



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANTIPSICÓTICOS NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA  
DEPENDÊNCIA EM COCAÍNA**

Trabalho submetido por  
**João Galhardo Castilho Ferreira Santana**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Outubro de 2014**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **ANTIPSICÓTICOS NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DEPENDÊNCIA EM COCAÍNA**

Trabalho submetido por  
**João Galhardo Castilho Ferreira Santana**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Álvaro Lopes**

**Outubro de 2014**



## ***Dedicatória***

***À minha família,***

*por me manterem sempre no caminho certo,  
recordando-me de quem sou...*



## *Agradecimentos*

*Ao Prof. Doutor Álvaro Lopes pela orientação e disponibilidade,*

*À Carolina Azevedo por tornar tudo mais fácil,*

*Ao João Roxo, ao David Baptista, à Catarina Metelo, ao João Pereira, à Joana Agostinho, à Patrícia Sambo e a todos os amigos e amigas, os quais tive a felicidade de ter como colegas e que sempre estiveram do meu lado,*

*À Marta Brito, pelas oportunidades e apoio constante,*

*Um grande e verdadeiro obrigado!*



## ***Resumo***

A dependência em qualquer substância de abuso é uma doença biológica com consequências graves para o ser humano. No caso da cocaína, o consumo desta continua a ser um grave problema de saúde pública, sendo que em 2012 foi estimado um valor entre 14 a 21 milhões de consumidores por todo o mundo. A apresentação desta droga ao público revela-se maioritariamente em dois tipos, cloreto de cocaína (pó para inalação) e cocaína crack (cocaína base para respiração). Os efeitos desta no organismo são variados, abrangendo diversos sistemas fisiológicos, estando a base da sua ação no sistema nervoso central (SNC). Atua no SNC por inibição da recaptura de dopamina e serotonina, exacerbando os efeitos eufóricos destes neurotransmissores sendo que a falta desta droga leva ao desejo/procura desses efeitos e assim ao seu consumo crónico.

Por ter efeito sobre os sistemas dopaminérgicos cerebrais tem sido ponderada a hipótese de terapêuticas que atuem por modular esses sistemas, tais como antipsicóticos, antidepressivos, entre outros. No entanto, até à data não foi definida ainda uma terapêutica farmacológica específica e eficaz para esta dependência pelo que o tratamento de primeira linha passa por uma terapêutica psicológica e psicossocial.

Com o presente trabalho pretendeu-se fazer um levantamento bibliográfico e uma comparação da eficácia de diversos antipsicóticos no tratamento da dependência da cocaína.

**Palavras-chave:**      *dependência; cocaína; tratamento; antipsicóticos*



## ***Abstract***

Dependence on any substance of abuse is a biological disease with serious consequences to the human being. In the case of cocaine consumption, it is still a serious public health problem, being that in 2012 it was estimated that there were between 14 and 21 millions of consumers worldwide. The presentation of this drug to the public reveals itself mainly into two types, cocaine hydrochloride (inhalation powder) and crack cocaine (base cocaine for smoking). The effects of this drug on the human body are varied covering different physiological systems, being the basis of its action in the central nervous system (CNS). It acts in the CNS by inhibiting the reuptake of dopamine and serotonin, exacerbating the euphoric effects of these neurotransmitters in such that the lack of this drug leads to craving/desire of those effects and thus to its chronic use.

Because it has effects on brain dopaminergic systems it has been given the possibility of therapeutics that modulate those systems like antipsychotics, antidepressants, among others. However, until now it hasn't been defined a specific and effective pharmacological approach for this dependence, being the first-line treatment based on psychological and psychosocial therapies.

This work consisted on a review and comparison of the efficiency of different antipsychotics in the treatment of cocaine dependence.

**Key-words:**      *dependence;*      *cocaine;*      *treatment;*      *antipsychotics*



## ***Índice Geral***

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i><b>Dedicatória</b></i> .....                                                | 3  |
| <i><b>Agradecimentos</b></i> .....                                             | 5  |
| <i><b>Resumo</b></i> .....                                                     | 7  |
| <i><b>Abstract</b></i> .....                                                   | 9  |
| <i><b>Índice de figuras</b></i> .....                                          | 13 |
| <i><b>Índice de tabelas</b></i> .....                                          | 14 |
| <i><b>Lista de abreviaturas</b></i> .....                                      | 15 |
| <i><b>Introdução</b></i> .....                                                 | 17 |
| <i><b>Capítulo I - Cocaína</b></i> .....                                       | 19 |
| 1.1. Tipos de cocaína .....                                                    | 20 |
| 1.2. Perspectiva histórica .....                                               | 23 |
| 1.3. Métodos de consumo .....                                                  | 24 |
| 1.3.1. Insuflação nasal .....                                                  | 25 |
| 1.3.2. Respiração .....                                                        | 25 |
| 1.3.3. Intravenosa .....                                                       | 26 |
| 1.4. Patologia associada .....                                                 | 26 |
| 1.4.1. Patologia associada a um estilo de vida abusivo de cocaína .....        | 26 |
| 1.4.2. Patologia associada ao consumo pontual (não directamente) .....         | 27 |
| 1.4.3. Patologia associada ao método de administração .....                    | 27 |
| 1.4.4. Patologia associada à acção farmacológica .....                         | 28 |
| 1.5. Dados epidemiológicos .....                                               | 28 |
| 1.5.1. Situação mundial .....                                                  | 28 |
| 1.5.2. Situação nacional .....                                                 | 31 |
| <i><b>Capítulo II - Efeitos fisiológicos e toxicidade da cocaína</b></i> ..... | 37 |
| 2.1 – Sistema Nervoso Central (SNC) .....                                      | 39 |
| 2.2 – Outros sistemas .....                                                    | 41 |
| 2.2.1 – Cardiovascular .....                                                   | 41 |
| 2.2.2 – Respiratório .....                                                     | 42 |
| 2.2.3 – Gastrointestinal .....                                                 | 42 |

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Capítulo III - Abordagem terapêutica da dependência em cocaína</i> ..... | 43 |
| <b>3.1 – Antipsicóticos</b> .....                                           | 45 |
| 3.1.1 – Risperidona .....                                                   | 48 |
| 3.1.2 – Olanzapina .....                                                    | 54 |
| 3.1.3 – Quetiapina .....                                                    | 60 |
| 3.1.4 – Haloperidol .....                                                   | 62 |
| 3.1.5 – Reserpina .....                                                     | 65 |
| 3.1.6 – Flupentixol .....                                                   | 68 |
| 3.1.7 – Aripiprazol .....                                                   | 70 |
| <b>3.2 – Outros tratamentos</b> .....                                       | 75 |
| 3.2.1 – Antidepressivos .....                                               | 75 |
| 3.2.2 – Anticonvulsivos .....                                               | 75 |
| 3.2.3 – Agonistas dopaminérgicos .....                                      | 75 |
| 3.2.4 – Dissulfiram e Naltrexona .....                                      | 75 |
| <i>Conclusão</i> .....                                                      | 77 |
| <i>Bibliografia</i> .....                                                   | 83 |

## ***Índice de figuras***

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>FIGURA 1</b> – COCAÍNA .....                                                                                               | 19 |
| <b>FIGURA 2</b> – BENZOILECGONINA.....                                                                                        | 20 |
| <b>FIGURA 3</b> – CLORETO DE COCAÍNA.....                                                                                     | 21 |
| <b>FIGURA 4</b> – COCAÍNA CRACK .....                                                                                         | 22 |
| <b>FIGURA 5</b> - PREVALÊNCIA DO CONSUMO DE COCAÍNA E PUREZA AJUSTADA AO PREÇO,<br>ESTADOS UNIDOS, 2003-2012 .....            | 29 |
| <b>FIGURA 6</b> - PREVALÊNCIA DO CONSUMO DE COCAÍNA E PUREZA AJUSTADA AO PREÇO,<br>EUROPA CENTRAL E OCIDENTAL, 2003-2012..... | 30 |
| <b>FIGURA 7</b> - PREVALÊNCIA ANUAL DO CONSUMO DE COCAÍNA (2012) VERSUS PREÇO, POR<br>REGIÃO, 2011-2012 .....                 | 31 |
| <b>FIGURA 8</b> - TOTAL (15-64 ANOS) DE PREVALÊNCIA DE CONSUMO AO LONGO DA VIDA, POR<br>TIPO DE DROGA .....                   | 32 |
| <b>FIGURA 9</b> - TOTAL (15-64 ANOS) DE CONSUMO NOS ÚLTIMOS 12 MESES, POR TIPO DE<br>DROGA .....                              | 32 |
| <b>FIGURA 10</b> - TOTAL (15-64 ANOS) DE CONTINUIDADE DE CONSUMO, POR TIPO DE DROGA.<br>.....                                 | 33 |
| <b>FIGURA 11</b> – POPULAÇÃO JOVEM (15-34 ANOS), PREVALÊNCIA DE CONSUMO AO LONGO<br>DA VIDA, POR TIPO DE DROGA. ....          | 33 |
| <b>FIGURA 12</b> - POPULAÇÃO JOVEM (15-34 ANOS), CONSUMO NOS ÚLTIMOS 12 MESES, POR<br>TIPO DE DROGA .....                     | 34 |
| <b>FIGURA 13</b> - POPULAÇÃO JOVEM (15-34 ANOS), CONTINUIDADE NO CONSUMO, POR TIPO<br>DE DROGA .....                          | 34 |
| <b>FIGURA 14</b> – POPULAÇÃO ESCOLAR – HBSC/OMS (6º, 8º E 10º ANO) – PREVALÊNCIA DE<br>CONSUMO, POR TIPO DE DROGA.....        | 35 |
| <b>FIGURA 15</b> - POPULAÇÃO ESCOLAR – INME (3º CICLO E SECUNDÁRIO) – PREVALÊNCIA DE<br>CONSUMO, POR TIPO DE DROGA.....       | 36 |
| <b>FIGURA 16</b> – PROJEÇÕES DA DOPAMINA CEREBRAIS.....                                                                       | 37 |

## ***Índice de tabelas***

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b><i>TABELA 1</i></b> – TIPO, RECEPTORES E EVIDÊNCIA DOS DIFERENTES ANTIPSICÓTICOS..... | 74 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ***Lista de abreviaturas***

- AMPc** – Adenosina Monofosfato cíclico
- ASI** – *Addiction Severity Index*
- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- BDI** – *Beck Depression Inventory*
- BPRS** – *Brief Psychiatric Rating Scale*
- BSCS** – *Brief Substance Craving Scale*
- CCQ** – *Cocaine Craving Questionnaire*
- CGI** – *Clinical Global Impression*
- CREST** – *Cocaine Rapid Efficacy and Safety Trial*
- CSI** – *Cocaine Sensitive Interval*
- CSSA** – *Cocaine Selective Severity Assessment*
- DSM** - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- DST** – Doença Sexualmente Transmissível
- ECTAD** – Estudo sobre o Consumo de Álcool, Tabaco e Drogas
- ESPAD** – *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*
- HARS/HAM-A** – *Hamilton Anxiety Rating Scale*
- HBSC** – *Health Behaviour in School-aged Children*
- HDRS/HAM-D** – *Hamilton Depression Rating Scale*
- IDS-SR** – *Inventory Depressive Symptomatology - Self-Report*
- INME** – Inquérito Nacional em Meio Escolar
- INPP** – Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Portuguesa
- LSD** – Dietilamida de ácido lisérgico
- MAO** – Monoamina Oxidase
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PANSS** – *Positive and Negative Syndrome Scale*
- PDR-III** – *Psychobiology of Recovery in Depression III - Somatic Symptom Scale*
- PKA** – Proteína Quinase A
- RAB** – *Risk Assessment Battery*
- SEQ** – *Side Effect Questionnaire*
- SNC** – Sistema Nervoso Central

**SUR** – *Substance Use Report*

**VCCQ** – *Voris Cocaine Craving Questionnaire*

**VIH** – *Vírus da Imunodeficiência Humana*

**WSRS** – *Within Session Rating Scale*

**YMRS** – *Young Mania Rating Scale*

## **Introdução**

A cocaína é um alcaloide extraído das folhas da planta *Erythroxylum coca*, sendo esta a droga com atividade dopaminérgica com maior grau de dependência representando assim um grave problema de saúde pública a nível mundial. Segundo o World Drug Report de 2014, a estimativa no ano de 2012 para a quantidade de consumidores a nível global situava-se entre os 14 e os 21 milhões tendo existido um aumento na região da América do Norte e um decréscimo na região da Europa Ocidental e Central entre 2010 e 2012 (United Nations Office on Drugs and Crime, 2014).

Existem três tipos de apresentação de cocaína possíveis, pelo que dois deles prevalecem como os mais consumidos, o hidrocloreto de cocaína em forma de pó e uma apresentação purificada denominada de cocaína crack, em pequenos aglomerados desta (Amato, Minozzi, Pier Paolo, e Davoli, 2010; Barceloux, 2012).

O consumo desta droga data de 600 D.C. na região da América do Sul, por antigas civilizações onde teria um carácter religioso e cerimonial tendo sido trazida para a Europa por volta do ano de 1835 onde 25 anos depois seria extraída e purificada pela primeira vez demonstrando as suas propriedades anestésiantes. Contudo foi apenas em 1884 que esta terá sido utilizada pela primeira vez como anestésico sendo posteriormente inserida num leque de situações médicas. Por esta altura começaram também a verificar-se as complicações associadas à sua utilização. O seu consumo permaneceu constante até 1920-1930 altura em que surgiram as anfetaminas, pelo que o consumo de cocaína decresceu até à década de 1970 onde se verificou um novo aumento do consumo desta, relacionado com o aparecimento do novo tipo de apresentação, cocaína crack (White e Lambe, 2003; Goldstein et al., 2009).

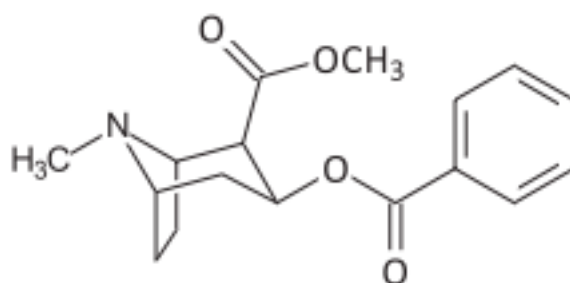
A cocaína atua por inibição da recaptura pré-sináptica de dopamina resultado num aumento dos efeitos positivos deste neurotransmissor tais como a euforia, autoestima, entre outros. A memória destes efeitos associada a uma depleção de dopamina é uma das razões que levam ao consumo crónico desta droga, pelo que a falta desta leva a sintomas de abstinência tais como irritabilidade e depressão. Por outro lado, o consumo excessivo desta substância leva também a um leque de patologias considerável abrangendo diversos sistemas fisiológicos como o sistema nervoso central, cardiovascular e respiratório (Barceloux, 2012; Kishi, Matsuda, Iwata, e Correll, 2013).

Considerando o mecanismo pelo qual a cocaína atua e tendo em conta que ainda não existe nenhuma terapêutica específica e eficaz, foram feitos diversos estudos na tentativa de controlar este tipo de dependência, tendo sido propostos fármacos que modulem o sistema dopaminérgico como os antipsicóticos, antidepressivos ou agonistas da dopamina, entre outros. (Gorelick, Gardner, e Xi, 2004; Álvarez, Pérez-Mañá, Torrens, e Farré, 2013).

O objetivo desta monografia é rever a eficácia de sete antipsicóticos neste tipo de dependência através da revisão de diversos estudos e da sua comparação. A importância desta revisão prende-se pelo facto de este continuar a ser um problema de saúde pública constante sem que haja um tratamento farmacológico específico e efetivo.

## Capítulo I - Cocaína

A cocaína (benzoilmetilecgonina) (*Figura 1*), uma amina terciária estruturalmente mas não farmacologicamente relacionada com a família dos alcalóides naturais do tropano, é um dos 14 alcalóides naturais extraído das folhas da planta *Erythroxylum coca*, endógena das zonas da América do Sul, México, Indonésia e Índias Ocidentais. A cocaína encontra-se em todas as partes da planta (exceto sementes) e apesar de se encontrar em todas as plantas do género *Erythroxylum*, são as espécies *E. coca* e *E. novogranatense* que apresentam maior percentagem deste composto nas suas folhas (Goldstein *et al.*, 2009; Amato *et al.*, 2010; Stolberg, 2011; Barceloux, 2012).

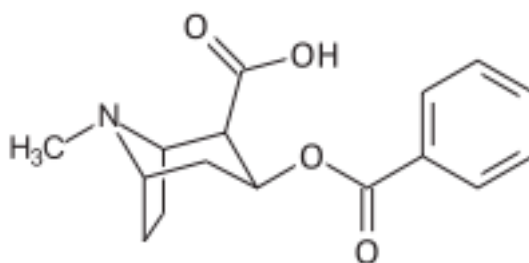


**Figura 1 – Cocaína.** Adaptado de Barceloux (2012).

Pelo facto de após a sua colheita a quantidade de cocaína presente nas folhas diminuir com o tempo, é comum submeter rapidamente as mesmas a processos que levam à formação de uma pasta ou de um pó (White e Lambe, 2003). Enquanto que a percentagem de cocaína nas folhas é aproximadamente 1%, após o processo de extração da cocaína da planta, utilizando solventes como querosene, é criada uma pasta onde a percentagem de cocaína ronda os 40-80% de pureza. A pasta formada é então tratada com ácido clorídrico formando um sal de hidrocloreto de cocaína, muitas vezes referido como “pó” de cocaína. Este sal é solúvel em água e muito absorvido pela mucosa nasal, assim como por via endovenosa.

De entre as diversas drogas com atividade dopaminérgica (psicostimulantes, canábis, nicotina, cafeína e cocaína) esta é a que apresenta maior grau de dependência (Kishi *et al.*, 2013) sendo a detecção desta ou do seu maior metabolito, benzoilecgonina (*Figura 2*) feita a partir da saliva, sangue, urina ou no caso de recém-nascidos, do mecónio. O metabolito benzoilecgonina pode ser detectado até três dias após o consumo

por métodos de cromatografia gasosa ou até sete dias se o ensaio for feito por métodos radioimunológicos. Em consumidores crônicos a detecção pode ser feita até dez dias após consumo (Goldstein *et al.*, 2009).



**Figura 2 – Benzoilecgonina.** Adaptado de Barceloux (2012).

Dadas as características químicas deste “pó” de cocaína em se decompor quando sujeito ao fogo, não é possível que seja fumada sendo para isso necessário sujeitar o dito “pó” a processos químicos que darão origem a um composto alcalino: cocaína base/crack (Goldstein *et al.*, 2009). Assim sendo, é possível identificar dois tipos de cocaína mais consumidos, o hidrocloreto de cocaína (pó) e a cocaína base/crack (para fumar) sendo que a forma de cocaína mais pura obtida por pelo processo “freebasing” também pode ser consumida.

### 1.1. Tipos de cocaína

O cloreto de cocaína é a apresentação mais comum de cocaína. Visto que a temperatura a que se vaporiza ser superior a 200°C, torna-se pouco viável o consumo por via de inspiração (fumada). Para tal, é necessário submetê-la a processos que darão origem à cocaína crack que já permite o seu consumo através de inalação de fumo.

Como referido anteriormente, a pasta de coca é formada utilizando solventes e químicos como água de cal e gasolina ou querosene no momento de maceração das folhas de coca onde será posteriormente adicionada uma solução de ácido sulfúrico de forma a separar a mistura em duas fases, uma contendo a cocaína e outra contendo a gasolina/querosene. Para neutralização da camada aquosa utilizam-se compostos alcalinos (bicarbonato de sódio) que resultam na precipitação da dita pasta, contendo

não só a cocaína como todos os outros alcalóides existentes, sais inorgânicos e produtos de hidrólise.

Para obtenção de cloreto de cocaína (*Figura 3*), o dito pó, adiciona-se acetona ou éter à pasta anterior para extração da cocaína base, colocando posteriormente a solução em material próprio contendo uma solução de ácido clorídrico em acetona. Em seguida, toda a mistura é filtrada para obtenção do cloreto de cocaína e secada, estando assim pronta para exportação e consumo (Barceloux, 2012).



**Figura 3 – Cloreto de cocaína** (Barceloux, 2012).

A cocaína base livre é uma forma de apresentação da droga mais pura, formada por um processo denominado “freebasing” que consiste na dissolução de cloreto de cocaína referido anteriormente em água e um composto básico como a amônia ou bicarbonato de sódio. A esta mistura é adicionado posteriormente um solvente como o éter ou seu semelhante levando a uma solução bifásica. Da solução obtida é descartada a fase aquosa aproveitando-se apenas a fase orgânica que contém a dita base livre de cocaína que é posteriormente removida por processos de evaporação. Este processo de “freebasing” permite a remoção de impurezas da água sem a remoção dos compostos orgânicos básicos onde se incluem os compostos anestésicos e estimulantes. Dada a presença de éter em todo o processo e na eventualidade desse (evaporação) não ser efectuado corretamente, existe a possibilidade de permanecer algum éter residual no composto aumentando o risco de queimaduras faciais quando consumido sendo fumado (sujeito a fogo) (Goldstein *et al.*, 2009; Barceloux, 2012).

A cocaína base/crack (*Figura 4*) é, como referido anteriormente, a apresentação de cocaína que permite que seja fumada, dada a sua temperatura de vaporização, 98°C. O processo da sua formação é semelhante ao processo de “freebasing” sendo que neste não existe a extração com solvente orgânico mas sim o aquecimento da solução de cloreto de cocaína em água e bicarbonato de sódio (ou amónia) até fervura o tempo suficiente para que se forme um precipitado oleoso. Quando existir a formação desse precipitado baixa-se a temperatura da mistura (muitas vezes com gelo) existindo solidificação desse precipitado em pequenos acumulados (chamados de pedras) de forma irregulares, esbranquiçados de pó compacto. Após recolha sujeita-se o precipitado a lâmpada de aquecimento ou micro-ondas de forma a secá-lo, pronto a ser consumido. A cocaína crack, referida muitas vezes apenas como crack, tem esse nome devido ao som que é ouvido quando consumida (fumada), sendo este pequenos estalinhos (cracking) (Barceloux, 2012). Esta é a forma de cocaína que maior rendimento trará para os seus produtores e vendedores, visto a sua produção ser muito barata e o seu consumo altamente viciante (Boghdadi e Henning, 1997; White e Lambe, 2003).



***Figura 4 – Cocaína crack (Barceloux, 2012).***

## 1.2. Perspectiva histórica

A utilização das folhas de coca data desde 600 D.C., comprovado pela existência das mesmas em túmulos, após a sua utilização por mastigação em rituais religiosos e cerimoniais de antigas civilizações que terão existido nesse período, no que será atualmente a Bolívia e Peru (Boghdadi e Henning, 1997; Goldstein et al., 2009). Estas civilizações acreditavam que a cocaína seria uma dádiva criada para aliviar os sintomas de fome e sede (Barceloux, 2012).

Após a colonização do Novo Mundo (América do Sul), em 1492, os conquistadores espanhóis necessitavam de mão-de-obra nativa para o trabalho árduo de extração de minério, o que, acrescendo às características desta substância em reduzir a fadiga e o apetite e a sua capacidade em aumentar a energia se terá revelado num acréscimo acentuado do consumo desta (Goldstein *et al.*, 2009; Barceloux, 2012).

Foi em 1835, vários anos após ter sido trazida para a Europa, que a cocaína foi ilustrada pela primeira vez por Sir William Hook, onde se referiram as propriedades viciantes desta. 25 anos depois, Albert Niemann purificou-a através da sua extração das folhas de coca, tendo identificado as suas propriedades anestésicas demonstrando contudo ainda pouco interesse clínico. Sigmund Freud foi um exemplo de um apologista do consumo de cocaína na cura da dependência noutros opiáceos como a morfina ou na depressão, tendo sido posteriormente acusado de trazer ao mundo o terceiro grande perigo para a humanidade, depois do etanol e dos opióides. Freud obviamente carecia dos conhecimentos necessários sobre a dependência que o consumo de cocaína acarreta visto ter prescrito aos seus pacientes o consumo desta. No entanto, e após as acusações feitas à sua pessoa, Freud decidiu retirar todas as referências à cocaína da sua autobiografia (Barceloux, 2012).

Foi apenas no ano de 1884 que a cocaína terá sido utilizado pela primeira vez como anestésico por William Halsted, um cirurgião do Hospital John Hopkins (Boghdadi e Henning, 1997). Halsted terá acabado por ser vítima da sua própria terapêutica, tentando curar a sua dependência em morfina através do consumo de cocaína. Foi por esta altura que a cocaína começou a ser utilizada numa variedade de situações médicas, desde a febre à cirurgia hemorroidal mas também que se verificou um aumento de complicações sérias associadas ao consumo desta droga, sendo que por volta de 1891 já se teria verificado cerca de 200 casos de complicações e 13 mortes (Barceloux, 2012). De forma a entender a falta de informação relativamente ao

consumo de cocaína, pode-se dar o exemplo de um vinho criado por Angelo Mariani, vinho este que terá sido referenciado por ministros, realeza e mesmo o próprio Papa. Este vinho caracterizava-se pela combinação do etanol com o dito alcaloide, originando um composto atualmente denominado como cocaetileno, onde o etanol seria utilizado como solvente para a extração da cocaína das folhas de coca. Existiam no entanto, diferentes tipos de bebidas que teriam também a cocaína na sua constituição, como a Coca-Cola criada pelo farmacêutico John Styth Pemberton, que em 1886 apresentava os supostos benefícios da cocaína sem ter os malefícios do álcool existentes no vinho, tendo esta sido retirada da constituição da Coca-Cola no ano de 1906 após o Pure Food and Drug Act. Outros exemplos do uso de cocaína podem ser os tónicos, curas para as dores dentífricas e até mesmo chocolates, que terão sido vendidos livremente até 1916 (Goldstein *et al.*, 2009).

O consumo de cocaína terá demonstrado um decréscimo a partir da década de 1920 com um maior impacto em 1930 aquando o aparecimento das anfetaminas, tendo existido um aumento do seu consumo como droga de abuso na década de 70 e 80 (White e Lambe, 2003) sendo que em 1970, a cocaína terá sido classificada como uma substância altamente viciante mas com potencial em aplicações médicas, mesmo que limitadas, sendo assim novamente autorizada, sob controlo, a ter utilização médica. Como referido, na década de 80 terá sido demonstrado um aumento significativo do consumo de cocaína, em grande parte associado ao aparecimento de novas formulações desta (cocaína base/crack). Terá sido a partir dessa altura que se verificou um aumento na exportação desta por parte de cartéis assim como o aparecimento de cocaína bastante adulterada (Barceloux, 2012).

### **1.3. Métodos de consumo**

A cocaína pode ser consumida por diversas vias de administração, tais como tópica, intranasal, intravenosa, respiratória, oral e rectal sendo a sua distribuição rápida atingindo concentrações elevadas nos diversos compartimentos do corpo humano. As formas mais comuns de consumo são a inalação, o dito “snifar” e a respiração, que consiste na formulação de cocaína capaz de ser fumada (crack), seguindo-se da via intravenosa pelo que nem todas as vias apresentam a mesma velocidade de distribuição. A via endovenosa e respiratória são as que apresentam absorção mais rápida,

demorando aproximadamente cinco segundos a entrar na circulação sanguínea e atingindo o pico de concentração ao fim de 3-5 e 1-3 minutos, respectivamente, enquanto que as vias tópica e intranasal demoram cerca de cinco minutos a chegar ao sangue atingindo (no caso da via intranasal) o máximo de concentração entre 15-20 minutos após consumo (Goldstein *et al.*, 2009).

Considerando o consumo de cocaína como a existência de cocaína no organismo por qualquer via, deve ter-se em conta então que o mastigar da coca (histórico e atual) na sociedade Andina (Bolívia, Colômbia, Equador e Peru) é também uma forma de consumo predominante nessa região. Enquanto que esse consumo se baseia em princípios ritualistas e relacionados com a pobreza e trabalho árduo (inibe a fome e fadiga) o consumo em países desenvolvidos está já relacionado com um estilo de vida em busca de excitação ou na escapatória de uma vida menos facilitada. O tipo de dependência criado pela cocaína é diferente da dependência que é criada pelos opióides na medida em que os consumidores crónicos de cocaína acabam por desenvolver tolerância aos efeitos desta droga, aumentando assim a dose/consumo de forma a atingir os mesmos efeitos que experienciaram inicialmente (Barceloux, 2012).

### **1.3.1. Insuflação nasal**

Esta forma de consumo, denominada muitas vezes apenas por “snifar” ou “cheirar” consiste na aspiração nasal de cocaína (cloreto de cocaína). Para isso, os consumidores têm por hábito criar uma linha de cocaína bastante triturada procedendo à insuflação utilizando um papel enrolado ou uma palhinha colocada numa das narinas. Cada linha terá entre 10 a 35 mg de cocaína. É um método de consumo muito associado ao uso recreativo pelo que em termos de eficácia de cocaína, fica atrás da cocaína que é fumada (respiração) (Barceloux, 2012).

### **1.3.2. Respiração**

Esta é uma forma de consumo que permite um rápido aumento das concentrações de cocaína no sangue, levando a um estado de euforia imediato. Neste tipo de consumo existem, como referido anteriormente, dois tipos de cocaína disponíveis, a cocaína crack (mais comum) e a cocaína fruto de “freebasing”. Ambas

são formas purificadas de cocaína pelo que a possibilidade de sobredosagem e dependência é superior neste tipo de consumo comparando com a insuflação nasal.

Enquanto que a formulação em pó, de cloreto de cocaína está mais associada a um consumo pontual e recreativo, a cocaína base e crack está por sua vez associada a um tipo de consumo regular, problemático, tendo como população maioritária indivíduos com baixos rendimentos, que vivam em condições precárias e/ou associados a grupos marginalizados (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2001; Barceloux, 2012).

### **1.3.3. Intravenosa**

Esta não é uma forma comum de consumo pelo que consumidores deste tipo são geralmente consumidores de mais do que um tipo de droga sendo a cocaína escolhida consoante a sua disponibilidade. Visto que para administração de apenas cocaína por via intravenosa requer várias injeções, o método de fumar tornou-se mais popular dada a rapidez semelhante com que surge os efeitos pretendidos sem as complicações de se consumir por via intravenosa. Dado que o consumo de cocaína por esta via criar um estado de euforia e excitação muito elevado é comum combinar-se a cocaína à heroína (Speedballing) conjugando os efeitos positivos e adversos de ambas as drogas com um elevado risco de patologias psicológicas (Barceloux, 2012).

## **1.4. Patologia associada**

Para entender os efeitos patológicos da cocaína sobre o organismo é necessário ter em conta quatro grupos diferentes: patologia associada a um estilo de vida abusivo da droga, patologia associada ao consumo pontual (não diretamente), patologia associada ao método de administração e patologia associada à ação farmacológica.

### **1.4.1. Patologia associada a um estilo de vida abusivo de cocaína**

A grande dependência que esta droga cria juntamente com os valores monetários relativamente baixos (crack) a que está disponível faz com que muitos toxicodependentes recorram ao crime para poder alimentar este vício, tais como homicídio, roubo e prostituição. No caso da prostituição, e dado o carácter desta

atividade, pressupõe-se a existência de comportamentos de risco tais como a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis (DST).

Sendo a cocaína uma droga de abuso capaz de suprimir o apetite, muitos toxicodependentes caracterizam-se por terem uma dieta pobre o que poderá resultar também noutro tipo de patologias. Também o consumo de álcool é recorrente em indivíduos que consumam cocaína, visto terem um efeito sinérgico no estado de euforia que se encontra prolongado no uso concomitante de ambos os compostos, originando o composto cocaetileno, referido anteriormente (White e Lambe, 2003).

#### **1.4.2. Patologia associada ao consumo pontual (não diretamente)**

Apesar de criar elevada dependência, a cocaína não é uma droga alucinogénia pelo que taxas de mortalidade e morbilidade existentes sob o efeito desta droga são mais reduzidas em comparação com as de drogas alucinogénias, porém, também não são nulas. Na sua maioria, as reações sob o efeito da cocaína revelam-se por comportamentos agressivos, tendências suicidas e psicose aguda (White e Lambe, 2003).

#### **1.4.3. Patologia associada ao método de administração**

Enquanto que a cocaína em “pó” é maioritariamente consumida por aspiração intranasal, a cocaína crack e a cocaína de base livre tendem a ser consumidas por inalação. As duas formas de consumo apresentam diversas patologias associadas.

O consumo por aspiração intranasal pode originar necrose isquémica das cartilagens nasais, sendo a perfuração do septo nasal o resultado de um consumo a longo prazo assim como a criação de úlceras no trato orofaríngeo. Também é comum existir rinite e rinorreia persistentes (White e Lambe, 2003).

A inalação por sua vez, apresenta também diversas patologias associadas. Devido ao efeito anestésico exercido na mucosa orofaríngea e à exposição sucessiva de vapores da cocaína quente, é comum existir inflamação, necrose, epiglottites, laringotraqueobronquite e ainda espasmos da laringe. Como referido anteriormente, se na constituição da cocaína de base livre ainda existir éter, aumentam as probabilidades de queimaduras tanto faciais como nas vias respiratórias superiores. Em caso de inspirações profundas (a fim de aumentar a passagem de cocaína para a corrente

sanguínea) pode existir ruptura alveolar que por sua vez dará origem a pneumotórax e pneumomediastino.

Apesar de menos comum, também é possível a administração de cocaína por via endovenosa, estando associada a esta uma elevada taxa de morbidade e mortalidade por se atingir muito rapidamente os níveis máximos de cocaína no sangue. Esta via permite não só que a cocaína esteja totalmente disponível na corrente sanguínea assim como os adulterantes muitas vezes utilizados nas diversas formulações. Neste tipo de administração em uso crónico as patologias comuns abrangem paragem cardíaca, convulsões, crises hipertensivas e hipertermia. Para além destas, já foram referidos casos de miocardites, endocardites infecciosas, embolismos cerebrais e pulmonares e infecções como hepatite B ou sífilis (White e Lambe, 2003).

#### **1.4.4. Patologia associada à ação farmacológica**

Para toda a população que é consumidora regular de cocaína é necessário ter em conta dois tipos de efeitos diferentes associados à ação farmacológica desta droga: os esperados, relacionados e previstos com a dose administrada, e os espontâneos que não se relacionam com a dose, não sendo comuns e como tal não são previsíveis. Estes serão abordados mais à frente, no capítulo referente à toxicidade desta droga (White e Lambe, 2003).

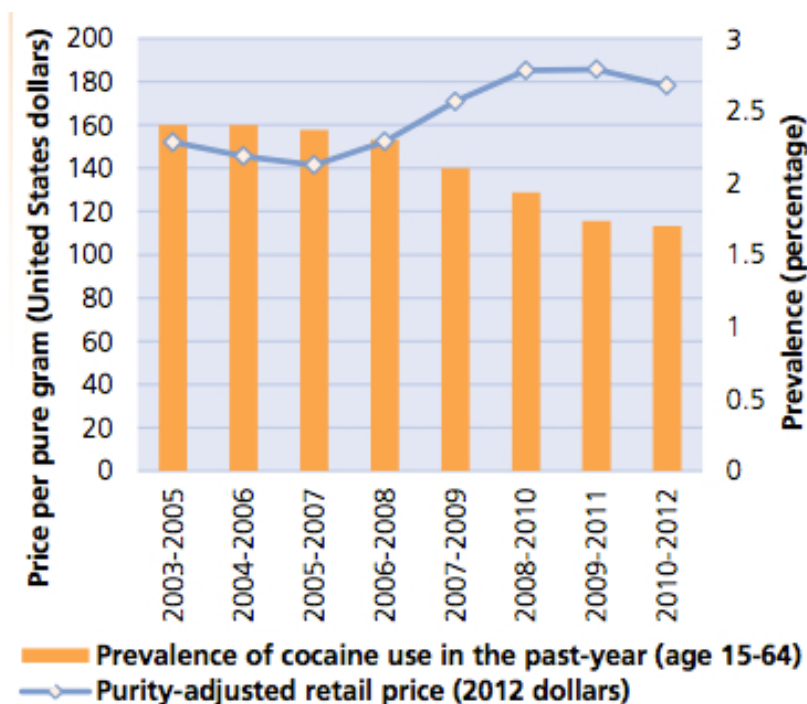
### **1.5. Dados epidemiológicos**

#### **1.5.1. Situação mundial**

De um modo geral, a disponibilidade de cocaína a nível global tem vindo a diminuir tendo existido em 2012 um ressalto em alguns mercados. É necessário compreender que apesar de serem feitas estimativas globais, a disponibilidade e consumo de cocaína não é homogénea em todos os continentes existindo ainda algumas incertezas sobre a extensão desta em África e na Ásia.

Dados referentes aos Estados Unidos da América revelaram um decréscimo na disponibilidade e consumo de cocaína com início em 2006 com um aumento pontual no ano de 2012 (*Figura 5*) que se crê estar relacionado com padrões de antigos

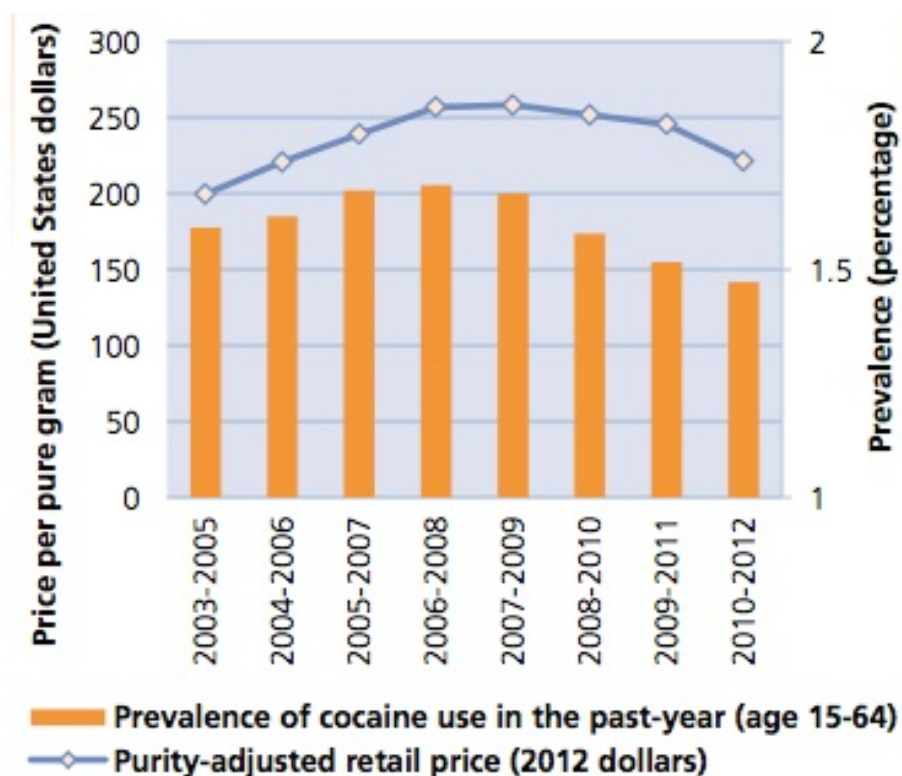
consumidores, pelo que valores para o mesmo ano de novos consumidores demonstraram um declínio quando comparados com anos anteriores.



**Figura 5 - Prevalência do consumo de cocaína e pureza ajustada ao preço, Estados Unidos, 2003-2012.** Adaptado de United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 2014).

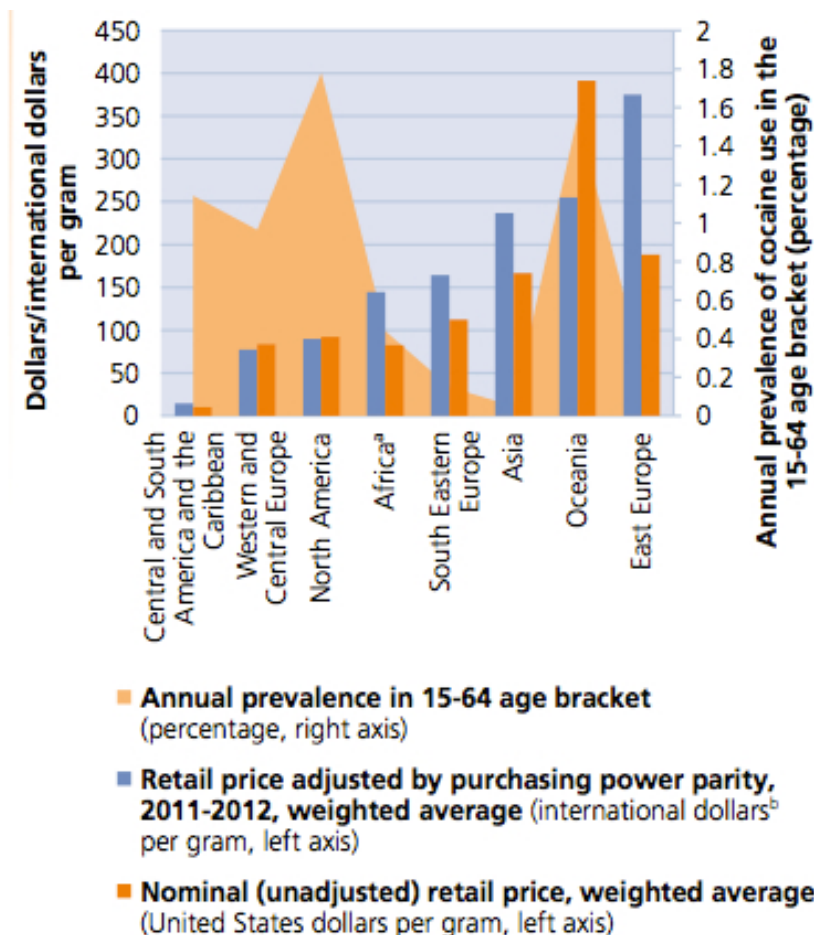
Na América do Sul, região de maior exportação de cocaína a nível mundial, foi demonstrado um aumento no consumo, tendo passado de 2 milhões entre 2004-2005 para 3.35 milhões em 2012. Tendo o Brasil metade da população da América do Sul, é de realçar a sua importância a nível estatístico tanto no tráfico como no consumo de cocaína.

No que toca à Europa Ocidental e Central os dados apresentados pelo World Drug Report de 2014 sugerem um resalto na disponibilidade de cocaína, tendo sido apreendidas cerca de 53 toneladas em 2006 e 71 em 2012, destacando certos países como Bélgica, Espanha e de uma forma menos extensa Portugal ao passo que em certos países como França, Alemanha e Itália terá sido demonstrado um decréscimo de disponibilidade (*Figura 6*). Na Europa a forma de apresentação de cocaína mais comum é a cocaína em pó (cloreto de cocaína) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2014a; United Nations Office on Drugs and Crime, 2014).



**Figura 6** - Prevalência do consumo de cocaína e pureza ajustada ao preço, Europa Central e Ocidental, 2003-2012. Adaptado de UNODC (2014).

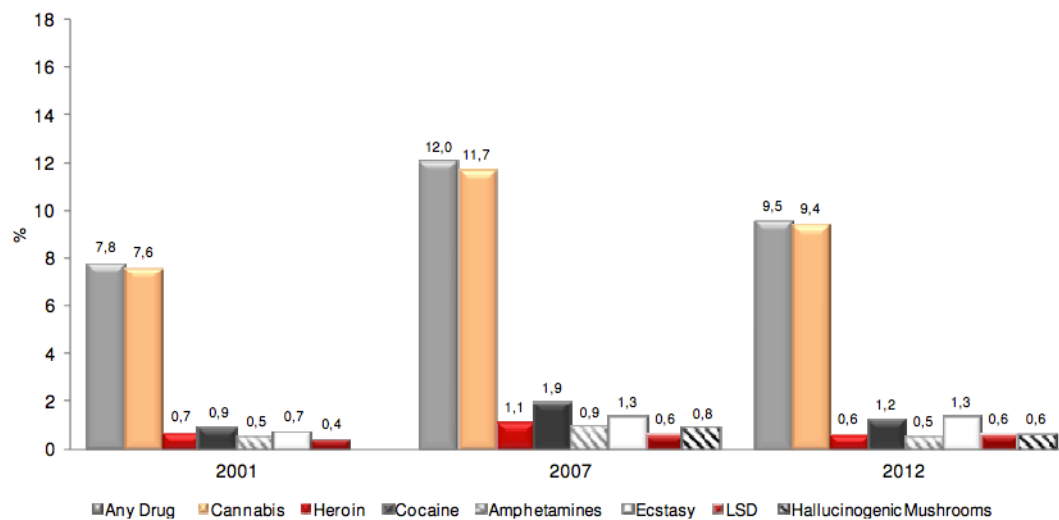
Um mercado recente e em crescimento é o continente da Oceânia (*Figura 7*), tendo a característica rara de o preço ser mais elevado que na Europa e no entanto a prevalência desta droga continuar a ser alta, sendo que o esperado seria o inverso, ou seja, o preço baixar com o aumento da prevalência do consumo (United Nations Office on Drugs and Crime, 2014).



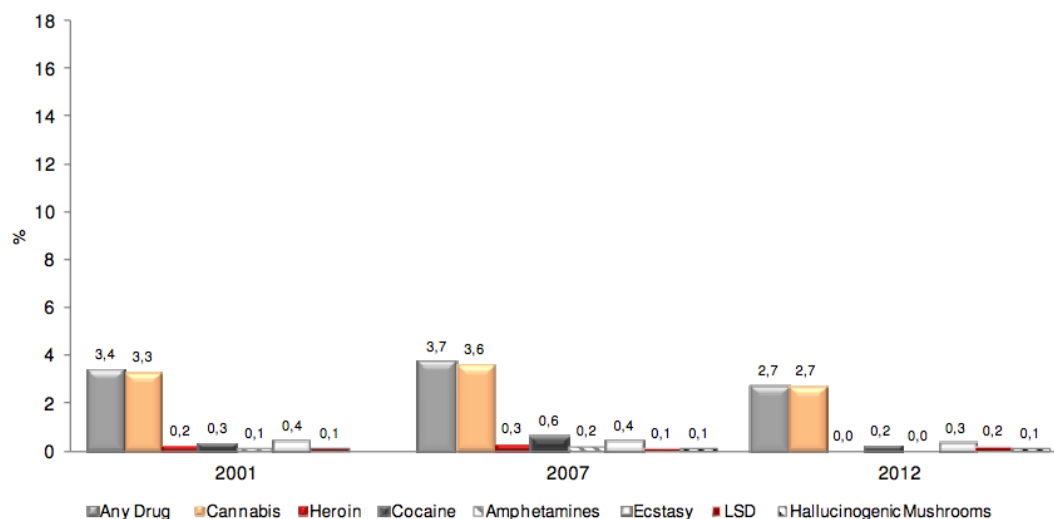
**Figura 7 - Prevalência anual do consumo de cocaína (2012) versus preço, por região, 2011-2012.**  
Adaptado de UNODC (2014).

### 1.5.2. Situação nacional

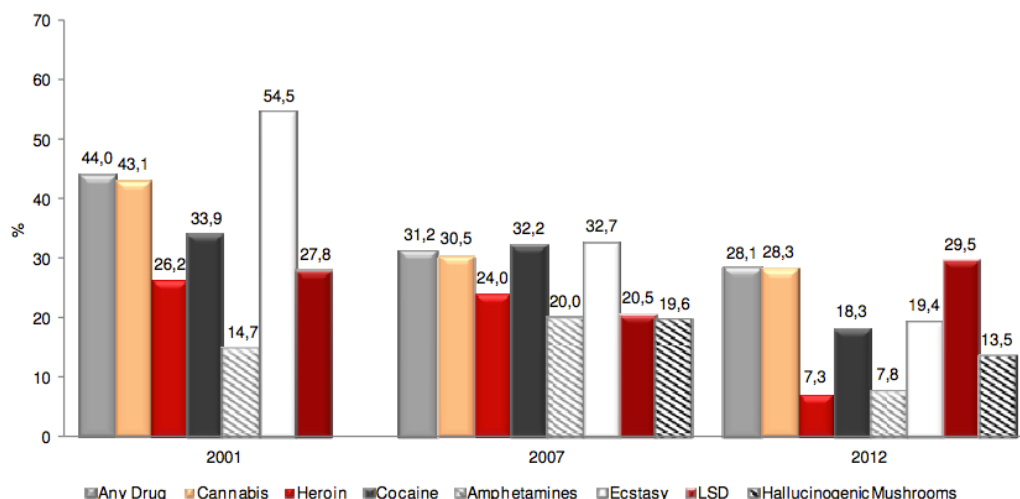
Foi feito em 2012 o 3º Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Portuguesa (INPP), feito também em 2001 e 2007 na população em geral (15-64 anos), verificando-se que a cocaína se encontrava entre as primeiras três drogas ilícitas de eleição, juntamente com a canábis e o ecstasy. Entre 2007 e 2012 verificou-se um decréscimo nas taxas de prevalência de consumo (12% para 9,5%), consumo recente (3,7% para 2,7% nos últimos 12 meses) e continuidade de consumo (32,2% para 18,3%), para a população geral com idades compreendidas entre os 15 e os 64 anos (*Figuras 8, 9 e 10*) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013).



**Figura 8 - Total (15-64 anos) de prevalência de consumo ao longo da vida, por tipo de droga.** Adaptado de EMCDDA (2013).

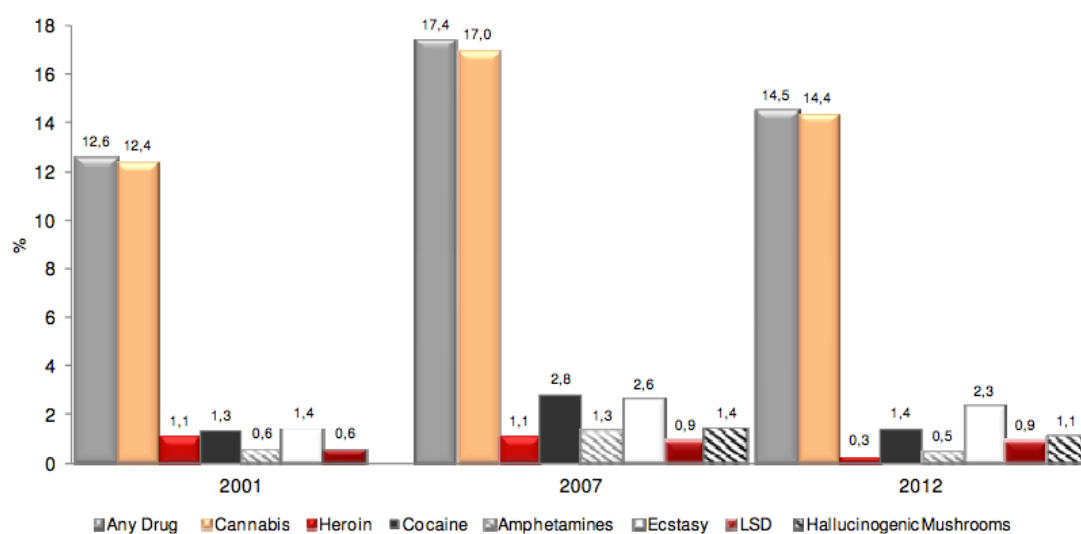


**Figura 9 - Total (15-64 anos) de consumo nos últimos 12 meses, por tipo de droga.** Adaptado de EMCDDA (2013).

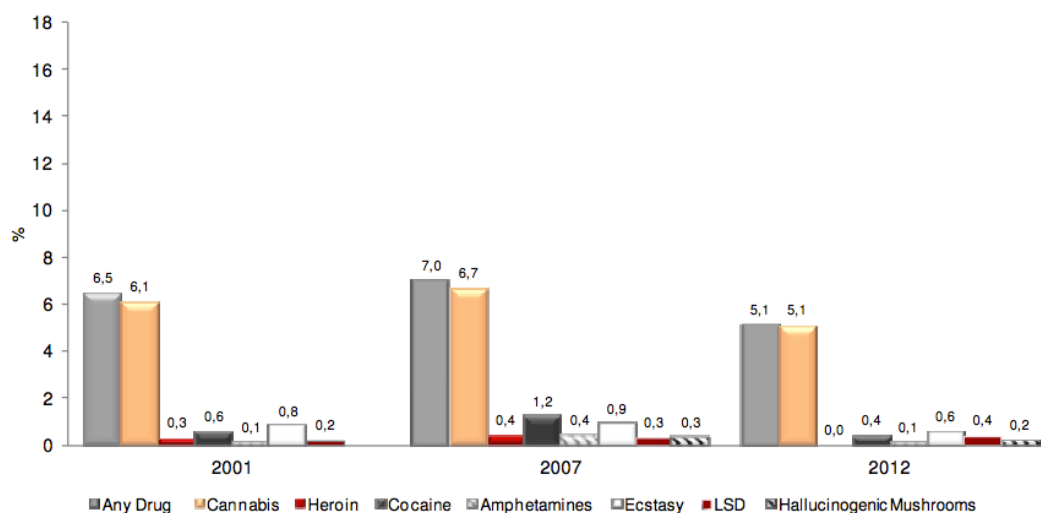


**Figura 10 - Total (15-64 anos) de continuidade de consumo, por tipo de droga.** Adaptado de EMCDDA (2013).

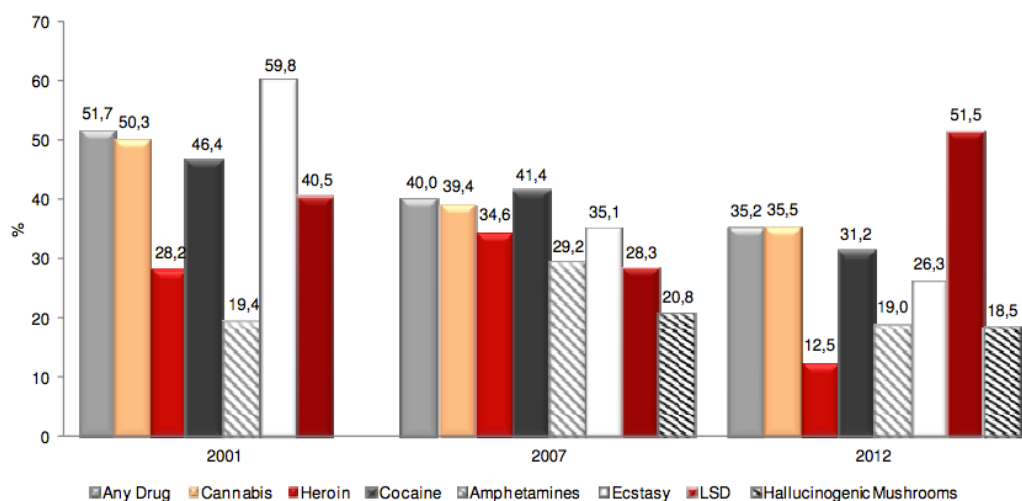
O mesmo tipo de dados mas para a população jovem (15-34) anos demonstrou também uma diminuição entre 2007 e 2012. No entanto, os dados referentes à população jovem demonstraram valores superiores aos da população geral, como se pode verificar no caso da prevalência ao longo da vida, que passou de 2,8% para 1,4%, no consumo existente nos últimos 12 meses passou de 1,2% para 0,4% e na continuidade do consumo que terá passado de 41,4% para 31,2%, entre 2007 e 2012 (*Figuras 11, 12 e 13*) (EMCDDA, 2013).



**Figura 11 – População jovem (15-34 anos), prevalência de consumo ao longo da vida, por tipo de droga.** Adaptado de EMCDDA (2013).



**Figura 12 - População jovem (15-34 anos), consumo nos últimos 12 meses, por tipo de droga.** Adaptado de EMCDDA (2013).



**Figura 13 - População jovem (15-34 anos), continuidade no consumo, por tipo de droga.** Adaptado de EMCDDA (2013).

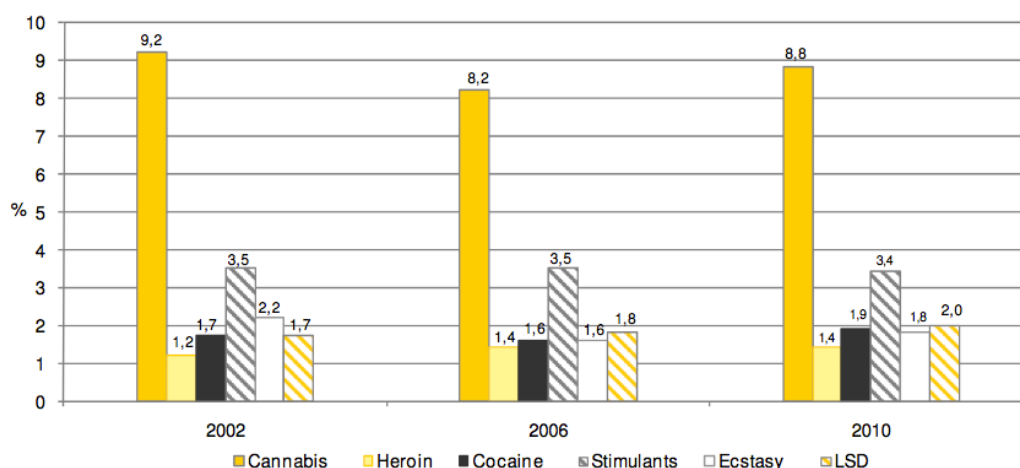
Comparativamente ao resto da Europa e considerando a mesma população de referência (15-64 anos), Portugal demonstra valores abaixo da média europeia para o consumo de substâncias ilícitas.

Em termos de percepção de risco para a saúde, a população jovem (15-34 anos) considerou o consumo esporádico de cocaína como o de maior risco (65%) comparando

com o consumo de canábis (24%), sendo que o consumo regular de cocaína terá sido considerado também o comportamento de maior risco à saúde com uma taxa de 94%.

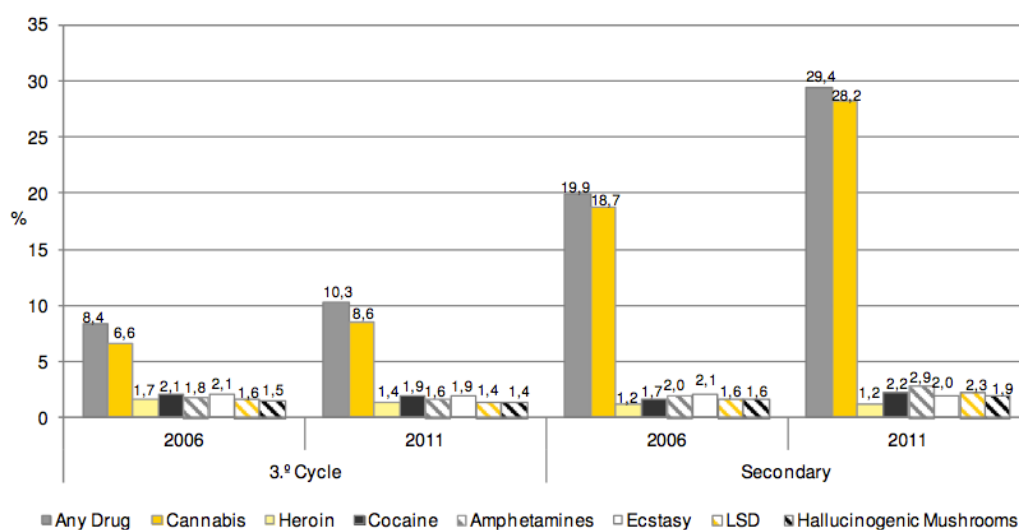
Para estudo do consumo e informação relativa às drogas na população escolar foram iniciados diversos estudos inseridos projetos anteriores a 2005 como o Health Behaviour in School-aged Children (HBSC/OMS, em 2002, 2006 e 2010) para crianças no 6º, 8º e 10º ano e o Inquérito Nacional em Meio Escolar (INME, 2006 e 2011) para crianças no 3º ciclo e secundário, o European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD, 2007 e 2011) para adolescentes com 16 anos e ainda o Estudo sobre o Consumo de Álcool, Tabaco e Drogas (ECTAD, 2007 e 2011) em estudantes entre os 13 e os 18 anos de idade. Estes projetos demonstraram um decréscimo do consumo de drogas ilícitas em 2006 e 2007, algo que não acontecia desde 1995, data a partir da qual se verificou um aumento do consumo geral até 2003. Em 2010 no entanto, os valores voltaram a subir. A droga de eleição é a canábis estando a cocaína logo a seguir.

Em 2006, os resultados obtidos no HBSC/OMS e INME demonstraram uma diminuição do consumo generalizado entre os anos 2002-2006 e 2001-2006, respectivamente. Porém, no caso do HBSC/OMS, os valores para 2001, 2006 e 2010 para consumo de cocaína foram respectivamente 1,7%, 1,6% e 1,9% (*Figura 14*) onde se verifica um aumento de 2006 para 2010, existindo uma prevalência superior para canábis, estimulantes e dietilamida de ácido lisérgico (LSD) (EMCDDA, 2013).



**Figura 14 – População escolar – HBSC/OMS (6º, 8º e 10º ano) – prevalência de consumo, por tipo de droga.** Adaptado de EMCDDA (2013).

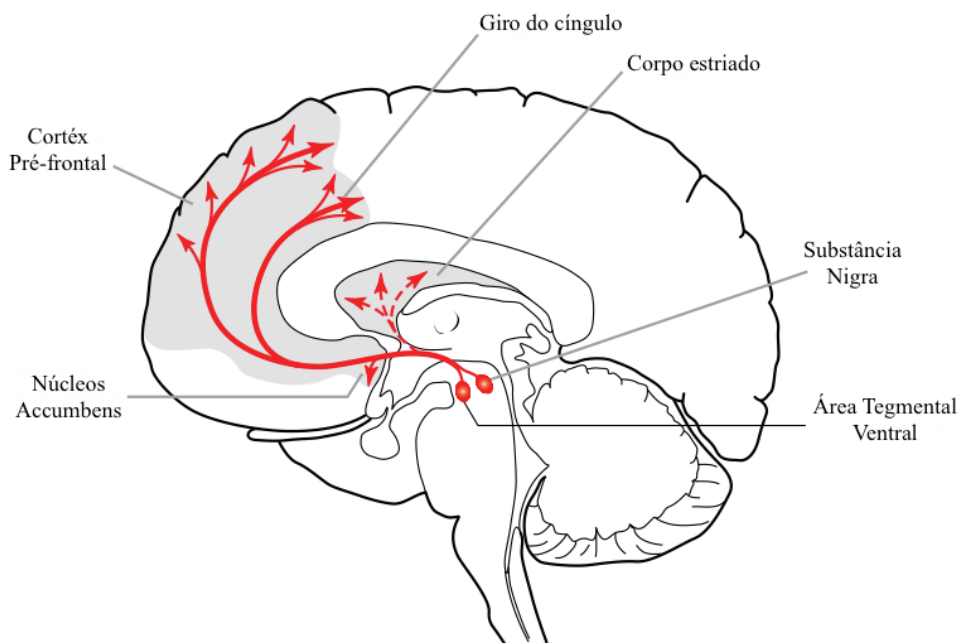
No caso do INME (2006, 2011), a canábis, a cocaína e o ecstasy foram as drogas com maior prevalência de consumo em estudantes do 3º ciclo, enquanto que estudantes do secundário revelaram uma maior prevalência para a canábis, ecstasy e outras anfetaminas. Tal como no projeto HBSC/OMS, este demonstrou um decréscimo no consumo generalizado de drogas, incluindo cocaína, entre os anos 2001 e 2006, tendo existido posteriormente (até 2011) um aumento dessa prevalência, no caso da cocaína para estudantes do secundário onde passou de 1,7% em 2006 para 2,2% em 2011. No caso do 3º ciclo e para o consumo de cocaína, houve um decréscimo de 2,1% para 1,9% entre 2006 e 2011 (*Figura 15*) (EMCDDA, 2013).



**Figura 15 - População escolar – INME (3º ciclo e secundário) – prevalência de consumo, por tipo de droga.** Adaptado de (EMCDDA, 2013).

## Capítulo II - Efeitos fisiológicos e toxicidade da cocaína

A rede neuronal dopaminérgica a nível do cérebro é constituída por quatro vias dopaminérgicas *major* (nigroestriatal, mesolímbico, mesocortical e tuberoinfundibular) localizadas no mesencéfalo, diencéfalo e bulbo olfativo tendo origem nos neurónios A9 (nigroestriatal), A10 (mesocorticolimbica) e A8 (tuberoinfundibular), respectivamente. A via mesocorticolimbica provém dos grupo A10 de neurónios que está localizado na Área Tegmental Ventral (*Figura 16*), considerada a moduladora do comportamento relacionado com as emoções. Estes neurónios estão envolvidos nas funções vitais do sistema nervoso central, como alimentação, aprendizagem, atenção, afecto, movimento voluntário, memória, sono e recompensa. Uma teoria propõe até que a inteligência Humana se deva a uma expansão dos sistemas dopaminérgicos. É a plasticidade anormal dos mecanismos de recompensa (modificações sinápticas) que está na base das diversas dependências em substâncias de abuso, pelo que não é permanente mas sim um passo inicial para o desenvolvimento de um vício (Hyman, Malenka, e Nestler, 2006; Björklund e Dunnett, 2007; Arias-Carrión, Stamelou, Murillo-Rodríguez, Menéndez-González, e Pöppel, 2010; Beaulieu e Gainetdinov, 2011).



**Figura 16 – Projeções da dopamina cerebrais.** Adaptado de Hyman et al. (2006).

Ao ser libertada na fenda sináptica pelos terminais nervosos, a dopamina é metabolizada ou recapturada sendo que neste último processo irá ativar os seus receptores (D1-D5), receptores esses que estão acoplados a proteína G e que podem ser divididos em duas classes diferentes, os da classe-D1 (D1 e D5) e os da classe-D2 (D2, D3 e D4). A primeira classe (D1 e D5) caracteriza-se por serem receptores que estimulam a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPc - 2º mensageiro) e a ativação da proteína quinase A (PKA) assim como por se encontrarem exclusivamente nos receptores pós-sinápticos. Por outro lado, a classe-D2 (D2, D3 e D4) caracteriza-se por regular negativamente a produção de AMPc levando a um decréscimo de PKA. Os receptores D2 e D3 são expressos tanto pós-sinápticamente (células-alvo) como pré-sinápticamente (neurónios dopaminérgicos). Esta via de sinalização é responsável pelo sistema de recompensa associado a um estímulo, pelo que o aumento de AMPc e PKA representa maior recompensa a nível cerebral e a sua diminuição o contrário (Beaulieu e Gainetdinov, 2011). Os receptores envolvidos nos mecanismos de recompensa são os D1, D2 e D3 pelo que estudos farmacológicos e genéticos demonstraram alterações a nível de respostas face a recompensas naturais e substâncias de abuso viciantes.

A libertação de dopamina pelos neurónios pré-sinápticos dá-se em função de estímulos motivacionais com valor positivo estando esses associados ao sentido de recompensa, em sentido lato “tornar as coisas melhores”, que se caracteriza pelo dispêndio de energia para realizar esse desejo e busca de algo que crie prazer como comida, sexo e no caso desta monografia, substâncias de abuso, entre outros. Esses estímulos levam a comportamentos que segundo o conhecimento/memória serão recompensados, tendendo para um aumento da frequência de consumo que por sua vez produz consequências hedónicas (prazer), acabando por consolidar o gosto/busca por algo a uma memória agradável (de consumo) e a uma aprendizagem da sua obtenção. Esses estímulos e recompensas aumentam os níveis de dopamina sináptica nos núcleos accumbens, onde existe um elevado número de receptores D2 de dopamina. No entanto, é agora considerado que a dopamina não está diretamente ligada ao sentido de prazer/recompensa mas sim ao comportamento motivado por esse sentido, de obter esse prazer/recompensa (Hyman et al., 2006; Arias-Carrión et al., 2010; Salamone e Correa, 2012).

No caso das substâncias de abuso é necessário ter em conta a diferença entre ser viciado e ser dependente. Ser viciado implica uma compulsão exagerada em consumir enquanto que ser dependente implica que hajam alterações a nível celular e de circuitos

fisiológicos pelo que a cessação do consumo pode levar a sintomas de abstinência, físicos (i.e. opióides e álcool) ou emocionais (i.e. cocaína e anfetaminas), como anedonia ou disforia, dependendo a severidade destes de consumidor para consumidor. O consumo contínuo de substâncias de abuso pode basear-se no facto de se querer evitar esses sintomas de abstinência. Outros factores que podem induzir o consumo contínuo destas substâncias são as memórias positivas do consumo, sendo que estas podem prevalecer mesmo até depois de os sintomas de abstinência passarem, durante anos ou durante uma vida. Também o stress pode levar ao consumo de drogas, sendo mais apropriado neste caso falar do processo de recaída. A ativação da via de recompensa devido ao stress, associada às memórias referidas anteriormente, pode também levar ex-consumidores a voltar a consumir (Hyman *et al.*, 2006).

Os efeitos tóxicos do consumo de cocaína são variados abrangendo diversos sistemas fisiológicos tais como sistema nervoso central, cardíaco e respiratório, que por sua vez poderão desencadear patologias noutros sistemas. A sua toxicidade pode ser explicada por dois mecanismos: 1) a potenciação da ação das catecolaminas (i.e., dopamina) por inibição da sua recaptura nos terminais nervosos; e 2) pela inibição dos canais iónicos de sódio voltagem-dependentes (Barceloux, 2012).

## **2.1. Sistema Nervoso Central (SNC)**

A cocaína atua por inibição da recaptura pré-sináptica de dopamina e noradrenalina, assim como a monoamina oxidase, enzima que metaboliza a adrenalina, noradrenalina e dopamina a nível sináptico. Estas inibições resultam num aumento da concentração de noradrenalina após despolarização das células nervosas o que leva a uma ativação prolongada do sistema nervoso simpático, com efeitos como a vasoconstrição, hipertensão, arritmias entre outros. Por outro lado, níveis elevados de dopamina tornam esta uma droga com propriedades positivas e dessa forma, viciante (Meil e Schechter, 1997; Barceloux, 2012). Assim sendo, é o excesso de atividade dopaminérgica que se crê estar na base da maioria dos efeitos a nível do SNC podendo levar a uma série de sintomas que serão abordados em seguida.

O consumo excessivo desta droga aumenta as concentrações de neurotransmissores excitatórios no cérebro o que leva a um estado de euforia a curto prazo e à sua dependência quando consumidos a longo prazo (White e Lambe, 2003;

Goldstein et al., 2009). Os efeitos provocados pelo consumo de cocaína pontual sem sobredosagem incluem o aumento do estado de alerta, excitação, libido, autoestima, euforia, batimento cardíaco e da pressão sanguínea pelo que são estes efeitos (ou a memória destes) que reforçam o consumo contínuo de cocaína. Após passagem dos efeitos do consumo de cocaína prevalecem outros sintomas contrários aos ditos positivos desse consumo, como a irritabilidade, hiperatividade e depressão. Estes sintomas de abstinência juntamente com as memórias que o consumo provocou (euforia) reforçam o desejo de consumir de forma a sentir de novo os efeitos positivos da droga. Em consumidores pontuais e de doses pequenas não é comum a existência de complicações ligadas ao comportamento, no entanto, consumidores de doses elevadas já demonstram uma probabilidade elevada dessas complicações existirem, como mau julgamento de situações, impulsividade, grandiosidade, agressividade, desorientação e comportamento compulsivo, o que pode resultar em casos de quedas, homicídio, suicídio, comportamentos criminais e comportamento sexual atípico (Soyka e De Vry, 2000; Kishi et al., 2013).

Quando o consumo é elevado e rotineiro existe depleção de dopamina armazenada no cérebro, o que pode levar a um sentimento de desejo exacerbado na falta de consumo dando início aos sintomas de abstinência, a dita “ressaca”. A insónia, irritabilidade, agitação, depressão, ansiedade, falta de concentração, ataques de pânico, delírio e paranoia são tudo efeitos neuropsiquiátricos adversos do consumo crónico de cocaína, sendo que dependem apenas da dose, pré-disposição genética, personalidade e expectativas do consumo, podendo levar a um leque de situações psiquiátricas desde a euforia/disforia a psicoses esquizofreniformes (Goldstein *et al.*, 2009). É de salientar que cerca de 50% de indivíduos com esquizofrenia apresentam também algum tipo de abuso de substâncias. Indivíduos com outras doenças do foro psiquiátrico como depressão major, fobia e personalidades antissociais apresentam também muitas vezes associadas dependências em substâncias de abuso (Barceloux, 2012; Sabioni, Ramos, e Galduróz, 2013). Tal como será abordado posteriormente neste trabalho, existem diversos estudos feitos em indivíduos com dependência em cocaína e com alguma doença psicótica concomitante tal como esquizofrenia e doença bipolar.

Também o centro de regulação de temperatura no hipotálamo é afectado pelo consumo de cocaína sendo a hipertermia uma das suas consequências. Esta hipertermia pode ainda ser explicada pela hiperatividade muscular causada pela cocaína ou pela redução da perda de calor devido à vasoconstrição. Uma possível consequência deste

aumento de temperatura é a existência de rabdomiólise, mesmo que para esta não seja necessário um aumento de temperatura (Goldstein *et al.*, 2009).

## **2.2. Outros sistemas**

### **2.2.1. Cardiovascular**

Associadas ao consumo de cocaína estão complicações sérias como arritmias graves, miocardite reversível aguda, cardiomiopatia dilatada ou enfarte do miocárdio que são a consequência do desequilíbrio entre a necessidade de oxigénio no miocárdio e a quantidade desse que de facto é fornecida durante o consumo desta droga e dos seus efeitos. Esse desequilíbrio pode dever-se a diversos factores simultâneos como trombose intracoronária, agregação plaquetar e vasoconstrição da artéria coronária (Barceloux, 2012).

Um outro efeito a nível cardiovascular do consumo de cocaína é a vasoconstrição, que por sua vez pode originar patologias como hipertensão, acidente vascular cerebral (AVC) e isquemia cardíaca. Esta vasoconstrição pode ser explicada pelo aumento de noradrenalina neuronal e endotelina-1 (vasoconstritor), pela diminuição de óxido nítrico (vasodilatador) e pela ação direta do metabolito benzoilecgonina nos vasos sanguíneos. Também a inibição da recaptura das catecolaminas contribui para o aumento da vasoconstrição (Goldstein *et al.*, 2009).

Por outro lado, o sintoma mais comum dos efeitos tóxicos da cocaína é a dor de peito. Esta pode ser derivada de diversos factores como enfarte do miocárdio, dissecação aórtica ou embolismo séptico (via intravenosa). Outras patologias abrangem a angina de peito, cardiomiopatia e a morte súbita por causas cardíacas. A cocaína promove a ativação plaquetar, a sua agregação e inibe o ativador de plasminogénio, tendo como consequência a formação de trombos (Boghdadi e Henning, 1997; Goldstein *et al.*, 2009).

Todos estes efeitos levam a que haja uma prematuridade no aparecimento de aterosclerose da artéria coronária, observado em estudos de consumidores crónicos de cocaína (Boghdadi e Henning, 1997; White e Lambe, 2003; Goldstein *et al.*, 2009).

### **2.2.2. Respiratório**

Alterações a nível do sistema respiratório incluem lesões vasculares, espasmos brônquicos em asmáticos, doença intersticial, empiema pleural, hipersensibilidade pulmonar, cavitações pulmonares, bronquiolite obliterante, pneumotórax e pneumomediastino. Todas estas complicações podem dever-se a diversos factores como hemorragias pulmonares ou edemas, lesão das vias aéreas ou até fibrose pulmonar, entre outros. O tipo de cocaína que mais se relaciona com este tipo de alterações é obviamente a cocaína crack dado o método pelo qual é consumida (White e Lambe, 2003; Goldstein et al., 2009; Barceloux, 2012).

### **2.2.3. Gastrointestinal**

Neste tipo de sistema fisiológico a cocaína pode dar origem a náuseas e vômitos por estimulação dos centros do vômito. É possível que os efeitos simpaticomiméticos da cocaína atuem na parede intestinal causando diarreia e cólicas abdominais tendo sido identificadas também situações de perfuração ou hemorragia intestinais, isquemia mesentérica e pneumoperitонеu (Boghdadi e Henning, 1997; White e Lambe, 2003; Barceloux, 2012).

### **Capítulo III - Abordagem terapêutica da dependência em cocaína**

A dependência em qualquer substância de abuso é uma doença biológica que ocorre frequente em indivíduos com outras patologias psicóticas, como a esquizofrenia e a doença bipolar, estando por vezes na base do consumo dessas. Esse tipo de dependência associada a doença psicótica aumenta as probabilidades de recaída, hospitalização, violência e até prisão para este tipo de população. Crê-se que o abuso de substâncias ilícitas esteja na base de cerca de 50% da não adesão à terapêutica para esse tipo de doenças (Farren et al., 2000; Brown, Nejtek, Perantie, Thomas, e Rush, 2003; Green et al., 2004; Stuyt, Sajbel, e Allen, 2006) tendo sido proposto e estudado para este tipo de situações de dupla morbilidade o tratamento simultâneo das duas doenças, em vez da separação destas. É necessário ter em conta, que as diferentes substâncias de abuso têm efeitos diferentes nos processos fisiológicos do corpo humano, criando por vezes dependência física e/ou psicológica. A dependência física caracteriza-se pela adaptação do organismo à presença de certa droga enquanto que a dependência psicológica baseia-se na vontade consumir, quer pelos efeitos positivos criados por estas quer por necessidade, demonstrada pela modulação dos níveis dopaminérgicos tal como referido anteriormente (National Institute on Drug Abuse, 2012).

Como exemplificado anteriormente (1.5. Dados epidemiológicos), a dependência em cocaína continua a ser um grave problema de saúde pública em diversas zonas do globo, podendo levar a complicações psiquiátricas e médicas graves (Vocci e Elkashef, 2005; Barceloux, 2012) sendo que até à data o tratamento de primeira linha face à dependência em cocaína são as intervenções psicossociais e terapêuticas comportamentais não existindo nenhum tratamento farmacológico específico para tal (Haney, Rubin, e Foltin, 2011; Álvarez et al., 2013; EMCDDA, 2014b). Estas intervenções têm demonstrado alguma eficácia sendo por vezes associadas a algum tipo de abordagem farmacológica. Exemplo dessas intervenções psicossociais são os programas de 12 passos de abstinência ou de prevenção de recaídas, este último dirigido a indivíduos que não consumam atualmente mas que tenham histórico de recaídas, apresentando normalmente valores elevados nas escalas de medição de desejo de consumir (Vocci e Elkashef, 2005). Contudo, continuam a ser efectuados estudos sobre possíveis tratamentos farmacológicos específicos e com um grau de eficácia elevado, tendo como objectivo a redução do uso, do desejo de consumir e de possíveis recaídas face ao consumo desta droga (Gorelick *et al.*, 2004).

Tendo em conta que a cocaína quando administrada inibe a recaptura de dopamina a nível cerebral, diversos estudos foram feitos na últimas décadas dando ênfase a fármacos cuja ação seja a de regular os níveis desse neurotransmissor (Gorelick *et al.*, 2004; Álvarez *et al.*, 2013). No entanto, estando o uso crónico de cocaína associado a uma depleção dos níveis dopaminérgicos, tal como foi referido no mecanismo da dopamina, pode existir um aumento do desejo de consumir, podendo ser exacerbado por fármacos antagonistas de dopamina (Kampman, Pettinati, Lynch, Sparkman, e O'Brien, 2003). Existem assim quatro hipóteses para o tratamento deste tipo de dependência: 1) utilizando um substituto da cocaína que produza efeitos semelhantes aos da dopamina; 2) utilizando um antagonista que bloqueie a ligação da cocaína aos receptores de dopamina; 3) utilizando um modulador dos efeitos da cocaína por interação em mais do que um receptor de ligação desta; e 4) modificando as propriedades farmacocinéticas da cocaína diminuindo assim a quantidade desta que chega ao cérebro (Gorelick *et al.*, 2004). O tratamento com antipsicóticos insere-se na segunda hipótese referida, no bloqueamento da ligação aos receptores dopaminérgicos.

Os fármacos estudados até agora fazem parte de classes diferentes mas todos relacionados com a dopamina (excepto dissulfiram) sendo por isso necessário fazer uma separação por grupo farmacológico, como antipsicóticos, estimulantes psicológicos, anticonvulsivos, antidepressivos, agonistas da dopamina e dissulfiram. Até à data os dois grupos mais estudados terão sido os antipsicóticos e os antidepressivos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2014b). Pelo facto de os antipsicóticos terem a capacidade de bloquear os receptores D2 da dopamina foram idealizados como uma possível terapêutica no tratamento de dependências em drogas que exerçam os seus efeitos neste tipo de receptores, como a cocaína e as anfetaminas (Beaulieu e Gainetdinov, 2011).

Para qualquer estudo que envolva diagnóstico psiquiátrico (das patologias psicóticas à dependência em substâncias de abuso) é comum ser utilizado o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) para o fazer. Este é um manual que abrange todos os distúrbios psicológicos existentes, tanto para adultos como para crianças, sendo utilizado por profissionais de saúde para uma melhor classificação da doença em causa e do seu tratamento. Existem várias edições deste manual sendo a 5ª edição a mais recente. Contudo, como será demonstrado mais à frente, a maioria dos estudos incluídos foi feito seguindo os critérios DSM-IV ou em alguns casos DSM-III (American Psychiatric Association, 2014).

### 3.1. Antipsicóticos

Este grupo abrange uma série de fármacos utilizados no tratamento de diversos síndromes tais como a esquizofrenia e doença bipolar. A sua utilização data da década de 50 onde eram descritos como tranquilizantes *major* (Green *et al.*, 2004). Este grupo de fármacos divide-se em antipsicóticos típicos e atípicos, sendo essa divisão feita consoante a afinidade que cada grupo tem para com os receptores D2 de dopamina. Os antipsicóticos típicos têm uma elevada afinidade para esses receptores e como tal, apresentam também maior risco de existirem efeitos extrapiramidais (sintomas parkinsonianos, distonia, acatisia e discinesia tardia) ao passo que nos antipsicóticos atípicos, a afinidade para com os receptores D2 não é tão elevada apresentando também alguma afinidade para receptores de serotonina (apenas a risperidona, olanzapina, sertindol e clozapina) resultando assim numa menor probabilidade da existência de efeitos extrapiramidais. Esta diferença baseia-se apenas no menor risco de efeitos extrapiramidais (INFARMED, 2012a). No entanto é necessário entender que todos os antipsicóticos acarretam algum risco de efeitos extrapiramidais, incluindo os de segunda geração (atípicos).

Num estudo de meta-análise feito por Rummel-Kluge *et al.* (2012) comparou-se pela primeira vez os diferentes graus de risco de efeitos extrapiramidais associados ao uso de antipsicóticos atípicos apenas. Os fármacos em comparação foram a amissulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona e zotepina. Este estudo de meta-análise incluiu cerca de 54 outros estudos duplamente-cegos e aleatórios de comparações entre antipsicóticos atípicos no tratamento de esquizofrenia ou doenças relacionadas considerando apenas o uso de medicação para Parkinson pelo menos uma vez como indicador da existência de efeitos extrapiramidais. Apesar de existirem outros efeitos extrapiramidais para além dos sintomas parkinsonianos, a utilização de medicação anti-Parkinson após terapêutica com antipsicóticos é uma medida global da existência desses efeitos extrapiramidais (Leucht, Pitschel-Walz, Abraham, e Kissling, 1999; Rummel-Kluge *et al.*, 2012).

Dos vários estudos tidos em conta para esta meta-análise, foi a risperidona que demonstrou maior associação uso posterior de medicação anti-Parkinson e assim maior probabilidade de efeitos extrapiramidais, seguida da clozapina, olanzapina, quetiapina e ziprasidona. A amissulprida e o aripiprazol não demonstraram diferenças significantes. Outro ponto observado por Rummel-Kluge *et al.* (2012) foi que retirando desta meta-

análise todos os estudos de risperidona onde a dose foi superior a 6 mg diárias, já não existiram diferenças para com a olanzapina, a quetiapina e a ziprasidona confirmando assim a relação entre dose-efeito extrapiramidal da risperidona (Rummel-Kluge *et al.*, 2012).

Por outro lado, também foi considerado tipo de ligação aos receptores como possível abordagem terapêutica, como no caso do aripiprazol que sendo um agonista parcial pode funcionar como terapia de substituição e ao mesmo tempo atuar como antagonista em caso de recaída, bloqueando os efeitos da droga (Lile, Stoops, Glaser, Hays, e Rush, 2011).

Enquanto que os antipsicóticos típicos estão mais associados a efeitos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão mais associados a outro tipo de distúrbios tal como foi demonstrado em que a terapêutica com antipsicóticos pode induzir distúrbios metabólicos e cardiovasculares como obesidade, hiperglicemia, dislipidemia e síndrome metabólico, condições estas que aumentam o risco da existência de doença cardiovascular ou diabetes mellitus II. Na maioria destes efeitos adversos os antipsicóticos atípicos são os que acarretam maiores riscos de doença cardiovascular ou disfunção metabólica, existindo assim tanto para os antipsicóticos típicos como para os atípicos vantagens e desvantagens em relação à sua utilização.

Um desses efeitos adversos é o aumento de peso, muitas vezes verificado em doentes esquizofrênicos ou com doença bipolar que façam este tipo de medicação. Contudo, nem todos os antipsicóticos estão associados ao mesmo grau de ganho de peso sendo possível diferenciá-los. Dando o exemplo dentro dos antipsicóticos de primeira geração, a clorpromazina tem um elevado risco de causar danos a nível dos lípidos e da glucose enquanto que os restantes compostos do mesmo grupo não. No caso dos atípicos, a clozapina e a olanzapina apresentam o maior risco, seguindo-se da risperidona e o sertindol que apresentam risco intermédio. É de referir que nenhum antipsicótico se pode considerar como totalmente neutro, apenas com pouco risco de criar este tipo de distúrbios (De Hert, Detraux, van Winkel, Yu, e Correll, 2012).

Outro efeito adverso possível é o síndrome metabólico que resulta de várias condições concomitantes: 1) obesidade central; 2) dislipidemia; 3) resistência à insulina; e 4) hipertensão. Doentes que sofram deste síndrome tem maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo II e de morrer por doença coronária. Dos antipsicóticos, os que apresentam maior risco de desenvolvimento deste síndrome metabólico são a clozapina, a olanzapina e a clorpromazina. A clozapina e a olanzapina estão associadas ao maior

risco de dislipidemia assim como à desregulação da homeostase da glucose. Mesmo perante a existência dos efeitos adversos referidos é necessário compreender que um estilo de vida onde haja pouca atividade física, uma dieta pobre, hábito de tabagismo e/ou uma componente genética de risco são tudo factores que contribuem para qualquer uma das disfunções referidas (De Hert *et al.*, 2012).

Assim sendo, na decisão de terapêutica com antipsicóticos deve ser feito um balanço dos vários parâmetros associados ao uso desta classe de fármacos (efeitos extrapiramidais e efeitos adversos) de forma a que a escolha seja de maior benefício para o doente.

Esta classe de fármacos tem sido alvo de estudo para avaliar a sua capacidade de tratamento em consumidores de cocaína que apresentassem alucinações e/ou outros sintomas psicológicos. Como tal, diversos estudos relacionando a esquizofrenia ou a doença bipolar com a dependência em cocaína e outras drogas foram feitos na tentativa de identificar um antipsicótico eficaz no tratamento de ambas as doenças (Smelson *et al.*, 2002). Num estudo elaborado por Stuyt *et al.* (2006) foram comparadas as eficácias de diferentes antipsicóticos, tanto típicos como atípicos no tratamento de abuso de substâncias em indivíduos com doenças psicóticas. Considerando a informação disponível de que certos antipsicóticos como a risperidona, olanzapina e quetiapina teriam demonstrado resultados promissores em relação a segurança e eficácia tanto no tratamento de dependência como no tratamento de doença psicótica, Stuyt *et al.* (2006) efetuaram uma comparação entre a olanzapina, risperidona, ziprasidona (atípicos), haloperidol e flufenazina (típicos) num total de 55 participantes onde apenas 32 chegariam a completar o estudo. Para efeitos de comparação, foram tidos em conta o tempo de retenção no estudo, o nível de mudança comportamental no final do estudo, a completção do estudo e atitude perante o tabaco após alta.

As conclusões retiradas por Stuyt *et al.* (2006) é de que a escolha do antipsicótico poderá ter influência no tratamento do abuso de substâncias quando este estiver associado a qualquer doença psicótica. Foi observado também que participantes no grupo da risperidona e da ziprasidona permaneceram quase o dobro do tempo no estudo em relação ao grupo da olanzapina e dos antipsicóticos típicos, demonstrando também taxas de completção do estudo superiores às dos outros grupos.

Em seguida, serão abordados diversos estudos, por antipsicótico, na tentativa de demonstrar resultados semelhantes com os quais futuras investigações se possam dirigir.

### **3.1.1. Risperidona**

A risperidona é um fármaco utilizado no tratamento de esquizofrenia, doença bipolar (mania), agressividade persistente em pessoas com demência tipo Alzheimer de curta duração (até 6 semanas) e em crianças com atraso intelectual ou adolescentes com alterações de conduta. O espectro de ação deste fármaco abrange os receptores D2 (dopamina), 5-HT<sub>2</sub> (serotonina),  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  (adrenérgicos) e H<sub>1</sub> (histamínicos) (INFARMED, 2013).

Não deve ser terapêutica em doentes que tenham:

- Problemas cardíacos;
- Factores de favorecimento de acidentes cerebrovasculares;
- Histórico de movimentos involuntários da face, boca e língua;
- Síndrome Neuroléptica Maligna;
- Parkinson ou demência;
- Diabetes;
- Dificuldade de controlo da temperatura corporal;
- Problemas renais ou fígado;
- Níveis anormais de prolactina
- Historial pessoal/familiar de coágulos sanguíneos

Diversos estudos foram feitos para avaliar a eficácia da risperidona no tratamento da dependência em cocaína, considerando o desejo por esta o alvo mais propício a que haja uma diminuição do consumo. Muitos destes estudos foram feitos comparando a eficácia deste antipsicótico face a um placebo, outros foram feitos comparando a risperidona com outros antipsicóticos tanto típicos como atípicos.

Levin et al. (1999) efetuaram um estudo de comparação entre mesilato de pergolida, risperidona e placebo em separado sendo cada fármaco comparado com placebo. Apesar do estudo em questão ser direccionado para a eficácia do mesilato de pergolida foi possível retirar dados relativamente à risperidona. Neste estudo participaram 28 indivíduos separados em dois grupos para cada um dos fármacos em estudo sendo a duração deste de 24 semanas, duas iniciais para administração de placebo (ambos os grupos) seguindo-se de 12 semanas de medicação ou apenas seis caso se tratasse do grupo placebo na risperidona. Após estas 12 semanas de medicação, ambos os grupos ativos fariam outras 12 semanas apenas de placebo. No caso da

risperidona, nove participantes foram selecionados aleatoriamente para a medicação ativa enquanto que os restantes cinco fizeram placebo, sendo que três do grupo da risperidona e um do grupo placebo foram excluídos durante o estudo. A dose inicial de risperidona administrada foi 1 mg/dia sendo posteriormente aumentada até um máximo de 6 mg/dia. Para efeitos de análise, os participantes teriam de comparecer duas vezes por semana no início do estudo, passando a apenas uma visita semanal a partir da terceira semana, no caso da risperidona. Nestas visitas foram feitos testes urológicos, para doseamento de benzoilecgonina, relatórios individuais do consumo de cocaína e uma escala visual para classificar o desejo de consumir. Durante o estudo e no grupo da risperidona, os efeitos secundários mais descritos pelos participantes foram a sedação e aumento de peso (Levin *et al.*, 1999). Os resultados obtidos por Levin *et al.* (1999) demonstraram que os níveis de benzoilecgonina foram baixos para os três grupos em estudo enquanto que no que toca ao desejo de consumir e atual consumo por parte dos participantes, a interpretação de Levin *et al.* (1999) foi que a risperidona terá sido a mais eficaz na diminuição de ambos. Apesar de o estudo não ter sido direcionado para a risperidona, é de notar que Levin *et al.* (1999) verificaram uma diminuição do desejo e do consumo, confirmado pelo doseamento urológico. No entanto e sendo comum em muitos destes estudos, limitações tais como a pequena amostra não permitiram retirar conclusões específicas sobre a eficácia da risperidona no tratamento da dependência em cocaína.

Num estudo duplamente-cego e aleatório levado a cabo por Grabowski *et al.* (2000) foi feita uma comparação da eficácia da risperidona face a um placebo, numa amostra inicial de 193 indivíduos onde apenas 125 terão sido aceites no estudo de 12 semanas. Inicialmente as doses de risperidona terão sido de 8 ou 4 mg sendo posteriormente reduzidas para 4 e 2 mg devido ao aparecimento de efeitos adversos, mais associados à dose de 8 mg diárias. Antes e após o estudo foi preenchido pelos participantes o *Addiction Severity Index* (ASI) para avaliação da severidade da dependência. Durante o estudo os participantes tiveram consultas duas vezes por semana onde seriam feitas análises urológicas, obtinham medicação de manutenção e uma sessão de terapia comportamental, esta última apenas uma vez por semana. A administração de risperidona foi feita em horário de tarde a fim de evitar a sedação diurna provocada por esta medicação. O total de 125 participantes foi dividido aleatoriamente para os grupos de 0 (placebo), 2, 4 e 8 mg em 45, 30, 38 e 12 participantes cada, respectivamente. Destes, os 12 participantes do grupo das 8 mg

acabaram por se retirar do estudo antes dos 45 dias devido aos efeitos adversos como sonolência, sedação e fadiga. Também os outros grupos apresentaram taxas de completção do estudo baixas, sendo 6,7% para o placebo, 23,3% para as 2 mg e 7,9% para as 4 mg, entre as diversas razões das desistências podem-se destacar obstipação, náuseas e tonturas entre outras. Os resultados dos testes urológicos para doseamento do metabolito benzoilecgonina também não foram satisfatórios pois não revelaram uma diminuição no consumo de cocaína.

Dados os resultados obtidos, Grabowski *et al.* (2000) concluíram colocando a hipótese de que com doses mais elevadas de risperidona talvez fosse possível demonstrar maior eficácia na prevenção e tratamento da dependência em cocaína, mas considerando os efeitos adversos associados esta torna-se uma hipótese pouco ambiciosa pelo que o tratamento desta dependência com risperidona é, aos olhos de Grabowski *et al.* (2000), pouco provável de ser viável.

Um outro estudo foi feito por Smelson *et al.* (2002) colocou a hipótese de este ser um antipsicótico eficaz em indivíduos com esquizofrenia e dependência em cocaína concomitantes. Para o estudo de seis semanas, foram seleccionados 18 indivíduos onde apenas nove completaram o estudo. Participantes que apresentassem outro tipo de dependência (excepto o tabaco) foram excluídos, assim como qualquer outro tipo de doença, gravidez ou historial de convulsões. Foram criados dois grupos, um onde seria feita a administração de risperidona e outro, o grupo comparativo, onde os participantes continuariam a fazer a sua medicação normal, que incluiu haloperidol, flufenazina e clorpromazina sendo as doses equivalentes entre todos os participantes. O objectivo do estudo seria o de comparar os efeitos dos antipsicóticos no desejo e na pós-depressão criada pela cocaína. Para aumento do efeito de desejo, os participantes foram expostos a vídeos relacionados com o consumo de cocaína. Este é um procedimento que terá sido confirmado pelo mesmo autor (Smelson *et al.*, 2001), em que este tipo de exposição propositada aumenta o desejo de consumir cocaína, situação a qual se pretende controlar e avaliar no estudo. As avaliações seriam feitas através de um questionário relacionado com o desejo de consumir, o *Voris Cocaine Craving Questionnaire* (VCCQ), um questionário demográfico, o *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), auto-relatórios de consumo e testes urológicos (aleatórios), em todas as semanas do estudo. Dos nove participantes que completaram o estudo, seis pertenciam ao grupo da risperidona. Smelson *et al.* (2002) confirmaram que a administração de risperidona neste tipo de população demonstrou um menor desejo de consumir comparando com o

grupo dos neurolépticos típicos. O grupo em estudo demonstrou também uma menor probabilidade de recaída e de desistência do estudo. Dados os resultados obtidos e considerando que a depressão estará de facto associada a um maior desejo de consumir, Smelson *et al.* (2002) concluíram que o próximo passo nesta área será o de comparar os antipsicóticos típicos com os atípicos, visto estes últimos terem a característica de serem benéficos na pós-depressão, algo que os antipsicóticos típicos não são. Como tal, Smelson *et al.* (2002) acreditam que a escolha de antipsicótico deve ser feita consoante decisão clínica individual tendo em conta os diferentes efeitos secundários/adversos.

Num pequeno estudo feito por Tsuang, Eckman, Marder, e Tucker (2002) foi mais uma vez verificada a eficácia da risperidona na redução do consumo de cocaína em doentes esquizofrénicos que sofressem também dessa dependência. A amostra foi de apenas dois participantes, sendo assim muito pequena mas com resultados animadores, tendo sido verificada uma redução significativa na quantidade de cocaína consumida, no número de vezes que houve consumo e no total monetário gasto pelos participantes em cada consumo. Como referido, o estudo baseou-se apenas em dois participantes, ambos dependentes em cocaína e com diagnóstico de esquizofrenia.

O primeiro participante fazia já uma terapêutica de 10 mg de trifluoperazina (antipsicótico típico) e 4 mg de triexifenidilo (anti-Parkinson) diariamente. Este afirmou que consumia cocaína cerca de duas vezes por semana despendendo à volta de 58 dólares americanos em cada uma delas. O valor numa escala de 0 a 100 de avaliação de desejo foi de 62 antes do tratamento com risperidona. O começo do estudo foi com uma dose de 2 mg de risperidona duas vezes por dia tendo sido posteriormente aumentada para 4 mg duas vezes por dia durante 2 semanas. Os resultados demonstraram que o número de amostras de urina positivas para benzoilecgonina baixaram e o participante afirmou ter passado de 2 vezes por semana a 2 vezes por mês o consumo de cocaína, despendendo também uma quantia monetária menor, cerca de 20 dólares americanos. O seu valor de desejo (escala) passou para 44.

O segundo participante foi um doente que não aderiu corretamente à terapêutica que lhe fora prescrita para a esquizofrenia. Afirmou gastar 50 dólares por dia em cocaína. Antes do tratamento com risperidona, este participante fez 200 mg de cloropromazina (antipsicótico) duas vezes por dia tendo aumentado a dose para 600 mg/dia durante 6 meses. Durante essa fase o participante afirmou ter diminuído o número de dias em que consumiu, passando para seis vezes por mês, dispensando à volta 110 dólares americanos em cada uma delas. O valor na escala de desejo deste

participante nessa fase foi 52 e teve dois em oito resultados positivos para benzoilecgonina na urina. Após esses seis meses o participante passou para uma terapêutica com risperidona, 4 mg duas vezes por dia tendo as amostras de urina sido sempre negativas em oito semanas consecutivas e o seu valor de desejo na escala reduzido para 38 (Tsuang *et al.*, 2002).

Perante estes resultados, e apesar de ter sido uma amostra muito reduzida, Tsuang *et al.* (2002) propuseram que a risperidona seria de facto benéfica para o tratamento da dependência em cocaína se esta estiver associada à esquizofrenia, sendo que estudos anteriores já terão demonstrado pouca eficácia em indivíduos apenas dependentes. Porém, também afirmaram ser necessário um estudo duplamente-cego com uma amostra maior mas com o mesmo objecto e amostra em estudo, a risperidona em indivíduos com estas duas patologias associadas.

Smelson *et al.* (2004) procederam a outro estudo, duplamente-cego de duas semanas onde se comparou a eficácia da risperidona contra a de um placebo após aumento do desejo de consumir cocaína. Previamente ao estudo, os participantes seriam, à semelhança do estudo feito por Smelson *et al.* (2002), expostos propositadamente a dois tipos de objetos e situações em formato de vídeo. Numa primeira exposição considerada neutra, os indivíduos foram expostos a imagens sobre natureza e a objetos como conchas e pinhas enquanto que na segunda exposição, foram expostos a material relacionado com o consumo de cocaína como cachimbos, material de armazenamento e vídeos sobre o consumo da mesma. No estudo feito em 2004 por Smelson *et al.* existiram 35 indivíduos dos quais três não o completaram, dois no grupo placebo e um no grupo ativo. Nos primeiros cinco dias de estudo, foi dado a 19 indivíduos 1 mg de risperidona de manhã e aos restantes 16 foi administrado 1 mg de placebo. Após estes cinco dias a dose foi aumentada para o dobro, tendo alguns indivíduos revelado sedação pelo que a dose de risperidona e placebo terá sido ajustada para 1 mg em ambos, como inicialmente, diferindo apenas na altura da administração que terá passado para a tarde. Os parâmetros de avaliação abrangeram um questionário VCCQ e outro demográfico assim como o ASI sendo que apenas o VCCQ foi feito semanalmente. Tanto o tratamento com risperidona como com placebo apresentaram uma redução no desejo de consumo, porém o grupo da risperidona não apresentou uma mais valia face ao placebo, não confirmando mais uma vez a hipótese de este ser um fármaco eficaz no tratamento da dependência em cocaína (Smelson *et al.*, 2004).

Um estudo feito por John Grabowski et al. (2004) veio propor a hipótese de que para o tratamento da dependência de cocaína e heroína talvez se pudesse associar um fármaco agonista/antagonista da dopamina e metadona, respectivamente, para esse tratamento. O fármaco agonista utilizado foi a d-anfetamina e o fármaco antagonista terá sido a risperidona. Dada a existência de duas associações diferentes, o estudo foi separado em dois ramos sendo apenas o que abrange a risperidona o que será abordado neste trabalho. Neste, participaram 96 indivíduos aos quais foram administrados aleatoriamente um placebo (33) ou risperidona em duas concentrações diferentes, 2 mg (32) ou 4 mg (31). Do total de participantes apenas 36 completaram o estudo em toda a sua duração. Algumas desistências por parte dos participantes deveram-se ao aparecimento de alguns efeitos adversos como indisposição, sedação e fadiga, reportados por participantes do grupo de risperidona a 4 mg. Para avaliação da eficácia da risperidona foram feitos um ASI, um *Beck Depression Inventory* (BDI), um *Drug History*, exames médicos, testes urológicos e um *Side Effect Questionnaire* (SEQ).

Pelos resultados obtidos, Grabowski et al. (2004) indicaram que uma terapêutica concomitante de antipsicótico (risperidona) e metadona não apresentou uma hipótese válida para o tratamento da dependência em cocaína. Apesar de no grupo de 4 mg de risperidona e metadona o tempo de retenção no estudo ser ligeiramente superior, a redução de consumo de cocaína não apresentou diferenças, o que acrescentando à possibilidade de efeitos adversos desta associação, tornando-a uma hipótese não viável (Grabowski et al., 2004).

Um outro estudo, levado a cabo por De La Garza, Newton, e Kalechstein (2005) sobre a capacidade da risperidona em diminuir o desejo por cocaína demonstrou que este antipsicótico conseguiu de facto reduzir esse desejo, assim como o sentimento de euforia causado pelo consumo desta. Neste estudo, foram administradas aos participantes doses fixas de cocaína (20 e 40 mg) intravenosas sendo posteriormente administradas 1 mg de risperidona no primeiro dia de estudo e 2 mg do mesmo fármaco nos cinco dias seguintes, ao fim dos quais se iria repetir o ciclo de cocaína mais uma vez. Para efeitos de medição do desejo, os participantes terão feito uma autoavaliação do mesmo utilizando uma escala de 0-10, 0 representando desejo mínimo e 10 representando desejo máximo (De La Garza II et al., 2005).

Os resultados deste estudo contradizem porém os resultados obtidos no estudo efectuado por Grabowski et al. (2004), onde se concluiu que a risperidona não aumentava o tempo de retenção dos consumidores de cocaína no tratamento. Esta

diferença nos resultados pode dever-se ao historial dos consumidores sendo que no estudo de De La Garza et al. (2005) foram seleccionados consumidores exclusivos de cocaína pelo que no estudo de Grabowski *et al.* (2004) se seleccionaram consumidores de cocaína e heroína. Outra variável existente pode ter sido o facto de que num dos estudos se avaliou o desejo de consumir (De La Garza II *et al.*, 2005) enquanto que noutro se controlou a capacidade dos pacientes em permanecer no estudo (Grabowski *et al.*, 2004).

### **3.1.2. Olanzapina**

A olanzapina é um fármaco utilizado no tratamento da esquizofrenia assim como no tratamento de episódios maníacos moderados a graves, sendo que caso haja uma resposta positiva a este fármaco poderá fazer-se uma terapêutica de prevenção de recorrência destes em doentes bipolares.

Atua por afinidade aos receptores de:

- Serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>;
- Dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> e D<sub>5</sub>;
- Muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;
- Adrenérgicos  $\alpha$ <sub>1</sub>
- Histamínicos H<sub>1</sub>

Foi demonstrado que tem maior afinidade para receptores 5-HT<sub>2</sub> de serotonina do que para com receptores D<sub>2</sub> de dopamina, sendo no caso dos últimos a ativação de neurónios dopaminérgicos mesolímbicos superior aos envolvidos na função motora (INFARMED, 2014c).

Em caso de terapêutica com olanzapina deve-se ter especial atenção a certas precauções:

- Demência associada a psicose/alteração de comportamento
- Parkinson
- Síndrome Neuroléptica Maligna
- Hiperglicemia/Diabetes
- Dislipidémias
- Hipertrofia prostática e doenças relacionadas (atividade anticolinérgica)
- Patologias hepáticas

- Neutropenia
- Patologias cardíacas
- Medicação que afecte SNC/Álcool
- Histórico de convulsões

Por ter as características referidas, semelhante aos restantes antipsicóticos, a olanzapina foi objecto de estudo por parte de várias investigações na tentativa de ser um potencial fármaco no tratamento da dependência em cocaína.

Num pequeno estudo efectuado por Baño, Micó, Agujetas, López, e Guillén (2001) foi avaliada a eficácia da olanzapina no tratamento da dependência em cocaína em indivíduos que fizessem parte de um programa de manutenção de metadona. Para inclusão no estudo os participantes teriam de apresentar um critério DSM-IV para dependência em opióides e cocaína. Também as interações entre olanzapina e metadona foram avaliadas. O estudo teve uma duração de 14 meses com um total de 21 participantes. Para obtenção de resultados da eficácia da olanzapina foram feitas entrevistas para avaliação da severidade do consumo, da mudança de rotinas de consumo, dos possíveis efeitos adversos da olanzapina com confirmação do consumo de cocaína por doseamento urológico. As doses de olanzapina administradas foram entre 5-10 mg/dia.

Os resultados foram promissores, sendo que a combinação de olanzapina e metadona foi bem tolerada e o consumo de cocaína decresceu em cerca de 53,2% dos participantes não tendo existido sintomas de abstinência. Dados os resultados obtidos, Baño et al. (2001) sugeriram que a olanzapina poderá ser eficaz no tratamento da dependência em cocaína em indivíduos que estejam a fazer um programa de metadona.

Foi efectuado um estudo por Kampman et al. (2003) com uma amostra de 30 sujeitos, onde apenas 27 completaram o estudo, sobre a eficácia da olanzapina na dependência em cocaína em participantes de ambos os sexos com idades entre os 18 e os 60 anos, todos correspondentes ao critério DSM-IV para este tipo de dependência. O estudo consistiu na administração de olanzapina ou placebo num período de 12 semanas onde a primeira terá sido para testes psicossociais. Numa primeira abordagem, foram administrados aleatoriamente 2,5 mg de olanzapina, aumentando para 5 mg na terceira semana e para 10 mg na quarta, tendo-se mantido esta dosagem até à última semana onde terá sido reduzida para 5 mg diárias. Para avaliação deste fármaco foram feitos o ASI, o *Clinical Global Impression* (CGI para avaliação dos efeitos), a *Brief Substance*

*Craving Scale* (BSCS para desejo de consumir), *Cocaine Selective Severity Assessment* (CSSA para sintomas de abstinência), a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS ou HAM-D para depressão) e *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS ou HAM-A para ansiedade). Também foi avaliada a retenção dos participantes no estudo.

Os resultados obtidos não demonstraram verdadeira eficácia na utilização olanzapina no tratamento da dependência em cocaína pelo que numa medição primária terá sido verificado que o grupo com placebo demonstrou maior probabilidade de manter a abstinência do que o grupo com olanzapina. Também foi demonstrado no grupo com olanzapina que o desejo de consumir, o humor e a ansiedade não tiveram mudanças superiores quando comparado com o grupo com placebo. Mesmo sendo um fármaco bem tolerado pelos sujeitos do estudo, terá de se ter em conta o facto de a olanzapina apresentar efeitos adversos sérios como ganho de peso e diabetes limitando assim a sua utilização. Perante estes resultados, Kampman et al. (2003) concluíram que a olanzapina não será um fármaco promissor no tratamento da dependência em cocaína, podendo mesmo agravá-la pelas razões da depleção de dopamina faladas anteriormente.

Sayers et al. (2005) procederam a um estudo aleatório duplamente-cego onde se comparou olanzapina e haloperidol no tratamento de indivíduos com esquizofrenia e dependência em cocaína concomitantes. O objectivo do estudo foi o de verificar a eficácia de ambos os fármacos na redução do consumo e desejo de cocaína assim como a redução de efeitos extrapiramidais, depressão e sintomas positivos e negativos associados à esquizofrenia. 170 pacientes do *Philadelphia Veterans Affairs Medical Center* foram identificados como potenciais participantes neste estudo, sendo que apenas 24 chegariam a iniciá-lo. Para participar no estudo os indivíduos deveriam corresponder aos critérios: diagnóstico DSM-IV para esquizofrenia e dependência em cocaína, idade entre os 18 e os 60 anos e capacidade de consentir após informação do estudo. Caso nos 6 meses anteriores os participantes tivessem feito alguma medicação antipsicótica injetável, tivessem um histórico de reações adversas ao haloperidol ou olanzapina, fossem mulheres grávidas ou em período de amamentação, não fizessem nenhum método contraceptivo, tivessem alguma doença instável ou histórico de homicídio/suicídio foram automaticamente excluídos do estudo.

A duração do estudo foi de 26 semanas e em todas foram feitas entrevistas com os participantes de forma a medir o grau de desejo de consumir e recolher urina para testes de doseamento de benzoilecgonina. O regime terapêutico consistiu em 10 mg para cada fármaco, sendo que em caso de necessidade seria possível reduzir a dose para 5

mg por semana ou caso os participantes não estivessem a ser corretamente tratados a dose seria aumentada em 5 mg/semana até um máximo de 20 mg/dia. No caso do grupo do haloperidol, os participantes receberam também uma dose de 1 mg de benzotropina duas vezes por dia como prevenção de efeitos extrapiramidais enquanto que no grupo olanzapina os participantes receberam também duas vezes por dia, um placebo idêntico (Sayers *et al.*, 2005).

As conclusões retiradas por Sayers *et al.* (2005) foram de que apesar de o grupo haloperidol ter demonstrado uma maior diminuição no desejo de consumir do que o grupo da olanzapina, não existiu qualquer outro parâmetro que sugerisse o uso de qualquer um dos dois fármacos em estudo no tratamento deste tipo de dependência. Estas conclusões basearam-se no facto de não ter existido uma diferença significativa nos níveis de benzoilecgonina na urina entre os grupos assim como não existiu diferença entre os dois fármacos no tratamento da sintomatologia associada à esquizofrenia.

Num outro estudo, efectuado por Reid *et al.* (2005) foi comparada a eficácia de olanzapina com um placebo e outros dois fármacos, valproato e coenzima Q10/L-carnitina no tratamento da dependência em cocaína. Neste estudo de dez semanas participaram 68 indivíduos (DSM-IV para dependência em cocaína) de entre os quais apenas 39 o completaram. As duas primeiras semanas serviram para testes de avaliação sendo as restantes oito semanas destinadas ao tratamento em estudo. A dosagem para o grupo da olanzapina consistiu num regime de 5 mg/dia na primeira semana tendo a dose sido ajustada para 10 mg/dia nas restantes sete semanas. A dose de 10 mg diárias foi escolhida tendo em conta a dose recomendada para a esquizofrenia. A avaliação foi feita por doseamento de benzoilecgonina, *Substance Use Report* (SUR), *Risk Assessment Battery* (RAB), HAM-D, HAM-A, CGI feito tanto pelos participantes individualmente (CGI-self) como pelo observador (CGI-obs) logo após o participante, *Cocaine Craving Questionnaire* para desejo (CCQ), BSCS e ASI. Também foram feitos auto-relatórios e contagem de comprimidos para avaliação da adesão à terapêutica.

Os resultados revelaram que o grupo da olanzapina terá tido uma menor redução no desejo de consumir quando comparado com os outros grupos, tendo existido um aumento desse desejo nas últimas cinco semanas de tratamento. A frequência do consumo de cocaína pelos participantes revelou um decréscimo em todos os grupos de tratamento contudo, as conclusões retiradas por Reid *et al.* (2005) é que nenhum dos fármacos testados terá demonstrado uma mais-valia no tratamento da dependência em

cocaína visto que os valores do metabolito benzoilecgonina na urina para cada grupo teste não terem diferido dos resultados obtidos para o grupo placebo (Reid *et al.*, 2005).

Foi feito por Smelson *et al.* (2006) um estudo duplamente-cego comparativo entre a eficácia da olanzapina e do haloperidol na redução do desejo de consumir cocaína quando induzido propositadamente em indivíduos com esquizofrenia. Como objectivos secundários pretendeu-se diminuir o consumo de cocaína, melhorar os sintomas psiquiátricos e a determinar a dimensão dos efeitos para estudos futuros. A duração do estudo foi de seis semanas e incluiu 31 indivíduos onde 16 foram colocados aleatoriamente no grupo da olanzapina sendo os restantes 15 colocados no grupo do haloperidol. Do primeiro grupo saíram sete indivíduos e do segundo saíram cinco. Para definir os parâmetros base do estudo, todos os participantes foram expostos a um vídeo de cinco minutos relacionado com o consumo de cocaína, o qual permitiu estabelecer um nível base de desejo de consumir, que terá sido posteriormente comparado com os níveis de desejo já com medicação antipsicótica. Também foram feitos um questionário sobre o desejo de consumir, o VCCQ, um questionário demográfico e um PANSS, assim como testes urológicos.

O regime de medicação foi igual entre os dois fármacos, começando por 5 mg/dia durante quatro dias com aumento de 5 mg a cada outros quatro dias, atingindo no máximo a dose de 20 mg ao 12º dia. No caso do grupo do haloperidol foi administrada também medicação anticolinérgica dados os possíveis efeitos extrapiramidais. Os participantes ainda receberam tratamento psicossocial num máximo de cinco dias por semana.

Smelson *et al.* (2006) concluíram, através do VCCQ, que a olanzapina teve uma maior diminuição do desejo de consumir em indivíduos com esquizofrenia e dependentes em cocaína que o haloperidol, considerando a possibilidade de que indivíduos dependentes mas não esquizofrénicos possam ter mais dificuldade em tolerar este tipo de antipsicóticos atípicos. Em termos de doseamento urológico, 12,5% dos participantes no grupo olanzapina e 40% dos participantes no grupo haloperidol apresentaram resultados positivos. Como tal, Smelson *et al.* (2006) sugerem que haja maior benefício na utilização de olanzapina na redução do desejo e sintomatologia em pessoas com dependência e esquizofrenia simultâneas do que com haloperidol. Dadas as limitações do estudo em questão (pequena amostra, taxa de desistência elevada e pouca duração de estudo), Smelson *et al.* (2006) admitem ser necessário um estudo futuro

duplamente-cego de maior dimensão e duração para obtenção de resultados mais fiáveis.

Hamilton, Nguyen, Gerber, e Rubio (2009) efetuaram um estudo onde mais uma vez se pretendeu verificar o efeito da olanzapina face a um placebo no tratamento da dependência em cocaína. Os resultados foram, à semelhança dos obtidos por Kampman *et al.* (2003), negativos, pois também se concluiu que a olanzapina se demonstrou ineficaz no tratamento desta dependência. Para este estudo foram incluídos 48 indivíduos (DSM-IV para dependência em cocaína) do sexo masculino com uma média de idades de 45,8 anos. No total de 48 participantes, 23 foram escolhidos aleatoriamente para o grupo da olanzapina e os restantes 25 para o grupo placebo. A duração do estudo foi de 16 semanas de tratamento tendo existido posteriormente um intervalo de quatro semanas após o qual se faria a última avaliação, perfazendo assim um total de 20 semanas. O acompanhamento dos indivíduos foi feito num total de 17 visitas, uma por cada semana de tratamento e a última após as quatro semanas finais. A dose inicial foi de 2,5 mg/dia de olanzapina ou placebo sendo no resto das semanas possível o aumento da dose até 20 mg/dia, não tendo existido um padrão de aumento específico, variando consoante a observação feita pelo investigador da resposta clínica e pela tolerabilidade dos efeitos adversos. Para além da medicação em estudo, os participantes fizeram parte de um programa de tratamento que envolveu psicoterapia, terapia em grupo, intervenções familiares e aconselhamento individual, entre outras atividades. Em cada visita também foram feitos testes à urina para doseamento de benzoilecgonina e dois questionários para medir modificações no desejo de consumir ao longo do estudo, o *Craving Questionnaire* e o ASI.

Os resultados não demonstraram, tal como referido anteriormente, que a olanzapina terá sido benéfica no tratamento da dependência em cocaína, visto não ter sido demonstrada diferença entre o grupo ativo da olanzapina e o grupo placebo, o que é consistente com os resultados obtidos por Kampman *et al.* (2003). O aparecimento de efeitos adversos ao longo do estudo foi comum, no entanto, nenhum destes foi um efeito inesperado ou que não tivesse sido já reportado como possível (Hamilton *et al.*, 2009).

### 3.1.3. Quetiapina

Este é um fármaco indicado para o tratamento de esquizofrenia, doença bipolar (episódios maníacos moderados/graves e depressivos *major*) e recorrência desta última caso tenha sido demonstrada uma resposta positiva aos episódios referidos.

Na prescrição/administração de quetiapina é necessário ter em conta certas precauções tais como:

- Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)
- Pensamentos suicidas
- Problemas cardiovasculares
- Histórico de convulsões
- Síndrome Neuroléptica Maligna
- Medicação que afecte SNC/Álcool

A quetiapina assim como o seu maior metabolito, a norquetiapina, atuam bloqueando a atividade neurotransmissora por ligação aos receptores de serotonina (5-HT<sub>2</sub>) e dopamina (D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>), sendo a ligação mais seletiva em relação ao primeiro tipo de receptores (serotonina), demonstrado pelas propriedades antipsicóticas sem tanto risco de efeitos extrapiramidais. Também apresentam afinidade para receptores de histamina e adrenérgicos ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) (INFARMED, 2014d).

Um estudo feito por Brown, Nejtck, Perantie, e Bobadilla (2002) veio testar a hipótese da quetiapina ser benéfica na melhoria de sintomas humorais e na redução do consumo e desejo por cocaína em pacientes com doença bipolar e dependência em cocaína simultâneas. Foi um estudo aberto em que a terapêutica com quetiapina não terá substituído qualquer medicação que já estivesse a ser feita mas terá sido adicional a essa. Neste estudo de 5 meses voluntariaram-se 17 indivíduos com doença bipolar e dependentes em cocaína, tendo de obedecer ao critério DSM-IV para ambas.

Para obtenção de resultados foram feitas escalas de avaliação, a HDRS, *Young Mania Rating Scale* (YMRS para sintomas de mania) e *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS para sintomas psiquiátricos) assim como o CCQ. O consumo de cocaína foi avaliado segundo auto-relatórios da quantia monetária gasta nas semanas em estudo por parte dos participantes com confirmação através de análises urológicas. A dose administrada ao longo do estudo variou entre os 50-100 mg ao deitar na primeira

semana podendo ser posteriormente aumentada consoante os sintomas psiquiátricos e consumo de cocaína ao longo do estudo (Brown *et al.*, 2002).

Dos 17 participantes, 10 terão desistido sendo que nenhum deles o terá feito devido a efeitos adversos relacionados com a administração de quetiapina. Contudo existiram efeitos adversos como sedação, visão desfocada e aumento do apetite. Os resultados das escalas HDRS, YMRS e BPRS demonstraram uma redução significativa assim como o desejo de consumir, avaliado pelo CCQ. O total monetário gasto em cada semana, os dias em que houve consumo e os resultados urológicos não tiveram uma diferença significativa. Assim, Brown *et al.* (2002) concluíram que a quetiapina pode de facto ser benéfica na melhoria de sintomas humorais neste tipo de população, visto que os sintomas depressivos e maníacos demonstraram melhoras significativas. Contudo, a vontade de consumir e o consumo em si, não demonstraram diferenças significativas, o que seria de maior benefício no tratamento deste tipo de dependência pelo que um estudo de maiores dimensões, com um grupo controlo e se possível duplamente-cego será necessário visto o estudo em questão ter uma pequena amostra, ser um estudo aberto e o facto da existência de polimedicação (Brown *et al.*, 2002).

Brown, Gabrielson, e Gu (2010) efetuaram um estudo piloto sobre o efeito da quetiapina em doentes bipolares e dependentes em cocaína. Este foi um estudo aleatório, duplamente-cego e controlado por placebo com uma duração de 12 semanas com um total de 12 participantes onde a terapêutica com quetiapina seria adicional a qualquer outro regime medicamentoso já a ser feito (excepto critérios de exclusão). Para inclusão no estudo, os participantes deveriam falar inglês ou espanhol, ter idade compreendida entre os 18 e os 65 anos, ter um diagnóstico de doença bipolar tipo I ou II e de dependência em cocaína e terem consumido na semana anterior ao estudo. Caso tivessem outro tipo de dependência que não cocaína, um resultado superior a 35 na escala de HDRS, alguma condição médica que causasse perigo de vida, diabetes, histórico de cataratas, gravidez ou tiverem feito (duas semanas anteriores) ou estivessem a fazer qualquer outra medicação antipsicótica, antidepressiva ou reguladora de humor seriam excluídos do estudo.

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente para um grupo placebo ou um grupo de quetiapina, este último com uma dose inicial de 400 mg/dia na primeira semana e um aumento ao longo do resto do estudo até um máximo de 800 mg. Os resultados basearam-se no consumo de cocaína ou qualquer outra droga, desejo de consumir, sintomas humorais e na segurança/tolerância à medicação feitos por via de

HDRS, YMRS, CCQ, *Inventory Depressive Symptomatology-Self-Report* (IDS-SR) e *Psychobiology of Recovery in Depression III - Somatic Symptom Scale* (PDR-III) (Brown *et al.*, 2010).

Os resultados não foram satisfatórios pelo que não houve diminuição no consumo de cocaína nem mudanças significativas em termos de sintomas depressivos e maníacos entre os dois grupos. Por outro lado, o uso de quetiapina neste tipo de população demonstrou, embora sem significância, uma taxa de retenção no estudo superior em longevidade e uma redução do número de dias com consumo exagerado de álcool em vários participantes.

#### **3.1.4. Haloperidol**

O haloperidol é um fármaco indicado para o tratamento de diversas patologias. É um antagonista potente dos receptores de dopamina sem atividade anticolinérgica ou anti-histamínica. Esse antagonismo dopaminérgico potente que provoca confere-lhe eficácia perante delírios e alucinações, enquanto que os efeitos sedantes a nível psicomotor explicam a sua eficácia em situações de mania ou outras síndromes de agitação. Este fármaco está indicado para/como:

1. Neuroléptico no tratamento de alucinações/delírios em doenças como:
  - a) Esquizofrenia (aguda e crónica);
  - b) Paranoia;
  - c) Estados de confusão/alcoolismo (síndrome Korsakoff);
  - d) Delírios hipocondríacos e perturbações de personalidade.
2. Agitação psicomotora:
  - a) Mania;
  - b) Demência;
  - c) Perturbações delirantes;
  - d) Alcoolismo;
  - e) Perturbações de personalidade (compulsiva, paranoide e outras);
  - f) Agitação e agressividade no idoso;
  - g) Controlo de tiques;
  - h) Perturbações da fala (Síndrome Gilles de la Tourette).
3. Adjuvante de tratamento de dor crónica:
  - a) Redução da dose de analgésicos.

#### 4. Antiemético:

- a) Náuseas e vômitos resistentes a outros antieméticos convencionais.

Este é um fármaco que não deve ser administrado a pessoas em estados comatosos, com depressão do SNC devido a álcool, doença de Parkinson ou com lesão dos gânglios basais (INFARMED, 2012b).

Sherer, Kumor, e Jaffe (1989) efetuaram um estudo para verificar a capacidade do haloperidol em atenuar os efeitos de cocaína administrada por via intravenosa. Este foi um estudo aleatório duplamente-cego e controlado por placebo onde participaram sete indivíduos. Os participantes deveriam corresponder ao critério DSM-III para dependência em cocaína sem que houvesse outro tipo de dependência ou doença significativa. Contudo, todos os participantes apresentavam características de personalidade antissocial e admitiram ter consumido marijuana (3), álcool (4), sedativos (1) e opióides (1) nas duas semanas anteriores ao estudo. Para progressão no estudo, foram administradas aos participantes doses de cocaína e uma dose teste de haloperidol para exclusão de qualquer participante que apresentasse sensibilidade a qualquer um dos compostos. Já no decorrer do estudo, os participantes receberam uma dose de haloperidol (8 mg) ou placebo 20 minutos antes da administração de 40 mg de cocaína ou de outro placebo. À medida que foi administrada a cocaína vários parâmetros foram controlados tais como a pressão sanguínea, a pulsação e a respiração. Após completarem o estudo, foi administrada difenidramina como prevenção de efeitos extrapiramidais. Os participantes foram sujeitos a escalas de medição de 10 pontos, a *Cocaine Sensitive Interval* (CSI), onde avaliaram vários pontos tais como energia, ansiedade, felicidade e tristeza, entre outros. Também foram feitas avaliações utilizando o *Single Dose Questionnaire* para efeitos subjetivos da droga. Apenas cinco participantes completaram o estudo (Sherer *et al.*, 1989).

Os resultados não foram promissores pelo que existiu diminuição de algumas sensações causadas pelo consumo de cocaína mas o sentimento de euforia não sofreu diferenças, sentimento predominante após o consumo. Também existiu diferença em termos de pressões sistólica e diastólica mas o batimento cardíaco manteve-se igual entre os grupos. Sherer *et al.* (1989) consideraram assim que doses superiores de haloperidol poderiam possivelmente ter melhores resultados na atenuação do sentimento eufórico causado pela cocaína, ainda que doses mais elevadas deste fármaco possam ser

pouco toleradas pelos doentes revelando assim um valor clínico baixo para o tratamento deste tipo de dependência (Sherer *et al.*, 1989).

Num estudo elaborado por Berger *et al.* (1996) foi colocada a hipótese de o haloperidol impedir o consumo de cocaína por diminuição do desejo e da ansiedade derivados da falta desta. Para o estudo em questão foram selecionados 20 indivíduos do sexo masculino apresentando todos pelo menos dependência em cocaína (outras dependências não foram motivo de exclusão). De forma a verificar se seria benéfico o uso de haloperidol na diminuição do desejo e ansiedade, os 20 participantes seriam expostos a material relacionado com o consumo de cocaína, como a visualização de um breve vídeo e o manuseamento de objetos utilizados para armazenagem e consumo de cocaína. Este procedimento serve, como referido anteriormente, para criar/aumentar o desejo de consumir, situação que se pretendeu interromper/diminuir. O haloperidol seria comparado com um placebo tendo ambos o mesmo procedimento apenas com diferença nos dias de administração. A dose administrada de haloperidol terá sido de 4 mg por administração oral uma hora antes da exposição visual e tactual. Os parâmetros avaliados foram a ansiedade, desejo e ainda o doseamento de ácido homovanílico (metabolito da dopamina), hormona adrenocorticotrópica e cortisol. A avaliação destes parâmetros foi feita antes e depois da exposição propositada, entre três a quatro vezes, nos diferentes dias. Os dias diferiram na medida em que num dia havia administração de placebo, noutro dia havia administração de haloperidol e num outro não havia qualquer administração, apenas um tipo de exposição a que os autores chamaram de exposição neutra. Para métodos de avaliação foram feitos o ASI e o *Within Session Rating Scale* (WSRS para medição do desejo).

É necessário entender que a existência do desejo de consumir irá existir, tendo-se como objectivo que haja um menor aumento desse desejo ou se possível nenhum. Os resultados demonstraram um aumento muito menor de desejo quando comparado com o placebo enquanto que a ansiedade não sofreu alterações entre o dia de medicação ativa e o dia de placebo. No caso do doseamento plasmático, os resultados revelaram um aumento em todos os compostos doseados (Berger *et al.*, 1996).

As conclusões retiradas por Berger *et al.* (1996) é de que apesar de ter sido demonstrada uma mais valia na promoção da abstinência com o haloperidol, não se crê ser uma boa hipótese para tratamento a longo prazo devido aos possíveis efeitos extrapiramidais.

### 3.1.5. Reserpina

A reserpina é um alcaloide utilizado no tratamento da hipertensão, tendo também capacidade antipsicótica. Atua destabilizando as membranas das vesículas neuronais que armazenam catecolaminas (dopamina e noradrenalina) e serotonina, ligando-se irreversivelmente a uma proteína transportadora da membrana e assim libertando as catecolaminas no citoplasma onde são metabolizadas pela monoamina oxidase (MAO), impedindo assim que haja dopamina para ser libertada na fenda sináptica durante vários dias até que haja síntese proteica de novas vesículas. Segundo este mecanismo, foi colocada a hipótese de que indivíduos que consumissem cocaína e aos quais fosse administrada reserpina, esta iria impedir que existissem efeitos eufóricos visto não existir aumento da concentração de dopamina, efeito da cocaína (Berger *et al.*, 2005; Winhusen *et al.*, 2007). Considerando a hipótese referida, foram feitos estudos sobre a possibilidade de este fármaco ser eficaz no tratamento da dependência em cocaína. Dado o interesse desta monografia, serão abordados em maior detalhe apenas os dados referentes à reserpina, quando se verificar que existem outros fármacos abrangidos nos estudos.

Um dos estudos feitos sobre a eficácia da reserpina no tratamento da dependência em cocaína foi feito por Berger *et al.* (2005) onde esta terá sido comparada com gabapentina, lamotrigina e placebo. Neste estudo de dez semanas abrangendo 50 participantes testaram-se doses equivalentes de cada fármaco referido e de placebo com o fim de verificar a viabilidade destes no tratamento desta dependência. Para os critérios de inclusão e exclusão foi utilizado modelo CREST (*Cocaine Rapid Efficacy and Safety Trial*) sendo que qualquer histórico de reação adversa a um dos fármacos em estudo seria também motivo de exclusão. As duas primeiras semanas serviram para criar parâmetros base de estudo sendo as oito semanas posteriores para verificação dos efeitos da medicação. Inicialmente o número de participantes era de 60 indivíduos, no entanto, apenas 50 (83%) chegaram a completar o estudo. A divisão entre os diferentes grupos em estudo foi feita aleatoriamente sendo destinado a cada grupo um total de 15 participantes.

A dose de reserpina definida para o estudo foi de 0.5 mg/dia existindo ainda sessões terapêuticas individuais de comportamento cognitivo com duração de uma hora por semana, tendo estas o objectivo de diminuir episódios de recaída.

Os resultados do estudo seriam obtidos através da recolha de urina (três vezes por semana) para doseamento de benzoilecgonina, uma escala CGI(-self e -obs). Foram feitos em cada visita (até três por semana) auto-relatórios SUR, BSCS e ainda entrevistas para elaboração do ASI, sendo este feito durante o período inicial do estudo (duas semanas de parâmetros base) e também na oitava e última semana do estudo. Para além destes dados foram ainda feitos intervenções com o objectivo de diminuir o risco de contrair vírus da imunodeficiência humana (VIH) associado ao consumo de cocaína (sexo por droga) e escalas de ansiedade, HAM-A e depressão, a HAM-D.

Os resultados obtidos demonstraram pouca adesão à terapêutica com reserpina, sendo que nas medições da quantidade de fármaco no sangue foi demonstrada uma percentagem de 30% e em contagem de comprimidos cerca de 34%. Contudo, os resultados do doseamento urológico foram positivos em relação à reserpina, sugerindo que esta diminuiu o consumo de cocaína e ao mesmo tempo foi bem tolerada pelos participantes. A escala de HAM-A demonstrou um aumento considerável mas que não se revelou clinicamente significativa (Berger *et al.*, 2005).

O que Berger *et al.* (2005) concluíram é que apesar da reserpina ter demonstrado uma diminuição do metabolito benzoilecgonina na urina, o que pressupõe uma diminuição no consumo de cocaína, esta não foi diferente da diminuição obtida no grupo placebo e como tal consideram necessário que haja no futuro um estudo aprofundado, se possível cego e controlado com placebo de forma a retirar conclusões mais consistentes.

Num outro estudo sobre a reserpina, elaborado por Winhusen *et al.* (2007) obtiveram-se resultados contraditórios ao estudo referido previamente de Berger *et al.* (2005). Neste estudo de 12 meses, aleatório, duplamente-cego e controlado com placebo foi testada a eficácia e segurança da reserpina como agente farmacológico no tratamento da dependência em cocaína em 119 indivíduos onde apenas 79 completaram o estudo, tendo sido todos previamente identificados como dependentes em cocaína pelo critério DSM-IV e como tendo uma análise à urina positiva para benzoilecgonina durante as duas semanas de monitorização. Os participantes foram divididos em três grupos e seriam excluídos se apresentassem qualquer outra dependência (incluindo nicotina), se sofressem de alguma patologia psíquica grave, se tivessem um valor superior a 15 na escala de HDRS ou se tivessem um historial de tentativas de suicídio. Em caso de já estarem a ser medicados com reserpina, terem alguma doença que pudesse ser exacerbada por este fármaco ou algum tipo de reação adversa prévia seriam também

excluídos, assim como mulheres grávidas ou indisponíveis para fazer um método de contracepção adequado.

O esquema terapêutico consistiu na administração de 0,25mg/dia nas semanas 1 e 13, sendo que entre as semanas 2-12 a dose terá sido de 0,5 mg/dia. Em caso de ser necessário reduzir a dose (i.e. hipotensão ou qualquer outro efeito adverso que o observador considerasse grave) esta seria reduzida de volta para os 0,25 mg.

Como resultados primários foram considerados os auto-relatórios de cada participante sujeitos a confirmação por doseamento urológico dos níveis de benzoilecgonina, três vezes por semana. Em segunda análise foi incluído o desejo de consumir em cada semana, a severidade da dependência nas semanas 4, 8 e 12 e ainda avaliação clínica global todas as semanas de estudo. O desejo de consumir foi medido pelo método BSCS, a severidade da dependência pelo ASI e a avaliação clínica global foi feita, à semelhança do estudo feito por Berger *et al.* (2005), tanto pelo participante como pelo observador, CGI-self e CGI-obs. Posteriormente os resultados dos três grupos foram consolidados (Winhusen *et al.*, 2007)

Os resultados demonstraram que a taxa de dias sem consumir foi superior no caso do grupo placebo tanto semanalmente como em todo o estudo e que em nenhum dos grupos terá existido uma mudança significativa nos níveis de benzoilecgonina na urina. Em termos de desejo de consumir, ambos os grupos demonstraram uma diminuição ao longo do estudo assim como melhoras a nível do funcionamento global, através dos resultados CGI. No caso da severidade de dependência os dados sugerem que houve uma melhoria ao longo de todo o estudo, no entanto, medidas semanais não mostraram melhorias significativas.

As conclusões retiradas por Winhusen *et al.* (2007) é que neste estudo não foi possível comprovar a eficácia da reserpina como agente farmacológico no tratamento da dependência em cocaína, sendo assim contraditórias às conclusões retiradas por Berger *et al.* (2005). Apesar das muitas similaridades, incluindo alguns dos mesmos investigadores os resultados entre os dois estudos foram diferentes. Winhusen *et al.* (2007) referem o facto de a população presente no seu estudo ter uma média de mais anos de consumo de cocaína comparando com o estudo de Berger *et al.* (2005) e o número de dias de consumo nos últimos 30 dias (menor também no seu estudo) como possíveis causas das diferenças encontradas entre os dois estudos.

O facto de Winhusen *et al.* (2007) terem elaborado um estudo aleatório duplamente-cego controlado por placebo tal como Berger *et al.* (2005) terá concluído

ser necessário no seu estudo e acrescentando ao facto de neste estudo (Winhusen *et al.*, 2007) a adesão à terapêutica ter sido superior a 71,5% e de o estudo ter sido feito em três localizações diferentes é sugerido que estes últimos resultados sejam os mais aproximados da verdade. Contudo, também Winhusen *et al.* (2007) colocaram a hipótese de que com doses mais elevadas de reserpina, talvez fosse possível demonstrar uma maior eficácia no tratamento deste tipo de dependência.

### **3.1.6. Flupentixol**

Este é um fármaco antagonista dopaminérgico não seletivo que atua inibindo os receptores D1 e D2, sendo utilizado em pequenas doses como antidepressivo e em doses maiores como antipsicótico para tratamento e manutenção da esquizofrenia. É contraindicado em casos de colapso circulatório, nível de consciência reduzido por substâncias (álcool, opiáceos, barbitúricos e semelhantes) ou coma (INFARMED, 2014b).

Num estudo feito por Gawin, Allen, e Humblestone (1989) foi testado o efeito de decanoato de flupentixol em 10 indivíduos voluntários viciados em cocaína crack. Este foi um estudo aberto onde os participantes e os observadores sabiam o esquema terapêutico a ser feito. Como critérios de inclusão no estudo os participantes teriam de corresponder ao critério DSM-III-R para dependência em cocaína, ter consumido uma quantidade igual ou superior a 50 g nas últimas 12 semanas, ter falhado alguma tentativa de abstinência através de psicoterapia (duração de 3 semanas) nos últimos 12 meses e ter um desejo de consumir severo e descontrolo associado sobre esse desejo. Qualquer indivíduo que apresentasse um critério DSM-III-R para outra dependência ou doença psicótica grave seria excluído.

Considerando os efeitos extrapiramidais associados à administração de flupentixol, foi administrada aos participantes antes da medicação em estudo uma dose de 4 mg de benzotropina intramuscular como profilaxia, sendo que no final não se verificaram os efeitos extrapiramidais possíveis. Posto isto, os participantes receberam doses de 20 mg (8 participantes) e 10 mg (2 participantes) de decanoato de flupentixol. Durante o estudo, foram feitas sessões semanais de psicoterapia individual e de grupo. Para medidas de avaliação foram feitas recolhas urológicas para doseamento do metabolito benzoilecgonina, relatórios sobre o consumo de cocaína e escalas de medida sobre o desejo de consumir (Gawin *et al.*, 1989).

Dos dez participantes, nove indicaram melhoras no desejo de consumir logo após três dias de tratamento. Não existiram efeitos extrapiramidais pelo que a medicação foi bem tolerada por todos os participantes. Cerca de 88% dos participantes cessaram o consumo de cocaína na primeira semana de estudo, tendo-se mantido assim na segunda semana. 77% destes demonstraram uma diminuição do desejo de consumir quando sujeitos a um ambiente associado ao consumo de cocaína e em termos de retenção no estudo, a taxa foi muito elevada comparando com estudos previamente feitos na mesma clínica. Estes resultados levaram Gawin *et al.* (1989) a sugerir que o decanoato de flupentixol é um possível fármaco no tratamento da dependência em cocaína pois demonstrou uma redução no desejo e facilitou a indução de abstinência na maioria dos participantes. Porém, Gawin *et al.* (1989) admitem que um estudo aleatório, duplamente-cego e controlado por placebo é necessário, assim como uma amostra de maiores dimensões. Em seguida será abordado um estudo desse tipo e como será demonstrado, os resultados entre os dois estudos são contraditórios.

O estudo referido, feito por Evans *et al.* (2001) verificou os efeitos subjetivos e cardiovasculares da administração concomitante de flupentixol oral e intravenoso e cocaína intravenosa. Participaram 23 indivíduos voluntariamente no estudo, tendo apenas 18 completado o mesmo. Este estudo foi feito em dois locais diferentes, *John Hopkins University School of Medicine* em Baltimore e no *College of Physicians and Surgeons of Columbia University* em Nova Iorque tendo uma duração de 38 dias e sido dividido em dois períodos, um de 27 dias efetuado numa unidade de pesquisa onde os participantes habitariam e outro de 11 dias onde os participantes apenas teria de se apresentar em dias específicos, estando os restantes no seu quotidiano. Previamente ao início do estudo, foram feitos exames médicos e entrevistas a todos os participantes para validação dos mesmos. Na entrevista os participantes teriam de corresponder ao critério DSM-III-R para poderem ser aceites no estudo.

Para cada local, os participantes foram divididos em três grupos de 4 pessoas cada, placebo, baixa dose de flupentixol e elevada dose de flupentixol. De referir que neste estudo, as doses de cocaína foram fixas e controladas pelo observador, tendo cada dose fixa sido dividida em 4 administrações de 48 mg/70 kg com 14 minutos de intervalo entre cada. A administração de doses fixas de cocaína foi feita nos dias 3, 10, 15 e 22.

No primeiro período, referente à unidade clínica, o estudo dividiu-se em três fases, a primeira destinada à criação de parâmetros base nos dias 1-5, a segunda fase

onde existiu administração oral (fase oral) nos dias 6-12 e a terceira fase destinada à administração intramuscular de flupentixol (fase IM) nos dias 11-25. Na fase oral, foram administrados 0 mg para o grupo placebo, 2,5 mg para o grupo de dose baixa e 5,0 mg para o grupo de dose alta de flupentixol. Na fase IM, os participantes do grupo placebo levaram duas injeções de veículo, o grupo de baixa dose levou uma injeção de veículo e outra de 10 mg de decanoato de flupentixol enquanto que no grupo de dose elevada a administração foram duas injeções de decanoato de flupentixol, 10 mg cada.

No segundo período os participantes tiveram de voltar à unidade de pesquisa nos dias 30 e 36 para medições de segurança, tais como efeitos secundários, sinais vitais, electrocardiograma e avaliação neurológica. Também foram feitos auto-relatórios sobre o consumo nesse espaço de tempo e testes de monitorização sobre a possível eficácia do flupentixol fora do programa de tratamento.

Perante os resultados obtidos, Evans *et al.* (2001) concluíram que para doses baixas de flupentixol e mesmo que tenham sido bem toleradas, não houve uma alteração significativa no desejo de consumir, na potência da cocaína e nos seus efeitos positivos e negativos, tudo parâmetros referidos pelos participantes. Estes resultados sugerem então que o flupentixol não é eficaz no bloqueio dos efeitos da cocaína não sendo assim uma aposta viável para o tratamento desta dependência. Também o facto de existir elevada probabilidade de efeitos extrapiramidais, sugere ainda que este fármaco não seja indicado para indivíduos que sejam dependentes em cocaína mas não sofram de esquizofrenia. Devido à taxa de desistência elevada no grupo de dose alta de flupentixol não foi possível extrapolar os resultados pelo que apenas se considerou o grupo placebo e o grupo de baixa dose (Evans *et al.*, 2001).

### **3.1.7. Aripiprazol**

Este é um fármaco com elevada afinidade tanto para os receptores D2 e D3 assim como para o autoreceptor de dopamina (D2sh) funcionando como um agonista parcial destes (Beresford *et al.*, 2005; Stoops, Lile, Lofwall, e Rush, 2007), apresentando ainda um efeito parcialmente agonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT1 e antagonista nos receptores 5-HT2A (também serotoninérgicos) (Brunetti *et al.*, 2012). De uma forma mais moderada, também apresenta alguma afinidade para com os receptores D4 (dopaminérgicos), 5-HT2C e 5-HT7 (serotoninérgicos),  $\alpha$ 1(adrenérgicos) e H1 (histamínicos). Está indicado para o tratamento de esquizofrenia em adultos ou

adolescentes com idades iguais ou superiores a 15 anos, em episódios maníacos (moderados a graves) na doença bipolar e na prevenção destes caso tenha sido demonstrada eficácia deste fármaco nessas situações. Devem ser tidas em conta certas precauções do uso deste fármaco como por exemplo em doentes cardíacos, com histórico de convulsões, disfagia e diabetes/hiperglicemia (INFARMED, 2014a).

Dadas estas características foi posta a hipótese de este fármaco ser mais eficaz que os outros antipsicóticos no tratamento da dependência em cocaína (Beresford et al., 2005; Lile, Stoops, Hays, e Rush, 2008). Tendo o aripiprazol um tempo de semivida aproximadamente de 75h, nos estudos abordados existiu uma fase, referida de aguda, onde se pretendeu chegar a um estado estacionário da concentração deste fármaco, de forma a poder ser efectuado o estudo com as condições certas.

Foi feito um estudo onde se pretendeu, à semelhança de estudos referidos anteriormente, verificar a eficácia deste fármaco em reduzir o desejo e o próprio consumo de cocaína, reduzir também sintomas psicóticos e ainda o desejo por álcool em doentes com diagnóstico duplo de esquizofrenia e dependência em cocaína. Este estudo foi feito por Beresford et al. (2005) e terá sido um estudo piloto de carácter aberto e prospectivo. A duração deste estudo foi de oito semanas e contou com dez participantes de entre os quais apenas seis chegaram a completá-lo. Os participantes obedeceram ao critério DSM-IV tanto para doença esquizofrénica como para dependência em cocaína.

Após um período de duas semanas de medicação para se atingir o estado estacionário foi estabelecido um regime terapêutico de 10 mg por dia durante 2 semanas, sendo que em caso dos sintomas psiquiátricos não estivessem a ser controlados, a dose seria aumentada para 15 mg/dia no máximo. Dos seis participantes que completaram o estudo, cinco terão feito 15 mg/dia ao longo do estudo. Para obtenção de resultados foram feitas escalas de medição para psicoses e desejo de consumir, a BPRS e a BSCS, respectivamente, assim como testes de urológicos para doseamento de benzoilecgonina. Para tal, os participantes teriam de se apresentar semanalmente de forma a efetuarem as escalas, fornecerem a amostra de urina e receberem a medicação de manutenção para a semana (Beresford *et al.*, 2005).

Os resultados foram prometedores tendo existido uma diminuição acentuada no desejo de consumir assim como no número de testes positivos para benzoilecgonina na urina. Com estes resultados, Beresford *et al.* (2005) acreditam que o aripiprazol poderá ser benéfico em casos de esquizofrenia e dependência em cocaína concomitantes pelo que até sintomas psicóticos demonstraram uma diminuição ao longo de todo o estudo.

No entanto, este estudo foi feito com uma amostra pequena e os testes à urina foram feitos apenas uma vez por semana, sendo que a avaliação ideal seria duas a três recolhas semanais, pelo que Beresford *et al.* (2005) indicam a necessidade de um estudo aleatório, duplamente-cego e controlado por placebo para confirmar os resultados obtidos neste estudo.

Num estudo recente, feito por Lofwall, Nuzzo, Campbell, e Walsh, (2014) foi estudada a eficácia do aripiprazol no consumo e farmacodinâmica de cocaína intravenosa e no consumo de tabaco. Tendo em conta a temática da presente monografia, ter-se-á em maior consideração os resultados referentes à cocaína. Este foi um estudo, como Beresford *et al.* (2005) terão indicado necessário, duplamente-cego, aleatório e controlado por placebo onde a dose de cocaína e as doses de aripiprazol foram controladas. Teve uma duração de um mês e um total de 34 participantes voluntários (21 completaram) que para serem admitidos no estudo teriam de ter uma idade compreendida entre 21-45 anos, um peso dentro de 20% do peso corporal ideal, terem uma média de consumo de cocaína entre 2-3 vezes por semana, ter uma amostra de urina positiva para cocaína e uma amostra respiratória para monóxido de carbono (tabaco) e ainda não estarem à procura de qualquer tratamento para qualquer uma das dependências (cocaína e tabaco). Após apresentação e validação destes critérios os indivíduos seriam incluídos no estudo.

É possível dividir este estudo em dois períodos diferentes, tendo o primeiro sido destinado à avaliação dos efeitos das diferentes doses de cocaína a administrar nos participantes e o segundo período destinado à medicação em estudo, sendo este último dividido em três fases abordadas em seguida. Após admissão dos participantes no estudo deu-se início ao primeiro período, destinado à avaliação de possíveis reações idiossincráticas e de segurança a nível cardiovascular após administração de doses de cocaína (0, 10, 20 e 40 mg/70 kg) com 30 minutos de intervalo.

No segundo período é possível fazer uma distinção em 3 fases distintas: a primeira, destinada a eliminação de qualquer participante que demonstrasse algum tipo de resposta ao placebo; a segunda fase, fase de terapêutica aguda, serviu para atingir o estado estacionário do fármaco; e a terceira fase, já em estado estacionário. A duração de cada fase foi de 10, 8 e 12 dias, respectivamente. Em cada uma das fases foram efectuados dois tipos de sessão de administração de cocaína, sendo que após o primeiro período referido, os participantes seriam aleatoriamente distribuídos por cada grupo (0, 2 e 10 mg de aripiprazol).

Num primeiro tipo, definido como escolha de amostra, os participantes seriam administrados com uma dose de cocaína pela manhã tendo que se recordar dos efeitos que sentiram até à tarde onde seria feita a proposta entre receber a mesma dose que teriam recebido de manhã ou receber uma quantia monetária, daí o termo escolha de amostra, pois possibilita ao participante decidir se deseja consumir ou se não é, para ele, necessário o consumo. Para efeitos de resultados seriam feitas avaliações tanto pelo participante como pelo observador e de dados fisiológicos como batimento cardíaco e pressão sanguínea. O participante teria cerca de 37 itens a responder (i.e. efeito da droga, depressão ou tristeza, felicidade, entre outros) e o observador cerca de 9 (i.e. efeito da droga, irritabilidade, humor, entre outros), ambos considerando uma escala crescente de 5 pontos (0 – sem efeito a 4 – efeito máximo). No segundo tipo de sessão de cocaína, definido como resposta-dose, foram administradas doses crescentes de cocaína (0, 20, 40 mg/70 kg) e retiradas amostras sanguíneas para avaliação da eficácia do aripiprazol tendo em conta a presença dos seus metabolitos. Também neste tipo de sessão foram feitas as avaliações por parte do participante e do observador (Lofwall *et al.*, 2014).

Como referido anteriormente, 21 participantes completaram o estudo sendo que 13 saíram deste mas nunca por razões relacionadas com efeitos adversos do aripiprazol. Os resultados do primeiro período, apenas com placebo não demonstraram diferenças tal como esperado e no caso da fase aguda e estacionária não existiu grande diferença entre as duas pelo que só se consideraram os resultados das sessões de escolha de amostra. A fase aguda e estacionária demonstraram falta dos efeitos esperados. Lofwall *et al.* (2014) concluíram, segundo os resultados obtidos que o aripiprazol não foi eficaz na redução do consumo de cocaína nem na redução dos efeitos positivos criados pela cocaína quando consumida tendo existido mesmo um aumento do consumo desta (escolha dos participantes) e diminuição da opção monetária.

Estes resultados foram contraditórios aos obtidos por Beresford *et al.* (2005) que indicou a necessidade de ser feito um estudo aleatório, duplamente-cego e controlado por placebo como o que foi feito por Lofwall *et al.* (2014).

**Tabela 1 – Tipo, receptores e evidência dos diferentes antipsicóticos.**

| Fármaco     | Típico/<br>Atípico | Receptores                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                | Evidência                                                                                                                 |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                    | Agonista                                                                                                                                                                                                                                        | Antagonista                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                           |
| Risperidona | Atípico            |                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-HT<sub>2</sub></li> <li>- D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub></li> <li>- <math>\alpha</math><sub>1</sub>, <math>\alpha</math><sub>2</sub></li> <li>- H<sub>1</sub></li> </ul>                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca evidência</li> <li>- Resultados inconsistentes</li> </ul>                  |
| Olanzapina  | Atípico            |                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub></li> <li>- 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub></li> <li>- M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub></li> <li>- <math>\alpha</math><sub>1</sub></li> <li>- H<sub>1</sub></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca evidência</li> <li>- Resultados inconsistentes e contraditórios</li> </ul> |
| Quetiapina  | Atípico            |                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-HT<sub>2</sub></li> <li>- D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub></li> <li>- <math>\alpha</math><sub>1</sub></li> <li>- H<sub>1</sub></li> </ul>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca evidência</li> <li>- Resultados inconsistentes</li> </ul>                  |
| Haloperidol | Típico             |                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- D<sub>2</sub></li> <li>- 5-HT<sub>2</sub></li> <li>- <math>\alpha</math><sub>1</sub></li> </ul>                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca evidência</li> <li>- Resultados consistentes</li> </ul>                    |
| Reserpina   | Atípico            | Proteína transportadora de vesículas de monoaminas                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca evidência</li> <li>- Resultados inconsistentes</li> </ul>                  |
| Flupentixol | Atípico            |                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub></li> <li>- 5-HT<sub>2</sub></li> <li>- <math>\alpha</math><sub>1</sub></li> <li>- H<sub>1</sub></li> </ul>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca evidência</li> <li>- Resultados inconsistentes</li> </ul>                  |
| Aripiprazol | Atípico            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- D<sub>2</sub>-D<sub>4</sub></li> <li>- D<sub>2sh</sub></li> <li>- 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>7</sub></li> <li>- <math>\alpha</math><sub>1</sub></li> <li>- H<sub>1</sub></li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca evidência</li> <li>- Resultados inconsistentes e contraditórios</li> </ul> |

## **3.2. Outros tratamentos**

### **3.2.1. Antidepressivos**

Os antidepressivos são, como o nome indica, utilizados para o tratamento de síndromes depressivas, uma situação que pode resultar do consumo de cocaína dado que aumenta os níveis de monoaminas envolvidas no humor. Como tal, têm sido testados para verificar a sua eficácia em reduzir a curto-prazo a depressão, o desejo e disforia existentes após consumo de cocaína (EMCDDA, 2014b).

### **3.2.2. Anticonvulsivos**

Usados no tratamento de convulsões em pessoas com epilepsia, atuam à semelhança dos antipsicóticos equilibrando as concentrações de dopamina, pelo que também têm sido estudada a hipótese de serem capazes de bloquear os efeitos relacionados com a dependência em cocaína (EMCDDA, 2014b).

### **3.2.3. Agonistas dopaminérgicos**

Pelo facto de a cocaína poder levar à depleção de dopamina a nível cerebral esta classe de fármacos foi proposta como possível terapêutica da dependência causada pelo consumo dessa droga, pois estimula indiretamente o aumento das concentrações de dopamina. Estes fármacos são utilizados na terapêutica do défice de atenção e hiperatividade sendo a pergolida, a bromocriptina ou a associação l-dopa e carbidopa exemplos de fármacos pertencentes a esta classe (EMCDDA, 2014b).

### **3.2.4. Dissulfiram e Naltrexona**

Estes dois fármacos são utilizados no tratamento de alcoolismo. O dissulfiram acuta afectando uma enzima envolvida no metabolismo do álcool tornando a experiência de beber extremamente desagradável. O dissulfiram é o tratamento que tem sido até à data melhor aceite pelos consumidores. No caso da naltrexona, esta atua por antagonismo a nível dos receptores opióides pelo que também é utilizada no tratamento da dependência nestes (EMCDDA, 2014b).



## Conclusão

Considerando os diversos estudos utilizados para esta monografia não é possível afirmar que exista um antipsicótico, típico ou atípico, eficaz no tratamento da dependência em cocaína. Para efeitos de estudo foram investigados os resultados para sete antipsicóticos num total de 23 estudos, sendo os antipsicóticos incluídos: risperidona; olanzapina; quetiapina; haloperidol; reserpina; flupentixol; e aripiprazol. Para cada um destes fármacos foram demonstrados os resultados de estudos feitos sobre a sua eficácia no tratamento de dependência em cocaína, abrangendo vários objectivos a atingir tais como a diminuição dos dias e do próprio consumo, diminuição do desejo de consumir, diminuição da quantia monetária gasta (indicador de menor consumo) e atenuação de sintomas associados ao período posterior ao consumo (i.e. depressão). Em alguns dos estudos considerados foi feita a avaliação da eficácia dos antipsicóticos em indivíduos com doenças concomitantes à dependência em estudo, tais como esquizofrenia (Smelson *et al.*, 2002, 2006; Tsuang *et al.*, 2002; Beresford *et al.*, 2005; Sayers *et al.*, 2005) e doença bipolar (Brown *et al.*, 2002, 2010). Deverão ser tidas em conta duas variáveis relativas aos estudos referidos neste trabalho: 1) nem todos os autores dos estudos referidos utilizaram as mesmas métodos de avaliação. Métodos para avaliar a eficácia dos antipsicóticos foram: métodos visuais de escalas; questionários; auto-relatórios; testes urológicos; avaliações médicas; retenção em estudo/desistências; e autoavaliações ou por terceiros; e 2) não houve exclusão de estudos devido ao seu design, sendo que foram utilizados estudos abertos, duplamente-cegos, (não) aleatórios e (não) controlados por placebo, posto que estudos aleatórios, duplamente-cegos e controlados por placebo terão resultados mais fiáveis, dadas as características deste tipo de estudo.

Foram incluídos neste trabalho sete estudos efectuados sobre a risperidona de entre os quais apenas três demonstraram algum tipo de resultados, sendo esses três estudos abertos, ao passo que os restantes quatro estudos sem resultados positivos para a eficácia da risperidona neste tipo de tratamento, foram todos estudos aleatórios, duplamente-cegos e controlados por placebo. Smelson *et al.* (2002) e De La Garza *et al.* (2005) concluíram que a risperidona diminuiu o desejo de consumir nos participantes assim como a probabilidade de recaída enquanto que Tsuang *et al.* (2002) verificou um decréscimo no consumo/dias de consumo e na quantia monetária gasta por mês. Estes resultados não são consistentes com os dos restantes quatro estudos efectuados sobre a

risperidona, tendo essas amostras de maior dimensão. De referir que em dois dos estudos com resultados positivos (Smelson *et al.*, 2002; Tsuang *et al.*, 2002) a amostra consistia em doentes dependentes em cocaína e esquizofrénicos. Considerando os resultados obtidos, a risperidona não demonstrou ser um fármaco viável no tratamento deste tipo de dependência.

Para estudo da olanzapina foram utilizados seis estudos onde cinco foram aleatórios, duplamente-cegos e controlados por placebo, restando um, de Baño *et al.*, (2001), o qual não foi possível identificar o seu design. Dois destes estudos foram feitos por comparação com haloperidol (Sayers *et al.*, 2005; Smelson *et al.*, 2006) tendo os seus resultados sido contraditórios em termos de desejo de consumir, Sayers *et al.* (2005) afirma que o haloperidol foi mais eficaz que a olanzapina ao passo que Smelson *et al.* (2006) dizem o contrário, sendo a olanzapina mais eficaz que o haloperidol. Baño *et al.* (2001) estudou a eficácia da olanzapina juntamente com metadona em doentes com dupla dependência em cocaína e heroína tendo demonstrado resultados prometedores onde o consumo terá diminuído ou mesmo terminado em metade dos participantes. Os restantes estudos não demonstraram diferenças entre os grupos da risperidona e de placebo. Também com a olanzapina, dentro dos três estudos com resultados positivos, dois foram feitos numa população com doença esquizofrénica (Sayers *et al.*, 2005; Smelson *et al.*, 2006) e outro com dupla dependência (heroína) (Baño *et al.*, 2001).

Para a quetiapina foram incluídos dois estudos no presente trabalho, um de design aberto (Brown *et al.*, 2002) e outro aleatório, duplamente-cego e controlado por placebo (Brown *et al.*, 2010). Ambos os estudos foram feitos com populações dependentes em cocaína e diagnosticados com doença bipolar. O estudo de Brown *et al.* (2002) demonstrou uma diminuição de desejo, do número de dias de consumo e da quantia monetária gasta. No entanto, os testes urológicos não confirmaram uma redução do consumo de cocaína. Por outro lado, Brown *et al.* (2010) verificaram que não existiu diferença no consumo nem no desejo de consumir mas sim uma maior capacidade de retenção no estudo e com diferenças significantes nos sintomas depressivos. Ambos os estudos apresentam resultados positivos, porém no estudo de Brown *et al.* (2010) não foi verificada diferença nos pontos essenciais, o consumo e o desejo pelo que não se considerou a quetiapina como um fármaco viável no tratamento desta dependência. De considerar que nos dois estudos foram utilizadas doses diferentes, no estudo de Brown *et al.* (2002) foi utilizada uma média de 229 mg/dia enquanto que no estudo mais

recente, de Brown *et al.* (2010), a dose variou entre 400 a 800 mg/dia e que a quetiapina foi terapêutica adicional a qualquer outro regime medicamentoso que os participantes estivessem a fazer.

No caso do haloperidol dois estudos foram incluídos neste trabalho, um aleatório, duplamente-cego e controlado por placebo (Sherer *et al.*, 1989) e outro de dose única, aleatório e controlado por placebo (Berger *et al.*, 1996). Apenas o estudo feito por Berger *et al.* (1996) demonstrou algum tipo de resultados, em que um pré-tratamento com 4 mg de haloperidol demonstrou uma diminuição da ansiedade e do desejo de consumir para além de promover a abstinência dos participantes. No entanto, Berger *et al.* (1996) não consideraram o haloperidol uma opção viável no tratamento da dependência em cocaína devido aos efeitos extrapiramidais associados ao uso a longo prazo deste fármaco. Juntamente com os resultados, ou a falta destes, no estudo de Sherer *et al.* (1989), o haloperidol não demonstrou ser um fármaco eficaz neste tipo de dependência.

A reserpina não é um fármaco comercializado em Portugal, no entanto, e dadas as referências em certos estudos da sua possível eficácia neste tipo de dependência, foram incluídos no presente trabalho dois estudos aleatórios, duplamente-cegos e controlados por placebo, um de Berger *et al.* (2005) e outro de Winhusen *et al.* (2007). Enquanto que no estudo de Winhusen *et al.* (2007) não existiram diferenças em nenhum resultado entre o grupo de reserpina e grupo placebo, no estudo de Berger *et al.* (2005) existiu até um aumento do consumo de cocaína por parte do grupo da reserpina. Como tal, este fármaco não demonstrou ser viável no tratamento da dependência em cocaína.

Outro antipsicótico incluído nesta monografia foi o flupentixol com dois estudos feitos por Gawin *et al.* (1989) e Evans *et al.* (2001). O primeiro sendo um estudo aberto e o segundo um estudo aleatório, duplamente-cego e controlado por placebo. Enquanto que os resultados obtidos por Gawin *et al.* (1989) demonstraram uma diminuição do desejo e aumento da frequência de abstinência, os resultados de Evans *et al.* (2001) não demonstraram o mesmo, tendo assim sido concluído que a dose mais baixa utilizada (10 mg) será ineficaz no tratamento pretendido. Comparando os dois estudos, as possíveis conclusões é de que o flupentixol não será uma hipótese prometedora neste tipo de tratamento dada a natureza e fidelidade de ambos os estudos (aberto contra duplamente-cego).

O último fármaco antipsicótico incluído neste trabalho foi o aripiprazol, pelo que foram incluídos dois estudos sobre este. À semelhança do flupentixol, também com

o aripiprazol foram considerados um estudo aberto (Beresford *et al.*, 2005) e outro duplamente-cego, aleatório e controlado por placebo (Lofwall *et al.*, 2014). No primeiro estudo a amostra consistiu em indivíduos dependentes em cocaína e com esquizofrenia concomitantes. Por um lado Beresford *et al.* (2005) obtiveram resultados positivos como o número de testes urológicos positivos para cocaína que diminuiu bastante assim como o desejo de consumir e os sintomas psicóticos associados, enquanto que por outro, Lofwall *et al.* (2014) não verificaram qualquer diminuição no consumo ou nos sintomas reforçadores da cocaína, tendo sido observado até um aumento nas escolhas (pelos participantes) por cocaína ao invés de quantia monetária. Como tal, Lofwall *et al.* (2014) não propõem o aripiprazol como terapêutica para o tratamento desta dependência. Mais uma vez, verifica-se que no estudo onde existiu uma doença psicótica concomitante à dependência em cocaína os resultados foram positivos.

Tendo em conta os diversos resultados e conclusões por parte dos vários autores referidos confirmar-se a razão pela qual ainda não existe um antipsicótico que tenha demonstrado verdadeira eficácia no tratamento da dependência em cocaína. Aliás, na maior parte dos estudos tidos em consideração, os resultados obtidos provieram de estudos com um design duplamente-cego, aleatório e controlado por placebo pelo que demonstraram muito poucos efeitos positivos desta classe de fármacos neste tipo de dependência. Curiosamente, na maioria dos estudos onde se verificaram diferenças e alguns resultados positivos foram sempre situações de dupla morbilidade, isto é, a dependência em cocaína esteve associada a algum tipo de patologia psicótica, como a esquizofrenia e doença bipolar. Apesar de não ser possível retirar conclusões concretas relativas a esse facto, deverão ser efectuados no futuro estudos específicos para este tipo de população. Diversos factores não permitem a extração de informação totalmente fidedigna. No caso dos estudos incluídos neste trabalho, a maioria destes apresentou amostras reduzidas, com pouca duração e/ou com diferentes tipos de consumidores (diferentes vias de administração). Também o facto de existirem diversos tipos de avaliação nos estudos e uma pouca homogeneidade entre as amostras destes (i.e. consumidores crónicos, doenças/dependências concomitantes, diferentes doses de cocaína) não permitem estabelecer uma comparação completa. Considerando os pontos referidos e os efeitos secundários, extrapiramidais (típicos) e distúrbios metabólicos e cardiovasculares (atípicos) associados ao uso de antipsicóticos, ainda não é possível definir uma terapêutica específica antipsicótica para este tipo de dependência, sendo talvez mais indicados no tratamento de sintomas pós-consumo ou pós-desmame (i.e.

depressão) ou em casos de dependência e doença psicótica concomitantes, mas mais uma vez, estes resultados não são conclusivos devido à falta de informação de alguns estudos, pelo tamanho reduzido das amostras e pela sua curta duração pelo que estudos duplamente-cegos, aleatórios e controlados por placebo deverão ser feitos, com amostras de maiores dimensões, maior diversidade de antipsicóticos e avaliando o maior número de parâmetros possíveis.



## **Bibliografia**

- Álvarez, Y., Pérez-Mañá, C., Torrens, M., & Farré, M. (2013). Antipsychotic drugs in cocaine dependence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45(1), 1–10. doi:10.1016/j.jsat.2012.12.013
- Amato, L., Minozzi, S., Pier Paolo, P., & Davoli, M. (2010). Antipsychotic medications for cocaine dependence (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). doi:10.1002/14651858.CD006306.pub2.
- American Psychiatric Association. (2014). DSM. Consultado a 25 de Setembro, 2014. Disponível em <http://www.psychiatry.org/practice/dsm>
- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., & Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*, 3(24), 1–6. doi:10.1186/1755-7682-3-24
- Baño, M. D., Micó, J. A., Agujetas, M., López, M. L., & Guillén, J. L. (2001). Olanzapine efficacy in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels. *Actas Esp. Psiquiatr.*, 29(4), 215–220.
- Barceloux, D. G. (2012). Cocaine. In *Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants* (First Edit., pp. 805–866). John Wiley & Sons, Inc.
- Beaulieu, J.-M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, 63(1), 182–217. doi:10.1124/pr.110.002642
- Beresford, T. P., Clapp, L., Martin, B., Wiberg, J. L., Alfors, J., & Beresford, H. F. (2005). Aripiprazole in Schizophrenia With Cocaine Dependence: A Pilot Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(4), 363–366. doi:10.1097/01.jcp.0000169419.38899.5b

Berger, S. P., Hall, S., Mickalian, J. D., Reid, M. S., Crawford, C. A., Delucchi, K., ...

Hall, S. (1996). Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *The Lancet*, 347, 504–508.

Berger, S. P., Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinskis, J. P.,

Leiderman, D. B., ... Elkashef, A. (2005). A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction*, 100, 58–67. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.00983.x

Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an

update. *TRENDS in Neurosciences*, 30(5), 194–202.

doi:10.1016/j.tins.2007.03.006

Boghdadi, M. S., & Henning, R. J. (1997). Cocaine: Pathophysiology and clinical

toxicology. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 26(6), 466–483.

Brown, E. S., Gabrielson, B., & Gu, P. (2010). A Pilot Study of Quetiapine in Patients

With Bipolar Disorder and Cocaine Dependence. *Journal of Dual Diagnosis*, 6(1), 16–24. doi:10.1080/15504260903405347

Brown, E. S., Nejtek, V. A., Perantie, D. C., & Bobadilla, L. (2002). Quetiapine in

bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disorders*, 4(6), 406–411.

Brown, E. S., Nejtek, V. A., Perantie, D. C., Thomas, N. R., & Rush, A. J. (2003).

Cocaine and Amphetamine Use in Patients with Psychiatric Illness: A Randomized Trial of Typical Antipsychotic Continuation or Discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(4), 384–388.

doi:10.1097/01.jcp.0000085412.08426.08

Brunetti, M., Tizio, L. DI, Dezi, S., Pozzi, G., Grandinetti, P., & Martinotti, G. (2012).

Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16, 1346–1354.

De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., & Correll, C. U. (2012). Metabolic

and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews. Endocrinology*, 8(2), 114–126. doi:10.1038/nrendo.2011.156

- De La Garza II, R., Newton, T. F., & Kalechstein, A. D. (2005). Risperidone diminishes cocaine-induced craving. *Psychopharmacology*, 178(2-3), 347–350.  
doi:10.1007/s00213-004-2010-8
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2001). Cocaine and “base/crack” cocaine. In *EMCCDA 2001 Annual report on the state of the drugs problem in the European Union* (pp. 39–44). Luxembourg: Publications Office of the European Union. Disponível em  
[http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_37240\\_PT\\_sel2001\\_1pt.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_37240_PT_sel2001_1pt.pdf)
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2013). *2013 Draft National Report (2012 data) To The EMCDDA - “Portugal”: New Developments, Trends and in-depth information on selected issues* (pp. 1–143). Lisboa.  
Disponível em  
[http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_228494\\_EN\\_2013\\_Portugal National report.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228494_EN_2013_Portugal_National_report.pdf)
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2014a). *Relatório Europeu sobre Drogas: Tendências e evoluções* (pp. 1–80). Luxembourg.  
Disponível em  
[http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_213154\\_PT\\_TDAT13001PTN1.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_213154_PT_TDAT13001PTN1.pdf)
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2014b). Treatment for cocaine dependence: reviewing current evidence. Consultado a 15 de Agosto, 2014. Disponível em <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/treatment-for-cocaine-dependence>
- Evans, S. M., Walsh, S. L., Levin, F. R., Foltin, R. W., Fischman, M. W., & Bigelow, G. E. (2001). Effect of flupenthixol on subjective and cardiovascular responses to intravenous cocaine in humans. *Drug and Alcohol Dependence*, 64(3), 271–283.
- Farren, C. K., Hameedi, F. A., Rosen, M. A., Woods, S., Jatlow, P., & Kosten, T. R. (2000). Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 59(2), 153–163. doi:10.1016/S0376-8716(99)00114-3

- Gawin, F. H., Allen, D., & Humblestone, B. (1989). Outpatient Treatment of “Crack” Cocaine Smoking With Flupenthixol Decanoate. A Preliminary Report. *Archives of General Psychiatry*, 46(4), 322–325.
- Goldstein, R. A., DesLauriers, C., & Burda, A. M. (2009). Cocaine: History, Social Implications, and Toxicity - A Review. *Disease-a-Month: DM*, 55(1), 6–38. doi:10.1016/j.disamonth.2008.10.002
- Gorelick, D. A., Gardner, E. L., & Xi, Z.-X. (2004). Agents in Development for the Management of Cocaine Abuse. *Drugs*, 64(14), 1547–1573.
- Grabowski, J., Rhoades, H., Silverman, P., Schmitz, J. M., Stotts, A., Creson, D., & Bailey, R. (2000). Risperidone for the Treatment of Cocaine Dependence: Randomized, Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 305–310. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831016>
- Grabowski, J., Rhoades, H., Stotts, A., Cowan, K., Kopecky, C., Dougherty, A., ... Schmitz, J. (2004). Agonist-like or Antagonist-like Treatment for Cocaine Dependence with Methadone for Heroin Dependence: Two Double-Blind Randomized Clinical Trials. *Neuropsychopharmacology*, 29(5), 969–981. doi:10.1038/sj.npp.1300392
- Green, A. I., Tohen, M. F., Hamer, R. M., Strakowski, S. M., Lieberman, J. A., Glick, I., & Clark, W. S. (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*, 66(2-3), 125–135. doi:10.1016/j.schres.2003.08.001
- Hamilton, J. D., Nguyen, Q. X., Gerber, R. M., & Rubio, N. B. (2009). Olanzapine in Cocaine Dependence: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The American Journal on Addictions*, 18(1), 48–52. doi:10.1080/10550490802544318
- Haney, M., Rubin, E., & Foltin, R. W. (2011). Aripiprazole maintenance increases smoked cocaine self-administration in humans. *Psychopharmacology*, 216(3), 379–387. doi:10.1007/s00213-011-2231-6

Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565–598. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009

INFARMED. (2012a). Antipsicóticos. In INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP / Ministério da Saúde (Ed.), *Prontuário Terapêutico 11* (11<sup>a</sup> Edição., pp. 118–129). Tipografia Rainho e Neves, Lda.

INFARMED. (2012b). *Resumo das Características do Medicamento Haloperidol*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4115&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4115&tipo_doc=rcm)

INFARMED. (2013). *Resumo das Características do Medicamento Risperidona*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7603&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7603&tipo_doc=rcm)

INFARMED. (2014a). *Resumo das Características do Medicamento Aripiprazol*. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000471/WC500020170.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf)

INFARMED. (2014b). *Resumo das Características do Medicamento Flupentixol*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3526&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3526&tipo_doc=rcm)

INFARMED. (2014c). *Resumo das Características do Medicamento Olanzapina*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=55219&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=55219&tipo_doc=rcm)

INFARMED. (2014d). *Resumo das Características do Medicamento Quetiapina*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=45374&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45374&tipo_doc=rcm)

- Kampman, K. M., Pettinati, H., Lynch, K. G., Sparkman, T., & O'Brien, C. P. (2003). A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 70(3), 265–273. doi:10.1016/S0376-8716(03)00009-7
- Kishi, T., Matsuda, Y., Iwata, N., & Correll, C. U. (2013). Antipsychotics for Cocaine or Psychostimulant Dependence: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(12), e1169–e1180. doi:10.4088/JCP.13r08525
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., & Kissling, W. (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*, 35, 51–68.
- Levin, F. R., McDowell, D., Evans, S. M., Brooks, D., Spano, C., & Nunes, E. V. (1999). Pergolide Mesylate for Cocaine Abuse: A Controlled Preliminary Trial. *The American Journal on Addictions*, 8(2), 120–127.
- Lile, J. A., Stoops, W. W., Glaser, P. E. A., Hays, L. R., & Rush, C. R. (2011). Discriminative stimulus, subject-rated and cardiovascular effects of cocaine alone and in combination with aripiprazole in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), 1469–1479. doi:10.1177/02698811110385597
- Lile, J. A., Stoops, W. W., Hays, L. R., & Rush, C. R. (2008). The Safety, Tolerability, and Subject-Rated Effects of Acute Intranasal Cocaine Administration During Aripiprazole Maintenance II: Increased Aripiprazole Dose and Maintenance Period. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 34(6), 721–729. doi:10.1080/00952990802308262
- Lofwall, M. R., Nuzzo, P. A., Campbell, C., & Walsh, S. L. (2014). Aripiprazole Effects on Self-Administration and Pharmacodynamics of Intravenous Cocaine and Cigarette Smoking in Humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22(3), 238–247. doi:10.1037/a0035165

- Meil, W. M., & Schechter, M. D. (1997). Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *European Journal of Pharmacology*, 340(1), 17–26.
- National Institute on Drug Abuse. (2012). *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide* (Third., pp. 1–76). National Institute of Health.
- Reid, M. S., Casadonte, P., Baker, S., Sanfilipo, M., Braunstein, D., Hitzemann, R., ... Rotrosen, J. (2005). A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*, 100, 43–57. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.00990.x
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Kissling, W., ... Leucht, S. (2012). Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyrarnidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophrenia Bulletin*, 38(1), 167–177. doi:10.1093/schbul/sbq042
- Sabioni, P., Ramos, A. C., & Galduróz, J. C. F. (2013). The Effectiveness of Treatments for Cocaine Dependence in Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *Current Neuropharmacology*, 11(5), 484–490. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763756/>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron*, 76(3), 470–485. doi:10.1016/j.neuron.2012.10.021
- Sayers, S. L., Campbell, E. C., Kondrich, J., Mann, S. C., Cornish, J., O'Brien, C., & Caroff, S. N. (2005). Cocaine Abuse in Schizophrenic Patients Treated With Olanzapine Versus Haloperidol. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193(6), 379–386. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920378>
- Sherer, M. A., Kumor, K. M., & Jaffe, J. H. (1989). Effects of Intravenous Cocaine Are Partially Attenuated by Haloperidol. *Psychiatry Research*, 27, 117–125.
- Smelson, D. A., Losonczy, M. F., Davis, C. W., Kaune, M., Williams, J., & Ziedonis, D. (2002). Risperidone Decreases Craving and Relapses in Individuals with Schizophrenia and Cocaine Dependence. *Can J Psychiatry*, 47(7), 671–675.

- Smelson, D. A., Roy, A., Roy, M., Tershakovec, D., Engelhart, C., & Losonczy, M. F. (2001). Electroretinogram and Cue-Elicited Craving In Withdrawn Cocaine-Dependent Patients: A Replication. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 27(2), 391–397.
- Smelson, D. A., Williams, J., Ziedonis, D., Sussner, B. D., Losonczy, M. F., Engelhart, C., & Kaune, M. (2004). A double-blind placebo-controlled pilot study of risperidone for decreasing cue-elicited craving in recently withdrawn cocaine dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 27(1), 45–49. doi:10.1016/j.jsat.2004.03.009
- Smelson, D. A., Ziedonis, D., Williams, J., Losonczy, M. F., Williams, J., Steinberg, M. L., & Kaune, M. (2006). The Efficacy of Olanzapine for Decreasing Cue-Elicited Craving in Individuals With Schizophrenia and Cocaine Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(1), 9–12. doi:10.1097/01.jcp.0000194624.07611.5e
- Soyka, M., & De Vry, J. (2000). Flupenthixol as a potential pharmacotreatment of alcohol and cocaine abuse/dependence. *European Neuropsychopharmacology*, 10(5), 325–332.
- Stolberg, V. B. (2011). The Use of Coca: Prehistory, History, and Ethnography. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 10(2), 126–146. doi:10.1080/15332640.2011.573310
- Stoops, W. W., Lile, J. A., Lofwall, M. R., & Rush, C. R. (2007). The Safety, Tolerability, and Subject-Rated Effects of Acute Intranasal Cocaine Administration During Aripiprazole Maintenance. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 33(6), 769–776. doi:10.1080/00952990701651556
- Stuyt, E. B., Sajbel, T. A., & Allen, M. H. (2006). Differing Effects of Antipsychotic Medications on Substance Abuse Treatment Patients with Co-occurring Psychotic and Substance Abuse Disorders. *The American Journal on Addictions*, 15(2), 166–173. doi:10.1080/10550490500528613

- Tsuang, J. W., Eckman, T., Marder, S., & Tucker, D. (2002). Can Risperidone Reduce Cocaine Use in Substance Abusing Schizophrenic Patients? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(December), 629–630.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2014). *World Drug Report 2014* (pp. 1–93). Vienna, Austria: United Nations Publications, Sales No. E.14.XI.7.
- Vocci, F. J., & Elkashef, A. (2005). Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 265–270.  
doi:10.1097/01.yco.0000165596.98552.02
- White, S. M., & Lambe, C. J. T. (2003). The pathophysiology of cocaine abuse. *Journal of Clinical Forensic Medicine*, 10(1), 27–39. doi:10.1016/S1353-1131(03)00003-8
- Winhusen, T., Somoza, E., Sarid-Segal, O., Goldsmith, R. J., Harrer, J. M., Coleman, F. S., ... Elkashef, A. (2007). A double-blind, placebo-controlled trial of reserpine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2-3), 205–212. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.021