

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO USO DA COCAÍNA

Alessandra Diehl Reis e Ronaldo Laranjeira

### 1. INTRODUÇÃO

Até meados da década de 70 o tratamento da dependência de cocaína tinha um enfoque exclusivamente em métodos não - farmacológicos, quando então pesquisadores mostraram que o abuso crônico de cocaína levava a adaptações neurofisiológicas.<sup>1</sup>

Sabe-se que o uso de cocaína causa um aumento inicial na neurotransmissão de dopamina e serotonina, os quais são largamente responsáveis pelos efeitos prazerosos e reforçadores da droga. A desregulação destes neurotransmissores durante a síndrome de abstinência tem um importante papel no desenvolvimento da “fissura” ou *craving*.<sup>2,3,4</sup>

Assim sendo, o envolvimento da neurotransmissão da dopamina no sistema de recompensa cerebral da cocaína incentivou a realização de vários ensaios clínicos nas últimas décadas com agonistas e antagonistas dopaminérgicos.<sup>2,3,4,5</sup>

Outras intervenções farmacológicas que afetam a neurotransmissão glutamatérgica têm sido potenciais candidatos para investigações, devido ao envolvimento do glutamato em regiões cerebrais de recompensa e evidência da desregulação glutamatérgica induzida pelo uso de cocaína.<sup>6</sup> Dados recentes sugerem que o transportador de cystine-glutamato seria um alvo para medicamentos que poderiam prevenir a recaída de cocaína.<sup>7</sup>

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro e vem sendo analisado como um alvo em potencial no tratamento para dependência de cocaína. Estudos pré - clínicos demonstraram que neurônios GABAérgicos modulam o sistema dopaminérgico e os efeitos recompensadores da cocaína. Além disso, a exposição crônica à cocaína pode afetar o funcionamento do sistema GABA. Indivíduos dependentes de cocaína podem ter aumento de receptores GABA-A. Estas mudanças nas respostas do GABA

podem estar associadas à diminuição dos níveis de GABA no cérebro em adictos à cocaína. Ambos receptores, GABA-A e GABA-B são também possíveis alvos para o tratamento medicamentoso da dependência de cocaína.<sup>4</sup>

Dado a magnitude e complexidade da Síndrome de Dependência de Cocaína; vários agentes farmacológicos têm sido intensamente investigados para este transtorno a fim de melhorar as respostas ao tratamento principalmente através da diminuição da “fissura”, obtenção da abstinência e assim possibilitar um maior envolvimento dos pacientes ao programa terapêutico proposto.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Apesar de muitos ensaios clínicos que mostram algum benefício para tratar este fenômeno, as medicações anti-craving não são ainda bem conhecidas e compreendidas pelos clínicos. A dependência ou a adição é uma condição heterogênea, com certa variabilidade em reatividade para a droga de abuso assim como para os medicamentos disponíveis para tratá-la.<sup>2,3</sup>

O crescente interesse por intervenções farmacológicas que visem tratar usuários de cocaína tem gerado um número cada vez maior de publicações científicas. O que é extremamente desejável. Por outro lado, isto dificulta aos clínicos em geral obter respostas de muitas perguntas clínicas relevantes de seu cotidiano no tratamento farmacológico de usuários de cocaína. Assim sendo, surge uma questão importante aos clínicos que precisam de estratégias de busca eficientes para identificar pesquisas clínicas seguras.<sup>8</sup>

Portanto, o principal objetivo deste capítulo é sumarizar as principais intervenções farmacológicas presentes na literatura científica sobre a Síndrome de Dependência de Cocaína; de tal forma que o leitor possa atualizar-se e assim tentar basear suas decisões clínicas nas melhores evidências científicas disponíveis.

## 2. ANTICONVULSIVANTES

Os anticonvulsivantes possuem a vantagem em relação a outras intervenções farmacológicas no tratamento das dependências químicas, em decorrência da ausência de potencial de abuso, ação anti-kindling e indicação clínica no manejo de comorbidades psiquiátricas, especialmente os transtornos do humor. Alguns autores apóiam o uso da carbamazepina, valproato de sódio, lamotrigina e gabapentina como opções terapêuticas no tratamento da abstinência de cocaína.<sup>9</sup>

### 2.1. Carbamazepina

A carbamazepina (Tegretol®), uma droga largamente utilizada para tratar alguns problemas neurológicos e psiquiátricos, tem sido algumas vezes também usada para dependência de cocaína.

Uma revisão sistemática com a carbamazepina (CBZ) realizada por Lima Reisser e col em 2002<sup>10</sup> incluiu 5 estudos com N= 455 participantes (Campbell et al. 1994, Montoya et al. 1994, Kranzler et al. 1995, Cornish et al. 1995, Halikas et al. 1997) e não mostrou que tal agente farmacológico ajude a reduzir a dependência de cocaína.

Entre os principais resultados destes estudos citam-se: (1) os Scores na Spielberg State Anxiety Inventory ligeiramente favoreceram a CBZ, mas não de forma significativamente estatística. (2) Os abandonos ao tratamento foram altos em ambos os grupos; com menor taxa de abandono acontecendo no grupo da CBZ (RR 0.87 95%CI 0.71-1.06) e mais de 70% no grupo placebo. (3) O número de participantes que apresentaram pelo menos um efeito colateral foi mais alto no grupo da CBZ (RR 4.33 95% CI 1.45-12.91). (4) Não houve significante interrupção do uso de cocaína e, portanto, não há nenhuma evidência

que suporte o uso clínico da CBZ no tratamento da dependência de cocaína.<sup>10</sup> Esta revisão recebeu sua última atualização em dezembro de 2003.

## **2.2. Topiramato**

Nos últimos anos, o topiramato (Topamax®) medicação inicialmente avaliada no tratamento de alguns tipos de epilepsias, tais como as crises parciais e Síndrome de Lennox Gastaut,<sup>11</sup> tem se mostrado uma possibilidade de intervenção farmacológica também no tratamento das dependências químicas, apesar de poucos ensaios clínicos controlados.

O TPM é uma intervenção farmacológica promissora no tratamento da dependência de cocaína, em virtude do envolvimento dos sistemas gabaérgicos e glutamatérgicos na modulação do sistema de recompensa cerebral. O TPM exerceria a sua ação anti-craving ao promover aumento da neurotransmissão gabaérgica e inibição da atividade dos receptores AMPA/kainato.<sup>3,4</sup>

Kampman et al (2004) em ensaio clínico piloto, duplo cego, placebo controlado, avaliaram N= 40 dependentes de cocaína durante 13 semanas de tratamento com topiramato 200mg/dia (TPM) e observaram que a partir da terceira semana de tratamento escalonado os pacientes do grupo intervenção mantiveram-se mais abstinentes que o grupo placebo.<sup>12</sup>

Recentemente Bobes et al (2004) em estudo observacional, prospectivo de seis meses de duração, multicêntrico, avaliaram usuários de heroína, álcool e cocaína em programas de reabilitação. Eles observaram que o TPM pôde na prática clínica ser bem tolerado; efetivo quanto ao uso de drogas e desempenhou melhores desfechos quando comparados a ensaios clínicos prévios realizados com a mesma medicação. Neste estudo,

**Comentário [U1]:** Os estudos com a carbamazepina mostram altas taxas de abandono, muitos efeitos adversos sendo que esta medicação não parece ser efetiva em reduzir a dependência de cocaína.

houve redução de 94,1% (n= 64) de exames de urina positivos no início do tratamento para 39,6%(n= 19) ao final de seis meses; apenas 28% de relatos de efeitos colaterais não graves e 33,3% de recaída.<sup>13</sup>

Os efeitos colaterais mais frequentemente citados com o TPM são: sonolência, parestesia e dificuldade de concentração. Alguns autores sugerem que nestes casos o escalonamento da dose de forma mais lentamente minimiza as queixas.<sup>12,13</sup>

### **2.3. Gabapentina e Lamotrigina**

A gabapentina (Neurotontin®) tem sido hipotetizada em reduzir o uso de cocaína por restabelecer a via inibitória GABAérgica com projeções em neurônios dopaminérgicos do núcleo accumbens.<sup>14</sup>

Raby et al (2004) avaliaram N= 9 pacientes que preenchiam critérios para síndrome de dependência de cocaína segundo a DSM IV provenientes de uma clínica psiquiátrica comunitária durante 24 semanas em estudo aberto em uso de gabapentina (800- 2400 mg/dia). Com a gabapentina, a média do número de amostras de urina positivas diminuiu de 53.11+/- 13.23 para 35.22+/-14.84 (t= 3.58,N= 9,p< 0,1). O número de semanas de abstinência de cocaína aumentou de 2.1 +/- 1.5 para 8.0 +/- 5.5 (t= 3.21, N= 9, p< 0.1). Apesar do número reduzido de sujeitos incluídos e não se tratar de um ensaio controlado, os autores sugerem que a gabapentina pode ser uma medicação efetiva no tratamento da dependência de cocaína.<sup>14</sup>

A gabapentina na dose de 1800 mg/ dia também foi avaliada em outro estudo juntamente com a lamotrigina (Lamictal® ou Lamitor®) 150 mg/dia e a reserpina (0,5 mg/dia). Este estudo realizado por Berger et al (2005) avaliou tais medicações para um

**Comentário [U2]:** O topiramato parece ser uma promessa de intervenção terapêutica na redução do craving, no entanto mais estudos são necessários a fim de comprovar estes achados.

grupo de 60 pacientes com diagnóstico de dependência de cocaína segundo o DSM IV durante 10 semanas de tratamento em regime ambulatorial. Apenas 50 pacientes concluíram o estudo e pode-se observar que houve melhoras nas avaliações nos três grupos estudados, assim como na tolerabilidade de tais medicações. No entanto, os resultados de negatificação de exames de urina foram significativamente melhores no grupo que utilizou a reserpina ( $P < 0.05$ ) e nenhum resultado significativo nos outros dois grupos.<sup>15</sup>

#### **2.4-Divalproex e Divalproato**

Poucos estudos ainda analisaram estas medicações para a dependência de cocaína, sendo que os resultados ainda são modestos para sustentar a sua efetividade. Myrick et al. 2001 em estudo aberto com 17 pacientes mostrou que o divalproex foi bem tolerado e pode ser uma medicação para futuros estudos controlados<sup>16</sup> Já o estudo piloto de Reid et al. 2005 realizado com 68 pacientes usuários de cocaína não suporta a efetividade da olanzapina, valproato ou a combinação da coenzima Q10/L-carnitina para o tratamento da dependência de cocaína.<sup>17</sup>

**Comentário [U3]:** Não há evidência científica suficiente que suporte o uso da gabapentina na dependência de cocaína. Os estudos não foram controlados com placebo, as amostras foram pequenas e os resultados não a favorecem.

### **3. ANTIDEPRESSIVOS**

#### **3.1. Antidepressivos Tricíclicos**

A desipramina; um antidepressivo tricíclico com propriedades noradrenérgicas (não disponível no mercado brasileiro) parece ser entre os antidepressivos o mais amplamente avaliado para usuários de cocaína. Na literatura, encontramos muitos ensaios clínicos randomizados, placebo controlados os quais sofreram uma revisão sistemática por Lima et al em 2002 através das revisões Cochrane Library.<sup>5,18</sup>

Nesta revisão, foram incluídos 18 estudos (N= 1177 participantes), sendo que 14 estudos avaliaram a desipramina, 2 estudos com a fluoxetina; apenas 1 estudo com a imipramina e 1 ensaio clínico avaliando a bupropiona. A amostra de urina positiva para metabólitos de cocaína foi o principal desfecho de eficácia, sem obtenção de resultados significantes independentemente do tipo de antidepressivo utilizado. Taxas semelhantes de permanência em tratamento foram encontradas para ambos os grupos de desipramina ou placebo.

Comparada a outras drogas, a desipramina mostrou melhor performance; indicando apenas uma tendência não significativa com presença de heterogeneidade como revelada pelo teste de chi-quadrado (8.6, df= 3; p= 0.04).<sup>18</sup>

A imipramina (Tofranil®) mostrou-se melhor que o placebo em termos de resposta clínica de acordo com o auto-relato dos pacientes no mesmo estudo.

Os autores concluem que não foi constatado que os antidepressivos reduzem a dependência de cocaína, embora isto possa estar relacionado ao fato das pessoas deixarem de usar os antidepressivos geralmente muito precocemente.<sup>18</sup>

Em outro estudo mais recente não incluído na revisão sistemática citada, a desipramina mostrou-se ser uma medicação efetiva no tratamento de pacientes dependentes de cocaína em vigência de transtorno depressivo associado. McDowell et al (2005) avaliaram N= 111 pacientes dependentes de cocaína que também preenchiam critérios diagnósticos para depressão maior ou distímia segundo entrevistas do SCID em ensaio clínico placebo controlado, randomizado durante 12 semanas de tratamento com doses de desipramina até 300 mg/ dia. A melhora do humor foi associada com melhoras no abuso de cocaína, no

entanto, não se observou claramente um efeito direto do medicamento como desfecho nas taxas de redução do uso de cocaína, as quais formam baixas.<sup>19</sup>

### **3.2. Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)**

A fluoxetina (Prozac®, Daforim®, Eufor®, Verotina®, Fluxene®) foi avaliada em dois estudos incluídos na revisão sistemática de Lima et al (2002)<sup>4</sup>. O primeiro deles realizado por Covi et al (1993), avaliou N= 45 pacientes em estudo duplo cego, placebo controlado, durante 12 semanas de observação utilizando três dosagens diferentes de fluoxetina: 20 mg /dia (n= 10), 40 mg/ dia (n= 11) e 60 mg/ dia (n= 10) e placebo ativo - difenidramina (n= 14). A negatificação em exames de urina para metabólitos de cocaína não favoreceu a droga ativa. O segundo estudo, realizado por Batki et al. (1996) avaliou uma amostra de N= 32 sujeitos que utilizaram a fluoxetina 40 mg/dia (n= 16) ou o placebo (n= 16). Os resultados deste último favorecem a droga ativa em menores taxas de abandono ao tratamento.<sup>4</sup>

A paroxetina (Aropax®, Pondera®, Cebrilim®) 20 mg/dia (Ciraulo et al. 2005) e a sertralina (Zoloft®, Serenata®) 100 mg/ dia (Winhusen et al 2005)<sup>21</sup> foram avaliadas em ensaios clínicos distintos os quais utilizaram outras drogas de classes diferentes como comparação, sendo que em nenhum dos dois estudos estas drogas são favorecidas.<sup>20, 21</sup>

### **3.3. Inibidores seletivos de recaptação de noradrenalina (IRNA)**

A reboxetina (Prolift®) é um antidepressivo com propriedades de inibir seletivamente a recaptação de noradrenalina o qual foi avaliado em ensaio clínico aberto com N= 26

**Comentário [U4]:** Entre os antidepressivos tricíclicos a desipramina foi a medicação mais estudada até então mostrando apenas uma tendência a melhores desfechos. Parece que se há sintomas depressivos associados à dependência de cocaína, a melhora do humor pode estar associada a diminuição do uso da droga.

**Comentário [U5]:** Entre os ISRS a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina foram as medicações que já receberam alguma avaliação para a dependência de cocaína. Os ISRS são melhores tolerados pelo perfil de efeitos colaterais; sem, contudo, haver uma relação direta com diminuição do uso de cocaína.

pacientes dependentes de cocaína, durante 12 semanas de tratamento na dose de 8 mg/ dia por Szerman et al (2005). Ao final do estudo, 20 pacientes concluíram as avaliações, sendo que 10 pacientes permaneceram abstinentes e os outros 10 pacientes usaram cocaína em algum momento do estudo. Os efeitos aversivos relatos pelos pacientes durante o estudo podem estar relacionados ao medicamento. Os autores acreditam que se as tendências sugeridas por este estudo venha a se mostrar presentes em ensaios clínicos maiores, confirmar - se - ia assim o papel da função noradrenérgica no tratamento de dependência de cocaína.<sup>22</sup>

### 3.4. **Antidepressivos de dupla Ação**

Alguns antidepressivos de “dupla ação” assim chamados por apresentarem propriedades como bloqueio tanto de serotonina como de norepinefrina e antagonismo específico de receptores 5HT2A como o nefazodone (NFZ), por exemplo, são drogas que têm recebido interesse para o tratamento de usuários de cocaína, principalmente com comorbidade com depressão.

#### 3.4.1- **Nefazodone**

Ciraulo et al.(2005) avaliaram N= 69 pacientes que preenchiam critérios para dependência de cocaína e possuíam mais de 12 pontos na Hamilton Depression Scale em ensaio clínico duplo cego placebo controlado, avaliando o nefazodone 200 mg/dia e o placebo em 8 semanas de tratamento. Apesar de algumas limitações metodológicas levantadas pelos autores, os mesmos sugerem que neste estudo o uso do NFZ pode reduzir o craving depois de administrado por várias semanas.<sup>23</sup>

**Comentário [U6]:** A reboxetina foi avaliada em apenas um ensaio clínico até então, onde os autores sugerem um possível 'efeito aversivo' e consequente diminuição do uso de cocaína. Embora os resultados deste estudo sejam favoráveis, é necessária cautela, carecendo estudos controlados e com amostras maiores.

Um estudo nacional, recentemente publicado por Passos et al (2005), avaliou o nefazodone (Serzone®) através de ensaio clínico duplo cego, placebo controlado, realizado durante 10 semanas de tratamento com N= 210 pacientes ambulatoriais dependentes de cocaína inalada. Os pacientes foram randomizados para os grupo nefazodone 300 mg/dia (N) ou placebo (P). Entre os resultados observou-se que a abstinência por 3 semanas ou mais foi alcançada por 49,5% (N) e 45,7%(P), ( $p = 0,58$ ). Os efeitos adversos foram mais relatados para o grupo (N) em 45,8% contra 29,5% (P), ( $p = -,001$ ). Os achados deste estudo não suportam o uso do nefazodone como uma intervenção medicamentosa para a dependência de cocaína.<sup>24</sup>

### 3.4.2 Bupropiona

A bupropiona (Wellbutrim®) é um antidepressivo que atua nos sistemas noradrenérgicos e dopaminérgicos, sem nenhuma ação sobre o sistema serotoninérgico, tendo efeitos sobre os sistemas de busca de novidade, gratificação ou prazer, em contrate com os IRSS que possuem efeitos mais notáveis sobre os comportamentos de inibição mediados pela rafe.

Margolin (1995) em estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado, comparou a Bupropiona SR (n= 74) 300 mg/dia com placebo (n= 75) em uma amostra de N= 149 usuários de cocaína durante 12 semanas de tratamento, onde cerca de 50% dos pacientes também preenchiam critérios para transtorno de personalidade anti-social.<sup>25</sup> Os resultados não mostraram melhoras significativas em nenhum dos grupos estudados. Os autores sugerem que os pacientes com sintomas depressivos associados

**Comentário [U7]:** Os resultados dos estudos com o nefazodone são distintos, sendo que esta medicação não parece ser efetiva até então para a dependência de cocaína.

tiveram melhores desfechos, merecendo em futuros estudos a busca por pacientes alvos para este tipo de intervenção.<sup>24</sup>

Poling et al (2006) avaliou uma amostra de 106 pacientes dependentes de opióide e abusadores de cocaína que receberam quatro tipos de intervenções diferentes (1. Terapia de manejo contingente + Placebo; 2. Terapia de manejo contingente + Bupropiona 300 mg/dia; 3 Voucher + placebo ; Voucher + bupropiona 300 mg/dia) durante 25 semanas em um programa de manutenção de metadona de 60 a 120 mg/dia. Os resultados sugerem que a combinação de terapia de manejo contingente com bupropiona para o tratamento da dependência de cocaína pode ter desfechos significativamente melhorados quando somente do uso da bupropiona isolada.<sup>25</sup>

### **3.4.3.-MIRTAZAPINA**

A Mirtazapina (Remeron®) é um antidepressivo classificado como NASSA por sua ação serotoninérgica e noradrenérgica específica, bem como entre outros tem bloqueio de receptores histamínicos, daí a sedação e o ganho de peso relacionados ao uso desta medicação.

A Mirtazapina (MTZ) na dose de 60 mg/dia como dose única foi avaliada em ensaio clínico aberto com N= 31 pacientes em programa de manutenção com metadona (155 mg/dia) de 21 meses, com o objetivo especial de avaliar redução do uso de benzodiazepínicos nesta população e como objetivo secundário reduzir o uso de cocaína em usuários dependentes desta droga. Observou-se que a MTZ foi uma medicação bem tolerada e alguns de seus efeitos adversos, tais como a como sonolência, foi um parafeito desejado ou “bem vindo” para este perfil de pacientes. Não houve interações

**Comentário [U8]:** Não há evidência científica que comprove eficácia da bupropiona para a dependência de cocaína. Como em outros estudos, a associação com uma intervenção psicossocial mostra melhores desfechos.

medicamentosas com a droga de abuso. Observou-se que 20 pacientes (80%) mostraram bons resultados em reduzir o uso de BZP e 23% dos pacientes conseguiram parar de usar a cocaína.<sup>27</sup>

### 3.4.4 – VENLAFAXINA

A venlafaxina (Efexor XR® ou Venlift OD®) é outro antidepressivo de ação dupla, tendo bloqueio de recaptção tanto em serotonina quanto em noradrenalina o qual também foi avaliado em usuários de cocaína em ensaio clínico, placebo controlado realizado por Ciraulo et al 2005. Neste estudo a venlafaxina na dose de 150 mg/dia não se mostrou melhor que o placebo na negatificação de exames de urina positivo para a cocaína.<sup>20</sup>

## 4. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Em revisão sistemática realizada por Soares et al (2003) sobre a eficácia e aceitabilidade dos agonistas dopaminérgicos para a dependência de cocaína foram incluídos 17 estudos, com N= 1224 participantes randomizados. As drogas avaliadas foram: a amantadina (Mantidan®), a bromocriptina (Parlodel®, Bagren®), e o pergolide. Os principais desfechos avaliados foram as amostras de urina positiva para metabólitos da cocaína como uma medida de eficácia e a retenção ao tratamento como uma medida de aceitabilidade. Não houve nenhuma diferença significativa entre as intervenções nas quais os participantes tinham a dependência de cocaína como diagnóstico único, bem como naqueles em que apresentaram um diagnóstico adicional de dependência de opióide ou estavam em tratamento de manutenção com metadona.<sup>28</sup> Esta revisão foi atualizada em dezembro de 2002.

**Comentário [U9]:** Não foi constatado que os antidepressivos reduzem a dependência de cocaína, embora isto possa estar relacionado ao fato das pessoas deixarem de usar os antidepressivos geralmente muito precocemente.

Sofuoglu & Kosten 2006, relatam que a amantadina da dose de 100mg duas ou três vezes ao dia foi mais efetiva que o placebo em reduzir o uso de cocaína entre os usuários que possuíam sintomas de abstinência de cocaína mais severos no início do tratamento. Os autores alertam que tal achado necessita ser testado em ensaios clínicos prospectivos.<sup>4</sup>

O pergolide (Permax®, Celance®) (0,05 - 0,2 mg/dia) foi avaliado em 42 homens em um estudo nacional realizado por Focchi et al (2005) em ensaio clínico simples cego placebo controlado durante 4 semanas de seguimento. Nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos estudados no que concerne a sintomas depressivos, craving pela cocaína, efeitos colaterais, negatização em testes de urina e retenção ao tratamento.<sup>29</sup>

**Comentário [U10]:** Não há evidência clínica que suporte o uso de antagonistas dopaminérgicos para a dependência de cocaína

## 5. LÍTIO

O carbonato de lítio (Carbolitium®) um regulador do humor, largamente utilizado na doença afetiva bipolar, foi avaliado na dose de 600 mg/dia em estudo realizado por Gawin et al 1989 em estudo duplo cego placebo controlado com 100 pacientes dependentes de cocaína. Neste estudo, os autores não utilizaram a intenção de tratar (ITT) para análise dos resultados e não descrevem as taxas de abandono antes do final do protocolo do estudo, apesar dos resultados favorecerem a droga ativa.<sup>5</sup>

**Comentário [U11]:** Não há evidência científica que suporte o uso do lítio na dependência de cocaína

## 6. ANTIPSICÓTICOS

A risperidona (Risperdal®) um antipsicótico atípico com propriedades de bloqueio de receptores serotoninérgicos (5HT<sub>2</sub>) e receptores dopaminérgicos do tipo D<sub>2</sub> em menor grau que o haloperidol e também bloqueio de D<sub>4</sub>, D<sub>1</sub> > D<sub>3</sub> foi avaliada em alguns ensaios clínicos para tratar usuários de cocaína não esquizofrênicos objetivando redução de craving.

Estudos de Smelson et al 2004 e de Grabowski et al 2000 não mostraram respostas satisfatórias que reforcem o uso da risperidona para este fim.<sup>30,31</sup>

A olanzapina (Zyprexa®) foi avaliada em poucos estudos para usuários de cocaína e o que se observou nos ensaios clínicos conduzidos por Reid et al 2005 e Kampman et al 2003 é que não há evidência que suporte o uso deste antipsicótico nesta população sendo que o último estudo revela que o uso da olanzapina pode até mesmo piorar os desfechos do tratamento dos usuários.<sup>17,32</sup>

## 6. AGENTES GABAÉRGICOS

Agonistas do ácido Gama-aminobutírico (GABA) podem atenuar os efeitos comportamentais da cocaína e podem ser uma farmacoterapia efetiva para abuso e dependência de cocaína.

Alguns agentes gabaérgicos já foram estudados para esta finalidade. Entre estes estão o Baclofen (agonista GABA-B), a Tiagabina (inibe o transportador GABA tipo I- GAT I) e o Vigabatrim (Sabril®).

A eficácia do Baclofen (Liofen ®) 60 mg/dia como farmacoterapia para usuários de cocaína foi avaliada em N= 70 pacientes dependentes de cocaína em ensaio clínico randomizado, duplo cego placebo controlado durante 16 semanas de tratamento. Embora o baclofen tenha sido superior, mas não estatisticamente significativo ao placebo, sua utilidade permanece a ser determinada.<sup>4</sup>

O Baclofen (utilizado como medicação antispasticidade) e o Vigabatrim parecem ter sido mais efetivos para aqueles usuários crônicos de cocaína.<sup>4,33</sup>

**Comentário [U12]:** A classe dos antipsicóticos foi ainda pouco estudada para a dependência de cocaína. Os poucos estudos existentes não favorecem esta classe medicamentosa para usuários de cocaína não esquizofrênicos.

A Tiagabina (Gabitril®) utilizada como um anticonvulsivante aparece em dois estudos com resultados promissores. Em um estudo realizado com N= 45 pacientes dependentes de cocaína em programa de manutenção de metadona a tiagabina dose dependente utilizada na dose de 12 ou 24 mg/dia mostrou atenuar o uso de cocaína através de exames de urina negativos para a droga ao longo de 10 semanas de estudo. Em outro estudo com N= 67 pacientes dependentes de cocaína, a tiagabina na dose de 20 mg/dia quando comparada com a sertralina e o donepezil mostrou uma tendência em reduzir o uso de cocaína mais que os outros grupos estudados (  $p = 0,1$ ).<sup>4</sup>

**Comentário [U13]:** Entre os agentes gabaérgicos a tiagabina é o medicamento que parece mais promissor e necessita ter seus achados replicados em mais estudos.

## 7. ANTAGONISTAS OPIÓIDES

O naltrexone (Revia®) é um antagonista opióide utilizado inicialmente na síndrome de dependência ao álcool como uma medicação anti craving. Atualmente, vem sendo avaliado para outras indicações terapêuticas (EX: jogo patológico, bulimia nervosa, ect), assim como para usuários de cocaína.

Os estudos com o naltrexone em usuários de cocaína apresentam resultados contraditórios. Um estudo piloto que utilizou 150 mg ao dia de naltrexone reduziu o uso de álcool em população dependente de cocaína. Já outro estudo de seguimento em pacientes com dependência dual ao álcool e a cocaína falhou em reproduzir o mesmo efeito do naltrexone na dose de 50 mg/dia.<sup>3,4</sup>

Os autores sugerem que estudos adicionais são necessários para determinar se o naltrexone tem valor como um agente de prevenção de recaída em pacientes com uso dual de álcool e cocaína. Como os efeitos do naltrexone em prevenir a recaída do uso de álcool são influenciados por um receptor m-opiíide polimórfico estudos clínicos subseqüentes

com naltrexone deveriam considerar a genotipagem e estratificar a randomização dos sujeitos de pesquisa para esta variável genética.<sup>3,4</sup>

## **8. ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CALCIO**

Um dos primeiros antagonistas de canais de cálcio a ser avaliado para a síndrome de dependência de cocaína foi o modafinil (Provigil<sup>®</sup>, Alertec<sup>®</sup>, Vigicer<sup>®</sup>). Esta substância foi aprovada inicialmente para o tratamento da narcolepsia. O modafinil tem propriedades estimulantes parecidas e não idênticas com as anfetaminas; porém segundo alguns estudos parece ter menos potencial de abuso que as anfetaminas.<sup>4</sup>

O modafinil foi recentemente examinado como uma possibilidade farmacológica para a dependência de cocaína em N= 62 pacientes em ensaio clínico placebo controlado. O modafinil, na dose única de 400 mg/dia, teve significativamente mais amostras de urina negativa para a cocaína que o placebo. Estes achados promissores com a o modafinil necessitam ser replicados em outros estudos.<sup>34</sup>

A amilodipina em ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado durante 12 semanas de tratamento ambulatorial do estudo de Malcolm et al (2005) mostrou desfechos bastante negativos. A contar pelo grande número de abandono do estudo com apenas 20% da amostra inicial concluindo o ensaio; além do fato da amilodipina não ter sido superior ao placebo na redução do craving ou de qualquer outro desfecho clínico analisado.<sup>35</sup>

## **9. AGENTES AVERSIVOS**

### **9.1. Dissulfiram**

O Disulfiram (Antietanol®) é um fármaco utilizado no tratamento do alcoolismo desde 1948 nos EUA, sendo que mais recentemente alguns ensaios clínicos têm mostrado alguma promessa de desfecho positivo para seu uso em outras indicações como a dependência de cocaína e heroína.

A ação farmacológica do disulfiram no sistema dopaminérgica e a freqüente associação da dependência de álcool com a de cocaína justificaram a realização de estudos com esta medicação em outras adições além do alcoolismo.

O Disulfiram (DSF) inibe a dopamina beta hydroxylase, uma enzima que normalmente converte a dopamina em noradrenalina e aumenta a concentração de dopamina, criando um efeito estimulante semelhante aos agonistas dopaminérgicos. O uso de cocaína na presença de disulfiram permite níveis muito altos de dopamina. Isto pode induzir ou exacerbar psicose em alguns pacientes predispostos a desordens psicóticas. Além disso, o disulfiram, quando usado juntamente com a cocaína, impede o metabolismo da cocaína através da inibição da carboxylesterasesmicrosomal e a cholinesterase; os caminhos para metabolismo de cocaína. A combinação de disulfiram e cocaína resultam num aumento da concentração de cocaína no plasma; aumento de sua meia vida, aumento nas respostas cardiovasculares e aumento da paranóia. Há também aumento de ansiedade durante o "high" da cocaína.<sup>36</sup>

Suh et al 2006, em revisão sobre o status atual do DSF descreve sete estudos relevantes com esta medicação na população de dependentes de cocaína. Os estudos mostram que o DSF esteve associado com significativa melhora na retenção ao tratamento, assim como na maior duração da abstinência do uso de álcool e cocaína. Além disto, alguns

estudos mostram que os pacientes tratados com disulfiram diminuíram a quantidade e frequência do uso de cocaína significativamente mais do que aqueles tratados com placebo.<sup>36</sup>

Entre os medicamentos testados até agora, o disulfiram tem demonstrado o efeito mais consistente em reduzir o uso de cocaína.<sup>36</sup>

A ocorrência de toxicidade da cocaína também é possível para pacientes dependentes de cocaína em uso de disulfiram. Porém, nos estudos de eficácia do disulfiram, os efeitos adversos foram moderados e as taxas de efeitos adversos para o grupo disulfiram e grupo placebo não foram significativamente diferentes. Os autores, no entanto advertem, que ainda é necessário ampliar os nossos conhecimentos a cerca do real papel do disulfiram no tratamento da dependência de cocaína.<sup>36</sup>

## 10. ANFETAMINAS

Semelhantemente ao uso da metadona para tratar a dependência de opióide, foi proposto o uso da anfetamina como uma abordagem agonista para o tratamento da dependência de cocaína. A segurança e a possibilidade de abuso de anfetaminas nestes indivíduos tem sido uma das principais preocupações sobre usar anfetaminas para o tratamento de dependentes de cocaína.

Em um recente ensaio clínico duplo cego randomizado com manutenção de metadona em usuários de cocaína, a dextroamfetamina (Dexedrine®) de liberação prolongada na dose de 30–60 mg/dia foi mais efetiva que o placebo ou dextroamfetamina (15–30 mg/dia) reduziu o uso de cocaína. Não houve relato de nenhuma interação significativa entre a medicação e a droga de abuso neste estudo. Um outro estudo duplo cego randomizado

**Comentário [U14]:** O disulfiram parece trazer melhores resultados quando a dependência de cocaína está associada ao abuso ou dependência de álcool. Muito provavelmente porque muitos pacientes que usam cocaína têm no álcool um “gatilho” para o uso da cocaína. Os estudos com DSF apenas de heterogêneos mostram resultados favoráveis a esta medicação.

também demonstrou a viabilidade do tratamento da dextroamfetamina em 30 usuários intravenosos de cocaína com melhoras no funcionamento psicossocial no grupo da dextroamfetamina. No entanto, são necessários mais estudos a fim de testar a eficácia de uma abordagem agonista para dependentes de cocaína.<sup>4</sup>

## 11. BLOQUEADORES ADRENERGICOS

A eficácia do propranolol, um bloqueador alfa-adrenérgico não seletivo, foi avaliado por 8 semanas em estudo duplo cego placebo controlado com 108 pacientes dependentes de cocaína. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quando todos os pacientes foram incluídos na análise. Porém, quando os pacientes com sintomas de abstinência á cocaína mais severos foram analisado separadamente, estes responderam melhor ao propranolol que o grupo placebo em termos de retenção e maiores taxas de amostras negativas de urina. Este estudo sugere que os bloqueadores adrenérgicos podem ser efetivos no subgrupo com maior severidade de sintomas de abstinência a cocaína.

Outros estudos em humanos examinaram as interações entre os bloqueadores adrenérgicos e a cocaína. Ambos, Labetalol e o carvedilol, dose dependentes, atenuaram a frequência cardíaca e a pressão sanguínea quando da aspiração de cocaína. O carvedilol na dose de 25 mg também reduziu o comportamento e auto-administração de cocaína, sugerindo assim que os bloqueadores adrenérgicos podem atenuar os efeitos reforçando da cocaína.<sup>4</sup>

## 12. Drogas nootrópicas

Algumas drogas chamadas de nootrópicas (atuam sobre a atividade integrativa do telencéfalo e supõe-se que sejam capazes de melhorar a capacidade de aprendizagem e a

**Comentário [U15]:** A segurança e a possibilidade de abuso de anfetaminas em pacientes dependentes de cocaínas tem sido uma das principais preocupações sobre usar anfetaminas como uma abordagem agonista para a dependência desta droga.

**Comentário [U16]:** Há uma sugestão que os bloqueadores adrenérgicos podem ser efetivos em um subgrupo de pacientes com maior severidade de sintomas de abstinência a cocaína.

memória do paciente) também já foram avaliadas para a dependência de cocaína com o objetivo de melhorar a função cognitiva e diminuir a incidência de recaídas. Entre eles está o piracetam (4,8 g/dia) e o Ginko Biloba (120 mg/dia) avaliado em ensaio clínico placebo controlado em 44 sujeitos dependentes de cocaína durante 10 semanas de tratamento. Os resultados mostraram que nenhuma das duas medicações pare ser intervenções promissoras para o tratamento da dependência de cocaína.<sup>37</sup>

**Comentário [U17]:** Não há evidência que os fitoterápicos são efetivos para a dependência de cocaína.

### 13. VACINAS

Recentemente, uma vacina de cocaína (TA-CD) foi desenvolvida para ser usada em humanos. A vacina de cocaína age produzindo anticorpos de cocaína, o qual isola e seqüestra a cocaína no soro e como resultado retarda a entrada da mesma no cérebro. Assim, a vacina de cocaína objetiva a cocaína em si, em contraste com as estratégias prévias as quais objetivam ações no sistema nervoso.<sup>3,4,38,</sup>

Em ratos, a vacina de cocaína produziu anticorpos e bloqueou a auto-administração de cocaína. Os ensaios clínicos iniciais mostraram que a vacina produz um aumento robusto e dose dependente dos anticorpos anticocaína. Esta elevação de anticorpo foi mais efetiva tanto com cinco aplicações num período de 3 meses e quatro aplicações em baixas doses do que do que três aplicações na dose 10 vezes mais alta da vacina.

Dentre aqueles que estavam na faixa de baixas doses, no entanto, os grupos que receberam uma dose mais alta tiveram significativamente mais urinas negativas de cocaína (95% contra 55% urinas livres de cocaína) em 12 semanas de seguimento em ensaio clínico ambulatorial.<sup>4</sup>

O nível de anticorpos declina com o passar do tempo e aproximadamente 4 meses depois da última aplicação da série é necessária uma nova re-vacinação para adquirir níveis de anticorpos com adequada eficácia clínica. A cocaína por si só não aumenta os níveis de anticorpos porque ela é muito pequena para provocar ou sustentar as respostas dos anticorpos. A resposta inicial do anticorpo é gerada por uma resposta poli - clonal da união da cocaína com a toxina da cólera da vacina.

Em termos gerais, a vacina tem sido bem tolerada e não tem apresentado eventos adversos importantes. Seu uso clínico pode ser limitado pelo fato de que são necessárias 6 a 10 semanas iniciais para produzir níveis de anticorpos suficientes para serem efetivos, como também por sua inabilidade em produzir um volume mínimo suficiente de anticorpos em 25% a 30% dos pacientes vacinados.

Se esta vacina de cocaína poderá ser usada para prevenção primária em adolescentes, gestante usuária de cocaína ou em outros grupos que ainda não se tornaram dependentes é ainda uma questão ética bastante difícil que permanece até então sem uma resposta.

Embora a vacina pode produzir níveis extremamente baixos de anticorpos de vida longa, estudos clínicos têm mostrado que após 9 meses da vacinação, os níveis de anticorpos foram indetectáveis. Uma maneira de aumentar os níveis envolve produzir uma vacina a base de cólera com cocaína anexada, ao invés de cocaína somente. <sup>4</sup>

#### 14. ANTAGONISTA 5HT3

O ondasetron tem sido hipotetizado no tratamento da dependência de cocaína por diminuir os efeitos reforçadores desta droga. Trata-se de um inibidor indireto da dopamina no córtex - mesolímbico. <sup>39</sup>

**Comentário [U18]:** A vacina de cocaína tem sido bem tolerada e não tem apresentado eventos adversos importantes. Uma das limitações clínicas estaria relacionada ao fato dos níveis de anticorpos declinarem com o passar do tempo e 4 meses depois da última aplicação é necessária uma nova série original de vacinação para adquirir novamente a eficácia clínica adequada

Esta medicação foi avaliada em estudo piloto realizado por Johnson et al 2006 e que envolveu N= 63 pacientes usuários de cocaína em estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado durante 10 semanas de tratamento. O ondasentron foi administrado nas doses de 0,25 mg, 1 mg e 4 mg duas vezes ao dia. Os resultados favoreceram a dosagem de 4 mg, mostrando mais exames de urina negativas neste grupo quando comparado ao placebo ( $p= 0,02$ ) e menores taxas de abandono. Os resultados sugerem a possibilidade de uma dose não linear de resposta, com evidência de superioridade de eficácia em 4 mg (2 vezes ao dia).<sup>39</sup>

## 15. PESQUISAS EM DESENVOLVIMENTO

A tabela 1 mostra alguns medicamentos que ainda estão em fases iniciais de estudos sendo atualmente testadas em macacos e ratos e podem futuramente ser testado em humanos.<sup>4</sup>

Tabela 1: Agentes em desenvolvimento para a dependência de cocaína

| <i>COMPANHIA</i>                 | <i>COMPOSTO</i>        | <i>ALVO</i>                        | <i>FASE</i>   | <i>DO</i> |
|----------------------------------|------------------------|------------------------------------|---------------|-----------|
|                                  |                        | <i>TERAPÊUTICO</i>                 | <i>ESTUDO</i> |           |
| National Institute on Drug Abuse | Vanoxerine (GBR-12909) | Inibidor de recaptação de dopamina | FASE I        |           |
| Research Triangle Institute      | RTI-336                | Inibidor de recaptação de dopamina | FASE I        |           |
| New River Pharmaceuticals        | NRP-104                | Estimulante anfetamínico           | FASE II       |           |

## 16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da intensa pesquisa nos últimos anos, não há ainda nenhum medicamento aprovado para o tratamento da dependência de cocaína. Em outras palavras, ainda não existe uma farmacoterapia com evidência sólida o bastante para tratar usuários desta substância.<sup>3,4,5</sup>

Durante os últimos 15 anos os esforços de pesquisa clínica na busca por desenvolver uma farmacoterapia efetiva para a dependência de cocaína tem provado que está é realmente uma tarefa bastante difícil.<sup>4,40</sup>

Vários fatores podem contribuir para estas dificuldades:

-(1) Dependentes de cocaína que participam de ensaios clínicos mostram uma grande variação de características inclusive a severidade do uso da droga, uso simultâneo de outras drogas de abuso, comorbidades psiquiátricas e características psicossociais diferentes. Algumas destas características, especialmente a severidade da dependência e as comorbidades psiquiátricas podem afetar a resposta ao medicamento e conduzir a falsas interpretações nos ensaios clínicos, as quais devem ser levados em consideração.

- (2) Os ensaios clínicos com dependentes de cocaína têm muitas das vezes mais de 50% de abandonos. Estes altos números de perdas ou abandonos complicam a interpretação dos resultados dos dados e a extrapolação dos mesmos.<sup>4</sup>

- (3) Não há nenhuma medida chamada *standard* ou "padrão ouro" para medir as respostas aos medicamentos na farmacoterapia da cocaína. Geralmente os estudos utilizam medidas que incluem o auto - relato do paciente quanto ao uso da droga e o metabólito da cocaína (benzoylecgonine) na urina. O uso do auto relato é bastante incerto. A

benzoylecgonine, embora mais segura que o auto - relato, também tem limitações por não refletir com precisão a frequência e quantidade do uso da droga. <sup>4</sup>

- (4) Falta na farmacoterapia da cocaína um mecanismo efetivo de ação o qual serviria como ponto de referência para o desenvolvimento de novos medicamentos. Acredita-se que futuros desenvolvimentos na farmacogenética podem resultar em uma melhor seleção de medicamentos baseados no genótipo dos indivíduos. <sup>4</sup>

Os resultados promissores mostrados neste capítulo com alguns medicamentos (dissulfiram, topiramato, propranolol, tiagabine e a vacina para cocaína) necessitam replicação em outros ensaios clínicos a fim de comprovar suas efetividades. <sup>3,4</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leite MC & Andrade AG. Cocaína e Crack: dos Fundamentos ao Tratamento. IN: Capítulo 19, Tratamento Farmacológico, pp. 303-310. Editora ARTMED, Porto Alegre, 1999.
2. O'Brien CP. Anticraving Medications for Relapse Prevention: A Possible New Class of Psychoactive Medications. Am J Psychiatry 2005; 162:1423-1431.
3. Vocci FJ, Elkashef A. Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and Dependence. Addictive disorders Current Opinion in Psychiatry 2005, 18:000-000.
4. Sofuoglu & Kosten. Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. Expert Opin. Emerging Drugs (2006) 11(1)

5. Lima MS, Soares BGO, Reisser AA, Farrell M. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 2002; 97 (8): 931-949.
6. Dackis C, O'Brien C. Glutamatergic Agents for Cocaine Dependence. *NY Acad Sci.* 2003; 1003: 328-345.
7. Lu L, Hope BT, Shaham Y. The cystine-glutamate transporter in the accumbens: a novel role in cocaine relapse. *Trends Neurosci* 2004; 27(2): 74-6.
8. Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ* VOLUME 328. Available from URL: [www.bmj.com](http://www.bmj.com) 3 JANUARY 2004.
9. Zullino DF, Khazaal Y, Hattenschwiler J, Borgeat F, Besson J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs Today* 2004; 40 (7):603-619.
10. Lima AR, Lima MS, Soares BG, Farrell M. Carbamazepine for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002023.
11. Herranz JL. Topiramate, a new antiepileptic drug. *Rev Neurol* 1997; 25 (144): 1221-1225.

- 12 .Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Dependence* 2004; 75 (3): 233-240.
13. Bobes J, Carreno JE, Gutierrez CE, San Narciso GI, Antuna MJ, Diaz T, Fernandez JJ, Cerceda A, Alvarez CE, Marina P, Garcia-Garcia M. Study of effectiveness of craving control with topiramate in patients with substance dependence disorders *Actas Esp Psiquiatr*. 2004 Sep-Oct; 32(5):299-306.
14. Raby WN, Coomaraswamy S. Gabapentin reduces cocaine use among addicts from a community. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):84-6.
15. Berger SP, Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskas JP, Leiderman DB, Montgomery MA, Goldsmith RJ, Bloch DA, Singal BM, Elkashef A. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:58-67.
16. Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcom R, Measom M. Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2001 Jul-Sep;33(3):283-7.
17. Reid MS, Casadonte P, Baker S, Sanfilippo M, Braunstein D, Hitzemann R, Montgomery A, Majewska D, Robinson J, Rotrosen J. A placebo-controlled screening trial

of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:43-57.

18. Lima MS, Reisser Lima AAP, Soares BGO, Farrell M. Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002950.

19. McDowell D, Nunes EV, Seracini AM, Rothenberg J, Vosburg SK, Ma GJ, Petkova E. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Nov 1;80(2):209-21.

20. Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Knapp CM, Ciraulo AM, LoCastro J, Bloch DA, Montgomery MA, Leiderman DB, Elkashef A. Efficacy screening trials of paroxetine, pentoxifylline, riluzole, pramipexole and venlafaxine in cocaine dependence. *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:12-22.

21. Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Goldsmith RJ, Coleman FS, Bloch DA, Leiderman DB, Singal BM, Berger P, Elkashef A. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments Addiction. 2005 Mar;100 Suppl 1:68-77.

22. Szerman N, Peris L, Mesias B, Colis P, Rosa J, Prieto A; Grupo de Estudio del Uso de Reboxetina en Dependencia a Cocaína. Reboxetine for the treatment of patients with Cocaine Dependence Disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2005 Apr;20(3):189-92.

23. Ciraulo DA, Knapp C, Rotrosen J, Sarid-Segal O, Ciraulo AM, LoCastro J, Greenblatt DJ, Leiderman D. Nefazodone treatment of cocaine dependence with comorbid depressive symptoms. *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:23-31.
24. Passos SR, Camacho LA, Lopes CS, dos Santos MA. Nefazodone in out-patient treatment of inhaled cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Addiction*. 2005 Apr;100(4):489-94.
25. Margolin A, Kosten TR, Avants SK, Wilkins J, Ling W, Beckson M, Arndt IO, Cornish J, Ascher JA, Li SH, A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 1995 Dec;40(2):125-31.
26. Poling J, Oliveto A, Petry N, Sofuoglu M, Gonsai K, Gonzalez G, Martell B, Kosten TR. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):219-28.
27. Zueco Perez PL Mirtazapine in the treatment of cocaine-dependence in patients with methadone. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002 Nov-Dec;30(6):337-42.
28. Soares BG, Lima MS, Reisser AA, Farrell M. Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003352.

29. Focchi GR, Leite MC, Andrade AG, Scivoletto S. Use of dopamine agonist pergolide in outpatient treatment of cocaine dependence. *Subst Use Misuse*. 2005;40(8):1169-77.
30. Smelson DA, Williams J, Ziedonis D, Sussner BD, Losonczy MF, Engelhart C, Kaune M. A double-blind placebo-controlled pilot study of risperidone for decreasing cue-elicited craving in recently withdrawn cocaine dependent patients. *J Subst Abuse Treat*. 2004 Jul;27(1):45-9.
31. Grabowski J, Rhoades H, Silverman P, Schmitz JM, Stotts A, Creson D, Bailey R. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: randomized, double-blind. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Jun;20(3):305-10.
32. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Jun 5;70(3):265-73.
33. Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, Charuvastra VC, Ling W. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry*. 2003 Dec;64(12):1440-8.
34. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jan;30(1):205-11

35. Malcolm R, LaRowe S, Cochran K, Moak D, Herron J, Brady K, Hedden S, Woolson R, Halushka P. A controlled trial of amlodipine for cocaine dependence: a negative report. *J Subst Abuse Treat.* 2005 Mar;28(2):197-204.
36. Suh J, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The Status of Disulfiram. A Half of a Century Later. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* June 2006\_ Volume 26, Number 3.
37. Kampman K, Majewska MD, Tourian K, Dackis C, Cornish J, Poole S, O'Brien C. A pilot trial of piracetam and ginkgo biloba for the treatment of cocaine dependence. *Addict Behav.* Apr 2003;28(3):437-48.
38. Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry.* Jul 2005; 15,58(2):158-64.
39. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Javors MA, Harrison JM, Elkashef A, Mojsiak J, Li SH, Bloch DA. A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of cocaine. *Drug Alcohol Depend.* 2006 Apr 20.
40. Everitt BS & Wesseley S. *Clinical trials in psychiatry.* Oxford University Press, 2004.

#### **CORRESPONDÊNCIA**

**Alessandra Diehl Reis e Ronaldo Laranjeira**

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas (UNIAD)

Rua Botucatu 394 - Vila Clementino

CEP: 04038-001 São Paulo, SP, Brasil.

Tel/Fax: (11) 55795643

E-mail: [alediehl@terra.com.br](mailto:alediehl@terra.com.br)