

# AS BASES FARMACOLÓGICAS DO USO DE MODAFINILA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA - COCAÍNA

Daniel Fernando Bezerra de Souza,<sup>1</sup> William Azevedo Dunningham<sup>2</sup>  
Eduardo Pondé de Sena<sup>3</sup>

## RESUMO

O uso de substâncias psicoativas (SPA) é prática comum na maioria das civilizações desde tempos imemoriais e integram os engenhos da socialização humana e de sua cultura. Seu uso abusivo é considerado transtorno mental e comportamental descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5) e na Classificação Internacional de Doenças (CID10), acarretando diversos prejuízos na vida de quem sofre deste transtorno. Por se tratar de epidemia crescente em todo o mundo, é evidente a necessidade crescente de tecnologias de cuidados efetivas e a urgência para uma terapia medicamentosa cada vez mais eficaz no tratamento do transtorno por uso de SPA - cocaína. Assim, esta revisão sistemática da literatura tem por objetivo precípuo aquilatar a eficácia do uso de modafinila no tratamento do transtorno por uso da cocaína, substância psicoativa. Secundariamente, elucidar as bases neurobiológicas do uso terapêutico da modafinila na dependência química e descrever os aspectos neuropsicopatológicos e fenomenológicos do abuso de substâncias psicoativas, especificamente a cocaína. Para o levantamento bibliográfico foram realizadas buscas nas bases de dados SciELO, PubMed, Cochrane Library, plataforma ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Acadêmico, além de consulta à literatura acadêmica especializada pertinente ao tema e referências-chave identificadas no levantamento bibliográfico. Para a revisão de literatura, a busca dos artigos ocorreu nas bases de dados SciELO e PubMed/MEDLINE. A bibliografia selecionada foi submetida à leitura exploratória, leitura seletiva dos títulos e resumos, leitura analítica dos textos selecionados e a leitura interpretativa, com a finalidade de proporcionar maior significado aos resultados, analisar as informações obtidas e discuti-las no escopo da temática ora proposta.

## THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THE USE OF MODAFINIL IN THE TREATMENT OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE DISORDER - COCAINE

## ABSTRACT

The use of psychoactive substances (SPA) has been a common practice in most civilizations since immemorial times and integrates the devices of human socialization and its culture. Its abusive use is considered as a mental/behavioral disorder described in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) and in the International Classification of Diseases (ICD10), causing several damages in the life of those who suffer from this disorder. Because it is a growing epidemic worldwide with different age groups and social classes, it is evident the growing need for effective care technologies and the urgency for an increasingly effective therapeutic drug therapy in the treatment of the disorder by use of SPA - cocaine. Thus, this systematic review of the literature aims to assess the efficacy of the use of modafinil in the treatment of disorder in cocaine users. Secondly, we aim to elucidate the neurobiologic bases for action of modafinil in chemical dependence and its therapeutic rationale, as well as to describe the neuropsychopathological and phenomenological aspects of psychoactive substance abuse, specifically cocaine. For the bibliographic survey, we searched the databases SciELO, PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect platform, Virtual Health Library and Google Scholar, in addition to consulting specialized academic literature relevant to the topic and key references identified in the bibliographic survey. For the literature review, the search of the articles occurred in the SciELO and PubMed/MEDLINE databases. The selected bibliography was submitted to exploratory reading, selective reading of titles and abstracts, analytical reading and analysis of the selected texts, at which time new documents could be added and others could be withdrawn according to inclusion and exclusion criteria until the conclusion of this work; and finally the interpretive reading, in order to provide greater acceptance to the results obtained with the analytical reading. After interpretive reading, we intended to elaborate the analysis of the information obtained and discuss them in the scope of the proposed theme in search of the established objectives.

**Keywords:** Substance-Related Disorders; Efficacy; Modafinila; Illicit Drugs; Cocaine.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Bahia – FMB – UFBA

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina – FMB – UFBA; Faculdade de Tecnologia e Ciências – FTC Salvador (Curso de Medicina). wdunningham@gmail.com

<sup>3</sup> Instituto de Ciências da Saúde – ICS - UFBA

## INTRODUÇÃO

O uso de substâncias psicoativas (SPA) é uma prática comum na maioria das civilizações humanas desde tempos imemoriais, nos quais a alteração da percepção, do comportamento e do estado de consciência mediante uso dessas substâncias integram os engenhos da socialização humana e de sua cultura, seja enquanto “lubrificante social” na facilitação das relações interpessoais, seja em práticas ritualísticas no exercício da espiritualidade.<sup>1, 2</sup>

Entretanto o uso abusivo de substâncias psicoativas é considerado como um transtorno psíquico/mental e comportamental descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais<sup>3</sup> e na Classificação Internacional de Doenças (CID10)<sup>4</sup>, de raízes ontogenéticas, abrangendo aspectos idiossincráticos, que vão desde os contextos social, político, cultural, econômico, até às características psíquicas e biológicas individuais.<sup>5, 6, 7, 8</sup>

Fonseca et al<sup>7</sup> trazem como definição de transtorno por uso de substâncias psicoativas o seguinte conceito:

“Definida como um padrão mal-adaptativo de uso de substâncias psicoativas, que leva a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por duas (ou mais) das seguintes situações, em um período de 12 meses: uso recorrente da substância, resultando em fracasso em cumprir obrigações funcionais importantes no trabalho, na escola ou em casa; ou o uso recorrente da substância em situações nas quais é fisicamente perigoso.”

Fonseca et al<sup>7</sup> trazem a definição de substâncias psicoativas (ou drogas) de abuso como:

“Elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), define como droga de abuso a condição mental e física resultante do uso de uma substância psicoativa experimentalmente ou para evitar o desconforto da sua ausência, o qual acarreta compulsão para repetir o consumo.”

Destarte, apesar das características neuropsicofarmacológicas próprias de cada substância psicoativa de abuso, o resultado neurocomportamental de seu uso será a sensação de prazer, pois, por diferentes vias, todas, em última ação, promovem o estado hiperadrenérgico da via mesolímbica, ou Sistema de Recompensa, com estimulação de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> das membranas neuronais no núcleo accumbens.<sup>5, 9</sup>

O Sistema de Recompensa, composto pela via dopaminérgica cujos feixes seguem da área tegmentar ventral mesencefálica, passam pelo feixe prosencefálico medial e terminam nos núcleos septais e no núcleo accumbens, de onde se projetam para o córtex pré-frontal orbitofrontal. Projeções diretas da área tegmentar ventral para a área pré-frontal e desta área

para a tegmentar ventral também ocorrem. Comportamentos vitais (sexo, satisfação da fome e da sede) são recompensados com sensação prazerosa pelo Sistema de Recompensa assim como comportamentos cotidianos subjetivos também ativam essa via. Dessa forma, SPA lícitas e ilícitas (como por exemplo, a cocaína) também ativam o Sistema de Recompensa via estimulação do sistema dopaminérgico mesolímbico e o núcleo accumbens, principalmente.<sup>5, 9</sup>

Considerando a crescente epidemia relacionada ao abuso de SPA em várias faixas etárias e classes sociais e as mazelas biopsicossociais decorrentes em todo o mundo<sup>10</sup>, é evidente a necessidade crescente de tecnologias de cuidados e a urgência para um racional terapêutico medicamentoso cada vez mais efetivo no tratamento do transtorno por uso de SPA.

Dessa forma, faz-se fundamental revisar a literatura acerca dos psicofármacos recentemente empreendidos no manejo do transtorno por SPA, destacando-se em específico a modafinila, droga tradicionalmente prescrita no tratamento da narcolepsia<sup>11</sup> e a qual este estudo de revisão pretende se restringir. Assim, é mister aquilatar a eficácia do uso de modafinila no tratamento do transtorno por uso de substância psicoativa em usuários de cocaína, fundamentando-se na literatura científica publicada sobre esta temática, abordando também as bases farmacológicas que sustentam o seu racional terapêutico.

## **OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

Aquilatar a eficácia do uso de modafinila no tratamento do transtorno por uso de substância psicoativa em usuários de cocaína.

### **SECUNDÁRIOS:**

1. Descrever os aspectos neuropsicopatológicos e fenomenológicos do abuso de substância psicoativa em usuários de cocaína.
2. Elucidar os mecanismos e as bases farmacológicas da modafinila, o seu racional terapêutico e ação neurobiológica na dependência química da cocaína.

## **METODOLOGIA**

### DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo propõe-se a uma revisão sistemática de literatura.

### ESTRATÉGIA DE LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Para o levantamento bibliográfico e conseqüente construção dos fundamentos teóricos, buscou-se nas bases de dados SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>), PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), plataforma Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), Biblioteca Virtual em Saúde (<http://brasil.bvs.br/>) e Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>), além de consulta à literatura acadêmica especializada sobre a temática deste estudo, sugestão de literatura por especialistas da área e referências-chave identificadas no levantamento bibliográfico. Para o levantamento de artigos para a revisão sistemática de literatura, foi realizado busca nas bases de dados SciELO e PubMed/MEDLINE conforme estratégia “PPR” - acrônimo para População alvo (usuários de cocaína), Predição (eficácia do tratamento com modafinila no transtorno por abuso de substância psicoativa, Resultado (aquilatar o quadro geral compreendido pelo transtorno por abuso de substância psicoativa na dependência de cocaína após intervenção medicamentosa com a modafinila).

### CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS PARA REVISÃO DA LITERATURA

- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
  1. Estudos nos idiomas inglês ou português; Para a identificação dos artigos foi utilizada uma estratégia de busca que contemplasse artigos sobre o assunto abordado.
  2. Estudos com seres humanos adultos;
  3. Estudos que abordam aspectos farmacológicos da modafinila e seu uso no tratamento do transtorno por abuso de cocaína;
  4. Aspectos neurológicos, psiquiátricos e biopsicossociais associados com a drogadição; e
  5. Estudos de ensaios clínicos e observacionais que abordam o uso da modafinila enquanto terapia medicamentosa no transtorno por uso de cocaína.

- **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

1. Artigos cujo foco seja o uso da modafinila como terapêutica medicamentosa para qualquer outra condição que não o Transtorno Por Abuso de Substância Psicoativa em usuários de cocaína;

2. Artigos sem associações diretas à temática proposta;

3. Artigos de revisão.

4. Artigos que abordam o abuso por outras substâncias psicoativas além de unicamente a cocaína;

5. Artigos que abordam outros medicamentos associados à modafinila sem resultados para o uso isolado da modafinila para o tratamento por abuso de substâncias psicoativa em usuários de cocaína;

6. Artigos anteriores ao ano 2000, buscando precipuamente evitar anacronismos acerca dos dados e informações obtidos.

#### MÉTODO DE SELEÇÃO E TRIAGEM DOS ARTIGOS

As publicações foram selecionadas em quatro etapas. Primeiramente, foi realizada busca a partir de descritores referentes ao tema do estudo, em português e inglês: modafinil, modafinila, drug abuse disorder, drogadição, dependência química, drug dependence, transtorno por abuso de substâncias psicoativas, drogas de abuso, treatment for drug addiction, terapia medicamentosa da drogadição. Foram adotados filtros de buscas de acordo com cada base de dados, discriminados adiante. Nessa etapa foi contabilizado o número de resultados obtidos na busca por cada descritor, com pré-seleção dos artigos que contemplem critérios de inclusão para leitura adicional do resumo em uma segunda etapa.

Na segunda etapa, as referências pré-selecionadas foram submetidas à leitura exploratória, e leitura seletiva dos títulos e resumos. Nestas, deu-se a aplicação dos critérios de exclusão com consequente seleção para leitura integral dos artigos restantes. Em seguida foi realizada leitura analítica e análise dos textos selecionados, momento em que pode haver a adição de novos documentos e a retirada de outros conforme critérios de inclusão e exclusão, indicação de especialistas da área e também a definição das variáveis e dados a serem pormenorizadamente analisados; e por fim a leitura interpretativa, com a finalidade de proporcionar maior aceção aos resultados obtidos com a leitura analítica.

Artigos já incluídos em buscas por descritores prévios e que retornem aos resultados por próximos descritores não serão contabilizados para inclusão nas buscas subsequentes. A seguir a descrição do processo de seleção e triagem dos artigos conforme cada base de dados:

- SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>)

Filtros aplicados: Artigos originais nos idiomas inglês ou português, a partir do ano 2000, nas áreas ciências da saúde, psiquiatria, neurociências e psicologia. A busca ocorreu por descritores em título/resumo, com as ocorrências apresentadas na Quadro I.

- Pubmed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Filtros aplicados: Artigos tipo estudo observacional e ensaio clínico, completos e disponíveis gratuitamente, publicados entre as datas 01 de janeiro do ano 2000 até 26 de junho do ano 2017, pesquisa exclusivamente com humanos acima de 19 anos, nos idiomas inglês ou português, assunto toxicologia, categorizados no MEDLINE. A busca ocorreu por descritores em título/resumo, com as ocorrências apresentadas na Quadro 2.

Quadro 1 – SciELO

Descritores	N° de Artigos encontrados	N° de Artigos incluídos
Modafinil	2	0
Modafinila	1	0
drug abuse disorder	20	0
drogadição	0	não se aplica
dependência química	24	0
drug dependence	48	0
transtorno por abuso de substâncias psicoativas	3	0
drogas de abuso	26	0
treatment for drug addiction	3	0
terapia medicamentosa da drogadição	0	não se aplica
Cocaína	14	0
Cocaine	16	0
<b>TOTAL</b>	157	0

Quadro 2 - Pubmed/MEDLINE

Descritores	N° de Artigos encontrados	N° de Artigos incluídos
Modafinil	43	9
Modafinila	0	não se aplica
drug abuse disorder	43	0
drogadição	0	não se aplica
dependência química	0	não se aplica
drug dependence	342	0
transtorno por abuso de substâncias psicoativas	0	não se aplica
drogas de abuso	0	não se aplica
treatment for drug addiction	131	0
terapia medicamentosa da drogadição	0	não se aplica
Cocaína	0	não se aplica
Cocaine	401	1
<b>TOTAL</b>	960	10

No total 10 artigos foram incluídos na pré-seleção e submetidos à leitura exploratória e seletiva dos títulos e resumos. Destes, após a aplicação dos critérios de exclusão, 9 artigos foram selecionados para leitura integral, analítica e interpretativa para composição da revisão sistemática pela monografia ora proposta. Os 9 artigos selecionados e o único artigo excluído estão sumarizados em seus respectivos quadros adiante.

Quadro de seleção 3 – Artigos selecionados para revisão sistemática

Ano	Autores	Título	Fonte de publicação
2005	Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, O'Brien CP, Pettinati HM.	A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence.	Neuropsychopharmacology
2008	Hart, Carl L Haney, Margaret Vosburg, Suzanne K Rubin, Eric Foltin, Richard W	Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil.	Neuropsychopharmacology
2009	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. Urschel, H. C., 3rd Elkashef, A. M.	Modafinil for the treatment of cocaine dependence.	Drug and alcohol dependence
2010	Vosburg, Suzanne K Hart, Carl L Haney, Margaret Rubin, Eric Foltin, Richard W	Modafinil does not serve as a reinforcer in cocaine abusers.	Drug and alcohol dependence
2012	Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Plebani JG, Pettinati HM, Sparkman T, O'Brien CP.	A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence.	Substance Abuse Treatment
2014	Verrico, C. D. Haile, C. N. Mahoney, J. J., 3rd Thompson-Lake, D. G. Newton, T. F. De La Garza, R., 2nd	Treatment with modafinil and escitalopram, alone and in combination, on cocaine-induced effects: a randomized, double blind, placebo-controlled human laboratory study.	Drug and alcohol dependence.
2014	Canavan, S. V. Forselius, E. L. Bessette, A. J. Morgan, P. T.	Preliminary evidence for normalization of risk taking by modafinil in chronic cocaine users.	Addictive Behaviors
2015	Kampman, Kyle M Lynch, Kevin G Pettinati, Helen M Spratt, Kelly Wierzbicki, Michael R Dackis, Charles O'Brien, Charles P	A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without comorbid alcohol dependence.	Drug and alcohol dependence
2016	Morgan, P. T. Angarita, G. A.	Modafinil and sleep architecture in an inpatient-outpatient treatment	Drug and alcohol dependence



	Canavan, S. Pittman, B. Oberleitner, L. Malison, R. T. Mohsenin, V. Hodges, S. Easton, C. McKee, S. Bessette, A. Forselius, E.	study of cocaine dependence.	
--	---	------------------------------	--

Quadro de exclusão 4 – Artigos não selecionados para revisão sistemática

Ano	Autores	Título	Fonte de publicação
2014	Schmitz, J. M. Green, C. E. Stotts, A. L. Lindsay, J. A. Rathnayaka, N. S. Grabowski, J. Moeller, F. G.	A two-phased screening paradigm for evaluating candidate medications for cocaine cessation or relapse prevention: Modafinil, levodopa-carbidopa, naltrexone.	Drug and alcohol dependence

### CONSIDERAÇÕES ÉTICAS, BIOÉTICAS E DEONTOLÓGICAS

Considerando que o presente estudo busca fundamentar-se estritamente na revisão da literatura sobre o tema ora estudado, e conforme normativas preconizadas na Resolução CNS-MS nº 466 de dezembro de 2012, compreende-se que é prescindível a pormenorização de considerações éticas, bioéticas e deontológicas além dos preceitos éticos gerais que norteiam a boa conduta na construção de conhecimento científico.

### **REVISÃO DA LITERATURA: DADOS COLETADOS**

A seguir, organizado em parágrafos ordenados cronologicamente conforme data de publicação, a síntese dos dados coletados nos artigos selecionados para esta monografia.

#### **A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Modafinil for Cocaine Dependence - Dackis CA et al<sup>12</sup>**

Estudo de desenho tipo ensaio clínico, duplo cego, placebo-controle, randomizado, cujo objetivo foi avaliar se a modafinila melhoraria os resultados clínicos em usuários

dependentes de cocaína recebendo terapia cognitivo-comportamental padronizada, guiada por manual e gravada em áudio. O estudo foi conduzido em um centro ambulatorial da Universidade da Pensilvânia entre 2002 e 2003 com 62 usuários de cocaína predominantemente afro-americanos e entre 25 e 63 anos, sem comorbidades clínicas e psiquiátricas significativas. A triagem para seleção dos participantes se deu pela escolha aleatória de 62 usuários em busca de tratamento (44 homens, 18 mulheres) oriundos da grande área metropolitana da Filadélfia. Os critérios de inclusão foram: preencher os critérios estabelecidos pelo DSM para dependência de cocaína, ter usado pelo menos duzentos dólares de cocaína nos 30 dias anteriores à triagem. Os critérios de exclusão de participação da pesquisa foram: indivíduos dependentes de qualquer outra substância psicoativa além da cocaína, com qualquer acometimento de saúde ativo, clínico e psiquiátrico, e em uso de medicamentos com potencial de interação com a modafinila ou anormalidades significativas de exames laboratoriais. Mulheres gestantes foram excluídas do estudo, e, mulheres em idade fértil foram indicadas a utilizarem métodos anticoncepcionais que não esteroidais. Após triagem, os pacientes elegíveis foram aleatoriamente alocados para grupos em uso de dose única matinal de 400mg de modafinila (n=30) ou tabletes equivalentes de placebo (n=32), por 8 semanas, enquanto receberam concomitantemente terapia cognitivo-comportamental guiada por manual, duas vezes semanalmente e avaliação clínica com médico três vezes por semana. A medida de avaliação primária de eficácia foi abstinência de cocaína baseada em exame qualitativo de urina três vezes por semana. Medidas secundárias foram: fissura, abstinência da cocaína, retenção do placebo-modafinila e eventos adversos. Os pacientes do grupo tratados com modafinila apresentaram mais amostras negativas para cocaína de urina ( $p < 0.03$ ) até a oitava semana do estudo quando comparado com o grupo placebo, e apresentaram tendência a alcançar maior período (X3 semanas) abstinente da cocaína ( $p < 0.05$ ). Não ocorreram eventos adversos relevantes e nenhum dos participantes abandonou o estudo por eventos adversos. A análise dos dados foram por intenção de tratar. Os autores concluíram que o estudo provê evidência preliminar - a qual deve ser confirmada por estudos maiores - de que a intervenção com a modafinila concomitante com tratamento psicossocial para dependência de cocaína melhora o quadro clínico geral do transtorno por abuso de substância psicoativa. A modafinila e os placebos utilizados no estudo foram dispensados pela empresa Cephalon, a qual parte dos autores do estudo haviam algum tipo de envolvimento. Este estudo foi financiado pelo National Institute of Drug Abuse.

### **Smoked Cocaine Self-Administration Is Decreased By Modafinil - Foltin et al<sup>13</sup>**

Estudo de desenho duplo cego cruzado, que objetivou investigar a eficácia da modafinila (0, 200 e 400 mg/dia) no tratamento do consumo de cocaína (0, 12, 25 e 50 mg) por usuários frequentes (4 dias/semana) sob condições controladas em laboratório. Com duração de 48 dias, os efeitos da manutenção da modafinila sobre a resposta à cocaína fumada foram avaliados em indivíduos dependentes de cocaína que não buscavam tratamento. Conforme constatado pelos autores, a cocaína aumentou significativamente a auto administração desta droga, as taxas do efeito subjetivo e medidas cardiovasculares. A modafinila, nas doses de 200 e 400 mg/dia, atenuaram tais efeitos de forma notável. Os autores trazem ainda que tais achados estão de acordo com estudos prévios de laboratório em humanos e investigações clínicas da modafinila como medicamento potencial para o tratamento do abuso de cocaína. Neste estudo há a conclusão que, diante de que tem sido relatado que a modafinila reduziu o uso de cocaína em amostra clínica de usuários infrequentes (2 dias/semana), seus achados favorecem ao potencial da modafinila como terapia farmacológica para a dependência de cocaína.

### **Modafinil For The Treatment Of Cocaine Dependence - Anderson et al<sup>14</sup>**

Estudo randomizado, duplo-cego placebo-controlado, multicêntrico, onde participaram seis clínicas ambulatoriais para tratamento de abuso de substância, com o objetivo de testar a eficácia da modafinila em facilitar a abstinência em pacientes dependentes de cocaína em comparação com placebo. Do total de 210 participantes com diagnóstico de dependência por cocaína, 72 escolhidos aleatoriamente foram submetidos ao placebo, 69 à modafinila 200mg e 69 à modafinila 400mg, tomados uma vez ao dia ao acordar. Os participantes foram às clínicas três vezes por semana, por 12 semanas, para serem avaliados e para realização de testes de rastreio de droga em urina, além de passarem por uma hora de psicoterapia individual semanalmente. A avaliação primária verificada foi a porcentagem semanal de dias abstinentes de cocaína. As análises demonstraram que, na amostra total, não houve diferenças significativas entre os grupos modafinila e placebo acerca das alterações na porcentagem média semanal de dias abstinentes de cocaína durante as 12 semanas de duração do tratamento. Dois resultados secundários demonstraram efeitos significativos da modafinila 200mg – o número máximo de dias abstinentes de cocaína consecutivos e a redução da fissura pela referida droga. Ainda, uma análise post-hoc demonstrou um efeito significativo da modafinila no aumento da porcentagem semanal de dias abstinentes de cocaína no subgrupo

dos pacientes sem história de dependência alcoólica. Os autores concluíram que a modafinila associada à terapia comportamental individual foi eficaz para aumentar os dias abstinentes de cocaína naqueles participantes sem dependência alcoólica como comorbidade, bem como na redução da fissura pela cocaína.

#### **Modafinil does not serve as a reinforcer in cocaine abusers. - Foltin RW et al<sup>15</sup>**

Este estudo cujo desenho é ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, ambulatorial, placebo-controle, propôs avaliar o estímulo e os efeitos subjetivos da modafinila (200, 400 ou 600 mg) em pessoas que fazem uso abusivo de cocaína. 12 participantes que não estavam em busca de tratamento (2 mulheres, 10 homens, 11 negros ou negras, um branco ou branca) com a média de idade de 39 anos (desvio padrão = 6) completaram o referido estudo, que durou 7 semanas. A inclusão se deu pelo uso médio de cocaína fumada de duas vezes por semana nos 6 meses anteriores à seleção associado ao teste cocaína-positivo em amostra de urina. Os participantes informaram gasto médio de 298 dólares/semana com cocaína (desvio padrão = 110 dólares) e uso médio de cocaína de 4.3 vezes/semana (desvio padrão = 1,5). Fumar foi a via primária de administração de cocaína. Outro uso regular de droga incluiu álcool (homem = 2 ingestões/semana, desvio padrão = 2 ingestões/semana) e cigarros de tabaco (Mulher = 9 cigarros/dia, desvio padrão = 9 cigarros/dia). Um participante informou gasto aproximado de 25 dólares por semana com maconha, e um participante informou uso ocasional de maconha, MDMA e Vicodin®. Todos os participantes foram previamente informados que o objetivo do estudo seria avaliar os efeitos de potenciais medicamentos para o tratamento da dependência por cocaína. Todos os participantes foram submetidos à anamnese completa e avaliação psiquiátrica. O uso de drogas foi monitorado a cada visita por exames toxicológicos de urina. As três doses sobreditas de modafinila e placebo foram testadas blocos, cada um formado por sete sessões ou visitas ao ambulatório, totalizando 21 sessões. Cada bloco testou uma dose de modafinila. Os “blocos” consistiram em duas sessões de “amostra”, as quais os participantes recebiam uma cápsula com modafinila e outra placebo, diferenciadas pela cor, e cinco sessões de escolham as quais os participantes escolheram entre as duas opções. Tanto a ordem da dose, quanto da apresentação contendo a dose foram aleatórias. Os efeitos subjetivos foram mensurados a partir de linhas de base pré-estabelecidas, uma hora e quatro horas após ingestão das cápsulas. Escalas de analogia visual e questionário de efeito de drogas foram respondidos completamente a cada sessão. As sessões-laboratório foram realizadas três vezes por semana em dias alternados, com avaliação prévia na chegada do participante para nível de

álcool na expiração, pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca e realização de exame toxicológico de urina, o qual, caso testasse positivo para qualquer outra droga além da cocaína, a participação não seria permitida naquele dia. O exame de urina para gravidez foi realizado a cada semana em mulheres. Participantes que atingiram as taxas de linhas de base dos efeitos subjetivos receberam desjejum padronizados antes de ingerirem o medicamento do estudo, prosseguindo para a mensuração dos efeitos subjetivos na temporalidade acima descrita. Os participantes foram pagos pela participação no estudo. Tabletes de 200mg de modafinila foram dispensados pela empresa Cephalon Pharmaceuticals e reembalados pela Pharmacy of the New York State Psychiatric Institute. Para garantir desenho duplo-cego do estudo, uma cápsula de 200mg de modafinila e duas placebos, duas de 200mg e uma placebo ou três de 200mg ou três placebos foram ingeridas pelos participantes a cada visita. A administração de modafinila não diferiu do placebo. A administração, e as classificações de efeitos subjetivos não foram sistematicamente alteradas em função da dose de modafinila. Destarte, os autores sugerem neste estudo que, mesmo diante das limitações identificadas no decorrer da pesquisa, a modafinila não tem ação estimulante para uso abusivo em usuários de cocaína, sendo, portanto, improvável que sirva de droga de abuso na população a qual possa servir efetivamente como tratamento. Os autores também apoiam a ideia de uma análise mais aprofundada da modafinila como uma farmacoterapia garantida para o abuso e dependência da cocaína.

#### **A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence - Dackis CA et al<sup>16</sup>**

Trata-se de um estudo conduzido no ambulatório do centro de pesquisa da Universidade da Pensilvânia, randomizado, duplo cego, placebo-controle sobre o tratamento com modafinila da dependência por cocaína. Usuários oriundos da grande área metropolitana da Filadélfia, entre 22-60 anos de idade, média de 44.5, desvio padrão = 8,7, (157 homens, 53 mulheres; n=210), que estavam ativamente em uso de cocaína a partir de uma linha de base (critérios do DSM para dependência de cocaína, uso de pelo menos 200 dólares de cocaína nos 30 dias que antecederam a triagem e ao menos um exame de urina cocaína-positivo e em busca de tratamento, foram aleatoriamente tratados por 8 semanas com modafinila (0 mg/dia, 200 mg/dia ou 400 mg/dia) concomitantemente com Terapia Cognitivo-Comportamental padronizada, guiada por manual, uma vez por semana. Os critérios de exclusão da triagem foram: dependência por qualquer outra substância que não cocaína, exceto nicotina ou portar

séria doença clínica ou psiquiátrica em atividade, em uso de medicamentos com potencial de interação com a modafinila, alteração importante em exames laboratoriais e mulheres grávidas. Mulheres em idade fértil foram randomizadas sob a condição de métodos contraceptivos pré-estabelecidos. A medida primária da eficácia foi a abstinência de cocaína, avaliada a partir de exame toxicológico de urina. As medidas secundárias foram fissure, abstinência de cocaína, retenção dos medicamentos e tolerabilidade. Os pacientes foram alocados aleatoriamente a partir de código gerado por computador para modafinila 200mg/dia (M200; n = 65), (M400; n = 70) ou placebo (PLAC; n = 75). Pesquisadores que inscreveram, trataram e avaliaram os pacientes não foram informados acerca da alocação, sendo o farmacêutico envolvido o único a par dos códigos, alocações e identificações para casos de emergência. Seleção aleatória em urna foi utilizada para estratificar os participantes através das condições do experimento baseando no gênero e frequência de uso de cocaína. Características psicossociais também foram avaliadas. A modafinila e o placebo foram dispensados pela Cephalon Pharmaceutical. Os dados foram analisados por intenção de tratamento. Os autores não encontraram diferenças significativas ( $p > 0.05$ ) entre os participantes modafinila-placebo em nenhuma das posologias. Entretanto, houve relevância conforme o gênero: participantes homens tratados com modafinila 400mg/dia apresentaram maior tendência para abstinência do que seus homólogos tratados com placebo ( $p = 0.06$ ). Os autores especulam que a explicação para os achados negativos seja a diferença de gênero e/ou a inadequação da intensidade do tratamento psicossocial nos participantes com dependência severa por cocaína.

### **Preliminary evidence for normalization of risk taking by modafinil in chronic cocaine users - Bessette AJ et al<sup>17</sup>**

O presente estudo se tratou de um ensaio clínico randomizado placebo-controle com finalidade de avaliar a eficácia da modafinila a partir do Balão de Analogia de Comportamento de Risco (BART, acrônimo em inglês), uma mensuração comportamental cuja pontuação alta sugere grande propensão a comportamentos de risco em usuários dependentes de cocaína. Os participantes foram recrutados como parte de um ensaio clínico em andamento para o uso de modafinila no tratamento da dependência de cocaína. Sendo estes participantes usuários crônicos de cocaína, que preencheram os critérios do DSM, e que estavam buscando tratamento para dependência desta substância psicoativa. Os critérios para exclusão foram: relato de longa data de uso de outras substâncias que não cocaína e nicotina, ou o uso atual de álcool acima de 350 g por semana durante o mês anterior ao recrutamento.

30 indivíduos dependentes de cocaína foram inscritos neste estudo. Dos 30 matriculados, foram alocados aleatoriamente no grupo de modafinil 400 mg (n = 12) versus placebo (n = 18). Foram administrados o BART durante a segunda semana de tratamento hospitalar para dependência de cocaína. O sorteio aleatório em urna foi usado para equilibrar idade, gênero e quantidade recente de cocaína usada entre os grupos. Uma coorte de comparação de participantes saudáveis (n = 19) realizou o BART em condições semelhantes. Os participantes foram admitidos em uma unidade de internamento e pesquisa por 12 dias antes do tratamento ambulatorial de 6 semanas. O tratamento com placebo para todos os participantes começou no Dia 2 (7:30h) e a titulação com modafinila iniciou no Dia 5 com 100mg, e aumentada em 100mg/dia até 400mg diários serem atingidos no Dia 8. Nenhum participante se queixou de efeitos colaterais que resultasse em alterações na titulação preconizada. O presente estudo evidenciou que o tratamento com modafinila foi associado com pontuações BART significativamente maiores ( $p = 0,01$ ) do que a pontuação em pessoas saudáveis. As pontuações de BART em participantes tratados com placebo foram muito menores do que as relatadas anteriormente em participantes saudáveis e menores do que as observadas na coorte de comparação. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos modafinila e placebo em qualquer medida demográfica ou das linhas de base. Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre o BART e as variáveis demográficas examinadas. Os autores afirmam que apesar da probabilidade de o BART refletir a propensão a comportamentos de riscos adaptativos e desadaptativos, tal instrumento parece identificar comportamentos de risco potencialmente prejudiciais em populações saudáveis. Ainda segundo os autores, como a propensão ao comportamentos de risco é tipicamente associada a pontuações BART mais altas e ao aumento do risco de uso de substâncias psicoativas, os resultados obtidos podem ser a consequência de um novo aspecto de comprometimento cognitivo relacionado ao uso crônico de cocaína. Conforme conclusão do estudo, a pontuação BART baixa reflete fortemente desempenho sub-ótimo para comportamento de risco, e o efeito observado da modafinila pode indicar uma normalização do comprometimento e ter implicações para o resultado do tratamento. No entanto, os autores sugerem também que, abaixo de um certo limiar de desempenho, surge uma imagem mais complexa em que a pontuação BART muito baixa reflete dificuldade na tomada de decisões, em vez de aumentar a tendência de risco. Conseqüentemente, nesta população de participantes dependentes de cocaína, um aumento nos escores BART poderia indicar um efeito normalizante pelo tratamento da função cognitiva e da tomada de decisão.

**Treatment with modafinil and escitalopram, alone and in combination, on cocaine-induced effects: a randomized, double blind, placebo-controlled human laboratory study**  
**- De La Garza R et al<sup>18</sup>**

Este estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em grupos paralelos alocou participantes (1: 1: 1: 1) para grupos de tratamento. Os critérios de elegibilidade incluíram histórias médicas e de uso de drogas, exames de urina para drogas ilícitas, eletrocardiogramas e avaliações de sinais vitais. Os critérios de exclusão: doenças psiquiátricas ou médicas, distúrbios neurológicos ou convulsivos graves, uso de qualquer medicamento psicoativo e dependência de drogas ou álcool, excluindo cocaína e nicotina. Também foram excluídas as mulheres grávidas, amamentando, ou que não estivessem sob controle efetivo de contracepção. Para atender aos critérios de inclusão, os sujeitos tiveram que relatar o uso recente de cocaína, fornecer uma amostra de urina positiva para uso de cocaína durante a triagem, atender aos critérios de diagnóstico do DSM para dependência ou abuso de cocaína e não estar buscando ativamente tratamento de abuso de substâncias psicoativas. Todos os participantes receberam compensações e estavam em boas condições de saúde, sem contra-indicações para a participação deste estudo. Em um grupo randomizado, duplo-cego, os participantes do projeto de grupos paralelos receberam placebo (0 mg / dia; n = 16), modafinila (200 mg / dia; n = 16), escitalopram (20 mg / dia; n = 17), ou Modafinil + escitalopram (200 + 20 mg / dia; n = 15) durante 5 dias. No dia 5, durante sessões separadas os participantes receberam uma amostra intravenosa de cocaína (0 ou 20 mg, randomizada) e cinco dólares. Os participantes avaliaram os efeitos subjetivos das infusões e posteriormente fizeram escolhas para devolver 1 dólar e receber outra infusão ou ficar com o dinheiro e não receber outra dose. Os efeitos subjetivos foram avaliados ao último dia (quinto) após uma amostra aleatória de infusão de cocaína ou soro fisiológico. Os participantes preencheram Escalas de Análises Visuais (VAS – acrônimo em inglês) durante duas sessões 15 minutos antes (linha de base) e 5 e 10 minutos após as infusões. Além das classificações das VAS, registradas em uma escala de 0 a 100, também foram incluídas avaliações cujas variáveis positivas foram "Algum efeito da droga", "Alto", "Bom Efeito", "Estimulado", "Gostei da droga", "Desejo", "Provavelmente usaria se tivesse acesso", e as negativas foram "Efeitos ruins", "Deprimido", "Ansioso" e "Pagaria", que foram realizadas perguntando aos participantes "Quanto você pagaria pela dose que acabou de receber?". A adição foi avaliada como o número de "Escolhas" feitas para receber infusões durante cada sessão de infusão no



Dia 5, o último. Também foram avaliadas medidas cardiovasculares durante todo o processo das infusões, as quais não ocorriam se houvesse alguma destas medidas excedesse limites pré-estabelecidos de segurança. O estudo apontou que os resultados comparando solução salina com cocaína (20mg) aumentaram significativamente ( $p \leq 0.008$ ) a maioria das taxas das classificações positivas, incluindo "Bom Efeito", "Estimulado" e "Alto". Em relação ao placebo, a modafinila atenuou significativamente ( $P \leq 0,007$ ) as respostas subjetivas positivas, com aumento das taxas de respostas "Algum Efeito da Droga", "Alto", "Bom Efeito" e "Estimulado" produzidos pela cocaína. Evidenciou-se ainda que, em comparação com a solução salina, os participantes escolheram significativamente mais infusões de cocaína. No entanto, nenhum tratamento reduziu significativamente a variável "Escolhas" (adição). Ainda, o escitalopram combinado com o modafinila não aumentou a eficácia desta para reduzir os efeitos da cocaína. Os dados obtidos pelos autores revelaram que, em relação ao placebo, a modafinila enquanto monoterapia atenuou significativamente vários efeitos subjetivos produzidos pela cocaína, bem como a taquicardia induzida pela cocaína. Os autores consideraram que estes achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que foram avaliados os efeitos da cocaína em participantes que tipicamente a fumavam, conquanto o uso de uma única dose de cocaína pode limitar a interpretabilidade, pois os autores trazem que os efeitos farmacodinâmicos são maiores pela via fumada em relação à intravenosa (IV) em concentrações plasmáticas equivalentes desta droga. Todavia, é afirmado no estudo que a via IV tem a vantagem de garantir maior consistência das doses administradas. O estudo conclui que seus achados coadunam acerca da potencial eficácia da modafinila enquanto tratamento para o transtorno por uso de substância psicoativa em usuários de cocaína. No estudo há declaração de inexistência de conflitos de interesse.

#### **A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence - Dackis CA et al<sup>19</sup>**

Este é um ensaio clínico placebo-controle com duração de 8 semanas, duplo cego envolvendo 94 indivíduos dependentes de cocaína ocorrido no Centro de Pesquisa de Tratamento da Universidade da Pensilvânia. A modafinila e os comprimidos de placebo correspondentes foram fornecidos pela Teva Pharmaceuticals e o estudo foi subsidiado pelo Instituto Nacional de Abuso de Drogas. Os sujeitos elegíveis entraram em uma fase inicial de uma semana durante a qual todas as medidas de pré-tratamento foram obtidas e os indivíduos iniciaram o tratamento psicossocial. Os participantes incluídos foram randomizados para

receber modafinila ou placebo na semana seguinte e permanecendo sob uso durante todo o período do estudo. Os participantes receberam 300 mg de modafinila ou placebo, idênticos, diariamente, concomitantemente com Terapia Cognitivo-Comportamental individual guiada por manual. A medida de avaliação primária para o uso de cocaína foi por auto-relato com confirmação exame toxicológico de urina duas vezes por semana. As variáveis adicionais verificadas incluíram o desejo de cocaína, medido pela Brief Substance Craving Scale, e a melhoria global medida pela Escala de Impressão Global Clínica (CGI). Os participantes inseridos no estudo foram selecionados de um grupo original de 174 usuários de cocaína. A partir deste grupo original de 174, 25 foram perdidos no seguimento antes da randomização, 48 não atendiam aos critérios de inclusão / exclusão e 7 retiraram o consentimento. No total, os dois grupos de tratamento, modafinila e placebo, foram muito semelhantes nas características demográficas e de uso basal de drogas. A idade média dos participantes foi de cerca de 47 anos. A maioria foram homens afro-americanos usuários de cocaína fumada. Em média, os indivíduos usaram cocaína cerca de 12 dias no mês anterior ao tratamento do estudo e gastaram cerca de 600 dólares em drogas também no mês anterior ao estudo. A média do índice psiquiátrico ASI foi significativamente maior no grupo modafinila (112 vs. 0,052, Mann Whitney Test  $Z = -2,1$ ,  $p = 0,04$ ), em contrapartida, não houve diferenças significativas entre os dois grupos nas variáveis de grupo demográfico ou variável de uso de drogas. O odds ratio (OR) a favor da abstinência com a modafinila versus o placebo foi de 2,54 ( $p = 0,03$ ) e os participantes tratados com modafinila foram significativamente mais propensos a serem abstinentes da cocaína do que os tratados com placebo durante as últimas 3 semanas do teste (23% vs. 9%,  $\chi^2 = 3,9$ ,  $p < .05$ ). Participantes tratados com modafinila foram mais propensos a relatar níveis muito baixos de intensidade e duração de fissura por cocaína na Brief Substance Craving Scale (OR = 2,04;  $p = 0,03$  e OR = 1,06;  $p = 0,03$ , respectivamente). Participantes tratados com modafinila também foram mais propensos que os tratados com placebo para se avaliarem como "muito melhores" no CGI (OR = 2,69,  $p = 0,03$ ). Os autores concluíram que a modafinila pode ser um tratamento eficaz para a dependência da cocaína, e com generalização potencial de tratamento eficaz para uma grande quantidade de usuários dependentes de cocaína. Os autores afirmam ainda que os seus resultados sustentam o estudo contínuo da modafinila e dos compostos relacionados para o tratamento da dependência da cocaína. Os autores declararam inexistência de conflito de interesses.

## **Modafinil and sleep architecture in an inpatient-outpatient treatment study of cocaine dependence - Angarita GA et al<sup>20</sup>**

Este estudo teve por objetivo determinar se a melhora da qualidade estrutural do sono ao tratamento com modafinila em usuários crônicos de cocaína resulta em melhora clínica. 57 participantes dependentes de cocaína foram randomizados para receber modafinila 400mg ou placebo diariamente durante um período de tratamento hospitalar, e, em sequência, tratamento ambulatorial por seis semanas. Os participantes foram submetidos à gravação de polissonografia durante o tratamento hospitalar antes e após o início da modafinila. O tratamento ambulatorial consistiu também em terapia cognitivo-comportamental semanal. O gerenciamento de contingência foi utilizado para promover a participação no tratamento e as demandas de pesquisa, incluindo visitas triplas semanais durante a fase ambulatorial para exames toxicológicos de urina e outras avaliações. A avaliação clínica primária foi a porcentagem de exames toxicológicos de urina negativos para a cocaína. O tratamento com modafinila foi associado a uma porcentagem média mais alta (52% vs. 26%) de exames toxicológicos de urina negativos para cocaína ( $p = 0,02$ ) e aumento do tempo de sono N3 ( $p = 0,002$ ). A mudança no tempo de sono N3 mediou a maior taxa de exames toxicológicos de urina negativos para cocaína. O tratamento com modafinila também foi associado com mais dias consecutivos abstinentes durante o tratamento ambulatorial, maior duração da abstinência, taxas diárias mais elevadas de abstinência e menor degradação do sono tipicamente associado à abstinência do uso crônico de cocaína. Foi demonstrado que a modafinila administrada pela manhã evidenciou melhora do sono de ondas lentas em usuários de cocaína abstinentes na fase de internação, e esse efeito é um mediador estatístico de melhores resultados clínicos associados ao tratamento continuado com modafinila, segundo os autores deste estudo. O estudo afirma que as altas taxas de abstinência alcançadas sugerem que promover a fisiologia do sono saudável em um ambiente de internação pode ser importante no tratamento efetivo da dependência de cocaína. Diante dos resultados deste estudo, há a afirmação pelos autores da confirmação de suas hipóteses quanto à eficácia da modafinila em usuários crônicos de cocaína e a associação entre sua eficácia clínica e a resposta do sono de onda lenta ao tratamento e abstinência. Ainda, que os resultados atuais são consistentes com a modafinila reduzindo o uso de cocaína em usuários crônicos sem dependência de álcool como comorbidade. Há também a afirmação de que este ensaio fornece evidências substanciais de que o regime de tratamento estabelecido melhora os resultados clínicos durante o tratamento. Os autores concluem que a generalização dos achados possa ser

limitada pela homogeneidade dos participantes. Os autores declararam a inexistência de conflitos de interesse.

## DISCUSSÃO

### 1. Abuso de cocaína: aspectos neuropsicopatológicos e fenomenológicos

O cloridrato de cocaína – benzoilmetilecgonina – ( $C_{17}H_{21}NO_4$ ), alcaloide popularmente conhecido por “cocaína”, também chamado de “pó” no senso comum, foi sintetizado pela primeira vez em 1862 pelos químicos Albert Nieman e Wilhelm Lossen a partir do vegetal *Erythroxylum coca* e logo se tornou uma das substâncias psicoativas mais comercializadas e consumidas no mundo, com apreciadores notórios, como Sigmund Freud, e com variadas indicações de uso ao longo do tempo: desde componente gastronômico até medicamentoso e clínico-cirúrgico como, por exemplo, anestésico local.<sup>1</sup>

Panaceia de outrora, a cocaína galgou o atual status de droga ilícita ao longo de seu processo histórico, tornando-se uma das drogas de abuso de maior relevância, dado os prejuízos biopsicossociais decorrentes de seu uso abusivo e de seu consumo crescente através do fumo sob a forma de “crack” – pedra de cocaína de base livre e volatilizada através do calor – resultando em graves problemas não apenas de saúde pública, mas de justiça e de ordem econômica.<sup>1, 22</sup>

Em termos neuropsicopatológicos, clínicos e fenomenológicos, é possível caracterizar o cloridrato de cocaína como uma droga de abuso psicoestimulante, com ampla gama de efeitos, com ação anorexígena, com potencial de desencadear transtorno de humor, transtorno do sono, cefaleia e discinesias. A ação anorexígena da cocaína deve ser salientada, pois o prejuízo nutricional decorrente de inapetência pode debilitar a imunidade do usuário e torná-lo mais susceptível a infecções como tuberculose e pneumonia.<sup>1, 22</sup>

Além dos efeitos sobreditos, merece destaque principalmente a ação euforizante da cocaína, desencadeadora de quadro maniforme, o qual tem correlação com seu potencial de abuso e serve, de forma geral, como aspecto motivador e reforçador praticamente irreprimível para um novo episódio de uso. Apesar do uso abusivo e repetido de cocaína levar à disfunção sexual, a ação euforizante pode levar também à hipersexualização e a comportamentos de risco e consequente infecção por doenças sexualmente transmissíveis, além da exposição à violência que permeia predominantemente o contexto do abuso de cocaína.<sup>1, 22, 23</sup>

Na forma de “crack”, a série de sensações são sentidas mais rapidamente e com efemeridade em comparação com as sensações obtidas através da inalação do pó, levando o

usuário a fumar repetidamente, com consequências para além do quadro neuropsíquico de alucinações, delírios, taquilalia, agitação psicomotora e agressividade, com alterações orgânicas gerais, como perda da neuroregulação da função pulmonar, edema pulmonar, hemorragia alveolar, barotrauma, reações de hipersensibilidade e doença pulmonar intersticial. Outras consequências são as lesões por queimaduras nas regiões do corpo as quais envolvem o ato de fumar “crack” (mãos, face, boca, faringes, laringe) resultantes da alta temperatura do vapor de cocaína inalado.<sup>1, 22</sup>

Silva Júnior e Monteiro<sup>22</sup> trazem descrita a percepção fenomenológica acerca do abuso de “crack”:

Embora sintam e conheçam as consequências, os usuários de crack ultrapassam qualquer obstáculo, dirigindo-se cada vez mais ao “fundo do poço”, numa tentativa desenfreada de sobreviver por meio da droga. Esse fato remete ao questionamento: seria essa droga uma morte cotidiana?

Pode-se refletir que no fenômeno da dependência de drogas repousa a privação de valor à vida e a ausência de verdadeiro e significativo sentido existencial. O usuário de crack não pertence a nada e a ninguém, mas na busca para sobreviver através da droga, ele morre a cada dia. A morte é um modo de ser, que a presença assume no momento em que é.

O dependente de crack, frente às dificuldades cotidianas, encontra nessa droga um caminho supostamente efetivo para superar sua fragilidade e evitar a desintegração do seu ego. (p. 380)

O uso inalado de cocaína em pó é tão danoso quanto seu consumo fumado. Pode haver lesão ulcerada e/ou perfurativa de septo nasal decorrente desse uso, podendo acometer traqueia, brônquios e pulmões. A ação simpatomimética da cocaína, dose-dependente, pode ocasionar hipertensão arterial sistêmica, taquicardia, hipertermia, arritmia, prolongamento do intervalo QT e consequente fibrilação ventricular e assistolia, provocando a morte – “overdose”, e acidentes vasculares isquêmicos por vasoconstrição provocada pela cocaína (inibição local da recaptção da noradrenalina) podem acometer jovens sem história de doença vascular pregressa. Lesões neurobiológicas, no geral, insidiosas e de progresso indolente, provocam comprometimento paulatino na capacidade cognitiva do usuário, além de prejuízo na capacidade de desempenhar tarefas que, antes das lesões associadas ao abuso, eram executadas com simplicidade.<sup>1, 24</sup>

A dependência da cocaína é uma mazela social e um severo problema de saúde pública com repercussões econômicas e judiciais. Caracterizada pela reincidência e por complicações biopsicossociais, é um transtorno com base neurobiológica significativa, tornando imprescindível uma terapia farmacológica eficaz.<sup>12</sup> Contudo, ainda que não haja um tratamento farmacológico cânone para a dependência de cocaína, o crescente desvelamento da

neurobiologia dessa adição tem guiado estudos de medicamentos com potencial efetividade para o tratamento do transtorno por abuso de substância decorrente da dependência de cocaína.<sup>16, 24</sup>

A neurobiologia da adição da cocaína ainda não está definitivamente estabelecida e elucidada, contudo, há evidências de que a ação euforizante da cocaína envolva a ativação dos circuitos de recompensa do cérebro, os quais são desregulados após o uso crônico de cocaína.<sup>24</sup> É a ação euforizante da cocaína uma das principais barreiras para a recuperação do dependente e o efetivo sucesso do tratamento.<sup>16</sup>

A cocaína exerce diversas ações principalmente no sistema nervoso central, entre as quais o bloqueio de transportadores de recaptção de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) e serotonina, principal sistema de retirada de monoaminas da fenda sináptica, nos sistemas nervoso periférico e central.<sup>13</sup> Assim como a maioria das drogas de abuso, a cocaína ativa o sistema mesocorticolímbico. A via mesocorticolímbica (de atividade dopaminérgica modulada por vias GABAérgicas - ácido gama-amino-butírico, GABA, em inglês - serotoninérgicas e noradrenérgicas) interconecta-se entre área tegmentar ventral (ATV) mesencefálica com o núcleo accumbens (NAcc) - via da recompensa - e ao córtex pré-frontal (CPF), região relacionada ao processo decisório comportamental. A via mesocorticolímbica também recebe modulação glutamatérgica a partir do CPF para a ATV e NAcc.<sup>5, 9, 23</sup>

Ao aumentar a liberação de dopamina no núcleo accumbens, sistema com desempenho fundamental no psiquismo, principalmente nos aspectos motivacional, emocional e afetivo, ocorre o comportamento de reforço pela droga.<sup>5, 9, 23</sup> Esse aumento dopaminérgico se dá através do bloqueio do transportador da membrana pré-sináptica de recaptção de dopamina. Esse bloqueio de recaptção pode resultar em “up-regulation”, com aumento de transportadores e depleção de dopamina, contribuindo para estabelecer a síndrome de abstinência de cocaína.<sup>25, 26</sup>

A cocaína tem ação sobre receptores D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, os quais, durante a fissura pela droga, se opõem, em termos comportamentais, ao processar a neurotransmissão. A estimulação de D<sub>1</sub> ameniza a fissura, enquanto D<sub>2</sub> a intensifica.<sup>26</sup> Neurônios amigdalianos e do NAcc, deflagram mais intensamente no abuso crônico de cocaína, havendo assim, possível sensibilização.<sup>26</sup> Essa sensibilização se processa pela depleção de dopamina, levando à fissura pela droga e desregulação hedônica.<sup>12, 13, 26</sup>

Tal adaptação pode levar a crise convulsiva generalizada e aos quadros psicóticos induzidos pela cocaína. A chance haver indução de potenciação de longo prazo pelo uso repetido da droga insinua que seja um acontecimento relevante para a formação da memória associada ao abuso e à sensibilização à cocaína. Não obstante, somente a disfunção no sistema meso-córtico-límbico dopaminérgico não satisfaz para aclarar todos os aspectos do transtorno por abuso de cocaína.<sup>5, 9, 23, 24, 25, 26</sup>

Há também o bloqueio pré-sináptico de transportadores de serotonina e noradrenalina, além da alteração de outros sistemas de neurotransmissão, entre os quais os do GABA, glutamato, endocanabinóide e hormônio liberador de corticotrofina, que modulam os sistemas de memória, motivação e recompensa cerebral.<sup>23, 25</sup> O uso crônico de cocaína depleta os níveis extracelulares de glutamato e reduzem a carga glutamatérgica no NAcc, contribuindo para o quadro de anedonia característico do transtorno por abuso de cocaína.<sup>12</sup>

Os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico são os principais mediadores da experiência subjetiva da cocaína e, portanto, as vias de interesse para farmacoterapia do tratamento por transtorno por abuso de cocaína.<sup>23, 26</sup>

## 2. As bases farmacológicas da modafinila e seu racional terapêutico no transtorno por abuso de cocaína

Diante do que é sabido acerca dos aspectos neuropsicopatológicos do transtorno por abuso de cocaína, o racional terapêutico para o seu tratamento deve se fundamentar na capacidade de reversão das alterações neurológicas provocadas pela cocaína, capaz de amenizar aspectos clínicos como a síndrome de abstinência, fissura pela droga e a desregulação hedônica.<sup>12, 24</sup>

A modafinila, substância de escolha para o tratamento da narcolepsia<sup>11</sup>, apresenta estimulação neuroquímica contrária às neuroadaptações provocadas pela cocaína no circuito dopaminérgico e glutamatérgico da recompensa. Enquanto a cocaína depleta o glutamato, a modafinila o aumenta, assim como a inibição gabaérgica promovida pela modafinila pode reverter a depleção de dopamina no uso crônico de cocaína, pois a via dopaminérgica mesencefálica da recompensa está sob inibição tônica gabaérgica - o que pode reduzir os lapsos de recaídas.<sup>9, 12, 24, 25, 26</sup>

O mecanismo neuroquímico da modafinila permanece pouco esclarecido, mas evidências apontam que ela ocupa receptores de recaptção de dopamina e noradrenalina,<sup>13</sup> com ação indireta em receptores de dopamina D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>, GABA, histamina, noradrenalina e

serotonina, com suposta ação direta nos receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , principalmente no córtex pré-frontal.<sup>13,27</sup>

Presume-se que a modafinila, portanto, amenize os principais sintomas da abstinência de cocaína, como sonolência, anergia, humor rebaixado, hiperfagia, retardo psicomotor e baixa concentração, proporcionando melhora do quadro clínico associado.<sup>24</sup> Consta na literatura que a modafinila, além de promover sensação de bem-estar, apresentar baixa interação com a cocaína e ser bem tolerada, atenua os efeitos psicossomáticos causados por esta droga de abuso.<sup>12, 24</sup> Dackis et al<sup>16</sup> sugerem que, além de reverter as neuroadaptações induzidas pelo uso crônico de cocaína, a modafinila, por não ter potencial de abuso significativo, pode ser administrada com segurança em indivíduos dependentes de cocaína, podendo atenuar, de forma substancial, os efeitos que a cocaína promove na pressão arterial sistêmica e na frequência cardíaca, além da fissura por essa substância psicoativa.<sup>13, 24</sup>

Existe evidencia de que a modafinila reduz a euforia induzida pela cocaína, diminuindo o efeito de recompensa do uso da cocaína. Tal efeito deste medicamento tem grande significado clínico, pois a cocaína induz a própria fissura após curto período de seu uso, levando ao comportamento compulsivo mediado pela intensa euforia produzida.<sup>12, 13, 16, 24</sup> Supõe-se que a modafinila, além de elevar a atividade glutamatérgica e diminuir a transmissão gabaérgica, inibe o disparo dos neurônios dopaminérgicos mesencefálicos através dos autoreceptores D<sub>2</sub>, reduzindo, assim, a capacidade da cocaína de aumentar a transmissão de catecolaminas, e conseqüentemente diminuindo a potência percebida desta droga e a compulsão por ela.<sup>13</sup>

### 3. Aquilatação dos resultados

Todos os artigos incluídos nesta revisão negaram conflitos de interesses e coadunam quanto ao potencial da modafinila de farmacoterapia eficaz para o tratamento por transtorno por abuso de cocaína. Dackis et al<sup>12</sup> concluíram que há evidência preliminar de que a intervenção com a modafinila concomitante com tratamento psicossocial para dependência de cocaína melhora o quadro clínico geral do transtorno por abuso de substância psicoativa.

Foltin et al<sup>13</sup> concluem que, em consonância com literatura prévia, a modafinila apresenta potencial como medicamento eficaz para o tratamento do abuso de cocaína, com efeito de atenuação dos efeitos simpatomiméticos causados pela droga e redução de seu padrão de uso entre os usuários estudados. Contudo, Anderson et al<sup>14</sup> apontaram em seu estudo que, na amostra total, não houve diferença significativa entre os grupos modafinila e



placebo acerca das alterações na porcentagem média semanal de dias abstinentes de cocaína na duração do tratamento, demonstrando efeitos significativos da modafinila em resultados secundários (número máximo de dias abstinentes de cocaína consecutivos e a redução da fissura por ela).

Anderson et al<sup>14</sup> convergem com os demais autores integrantes desta revisão ao trazer que, em uma análise post-hoc, a modafinila demonstrou efeito significativo no aumento da porcentagem semanal de dias abstinentes de cocaína no subgrupo dos pacientes sem história de dependência alcoólica, concluindo que a modafinila associada à terapia comportamental individual apresenta eficácia para aumentar os dias abstinentes de cocaína nos casos sem dependência alcoólica como comorbidade, bem como na redução da fissura pela cocaína.

Considerando que o mecanismo de ação da modafinila não está completamente evidenciado e que há relatos na literatura que sugerem que a modafinila pode servir como droga de abuso por elevação da dopamina estriatal<sup>15</sup>, Foltin et al<sup>15</sup> avaliaram os efeitos subjetivos deste medicamento em usuários de cocaína, buscando identificar efeito reforçador para o abuso dessa substância psicoativa. Neste estudo, a administração de modafinila não diferiu do placebo. Desse modo, a modafinila não tem ação estimulante para uso abusivo em usuários de cocaína, sendo improvável que sirva de droga de abuso na população a qual possa servir efetivamente como tratamento. Destarte, Os autores deste estudo apoiam a ideia da continuidade da análise da modafinila como uma farmacoterapia garantida para o abuso e dependência da cocaína, dando suporte aos resultados dos outros estudos componentes desta revisão.

Dackis et al<sup>16</sup>, ao conduzirem um estudo placebo-controle para o tratamento da dependência de cocaína com modafinila, não encontraram diferenças significativas ( $p > 0.05$ ) entre os participantes modafinila-placebo em nenhuma das posologias administradas do medicamento. Entretanto, houve relevância conforme o gênero: participantes homens tratados com modafinila 400mg/dia apresentaram maior tendência para abstinência do que seus homólogos tratados com placebo ( $p = 0.06$ ). Os autores especularam que a explicação para os achados divergentes da literatura consista na diferença de gênero e/ou na inadequação da intensidade do tratamento psicossocial nos participantes com dependência severa por cocaína.

Diante do estabelecido na literatura, que a ação euforizante da cocaína pode levar a comportamentos de risco, Bessette et al<sup>17</sup> buscaram avaliar a eficácia da modafinila na normalização comportamental da propensão a riscos em usuários crônicos de cocaína a partir do Balão de Analogia de Comportamento de Risco (BART, acrônimo em inglês). Esse estudo

evidenciou que o tratamento com modafinila foi associado com pontuações significativamente maiores do que a pontuação em pessoas saudáveis. Ainda segundo esses autores, a propensão ao comportamentos de risco é tipicamente associada a pontuações BART mais altas e ao aumento do risco de uso de substâncias psicoativas. As pontuações BART em participantes tratados com placebo foram muito menores do que as relatadas anteriormente em participantes saudáveis e menores do que as observadas na coorte de comparação. Esse estudo sugere que os resultados obtidos podem ser a consequência de um novo aspecto de comprometimento cognitivo relacionado ao uso crônico de cocaína, refletindo dificuldade na tomada de decisões. Conseqüentemente, nesta população de participantes dependentes crônicos de cocaína, um aumento nos escores BART pode indicar que a modafinila manifestou um efeito normalizante pelo tratamento da função cognitiva e da tomada de decisão.

De La Garza et al<sup>18</sup> corroboram com os dados da literatura ao relatarem que a modafinila enquanto monoterapia, em relação ao placebo, atenuou significativamente vários efeitos subjetivos produzidos pela cocaína, corroborando acerca da potencial eficácia da modafinila enquanto tratamento para o transtorno por uso de substância psicoativa em usuários de cocaína.

Dackis et al<sup>19</sup> também concluíram que a modafinila pode ser um tratamento eficaz para a dependência da cocaína, e com generalização potencial de tratamento eficaz para esse tipo de transtorno por abuso de substância. Tais achados se apresentam concordantes com a literatura que compõe esta revisão. Os autores afirmam ainda que os seus resultados sustentam o estudo contínuo da modafinila.

Reiterando os achados dos demais autores citados nesta revisão, Angarita et al<sup>20</sup> estabeleceram que o tratamento com modafinila teve associação com mais dias consecutivos abstinentes durante o tratamento ambulatorial, maior duração da abstinência, taxas diárias mais elevadas de abstinência e menor degradação do sono tipicamente associado à abstinência do uso crônico de cocaína.

## CONCLUSÕES

1. A literatura converge sobre a eficácia da modafinila como terapia medicamentosa para o tratamento por transtorno por abuso de cocaína, com melhora geral do quadro clínico, cognitivocomportamental e redução do padrão de uso dessa substância psicoativa.
2. É seguro administrar modafinila em doses controladas em usuários de cocaína.

3. Apesar da recomendação geral por mais e maiores estudos, por conta do que se encontra nos estudos concernentes, conclui-se que a modafinila apresenta eficácia para ser incluída no arsenal terapêutico do tratamento por transtorno por uso de cocaína na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Alarcon S, Jorge MAS. Álcool e Outras drogas: diálogos sobre um mal-estar contemporâneo. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2012.
2. Almeida RA, Anjos UU, Vianna RPT, Pequeno GA. Perfil dos usuários de substâncias psicoativas de João Pessoa. Rev Saúde Debate. 2014 Set; 38(102):526-538.
3. American Psychiatric Association. (2013). Cautionary statement for forensic use of DSM-5. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
4. Saúde OMD. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1: EDUSP; 1994.
5. Cataldo NA, Gauer GJC, Furtado NR. Psiquiatria para estudantes de Medicina. 2 ed. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2013.
6. Medeiros KT, Maciel SC, Sousa PF, Tenório-Souza FM, Dias CCV. Representações sociais do uso e abuso de drogas entre familiares de usuários. Rev. Psicol. estud. 2013 Jun; 18(2):269-79.
7. Fonseca FN, Gondim APS, Fonteles MMF. Influência dos grupos terapêuticos em Centro de Atenção Psicossocial entre usuários com dependência de cocaína/crack. Rev. Saúde debate. 2014 Set; 38(102): 552-553.
8. Ministério da Saúde (BR). Detecção do uso e diagnóstico da dependência de substâncias psicoativas: módulo 3. SUPERA- Sistema para detecção do uso abusivo e dependência de substâncias psicoativas: encaminhamento, intervenção breve, reinserção social e acompanhamento. 9ed. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas; 2016. Disponível em: < [https://www.supera.senad.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/SUP9\\_Mod3.pdf](https://www.supera.senad.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/SUP9_Mod3.pdf) >.
9. Machado ABM, Machado LH. Neuroanatomia funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2014.
10. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (United Nations Office On Drugs and Crimes - UNODC). Relatório Mundial Sobre Drogas de 2015. Vienna; 2015.
11. Alóe F, Alves RC, Araújo JF, Azevedo A, Bacelar A, Bezerra M et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento da narcolepsia. Rev. Bras. Psiquiatr. 2010 Set; 32(3):305-314.

12. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, O'Brien CP, Pettinati HM. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *J Neuropsychopharmacol.* 2005 Jan; 30(1):205.
13. Foltin RW, Haney M, Hart CL, Rubin E, Vosburg SK. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *J Neuropsychopharmacol.* 2008 Jun; 33:761–768.
14. Anderson AL, Holmes T, Li SH, Reid MS, Shemanski L, Slee A, Smith EV et al. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *J Drug Alcohol Depend.* 2009 Set; 104(1-2):133-9.
15. Foltin RW, Haney M, Hart CL, Rubin E, Vosburg SK. Modafinil does not serve as a reinforcer in cocaine abusers. *J Drug and alcohol depend.* 2010 Jan; 106(2-3):233-6.
16. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Plebani JG, Pettinati HM, Sparkman T, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2012 Out; 43(3):303-12.
17. Bessette AJ, Canavan SV, Forselius EL, Morgan PT. Preliminary evidence for normalization of risk taking by modafinil in chronic cocaine users. *J Addict Behav.* 2014 Jun; 39(6):1057-61.
18. De La Garza R, Haile CN, Mahoney JJ, Newton TF, Thompson-Lake DGY, Verrico CD. Treatment with modafinil and escitalopram, alone and in combination, on cocaine-induced effects: a randomized, double blind, placebo-controlled human laboratory study. *J Drug Alcohol Depend.* 2014 Ago; 141:72-8.
19. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, O'Brien CP, Pettinati HM, Spratt K, Wierzbicki MR. A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *J Drug Alcohol Depend.* 2015 Out; 155:105-10.
20. Angarita GA, Bessette A, Canavan S, Easton C, Forselius E, Hodges S, Oberleitner L, Pittman B, Malison RT, McKee S, Mohsenin V, Morgan PT. Modafinil and sleep architecture in an inpatient-outpatient treatment study of cocaine dependence. *J Drug Alcohol Depend.* 2016 Mar 1;160:49-56.
21. Lopes AP, Rezende MM. Consumo de substâncias psicoativas em estudantes do ensino médio. *Rev. Psicol. Teor. Prát.* 2014 Ago; 16(2):29-40.
22. Silva Júnior FJG, Monteiro CFS. Os significados da morte e do morrer: a perspectiva de usuários de crack. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2012 Abr 20(2):380.
23. Karila L, Gorelick D, Weinstein A, Noble F, Benyamina A, Coscas S, Blecha L, Lowenstein W, Martinot JL, Reynaud M, Lépine JP. New treatments for cocaine dependence: a focused review. *J Neuropsychopharmacol.* 2008 Mai; 11(3):425-38.

24. Dackis CA, Lynch KG, Yu E, Samaha FF, Kampman KM, Cornish JW, Rowan A, Poole S, White L, O'Brien CP. Modafinil and cocaine: A double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *J Drug Alcohol Depend.* 2003 Mai; 70:29-37.
25. Lent, R. Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência. 2ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2010.
26. Lemos, T. Neurobiologia da ação da cocaína. Disponível em:  
<[http://wap.uniad.org.br/images/stories/publicacoes/texto/selecoes/Neurobiologia\\_da\\_Acao\\_da\\_Cocaina.pdf](http://wap.uniad.org.br/images/stories/publicacoes/texto/selecoes/Neurobiologia_da_Acao_da_Cocaina.pdf)>
27. European Medicines Agency – EMA (2011). Patient health protection assessment report for modafinil containing medicinal products (Annex I-IV). Procedure number: EMEA/H/A-31/1186. Londres, 2011. EMA/4038/2011.