

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia

FILIFE ALBERT FÉLIX ALVES

**Tratamento farmacológico da dependência por cocaína:
um levantamento bibliográfico sobre ensaios clínicos.**

Brasília

2018

FILIFE ALBERT FÉLIX ALVES

**Tratamento farmacológico da dependência por cocaína:
um levantamento bibliográfico sobre ensaios clínicos.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Marília Barros

Brasília

2018

FILIFE ALBERT FÉLIX ALVES

**Tratamento farmacológico da dependência por cocaína:
um levantamento bibliográfico sobre ensaios clínicos.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao curso de graduação em Farmácia da
Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília como requisito
parcial para obtenção de título de Bacharel
em Farmácia.

Brasília, 23 de novembro de 2018

Banca Examinadora

Prof.^a. Dr.^a. Marília Barros (Presidente da banca)

Prof. Dr. Rafael P. Souto Maior

Agradecimentos

Primeiramente a Deus por me dar forças, sabedoria e saúde para completar essa jornada acadêmica.

À minha mãe, Eva, que me acompanhou nessa caminhada sempre me apoiando, incentivando e me dando suporte com muito amor, dedicação e paciência.

Às minhas irmãs Kellen e Hellen e meus sobrinhos Kauã e Vitória pelo apoio e incentivo.

Aos meus amigos da vida, Érika Danielle, Natália Picarelli, Priscila Peres, e Yuit Odaguiri, que durante toda a minha vida estiveram ao meu lado, me apoiando, acreditando em mim e no meu potencial.

Aos meus amigos que conheci durante a graduação, Ana Carolina Felipe, Lorena Gomes e Lucas Sousa, vocês fizeram dessa jornada na graduação a melhor possível.

As preceptoras dos estágios supervisionados Neiza Veleda, Celiane Neiva, Tenente Camila, Renata, Michelle e Julia, levarei para toda vida os conhecimentos passados por vocês durante os estágios.

À minha orientadora Marília Barros por aceitar trabalhar comigo, toda a atenção, dedicação, paciência e contribuições feitas para a conclusão deste trabalho, minha gratidão a vocês.

Lista de Figuras

Figura 1: Mecanismo de ação da cocaína.....	18
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1. Tipos de tratamento farmacológico usados nos ensaios clínicos contra a dependência por cocaína durante o período de 1998 a 2018, segundo os critérios de pesquisa utilizados.....	25
--	----

Tabela 2. Resultado do tratamento farmacológico, por classe terapêutica, usado nos ensaios clínicos contra a dependência por cocaína durante o período de 1998 a 2018, segundo os critérios de pesquisa utilizados.....	26
--	----

Tabela 3. Comparação entre os ensaios clínicos que utilizaram a modafinila contra a dependência por cocaína durante o período de 1998 a 2018, segundo os critérios de pesquisa utilizados.....	32
---	----

Lista de Abreviaturas

BE - Benzoilecgonina

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças

SNC - Sistema nervoso central

Resumo

A dependência por cocaína é um problema de saúde pública em diversos países. Apesar do seu alto potencial de causar dependência, ainda não se tem um protocolo clínico para o tratamento farmacológico. No entanto, com base em resultados promissores vistos em estudos com animais, alguns estudos clínicos já foram realizados na tentativa de identificar terapias farmacológicas para reduzir o desejo de consumir essa substância. Assim, o presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca dos ensaios clínicos publicados nos últimos 20 anos sobre a terapia farmacológica para dependência de cocaína, identificando as classes farmacológicas dos medicamentos já utilizados e o resultado desse tratamento. Para tanto, foi realizada uma busca nas bases de dados *Scopus*, *Web of Science* e *Pubmed*, utilizando os termos *cocaine*, *addiction*, *drug treatment*. Foram incluídos apenas estudos clínicos realizados entre 1998 e 2018 que avaliaram um tratamento medicamentoso em usuários de cocaína. Foram encontrados 34 ensaios clínicos, avaliando 11 classes terapêuticas diferentes, das quais nove tem ação direta sobre o sistema nervoso central. A modafinila foi o medicamento mais analisado. Além disso, houve muita divergência em termos do efeito do tratamento no desejo de consumir a droga, possivelmente por influência de grandes variações na metodologia empregada nos estudos avaliados. Portanto, ainda é necessário realizar novos estudos, utilizando novas doses, outros alvos farmacológicos e métodos mais padronizados para que se obtenha um tratamento eficaz na redução do consumo de cocaína.

Palavras-chave: dependência; cocaína; tratamento; ensaio clínico; revisão da literatura

Sumário

1. Introdução.....	09
1.1- Aspectos gerais da dependência.....	09
1.2- Diagnóstico da dependência.....	11
1.3- Principais substâncias que causam dependência.....	14
1.4- Dependência por cocaína.....	14
1.4.1- Aspectos gerais.....	14
1.4.2- Mecanismo de ação.....	18
1.4.3- Características farmacocinéticas.....	19
1.4.4- Tratamento da dependência por cocaína.....	21
2. Objetivos.....	22
2.1- Objetivo geral.....	22
2.2- Objetivos específicos.....	22
3. Metodologia.....	23
4. Resultados e Discussão.....	24
4.1- Análise geral.....	24
4.2- Análise por classe terapêutica.....	26
4.3- Tratamento da dependência com modafinila.....	31
5. Conclusões.....	34
6. Referências.....	35

1- Introdução

1.1- Aspectos gerais da dependência

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o uso abusivo de drogas como uma doença crônica e recorrente, constituindo um problema de saúde pública, que vêm ultrapassando todas as fronteiras sociais, emocionais, políticas e nacionais, preocupando toda a sociedade (ANDRETTA e OLIVEIRA, 2011). Segundo dados do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID, 2008), muitos são os fatores que podem motivar o uso de drogas, como: a busca de prazer, amenizar a ansiedade, tensão, medos e até aliviar dores físicas. Quando a utilização dessas substâncias se dá de forma abusiva e repetitiva, sem que haja um controle do consumo, frequentemente instala-se a dependência (CRAUSS e ABAID, 2012).

Já de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), a dependência caracteriza-se pela presença de um agrupamento de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, indicando que o indivíduo continua utilizando uma substância, apesar de problemas significativos relacionados a ela. Como acrescentam KAPLAN e cols. (2007), o indivíduo dependente prioriza o uso da droga em detrimento de outras atividades e obrigações.

A compreensão dos processos da dependência passa necessariamente pelo estudo da neurobiologia da recompensa natural, assim como do comportamento adaptativo (ROSS e PESELOW, 2009). Assim, três regiões do cérebro já foram implicadas na modulação do comportamento motivado adaptativo (e não-adaptativo), sendo estas: a) o núcleo *accumbens*, mediando atividades relacionadas a recompensa; b) a amígdala, região envolvida com as emoções; e c) o córtex pré-frontal, envolvido nas tomadas de decisão e na previsão de comportamentos recompensadores devido à determinação da importância de estímulos

ambientais e adaptando a intensidade da resposta comportamental (KALIVAS e VOLKOW, 2005).

A motivação subjacente à procura patológica por drogas envolve dois sistemas distintos de reforço – o positivo e o negativo. O reforço positivo ocorre na presença de um estímulo que aumenta a probabilidade de ocorrência de uma resposta, traduzindo-se frequentemente num estado de prazer (HYMAN e MALENKA, 2001). O reforço negativo envolve um estado aversivo, levando ao uso da droga de modo a aliviar sintomas emocionais negativos induzidos pela abstinência da droga, incluindo: disforia, ansiedade, irritabilidade e distúrbios do sono (HYMAN e MALENKA, 2001).

A transição do uso ocasional de drogas para a dependência envolve mecanismos de neuroplasticidade (KOOB e cols., 2008) e pode começar com o uso inicial de drogas por indivíduos vulneráveis, ou particularmente vulneráveis, em determinados períodos do seu desenvolvimento (GLADWIN e cols., 2011). A hipótese inicial é que nenhum fator isoladamente é necessário ou suficiente, já que o processo de dependência resulta de uma combinação multifatorial. De fato, o processo de dependência é o resultado singular da genética individual e influências ambientais (GOODMAN, 2008).

Uma característica comum às drogas que causam dependência é sua capacidade de aumentar os níveis extracelulares do neurotransmissor dopamina no núcleo *accumbens*, o qual faz parte da via comum de recompensa mesocorticolímbica originada na área tegmental ventral do mesencéfalo (SCHULTZ, 2007). Este aumento pode acontecer por três principais mecanismos: 1) inibição da recaptção; 2) aumento da liberação pré-sináptica; e/ou 3) alteração no disparo das células do núcleo *accumbens* (BALER e VOLKOW, 2006). Em animais, uma lesão do núcleo *accumbens* ou inibição da liberação de dopamina nessa área diminuiu a aquisição do comportamento de busca pela substância e atenuou significativamente a autoadministração de drogas (DALLEY e EVERITT, 2009).

Embora a dopamina pareça ser o mecanismo primário do início do processo neural responsável pela dependência por drogas, outros neurotransmissores também já foram estudados e relacionados. Estes podem atuar em conjunto com o sistema dopaminérgico mesolímbico ou podem constituir uma via independente (KOOB, 2008). Os outros sistemas já estudados foram as vias GABAérgica (HEIDBREder, 2005), opioide (ROSS e PESELOW, 2009), serotoninérgica (GOODMAN, 2008), colinérgica (HEIDBREder, 2005), endocanabinoide (GOODMAN, 2008) e glutamatérgica (ROSS e PESELOW, 2009). Outros substratos neuroquímicos têm sido extensamente estudados em termos da sua relação com os comportamentos motivados. Assim, fatores de transcrição, hormônios e peptídeos também já foram relacionados a dependência (GOODMAN, 2008).

1.2- Diagnóstico da dependência

Atualmente existem dois manuais diagnósticos para classificar os problemas relacionados ao uso de substâncias, transtornos mentais e doenças: o CID-10 e o DSM-5. O CID-10 é o critério adotado no Brasil. Ele abrange todas as doenças conhecidas e foi elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2007). Já o DSM-5, elaborado pela Associação Norte-Americana de Psiquiatria, abrange apenas transtornos mentais e é mais utilizado em ambientes de pesquisa devido a maior riqueza de detalhe dos itens (APA, 2013).

De acordo com a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10, no capítulo “Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas” página 74, traz as diretrizes para se obter o diagnóstico de dependência pelo CID-10, sendo necessário apresentar pelo menos três dos seguintes critérios, em algum momento durante o ano anterior (OMS, 1993):

1. forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância;
2. dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância, em termos de início, término e níveis de consumo;

3. estado de abstinência fisiológica quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, evidenciado pela síndrome de abstinência de uma substância específica, ou quando se faz o uso da mesma substância com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência;
4. evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas;
5. abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos, em favor do uso da substância psicoativa; aumento, também, da quantidade de tempo necessário para obter ou ingerir a substância, assim como para se recuperar de seus efeitos; e
6. persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências nocivas.

A classificação recente do critério DSM-5 une duas categorias antes distintas: abuso de substância e dependência de substância, denominando essa associação de Transtornos do Uso de Substâncias, e traz em seu livro “Referência Rápida aos critérios diagnósticos do DSM-5” seção II – Critérios Diagnósticos e Códigos, página 267, os critérios necessários para levar ao diagnóstico da dependência por substâncias, no caso estimulantes (anfetamina, cocaína e outros estimulantes), sendo necessário manifestar pelo menos dois dos seguintes critérios por um período de 12 meses (APA, 2014):

1. O estimulante é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido;
2. Desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de estimulantes;
3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção do estimulante, na utilização ou na recuperação de seus efeitos;
4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar o estimulante;

5. Uso recorrente de estimulantes resultando no fracasso em cumprir obrigações importantes no trabalho, na escola ou em casa;
6. Uso continuado de estimulantes apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por efeitos do estimulante;
7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de estimulantes;
8. Uso recorrente de estimulantes em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física;
9. O uso de estimulantes é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente, que tende a ser causado ou exacerbado pelo estimulante;
10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - necessidade de quantidades progressivamente maiores do estimulante para atingir a intoxicação ou o efeito desejado;
 - efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade do estimulante;
11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:
 - síndrome de abstinência característica para o estimulante;
 - o estimulante (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumido para aliviar ou evitar sintomas de abstinência;

1.3- Principais substâncias que causam dependência

As substâncias listadas no CID-10, em seu capítulo V (Transtornos Mentais e de Comportamento) incluem:

- álcool;
- opioides (morfina, heroína, codeína, diversas substâncias sintéticas);
- canabinoides (maconha);
- sedativos ou hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepínicos);
- cocaína;
- outros estimulantes (como anfetaminas e substâncias relacionadas à cafeína);
- alucinógenos;
- tabaco; e
- solventes voláteis.

1.4- Dependência por cocaína

1.4.1- Aspectos gerais

A cocaína, ou benzoilmetilecgonina, é um alcaloide extraído da folha da planta do gênero *Erythroxylum*. A *Erythroxylum novogranatense*, que tem sua produção destinada tanto à indústria alimentícia, quanto aos produtos farmacêuticos, é utilizada como anestésico local, enquanto que a *Erythroxylum coca* é destinada principalmente à produção de drogas ilícitas (CHASIN e SILVA, 2003).

O conhecimento e uso das folhas de coca vem de muito tempo, tendo registros arqueológicos no Peru há mais de 2.500 anos (BAHLS, 2002). Em 1855, o químico alemão Friedrich Gaedecke extraiu a substância ativa da folha da coca, que inicialmente chamou de *erythroxylon*. Em 1859, outro químico alemão, Albert Niemann denominou o alcaloide

isolado das folhas da planta de cocaína (WEISS e cols., 1994). A partir dessas descobertas, a cocaína passou a ser utilizada em diversos produtos, sendo livremente comercializada e indicada para o tratamento de cansaços, dores, substituto alimentar e até mesmo anestésico (LEITE, 1999).

Entre o final do século XIX e o início do século XX, a substância começou a ser vista como uma droga de abuso, com restrições severas, levando ao declínio do seu consumo (LEITE, 1999). Entretanto, no início dos anos 70, a disponibilidade e o abuso da cocaína ressurgiram, principalmente nos Estados Unidos. Como consequência, o consumo ilegal da droga também aumentou no Brasil, ao final de 1980 e início de 1990 (CARLINI e cols., 1993).

Atualmente, a cocaína possui diferentes formas de apresentação, levando a perfis toxicológicos, toxicocinéticos e grau de dependência distintos:

- a) *Pasta de coca*: É um produto bruto, não refinado, obtido nas primeiras fases de extração da cocaína a partir das folhas de coca (RESTREPO e cols., 2006). É utilizada na forma fumada (inalada), produzindo efeitos quase imediatos com maior disponibilidade e facilidade de uso (COSTA, 2009).
- b) *Cloridrato de cocaína*: É um pó branco, cristalino, inodoro e de sabor amargo, sendo a forma mais conhecida da droga. Este sal pode ser consumido de duas maneiras, dissolvido em água e injetado por via intravenosa, ou aspirado e absorvido pelas mucosas nasais (NASSIF e cols., 1999).
- c) *Crack*: É um subproduto da cocaína em sua forma básica, que se apresenta na forma de pedras que podem ser fumadas (LIZASOAIN e cols., 2002). Os efeitos de prazer são percebidos de forma bastante rápida, cerca de 10 a 15 s após a sua administração, e tem curta duração, de 5 min em média. Devido esse curto tempo de efeito, o usuário pode

desenvolver dependência mais rapidamente, quando comparado ao uso por outras vias (RESTREPO e cols., 2006).

- d) *Oxi*: Descoberto entre 2004 e 2005 graças às pesquisas realizadas pela Organização Não-Governamental *Rede Acreana de Redução de Danos - REARD* do estado do Acre (Brasil). O nome “oxi” é devido ao processo de oxidação que acontece durante a fabricação dessa droga. É encontrado na forma de pedras e é utilizada da mesma forma que o crack (VIANA, 2005).

É importante ressaltar que todas as preparações à base de cocaína são frequentemente adulteradas ao longo da sua fabricação ilegal, resultando em um produto diluído e com baixo grau de pureza. Entre os adulterantes mais comuns estão anestésicos locais, açúcares, estimulantes, toxinas e compostos inertes, bem como outras substâncias, por exemplo, farinha, cálcio, aspirina e gesso (CARVALHO e MÍDIO, 2003).

Os usuários administram a cocaína principalmente por via intranasal, oral, intravenosa ou inalação. Por via intranasal, o pó é aspirado pelo nariz, chegando na corrente sanguínea via sua absorção pela mucosa nasal. Os usuários também esfregam a droga na sua gengiva (uso oral). Dissolver a cocaína na água e injetá-la (uso intravenoso) libera a droga diretamente na corrente sanguínea e aumenta a intensidade de seus efeitos. Quando as pessoas fumam a cocaína (na forma de crack), elas inalam seu vapor ou fumaça por via dos pulmões, onde a absorção pela corrente sanguínea é quase tão rápida quanto a intravenosa. O rápido efeito é uma das razões pelas quais o crack se tornou enormemente popular em meados dos anos 80 (GOLDSTEIN e cols., 2009).

O uso da cocaína varia de ocasional a uso compulsivo, com uma variação de padrões entre esses extremos. Qualquer via de administração pode potencialmente levar à absorção de quantidades tóxicas de cocaína, causando ataques cardíacos, derrames e/ou convulsões, os quais podem, por sua vez, resultar em morte (RIEZZO e cols., 2012).

Os efeitos agudos mais comuns após o uso de dose baixa a moderada de cocaína são:

- euforia, que frequentemente evolui para disforia;
- sensação de energia aumentada;
- aumento da percepção sensorial;
- delírios de cunho persecutório;
- diminuição do sono, cansaço e fadiga;
- diminuição do apetite;
- aumento da autoconfiança e egocentrismo;
- aumento da ansiedade;
- sintomas gerais da descarga simpática.

A duração e o grau destes efeitos dependem da via de administração. Quanto mais rápida a droga for absorvida, mais intensos serão os efeitos observados (SPRONK e cols., 2013).

Existem inúmeras complicações fisiológicas e neuropsicológicas associadas ao uso crônico da cocaína. As alterações mais frequentes são (CEBRID, 2008):

- efeitos cardiovasculares: incluindo distúrbios no ritmo cardíaco e ataque cardíaco;
- efeitos respiratórios: dor no peito e dificuldade respiratória (com crack: bronquite, tosse persistente e disfunções severas); ruptura do septo nasal e perda do olfato (consumo via intranasal);
- efeitos gastrointestinais: dores abdominais e náuseas;
- distúrbios psiquiátricos: depressão, ansiedade, irritabilidade, paranoia, agressividade, delírios e alucinações;
- elevado risco de overdose e de contrair infecções, como HIV e hepatites B e C por via intravenosa;

- degeneração do músculo esquelético (rabdomiólise); e
- alterações neuroendócrinas, como ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e inibição da prolactina (GONÇALVES, 2007).

1.4.2- Mecanismo de ação

A cocaína é um poderoso estimulante do sistema nervoso central (SNC) e exerce seus efeitos aumentando a concentração sináptica de monoaminas (dopamina, serotonina e noradrenalina) na fenda sináptica, resultando em uma superestimulação dessas vias. Ela desempenha esse efeito de forma indireta, atuando principalmente nos transportadores de recaptação localizados na membrana pré-sináptica, os quais são responsáveis por interromper a sinalização por meio da retirada de catecolaminas da fenda sináptica (LIZASOAIN e cols., 2002) (Figura 1).

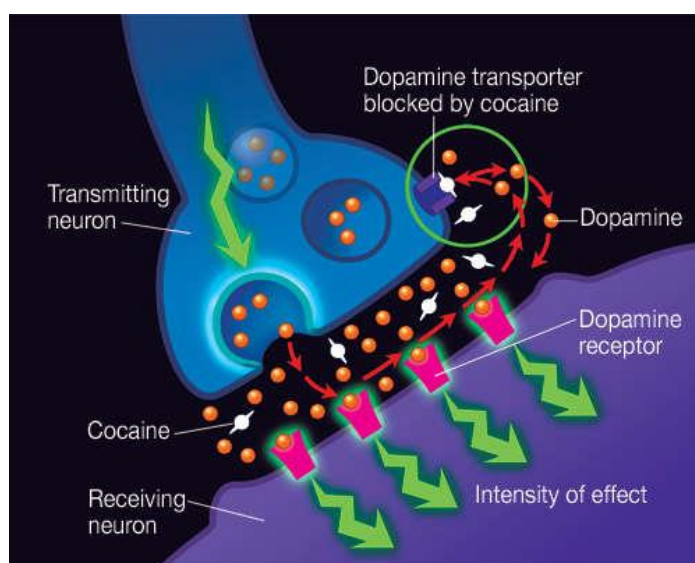


Figura 1: Mecanismo de ação da cocaína. No processo de comunicação neural normal, a dopamina é liberada por um neurônio na sinapse, onde pode se ligar aos receptores de dopamina nos neurônios vizinhos. Normalmente, a dopamina é então recaptada pelo neurônio pré-sináptico por uma proteína especializada chamada transportador de dopamina. Se a cocaína está presente, ela se liga ao transportador de dopamina e bloqueia o processo normal de recaptação, resultando em um acúmulo de dopamina na fenda sináptica, o que contribui para os efeitos da cocaína (Fonte: NIDA, 2016)

Diversos estudos feitos sobre a cocaína e seu mecanismo de ação indicam que as alterações observadas no sistema dopaminérgico são as mais relevantes e estão intimamente relacionadas ao mecanismo de recompensa e dependência (PULCHERIO e cols., 2010).

De fato, a cocaína atua sobre o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Conforme já descrito acima, esse projeta da área tegmental ventral do mesencéfalo para o núcleo *accumbens* e o córtex pré-frontal, compondo o sistema cerebral de recompensa. A estimulação do núcleo *accumbens*, a partir da ativação da via mesolímbica, é responsável pela sensação de prazer obtida com o uso da droga e tem um papel central em reforçar os comportamentos de busca e obtenção da droga. O córtex pré-frontal, por sua vez, está envolvido nos processos de tomada de decisões, sendo responsável pelo controle inibitório, e costuma estar hipofuncionante nos dependentes de substâncias (HAILE e cols., 2009).

1.4.3- Características farmacocinéticas

As diferentes vias de administração da cocaína alteram seus parâmetros toxicocinéticos (LIZASOAIN e cols., 2002). Quando utilizada na forma inalada, sua absorção é mais lenta, quando comparada as outras vias, devida a baixa difusão pela mucosa nasal, além das propriedades vasoconstritoras que dificultam o fluxo. O pico de concentração plasmática é atingido em torno de 60 min e a droga pode persistir no organismo por até 6 h (LIZASOAIN e cols., 2002). Embora o aparecimento dos efeitos seja de forma mais lenta, a via intranasal é equivalente no que se refere à intensidade destes, quando comparada a outras vias de administração (YONAMINE, 2000).

A cocaína, quando fumada na forma de crack, é absorvida quase que instantaneamente, devida a extensa área de superfície dos pulmões e a elevada vascularização deste órgão. O pico plasmático é atingido entre 5-10 min (TREADWELL e ROBINSON, 2007) e a biodisponibilidade é de aproximadamente 70%. O efeito farmacológico produzido é muito rápido e intenso, podendo ser comparado à via intravenosa (YONAMINE, 2000).

Após a absorção, a cocaína atravessa as membranas celulares, inclusive a barreira hematoencefálica, com muita facilidade. Quando fumada, é possível detectá-la no SNC em 5 s, enquanto que aspirada ou administrada pela via intravenosa, atinge o cérebro em 30 s (LIZASOAIN e cols., 2002).

A cocaína é rapidamente metabolizada por enzimas plasmáticas e hepáticas que hidrolisam as duas funções ésteres presentes na molécula. A reação mediada por carboxilesterases sobre o grupo metil éster da cocaína produz benzoilecgonina (BE), enquanto que a ação de colinesterases sobre o grupo benzoil éster leva a formação do éster metilecgonina. Posteriormente, pequenas porções desses produtos podem ainda sofrer novo processo de hidrólise e formar, por fim, a ecgonina (YONAMINE, 2000). A norcocaína, outro metabólito, é produzida em pequenas quantidades por desmetilação no fígado, via o sistema de enzimas do citocromo P450. É o único produto da biotransformação que possui atividade biológica (FERREIRA e MARTINI, 2001).

Devido ao seu curto tempo de meia-vida (aproximadamente 60 min), não é comum encontrá-la na sua forma inalterada na urina. Portanto, utiliza-se a BE como principal indicador para monitorar a utilização da droga. A BE possui tempo de meia-vida de 6-8 h e pode ser detectada na urina até 14 dias após o consumo, dependendo da quantidade ingerida e da frequência de uso (YONAMINE, 2000).

1.4.4- Tratamento da dependência por cocaína

Atualmente não existem medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para tratar a dependência por cocaína. Porém, existem diversos estudos na busca do melhor tratamento para a dependência. A princípio, a dopamina tem sido o principal objeto de tais estudos, mas foi observado que a cocaína também induz mudanças no cérebro relacionadas a outros neurotransmissores, como já mencionado acima, incluindo serotonina, GABA, noradrenalina e glutamato (SHORTER, 2015).

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM), em parceria com o Ministério da Saúde, lançou as Diretrizes Gerais Médicas para Assistência Integral ao Crack – um guia que visa orientar médicos e profissionais da área a proceder corretamente com usuários dependentes da cocaína e crack (CFM, 2011).

2- Objetivo

2.1 – Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico acerca dos estudos já realizados sobre a terapia farmacológica para dependência do psicoestimulante cocaína.

2.2 – Objetivos específicos

- Buscar, em bases de dados na internet, os ensaios clínicos publicados nos últimos 20 anos referentes ao tratamento farmacológico da dependência por cocaína;
- Analisar os artigos encontrados, identificando as classes farmacológicas dos medicamentos já foram utilizados;
- Avaliar o resultado dos ensaios clínicos já realizados em termos de sucesso ou não da farmacoterapia.

3- Metodologia

A metodologia adotada para o desenvolvimento deste trabalho foi a revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos publicados em inglês e/ou português nas bases de dados: *Scopus*, *Web of Science* e *Pubmed*. As palavras-chave utilizadas para busca nessas bases de dados foram: *cocaine*, *addiction*, *drug treatment* (i.e., cocaína, dependência e tratamento).

Os critérios de inclusão dos artigos encontrados para o presente levantamento foram:

1. ser um ensaio clínico;
2. avaliar usuários dependentes de cocaína;
3. ter administrado um medicamento para tratamento da dependência;
4. ter sido publicado nos últimos 20 anos (1998 a 2018).

Como critérios de exclusão, não foram considerados estudos que avaliaram medicamentos homeopáticos ou fitoterápicos; uso de outras substâncias que não possuem fins terapêuticos (ex. substituição da cocaína por outras drogas como maconha); e estudos feitos com vacinas.

4- Resultados e discussão

4.1 – Análise geral

Com base nos critérios de busca citados acima para o período de 1998 a 2018, foram encontrados 82 ensaios clínicos nas bases de dados, e após a análise de cada artigo, foram selecionados 34 ensaios clínicos que se enquadraram nos objetivos do trabalho, abrangendo 24 medicamentos distintos (Tabela 1).

Esses estudos variaram em termos metodológicos, incluindo o tempo e a via de administração do tratamento. De fato, o tempo de tratamento variou de 72 h (REID e cols., 1999) até 41 semanas (MORAN e cols., 2017). Já a via de administração usada na maioria dos estudos foi a via oral, tendo apenas um estudo feito por via intravenosa (DAKWAR e cols., 2017) e um por via sublingual (MONTROYA e cols., 2004). A via de administração oral tem a vantagem de poder avaliar melhor a adesão ao tratamento e a possibilidade de o indivíduo ter a autonomia de tomar o medicamento e se sentir no controle de sua terapia.

Vale ressaltar que, sete ensaios clínicos avaliaram o uso do medicamento estudado em pacientes que também utilizavam metadona para reduzir os sintomas da síndrome de abstinência e tratar a dependência mútua da cocaína e opioides (MORAN e cols., 2017; MONTROYA e cols., 2004; SOFUOGLU e cols., 2017; NIELSEN e cols., 2012; OLIVETO e cols., 2011; WINSTANLEY e cols., 2011; UMBRICHT e cols., 2014). A metadona é um dos medicamentos mais utilizados na farmacoterapia da dependência de opioides e é considerada a primeira opção para a fase de abstinência de opioides (BALTIERI e cols., 2004). A forma de uso da metadona nesses estudos foi a de manutenção, que em geral envolve a administração contínua do fármaco, sem diminuição gradual da dose (BALTIERI e cols., 2004). Desses estudos, apenas dois tiveram um resultado positivo na dependência por cocaína (MONTROYA e cols., 2004; NIELSEN e cols., 2012), mostrando assim que o

tratamento de manutenção com metadona não parece ter influência significativa no tratamento da dependência por esse psicoestimulante.

Tabela 1. Tipos de tratamento farmacológico usados nos ensaios clínicos contra a dependência por cocaína durante o período de 1998 a 2018, segundo os critérios de pesquisa utilizados.

Nome do composto	Nº ensaios publicados	Referência
acamprosato	1	Kampman e cols., 2011
acetilcisteína	1	Larowe e cols., 2013
aripiprazol	1	Moran e cols., 2017
atomoxetina	1	Walsh e cols., 2013
buprenorfina	2	Montoya e cols., 2004 Ling e cols., 2016
bupirona	1	Winhusen e cols., 2014
carvedilol	1	Sofuoglu e cols., 2017
citicolina	1	Licata e cols., 2011
dissulfiram	4	Nielsen e cols., 2012 Oliveto e cols., 2011 Carroll e cols., 2004 Pettinati e cols., 2008
fluoxetina	1	Winstanley e cols., 2011
gabapentina+sertralina	1	Mancino e cols., 2014
lamotrigina	1	Brown e cols., 2012
levodopa+carbidopa	1	Schmitz e cols., 2008
lisdexanfetamina	1	Mooney e cols., 2015
mecamilamina	1	Reid e cols., 1999
memantina	1	Bisaga e cols., 2010
mirtazapina	1	Afshar e cols., 2012
modafinila	5	Karila e cols., 2016 Kampman e cols., 2015 Dackis e cols., 2012 Anderson e cols., 2009 Dackis e cols., 2005
quetamina	1	Dakwar e cols., 2017
sertralina	1	Oliveto e cols., 2012
tiagabina	1	Winhusen e cols., 2007
topiramato	3	Umbricht e cols., 2014 Mariani e cols., 2012 Diehl e cols., 2008
vareniclina	1	Plebani e cols., 2012
venlafaxina	1	Raby e cols., 2014
Total de ensaios *	34	

4.2 – Análise por classe terapêutica

Uma análise do levantamento bibliográfico feito, agora agrupado por classe terapêutica, está descrito na Tabela 2. Foram identificadas 11 diferentes classes de medicamentos. Dessas, nove classes são medicamentos que atuam diretamente no SNC, alterando de alguma forma a ação ou disponibilidade de neurotransmissores.

Baseado na metodologia de cada estudo e seus parâmetros de avaliação, os resultados positivos descritos aqui são identificados como redução no desejo de consumir cocaína, redução na dosagem de BE e aumento no tempo de abstinência.

Tabela 2. Resultado do tratamento farmacológico, por classe terapêutica, com base nos ensaios clínicos contra a dependência por cocaína durante o período de 1998 a 2018, segundo os critérios de pesquisa utilizados.

Classe terapêutica	Nº total de ensaios publicados	Resultado do ensaio	
		Positivo	Sem efeito
Anestésicos dissociativos	1	1	0
Ansiolíticos	1	0	1
Anticonvulsivantes	5	3	2
Antidependência	9	5	4
Antidepressivos	6	1	5
Antihipertensivos	1	0	1
Antiparkinsonianos	1	1	0
Antipsicóticos	1	0	1
Estimulantes	6	3	3
Expectorantes	1	0	1
Nootrópicos	2	0	2
Total	34	14	20

Além disso, dos 34 ensaios clínicos encontrados no período estudado, 14 tiveram resultado positivo (houve redução de consumo ou desejo pela droga), enquanto 20 estudos não relataram efeitos positivos ou diferenças significativas entre o tratamento e o placebo (Tabela 2).

Nos estudos indicados na Tabela 2, dois parâmetros, em geral, foram utilizados para avaliar a eficácia do tratamento farmacológico: (1) a dosagem de BE na urina; e (2) o autorrelato de uso de cocaína pelos participantes do estudo. O exame de urina para detectar o metabólito possui um valor de corte de 300 ng/mL, ou seja, é reativo quando a concentração encontrada na urina é de no mínimo 300 ng/mL. Esse valor é sugerido pelo *National Institute on Drug Abuse*, sendo um resultado qualitativo, pois detecta que foi consumido cocaína e difere assim dos resultados negativos. Contudo, vale ressaltar que o tempo que esse metabólito pode ser detectado na urina após o uso da droga depende de vários fatores como: o tipo de usuário, o tipo de droga, a dose utilizada e características individuais do usuário. O autorrelato, por sua vez, consistiu em perguntas feitas pelo pesquisador aos participantes do ensaio clínico, onde estes expressaram oralmente se houve consumo da droga durante o período de tratamento, o tempo de abstinência, se houve desejo de consumir cocaína, entre outros. Por ser um parâmetro passível de manipulação, esses dados foram comparados aos resultados da dosagem de BE, para maior veracidade dos fatos.

Para cada classe de medicamento, foram observados os seguintes resultados nos ensaios clínicos avaliados:

- a) **Anestésicos dissociativos:** DAKWAR e cols. (2017) observaram que a administração intravenosa de 0,71 mg/kg de ketamina, durante 9 semanas, em 20 participantes diagnosticados com dependência por cocaína, reduziu inicialmente a busca pela droga, em comparação ao controle feito com midazolam, mas não durante todo o período de tratamento.

- b) **Ansiolíticos:** WINHUSEN e cols. (2014) não verificaram qualquer vantagem na dependência por cocaína em administrar por via oral 60 mg buspirona em 62 participantes de ambos os sexos, durante 16 semanas. Porém, nesse estudo, foi avaliado apenas uma dose de buspirona além de se observar um efeito negativo, piorando o quadro da dependência, nas participantes do sexo feminino. Estudos pré-clínicos realizados em ratos (SHELTON e cols., 2013) e macacos (MELLO e cols., 2013) já relataram resultados positivos para o uso da buspirona.
- c) **Anticonvulsivantes:** O uso de anticonvulsivantes para o tratamento da dependência por cocaína tem como vantagem a ausência de potencial de abuso e sua indicação para outras comorbidades psiquiátricas, auxiliando assim no tratamento da abstinência por cocaína (ZULLINO e cols., 2004). Dos cinco estudos que avaliaram os efeitos dos anticonvulsivantes, foi observada uma redução no uso de cocaína em três estudos, dois destes avaliando o uso do topiramato por via oral (MARIANI e cols., 2012; DIEHL e cols., 2008), com doses variando entre 25-300 mg por 12 semanas; e um estudo realizado avaliando a administração oral de lamotrigina 400 mg por 10 semanas (BROWN e cols., 2012).
- d) **Antidependência:** Cinco medicamentos utilizados no tratamento da dependência por outras substâncias foram testados, sendo estes acamprosato, buprenorfina, dissulfiram, mecamilamina e vareniclina. Dos nove estudos encontrados avaliando medicamentos dessa classe, foi observada uma redução no consumo e desejo pelo uso da cocaína em cinco deles (NIELSEN e cols., 2012; PLEBANI e cols., 2012; CARROLL e cols., 2004; MONTOYA e cols., 2004; e REID e cols., 1999).

- e) **Antidepressivos:** A escolha de se utilizar antidepressivos no tratamento da dependência por cocaína fundamenta-se na sua ação de aumentar os níveis das monoaminas, aliviando assim os sintomas da abstinência, disforia e fissura presentes na dependência. Apesar de ter um mecanismo de ação que teoricamente seria a melhor solução para o tratamento da dependência, na prática esse não foi o desfecho observado. Dos seis ensaios clínicos estudando medicamentos desta classe, apenas um apresentou resultado positivo quando comparado ao placebo (OLIVETO e cols., 2012). Nesse, foi avaliado o tratamento com 200 mg de sertralina por via oral durante 12 semanas em 86 pacientes que, além da dependência por cocaína, também apresentavam sintomas depressivos.
- f) **Antihipertensivos:** SOFUOGLO e cols. (2017) compararam duas doses de carvedilol (25 mg e 50 mg) por via oral durante 11 semanas em 106 participantes dependentes de cocaína. Além de não obterem uma redução do consumo, em comparação com o placebo, foi observado que doses maiores que 25 mg seriam contraindicadas para evitar um possível aumento no consumo de cocaína e opioides, levando a um desfecho oposto ao proposto com o tratamento. Não há evidência clínica que justifique utilizar esse medicamento no tratamento da dependência por cocaína.
- g) **Antiparkinsonianos:** A associação levodopa/carbidopa é a primeira linha de tratamento da síndrome de Parkinson, aumentando os níveis de dopamina nas vias nigro-estriatais do cérebro. Com base no mecanismo de ação dessa associação, SCHMITZ e cols. (2008) avaliaram uma dose de 400 mg/100 mg por 12 semanas em 161 participantes, obtendo resultados positivos na redução do consumo quando este é feito em conjunto com acompanhamento psicológico.

- h) **Antipsicóticos:** O aripiprazol é indicado para o tratamento da esquizofrenia e possui um mecanismo de ação ainda desconhecido, mas já foi proposto que sua eficácia seja mediada por efeitos em receptores no SNC. MORAN e cols. (2017) avaliaram uma dose oral de 15 mg, durante 41 semanas, em 18 participantes, porém não foi observada uma redução no consumo ou desejo durante o período do tratamento.
- i) **Expectorantes:** Alguns estudos pré-clínicos justificam o possível uso de acetilcisteína, e apesar de apresentarem resultados positivos, no ensaio clínico de LAROWE e cols. (2013) não houve diferença significativa entre o uso de 1.200 mg acetilcisteína por via oral e o placebo, durante 8 semanas e avaliando 111 indivíduos. Assim, não há indicação clínica comprovada do uso desse medicamento para reduzir o desejo e consumo de cocaína.
- j) **Nootrópicos:** Os medicamentos nootrópicos melhoram a capacidade de memória e aprendizagem. Essas substâncias foram estudadas com o objetivo de melhorar a função cognitiva e diminuir as recaídas de indivíduos dependentes de cocaína. Os medicamentos estudados desta classe foram citicolina 500 mg por via oral durante oito semanas (LICATA e cols., 2011) e memantina 40 mg por via oral durante 12 semanas (BISAGA e cols., 2010). Ambos os estudos não apresentaram diferença quanto ao uso do medicamento em comparação ao placebo.

- k) **Estimulantes:** Os dois medicamentos encontrados da classe dos estimulantes foram a lisdexanfetamina e a modafinila (vide item 4.3). A lisdexanfetamina é uma anfetamina que atua como estimulante do SNC e tem principal indicação o tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. MOONEY e cols. (2015) avaliaram a dose de 70 mg por 14 semanas para tratar 43 indivíduos dependentes de cocaína. Não houve diferenças entre o grupo tratado e o grupo placebo.

4.3 – Tratamento da dependência com modafinila

Seguindo os critérios do levantamento bibliográfico realizado, a modafinila foi o medicamento mais utilizado nos ensaios clínicos (Tabela 1). O uso desse fármaco foi empregado em cinco dos seis estudos que compreendem a classe dos *Estimulantes* (Tabela 2). Desta forma, nessa seção, serão apresentados mais detalhes a respeito dos ensaios clínicos realizados com esse medicamento.

A modafinila atua como estimulante do SNC, com propriedades de aumentar o tempo de vigília nos indivíduos. Assim, possui como principal indicação o tratamento de condições que causam sonolência diurna excessiva, sendo o fármaco de primeira escolha para a narcolepsia (MINZENBERG e CARTER, 2008).

A modafinila é um fraco inibidor de recaptação de dopamina, sendo este o principal mecanismo para sua indicação clínica (WISOR, 2013). Diferentemente dos estimulantes tradicionais, como as anfetaminas, a modafinila possui a vantagem de não causar muitos dos efeitos eufóricos tipicamente associados a essa classe de substância (SCHMITT e REITH, 2011). Nos ensaios clínicos avaliados, o uso da modafinila foi justificado com base em estudos clínicos anteriores que observaram uma redução no comportamento de busca pela substância e de recaída, por inibir a recaptação de dopamina (VOLKOW e cols., 2009), além

de melhorar a transmissão glutamatérgica, que se encontra reduzida em usuários crônicos (DACKIS E O'BRIEN, 2003).

Tabela 3. Comparação entre os ensaios clínicos que utilizaram a modafinila contra a dependência por cocaína durante o período de 1998 a 2018, segundo os critérios de pesquisa utilizados.

Parâmetro	Ensaio clínico *				
	1	2	3	4	5
Dose administrada (em mg)	400	300	200 e 400	200 e 400	400
Duração do tratamento (em semanas)	12	8	8	12	8
Nº participantes	27	94	210	207	62
Participante procurou tratamento	sim	sim	sim	sim	sim
Auxílio financeiro ao participante	não	sim	não	sim	sim
Acompanhamento psicológico	não	sim	sim	sim	sim
Resultado do ensaio	sem efeito	positivo	sem efeito	positivo	positivo

* **1** = Karila e cols., 2016; **2** = Kampman e cols., 2015; **3** = Dackis e cols., 2012; **4** = Anderson e cols., 2009; **5** = Dackis e cols., 2005

Nos ensaios clínicos avaliados, a dose usada de modafinila variou entre 200 mg e 400 mg (Tabela 3). O ensaio clínico que observou maiores diferenças entre as doses foi o de ANDERSON e cols. (2009) que, ao avaliar duas doses (200 mg e 400 mg) em 207 participantes, notaram que a dose de 400 mg estava associada a um maior perfil de efeitos adversos, como hipertensão, irritabilidade, ansiedade, insônia, distúrbios de pele entre outros. Esses eventos não foram observados nos outros grupos (200 mg e placebo). Além de apresentar maior risco de efeitos adversos, não houve diferença significativa entre os dias de abstinência e redução no desejo de consumir cocaína, o que sugere que nesses casos não há

vantagem em se usar uma dose maior (400 mg). Estes efeitos adversos relacionados a dose de 400 mg não foram relatados por DACKIS e cols. (2012), que também avaliaram o tratamento utilizando as duas doses de modafinila. A duração do tratamento não demonstrou ser um parâmetro que alterou o resultado dos ensaios clínicos, variando entre 8 a 12 semanas e tendo resultados positivos e negativos (Tabela 3).

O recebimento de um auxílio financeiro pode ter sido outro parâmetro que influenciou no resultado (Tabela 3). Nos ensaios que verificaram um resultado positivo, houve esse incentivo. O usuário receberia dinheiro caso utilizasse o medicamento, estivesse presente de forma assídua nas consultas e exames, além de apresentar diminuição na dosagem de BE na urina. Nos dois estudos que não apresentaram resultados positivos, não houve esse tipo de auxílio.

O fato de todos os estudos avaliarem indivíduos que estavam em busca de tratamento, talvez possa ser um diferencial para estudos futuros. Este tipo de paciente reconhece sua dependência, sabe dos riscos e problemas associados a ela e deseja uma forma de se tratar. Por isso, o apoio psicológico é importante para poder dar suporte a este indivíduo, inclusive no caso do tratamento farmacológico não ter êxito.

O acompanhamento psicológico durante o tratamento coincidiu com os resultados positivos. Estudos onde os participantes foram submetidos a terapia comportamental obtiveram melhores resultados. Este fato reforça a ideia de que, para obter êxito no tratamento da dependência por cocaína, como não há medicamento aprovado para tal fim, é necessário o acompanhamento psicológico para ajudar a evitar recaídas e lidar melhor com os sintomas de abstinência.

5- Conclusões

A dependência por cocaína é um problema de saúde pública que atinge diversos países. A falta de um protocolo farmacoterapêutico para seu tratamento constitui um fator que contribui para esse problema. Contudo, vários medicamentos já foram estudados na tentativa de encontrar um tratamento eficaz no combate a dependência por cocaína, como já existe para outras substâncias de abuso. Porém, até o momento, nenhum estudo trouxe dados conclusivos que evidenciam qual medicamento seria a melhor opção.

Apesar de ser uma substância com alto potencial de causar dependência, o presente trabalho mostrou que, nos últimos 20 anos, foram feitos poucos estudos clínicos visando o tratamento da dependência por cocaína. Foram encontrados 34 ensaios clínicos, avaliando 11 classes terapêuticas distintas, das quais nove tem ação direta sobre o SNC. É necessário realizar novos estudos, utilizando novas doses, outros alvos farmacológicos e métodos mais padronizados, para que se obtenha um tratamento eficaz na redução do consumo de cocaína.

A grande variabilidade metodológica foi um fator importante que dificultou a comparação direta entre os estudos. Alguns fatores, além da ação farmacológica dos fármacos, auxiliaram o tratamento a obter resultados positivos, como o acompanhamento psicológico e o incentivo financeiro, e isso pode ser algo importante a ser considerado no planejamento de ensaios clínicos futuros.

Duas novas estratégias que tem se estudado para o tratamento da dependência por cocaína são a utilização de vacinas para reduzir o risco de recaída ao consumo (KOSTEN e DOMINGO, 2013) e o acompanhamento psicológico durante o tratamento farmacológico (PENBERTHY e cols., 2010). Ambas estratégias têm demonstrado efeitos positivos na redução do consumo da cocaína e abrem novas opções para estudos futuros, além da farmacoterapia.

6- Referências

AFSHAR, M.; KNAPP, C. M.; SARID-SEGAL, O.; DEVINE, E.; COLANERI, L. S.; TOZIER, L.; WATERS, M. E.; PUTNAM, M. A.; CIRAULO, D. A. The efficacy of mirtazapine in the treatment of cocaine dependence with comorbid depression. *The American journal of drug and alcohol abuse*, v. 38, n. 2, p. 181-186, 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Referência rápida aos critérios diagnósticos do DSM-5*. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANDERSON, A. L.; REID, M. S.; LI, S. H.; HOLMES, T.; SHEMANSKI, L.; SLEE, A.; SMITH, E. V.; KAHN, R.; CHIANG, N.; VOCCI, F.; CIRAULO, D.; DACKIS, C.; ROACHE, J. D.; SALLOUM, I. M.; SOMOZA, E.; URSCHER, H. C.; ELKASHEF, A. M. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol dependence*, v. 1, n. 104, p. 133-139, 2009.

ANDRETTA, I.; OLIVEIRA, M. S. A entrevista motivacional em adolescentes usuários de droga que cometeram ato infracional. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 24, n. 2, p.218-226, 2011.

BAHLS, F. C.; BAHLS, S. Cocaína: origens, passado e presente. *Interação em Psicologia*, v. 6, n. 2, p.177-181, 2002.

BALER, R. D.; VOLKOW, N. D. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in Molecular Medicine*, v.12, n.12, p. 559–566, 2006.

BALTIERI, D. A.; STRAIN, E. C.; DIAS, J. C.; SCIVOLETTO, S.; MALBERGIER, A.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; ANDRADE, A. G. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 26, n. 4, p. 259-269, 2004.

BISAGA, A.; AHARONOVICH, E.; CHENG, W. Y.; LEVIN, F. R.; MARIANI, J. J.; RABY, W. N.; NUNES, E. V. A placebo-controlled trial of memantine for cocaine dependence with high-value voucher incentives during a pre-randomization lead-in period. *Drug and alcohol dependence*, v. 1, n. 111, p. 97-104, 2010

BROWN, E. S.; SUNDERAJAN, P.; HU, L. T.; SOWELL, S. M.; CARMODY, T. J. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, v. 37, n. 11, p. 2347-2354, 2012.

CARLINI, E. A.; NAPPO, S. A.; GALDURÓZ, J. C. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. *Revista Brasileira de Psiquiatria da Associação Psiquiátrica de La América Latina*, v. 15, n. 4, p. 121-127, 1993.

CARROLL, K. M.; FENTON, L. R.; BALL, S. A.; NICH, C.; FRANKFORTER, T. L.; SHI, J.; ROUNSAVILLE, B. J. Efficacy of Disulfiram and Cognitive Behavior Therapy in Cocaine-Dependent Outpatients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Archives of general psychiatry*, v. 61, n. 3, p. 264-272, 2004.

CARVALHO, D. G.; MÍDIO, A. F. Quality of cocaine seized in 1997 in the street-drug market of São Paulo city, Brazil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 39, n. 1, p. 71-75, 2003.

CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. *Cocaína*. São Paulo. 2008. Disponível em: https://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/cocaina.htm. Acesso em 19 mai. 2018.

CHASIN, A. A. da M.; SILVA, E. S. Estimulantes do Sistema Nervoso Central. *Fundamentos de Toxicologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu. Cap. 43, p. 239-249, 2003.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). *Diretrizes Gerais Médicas para Assistência Integral ao Crack*. 2011. Disponível em <https://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/cartilhacrack2.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2018.

COSTA, S. H. N. *Uso de Drogas Psicotrópicas por Policiais Militares de Goiânia e Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil*. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.

CRAUSS, R. M. G.; ABAID, J. L. W. A dependência química e o tratamento de desintoxicação hospitalar na fala dos usuários. *Contextos Clínicos*, v. 5, n. 1, p. 62-72, 2012.

DACKIS, C. A.; KAMPMAN, K. M.; LYNCH, K. G.; PETTINATI, H. M.; O'BRIEN, C. P. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 1, p. 205-211, 2005.

DACKIS, C. A.; KAMPMAN, K. M.; LYNCH, K. G.; PETTINATI, H. M.; O'BRIEN, C. P. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Journal of substance abuse treatment*, v. 43, n. 3, p. 303-312, 2012.

DACKIS, C.; O'BRIEN, C. Glutamatergic agents for cocaine dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1003, p. 328-345, 2003.

DAKWAR, E.; HART, C. L.; LEVIN, F. R.; NUNES, E. V.; FOLTIN, R. W. Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial. *Molecular psychiatry*, v. 22, n. 1, p. 76-81, 2017.

DALLEY, J. W.; EVERITT, B. J. Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Seminars in Cell Developmental Biology*, v. 20, n. 4, p. 403-410, 2009.

DIEHL, A.; CASTRO, L. A.; FARIA, R.; LARANJEIRA, R. Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 2, p. 132-135, 2008.

FERREIRA, P. E. M.; MARTINI, R. K. Cocaína: lendas, história e abuso. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 23, n. 2, p. 96-99, 2001.

GLADWIN, T. E.; FIGNER, B.; CRONE, E. A. M.; WIERS, R. W. Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, v. 1, n. 4, p. 364–376, 2011.

GOLDSTEIN, R. A.; DESLAURIERS, C.; BURDA, A. M. Cocaine: history, social implications, and toxicity—a review. *Seminars in Diagnostic Pathology*, v. 26, n. 1, p. 10-17, 2009.

GONÇALVES, D. L. Efeitos da administração sistêmica aguda de cocaína nos hormônios ACTH, cortisol e prolactina de micos-estrela (*Callithrix penicillata*). Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2007.

GOODMAN, A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochemical Pharmacology*, v. 75, n. 1, p. 266-322, 2008.

HAILE, C. N.; KOSTEN, T. R.; KOSTEN, T. A. Pharmacogenetic Treatments for Drug Addiction: Cocaine, Amphetamine and Methamphetamine. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, v. 35, n. 3, p.161-177, 2009.

HEIDBREder, C. Novel pharmacotherapeutic targets for the management of drug addiction. *European Journal of Pharmacology*, v. 526, n. 1-3, p. 101-112, 2005.

HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 2, n. 10, p. 695–703, 2001.

KALIVAS, P. W.; VOLKOW, N. D. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *The American Journal of Psychiatry*, v. 162, n. 8, p. 1403-1413, 2005.

KAMPMAN, K. M.; DACKIS, C.; PETTINATI, H. M.; LYNCH, K. G.; SPARKMAN, T.; O'BRIEN, C. P. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of acamprosate for the treatment of cocaine dependence. *Addictive behaviors*, v. 36, n. 3, p. 217-221, 2011.

KAMPMAN, K. M.; LYNCH, K. G.; PETTINATI, H. M.; SPRATT, K.; WIERZBICKI, M. R.; DACKIS, C.; O'BRIEN, C. P. A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, v. 1, n. 155, p. 105-110, 2015.

KAPLAN, H.; SADOCK, B.; GREBB, J. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do comportamento e Psiquiatria Clínica*. 9 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007

KARILA, L.; LEROY, C.; DUBOL, M.; TRICHARD, C.; MABONDO, A.; MARILL, C.; DUBOIS, A.; BORDAS, N.; MARTINOT, J. L.; REYNAUD, M.; ARTIGES, E. Dopamine Transporter Correlates and Occupancy by Modafinil in Cocaine-Dependent Patients: A Controlled Study With High-Resolution PET and [11C]-PE2I. *Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 9, p. 2294-2302, 2016.

KOOB, G. F.; KANDEL, D., VOLKOW, N. D. Pathophysiology of addiction. *Psychiatry* 3 ed, v. 1, p. 354–378, 2008.

KOOB, G. F. *Neurobiology of addiction*. 4 ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2008.

KOSTEN, T. R.; DOMINGO, C. B. Can you vaccinate against substance abuse? Expert opinion on biological therapy, v. 13, n. 8, p. 1093-1097, 2013.

LAROWE, S. D.; KALIVAS, P. W.; NICHOLAS, J. S.; RANDALL, P. K.; MARDIKIAN, P. N.; MALCOLM, R. J. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *The American Journal on Addictions*, v. 22, n. 5, p. 443-452, 2013.

LEITE, M. C. *Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento*. 1 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 15-23, 1999.

LICATA, S. C.; PENETAR, D. M.; RAVICHANDRAN, C.; RODOLICO, J.; PALMER, C.; BERKO, J.; GEAGHAN, T.; LOOBY, A.; PETERS, E.; RYAN, E.; RENSHAW, P. F.; LUKAS, S. E. Effects of daily treatment with citicoline: a double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers. *Journal of addiction medicine*, v. 5, n. 1, p. 57-64, 2011.

LING, W.; HILLHOUSE, M. P.; SAXON, A.J.; MOONEY, L. J.; THOMAS, C. M.; ANG, A.; MATTHEWS, A. G.; HASSON, A.; ANNON, J.; SPARENBERG, S.; LIU, D. S.; MCCORMACK, J.; CHURCH, S.; SWAFFORD, W.; DREXLER, K.; SCHUMAN, C.; ROSS, S.; WIEST, K.; KORTHUIS, P. T.; LAWSON, W.; BRIGHAM, G. S.; KNOX, P. C.; DAWES, M.; ROTROSEN, J. Buprenorphine+Naloxone plus Naltrexone for the Treatment of Cocaine Dependence: The Cocaine Use Reduction with Buprenorphine (CURB) Study. *Addiction*, v. 111, n. 8, p. 1416-1427, 2016.

LIZASOAIN, I; MORO, M. A.; LORENZO, P. Cocaína: aspectos farmacológicos. *Adicciones*, v. 14, n. 1, p.57-64, 2002.

MANCINO, M. J.; MCGAUGH, J.; CHOPRA, M. P.; GUISE, J. B.; CARGILE, C.; WILLIAMS, D. K.; THOSTENSON, J.; KOSTEN, T. R.; SANDERS, N.; OLIVETO, A. Clinical efficacy of sertraline alone and augmented with gabapentin in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 34, n. 2, p. 234-239, 2014

MARIANI, J. J.; PAVLICOVA, M.; BISAGA, A.; NUNES, E. V.; BROOKS, D. J.; LEVIN, F. R. Extended Release Mixed Amphetamine Salts and Topiramate for Cocaine Dependence: A Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, v. 72, n. 11, p. 950-956, 2012.

MELLO, N. K.; FIVEL, P. A.; KOHUT, S. J.; BERGMAN, J. Effects of Chronic Buspirone Treatment on Cocaine Self-Administration. *Neuropsychopharmacology*, v. 38, n. 3, p. 455-467, 2013.

MINZENBERG, M. J.; CARTER, C. S. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*, v. 33, n. 7, p. 1477-1502, 2008.

MONTOYA, I. D.; GORELICK, D. A.; PRESTON, K. L.; SCHROEDER, J. R.; UMBRICH, A.; CHESKIN, L. J.; LANGE, W. R.; CONTOREGGI, C.; JOHNSON, R. E.; FUDALA, P. J. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clinical pharmacology and therapeutics*, v. 75, n. 1, p. 34-48, 2004

MOONEY, M. E.; HERIN, D. V.; SPECKER, S.; BABB, D.; LEVIN, F. R.; GRABOWSKI, J. Pilot Study of the Effects of Lisdexamfetamine on Cocaine Use: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Drug and alcohol dependence*, v. 1, n. 153, p. 94-103, 2015.

MORAN, L. M.; PHILLIPS, K. A.; KOWALCZYK, W. J.; GHITZA, U. E.; AGAGE, D. A.; EPSTEIN, D. H.; PRESTON, K. L. Aripiprazole for cocaine abstinence: a randomized-controlled trial with ecological momentary assessment. *Behav Pharmacol.*, v. 28, n. 1, p. 63-73, 2017.

NASSIF, A. C. N.; BETTEGA, S. G.; LUNEDO, S.; MAESTRI, J. E.; GORTZ, F. Repercussões otorrinolaringológicas do abuso de cocaína e/ou crack em dependentes de drogas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 45, n. 3, p.237-241, 1999.

NIDA. Cocaine. National Institute on Drug Abuse. 2016. Disponível em: <<https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine>>. Acesso em 19 abr. 2018.

NIELSEN, D. A.; HARDING, M. J.; HAMON, S. C.; HUANG, W.; KOSTEN, T. R. Modifying the role of serotonergic 5-HTTLPR and TPH2 variants on disulfiram treatment of cocaine addiction: a preliminary study. *Genes, brain and behavior*, v. 11, n. 8, p. 1001-1008, 2012.

OLIVETO, A.; POLING, J.; MANCINO, M. J.; FELDMAN, Z.; CUBELLS, J. F.; PRUZINSKY, R.; GONSAI, K.; CARGILE, C.; SOFUOGLU, M.; CHOPRA, M. P.; GONZALEZ-HADDAD, G.; CARROLL, K. M.; KOSTEN, T. R. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadone-stabilized patients. *Drug and Alcohol dependence*, v. 15, n. 113, p. 184-191, 2011.

OLIVETO, A.; POLING, J.; MANCINO, M. J.; WILLIAMS, D. K.; THOSTENSON, J.; PRUZINSKY, R.; GONSAI, K.; SOFUOGLU, M.; GONZALEZ, G.; TRIPATHI, S.; KOSTEN, T. R. Sertraline delays relapse in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *Addiction*, v. 107, n. 1, p. 131-141, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). CID 10: Classificação estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (Vol. 1). São Paulo, SP: Edusp, 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

PENBERTHY, J. K.; AIT-DAOUD, N.; VAUGHAN, M.; FANNING, T. Review of treatment for cocaine dependence. *Current Drug Abuse Reviews*, v. 3, n. 1, p. 49-62, 2010.

PETTINATI, H. M.; KAMPMAN, K. M.; LYNCH, K. G.; XIE, H.; DACKIS, C.; RABINOWITZ, A. R.; O'BRIEN, C. P. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addictive behaviors*, v. 33, n. 5, p. 651-667, 2008.

PLEBANI, J. G.; LYNCH, K. G.; YU, Q.; PETTINATI, H. M.; O'BRIEN, C. P.; KAMPMAN, K. M. Results of an initial clinical trial of varenicline for the treatment of cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence*, 1, n. 121, p. 163-166, 2012.

PULCHERIO, G.; STOLF, A. R.; PETTENON, M.; FENSTERSEIFER, D. P.; KESSLER, F. Crack – da pedra ao tratamento. *Revista da Amrigrs*, v. 54, n. 3, p.337-343, 2010.

RABY, W. N.; RUBIN, E. A.; GARAWI, F.; CHENG, W.; MASON, E.; SANFILIPPO, L.; LORD, S.; BISAGA, A.; AHARONOVICH, E.; LEVIN, F.; MCDOWELL, D.; NUNES, E. V. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of depressed cocaine-dependent patients. *The American Journal on Addictions*, v. 23, n. 1, p. 68-75, 2014.

REID, M. S.; MICKALIAN, J. D.; DELUCCHI, K. L.; BERGER, S. P. A nicotine antagonist, mecamylamine, reduces cue-induced cocaine craving in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, v. 20, n. 3, p. 297-307, 1999.

RESTREPO, C. S.; CARRILLO, J. A.; MARTÍNEZ, S.; OJEDA, P.; RIVERA, A. L.; HATTA, A. Pulmonary Complications from Cocaine and Cocaine-based Substances: Imaging Manifestations. *Radiographics*, v. 27, n. 4, p. 941-956, 2006.

RIEZZO, I.; FIORE, C.; DE CARLO, D.; PASCALE, N.; NERI, M.; TURILLAZZI, E.; FINESCHI, V. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Current Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 33, p. 5624-5646, 2012.

ROSS, S.; PESELOW, E. The Neurobiology of Addictive Disorders. *Clinical Neuropharmacology*, v. 32, n. 5, p. 269-276, 2009.

SCHMITT, K. C.; REITH, M. E. The atypical stimulant and nootropic modafinil interacts with the dopamine transporter in a different manner than classical cocaine-like inhibitors. *PLoS ONE*, v. 6, n. 10, 2011.

SCHMITZ, J. M.; MOONEY, M. E.; MOELLER, F. G.; STOTTS, A. L.; GREEN, C.; GRABOWSKI, J. Levodopa pharmacotherapy for cocaine dependence: choosing the optimal behavioral therapy platform. *Drug and Alcohol dependence*, v. 1, n. 94, p. 142-150, 2008.

SCHULTZ, W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Reviews of Neuroscience*, v. 30, p. 259–288, 2007.

SHELTON, K. L.; HENDRICK, E. S.; BEARDSLEY, P. M. Efficacy of buspirone for attenuating cocaine and methamphetamine reinstatement in rats. *Drug and alcohol dependence*, v. 129, n. 3, p. 210-216, 2013.

SHORTER, D.; DOMINGO, C. B.; KOSTEN, T. R. Emerging drugs for the treatment of cocaine use disorder: a review of neurobiological targets and pharmacotherapy. *Expert opinion on Emerging Drugs*, v. 20, n. 1, p. 15-29, 2015.

SOFUOGLU, M.; POLING, J.; BABUSCIO, T.; GONSAI, K.; SEVERINO, K.; NICH, C.; CARROLL, K. M. Carvedilol does not reduce cocaine use in methadone-maintained cocaine users. *Journal of Substance Abuse Treatment*, v. 73, n. 1, p. 63-69, 2017.

SPRONK, D. B.; VAN WEL, J. H. P.; RAMAEKERS, J. G.; VERKES, R. J. Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 37, n. 8, p.1838-1859, 2013.

TREADWELL, S. D.; ROBINSON, T. G. Cocaine use and stroke. *Postgraduate Medical Journal*, v. 83, n. 980, p.389-394, 2007.

UMBRICHT, A.; DEFULIO, A.; WINSTANLEY, E. L.; TOMPKINS, D. A.; PEIRCE, J.; MINTZER, M. Z.; STRAIN, E. C.; BIGELOW, G. E. Topiramate for cocaine dependence during methadone maintenance treatment: a randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence*, v. 1, n. 140, p. 92-100, 2014.

VIANA, N. Oxi: a nova droga na fronteira amazônica [internet]. The Narco News Bolletín, 2005. Disponível em: <<http://www.narconews.com/Issue37/artigo1288.html>>. Acesso em: 17 mai. 2018.

VOLKOW, N. D.; FOWLER, J. S.; LOGAN, J.; ALEXOFF, D.; ZHU, W.; TELANG, F.; WANG, G. J.; JAYNE, M.; HOOKER, J. M.; WONG, C.; HUBBARD, B.; CARTER, P.; WARNER, D.; KING, P.; SHEA, C.; XU, Y.; MUENCH, L.; APELSKOG-TORRES, K. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. JAMA, v. 18, n. 301, p. 1148-1154, 2009

WALSH, S. L.; MIDDLETON, L. S.; WONG, C. J.; NUZZO, P. A.; CAMPBELL, C. L.; RUSH, C. R.; LOFWALL, M. R. Atomoxetine does not alter cocaine use in cocaine dependent individuals: double blind randomized trial. Drug and alcohol dependence, v. 1, n. 130, p. 150-157, 2013.

WEISS, R. D.; MIRIN, S. M.; BARTEL, R. L. Cocaine. 2 ed. Washington: American Psychiatric Press, 1994.

WINHUSEN, T. M.; KROPP, F.; LINDBLAD, R.; DOUAIHY, A.; HAYNES, L.; HODGKINS, C.; CHARTIER, K.; KAMPMAN, K. M.; SHARMA, G.; LEWIS, D. F.; VANVELDHUSEN, P.; THEOBALD, J.; MAY, J.; BRIGHAM, G. S. A multi-site, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial to evaluate the efficacy of buspirone as a relapse-prevention treatment for cocaine dependence. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 75, n. 7, p. 757-764, 2014.

WINHUSEN, T.; SOMOZA, E.; CIRAULO, D. A.; HARRER, J. M.; GOLDSMITH, R. J.; GRABOWSKI, J.; COLEMAN, F. S.; MINDRUM, G.; KAHN, R.; OSMAN, S.; MEZINSKIS, J.; LI, S. H.; LEWIS, D.; HORN, P.; MONTGOMERY, M. A.; ELKASHEF, A. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol dependence*, v. 1, n. 91, p. 141-148, 2007.

WINSTANLEY, E. L.; BIGELOW, G. E.; SILVERMAN, K.; JOHNSON, R. E.; STRAIN, E. C. A randomized controlled trial of fluoxetine in the treatment of cocaine dependence among methadone-maintained patients. *Journal of substance abuse treatment*, v. 40, n. 3, p. 255-264, 2011.

WISOR, J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions. *Frontiers in neurology*, v. 7, n. 4, p. 139, 2013.

YONAMINE, M. Derivação de Benzoilecgonina urinária com Diazometano para a verificação da exposição à Cocaína por Técnicas Cromatográficas. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

ZULLINO, D. F.; KHAZAAL, Y.; HÄTTENSCHWILER, J.; BORGEAT, F.; BESSON, J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs of today* (Barcelona), v. 40, n. 7, p. 603-619, 2004.