, com doença coronária grave, enfartes cardíacos recentes, doença cerebro-vascular ou falência renal crónica.

Os sintomas de insónia e de letargia que surgiram no síndrome de privação, não foram aliviados pela Lofexidina.

A DESINTOXICAÇÃO LENTA

A METADONA

A Metadona é um opiáceo sintético de longa duração que bloqueia os efeitos da heroína durante cerca de 24 horas e que pode ser utilizada clinicamente, em duas situações distintas: **a)** *Na estabilização da dose de consumo* em adictos, com uma longa história de adição opiácea ou **b)** *Quando os heroinómanos não estejam em condições físicas e psicológicas de suportarem uma desintoxicação rápida.*

Clinicamente, devem-se distinguir os quadros de privação dos opiáceos de acção curta (por exemplo: a heroína cuja semi-vida plasmática é de 3 a 4 horas), dos quadros de privação dos opiáceos de longa acção (por exemplo: a metadona cuja semi-vida plasmática é entre 13 a 47 horas), dado que independentemente da variabilidade individual, quanto mais cedo surgem estes quadros clínicos, mais intensos e desconfortáveis são os seus sintomas físicos e psíquicos, pelo que a atenuação dos sintomas, pode em casos específicos, passar primeiro pelo uso de Metadona, a fim de se obter uma estabilização clínica e psico-social de situações graves de dependência a opiáceos.

Inicialmente podem-se administrar incrementos de 5mg, enquanto mantiverem-se, os sinais e sintomas de abstinência (Jackson & Shader, 1973), até um total de 10 a 20 mg, nas primeiras 24 horas. Após, ter-se atingido a dose de estabilização, podem-se baixar, até 20% por cada dia, sobre a dose anterior, em situação de internamento ou diminuir 5% por dia, da dose anterior, em situação ambulatorial (Margolin e Kosten, 1991).

Se bem que existem estudos (Senay *et al.*, 1977) que comparam os efeitos entre as reduções rápidas (10% por semana) e as reduções mais graduais (3% por semana), em condições duplamente cegas, as primeiras reduções estavam associadas a maiores abandonos ("droup-outs"), ao aumento do uso ilícito de opiáceos e a maiores níveis de mau-estar físico e psíquico. No segundo regimen conseguiam-se atingir bons resultados em 80% dos pacientes internados e em 40%, dos pacientes em ambulatório.

AS TERAPEUTICAS para a MANUTENÇÃO

A METADONA

A Metadona tem sido usada de modo seguro e eficaz há mais de 30 anos, como um dos tratamentos para heroinodependentes. Este medicamento bloqueia os efeitos da heroína, sem induzir a euforia opióide, eliminando os

sintomas de privação e aliviando o desejo de consumir opiáceos por períodos de tempo que variam entre as 24 e as 36 horas (Dole,1972;Kosten,1990).

Devidamente prescrita, a Metadona não é tóxica, nem sedativa, não interferindo com as actividades diárias, tal como, conduzir um veículo motorizado. Os pacientes são capazes de sentir a dor e de exprimir reacções emocionais. Mas mais importante é que esta substância para além dos efeitos já referidos, impede o efeito euforizante da maior parte das doses habituais, de “heroína de rua”, devido à tolerância cruzada que existe entre estas duas substâncias.

Estes programas de manutenção deverão ser sempre combinados com terapias de aconselhamento, comportamentais e psicológicas e em determinados casos, com recurso a redes de suporte social, com a finalidade de promover a paragem de consumo da “heroína de rua” e da melhoria no estilo de vida, através do aumento dos tempos de retenção nos programas, com a finalidade de tornar as vidas dos pacientes mais produtivas e estabilizadas, induzir a diminuição das detenções, aumentar o emprego e a estabilização dos seus relacionamentos sociais (Dole & Nyswander,1976;Dole & Joseph,1978;Cooper *et al.*,1983).

Pois para se obter melhores resultados, em termos de reabilitação psico-social, um dos factores mais importantes, é o tempo de tratamento (retenção), que nunca deverá ser menor do que 2 anos, podendo ser aconselhável períodos até 10 anos em programa de manutenção ou mesmo em casos excepcionais a vida inteira. No entanto, os resultados apurados são variáveis, entre grupos de pacientes (Kleber,1987).

Também ficou demonstrado o benefício da manutenção em Metadona entre os utilizadores endovenosos de opiáceos em relação à infecção do HIV. Foi observada uma redução do risco de infecção de 90%, em estudos de prevalência, na cidade de New-York, entre 1984 e 1985, nos quais se verificou que menos de 10% dos pacientes que entraram em tratamentos de Metadona, antes de 1978¹¹, eram HIV positivos, comparados, com os mais de 50% dos heroínómanos de rua (Des Jarlais *et al.*, 1992). Outros dados indicavam ainda que um pouco mais de 10% dos pacientes que se mantiveram em tratamento continuado, desde o ano de 1978, estavam seropositivos para o HIV, comparados com os 47% de pacientes que não tinham estado continuamente em manutenção com a Metadona, desde o mesmo ano (Novick *et al.*, 1986).

Contudo não existe consenso clínico entre os autores, sobre as doses diárias efectivas. Muitos dos investigadores clínicos, não ajustam as doses, de acordo, com as necessidades individuais dos seus pacientes, em vez disso, aqueles propõem a administração de doses fixas, para todos os pacientes, mais em função das características e objectivos dos programas: serem de alto limiar terapêutico ou de baixo limiar.

Estudos clínicos recentes demonstraram que as doses altas (70 mg a >100mg/dia) eram mais efectivas, na redução do uso de heroína durante o tratamento, do que as doses de 40 a 50 mg por dia. (Cooper *et al.*,1983; Strain *et al.*,1999). Anteriormente, já estes autores tinham verificado que uma dose moderada de 50mg por dia, era mais efectiva do que uma dose baixa de 20mg/dia de Metadona (Strain *et al.*,1993).

¹¹ ano no qual se tornou notória a infecção HIV, nesta cidade.

Não têm sido referidos efeitos secundários graves, a não ser efeitos menores, tais como: a obstipação, a sudorese excessiva, as tonturas, a diminuição do desejo e do desempenho sexuais (Kleber,1987).

A abordagem de algumas questões clínicas que têm sido levantadas sobre este tipo de programas, como, por exemplo, os abandonos precoces, a possibilidade de desvio para o mercado ilícito de doses de Metadona ou o uso concomitante de substâncias não-narcóticas (álcool e cocaína), têm sido melhoradas com inovações nas metodologias terapêuticas.

A fim de se diminuir o desvio de doses de Metadona que ocorre nas doses de fim de semana, surgiu a possibilidade de ser usada uma substância alternativa, a Levo-alfa acetilmetadol (LAAM), a qual tem uma duração de efeito, que se estende para além das 72 horas, o que permite obviar a necessidade das doses para casa (“take-home”) ou de fim de semana (Ling *et al.*,1976; Kleber,1987).

A LAAM (LEVO-ALFA ACETILMETADOL)

O LAAM é um derivado sintético da Metadona, que possui uma maior duração de acção, podendo bloquear os efeitos da heroína, para além das 72 horas, com um mínimo de efeitos secundários, quando tomada oralmente. A sua duração de acção permite ser doseada, somente, três vezes por semana, eliminando-se assim a necessidade dos doseamentos diários e das doses para casa (“take-home”), o que são óptimas características para a substituição da metadona, em certos programas de manutenção. Esta substancia foi considerada tão segura, como a Metadona (Ling *et al.*,1976), pelo que foi aprovada pela americana Food and Drug Agency, em 1993.

A maior desvantagem do LAAM, é o seu início de acção retardado, o que dificulta o ajustamento das doses iniciais de estabilização, pelo que têm sido sugerido para ultrapassar este problema, a iniciação destes programas com metadona para depois se mudar, para a dose correspondente de LAAM (Kosten,1990).

A BUPRENORFINA

A Buprenorfina é um agonista parcial dos receptores μ opióides, pelo que pode ser usada, por via sub-lingual, como tratamento de manutenção da adicção a opiáceos, em doses que variam, entre os 2mg/dia e os 16 mg/dia. Esta substância tem uma farmacologia e uns efeitos únicos que a tornam atractiva e clinicamente útil.

Quando comparada com os outros opiáceos, a Buprenorfina, produz menos euforia do que a morfina e a heroína, provocando níveis significativamente menores de sedação e de depressão respiratória.

Estes efeitos secundários tão reduzidos podem ser atribuídos ao facto de ela ser um agonista parcial e de se libertar lentamente dos receptores opióides μ , produzindo um efeito de longa duração, pelo que se pode administrá-la numa frequência não diária, permitindo-se uma ainda maior flexibilidade no tratamento dos heroíno-dependentes.

Em estudos recentes, ficou demonstrado que os adictos permaneciam em tratamento, com Buprenorfina, tanto quanto os que recebiam doses equivalentes de metadona (6 meses) (Johnson *et al.*,1992; Strain *et al.*,1994).¹²

A Buprenorfina é particularmente atractiva quando comparada com outras medicações, tais como, a metadona, pois causa efeitos opiáceos mais fracos e os problemas de sobredosagem são menores. O seu nível de dependência física é menor e quando os pacientes interrompem as tomadas, eles têm geralmente menores sintomas de privação daqueles que surgem a quando da paragem das tomas com a Metadona.

NA PREVENÇÃO DA RECAÍDA

O NALTREXONE

O Naltrexone é um antagonista dos receptores μ (μ), de longa duração de acção ($t_{1/2}$ superior a 24-72 horas), que é usada na prevenção da recaída de heroinómanos, já em fase de pós-desintoxicação (7 a 10 dias) ou após um teste de prova de abstinência negativo com naloxona.

Nos primeiros estudos realizados com o Naltrexone (Schechter,1975; NIDA,1976), a duração da adesão ao tratamento era muito baixa, com médias de 3,5 a 6 semanas, devido em parte, às metodologias de abordagem clínica, que eram pouco adequadas, pois baseavam-se em abordagens bastante semelhantes às dos programas de manutenção com Metadona (sem ênfase, na abordagem familiar), fornecendo-se o Naltrexone, em ambiente institucional, em vez, na família de origem, e com escasso recurso ao suporte psicoterapêutico, familiar e social e as intervenções eram excessivamente focalizadas em torno dos pacientes (Neto *et al.*,1997). Assim os resultados pouco melhoraram (com adesões médias de 4 a 7,3 semanas) em estudos não controlados, conduzidos, tanto nos USA, como na Europa, até o ano de 1985 (Judson *et al.*,1981;Anton *et al.*,1981;Greenstein *et al.*,1984;Tennant *et al.*,1984;Ginzburg,1985) os quais revelavam um largo leque de resultados relacionados com diferentes variáveis, tais como, diferentes critérios de inclusão e de exclusão e metodologias de tratamento.

Após estes resultados iniciais, tão desencorajadores na utilização com o Naltrexone, tomaram-se outras direcções básicas, uma das quais, foi a de se administrar esta substância a pacientes bem motivados, a pessoal de saúde e a executivos (Ling & Wesson,1984; Washon *et al.*,1984) e já os resultados foram significativamente superiores.

No entanto, os melhores resultados foram ainda obtidos, quando se fez o recurso combinado com abordagem familiar, como nos recentes estudos desenvolvidos, em Espanha e em Portugal, com amostras de heroinómanos

¹² Dado que a Buprenorfina tem algum potencial para o uso desviante, alguns autores têm proposto que ela seja combinada com uma pequena dose de Naloxona, na composição dos comprimidos, pois aquando do seu desvio para um uso abusivo, por via intravenosa, ocorrem desagradáveis sintomas de privação, trazidos por este último componente, que é um antagonista opióide, que não induz estes efeitos, se o comprimido for tomado, por via sublingual. Além disso, a Naloxona promove uma acção de diminuição significativa sobre os efeitos euforizantes da Buprenorfina.

admitidos consecutivamente. Resultados estes, após 1 ano de tratamento, foram significativamente superiores, desde de 26 semanas de adesão, (Lopez lbor Jr. *et al.*,1990), a 28 semanas (Ochoa *et al.*,1992) ou ainda a 35 semanas ou seja 51% de pacientes aderentes e abstinentes, ao fim de um ano (Ochoa *et al.*, 1993) ou a 35,5 semanas de adesão ou seja 57% de pacientes abstinentes, ao fim de 1 ano de tratamento (Neto, 1996; Neto *et al.*,1997).

NEUROFARMACOLOGIA da COCAÍNA

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Cocaína é uma substância que é extraída das folhas da planta denominada *Erythroxylum Coca*, possuindo efeitos estimulantes e euforizantes no Sistema Nervoso Central e cujo efeito psicológico principal é um estado de imediata euforia, com a desinibição psicológica e motora, a elevação da auto-estima e um aparente aumento das performances físicas e psíquicas. Quando esta é aplicada topicamente, esta droga tem efeitos vasoconstritores e anestésicos locais.

A Cocaína é absorvida por diferentes vias: a via intranasal por aspiração directa do produto e a via intrapulmonar, através da inalação ou aspiração dos vapores resultantes da destilação de *cocaína-base* ou do “*crack*”, cujo pico máximo de concentração sanguínea é atingido entre os 20 e os 60 minutos. Também ela pode ser administrada, por via intravenosa, pois ela é solúvel em água e o seu pico máximo de concentração sanguínea é atingido ao fim de 5 minutos. A duração dos seus efeitos é variável com idade e com a situação de saúde do utilizador.

Esta substância altamente aditiva tem, como acções neurofarmacológicas principais:

1) O bloqueio competitivo pré-sináptico da recaptção dos neurotransmissores, nomeadamente da dopamina (DA)¹³ produzindo certos efeitos psicomotores de características estimulantes.

Sabe-se que o *desejo* por esta droga e a *euforia resultante* são induzidos pela elevação da dopamina (DA) nas sinapses e aparentemente devidas, mais às interacções com o receptor (D₂) do que com a variante mais frequente de receptor dopaminérgico, o receptor (D₁) (Self *et al.*, 1996).

As vias dopaminérgicas da área tegmento-ventral (ATV) que se projectam para as regiões cortical e límbica, especialmente para o núcleo accumbens (Nacc), parecem ser, as que estão envolvidas, *na sensação de recompensa* e deverão ser o *mediador da dependência induzida* pela cocaína e por outras substâncias aditivas, tais como: as anfetaminas, as

¹³ induzindo um aumento da concentração deste neurotransmissor na área dos terminais nervosos das áreas mesolímbica e mesocortical do cérebro (Miller *et al.*,1989) de que resulta numa intensa activação dos receptores dopaminérgicos tipo 1 (D₁) e tipo 2 (D₂)

benzodiazepinas, os barbitúricos, o álcool, a nicotina, para além dos opiáceos já referidos anteriormente.

Crê-se que os *efeitos de reforço positivo da cocaína* derivam da sua capacidade de bloqueamento dos mecanismos de recaptção da dopamina¹⁴.

2) Também ocorrem, de um modo menos significativo, *bloqueios da recaptção de outros neurotransmissores*, tais como, a *norepinefrina (NE)* e a *Serotonina (SHT)*.

3) Do *bloqueio dos canais de ião sódio das membranas nervosas periféricas*, resultam os efeitos anestésicos locais da cocaína (Johanson & Fischman, 1989).

Quadro 2

ACÇÕES NEUROFARMACOLÓGICAS CENTRAIS e PERIFÉRICAS:

- As vias dopaminérgicas da área tegmental ventral (↑) ⇒ regiões cortical e límbica (núcleo accumbens) (↑) ⇒ sensação de recompensa e mediador da dependência
- Bloqueio competitivo pré-sináptico da recaptção dos neurotransmissores ⇒ (↑↑) dopamina Nas áreas mesolímbica e mesocortical do cérebro
(Miller *et al.*, 1989)
- (↑↑) Activação dos receptores dopaminérgicos tipo 1 (*D1*) do que tipo 2 (*D2*) ⇒ Efeitos estimulantes centrais
(Self, 1996)
- Bloqueios da recaptção da norepinefrina(↑) e da serotonina(↑)
(Miller *et al.*, 1989)
- Bloqueio dos canais de ião sódico das membranas nervosas periféricas ⇒ Efeitos anestésicos periféricos
(Jonhanson & Fischman, 1989)

AS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Os mecanismos comportamentais através dos quais a medicação pode ajudar no surgimento da abstinência são mal compreendidos, e os resultados podem variar entre pacientes e tipos de medicação. De facto, existe uma falta de consenso quanto à eficácia da farmacoterapia para a cocainomania.

As metas do tratamento farmacológico são as mesmas do que qualquer outra modalidade terapêutica, isto é, ajudar os pacientes a absterem-se do uso e retomarem o controlo sobre as suas vidas. Teoricamente a medicação

¹⁴ que causa (Koob & Bloom, 1988):

- A) A libertação pré-sináptica deste neurotransmissor;
- B) A sua maior permanência na fenda sináptica;
- C) O aumento da neurotransmissão dopaminérgica

Pensa-se que sejam a recaptção e a depuração rápidas dos neurotransmissores, o que permite explicar as *qualidades aditivas* desta substância que se caracterizam por um intenso desejo de reforço e acompanhado de uma perda de controlo, os fenómenos sentidos pelo cocainómano

deveria reforçar o afastamento às tomadas de cocaína em favor de outros comportamentos, através de diversos mecanismos:

1) *Redução ou eliminação do reforço positivo da tomada da dose de cocaína* (redução dos efeitos euforizantes).

2) *Redução ou eliminação do estado subjectivo de “ânsia” que predispõe à tomada da cocaína.*

3) *Redução ou eliminação do reforço negativo da tomada da dose de cocaína* (redução dos efeitos disfóricos do período pós-paragem).

4) *Tornar a tomada da cocaína numa situação aversiva.*

5) *Aumentar o reforço positivo obtido pela aquisição de comportamentos abstinentes.*

Este último mecanismo é obtido por intervenções psico-sociais que se dirigem para: **A)** A sua reabilitação vocacional; **B)** A sua rede social de suporte; **C)** A aquisição de novos estilos de vida, em particular os dos seus tempos livres; sendo sempre necessário trabalhar o indivíduo através de modelos psicossociais que se direccionam para a reabilitação psicológica e das redes familiares e sociais, tais como os modelos das comunidades terapêuticas ou os modelos ambulatoriais com abordagem individual e familiar combinados. No entanto, não existem estudos clínicos controlados para a cocaína que explicitem a eficácia da medicação com ou sem intervenção psico-social (Henningfield & Singleton, 1994).

Quanto às abordagens farmacológicas, segundo Gorelick (1993;1994) existem pelo menos quatro abordagens potencialmente úteis para o tratamento desta adição:

1ª) *Tratamentos de substituição com estimulantes de tolerância cruzada* (semelhante ao tratamento de manutenção com a metadona para a adição aos opiáceos). Ainda não existe nenhuma substância aprovada para uso clínico pela F.D.A. americana.

2ª) *Tratamentos com medicação antagonista que bloqueiam a ligação da cocaína aos locais de acção* (antagonismo farmacológico verdadeiro, semelhante uso de ao tratamento com o naltrexone para a adição aos opiáceos)

3ª) *Tratamentos com medicação que antagonize funcionalmente os efeitos da cocaína* (redução dos efeitos de reforço ou do desejo pela cocaína). Em relação a esta linha de abordagem terapêutica existe uma linha de investigação sobre a utilização de Mecamilamina, uma substância bloqueadora de alguns efeitos centrais da nicotina, nomeadamente, sobre os efeitos de recompensa, tendo aquela substância efeitos na redução da co-indução do “craving” da cocaína pela nicotina (Reid *et al.*,1998;1999).

4ª) *Alteração do metabolismo da cocaína, seja por aumento da taxa de eliminação corporal, seja por alteração do perfil dos metabolitos* (semelhante ao tratamento do alcoolismo com o dissulfiram). Em relação a esta abordagem, ainda não foi utilizada clinicamente mas existem dados promissores nalguns estudos em animais, com a administração de enzimas catalíticas para a cocaína, como a *Butirilcholinesterase* (BChE) que é um destoxicante, ou ainda com *modificadores biológicos* os quais agem como antagonistas farmacocinéticos para o tratamento do abuso de drogas (Owens,1999; Carmona,2000).

ANTIDEPRESSIVOS

Os Antidepressivos têm mostrado algum benefício, pois são agentes farmacológicos que aumentam a actividade da dopamina (DA) e têm mostrado alguma capacidade em diminuir os sintomas de privação cocaínica¹⁵.

A classe mais estudada destes medicamentos tem sido, a dos Antidepressivos Tricíclicos e Tetracíclicos, essencialmente inibidores da recaptação da norepinefrina para além da sua capacidade de estimular a transmissão adrenérgica e serotoninérgica. São eles: a *Desipramina*, a *Imipramina* e a *Maprotilina*.

A *Desipramina* foi a substância que se revelou mais efectiva em populações ambulatoriais. Existem mais de meia dúzia de estudos controlados (duplamente-cegos) na literatura publicada (Gorelick,1994) onde se usaram doses, entre os 150 a 300 mg diários. Esta substancia pareceu ser significativamente efectiva *na redução da recaída*, mas não *na iniciação da abstinência* à cocaína (Levin & Lehman,1991; Delucchi, 1992). Também a desipramina revelou-se eficaz por curtos períodos (6 vs 12 semanas), em pacientes adictos menos graves (Carroll *et al.*,1994); em populações depressivas (Ziedonis & Kosten,1991) e sem perturbação antisocial da personalidade (Carroll *et al.*,1994). Mas em grandes grupos de pacientes não foi confirmada a sua eficácia (Arndt *et al.*,1994).

Também foram estudadas, a *Imipramina* (150-200mg/dia) e a *Maprotilina* (50-150mg/dia). Estas foram efectivas por períodos de diversas semanas, mas como, existem riscos na sua associação com a cocaína, que podem levar a situações clínicas graves, tais como arritmias cardíacas, crises hipertensivas ou morte súbita, estas substâncias foram desaconselhadas.

Os estudos com Antidepressivos como a *Fluoxetina*¹⁶, têm-se revelado eficazes na redução dos sintomas de privação da cocaína, nas recaídas no álcool e nas crises bulímicas (Sellers *et al.*,1991;Gorelick,1993)¹⁷.

O recurso a Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAO) têm-se justificado, pelo seu efeito de aumentar os níveis das animas biogénicas neurotransmissoras, através da inibição do seu principal enzima catabolizador a monoamino-oxidase¹⁸. Contudo a sua utilidade clínica é limitada pela necessidade de recurso a significativas restrições dietéticas e medicamentosas, a fim de evitar o risco de graves crises hipertensivas.

Existem poucos dados científicos e reduzida experiência clínica com os chamados antidepressivos de “2ª geração”, em estudos clínicos abertos, somente em pequenos grupos de pacientes. Somente, o *Bupropion*, revelou

¹⁵ Presume-se que o seu efeito é mediado pela sua capacidade para compensar a baixa da indução da estimulação dopaminérgica pela cocaína, por um mecanismo de acção desconhecido (Shiloh, *et al.*, 2000).

¹⁶ inibidores selectivos da recaptação da serotonina

¹⁷ O seu mecanismo farmacológico é o aumento da actividade neurotransmissora das aminas biogénicas nas sinapses, através da inibição das bombas de recaptação pré-sinápticas, da serotonina associada ao aumento da actividade da dopamina (DA), por mecanismo ainda não clarificado, que melhora a deficiência, em particular, da dopamina, causada pelo uso crónico da cocaína (Pollack & Rosenbaum,1991).

¹⁸ Experiências com inibidores tipo B da monoamino-oxidase (IMAO_B) como a *Selegilina* a qual está a ser investigada em termos da avaliação da sua eficácia e segurança e encontra-se em testes clínicos multicêntricos de fase III. Os estudos com a *Fenelzina* (30-90mg/diários) sugerem que esta medicação pode *reduzir o uso* tanto da cocaína, como dos estimulantes (Brewer,1993; Maletzky,1977).

ser efectivo, na fase de privação cocaínica, porque aumenta a actividade dopaminérgica através inibição da sua recaptação nos mesmos receptores de recaptação pré-sináptica onde a cocaína também actua (Margolin *et al.*, 1991_a; Tennant *et al.*, 1993).

AGENTES ANTI-PARKINSÓNICOS

Uma variedade de medicações agonistas dopaminérgicos têm sido testadas, baseadas na hipótese da depleção dopaminérgica no abuso crónico de cocaína (Dackis & Gold, 1985) apesar dos dados que apoiam esta hipótese nos sujeitos humanos serem equívocos (Gill *et al.*, 1991). Os agonistas dopaminérgicos, ao estimularem a actividade dopamínica sináptica, poderiam melhorar os efeitos da sua diminuição causada pela paragem do abuso da cocaína, tais como, a anedonia, a anergia, a depressão e a ânsia por esta substancia aditiva. Em particular, a *Bromocriptina* (0,625 mg até 10mg/dia), o *Lisuride* (0,4 até 4mg/dia) e a *Amantadina* (200-400mg/dia), têm sido estudados *na redução do desejo*, com resultados não conclusivos sobre esta questão.

Nos estudos com a *Bromocriptina* e com o *Lisuride*, uns mostraram reduções significativas *na ânsia pela cocaína* (Dackis *et al.*, 1987; Extein *et al.*, 1989; Wang *et al.*, 1994), mas noutros estudos não foi revelado qualquer efeito (Teller & Devenyi, 1988; Kranzler & Bauer, 1992; Gillian *et al.*, 1994).

Em relação à *Amantadina*, alguns estudos duplamente-cegos não encontraram uma *redução do desejo* superior ao efeito-placebo (Weddington *et al.*, 1991). Somente, em estudos com cocainómanos em tratamento de manutenção com a metadona é que esta substância se revelou consistentemente efectiva (Handelsman *et al.*, 1988; Kosten *et al.*, 1992).

ESTIMULANTES

Os Estimulantes têm sido ensaiados, devido principalmente às suas propriedades de inibição da recaptação da dopamina (DA) e de algumas capacidades de libertação dopaminérgica, que os tornariam clinicamente benéficos *na diminuição da ânsia* pelo uso da cocaína. Os resultados têm sido de algum sucesso limitado, especialmente quando associado às perturbações hipercinéticas. Foram estudadas diversas substâncias, como o *Metilfenidato* (50-100mg/dia) (Khantzian *et al.*, 1984; Gawin *et al.*, 1985) e a *Fenmetrazina* (50-75mg/dia) (Tennant *et al.*, 1993) mas, em doses altas, surgiu o risco do seu próprio abuso.

Outros estimulantes de menor potencial de abuso foram estudadas, entre os quais: o Pemoline (75mg ou 225mg/dia) (Weiss *et al.*, 1985), o Dietilpropion (50-75 mg/dia) (Alim *et al.*, 1994) e o Mazindol (2-4 mg/dia) (Berger *et al.*, 1989; Tennant *et al.*, 1993; Kosten *et al.*, 1993) com os quais, em estudos abertos restritos, obtiveram-se resultados promissores, mas dado o facto clínico de continuarem a existir riscos de potencial abuso e de terem

surgido graves efeitos secundários, como as crises hipertensivas e o aumento do ritmo cardíaco, não têm sido indicados para uso clínico corrente.

NEUROLÉPTICOS

Os neurolépticos, são agentes farmacológicos que suprimem a transmissão dopaminérgica e podem diminuir as *propriedades de recompensa e de reforço* da cocaína, em particular, os antagonistas dos receptores (D₂) dopaminérgicos, mas não alteraram significativamente a *ânsia pela cocaína*, como foi observado, em estudos com esquizofrênicos-consumidores de cocaína, que se encontravam, sob tratamento neuroléptico crónico (Gawin, 1989).

No entanto, existe uma substância neuroléptica, o *Flupentixol*, cujos resultados preliminares sugerem que este é superior ao placebo, em termos de retenção dos cocainómanos em tratamento e na iniciação da abstinência¹⁹ (Gawin *et al.*, 1993)

No entanto devemos ter, em atenção, o risco do uso de neurolépticos nestes pacientes por causa da sua potencial vulnerabilidade, em relação ao síndrome maligno dos neurolépticos, baseado no provável efeito de depleção dopamínica pela cocaína (Kosten & Kleber, 1988).

AMINOÁCIDOS

O aminoácido *L-DOPA*, precursor para a síntese das catecolaminas, tem sido usado para aumentar os níveis da dopamina cerebral no tratamento da adicção à cocaína, individualmente ou em combinação com a *Carbidopa*²⁰.

A *L-Tirosina*, um aminoácido precursor da L-DOPA, foi estudada num estudo duplamente-cego, de 4 semanas, em altas doses (1grama/dia) e em conjunto com *Triptofano* (1grama/dia), não tendo sido reportado efeito significativo, *tanto na redução do desejo, como no controlo dos sintomas de privação da cocaína* (Chadwick *et al.*, 1990).

ANTI-CONVULSIVANTES

¹⁹ talvez devido a dois tipos de razões:

a) a melhor adesão à sua formulação de “depot”, (em decanoato);
b) Possuïrem, em doses baixas (10-20mg/quinzenais), uma possível acção preferencial sobre os receptores dopaminérgicos pré-sinápticos sobre os receptores pós-sinápticos, os quais levariam ao aumento dos níveis sinápticos de dopamina (funcionando, de modo equivalente, a um agonista dopaminérgico).

²⁰ um inibidor periférico da descarboxilase dos aminoácidos que previne os efeitos secundários sistémicos pelo bloqueamento da conversão da L-DOPA em dopamina, fora da área cerebral, com um sucesso variável, no curto-prazo, em estudos abertos, na gama baixa de doses usadas no tratamento do Parkinsonismo (Rosen *et al.*, 1986; Tennant *et al.*, 1993).

Estas substâncias têm sido usadas no tratamento da cocaína, porque elas bloqueiam o desenvolvimento do “kindling”, (isto é, o aumento da sensibilidade neuronal a uma droga por causa de exposição anterior intermitente) encontrado nos modelos animais e hipotesizada nos cérebros humanos. Têm sido estudadas a *Carbamazepina* e o *Ácido Valpróico*, e os ensaios realizados, duplamente-cegos, não têm revelado resultados positivos significativos (Cornish *et al.*,1992; Tennant *et al.*,1993; Montoya *et al.*,1993;Kranzler *et al.*1994)

LÍTIO

Em estudos duplo-cegos e abertos, com doses e níveis plasmáticos usados no tratamento da doença bipolar, o lítio foi inefectivo, excepto nos pacientes com co-morbilidade com a doença bipolar ou a perturbação ciclotímica (Nunes *et al.*,1990)

BLOQUEADORES de CANAL do CÁLCIO

Fizeram-se estudos com esta classe de medicamentos, por causa dos seus efeitos sobre a libertação dos neurotransmissores. Foi reportado serem inibidores de alguns efeitos do uso de cocaína, em roedores e em voluntários humanos (Gorelick,1994). Contudo o Diltiazepam e a Nifedipina, não revelaram qualquer eficácia em pequenas séries abertas de cocainómanos (Tennant *et al.*,1993).

SITUAÇÕES ESPECIAIS de TRATAMENTO (ADIÇÕES MISTAS)

A) No tratamento de situações de duplo abuso de *Opiáceos-Cocaína* (Adições Mistas), têm sido referidos o uso de dois tipos de abordagem farmacológica:

1) o *ajustamento da dose de metadona*²¹ :

Um factor significativo na previsão para a diminuição do uso de cocaína em heroinómanos é o *tempo de permanência nos programas de substituição*, quanto maior, maior a redução nos consumos de ambas as substâncias.

2) a *utilização de medicação Opióide alternativa*. Pelo que tem sido mencionada que a utilização de *Buprenorfina*, um agonista parcial, em doses

²¹ Num estudo controlado (Borg *et al.*,1995) observou-se que os consumos de cocaína tinham diminuído de 80% para 20%, nos indivíduos submetidos ao aumento das doses de *metadona* administrada. As doses superiores a 60 mg/dia estão geralmente associadas não só à baixa do uso de opiáceos, como no caso da cocaína, se bem que, algumas excepções têm sido referidas (Grabowski *et al.*,1993).

altas (12-16mg/diários), também reduz a frequência do uso de cocaína nos heroínómanos (Schottenfeld *et al.*,1993).

B) Também se sabe que o *Alcoolismo* é um problema muito comum entre cocainómanos, tanto na comunidade, como nas populações em tratamento, com altas taxas de co-morbilidade, que podem atingir valores até 90% (Gorelick,1992). A sua evolução clínica é pior, devido a uma variedade de factores, tais como a estimulação do desejo pela cocaína induzida pelo álcool, a indução da produção do *Cocaetileno*, um metabolito tóxico e psicoactivo, e as alterações do metabolismo dos medicamentos pelas alterações da função hepática (Gorelick,1992; Carroll *et al.*,1993)

No tratamento destas situações deste tipo de duplo abuso foram testadas duas medicações com resultados dignos de registo:

1) O *Dissufiram*, na dose habitual para o tratamento do alcoolismo (250mg/dia), diminuiu substancialmente tanto o uso de cocaína, como de álcool (Carroll *et al.*,1993; Higgins *et al.*,1993)

2) O *Naltrexone*²² tem sido reportado como efectivo na redução da ingestão de álcool, mas não reduziu significativamente o uso de cocaína nas doses habitualmente indicadas, tanto no tratamento do alcoolismo ou da heroíno dependência (Carroll *et al.*,1993).

CO-MORBILIDADE com OUTRAS ADIÇÕES

A co-morbilidade entre a cocainomania e a heroíno dependência é extraordinariamente comum. Existem trabalhos sobre amostras significativas de adictos à procura de tratamento, que afirmam existir entre 45% e mais de 80% de heroíno dependentes que também eram abusadores ou dependentes da cocaína (Kreek,1987; Novick *et al.*,1989; Kreek,1991).

Sabe-se que a administração crónica de cocaína não só afecta os neurónios relacionados com a dopamina, a serotonina e a norepinefrina, como também perturba profundamente o *sistema opióide endógeno* (Kreek,1996).

Existem estudos que demonstram a decrescente incidência do consumo de cocaína em ex-adictos de heroína que se encontravam em tratamento com metadona, quando se aumentavam as doses desta substância, assim como a capacidade dos opiáceos para reduzirem a auto-administração de cocaína em modelos animais. (Kreek,1996).

Também ocorre uma elevada co-morbilidade entre a cocainomania e o alcoolismo, nos quais o abuso de álcool era prévio ao início do abuso com a cocaína, que contrasta com o padrão típico noutras co-morbilidades entre as drogas e o álcool (Carroll *et al.*,1993).

As explicações para o alto nível de associação entre estas duas adições são:

1) Em primeiro lugar, o álcool atenua os efeitos agudos da cocaína, tais como, a ansiedade e a insónia.

²² um antagonista dos receptores mu (μ) opióides.

2) Em segundo lugar, o álcool potencia a euforia da cocaína pelo efeito aditivo da produção endógena do *Cocacileno*, uma substância que aumenta e prolonga a euforia cocaínica (Jatlow *et al.*,1991; Carroll *et al.*,1993).

CO-MORBILIDADE PSIQUIÁTRICA

Os Cocainómanos que procuram tratamento apresentam taxas elevadas de co-morbilidade psiquiátrica, até 65% ao longo da vida e 50% para as perturbações actuais (Rounsiville *et al.*,1991; Thevos *et al.*,1993). As perturbações mais comuns tendem a ser a depressão “major”, o espectro bipolar, as fobias e as perturbações de stress pós-traumático.

As perturbações de Personalidade, também são comuns entre os cocainómanos que procuram tratamento, com taxas tão elevadas como 69% (Weiss *et al.*,1993). O tipo de perturbação que está associada à pior resposta ao tratamento é a perturbação anti-social da Personalidade (Arndt *et al.*,1994)

Em geral, a medicação dirigida para a patologia psiquiátrica pode reduzir com sucesso o uso de cocaína, mesmo quando aquela não se tinha revelado muito efectiva nos cocainómanos sem co-morbilidade psiquiátrica²³.

QUESTÕES ESPECÍFICAS:

A) O SEXO FEMININO

As mulheres tendem a ser excluídas ou sub-representadas em muitos dos testes clínicos sobre a farmacoterapia para esta dependência química (Gorelick,1993). Isto acontece devido as restrições metodológicas: aos riscos sobre os fetos e neonatos nas mulheres grávidas, ou ainda à gravidez ocorrida durante os estudos, pelo que existe falta de informações sobre as diferenças na farmacocinética (devidas às diferenças de composição e da massa corporal) e na farmaco-dinâmica (devido aos ciclos menstruais ou às hormonas exógenas: os contraceptivos) (Yonkers *et al.*,1992).

Na ausência de dados directos e sistemáticos, dever-se-ão ter cuidados na prescrição dos medicamentos referidos neste trabalho às mulheres grávidas ou às que desejam engravidar a curto prazo. Muitos deles têm baixo potencial para teratogenicidade morfológica ou abortiva, mas existe pouca ou

²³ Por exemplo, o Lítio, em doses e níveis plasmáticos efectivos para a perturbação bipolar em cocainómanos com perturbação bipolar e ciclotímica (Nunes *et al.*,1990), a Desipramina, adictos com depressão (Ziedonis & Kosten, 1991), a Bromocriptina e o Metilfenidato, em pacientes bipolares e com a versão adulta da perturbação da atenção deficitária (Cocores *et al.*,1987; Khantzian,1984) ou ainda a Imipramina que tem sido reportado na redução do abuso de cocaína quando esta é administrada para tratar a depressão pós-psicótica em esquizofrénicos (Siris *et al.*,1988) ou ainda o Flupentixol, nas descompensações psicóticas do síndrome esquizofrénico (Gawin *et al.*,1993)

nenhuma informação sobre a teratogenicidade comportamental²⁴ (Miller,1994)Dever-se-ão ter cuidados no período pós-parto com o uso da *Bromocriptina*, por causa do risco de complicações vaso-espásticas e das convulsões (Bakht *et al.*,1990)

B) O GRUPO ETÁRIO

Apesar dos adolescentes serem ainda uma minoria substancial nas populações de consumidores “pesados”, eles têm sido excluídos dos testes clínicos por razões de ordem legal e por considerações relacionadas com o consentimento parental. No entanto existem alguns relatórios de caso, onde aparece a ideia de que a medicação tem pouca utilidade nos tratamentos à esta adição nos adolescentes mais jovens.

A NEUROFARMACOLOGIA das ANFETAMINAS e das METANFETAMINAS

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Trata-se de um grupo de substâncias psico-estimulantes, de origem sintética, as quais podem ser subdivididas em: *Anfetaminas Clássicas* (Quadro 3) e em *Anfetaminas “de Confecção” ou Metanfetaminas* (Quadro 4). Elas possuem efeitos estimulantes, anorexígenos e euforizantes. Algumas das metanfetaminas têm propriedades halucinogêneas, são produtos de síntese com estruturas químicas semelhante às das anfetaminas e não têm qualquer indicação terapêutica. São extremamente potentes e agressivas nos seus efeitos adversos e muitas das vezes, mais imprevisíveis do que os efeitos das moléculas-base.

Quadro 3

LISTAGEM de ANFETAMINAS

CLOBENZOREX
DEXFENFLURAMINA
FENFLURAMINA
FENPROPOREX
MEFENTERMINA

²⁴ Algumas exceções são, a *Amantadina* (complicações gravídicas), o *Lítio* (malformações cardíacas e toxicidade neo-natal) e os *neurolépticos* que podem ser associados a anomalias congénitas não específicas e à privação neo-natal.

Quadro 4

LISTAGEM de METANFETAMINAS

DOB ou Bromo DMA (dimetoxibromoanfetamina)
DOM ou STP (*Serenidade, Tranquilidade e Paz*) (dimetoxianfetamina)
DMT (dimetiltriptamina)
MAX ICE ou BLUE ICE (4 metilaminorex)
MDA (*LoveDrug*) (metilenodioxianfetamina)
MDEA, (*Eva*) (metilenodioxietanfetamina)
Mescalina de Síntese (trimetoxifeniletilamina)
TMA (trimetoxianfetamina)
MDMA ou ECSTASY ou EXT ou ADÃO (metileno-dioxi-metanfetamina)
(Adaptado de Patricio, L. 1997)

DADOS NEUROFARMACOLÓGICOS

As anfetaminas induzem os efeitos de reforço e recompensa através da estimulação das vias mesolímbicas e dopaminérgicas que se originam a partir da área tegmento-ventral, em direcção a diversas áreas límbicas (núcleo accumbens, amígdala, tubérculo olfactivo) e às regiões corticais, em particular, o cortex frontal. O principal efeito do abuso destas substâncias é o aumento das concentrações tanto de dopamina, como, de norepinefrina e de serotonina, com o conseqüente aumento da disponibilidade para a transmissão neuronal.

Os efeitos estimulantes são conseguidos pela estimulação da libertação da dopamina a partir das vesículas pré-sinápticas para a fenda inter-neuronal e pela inibição da recaptação da dopamina, através da inibição de acção da proteína denominada de “transportadora da dopamina” para as terminações nervosas pré-sinápticas²⁵.

As metanfetaminas são todas tóxicas para os seres humanos, e os investigadores têm reportado que até 50% das células que produzem dopamina no cérebro podem ser danificadas depois de uma exposição prolongada a níveis relativamente baixos destas substâncias. Outros investigadores têm encontrado que nas células do Sistema Nervoso Central que contém serotonina, estas podem ser danificadas de um modo ainda mais extenso. Se isto está relacionado com a psicose de alguns abusadores crónicos, ainda está para se descobrir.

Pensa-se que é a excessiva concentração de dopamina nos terminais nervosos o que aparentemente produz a *estimulação e a sensação de euforia* que o utilizador sente.

²⁵ As anfetaminas também bloqueiam a recaptação da norepinefrina para vesículas pré-sinápticas e exercem actividades agonistas directas nos receptores pós-sinápticos serotoninérgicos, para além do efeito da maioria das metanfetaminas que bloqueiam a recaptação da serotonina, no seu local de transporte (Shiloh, 2000).

A maioria das anfetaminas têm ainda a capacidade, se bem que menor, para bloquear as monoamino-oxidases de tipo A e B, o que induz o aumento das concentrações de catecolaminas na fenda sináptica.

ASPECTOS CLÍNICOS

As anfetaminas, e em particular as metanfetaminas, têm uma duração de acção maior pois a maioria daquelas substancias permanece no corpo, sem alterações, pelo que originam maiores e mais prolongados efeitos estimulantes, ao contrário da cocaína que é rapidamente eliminada e quase totalmente metabolizada no corpo.

Elas dão origem a uma *sensação de euforia*, ao fim de alguns minutos (3 a 5 minutos), se for utilizada por via inalada e ao fim de 15 a 20 minutos, se usada, por via oral.

Os seus utilizadores deixam de comer e de dormir enquanto se satisfazem de uma maneira desenfreada, na chamada "*corrida*" ou "*run*", chegando a injectar-se cerca de uma grama, por cada período de 2 a 3 horas, durante vários dias, até a droga acabar, ou porque ficaram psiquicamente demasiado desorganizados para continuarem a fazê-lo.

Com o *uso crónico* surge rapidamente o *fenómeno de aumento da tolerância* dos efeitos, o que leva ao aumento das doses e à frequência da sua administração.

Não existe propriamente um *síndrome de privação*, mas sim, a persistência de vários sintomas que ocorrem nos utilizadores crónicos quando estes as deixam de usar. Nestes sintomas se incluem:(Quadro 5)

Quadro 5

Síndrome de Privação:

- Aumento da ANSIEDADE
- Aumento do APETITE
- Aumento da DEPRESSÃO ou DISFORIA
- Aumento ou Diminuição do SONO
- Aumento dos PESADELOS
- Aumento ou Diminuição da AGITAÇÃO PSICOMOTORA

Todas estas substâncias têm efeitos psicoactivos graves na situação aguda de *Intoxicação*, a qual pode induzir inúmeras outras perturbações e sintomas: (Quadro 6)

Quadro 6

A) As Perturbações Agudas Psiquiátricas:

INDIFERENÇA AFECTIVA
EUFORIA
ALUCINAÇÕES
IDEIAS de AUTO-REFERÊNCIA
DIMINUIÇÃO do JUÍZO CRÍTICO
DELÍRIOS PARANÓIDES
ESTEREOTIPIAS COMPORTAMENTAIS
ANSIEDADE
HIPERVIGILÂNCIA
HIPERSENSIBILIDADE IINTERPESSOAL
AGITAÇÃO ou INIBIÇÃO PSICOMOTORA
TENSÃO PSÍQUICA ou RAIVA

(adaptado de Shiloh et al., 2000_a)

B) As Perturbações Agudas Não Psiquiátricas:

DELIRIUM
ESTUPOR ou COMA
DISCINESIA ou DISTONIA
CONVULSÕES
HIPERTERMIA
BRADICÁRDIA
PRÉCORDIALGIAS
ARRITMIAS CARDÍACAS
HIPERTENSÃO ou HIPOTENSÃO
TAQUICÁRDIA
TREMORES e SUORES FRIOS
NÁUSEAS e VÔMITOS
PERDA de PESO
DILATAÇÃO PUPILAR
DISPNEIA
FRAQUEZA MUSCULAR
DORES ARTICULARES

(adaptado de Shiloh et al., 2000_a)

A hipertermia e as convulsões ocorrem sobretudo na sobredosagem das metanfetaminas, e se não forem tratadas podem originar situações fatais. Também existe um risco de envenenamento por chumbo, associado a um certo método químico de produção destas drogas, que é o uso de acetato de chumbo, como reagente químico.

O EXCTASY ou MDMA

Não irei descrevê-las em detalhe, mas talvez seja interessante fazer algumas referências ao *MDMA* ou *Exctasy* por ser a droga actualmente mais abusada deste grupo.

Ela foi sintetizada em 1912 e registada em 1914, como anorexígeno. Trata-se de uma substância com características anfetamínicas e alucinogénicas, *em doses elevadas* e com o seu uso prolongado, mas não produzindo alucinações visuais, como a mescalina ou o *LSD*.

Em *doses baixas*, o *MDMA* provoca um aumento da sensibilidade ao tacto e à audição, uma secura de boca, uma falta de apetite, uma sensação de calma e de serenidade, com uma aparente maior aproximação emocional. Os seus efeitos duram cerca de 2 ou mais horas, dependendo da dose, da personalidade do utilizador e do ambiente. Não provoca dependência física, mas psicológica. Com o seu uso regular é necessário o *aumento das doses* para obtenção dos mesmos efeitos, por causa do *efeito da tolerância farmacológica*. Em *doses elevadas*, podem então surgir ataques de pânico, crises de insónia, confusão mental, depressão, náuseas, tonturas, crises hipertensivas e possíveis paragens cardíacas.

O seu consumo está associado a um certo tipo de festas, denominadas “rave parties” onde as pessoas, se não descansarem ou não ingerirem líquidos (água) em quantidades suficientes poderão desencadear em si estados de

desidratação e de exaustão física. Parece que este fenómeno surgiu, em força, em Portugal, por volta do ano de 1993 (Patrício L., 1997).

INTERVENÇÕES TERAPEUTICAS

Actualmente não existem tratamentos farmacológicos que curem a dependência às anfetaminas e a drogas similares às metanfetaminas. Têm-se feito experiências com tratamentos usados nos casos de dependência à Cocaína e nenhum agente farmacológico têm sido particularmente eficaz em estudos clínicos controlados.

Quanto aos sintomas depressivos persistentes que surgem no período pós-abstinência, existe a indicação para administrar antidepressivos.

Na intoxicação aguda com anfetaminas, um ambiente seguro e silencioso é o indicado e nos casos de agitação extrema ou pânico, devem-se prescrever medicamentos ansiolíticos, como as benzodiazepinas. Em casos de psicoses induzidas nomeadamente pelas metanfetaminas, dever-se-á fazer recurso a curto prazo de neurolépticos.

Os tratamentos mais efectivos contra a adicção às anfetaminas/metanfetaminas, são as *intervenções cognitivas* sobre o comportamento. Estes métodos estão desenhados para ajudar a modificar a forma de pensar, as expectativas e a conduta do paciente, a fim de aumentar a sua capacidade de fazer frente aos factores estressantes da vida. Os grupos de entre-ajuda, de apoio e de recuperação psicológica, parecem funcionar com melhores resultados quando usados em conjunto, com as intervenções cognitivas (NIDA, Serie De Reports, 2000).

BIBLIOGRAFIA:

- Alim TN, Rosse RB, Vocci FJ, Deutsch SI (1994). Open-label, dose run-up study of diethylpropion in initial cocaine abstinence. *Clinical Neuropharmacology*; 17:(2)175-87.
- Alling C, Diamond I, Leslie SW, Sun GY *et al.* (1993). (eds.). *Alcohol, Cell Membranes, and Signal Transduction in Brain*. New York: Plenum Press.
- Anton RF, Hogan I, Jalali B *et al.* (1981). Multiple family therapy and naltrexone in the treatment of opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence*; 8:157-68.
- Arndt IO, Dorozynsky L *et al.* (1992). Pharmacotherapy for cocaine abusing methadone-maintained patients using amantadine or desipramine. *Archives General of Psychiatry*; 49:894-98.
- Arndt IO, McLellan AT, Dorozynsky L, *et al.* (1994). Desipramine treatment for cocaine dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease*; 49:894-8.

- Bakht FR, Kirshon B, Baker T *et al.* (1990). Postpartum cardiovascular complications after bromocriptine and cocaine use. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*;162:1065-6.
- Berger R, Gawin F, Kosten TR (1989). Treatment of cocaine abuse with mazindol. *Lancet*; 283.
- Borg L, Broe DM, Ho A *et al.* (1995). Cocaine abuse is decreased with effective methadone maintenance treatment at an urban Department of Veterans Affairs (DVA) program. In: Harris LS, (ed.) *Proceedings of the 56th Annual Scientific Meeting, The college on Problems of Drug Dependence, Inc.*, Palm Beach, Florida, June 1994. NIDA Research Monograph Series, Problems of Drug Dependence, Rockville, MD: NIH Publication nº 9538833; 153:17.
- Brewer C (1993). Treatment of cocaine with monoamine oxidase inhibitors. *British Journal of Psychiatry*; 163:815-6.
- Carmona GN (2000). Attenuation of Cocaine activity by Butyrylcholinesterase (Bche). *Program Book – Peripheral Blockers as treatment – Abstracts*, Internet: <http://www.nida.nih.gov/>.
- Carroll KM, Ziedonis D, O'Malley S *et al.* (1993) Pharmacologic interventions for alcohol- and cocaine-abusing individuals. *American Journal on Addictions*; 2(1):77-9.
- Carroll KM, Rounsaville JB, Bryant KJ (1993). Alcoholism in treatment-seeking cocaine abusers: Clinical and prognostic significance. *Journal of Studies of Alcohol*; 54:199-208.
- Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, Nich C *et al.* (1994). Psychotherapy and Pharmacotherapy for Ambulatory Cocaine Abusers. *Archives General Psychiatry*; 51:177-8.
- Chadwick MJ, Gregory DL *et al.*, (1990). A double-blind amino acids, L-tryptophan and L-tyrosine and placebo study with cocaine-dependent subjects in an inpatient chemical dependency treatment center. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*;16:275-86.
- Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD *et al.* (1981). The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. *Archives Of General Psychiatry*; 38:1273-77.
- Cocores JA, Patel MD *et al.* (1987). Cocaine abuse, attention deficit disorder and bipolar disorder. *Journal of Nervous and Mental Disorders*; 175(7):431-2.
- Cooper JR, Altman F, Brown B e Czechowicz D (1983): *Research on the Treatment of Narcotic Addiction: State of the Art*. Rockville, MD, National Institute of Drug Abuse.
- Cornish JW, Alterman AA *et al.* (1992). Amantadine and Carbamazepine Treatment for Cocaine Abuse. *Proceedings of the American Psychiatric Association 145th Annual Meeting*; pp:131.
- Craig RJ, Weddington WJ (1994). Stimulants and cocaine. In: *Principles of Addiction Medicine*, American Society of Addiction Medicine Inc., (eds.) Chevy Chase, Maryland, Seção 2; cap.5:1-4.
- Dackis CA, Gold MS (1985). Pharmacological approaches to cocaine addiction, *Journal of Substance Abuse Treatment*; 2:139-45.
- Dackis CA, Gold MS, Sweeney DR *et al.* (1987). Single-dose bromocriptine reverses cocaine craving. *Psychiatry Research*; 20:261-4.
- Davis-Cox MI, Fletcher TL, Turner JN *et al.* (1996). Three-day exposure to low-dose ethanol alters guanine nucleotide binding protein expression in the

- developing rat hippocampus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*; 276(2):758-64.
- Delluchi KL (1992). Research on desipramine in the treatment of cocaine abuse: A critique of Levin and Lehman's meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 12(5):367-9.
- Des Jarlais DC, Friedman SR, Woods J, Milliken J (1992). HIV infection among intravenous drug users : Epidemiology and emerging public health perspective. In Lowinson JH, Ruiz P & Millman RB (Eds.) *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins; pp:734-43.
- Di Chiara G (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependence*; 38:95-137.
- Dietrich RA, Erwin VG (1996). (eds.) *Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Dole VP (1972). Narcotic addiction, physical dependence and relapse. *New England Journal Of Medicine*; 286:988-92.
- Dole VP, Nyswander ME (1976). Methadone maintenance treatment: A ten-year perspective. *JAMA*; 235:2117-9.
- Dole VP, Joseph H (1978). Long-term outcome of patients treat with methadone maintenance. *Annals Of the New York Academy Of Sciences*; 311:181-9.
- Extein IL, Gross DA, Gold MS *et al.* (1989). Bromocriptine treatment of cocaine withdrawal symptoms. *American Journal of Psychiatry*; 146:403.
- Gardner EL, Lowinson JH (1993). Drug craving and positive/negative hedonic brain substrates activated by addicting drugs. *Seminars in the Neurosciences*; 5(5):359-68.
- Gawin FH, Roirdan CA, Kleber HD (1985). Methylphenidate use in non-ADD cocaine abusers – A negative study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*; 11:193-7.
- Gawin FH (1986). Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria?. *Psychopharmacology*; 90:142-3.
- Gawin FH, Allen D, Humblestone B (1989). Outpatient treatment of "crack" cocaine smoking with flupentixol decanoate. *Archives of General Psychiatry*; 46:322-5.
- Gawin FH, Khalsa ME, Brown J *et al.* (1993). Flupentixol treatment of crack users: Initial double-blind results. *NIDA Research Monograph 132*, Rockville, MD, National Institute on Drug Abuse; pp:319.
- Gill K, Gillespie HK, Hollister LE *et al.* (1991). Dopamine depletion hypotesis of cocaine dependence. *Human Psychopharmacology*; 6:25-9.
- Gillian JC, Pulvirenti L, Withers N, Golshan S, Koob G (1994): The effects of lisuride on mood and sleep during acute withdrawal in stimulant abusers: A preliminary report. *Biological Psychiatry*; 35:843-9.
- Ginzburg HM (1985). Naltrexone, its clinical utility. *Advances in Alcohol Substance Abuse*; 6:83-101.
- Gold MS, Redmond DE, Kleber HD (1978). Clonidine in opiate withdrawal. *Lancet*; 11:929-30.
- Gold MS, Kleber HD (1979_a). A rational for opiate withdrawal symptomatology. *Drug and Alcohol Dependence*; 4:419 -24.
- Gold MS, Byck DR, Sweeney, Kleber HD (1979_b). Endorphin-locus coeruleus connection mediates opiate action and withdrawal. *Biomedicine*; 30:1-4.

- Gold MS, Pottash ALC, Sweeney DR, Kleber HD (1980). Efficacy of clonidine in opiate withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence*; 6:201-8.
- Gold MS, Pottash AC *et al.* (1981). Opiate detoxification with Lofexidine. *Drug and Alcohol Dependence*; 8:307-15.
- Gorelick DA (1992). Alcohol and cocaine: Clinical and pharmacological interactions. *Recent Developments in Alcoholism*; 11:37-56.
- Gorelick DA (1993). Overview of pharmacological treatment approaches for alcohol and other drug addiction: Intoxication, withdrawal, relapse prevention. *Psychiatric Clinics of North America*; 16(1):141-56.
- Gorelick DA (1994). Pharmacological therapies of cocaine addiction and other stimulant addiction. In *Principles of Addiction Medicine*, (eds.), American Society of Addiction Medicine Inc., Chevy Chase, Maryland, (Edição Portuguesa); Secção 12, cap.3:1-10.
- Grabowski J, Rhoades H, Elk R *et al.* (1993). Methadone dosage, cocaine and opiate abuse. *American Journal of Psychiatry*; 150(4): 668-75.
- Grant KA (1994). Emerging neurochemical concepts in the actions of ethanol at ligand-gated ion channels. *Behaviour Pharmacology*; 5:383-404.
- Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT *et al.* (1984). Naltrexone: A clinical perspective. *Journal Of Clinical Psychiatry*; 45:42-5.
- Handlesman L, Chordia PL, Escovar IM *et al.* (1988). Amantadine for treatment of cocaine dependence in methadone maintained patients. *American Journal of Psychiatry*; 145:533.
- Henningfield JE, Singleton EG (1994). Managing drug dependence: Psychotherapy or Pharmacotherapy? *CNS Drugs*; 1(5):317-22.
- Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK *et al.* (1993). Disulfiram therapy in patients abusing cocaine and alcohol. *American Journal of Psychiatry*; 150(4):675-6.
- Hunt WA (1993). Neuroscience research: How has it contributed to our understanding of alcohol abuse and alcoholism? A review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 17(5):1055-65.
- Jackson AH, Shader RI (1973). Guide lines for withdrawal of narcotic and general depressants drugs. *Diseases of Nervous System*; 34:162-166.
- Jatlow P, Ellsworth JD, Bradberry CW, Winger G *et al.* (1991). Cocaethylene: A neuropharmacologically active metabolite associated with concurrent cocaine-ethanol ingestion. *Life Sciences*; 48:1787-94.
- Johnson RE, Fischman MW (1989). The pharmacology of cocaine related to its abuse, *Pharmacological Review*; 41:3-52.
- Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ (1992). A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA*; 267(20):2750-55.
- Judson BA, Carney TM, Goldstein A (1981). Naltrexone treatment of heroin addiction: Efficacy and safety in a double-blind dosage. *Comprehensive Drug and Alcohol Dependences*; 7:325-46.
- Khantzian EJ, Gawin FH, Riordan C *et al.* (1984). Methylphenidate treatment of cocaine dependence: A preliminary report. *Journal of Substance Abuse Treatment*; 1:107-12.
- Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T *et al.* (1985). Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Archives Of General Psychiatry*; 42:391-4.
- Kleber HD (1987). Treatment of narcotic addicts. *Psychiatric Medicine*; 3:389-418.

- Koob GF, Bloom FE (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*; 242:715-23.
- Koob GF, Bloom FE (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*; 242:715-723.
- Kosten TA, Kleber HD (1988). Rapid death during abuse: A variant of neuroleptic malignant syndrome?, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*;12:(3)335-46.
- Kosten TR (1990). Current pharmacotherapies for opioid dependence. *Psychopharmacology Bulletin*; 26:69-74.
- Kosten TR, Morgan CM *et al.* (1992). Pharmacotherapy for cocaine-abusing methadone-maintained patients using amantadine or desipramine. *Archives of General Psychiatry*; 49:894-8.
- Kosten TR, Steinberg M, Diakogiannis IA (1993). Crossover trial of mazindol for cocaine dependence. *Psychopharmacology Bulletin*; 28:15-9.
- Kranzler HR, Bauer LO (1992). Bromocriptine and cocaine cue reactivity in cocaine-dependent patients. *British Journal of Addiction*; 87:1537-48.
- Kranzler HR, Bauer LO, Hersh DF (1994). Carbamazepine for cocaine dependence. *American Psychiatric Association 147th Annual Meeting*, New Research; pp:158.
- Kreek MJ (1987). Multiple drug abuse patterns and medical consequences. (in) Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*, New York: Raven Press; pp:1597-604.
- Kreek MJ (1991). Methadone maintenance treatment for harm reduction approach to heroin addiction. (in) Loimer N, Schmid R & Springer A, (eds.), *Drug Addiction and AIDS*, New York:Spring Verlag; pp:153-77.
- Kreek MJ (1996). Cocaine, dopamine and the endogenous opioid system. *Journal of Addictive Diseases*; 15(4):73-96. (na edição Portuguesa) Vol.1, nº4, 1997; 93-117.
- Levin FR, Lehman AF (1991). Meta analysis of desipramine as an adjunct in the treatment of cocaine addiction. *Journal of Clinical Psychofarmacology*;11:374-8.
- Ling W, Charuvastra VC, Kaim SC, Klett CJ (1976). Methadyl Acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. *Archives Of General Psychiatry*; 33:709-20.
- Ling W, Wesson D (1984). Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: A collaborative private practice experience. *Journal Of Clinical Psychiatry*; 45:46-8.
- Lopez Ibor Jr JL, Cobos JP, Ochoa E (1990). The medical model in the management of heroin dependence. in Stefanis CN, Rabavilas AD, Soldatos CR, (Eds.): *Classification and Psychopathology; Child Psychiatry; Substance Abuse*, Athens, 12-19 October, 1989, vol.1 Amsterdam, Excerpta Medica.
- Maletzky BM (1997). Phenelzine as a stimulant drug antagonist. *International Journal of the Addictions*, 12(5):661-5.
- Margolin A, Kosten TR (1991). Opioid detoxification and maintenance with blocking agents. In Miller NS (ed.) *Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol*, New York, N.Y., Marcel Dekker; pp:1127-41.
- Margolin A, Kosten *et al.* (1991_a). Bupropion reduces cocaine abuse in methadone-maintained patients. *Archives of General Psychiatry*; 48:87.
- Miller NS, Gold MS, Milman RB (1989). Cocaine: General characteristics, abuse and addiction. *New York State Journal of Medicine*; 89:390-5.

Miller LJ (1994). Psychiatric medication during pregnancy: Understanding and minimizing risks. *Psychiatric Annals*; 249-75.

Modell JG, Mountz JM, Beresford TP (1990). Basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical involvement in craving and loss of control in alcoholism. *Journal Of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*; 2:123-44.

Montoya ID, Levin FR, Fudala P, Gorelick DA (1993). A double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. *NIDA Research Monograph 141*, Rockville, MD, National Institute on Drug Abuse, pp:435.

NIDA Serie De Reports (2000). La Metanfetamina: Abuso y Adicción. (eds.) Instituto Nacional Sobre el Abuso de Drogas, USA, (Internet: <http://www.nida.nih.gov/>) pp:2.

Neto D (1996). Tratamento Combinado e por Etapas: características e evolução de uma amostra, (ed.) Universitária Editora Lda, Lisboa

Neto D, Xavier M, Aguiar, David M, Caldas de Almeida *et al.* (1997). Sequential Combined Treatment of Heroin Addicted Patients in Portugal with Naltrexone and Family Therapy, *European Addiction Research*; 3:138-45.

NIDA Research Monograph nº9 (1976). Narcotic Antagonist: Naltrexone Progress Report. Juluis D & Renault P (Eds.) Washington, Us Public Health Service, US Government Printing Office.

North RA (1993). Cellular Basis of opioid action. In: *Biological basis of substance abuse*. Korenman SG & Barchas JD; (eds.); Oxford University Press; New York; pp:143-48.

Novick DM, Kreek MJ, Des Jarlais DC *et al.* (1986). Antibody to LAV, putative agent of AIDS, in parenteral drug abusers and methadone maintained patients. In: *Proceedings of the 47th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*, Harris LS (Eds.). NIDA Research Monograph 67:318-20, DHHS Pub.Nº (ADM);86:1448.

Novick DM, Trigg HL, De Jarlais DC *et al.* (1988). Cocaine injection and ethnicity in parental drug users during the early years of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic in New York City. *Journal of Medical Virology*; 29:181-5.

Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, *et al.* (1990). Lithium Treatment for Cocaine abusers with polar spectrum disorders, *American Journal of Psychiatry*; 147(5):655-7.

Ochoa E, Arias F, Somoza JC, Ibor JL (1993). Tratamiento com Naltrexone en dependientes de opiáceos: dos años y medio de seguimiento. *Archivos Neurobiológicos*; 55-5-5:224-7.

Owens (1999). Rational design and development of protein-based therapies for drug abused. *Program Book – Peripheral Blockers as Treatment – Abstracts*, Internet: <http://www.nida.nih.gov/>.

Patrício L (1997). Face à Droga como Re(AGIR). Coleção Projecto Vida, (ed. Serviço de Prevenção e Tratamento da Toxicoddependência – S.P.T.T., Lisboa; pp:105.

Pollack MH Rosenbaum JF(1991). Fuoxetine Treatment of Cocaine Abuse in Heroin Addicts. *Journal of Clinical Psychiatry*; (January) 52:31-3.

Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Hall SM, Bergers SP (1998). An acute dose of nicotine enhances cue-induced cocaine craving. *Drug and Alcohol Dependence*; 49:95-104.

- Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Bergers SP (1999). A nicotine antagonist, mecamylamine reduces cue-induced craving in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychofarmacology*; 20(3): 297-307.
- Rosen H, Flemenbaum A, Slater V *et al.* (1986). Clinical trial of carbidopa-L-dopa combination for cocaine. *American Journal of Psychiatry*; 143:1493.
- Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Bude D *et al.* (1991). Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*; 48:43-51.
- Schottenfeld R, Pakes J, Ziedonis D, Kosten T (1993). Buprenorphine: Dose-related effects on cocaine and opioid use in cocaine-abusing opioid-dependent humans. *Biological Psychiatry*; 31:66-74.
- Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ (1996). Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by D₁- e D₂-like dopamine receptor agonist. *Science* ; 271:1586-89.
- Sellers EM, Higgins GA, Tomkins DM *et al.* (1991). Opportunities for treatment of psychoactive substance use disorders with serotonergic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*; 52(suppl.12):49-54.
- Senay EC, Dorus W, Goldberg F, Thornton W (1977). Withdrawal from methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry*; 34:361-7.
- Schechter A (1975). Clinical use of naltrexone (EN1639A). Experience with 50 patients in a New York treatment clinic. *American Journal Of Drug and Alcohol Abuse*; 2:433-42.
- Shepherd GM (1994). *Neurobiology*. (3rded.) New York: Oxford University Press.
- Shiloh R, Nutt D, Weizman A (2000). Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. (eds.) Martin Dunitz Ltd, 1999, (revised edition), London; pp:111.
- Shiloh R, Nutt D, Weizman (2000_a). Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. (eds.), Martin Dunitz Ltd, 1999, (revised edition), London; pp:106-7.
- Siris SG, Sellow AP, Frenchen K, Cooper TB *et al.* (1988). Antidepressants in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenia: Drugs interactions and other considerations. *Clinical Chemistry*; 34:837-40.
- Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE (1993). Dose-reponse effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals OF International Medicine*; 119:23-7.
- Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal Of Psychiatry*; 151(7):1025-30.
- Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, Stitzer ML (1999). Moderate-versus high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: A randomised trial. *Journal Of the American Medicine Association*; 281/11:1000-5.
- Teller DW, Devenyi P (1988). Bromocriptine in cocaine withdrawal: Does it work? *International Journal of the Addictions*; 23:1197-205.
- Tennant FS, Rawson RA, Cohen AJ, Mann A (1984). Clinical Experience with naltrexone in suburn opioid addicts. *Journal Of Clinical Psychiatry*; 45:42-5.
- Tennant F, Tarver A, Sagherian AA *et al.* (1993). A placebo-controlled elimination study on identify potential treatment agents for cocaine detoxification. *The American Journal on Addictions*; 2:279-86.
- Thevos AK, Brady KT Grice D *et al.* (1993). A comparison of psychopathy in covaine and alcohol dependence. *The American Journal on Addictions*; 2:279-86.

Wang RIH, Kabelfleisch J, Cho JK *et al.*, (1994). Bromocriptine, desipramine and trazodone alone and in combination to cocaine dependent patients. *NIDA Research Monograph 141*. Rockville, ND, National Institute on Drug Abuse; pp:437.

Ulm RR, Volpicelli JR e Volpicelli LA (1995). Opiates and alcohol self-administration in animals. *Journal Of Clinical Psychiatry*; 56 (7):5-14.

Washton AM, Resnick RB (1980). Clonidine for opiate detoxification: outpatient clinical trials. *American Journal Of Psychiatry*; 137:1121-22.

Washton AM, Resnick RB, Perzel JF *et al.* (1981). Lofexidine, a clonidine analogue effective in opiate withdrawal (letter). *Lancet*; 1:991-2.

Washton AM, Resnick RB, Geyer G (1983). Opiate withdrawal using Lofexidine, a Clonidine analogue with fewer side effects. *Journal Of Clinical Psychiatry*; 44: 335-7.

Washton AD, Pottash AC, Gold MS (1984). Naltrexone in addicted business executives and physicians. *Journal Of Clinical Psychiatry*; 45:39-41.

Weddington WW, Brown BS, Haertzen CA *et al.* (1991). Comparison of amantidine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of alcoholism and drug abuse. *American Journal of Alcohol and Drug Abuse*; 17(2):137-52.

Weiss RD, Pope HG, Mirin SM (1985). Treatment of chronic cocaine abuse and attention deficit disorder, residual type, with magnesium pemoline. *Drug and Alcohol Dependence*; 15:69-72.

Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML *et al.*, (1993). Personality disorders in cocaine dependence. *Comprehensive Psychiatry*; 34:145:9.

Wise RA (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 35:227-63.

Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumental S (1992). Gender Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychotropic Medication. *The American Journal of Psychiatry*; 149:587-95.

Ziedonis DM, Kosten TR (1991). Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *Journal of Psychoactive Drugs*; 23(4):417-25.

AUTOR: MÁRIO DAVID

ASSISTENTE GRADUADO HOSPITALAR do Hospital MIGUEL BOMBARDA
SUPERVISOR CLÍNICO da COMUNIDADE TERAPEUTICA: “LUGAR da MANHÃ”

MEMBRO da SOCIEDADE PORTUGUESA de GRUPANÁLISE

MEMBRO da ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA para o TRATAMENTO COMBINADO e por ETAPAS (A.P.T.C.E.)