

revisão

Potencial de abuso de drogas dopaminérgicas*

Abuse potential of dopaminergic drugs

Guilherme R de Azevedo Focchi^a, Sandra Scivoletto^b e Marco Antônio Marcolin^c

^aDepartamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). ^bGrupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GRE/IPq/HC/FMUSP). ^cUniversity of Illinois, Chicago, USA e Instituto de Psiquiatria do HC/FMUSP

Resumo Os autores fazem uma revisão do potencial de abuso de substâncias que atuam no sistema dopaminérgico, analisando possíveis etiologias e alertando para a necessidade da prescrição cautelosa dessas substâncias, sobretudo em pacientes com antecedente de abuso de outras substâncias psicoativas.

Descritores Potencial. Abuso. Substâncias. Sistema dopaminérgico.

Abstract The abuse potential of substances acting in the dopaminergic system was analyzed and some possible etiologies leading to this kind of abuse were considered. There is a need of caution when prescribing these substances, especially to patients who have a history of psychoactive substance abuse.

Keywords Potential. Abuse. Substances. Dopaminergic system.

Introdução

Em sua rotina, o psiquiatra clínico defronta-se muitas vezes com o questionamento, por parte dos pacientes, se há ou não potencial de abuso nas medicações que prescreve. Com frequência, o profissional de saúde não tem conhecimento do assunto, não reconhecendo eventuais quadros clínicos de abuso de medicação, prescrevendo medicações em altas doses e, assim, reforçando o problema.^{1,2}

É conhecido há séculos, por exemplo, o potencial de abuso que os alcalóides da *Belladonna* apresentam em virtude de suas propriedades anticolinérgicas.³ Cabe salientar que se abuso for definido como ingestão voluntária a ponto de causar dano físico ou psíquico, quase todas as substâncias possuirão potencial de abuso.^{4,5}

Sabe-se que o sistema dopaminérgico está envolvido em quadros de abuso e dependência química, juntamente com os sistemas opióide e GABAérgico.⁶ Os neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral projetados no córtex e no sistema límbico, especialmente no *núcleo accumbens*, têm importância fundamental, estando envolvidos nos processos de reforço e recompensa e mediando efeitos de substâncias como a cocaína.⁶ Isso é refor-

çado em estudos com ratos que não possuíam o gene transportador da dopamina e que não responderam à cocaína do ponto de vista bioquímico e comportamental.⁶

Isso posto, aborda-se neste trabalho o potencial de abuso de agentes antiparkinsonianos, de efeito apenas parcial no sistema dopaminérgico, e de dois antidepressivos – a amineptina e o bupropion – que agem predominantemente em vias dopaminérgicas do sistema nervoso central.

a) Antiparkinsonianos

Os antiparkinsonianos constituem provavelmente o grupo de substâncias mais usado para reduzir os sintomas da doença de Parkinson e os efeitos colaterais dos neurolépticos.² As medicações comumente usadas nesse grupo são trihexafenidil, biperideno e a benzotropina.^{7,8}

Os antiparkinsonianos são indicados em síndromes extrapiramidais induzidas pelo uso de neurolépticos, a saber: parkinsonismo, distonia aguda e acatisia aguda.⁶ Têm absorção gastrointestinal e ação rápida no sistema nervoso central por serem lipofílicos, e alcançam o pico plasmático em poucas horas.⁶ São potencialmente perigosos se interagirem com ou-

Recebido em 18/3/1999. Aceito em 21/2/2000

Fonte de financiamento inexistente.

Conflito de interesse inexistente.

*Artigo apresentado como parte da conclusão do curso "Interações farmacológicas com drogas psiquiátricas", no curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob coordenação do Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin

tras substâncias anticolinérgicas (exemplo: antidepressivos tricíclicos), havendo risco de intoxicação anticolinérgica.⁹ A intoxicação anticolinérgica é caracterizada por rebaixamento de nível de consciência, coma, convulsões, agitação psicomotora, alucinações, hipotensão, taquicardia, midríase, pele seca, hipertermia e redução do trânsito intestinal, devendo ser tratada com a suspensão imediata da medicação e inibidores da anticolinesterase (fisostigmina).⁶

Os antiparkinsonianos agem predominantemente via bloqueio de receptores muscarínicos, mas também no sistema dopaminérgico, possivelmente reduzindo a recaptção pré-sináptica de dopamina, como é o caso do trihexafenidil. São agonistas de receptores nicotínicos nos gânglios da base e na junção neuromuscular e, ademais, propiciam melhora do humor.⁶ Essas condições poderiam explicar, pelo menos parcialmente, o abuso dessas substâncias.⁶

Os primeiros casos de abuso de antiparkinsonianos foram evidenciados nos EUA na década de 1960, e atualmente estima-se que 7% a 10% dos pacientes que usam essas medicações em ambulatorios de saúde mental utilizam-nas indevidamente.^{2,10}

Essas substâncias são usadas basicamente para obtenção de efeitos euforizantes, alucinatórios, estimulantes e para aumentar o grau de sociabilização.^{7,11,12} Cabe salientar que os efeitos euforizantes e sociabilizantes poderiam ser decorrentes da melhora da síndrome parkinsoniana e, conseqüentemente, de sintomas depressivos que podem acompanhar a doença de Parkinson. Os pacientes com quadros de abusos de antiparkinsonianos podem solicitá-los repetidamente, mesmo sem qualquer necessidade. Algumas vezes apresentam história de diversas visitas a hospitais à procura dessas substâncias e podem, mesmo, simular sintomas extrapiramidais para conseguí-las.¹³ Outras vezes, desenvolvem sintomas extrapiramidais subclínicos, referindo “irritação”, “mal-estar” e “dificuldade para relaxar” quando da redução ou retirada da medicação, sintomatologia associada ao desejo de obtê-la.¹³

No caso do trihexafenidil, parece haver maior potencial de abuso em relação a benzotropina. O trihexafenidil teria, predominantemente, efeitos estimulante e euforizante, ao passo que a benzotropina teria predominantemente efeito sedativo.⁷

Portanto, há necessidade de cautela ao se prescrever antiparkinsonianos, sendo que especial atenção deve ser dada aos pacientes com antecedentes de abuso de outras substâncias psicoativas; a aliança terapêutica entre médico e paciente é fundamental.¹³ Entretanto, nesses casos os antiparkinsonianos não devem ser abolidos da prescrição e sim usados quando há real necessidade, avaliando-se riscos e benefícios.¹³

b) Amineptina

A amineptina é indicada para estados depressivos. Constitui molécula derivada dos tricíclicos. É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal (em poucas horas) e a eliminação se dá por via renal em menos de 12 horas. A amineptina não deve ser associada aos IMAOS, pelo risco de crise hipertensiva;

deve-se esperar 15 dias entre a suspensão do IMAO e a introdução desse antidepressivo.¹⁴

A amineptina tem ação seletiva dopaminérgica, reduzindo a recaptção de dopamina e aumentando a produção desse neurotransmissor. Tem efeito rápido (o efeito antidepressivo já ocorre na primeira semana de tratamento), funcionando como psicoestimulante; tem também atuação no sistema serotoninérgico, em altas doses.¹⁴⁻¹⁶

Desde sua introdução na Itália e na França a partir de 1978, vários casos de abuso desse antidepressivo foram descritos.¹⁶ A maior casuística de abuso e dependência de amineptina foi publicada pelo Centro Francês de Farmacovigilância: 155 casos entre 1978 e 1988, com predomínio no sexo feminino, presença de comorbidades (abuso de outras substâncias psicoativas, transtornos alimentares) e sem nenhuma correlação entre a dose de medicação usada e duração do quadro de base.¹⁷

Tem-se observado aumento significativo do número de mulheres que consomem drogas, sendo o início do consumo mais tardio e havendo maior uso de drogas lícitas (como ansiolíticos e barbitúricos), em relação ao sexo masculino.¹⁸ Porém, o abuso e a dependência de substâncias psicoativas são predominantes no sexo masculino.⁶ Talvez, o abuso de amineptina tenha maior predominância em mulheres pela prevalência maior de depressão nesse sexo.¹⁹

Foi descrito um caso de tolerância a amineptina com paciente que usou até 12 gramas diárias da medicação, desenvolvendo agitação psicomotora, irritabilidade e quadro grave de acne.²⁰ A abstinência de amineptina é caracterizada por ansiedade, disforia, agitação psicomotora, alterações do sono, náuseas, episódios bulímicos, sudorese, tremores, taquicardia, miose, congestão nasal, anedonia e inapetência.¹⁶

Por fim, há relato de 2 casos de abstinência dessa substância, tratados com haloperidol e clonidina (essa última, na dose de 0,9 mg/dia IM por 7 dias), com melhora, o que não impediu o retorno ao abuso.²¹

c) Bupropion

O bupropion tem indicação em quadros depressivos e teve resultados promissores no tratamento do tabagismo, da dependência de cocaína, da bulimia nervosa e do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.⁶ É absorvido no trato gastrointestinal em algumas horas, metabolizado no fígado e cerca de 90% excretado por via renal.⁶ Tem meia vida variando de 8 a 40 horas, alcançando o pico plasmático cerca de 2 horas após a ingestão, e o estado de equilíbrio em cerca de 10 dias.⁶ Recomenda-se usar o bupropion cerca de 15 dias após a suspensão de IMAOS, pelo risco de crise hipertensiva; a interação de bupropion com agonistas dopaminérgicos pode levar a *delirium*, psicose e sintomas extrapiramidais, e sua associação com lítio e fluoxetina pode aumentar o risco de convulsões.⁶

O bupropion pertence à classe das aminoquetonas e tem estrutura semelhante à anfetamina, podendo produzir resultado falso-positivo em testes urinários para detecção dessa droga.^{6,22} Apresenta ação predominantemente dopaminérgica,

possivelmente inibindo a recaptação de dopamina nas sinapses e potencializando a neurotransmissão dopaminérgica.⁶

Estudos em ratos mostraram que o bupropion em doses altas substituiu os psicoestimulantes em testes para discriminação de drogas.²³ Em macacos, o bupropion promove modelo de auto-administração endovenosa, semelhante ao que ocorre com os psicoestimulantes.²⁴

Entretanto, o potencial de abuso do bupropion não foi replicado em humanos.^{25,26} Miller & Griffith (1983) realizaram estudo duplo-cego randomizado, no qual compararam efeitos subjetivos, fisiológicos e comportamentais em pacientes voluntários com quadro de abuso de múltiplas substâncias psicoativas, quando esses receberam bupropion (até 400 mg/dia, dose máxima), dextroanfetamina e placebo. Os autores concluíram não haver potencial de abuso para o bupropion, que no estudo se assemelhou ao placebo.

Sobre a etiologia dos quadros de abuso de drogas dopaminérgicas

Sabe-se que a maioria dos agentes de abuso tem ação, direta ou indiretamente, como agonista de neurotransmissores do sistema nervoso central, e as medicações estudadas agem no sistema dopaminérgico.²⁷ Há discordâncias quanto ao poten-

cial de abuso dessas substâncias e, além disso, é certo que o sistema dopaminérgico, apesar de importante como substrato neurobiológico nos quadros de abuso e de dependência de substâncias psicoativas, não é o único fator atuante.²⁸ É possível que no caso dos antiparkinsonianos, os efeitos anticolinérgicos ocorram antes do bloqueio dopaminérgico.²⁸ Várias drogas atuantes no sistema dopaminérgico foram testadas no tratamento da dependência, com resultados discrepantes.²⁹ O efeito euforizante das medicações descritas poderia ser responsável pelo potencial de abuso, independentemente dos neurotransmissores envolvidos. Por fim, o efeito rápido de drogas que atuam no sistema dopaminérgico teoricamente poderia também estar relacionado ao seu potencial de abuso. Logo, seria simplista reputar a ação dopaminérgica como a responsável pelos quadros de abuso descritos, havendo de certo outros fatores atuantes e ainda não conhecidos.

Concluindo, o potencial de abuso de drogas dopaminérgicas merece atenção. Enquanto não se desenvolver maior compreensão de seus mecanismos determinantes, incluindo neurobiológicos, é necessária a prescrição cautelosa dessas medicações, sobretudo no caso de pacientes com quadros prévios de abuso de substâncias psicoativas.

Referências

1. Crawshaw JA, Mullen PE. A study of benzexol abuse. *Br J Psychiatry* 1984;145:300-3.
2. Schuckit M. Fármacos de venda livre e algumas outras drogas de venda sobre prescrição médica. In: Schuckit M, ed. *Abuso de álcool e drogas: uma orientação clínica ao diagnóstico e tratamento*. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1991. p. 230-45.
3. Shader RI, Greenblatt DJ. Uses and toxicity of *Belladonna* alkaloids and synthetic anticholinergics. *Seminars in Psychiatry* 1971;3:449-75.
4. Doenecke AL, Heurmann RC. Treatment of haloperidol abuse with diphenhydramine. *Am J Psychiatry* 1980;137:487-8.
5. Brady JV. The reinforcing functions of drugs and assessment of abuse liability. In: *Committee for problems of Drug Dependence Annual Meeting*. Philadelphia; 1987.
6. Kaplan HI, Sadock BJ. Biological Therapies. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry – Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 1001-4.
7. Dugas JE. Mood elevation and medication. *Dis Nerv Syst* 1977;38:958.
8. Bianchine JR. Drugs for Parkinson's disease, spasticity and acute muscle spasms. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan; 1985. p. 994-1002.
9. Marcolin MA. Interações farmacológicas com drogas psiquiátricas. Rio de Janeiro: Medsi; 1998.
10. Pullen GP, Best NR, Maguire J. Anticholinergic drug abuse: a common problem? *Br Med J* 1984;209:612-3.
11. Bolin RR. Psychiatric manifestations of Artane toxicity. *J Nerv Ment Dis* 1960;131:256-9.
12. Rubinstein JS. Abuse of antiparkinsonian drugs. *JAMA* 1978;239:2365-6.
13. Saran AS. Use or abuse of antiparkinsonian drugs by psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:3.
14. *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*. 25ª ed. São Paulo: Editora de Publicações Científicas; 1998. p. 896.
15. Offermeier J, Potgieter B, Du Preez HG, Mern PJ. Studies on the pharmacology of a new antidepressant. *S Afr Med J* 1977;51:62-6.
16. Biondi F, Di Rubbo R, Faravelli C, Mannaioni PF. Chronic amineptine abuse. *Biol Psychiatry* 1990;28:1004-6.
17. Castot A, Bezaken C, Wagniat F. Sur consommation d'amineptine. *Therapie* 1990;45:399-405.
18. Zilberman ML. Características clínicas da dependência de drogas em mulheres [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998. p. 169.
19. Mourão LNG, Cabral GBA, Mourão TTG, Pereira AFCG, Sales LH. Dependência à amineptina: relato de um caso e revisão de literatura, com ênfase nas abordagens terapêuticas. *Psiquiatria Biológica* 1998;6(2):83-5.
20. Duriot JF, Dutertre JP, Grenier JM. Dependance au Survector et alin iatrogene, revue de la literature e propos d' une observation. *Ann Med Psychol* 1991;149:795-7.
21. Bourin M, Gest D, Baudot S. Sevrage d'une dependance a l'amineptine par la clonidine? *Encephale* 1990;16:261-3.
22. Fann WG, Schroeder DH, Mehta NB, Soroko FE, Maxwell RA. Clinical trial of bupropion HCL in treatment of depression. *Curr Ther Res* 1978;23:222-9.
23. Jones CN, Howard JL, Mcbennett ST. Stimulus properties of antidepressants in the rat. *Psychopharmacol* 1980;67:111-8.
24. Miller L, Griffith J. A comparison of bupropion, dextroamphetamine and placebo in mixed - substance abusers. *Psychopharmacol* 1983;80:199-205.
25. Peck AW, Bye CE, Clubley M, Henson T, Riddington C. A comparison of bupropion hydrochloride with dextramphetamine and amitriptyline in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:469-78.
26. Griffith JD, Carranza J, Griffith C. Bupropion: clinical assay for amphetamine - like abuse potential. *J Clin Psychiatry* 1983;44:206-8.
27. Nutt D. Overview: unanswered questions and clinical prospects. In: Wonnacott S, Lunt GG, eds. *Neurochemistry of drug dependence*. *Biochem Soc Symp* 1993;59:205-11.

28. Ritz MC, Kuhar MJ. Psychostimulant drugs and dopamine hypothesis regarding addiction: update on recent research. In: Wonnacott S, Lunt GG, eds. Neurochemistry of drug dependence. Biochem Soc Symp 1993;59:51-65.
29. Dackis CA, Gold MS. Bromocriptine as a treatment of cocaine abuse. Lancet 1985;1:1151-2.

Correspondência

Guilherme R. de Azevedo Focchi

IPqHC, FMUSP

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/nº

Fones: (0xx11) 3069-6960

05403-010, São Paulo, SP
