

Farmacoterapia da dependência de metanfetamina

Francisco Miguel Henriques Évora

Farmacologia e Terapêutica Experimental / IBILI da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Subunidade 1, Pólo 3, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-354

Resumo

Cerca de 15 milhões de pessoas consomem regularmente metanfetamina, o que a torna a segunda droga ilícita mais utilizada, a seguir à cannabis (United Nations Office on Drugs and Crime, 2007). A relativa facilidade com que os ingredientes primários podem ser adquiridos e convertidos no produto final, bem como o seu baixo preço (Sulzer et al., 2005), explicam porque nos últimos anos o consumo de metanfetamina se tornou uma epidemia à escala mundial (Barr et al., 2006).

A metanfetamina é uma droga psicoestimulante que exerce os seus efeitos essencialmente através da libertação de monoaminas para a fenda sináptica, podendo produzir dependência (Barr et al., 2006).

Actualmente não existem fármacos aprovados para o tratamento da dependência de metanfetamina (Vocci and Appel, 2007). A única forma de tratamento continua a ser a psicoterapia, no entanto as taxas de recaída são elevadas. Na última década tem aumentado substancialmente a pesquisa de medicamentos que possam ser eficazes no tratamento desta dependência (Elkashef et al., 2008 A). Resultante desta demanda, vários fármacos foram já testados em ensaios clínicos e alguns obtiveram resultados encorajadores.

Neste artigo de revisão propõe-se realizar uma abordagem acerca da dependência de metanfetamina fazendo referência à sua epidemiologia, às propriedades

da metanfetamina, incluindo a sua estrutura química, farmacocinética e farmacodinâmica, às manifestações da síndrome de abstinência, aos riscos associados ao seu consumo e por fim às possíveis estratégias terapêuticas no combate a esta dependência. Neste último ponto destacarei quais os fármacos já testados em ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e duplamente cegos, publicados na Cochrane Library, Pubmed e Science Direct, que obtiveram resultados promissores. Pretende-se, com este estudo, permitir aos clínicos uma rápida revisão deste tema e o conhecimento de quais os fármacos que num futuro próximo poderão fazer parte do seu arsenal terapêutico no combate a esta epidemia.

Neste trabalho evidencia-se que, ao contrário do modafinil, o bupropiom e a d-anfetamina parecem ter eficácia moderada no tratamento desta dependência. Os resultados obtidos pela naltrexona em dependentes de anfetamina, sugerem a necessidade de estudos que comprovem a sua eficácia específica relativamente à dependência de metanfetamina.

Porém, não existem quaisquer evidências concretas que permitam justificar a utilização destes ou doutros fármacos no tratamento da dependência de metanfetamina. Desta forma, torna-se vital reproduzir estas pesquisas em ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e duplamente cegos, multicêntricos e em grande escala, para esclarecer definitivamente o seu verdadeiro potencial terapêutico na dependência desta droga.

Palavras-chave: *methamphetamine; addiction; pharmacotherapy; dependence treatment; bupropion; dextroamphetamine; modafinil; naltrexone.*

1. Introdução

A história dos estimulantes do tipo anfetamínico (*amphetamine-type stimulants* ou ATS) remonta ao final do século XIX, mais precisamente ao ano de 1887, quando o químico alemão Lazar Edeleano sintetizou pela primeira vez a anfetamina (Weisheit and White, 2009). Pouco tempo após esta descoberta, o farmacologista japonês Nagayoshi Nagai conseguiu alcançar a síntese de uma nova substância a partir da molécula da efedrina. Esta nova substância foi descrita como sendo uma versão mais potente da anfetamina, já que possuía propriedades semelhantes e atingia os mesmos efeitos com doses inferiores (Ling et al., 2006). Foi desta forma que, em 1893, se desenvolveu uma nova substância farmacológica, a qual se designou por metanfetamina (Weisheit and White, 2009). A utilização generalizada da metanfetamina teve início na Segunda Guerra Mundial, quando os soldados americanos, alemães e japoneses utilizaram esta droga de forma a incrementar a performance e a resistência em combate (Meredith et al., 2005).

Sobre esta designação de ATS, incluem-se a metanfetamina (metilanfetamina ou desoxiefedrina), a anfetamina (*d*, *l*-anfetamina), e o ecstasy (MDMA ou 3,4-metilenodioximetanfetamina) (Schifano et al., 2007). Recentemente a Organização Mundial de Saúde acrescentou o metilfenidato, a metcatinona e a fenetilina ao grupo dos ATS (United Nations Office on Drugs and Crime, 2009). Muitas vezes é também utilizado o termo “drogas psicoestimulantes ilícitas”, grupo que engloba a cocaína e os ATS (Schifano et al., 2007). Actualmente, os ATS são primariamente utilizados para fins recreativos e estéticos (para emagrecer), embora por vezes também possam ser prescritos para fins terapêuticos (Schifano et al., 2007). O aumento do desempenho profissional é outro objectivo que tem vindo a ganhar popularidade, sobretudo em ocupações como motorista de longo curso, trabalhador fabril e estudante universitário

(Ling et al., 2006). Em Portugal existem apenas duas indicações terapêuticas para este grupo, que são a síndrome do déficit de atenção com hiperactividade em crianças e a narcolepsia, estando comercializado o metilfenidato (ritalina[®], concerta[®] e rubifen[®]) (Prontuário Terapêutico, 2010). Num passado recente existia outro medicamento nesta categoria, o benfluorex (mediator[®]), que foi retirado do mercado pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) em 2009, seguindo as recomendações presentes no comunicado da Agência Europeia do Medicamento (EMA) (Circular Informativa N.º 231/CD/2009).

A metanfetamina é classificada farmacologicamente como sendo um estimulante do sistema nervoso central (SNC), muito potente e altamente viciante, partilhando também propriedades simpaticomiméticas (Schep et al., 2010). Tem-se vulgarizado como droga de abuso devido aos seus efeitos euforizantes que são intensos e duradouros (Schifano et al., 2007). Esta droga é consumida sobretudo no contexto de clubes, raves, bares, concertos e festas (Kelly et al., 2006), com o intuito de ajudar o indivíduo a manter altos níveis de energia ou a alterar o seu estado de consciência (Schifano et al., 2007). Por este motivo faz parte das “Club Drugs”, classificação definida pela *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) nos Estados Unidos da América (EUA), que engloba a metanfetamina, ecstasy, dietilamida do ácido lisérgico (LSD), ácido gamma-hidroxi-butírico (GHB), quetamina e flunitrazepam (National Institute on Drug Abuse, 2001). Quando comparada com a cocaína, os consumidores descrevem que a metanfetamina tem um efeito melhor e mais satisfatório, além de ser menos dispendiosa (Mayrhauser et al., 2002).

As principais vias de consumo da metanfetamina correspondem à via oral, à intranasal, à inalatória (fumada) e à intravenosa (Elkashef et al., 2008 A). A metanfetamina pode também ter outras “designações de rua”, tais como “speed”,

“meth”, “chalk” (Rawson et al., 2002 B) e quando na sua forma fumável como “ice”, “crystal”, “crank”, “glass”, “Tina”, “Christine”, “yaba” e “crazy medicine” (Schifano et al., 2007).

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: Cochrane Library, Pubmed e Science Direct. Os artigos foram retirados directamente dessas bases de dados na Biblioteca Central dos Serviços de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Todos os anos disponíveis foram pesquisados e só foram integrados artigos redigidos em língua inglesa.

Neste artigo de revisão citam-se ainda alguns conteúdos dos seguintes livros: “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition”, “Methamphetamine: its history, pharmacology and treatment” e “Prontuário Terapêutico, 2010”.

Na elaboração do presente artigo recorreu-se ainda a publicações das seguintes organizações: *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC), *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) e Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).

Na revisão realizada sobre os ensaios clínicos utilizou-se como critério de inclusão: fármacos considerados promissores na literatura actual e que tivessem sido testados para a dependência de metanfetamina (ou anfetamina) em ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e duplamente cegos (RCT-DB). A pesquisa

encontrou sete ensaios clínicos nestas condições, os quais foram revistos no capítulo da farmacoterapia e encontram-se resumidos nos quadros em anexo.

É de notar ainda que estes ensaios clínicos possuem algumas limitações relevantes, nomeadamente a pequena dimensão das amostras, a utilização de métodos de medida subjectivos (como o *self-report*), a curta duração do tempo de estudo (e de *follow-up*) e as altas taxas de abandono verificadas. Estas limitações advêm fundamentalmente do objecto e da população de estudo, já que a última é constituída por toxicodependentes (com todas as consequências que isto acarreta) e pela dificuldade de avaliação objectiva de alguns pontos essenciais, como por exemplo o desejo de consumo.

Nesta revisão não será discutido o tratamento dos sintomas agudos associados ao consumo de metanfetamina.

3. Descrição da Revisão

3.1 Epidemiologia

Cerca de 15 milhões de pessoas consomem regularmente metanfetamina, o que a torna a segunda droga ilícita mais utilizada pela população mundial, logo a seguir à cannabis. Por sua vez, o consumo de cocaína corresponde a aproximadamente 14 milhões, o de heroína a menos de 10 milhões e o de anfetamina a 4 milhões (United Nations Office on Drugs and Crime, 2007). A disseminação do consumo de metanfetamina deriva largamente do seu potencial de produzir euforia, redução da fadiga com melhoria da performance, supressão do apetite com consequente perda de peso, associados a múltiplas interações com factores psicológicos, biológicos, sociais e culturais (Kongsakon et al., 2005).

Ao contrário da cocaína e heroína, que são derivadas de plantas e cuja síntese é complexa, a metanfetamina é preparada a partir de simples precursores químicos (Cho and Melega, 2002). Esta pode desta forma ser facilmente fabricada em casa ou em laboratórios clandestinos de pequenas dimensões, sendo que os seus ingredientes primários podem ser encontrados em vários medicamentos não sujeitos a receita médica (Rawson et al., 2002 B), fertilizantes agrícolas e noutros produtos de uso doméstico (Cretzmeyer et al., 2003). Ingredientes como a efedrina e a pseudoefedrina estão presentes em alguns anti-tússicos, anti-histamínicos ou descongestionantes nasais, tais como o mebocatuss[®], constipal[®], sudafed[®], entre outros (Prontuário Terapêutico, 2010). Para além disto, os passos necessários à sua síntese podem ser facilmente consultados em páginas da Internet. Um dos métodos mais comuns de síntese consiste num processo simples de redução da efedrina ou da pseudoefedrina, utilizando o ácido hidriódico e o fósforo vermelho (Schifano et al., 2007). Este método é significativamente mais simples e eficiente do que o utilizado até à década de 80, que partia do precursor primário fenil-2-propanona (P2P), permitindo obter uma maior concentração de metanfetamina. Esta mudança do precursor utilizado justifica o facto de nos anos 90 nos EUA, os numerosos laboratórios domésticos emergentes terem começado a competir com laboratórios de maiores dimensões, pois a produção da mais pura forma de metanfetamina era passível de ser obtida em menos de 24 horas e em maiores quantidades (cerca de mais 5 kg em relação ao método anterior) (Nordahl et al., 2003). Muitas das substâncias precursoras necessárias, como a pseudo-efedrina, derivam do Sudeste Asiático e Europa do Leste, sendo depois distribuídas pelas redes de tráfico internacionais (Hunt et al., 2006).

Esta relativa facilidade com que os ingredientes primários podem ser adquiridos e convertidos no produto final, bem como o seu baixo preço (que torna a metanfetamina menos dispendiosa) (Sulzer et al., 2005), explicam porque se tornou numa epidemia à

escala planetária (Barr et al., 2006). Numa escala global, os maiores produtores desta droga situam-se na América do Norte (México, região Oeste dos EUA e Canadá) e Sudeste Asiático (China, Tailândia e Filipinas). Segundo a EMCDDA, na Europa o principal produtor é a República Checa, seguida pela Alemanha, a Lituânia e a Noruega (Schifano et al., 2007).

Existe, a nível mundial, uma grande preocupação com as crescentes complicações causadas por esta droga, cujos índices de consumo parecem ser cada vez mais elevados. O mercado da metanfetamina tem conseguido singrar, apesar do controlo legal exercido sobre a produção e distribuição, assim como à regulamentação sobre os seus precursores (Reuter and Caulkins, 2003). Desde 1980 que esta dependência é uma problemática significativa no Sudeste Asiático e América do Norte (Hunt et al., 2006), contudo esta situação tem vindo a disseminar-se para regiões outrora não afectadas, propagando-se tanto a zonas urbanas como a zonas rurais (National Institute on Drug Abuse, 2006). No que respeita ao panorama das drogas na Europa, este tipo de dependência tem assumido contornos mais proeminentes nos últimos anos, especialmente ao nível da Europa do Leste (Karila et al., 2010 A). Verifica-se um consumo significativo desta droga sobretudo na República Checa e na Eslováquia (Karila et al., 2010 B). Na República Checa, trata-se de um problema que já existe desde a década de 90, estando mais de 50% dos pedidos de tratamento de toxicodependência relacionados com o consumo de metanfetamina. Nas restantes regiões da Europa, existem apenas notícias esporádicas sobre a sua disponibilidade, com algumas notificações de apreensões e referências ocasionais à exportação de metanfetamina da República Checa para os países vizinhos. Todavia, em virtude de muitos países europeus possuírem fortes ligações a outras regiões do mundo onde existem problemas associados à metanfetamina, e tendo em conta que o mercado

Europeu de psicoestimulantes está a crescer, não se pode ignorar o potencial de propagação do consumo de metanfetamina. Desta forma, esta área tem de continuar a ser alvo de uma vigilância estreita (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2005).

A maior parte dos consumidores de metanfetamina correspondem a adolescentes ou a adultos jovens. Porém segundo Hunt et al. (2006), a população-alvo da metanfetamina reúne um conjunto de características próprias. É constituída sobretudo por pessoas desempregadas, solteiras ou divorciadas, de raça caucasiana e que residem maioritariamente em meios suburbanos e rurais. O sexo masculino continua a ser o mais prevalente neste consumo. Segundo um estudo desenvolvido por Copeland and Sorensen (2001), que compara os consumidores de metanfetamina com os de cocaína, é mais provável que os primeiros sejam seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), homossexuais ou bissexuais e que se encontrem sob medicação psiquiátrica. Noutro estudo concluiu-se que a depressão, a síndrome do déficite de atenção com hiperactividade, a fase maníaca da doença bipolar, a personalidade do tipo anti-social e a obesidade podem actuar como factores de risco para o abuso de metanfetamina (Cretzmeyer et al., 2003).

Em Portugal, à semelhança da tendência mundial, a metanfetamina é sobretudo utilizada pela população mais jovem. Em 2006, foi realizado um estudo estatístico acerca do consumo de drogas ilícitas nas escolas públicas portuguesas. Este estudo concluiu que 6,8% da população estudantil admitia já ter consumido cannabis, sendo esta a droga mais prevalente. A segunda droga mais consumida foram os ATS, afectando cerca de 3,5% da população estudada (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2006). Estes resultados parecem ser sobreponíveis à tendência verificada a nível mundial.

3.2 Química

C₁₀H₁₅N é a fórmula química da metanfetamina, também conhecida por N,α-dimetilfenetilamina, desoxiefedrina, metilanfetamina, fenilisopropilmetilamina, e por uma variedade de outros nomes sistemáticos semelhantes. Ela existe sob duas formas isoméricas, a dextro (d-) e a levo (l-), aparecendo estes como prefixos quando se quer destacar uma das formas isoméricas (Logan, 2002). A d-metanfetamina é a forma isomérica mais potente, sendo também a mais frequentemente encontrada no mercado ilegal (Rose and Grant, 2008).

A metanfetamina é uma substância básica que possui um pKa de 9,9. Tem um peso molecular de 149,24 u.m.a. e é líquida à temperatura ambiente, sendo por isso produzida na forma de sal hidrocloreto (C₁₀H₁₆ClN com 185,74 u.m.a.), cujo ponto de fusão é a 170/175 °C (Logan, 2002).

A metanfetamina pertence à família da anfetamina logo, é natural que sejam estruturalmente semelhantes, sendo que apenas diferem num grupo metilo (figura 1). Este grupo metilo é responsável pela potenciação dos efeitos da metanfetamina, pois confere à substância maior lipossolubilidade. O incremento de lipossolubilidade traduz-se numa maior duração de acção, maior facilidade de transporte através da barreira hemato-encefálica (BHE) e maior estabilidade contra a degradação enzimática pela monoamina oxidase (MAO). Assim, em comparação com a anfetamina, a metanfetamina apresenta um efeito mais considerável no SNC – euforia, anorexia, entre outros – em detrimento do efeito no sistema nervoso periférico (SNP) – frequência cardíaca, pressão arterial, entre outros – o que

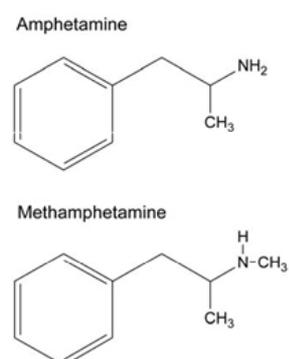


Figura 1. Comparação das estruturas químicas da metanfetamina e da anfetamina (adaptado de Kish, 2008).

condiciona uma acção psicoestimulante mais potente com potencial elevado de lesões cerebrais (Rose and Grant, 2008). Porém, é prudente considerar que ambos os psicoestimulantes são altamente viciantes e têm consequências semelhantes para a saúde dos consumidores (Kish, 2008).

3.3 Farmacocinética

A metanfetamina comercializada na sua forma mais pura tem o aspecto de cristais branco-translúcidos, que se dissolvem facilmente em água ou em álcool. No entanto, pode também ser encontrada sob a forma de cápsulas, comprimidos e pó (habitualmente branco). Geralmente é misturada com adulterantes que diminuem o seu grau de pureza. Disto resulta uma grande variabilidade em relação à sua potência para a mesma dose consumida, o que aumenta o risco de overdose/intoxicação aguda. Podem ser consumidas por via nasal (na forma de pó), fumadas/inhaladas no fumo (na forma de cristal), injectadas (pó dissolvido em água ou álcool) ou ingeridas (na forma de comprimidos ou cápsulas) (McAvoy, 2009). Outra via mais rara de administração corresponde à aplicação tópica nas mucosas, sobretudo anal e uretral (Schifano et al., 2007). A forma preferida de consumo da metanfetamina varia consoante a localização geográfica, sofrendo também variação temporal (National Institute on Drug Abuse, 2006).

Quando esta é fumada ou injectada por via intravenosa, o efeito é praticamente imediato, provocando um prazer intenso (“rush” ou “flash”) que dura apenas alguns minutos (Kish, 2008). De facto, se fumada, é possível alcançar uma biodisponibilidade de 90%, valor que é extremamente próximo dos 100% alcançados na injeção intravenosa (Schifano et al., 2007). Deste modo, estas duas vias de consumo permitem

uma maior concentração da droga nos locais de acção a nível do SNC. Por este motivo estas duas vias têm maior potencial de dependência e aumentam também o risco de overdose (McAvoy, 2009). À utilização intravenosa acrescenta-se ainda o risco de transmissão de doenças infecto-contagiosas, como a hepatite C e o VIH (Degenhardt et al., 2010).

Se consumida por via intranasal ou por via oral provoca uma euforia mais prolongada, mas não tão intensa como o “rush”. Se ingerida, é rapidamente absorvida no tracto gastrointestinal devido à elevada lipossolubilidade, com início de acção entre 15 a 20 minutos (Cho and Melega, 2002). É esta lipofilia que lhe confere a capacidade de atravessar facilmente a BHE, acumulando-se preferencialmente no líquido cefalorraquidiano (LCR) e parênquima cerebral, mas também a nível pulmonar e renal (Cho and Melega, 2002). Os efeitos agudos da metanfetamina duram cerca de 4 a 6 horas (McAvoy, 2009).

A metabolização ocorre a nível hepático por hidroxilação aromática, N-desalquilação e desaminação, sendo posteriormente eliminada principalmente a nível renal (Logan, 2002). Esta metabolização vai originar metabolitos activos (a anfetamina,) e metabolitos inactivos (a p-hidroxianfetamina e a norefedrina). A metabolização hepática de fase I ocorre sobretudo devido à acção da isoenzima 2D6 do sistema citocromo P450 (CYP2D6). Em aproximadamente 10% dos caucasianos esta enzima existe em níveis deficitários, condicionando uma maior sensibilidade aos efeitos da metanfetamina (associada a uma maior sensação de bem-estar e euforia) (Rose and Grant, 2008). Segundo os autores Weisheit e White, isto pode explicar a maior popularidade desta droga entre indivíduos da raça caucasiana.

A eliminação urinária começa cerca de 3 horas após a administração de metanfetamina, mas pode prolongar-se durante 4 a 7 dias, dependendo da dose, da via

de administração e do pH da urina (Logan, 2002). Na pesquisa toxicológica, esta droga pode ser identificada na urina até cerca de 72 horas após a última administração, enquanto que no cabelo o teste é positivo durante semanas ou meses (McAvoy, 2009). Segundo Logan (2002), a semi-vida da metanfetamina é cerca de 10 horas para a via oral, 11 horas para a fumada e 12 horas se injectada intravenosamente. No entanto, este autor alerta para o facto destas semi-vidas poderem diferir significativamente, sendo reflexo da variabilidade do pH urinário. Cerca de 37 a 45% é eliminada sob a forma de metanfetamina e 7% como anfetamina. Esta eliminação na forma inalterada pode ser elevada até 76% com a acidificação da urina, enquanto que a alcalinização pode reduzir a eliminação até 2% (Schifano et al., 2007). Segundo McAvoy, alguns destes toxicodependentes ingerem grandes quantidades de bicarbonato de sódio para reduzir a eliminação urinária da metanfetamina, de forma a prolongar os efeitos euforizantes.

A metanfetamina possui uma semi-vida média de 10 a 12 horas, valor que é maior do que muitos outros psicoestimulantes, como a cocaína cuja semi-vida de eliminação é de apenas 1 a 3 horas. Isto leva a que a metanfetamina produza efeitos físicos e psicológicos mais prolongados (Schepers et al., 2003).

3.4 Farmacodinâmica

O mecanismo de acção dos ATS envolve a libertação de monoaminas, que incluem a dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT), aumentando as concentrações destes neurotransmissores na fenda sináptica (Barr et al., 2006). O principal mecanismo pelo qual os ATS actuam corresponde à entrada no terminal pré-sináptico com a redistribuição das monoaminas das vesículas sinápticas para o citossol através do VMAT (*vesicular monoamine transporter*), seguido do transporte reverso

destas para a fenda sináptica (Elkashef et al., 2008 A). Actuam também através da ligação ao DAT (*dopamine transporter*), com bloqueio da recaptação das monoaminas (à semelhança do que ocorre com a cocaína) e por diminuição da expressão do DAT na superfície celular. Existem ainda evidências de que inibem a actividade da MAO, levando ao aumento da semi-vida das monoaminas, e aumentam a expressão e a actividade da tirosina hidroxilase (figura 2) (Barr et al., 2006). Como resultado destes múltiplos mecanismos farmacológicos, os ATS aumentam consideravelmente a concentração das monoaminas na fenda sináptica (Foley, 2005), sendo três vezes mais potentes que a cocaína (Rose and Grant, 2008).

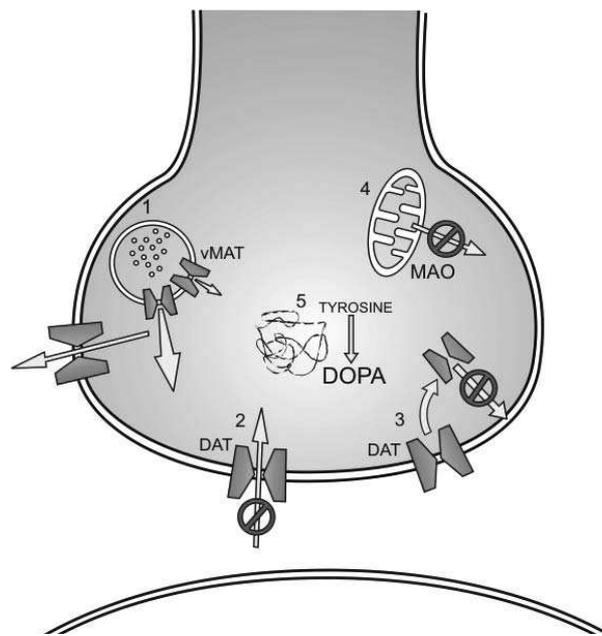


Figura 2. Mecanismo de acção do grupo dos ATS:
 1- Redistribuição das catecolaminas das vesículas sinápticas para o citossol e o seu transporte reverso para a fenda sináptica através do VMAT; 2- inibição da recaptação das monoaminas; 3- diminuição da expressão dos DAT; 4- inibição da MAO; 5- aumento da expressão da tirosina hidroxilase (adaptado de Barr et al., 2006).

A metanfetamina provoca efeitos físicos e psicológicos, sendo que os últimos além de estarem dependentes da dose, são influenciados ainda pela personalidade do indivíduo e pelo contexto social do consumo. Como já foi referido anteriormente, a metanfetamina causa efeitos semelhantes aos da anfetamina, porém a estimulação do SNC é mais potente (Homer et al., 2008).

Os efeitos físicos a curto-prazo (imediatos) incluem: diminuição da fadiga, hipertensão arterial, taquicardia, dispneia, tremor, sudorese, elevação da temperatura corporal, xerostomia, midríase, anorexia e cefaleias (Rawson et al., 2002 B). Em doses mais elevadas pode causar náuseas e vômitos, bruxismo e maxilares cerrados, actividade motora repetitiva, convulsões, taquiarritmias, edema pulmonar (Schifano et al., 2007), enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquémico (Albertson et al., 1999).

Os efeitos psicológicos a curto-prazo duram cerca de 6 a 8 horas e passam por: “rush” inicial, euforia, sensação de bem-estar, desinibição social, aumento da libido, aumento da concentração e redução da fadiga mental (Elkashef et al., 2008 A). Em doses altas origina confusão, agitação, ansiedade, comportamento agressivo e violento, défice cognitivo (Murray, 1998), insónias, alucinações (como o “insecto da meth”) e delírios (sobretudo persecutórios ou paranóides) (Rose and Grant, 2008). Estes dois últimos sintomas pertencem aos episódios psicóticos agudos, que se pensa serem devidos à acção da metanfetamina nas vias mesolímbicas e mesocorticais. Indivíduos com história familiar de esquizofrenia apresentam maior probabilidade de desenvolver estes episódios, quando comparados com a população normal (Schifano et al., 2007).

O consumo a longo-prazo (crónico) leva ao desenvolvimento de tolerância e dependência, bem como a alterações cerebrais irreversíveis que se manifestam por défice cognitivo (sobretudo na memória, atenção e raciocínio), psicose, depressão,

delirium e alteração da arquitectura do sono (insónias) (Cretzmeyer et al., 2003). Através de estudos imagiológicos cerebrais (ressonância magnética e tomografia por emissão de positrões) foi possível demonstrar as anomalias neuroquímicas e estruturais cerebrais que ocorrem nos consumidores crónicos (Thompson et al., 2004). Estes apresentam hipertrofia da substância branca e do estriado, atrofia da substância cinzenta a nível do cíngulo, do sistema límbico e paralímbico, e ainda lesão do lobo temporal medial (Karila et al., 2010 A). Modelos pré-clínicos sugerem que a toxicidade da metanfetamina esteja relacionada com o excesso de oxidação da DA, que produz espécies reactivas do oxigénio (ROS), e com o recrutamento de células da microglia. Estes mecanismos são idênticos aos causados por outras toxinas selectivas para a DA, como o 6-OHDA (6-hidroxidopamina) e MPTP (1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina) (Elkashef et al., 2008 A). Este consumo crónico conduz a uma sub-regulação dos receptores D₂ da DA. O estado de actividade hipo-dopaminérgica está também presente noutras toxicodependências (Karila et al., 2010 A). Interessa referir que a abstinência de metanfetamina pode levar à recuperação parcial dos receptores da DA, com redução do défice cognitivo (Volkow et al., 2001). Outros problemas médicos decorrentes desta exposição crónica, incluem cáries dentárias (“boca da meth”), disfunção eréctil (“crystal penis”), desnutrição, infecções cutâneas, tromboflebitas, insuficiência cardíaca e renal (Barr et al., 2006). No sexo feminino condiciona também dismenorrea, menstruações irregulares ou mesmo amenorrea (Meredith et al., 2005).

3.5 Síndrome de abstinência

Ocorre aquando do consumo de metanfetamina a longo-prazo, sendo desencadeada pela cessação ou redução do consumo. A DSM-IV (*Diagnostic and*

Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition) descreve a síndrome de abstinência dos ATS como a existência de humor disfórico (tristeza) acompanhado por dois dos seguintes: fadiga, insónia ou hipersónia, pesadelos vividos, lentidão psicomotora ou agitação e aumento do apetite (American Psychiatric Association, 1994).

Outros sintomas acompanhantes incluem o comportamento de procura de droga, delírios paranóides, agressividade e humor lábil (Rose and Grant, 2008).

A duração desta síndrome é variável. Na maioria dos casos a sintomatologia resolve 1 semana após a cessação do consumo, embora o apetite e as alterações do sono frequentemente persistam por cerca de 2 semanas (Zorick et al., 2010). A duração e severidade da síndrome de abstinência são influenciadas por factores como a via de administração, a quantidade e pureza da metanfetamina, o consumo concomitante de outras drogas, a idade e a existência de co-morbilidades (Zweben et al., 2004).

Apesar do aparato, a síndrome de abstinência da metanfetamina é relativamente segura, a não ser que existam factores adicionais de risco como as co-morbilidades e o consumo de outras drogas (Darke et al., 2008).

3.6 Riscos associados ao consumo de metanfetamina

Ao consumo de metanfetamina estão associados uma diversidade de riscos, que podem ser identificados quer ao nível físico, psicológico e social (Scott et al., 2007).

Existem riscos gerais que se associam a todas as formas de toxicodependência, tais como o desemprego, a pobreza, os conflitos familiares, a disfunção social e a criminalidade (Cretzmeyer et al., 2003).

Deve considerar-se também o risco de desenvolvimento de patologias médicas e psiquiátricas, como as já supracitadas. Em termos médicos, adquire enorme importância

epidemiológica a infecção VIH e as Hepatites B e C, pois estão associadas ao consumo por via intravenosa e a comportamentos sexuais de risco. A transmissão sanguínea destes vírus ocorre por partilha de seringas, agulhas e outros materiais utilizados na preparação da droga destinada à injeção intravenosa. Esta via facilita ainda a ocorrência de endocardites e septicémia por contaminação bacteriana (Degenhardt et al., 2010). A transmissão sexual é devida a práticas sexuais de risco, como a não utilização de preservativo, o sexo anal e oral, e a existência de múltiplos parceiros (Barr et al., 2006). Sendo a metanfetamina um psicoestimulante, vai ocorrer um aumento da libido nos seus consumidores (Cretzmeyer et al., 2003). Este factor associado à deterioração da capacidade crítica e de decisão (McAvoy, 2009), permite compreender que haja maior risco de sexo desprotegido e de sexo violento, o que facilita a lesão e hemorragia das mucosas que por sua vez predispõem à transmissão destes vírus e de outras doenças sexualmente transmissíveis (Fisher et al., 2010). Outros dois efeitos que aumentam o risco de transmissão sexual são a ejaculação retardada (maior duração da relação sexual) e a redução das secreções das mucosas genitais (Schifano et al., 2007). Em termos psiquiátricos, importa destacar um aumento do risco de suicídio, sobretudo durante a síndrome de abstinência (Barr et al., 2006).

Outro risco inerente ao consumo de metanfetamina é a overdose que pode condicionar convulsões, choque cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, hemorragia cerebral, edema pulmonar e insuficiência renal, com possibilidade de incapacidade permanente ou morte (Albertson et al., 1999).

Para terminar este capítulo, uma breve nota acerca do consumo de metanfetamina durante a gravidez, pois este determina risco de complicações graves e irreversíveis para o feto. O espectro de consequências é amplo e está dependente da idade gestacional na altura da exposição. Pode ir desde a inexistência de alterações, até

à restrição de crescimento intra-uterino, a parto pré-termo e a atraso de desenvolvimento cognitivo-motor, que vai limitar o potencial de desenvolvimento da futura criança (Won et al., 2001). Crianças com pais consumidores de metanfetamina estão também em maior risco de serem vítimas de maus-tratos e negligência (Rawson et al., 2002 B).

3.7 Estratégias Terapêuticas

Os profissionais de saúde devem lidar com a toxicodependência da mesma forma que lidam com qualquer outra condição recidivante e/ou crônica. Assim, a ênfase deve ser colocada não só na cura mas no seguimento a longo prazo. Neste aspecto, os prestadores de cuidados de saúde primários podem providenciar apoio e suporte aos pacientes e familiares, identificar os indivíduos em risco e facilitar o acesso ao tratamento da dependência. Estes cuidados holísticos e não-estigmatizantes, que fazem parte integrante da esfera de actuação em clínica geral, são essenciais no combate a este tipo de dependências (McAvoy, 2009). Outro aspecto essencial no tratamento de qualquer dependência é a existência de centros de adicção organizados. Nestes, equipas multidisciplinares constituídas por diversos profissionais de saúde (e não só) experientes e treinados, trabalham no sentido de promover a adesão de toxicodependentes a um tratamento planeado, eficaz, seguro e adaptado às necessidades de cada paciente, diminuindo as taxas de recidiva e permitindo a sua reinserção social. Profissionais como psiquiatras, clínicos gerais, enfermeiros, psicólogos clínicos e assistentes sociais fazem parte integrante da referida equipa multidisciplinar.

Para que seja possível alcançar um tratamento eficaz na dependência de metanfetamina é necessário ultrapassar inúmeros desafios e obstáculos. O poli-consumo de drogas, a fraca adesão e as altas taxas de abandono das estratégias psicoterapêuticas

instituídas, bem como as elevadas taxas de recaída, correspondem aos obstáculos mais comuns neste tipo de população (Rawson et al., 2002 A).

Até ao momento as opções terapêuticas para a dependência de metanfetamina são limitadas, já que ainda não existem fármacos aprovados para esse efeito, por oposição ao que ocorre para a dependência de álcool, tabaco e opióides (Vocci and Appel, 2007 e McAvoy, 2009). A única forma de tratamento desta dependência continua a ser a psicoterapia. Embora esta seja eficaz na desintoxicação do paciente, as taxas de recaída são elevadas, não tendo sido demonstrados benefícios significativos a longo-prazo (Buxton and Dove, 2008). Diante do exposto, a necessidade de encontrar fármacos eficazes no combate a esta dependência foi definida como uma prioridade, pela NIDA e por vários investigadores europeus (Karila et al., 2010 A).

3.7.1 Psicoterapia

A psicoterapia baseia-se em intervenções psicossociais que foram primariamente desenvolvidas para o tratamento da dependência de cocaína. A sua transposição para a dependência de metanfetamina foi bem sucedida, destacando-se as seguintes modalidades: o modelo matriz, a terapia cognitivo-comportamental e o manejo de contingências (Rawson et al., 2002 A). O modelo matriz integra várias intervenções empiricamente validadas num único protocolo terapêutico, que visam desintoxicar e prevenir a recaída (Obert et al., 2000). Este modelo tem como propósitos atingir a cessação do consumo da droga, a transmissão de conhecimentos relacionados com as consequências da utilização da metanfetamina, a educação dos membros da família que convivem e lidam com o toxicodependente, a encorajar a adesão e envolver os pacientes nos programas-de-12-passos (equivalente aos “alcoólicos anónimos”) e ainda a implementar um controlo toxicológico urinário (Rawson et al., 2002 B). Estes

objectivos vão ser atingidos através de diversas sessões de psicoterapia que incluem sessões individuais, sessões de grupo (quer com a família quer com outros toxicodependentes), reuniões de 12-passos e grupos de suporte social (Shoptaw et al., 2005). Um estudo multicêntrico em grande escala determinou que o modelo matriz seria superior às outras estratégias psicoterapêuticas em termos de benefício durante o tratamento, no entanto esta diferença deixa de existir aquando da reavaliação aos 6 meses de *follow-up*, já que as taxas de recaída passam a ser semelhantes (McAvoy, 2009). No que respeita à terapia cognitivo-comportamental, esta abordagem integra o desenvolvimento de mecanismos de *coping* mais eficazes, de competências para auto-recusa da droga, aprendizagem de metodologias para resolução de problemas e planeamento da prevenção da recaída (Feeney et al., 2006). O manejo de contingências baseia-se na teoria comportamental de que, quer os comportamentos desejáveis quer os indesejáveis, aumentam quando são reforçados. Desta forma os toxicodependentes são recompensados se a análise toxicológica urinária for negativa, recebendo uma espécie de vales, que podem ser trocados por bens ou serviços que promovem um estilo de vida sem drogas (Shoptaw et al., 2006).

3.7.2 Farmacoterapia

No âmbito da farmacoterapia, o desenvolvimento de medicação eficaz teria o potencial de não só aumentar substancialmente a adesão como também diminuir o abandono das estratégias de psicoterapia. Seria também indispensável para reverter as elevadas taxas de recaída verificadas actualmente (Meredith et al., 2005).

Como já foi referido, até ao presente momento, não existe nenhum fármaco aprovado para o tratamento da dependência de metanfetamina, quer pela FDA (*Food and Drug Administration*) quer pela EMA. Não obstante, já foram identificadas

potenciais estratégias farmacológicas no combate a esta dependência (Shearer and Gowing, 2004), especialmente aquelas que visam melhorar funções cognitivas específicas como a memória, a atenção, o raciocínio, a capacidade de aprendizagem e a diminuição da impulsividade. Igualmente relevante é a estratégia da terapêutica de substituição, que recorre ao uso de fármacos com propriedades semelhantes à metanfetamina mas que sejam mais seguros e produzam menor dependência, tendo como fim permitir reduzir ou evitar as manifestações da síndrome de abstinência (Ling et al., 2006). A maioria destas estratégias foi importada de estudos realizados para a dependência de cocaína e de outras drogas. Não é de estranhar que nesta estratégia de desenvolvimento de fármacos para a dependência de metanfetamina, se incluam como promissores os fármacos testados para a anfetamina, visto ambas pertencerem ao grupo dos ATS e terem mecanismos de acção sobreponíveis, apenas com as poucas excepções já referidas (Vocci and Ling, 2005). Esta é uma área que se encontra em rápida evolução, com publicações frequentes de resultados provenientes de estudos clínicos e pré-clínicos (Karila et al., 2010 A).

Uma diversidade de fármacos foi já testada em ensaios clínicos RCT-DB, sendo que a maioria deles obtiveram resultados desencorajadores (Karila et al., 2010 A). Estes fármacos que se revelaram ineficazes no tratamento da dependência de metanfetamina incluem: a mirtazapina (antidepressivo atípico), o ondansetron (antagonista dos receptores 5-HT₃), a sertralina, a fluoxetina e a paroxetina (inibidores selectivos da recaptação da serotonina), a imipramina (antidepressivo tricíclico); a gabapentina e o baclofeno (agentes GABAérgicos), o aripiprazol (agonista parcial da dopamina) e a amlodipina (bloqueador dos canais de cálcio) (Srisurapanont et al., 2001; Elkashef et al., 2008 A; Rose and Grant, 2008; Karila et al., 2010 A).

Todavia, existem alguns fármacos que conseguiram obter resultados encorajadores nos ensaios clínicos RCT-DB realizados. Estes merecem, portanto, alguma atenção por parte dos clínicos, dado que num futuro próximo poderão fazer parte do seu arsenal terapêutico no combate a esta epidemia. Embora outros fármacos possam vir a obter resultados promissores em ensaios clínicos RCT-DB, os principais candidatos de interesse até ao momento da elaboração deste artigo serão brevemente descritos de seguida (consultar também os quadros resumo em anexo).

3.7.2.1 Bupropiom

O bupropiom ou bupropiona é um antidepressivo que foi também aprovado no tratamento da dependência de nicotina. É capaz de bloquear a recaptação de DA e NA, actuando ainda como antagonista dos receptores de nicotina α_3 e β_4 (Karila et al., 2010 A). Do consumo crónico de metanfetamina resulta uma depleção dos receptores de DA (*vide supra*), neuroadaptação esta que condiciona a existência de um estado hipodopaminérgico que se pensa ser responsável, em parte, pelo défice cognitivo, disforia e adicção. O bupropiom tem-se tornado um candidato atractivo para o tratamento da dependência de psicoestimulantes como a cocaína, a anfetamina e a metanfetamina, visto ter a capacidade de restaurar as concentrações das monoaminas nos terminais sinápticos (Newton et al., 2005). Tal pode permitir atenuar as manifestações da síndrome de abstinência e os défices cognitivos (Karila et al., 2010 A).

Num ensaio RCT-DB, participaram 151 indivíduos que procuravam tratamento e com o diagnóstico de dependência de metanfetamina pela DSM-IV. Destes participantes, 72 receberam placebo e 79 receberam 150 mg de bupropiom de libertação prolongada 2 vezes ao dia, ambos por via oral. Este estudo consistiu em 12 semanas de tratamento, seguidas por 30 dias de *follow-up*. Durante este período de estudo, os participantes visitaram a clínica em questão três vezes por semana para se proceder a

avaliações clínicas, a doseamentos urinários dos metabolitos da metanfetamina e a 90 minutos de psicoterapia de grupo (cognitivo-comportamental). O objectivo principal traçado para este estudo foi testar a eficácia do bupropiom no aumento do número de semanas de abstinência em pacientes com esta dependência. Os autores concluíram que o bupropiom foi eficaz no aumento do número de semanas de abstinência, em participantes do sexo masculino com baixo/moderado consumo de metanfetamina (definido como uma utilização igual ou inferior a 18 dias no mês anterior ao estudo), para um $p < 0,0001$ (Elkashef et al., 2008 B).

Outro ensaio clínico RCT-DB de duração de 12 semanas foi realizado com 73 dependentes de metanfetamina que procuravam tratamento. Administrou-se duas vezes ao dia 150 mg *per os* de bupropiom de libertação prolongada em 36 participantes, enquanto que os restantes 37 receberam placebo duas vezes ao dia. Durante esse período os participantes dirigiram-se três vezes por semana à clínica de forma a realizarem-se as avaliações clínicas, os doseamentos toxicológicos urinários e para receberem a psicoterapia (manejo de contingências e semanalmente a terapia cognitivo-comportamental). O objectivo primário seria comparar o bupropiom com o placebo em termos de redução do consumo, redução do abandono do tratamento e redução dos sintomas depressivos e do desejo de consumo. O objectivo secundário seria comparar o bupropiom com o placebo na redução do consumo tabágico nesta população de dependentes de metanfetamina. Os resultados obtidos mostraram não existirem diferenças estatisticamente significativas para o abandono do tratamento, sintomas depressivos e desejo de consumo. Os resultados do controlo toxicológico urinário demonstraram que globalmente o bupropiom não foi mais eficaz que o placebo em reduzir o consumo de metanfetamina. No entanto, na análise *post-hoc* foi identificado um subgrupo em que tal não era verdade. No subgrupo dos participantes com baixo

consumo (definido como zero a duas análises urinárias positivas nas duas semanas anteriores ao início do estudo), o efeito do bupropiom foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$). O bupropiom também reduziu significativamente o consumo tabágico (cerca de 5 cigarros/dia para $p = 0,0002$) (Shoptaw et al., 2008).

Tendo em conta estes dados, parece ser importante que novos RCT-DB incidam particularmente na avaliação da eficácia do bupropiom de libertação prolongada em pacientes com baixo consumo de metanfetamina.

3.7.2.2 D-anfetamina

A racionalidade da d-anfetamina como terapêutica de substituição da metanfetamina baseia-se no sucesso de outras terapêuticas de substituição, como a metadona na dependência de heroína e a nicotina na cessação do tabagismo (Karila et al., 2010 A). Esta estratégia da terapêutica de substituição apoia-se num modelo de redução de riscos, que consiste na substituição da droga ilícita por um composto farmacêutico lícito de forma a ser possível atingir uma dose estável, evitar os contaminantes, reduzir a frequência do consumo, reduzir as consequências biopsicossociais do consumo e beneficiar de uma via de administração mais segura. Desta forma o objectivo seria estabilizar os pacientes numa dose que prevenisse a síndrome de abstinência e reduzisse o risco de consequências adversas (Shearer et al., 2002). Em 2001 um pequeno estudo piloto sugeriu que a d-anfetamina poderia aumentar a adesão às estratégias psicoterapêuticas em pacientes com dependência de metanfetamina (Karila et al., 2010 A). Estava assim trilhado o início do caminho a explorar nesta área.

Já em 2008, foi conduzido um ensaio clínico RCT-DB no qual participaram 49 indivíduos dependentes de metanfetamina, sendo que 23 receberam 110 mg/dia de d-anfetamina de libertação prolongada e os restantes 26 receberam o placebo. Esta

medicação foi administrada via oral durante 12 semanas, seguido de 4 semanas de redução gradual da mesma. As medições realizadas visaram determinar o consumo de metanfetamina (*self-report* e análise toxicológica capilar por cromatografia líquida/espectrometria de massas), a taxa de abandono do tratamento, o grau de dependência de metanfetamina e a severidade da síndrome de abstinência. Deste modo, o objectivo deste ensaio consistiu em investigar a segurança e a eficácia da administração oral diária de d-anfetamina de libertação prolongada em dependentes de metanfetamina. Os resultados mostraram uma menor taxa de abandono do tratamento ($p=0,014$), sendo os resultados da adesão de 86,3 dias no grupo da d-anfetamina de libertação prolongada em comparação com os 48,6 dias no grupo do placebo. O nível de consumo de metanfetamina baseado em *self-report* foi menor para o grupo da d-anfetamina de libertação prolongada ($p<0,0001$), tal como o grau de dependência de metanfetamina no *follow-up* deste grupo ($p=0,042$). A severidade da síndrome de abstinência também foi menor, embora sem significância estatística, para o grupo da d-anfetamina de libertação prolongada ($p=0,089$) (Longo et al., 2010).

Apesar deste resultado preliminar, torna-se prudente reproduzir esta investigação em protocolos com melhor qualidade para se poder determinar se a d-anfetamina de libertação prolongada é uma opção na terapêutica de substituição da metanfetamina. Contudo, no que diz respeito à terapêutica de substituição, é importante realçar que a estratégia ideal não seria apenas trocar o tipo de ATS alvo da dependência, mas sim abster o indivíduo do consumo de drogas pertencentes a este grupo.

3.7.2.3 Modafinil

O modafinil é um psicoestimulante não-anfetamínico que actua como estimulador da vigília e que está aprovado para o tratamento da narcolepsia (Ling et al., 2006). Tem um mecanismo de acção complexo, do qual resultam efeitos

dopaminérgicos e glutaminérgicos (Karila et al., 2010 A). A racionalidade da utilização do modafinil baseia-se no facto dos seus efeitos estimulantes contrabalançarem os efeitos produzidos pela abstinência de metanfetamina. Para além disso, otimiza significativamente o controlo dos impulsos e a performance das funções cognitivas e executivas em indivíduos saudáveis, esquizofrénicos e VIH positivos (Ling et al., 2006).

Num ensaio clínico RCT-DB realizado em 2008, participaram 80 pacientes dependentes de metanfetamina que procuravam tratamento, dos quais 38 receberam uma única administração oral diária de 200 mg de modafinil e 42 receberam o placebo durante 10 semanas, seguido de 12 semanas de *follow-up*. A colheita de dados foi efectuada uma vez por semana, consistindo em *self-report* e doseamentos toxicológicos urinários, com realização de entrevistas individuais no início do estudo, na 10^a e na 22^a semana. A finalidade do ensaio passava por avaliar a segurança e a eficácia do tratamento com 200 mg/dia de modafinil. Os resultados demonstraram que não existiram diferenças com significância estatística, entre o grupo de controlo e o grupo experimental, no que diz respeito ao desejo de consumo, ao período de abstinência e ao número de análises urinárias negativas. Houve uma redução na pressão arterial sistólica ($p=0,03$). Não existiu nenhuma reacção adversa grave durante o tratamento e as reacções adversas que ocorreram foram consistentes com mecanismos farmacológicos já previamente conhecidos. Os autores consideram que estes resultados necessitam de ser confirmados por ensaios clínicos de maiores dimensões, e que poderá ser relevante realizar um protocolo terapêutico de maior duração ou com dose superior a 200mg/dia de modafinil (Shearer et al., 2009).

Já em 2009, realizou-se outro ensaio clínico RCT-DB com duração de 12 semanas, no qual participaram 71 pacientes dependentes de metanfetamina que procuravam tratamento. O grupo experimental era composto por 34 participantes que

receberam 400 mg/dia de modafinil numa única toma oral diária, enquanto que os 37 participantes do grupo de controlo receberam um placebo. Durante o período de tratamento, os participantes dirigiram-se à clínica três vezes por semana para se proceder a avaliações clínicas, a doseamentos toxicológicos urinários e às sessões de manejo de contingências, bem como a terapia cognitivo-comportamental uma vez por semana. Os autores definiram como objectivo primário a comparação modafinil vs placebo na redução do consumo, na redução do abandono do tratamento e na redução dos sintomas depressivos e do desejo de consumo. O objectivo secundário passava por avaliar as taxas de efeitos adversos e o consumo tabágico nestes dois grupos experimentais. Globalmente os 400 mg/dia de modafinil não obtiveram eficácia superior ao placebo. Na análise post-hoc detectou-se que no grupo do modafinil, a taxa de abandono do tratamento foi inferior nos participantes com elevado consumo de metanfetamina (definido como uma utilização superior a 18 dias no mês anterior ao estudo), no entanto estes resultados não atingiram significância estatística. O modafinil foi seguro, bem tolerado e não aumentou o consumo tabágico. Os autores concluíram que este estudo demonstrou não existir eficácia do modafinil para uma população generalizada de consumidores de metanfetamina. Porém, os autores não descartam a possibilidade do modafinil ter eficácia na diminuição da taxa de abandono em grupos com elevado consumo de metanfetamina (Heinzerling et al., 2010).

Apesar de o modafinil ser referido como promissor na literatura recente, estes dois ensaios clínicos realizados não demonstram eficácia estatisticamente significativa. O modafinil não deve ser posto de parte de imediato, já que mais estudos são necessários para que se possam tirar conclusões definitivas, sobretudo no que diz respeito aos toxicodependentes com elevado consumo de metanfetamina. No entanto, comparativamente com os outros fármacos analisados nesta revisão, não parece

provável que o modafinil venha a ter um papel de relevo no arsenal terapêutico da dependência de metanfetamina.

3.7.2.4 Naltrexona

A naltrexona é um antagonista dos opióides, que está indicada no tratamento da dependência de opióides e como adjuvante na prevenção de recaídas de alcoólicos tratados (Prontuário Terapêutico, 2010). Pensa-se que a naltrexona possa reduzir o efeito de recompensa dos ATS, através do bloqueio de receptores opióides, que influenciam os neurónios dopaminérgicos da via mesolímbica (Karila et al., 2010 A).

Num ensaio clínico RCT-DB procurou-se determinar quais as acções da naltrexona nas respostas subjectiva e biológica à d-anfetamina em 20 pacientes dependentes de anfetamina que procuravam tratamento, todos do sexo masculino. Estes pacientes receberam em dois dias de estudo (com uma semana de intervalo), uma única administração oral de 50 mg de naltrexona ou de placebo, e passadas duas horas 30 mg de d-anfetamina oral. O objectivo primário do estudo foi avaliar o efeito do pré-tratamento com naltrexona na resposta subjectiva à d-anfetamina, utilizando uma escala analógica visual. O objectivo secundário consistiu em avaliar o efeito do pré-tratamento com naltrexona na resposta biológica à d-anfetamina, através de medições da pressão arterial, frequência cardíaca, resposta galvânica da pele e concentração de cortisol plasmático. Os resultados mostraram que este pré-tratamento com naltrexona diminuiu os efeitos subjectivos da d-anfetamina ($p < 0,001$) e o desejo de consumo de anfetamina ($p < 0,001$). Não existiram diferenças entre os dois grupos na resposta biológica (Jayaram-Lindstrom et al., 2008 A).

No entanto, torna-se necessário destacar as limitações consideráveis que este ensaio apresenta, como a dose baixa de d-anfetamina utilizada, a curta duração do

estudo e a pequena e homogénea amostra na qual o ensaio foi conduzido. Por este motivo, os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela.

O mesmo autor do estudo acima referido, conduziu um novo ensaio clínico RCT-DB mas desta vez com 80 participantes que procuravam tratamento (n=40 para a naltrexona e n=40 para o placebo). Todos os participantes preenchiam os critérios da DSM-IV para a dependência de anfetamina. Procedeu-se ao tratamento *per os* com 50 mg/dia de naltrexona ou com placebo, durante 12 semanas. Estes participantes visitaram a clínica duas vezes por semana para receberem a medicação, psicoterapia de suporte e se proceder a doseamentos toxicológicos urinários. O objectivo do estudo foi investigar a eficácia da naltrexona em aumentar o período de abstinência de pacientes dependentes de anfetamina, indicada pela quantidade de análises urinárias negativas. Em termos de resultados, o grupo da naltrexona obteve um número significativamente superior de análises urinárias negativas ($p < 0,05$). Para os autores, este ensaio vem reforçar as convicções científicas da eficácia da naltrexona em reduzir as recaídas de pacientes dependentes de anfetamina, fornecendo também evidências preliminares da sua aplicação na dependência de metanfetamina (Jayaram-Lindstrom et al., 2008 B).

A naltrexona aparece como um fármaco promissor no cenário da dependência dos ATS. Porém, é vital continuar a investigação no sentido de comprovar se estes resultados se aplicam para a dependência de metanfetamina. Ensaio clínicos multicêntricos e de grande escala, com um maior período de follow-up da toxicologia urinária, parecem ser o trajecto a seguir.

3.7.2.5 Possíveis candidatos farmacológicos a avaliar de futuro

Diversas substâncias farmacológicas como o haloperidol, a isradipina, o metilfenidato, a rivastigmina, a risperidona, a selegilina, o topiramato, a vareniclina e a vigabatrina (ou GVG) foram mencionadas nos múltiplos artigos analisados nesta

revisão, como possibilidades a considerar no tratamento da dependência da metanfetamina. No entanto, para todos estes fármacos, ainda é necessário que se realizem ensaios clínicos RCT-DB para que se possam obter resultados acerca dos efeitos no tratamento da dependência de metanfetamina. Outras abordagens como a imunoterapia (quer por vacinação, quer por administração passiva de anticorpos monoclonais anti-metanfetamina), os antagonistas do CRF (*corticotropin releasing factor*), os antagonistas dos cannabinoídes, a tetrabenazina e a lobelina encontram-se igualmente em desenvolvimento, embora até ao presente momento ainda só existam estudos em modelos animais (Ling et al., 2006; Vocci and Appel, 2007; Elkashef et al., 2008 A; Kampman, 2008; Montoya and Vocci, 2008; Rose and Grant, 2008; Karila et al., 2010 A).

4. Conclusão

A dependência de metanfetamina tem vindo a transformar-se num importante problema de saúde pública, alcançando o status de epidemia à escala mundial (Elkashef et al., 2008 A). É bastante plausível que em breve a Europa venha a atingir os mesmos níveis de prevalência já existentes nos EUA. Tal processo pode ser facilitado pelo seu baixo preço e pelo menor estigma ligado a esta droga relativamente desconhecida (Schifano et al., 2007). Os profissionais de saúde como os clínicos gerais, os psiquiatras e os enfermeiros podem vir a desempenhar um papel vital na evolução desta epidemia, através da prevenção, da detecção precoce e do tratamento da dependência desta droga (McAvoy, 2009).

As consequências major deste tipo de dependência reflectem-se aos mais variados níveis, tais como biológicos, psiquiátricos, socioeconómicos e legais (Rawson

et al., 2002 B). Apesar da recente demanda no âmbito da farmacoterapia, continuam a existir carências no que toca à investigação e pesquisa de soluções para esta dependência, quando comparada com os inúmeros artigos existentes sobre a dependência de heroína, cocaína e ecstasy (Schifano et al., 2007). A psicoterapia continua a ser a pedra basilar na terapêutica da dependência de metanfetamina. Esta é eficaz na desintoxicação do paciente, contudo as taxas de recaída a longo-prazo são elevadas (Buxton and Dove, 2008). É no sentido de complementar a psicoterapia que o desenvolvimento de meios farmacológicos se verifica essencial para que a terapia da dependência de metanfetamina seja mais completa e eficaz.

Na literatura recente, quatro fármacos mostravam-se promissores no tratamento da dependência de metanfetamina. A análise de ensaios clínicos RCT-DB para cada um destes fármacos permitiu tirar algumas conclusões. O bupropiom aumentou o número de semanas de abstinência e o número de análises urinárias negativas em sub-grupos de participantes. A terapêutica de substituição da metanfetamina foi avaliada através da d-anfetamina que obteve uma menor taxa de abandono do tratamento e menor grau de dependência. Em relação ao modafinil, este não apresentou eficácia estatisticamente significativa. Por sua vez, a naltrexona diminuiu os efeitos subjectivos da anfetamina e aumentou o número de análises urinárias negativas de anfetamina.

Porém, não existem quaisquer evidências concretas que permitam justificar a utilização dos fármacos acima mencionados no tratamento desta dependência. Existe ainda um longo trajecto a percorrer, sendo necessário reproduzir estas pesquisas em ensaios clínicos RCT-DB multicêntricos e em grande escala, para esclarecer definitivamente o seu verdadeiro potencial terapêutico na dependência desta droga.

5. Bibliografia

Albertson T, Derlet R, Van Hoozen B (1999) Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *Western Journal of Medicine*. 170:214-219.

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition. American Psychiatric Press, Washington. pp223-229.

Anglin D, Burke C, Perrochet B, Stamper E, Dawud-Noursi S (2000) History of the methamphetamine problem. *Journal of Psychoactive Drugs*. 32:137-141.

Barr A, Panenka W, MacEwan G, Thornton A, Lang D, Honer W, Lecomte T (2006) The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 31:301-13.

Buxton J and Dove N (2008) The burden and management of crystal meth use. *Canadian Medical Association Journal*. 178(12):1537-9.

Cho A, Melega W (2002) Patterns of methamphetamine abuse and their consequences. *Journal of Addictive Disease*. 21:21-34.

Circular Informativa N.º 231/CD/2009. Mediator (benfluorex) – Suspensão da comercialização e recolha do mercado (2009) Ministério da Saúde, INFARMED.

Copeland A and Sorensen JL (2001) Differences between methamphetamine users and cocaine users in treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. 62:91-95.

Cretzmeyer M, Sarrazin MV, Huber DL, Block RI, Hall JA (2003) Treatment of methamphetamine abuse: research findings and clinical directions. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 24:267-77.

Darke S, Kaye S, McKetin R, Dufrou J (2008) Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Review*. 27:253-262.

Degenhardt L, Mathers B, Guarinieri M, Panda S, Phillips B, Strathdee S, Tyndall M, Wiessing L, Wodak A, Howard J (2010) Meth/amphetamine use and associated HIV:

Implications for global policy and public health. *International Journal of Drug Policy*. 21:347–358.

Elkashef A, Vocci F, Hanson G, White J, Wickes W, Tiihonen J (2008 A) Pharmacotherapy of methamphetamine addiction: an update. *Substance Abuse*. 29:31-49.

Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, Li SH, Holmes T, Smith EV, Chiang N, Kahn R, Vocci F, Ling W, Pearce VJ, McCann M, Campbell J, Gorodetzky C, Haning W, Carlton B, Mawhinney J, Weis D (2008 B) Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 33:1162–70.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2005) *Cocaína, Anfetaminas, Ecstasy e Cannabis: últimas tendências*. Comunicado da agência da UE de informação sobre droga, Lisboa.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2006) *Portugal: New Development, Trends and in-depth information on selected issues*. National Report (2005 data) to the EMCDDA.

Feeney G, Connor J, Young R, Tucker J, McPherson A (2006) Improvement in measures of psychological distress amongst amphetamine misusers treated with brief cognitive-behavioral therapy. *Addictive Behaviors*. 31:1833-1843.

Fisher D, Reynolds G, Napper L (2010) Use of crystal methamphetamine, Viagra, and sexual behavior. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 23:53-6.

Foley K (2005) Mechanism of action and therapeutic uses of psychostimulants. *Clinical Laboratory Science*. 18(2):107-13.

Gonzalez C, Barrington E, Walton M, Rawson R (2000) Cocaine and methamphetamine: differential addiction rates. *Psychology of Addictive Behaviors*. 14(4):390-6.

Heinzerling K, Swanson A, Kim S, Cederblom L, Moed A, Ling W, Shoptaw S (2010) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.11.023.

Homer B, Solomon T, Moeller R, Mascia A, DeRaleau L, Halkitis P (2008) Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. *Psychological Bulletin*. 134:301-310.

Hunt D, Kuck S, Truitt L (2006) Methamphetamine Use: Lessons Learned. Prepared for The National Institute of Justice, Office of Justice Programs, Washington, DC. Cambridge, MA: ABT Associates Inc.

Jayaram-Lindstrom N, Konstenius M, Eksborg S, Beck O, Hammarberg A, Franck J (2008 A) Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 33:1856–63.

Jayaram-Lindstrom N, Hammarberg A, Beck O, Franck J (2008 B) Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 165:1442–8.

Kampman K (2008) The search for medications to treat stimulant dependence. *Addiction Science and Clinical Practice*. 4(2):28-35.

Karila L, Weinstein A, Aubin H, Benyamina A, Reynaud M, Batki SL (2010 A) Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 69:578-92.

Karila L, Petit A, Cottencin O, Reynaud M (2010 B) Methamphetamine dependence: Consequences and complications. *Presse Médicale*. 39:1246-1253.

Kelly B, Parsons J, Wells B (2006) Prevalence and predictors of club drug use among club-going young adults in New York city. *J. Urban Health.* 83:884-895.

Kish S (2008) Pharmacologic mechanisms of crystal meth. *Canadian Medical Association Journal.* 178(13):1679-82.

Kongsakon R, Papadopoulos K, Saguansiritham R (2005) Mirtazapine in amphetamine detoxification: a placebo-controlled pilot study. *International and Clinical Psychopharmacology.* 20:253-256.

Ling W, Rawson R, Shoptaw S (2006) Management of Methamphetamine Abuse and Dependence. *Current Psychiatry Reports.* 8:345-354.

Logan B (2002) Methamphetamine: Effects on human performance and behaviour. *Forensic Science Review.* 14:133.

Longo M, Wickes W, Smout M, Harrison S, Cahill S, White J (2010) Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction.* 105:146–54.

Mayrhauser C, Brecht M, Anglin M (2002) Use ecology and drug use motivations of methamphetamine users admitted to substance abuse treatment facilities in Los Angeles: an emerging profile. *Journal of Addictive Diseases.* 21:45-60.

McAvoy B (2009) Methamphetamine--what primary care practitioners need to know. *Journal of Primary Health Care.* 1(3):170-6.

Meredith C, Jaffe C, Ang-Lee K, Saxon A (2005) Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harvard Review of Psychiatry.* 13:141-154.

Montoya I and Vocci F (2008) Novel medications to treat addictive disorders. *Current Psychiatry Reports.* 10(5): 392–398.

Murray J (1998) Psychophysiological aspects of amphetamine-methamphetamine abuse. *Journal of Psychology.* 132:227-237.

National Institute on Drug Abuse (2001) Epidemiologic Trends in Drug Abuse, Volume 1. NIH Publication Number 02-5109.

National Institute on Drug Abuse (2006) Methamphetamine Abuse and Addiction. NIH Publication Number 06-4210.

Newton T, Roache J, De La Garza R, Fong T, Wallace C, Li S, Elkashef A, Chiang N, Kahn R (2005) Safety of intravenous methamphetamine administration during treatment with bupropion. *Psychopharmacology (Berl)*. 182(3):426-35.

Nordahl T, Salo R, Leamon M (2003) Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 15:317-325.

Obert J, McCann M, Marinelli-Casey P (2000) The matrix model of outpatient stimulant abuse treatment: history and description. *Journal of Psychoactive Drugs*. 32:157-164.

Prontuário Terapêutico (2010) Ministério da Saúde, INFARMED. pp100, 101, 258, 383, 440.

Rawson R, Huber A, Brethen P (2002 A) Status of methamphetamine users 2-5 years after outpatient treatment. *Journal of Addictive Diseases*.21:107-119.

Rawson R, Gonzales R, Brethen P (2002 B) Treatment of methamphetamine use disorders: an update. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 23:145-150.

Reuter P and Caulkins J (2003) Does precursor regulation make a difference? *Addiction*. 98:1177-1179.

Rose M and Grant J (2008) Pharmacotherapy for Methamphetamine Dependence: A Review of the Pathophysiology of Methamphetamine Addiction and the Theoretical Basis and Efficacy of Pharmacotherapeutic Interventions. *Annals of Clinical Psychiatry*. 20:145-155.

Salo R, Keith F, Anousheh K, Martin L, Thomas N, Gantt G (2010) Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Research*. doi:10.1016/j.psychres.2010.09.014.

Schifano F, Corkery J, Cuffolo G (2007) Smokable (“ice”, “crystal meth”) and non smokable amphetamine-type stimulants: clinical pharmacological and epidemiological issues, with special reference to the UK. *Ann Ist Super Sanità*. 43:110-115.

Schep L, Slaughter R, Beasley D (2010) The clinical toxicology of metamfetamine. *Clinical Toxicology*. 48:675-94.

Shearer J, Sherman J, Wodak A, van Beek I (2002) Substitution therapy for amphetamine users. *Drug and Alcohol Review*. 21:179-185.

Schepers R, Oyler J, Joseph R, Cone E, Moolchan E, Huestis M (2003) Methamphetamine and amphetamine pharmacokinetics in oral fluid and plasma after controlled oral methamphetamine administration to human volunteers. *Clinical Chemistry*. 49:121-132.

Scott J, Woods S, Matt G, Meyer R, Heaton R, Atkinson J, Grant I (2007) Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*. 17:275–297.

Shearer J and Gowing L (2004) Pharmacotherapies for problematic psychostimulant use: a review of current research. *Drug and Alcohol Review*. 23:203-211.

Shearer J, Darke S, Rodgers C, Slade T, Van Beek I, Lewis J, Brady D, McKetin R, Mattick R, Wodak A (2009) A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for methamphetamine dependence. *Addiction*. 104:224–33.

Shoptaw S, Reback C, Peck J (2005) Behavioral treatment approaches for methamphetamine dependence and HIV-related sexual risk behaviors among urban gay and bisexual men. *Drug and Alcohol Dependence*. 78:125-134.

Shoptaw S, Huber A, Peck J (2006) Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 85:12-18.

Shoptaw S, Heinzerling K, Rotheram-Fuller E, Steward T, Wang J, Swanson A, De La Garza R, Newton T, Ling W (2008) Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 96:222–32.

Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P (2001) Treatment for amphetamine dependence and abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003022. DOI: 10.1002/14651858.CD003022.

Sulzer D, Sonders M, Poulsen N, Galli A (2005) Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Progress in Neurobiology*. 75:406-433.

Thompson P, Hayashi K, Simon S, Geaga J, Hong M, Sui Y, Lee J, Toga A, Ling W, London E (2004) Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *Journal of Neuroscience*. 24:6028-6036.

United Nations Office on Drugs and Crime (2007) Making the world safer from crime, drugs and terrorism: Annual report.

United Nations Office on Drugs and Crime (2009) World drug report: Executive summary.

Vocci F and Ling W (2005) Medications development: successes and challenges. *Pharmacology and Therapeutics*. 108(1):94-108.

Vocci F and Appel N (2007) Approaches to the development of medications for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*. 102:96-106.

Volkow N, Chang L, Wang G, Fowler J, Franceschi D, Sedler M, Gatley S, Miller E, Hitzemann R, Ding Y, Logan J (2001) Loss of dopamine transporters in

methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *Journal of Neuroscience*. 21:9414-9418.

Weisheit R and White W (2009) *Methamphetamine: its history, pharmacology and treatment*. Hazelden Publishing. pp26-27.

Won L, Bubula N, McCoy A, Heller A (2001) Methamphetamine concentrations in fetal and maternal brain following prenatal exposure. *Neurotoxicology and Teratology*. 23:349-354.

Zorick T, Nestor L, Miotto K, Sugar C, Hellemann G, Scanlon G, Rawson R, London E (2010) Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Addiction*. 105:1809-18.

Zweben J, Cohen J, Christian D, Galloway G, Salinardi M, Parent D, Iguchi M (2004) Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *American Journal on Addictions*. 13:181-190.

6. Anexo – Quadros resumo dos fármacos promissores no tratamento da dependência de metanfetamina

| Fármaco | Mecanismo de acção | Características do ensaio clínico | Objectivos definidos | Resultados promissores | Limitações |
|-----------|---|---|---|---|--|
| Bupropiom | Bloqueio da recaptção de DA e NA. Antagonista dos receptores de nicotina α_3 e β_4 . | <i>Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence</i> (Elkashaf et al., 2008 B). Ensaio RCT-DB de 12 semanas + 30 dias de <i>follow-up</i> . 300 mg/dia de bupropiom de libertação prolongada (n=79) vs placebo (n=72). | Testar eficácia do bupropiom de libertação prolongada no aumento do número de semanas de abstinência de metanfetamina. | Bupropiom de libertação prolongada aumentou o número de semanas de abstinência para o subgrupo dos participantes do sexo masculino com baixo/moderado consumo de metanfetamina (definido como uma utilização igual ou inferior a 18 dias no mês anterior ao estudo). | Baixa resposta terapêutica no sexo feminino. Curto período de <i>follow-up</i> . |
| | | <i>Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence</i> (Shoptaw et al., 2008). Ensaio RCT-DB de 12 semanas + 30 dias de <i>follow-up</i> . 300 mg/dia de bupropiom de libertação prolongada (n=36) vs placebo (n=37). | Objectivo primário: testar eficácia do bupropiom de libertação prolongada em reduzir o consumo de metanfetamina, o abandono do tratamento, os sintomas depressivos e o desejo de consumo. Objectivo secundário: testar a sua eficácia na redução do consumo tabágico nos dependentes de metanfetamina. | Bupropiom de libertação prolongada aumentou o número de análises urinárias negativas para o subgrupo dos participantes com baixo consumo de metanfetamina (definido como zero a duas análises urinárias positivas nas 2 semanas anteriores ao estudo). Também reduziu o tabagismo nesta população (redução de 5 cigarros/dia). | Pequeno tamanho da amostra e consequente diminuição do poder estatístico do estudo. Curto período de <i>follow-up</i> . |

| Fármaco | Mecanismo de acção | Características do ensaio clínico | Objectivos definidos | Resultados promissores | Limitações |
|--------------|---|--|---|---|---|
| D-anfetamina | Aumento da libertação de DA, NA e 5-HT. | <p><i>Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence</i> (Longo et al., 2010).</p> <p>Ensaio RCT-DB de 12 semanas + 8 semanas de <i>follow-up</i>. 110 mg/dia de d-anfetamina de libertação prolongada (n=23) vs placebo (n=26).</p> | <p>Testar a eficácia e segurança da administração oral diária de d-anfetamina de libertação prolongada em dependentes de metanfetamina.</p> | <p>D-anfetamina de libertação prolongada obteve menor taxa de abandono do tratamento e menor grau de dependência e consumo de metanfetamina. Embora sem significância estatística, obteve também menor severidade da síndrome de abstinência. Não existiram reacções adversas graves.</p> | <p>Amostra de pequena dimensão (redução do poder estatístico do estudo). A avaliação do consumo de metanfetamina foi baseada em <i>self-report</i>, ao invés de um método de medição objectivo.</p> |

| Fármaco | Mecanismo de acção | Características do ensaio clínico | Objectivos definidos | Resultados promissores | Limitações |
|-----------|---|--|---|--|---|
| Modafinil | Mecanismo de acção complexo e ainda não totalmente esclarecido. Sabe-se que tem efeitos dopaminérgicos e glutaminérgicos. | <i>A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for methamphetamine dependence</i> (Shearer et al., 2009). Ensaio RCT-DB de 10 semanas + 12 semanas de <i>follow-up</i> . 200 mg/dia de modafinil (n=38) vs placebo (n=42). | Testar a eficácia e segurança do modafinil no tratamento da dependência de metanfetamina. | Modafinil foi seguro, pois não ocorreram reacções adversas graves e as reacções que ocorreram foram consistentes com mecanismos farmacológicos previamente conhecidos. Aumentou o número de análises urinárias negativas, sem no entanto atingir significância estatística. | Apenas uma análise toxicológica urinária por semana (só detecta consumo de metanfetamina até 72 horas antes). Amostra de pequeno tamanho (redução do poder estatístico do estudo). |
| | | <i>Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of methamphetamine dependence</i> (Heinzerling et al., 2010). Ensaio RCT-DB de 12 semanas + 4 semanas de <i>follow-up</i> . 400 mg/dia de modafinil (n=34) vs placebo (n=37). | Objectivo primário: testar a eficácia do modafinil em reduzir o consumo de metanfetamina, o abandono do tratamento, os sintomas depressivos e o desejo de consumo. Objectivo secundário: avaliar diferenças nas taxas de efeitos adversos e no consumo tabágico. | Modafinil diminuiu a taxa de abandono do tratamento no subgrupo de participantes com elevado consumo de metanfetamina (definido como uma utilização superior a 18 dias no mês anterior ao estudo), sem no entanto atingir significância estatística. Seguro e bem tolerado. Não aumentou o consumo de tabaco. | Amostra não foi otimizada para detectar diferenças entre subgrupos. Amostra de pequeno tamanho (redução do poder estatístico do estudo). Curto período de <i>follow-up</i> . |

| Fármaco | Mecanismo de acção | Características do ensaio clínico | Objectivos definidos | Resultados promissores | Limitações |
|------------|--|--|---|---|---|
| Naltrexona | Antagonista dos receptores de opióides | <i>Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence</i> (Jayaram-Lindstrom et al., 2008 A). Ensaio RCT-DB realizado em 2 dias, com 1 semana de intervalo. 50 mg de naltrexona + 30 mg d-anfetamina (n=10) vs placebo + 30 mg d-anfetamina (n=10). | Objectivo primário: avaliar efeito do pré-tratamento com naltrexona na resposta subjectiva à d-anfetamina, utilizando uma escala analógica visual. Objectivo secundário: avaliar efeito do pré-tratamento com naltrexona na resposta biológica à d-anfetamina (pressão arterial, frequência cardíaca, resposta galvânica da pele e cortisol plasmático). | Naltrexona diminuiu os efeitos subjectivos da d-anfetamina. Não existiram alterações da resposta biológica à d-anfetamina. | Amostra extremamente pequena e homogénea (apenas do sexo masculino). Reduzida duração do estudo. Dose baixa de d-anfetamina administrada. |
| | | <i>Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized placebo-controlled trial</i> (Jayaram-Lindstrom et al., 2008 B). Ensaio RCT-DB de 12 semanas. 50 mg/dia de naltrexona (n=40) vs placebo (n=40). | Testar eficácia da Naltrexona em aumentar o período de abstinência em pacientes dependentes de anfetamina. | Naltrexona obteve maior número de análises urinárias negativas de anfetamina, aumentando o período de abstinência. | Amostra pequena e sem atingir igual representatividade para ambos os sexos. Inexistência de período de <i>follow-up</i> condicional que os efeitos a longo-prazo permaneçam desconhecidos. |