

**DO MASCAR DE FOLHAS DE COCA AO "CRACK": UM MECANISMO DE  
AÇÃO COMUM PARA A COCAÍNA?**

REINALDO NAOTO TAKAHASHI

Coordenadoria Especial de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina. (88015) Florianópolis - SC.

**RESUMO**

Nos últimos anos o uso abusivo da cocaína tem aumentado consideravelmente. A cocaína é um composto único, pois possui um potente efeito anestésico local e é uma droga simpatomimética com significativa ação estimulante no sistema nervoso central. Este artigo enfatiza os efeitos neurofarmacológicos induzidos pela cocaína. Assim, estudos recentes têm correlacionado os efeitos estimulantes da cocaína com o aumento da neurotransmissão dopaminérgica. Além disso, alguns dos dados mais importantes, tais como a relação entre efeitos subjetivos e concentração plasmática de cocaína, diferentes formas de administração e seu potencial para indução de dependência, são resumidos neste artigo.

**UNITERMOS:** Cocaína, monoaminas, dopamina, auto-administração, euforia.

ABSTRACT

Cocaine abuse has increased considerably over the past few years. Cocaine is a unique compound in that it is both a potent local anesthetic and a sympathomimetic with significant central nervous system stimulant action. This article emphasizes the neuropharmacological effects induced by cocaine. Thus, the studies to date have attributed the central stimulant actions of cocaine to an enhancement of dopamine neurotransmission. Also, some of the more important data such as plasma concentration and subjective effects, different patterns of cocaine use, and its addictive potential are summarized in this article.

KEY WORDS: Cocaine, monoamines, dopamine, self-administration, euphoria.

A cocaína é um alcalóide encontrado em quantidades significantes nas folhas de algumas espécies do arbusto conhecido como coca: *Erythroxylum Sp.* Nativa dos Andes peruanos e cultivados pelos Incas, a espécie *E. coca* constitui fonte primária de cocaína para o mercado ilícito de drogas. A outra espécie rica em cocaína, a *E. novagranatense*, é cultivada em regiões montanhosas e secas da Colômbia e ao longo da costa do Caribe. Curiosamente uma espécie que ocorre com frequência no Sul do nosso país, *E. argentinum*, conhecida como fruta-pombo de cocão, não apresenta efeitos farmacológicos tipo cocaína num amplo estudo realizado por Takahashi e cols. (1986).

Segundo descobertas arqueológicas na América do Sul a experiência humana com cocaína remonta há milênios, bem antes do estabelecimento do império Inca. Para os Incas, a coca era uma planta de origem divina e símbolo de alta classe social e política: de acordo com uma das mitologias, Manco Capac, o filho do Deus Sol era fonte de coca e enviara a planta como uma dádiva "para satisfazer o faminto, fortificar o fraco e fazer com que os infelizes esquecessem suas tristezas". Embora a coca fosse mascarada principalmente pelas classes dominantes, esporadicamente era distribuída aos soldados e aos trabalhadores. Posteriormente, houve uma disseminação do hábito de mascar coca entre os nativos. Uma hipótese para tal fato fundamenta-se nos relatos de que os conquistadores espanhóis, sabedores das propriedades psíquicas da coca, tenham difundido o uso da mesma para recrutar indígenas para o trabalho pesado.

## MECANISMOS DE AÇÃO DA COCAÍNA

É interessante notar que apesar das inúmeras descrições dos efeitos da coca entre os indígenas da América do Sul, os Europeus não adotaram a prática de mastigar as folhas de coca. Assim, pode-se dizer que, para atingir a Europa, a coca teve que esperar o desenvolvimento de métodos para o isolamento dos constituintes químicos, no século XIX, quando o contexto social era bastante diferente daquele reinante, por exemplo no século XVI, em que a nicotina e o café foram lá introduzidos. Durante a década de 1880 a cocaína ganhou popularidade em diferentes partes do mundo, principalmente em bebidas usadas como "tônicos". Inclusive nesta época foi lançada nos Estados Unidos uma bebida que combinava a coca com o extrato da semente de uma planta chamada cola: coca-cola. Aliás a coca-cola era anunciada como "uma bebida intelectual... valioso tônico cerebral e a cura para todas as afecções nervosas". Na virada do século o uso da cocaína foi proibido tanto na fabricação da coca-cola como em outros tônicos.

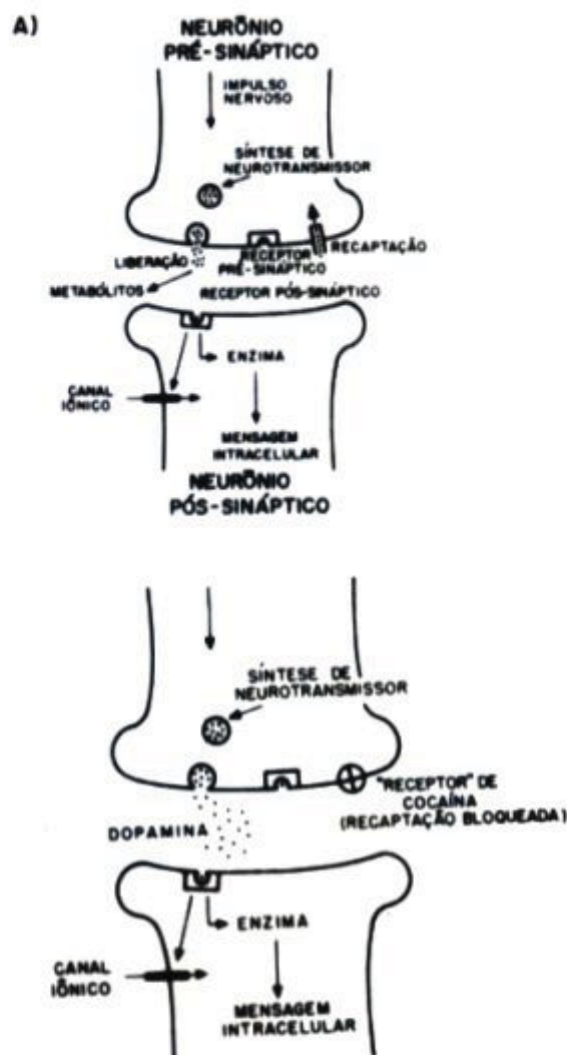
A cocaína é um composto único, na medida em que é um potente anestésico local e uma droga simpatomimética com significativo efeito estimulante sobre o sistema nervoso central. Drogas que atuam mimetizando a estimulação do sistema nervoso simpático são denominadas simpatomiméticas. Por outro lado, um anestésico local bloqueia a condução do impulso nervoso de maneira temporária e reversível. Muitas das drogas com propriedades anestésicas locais que foram sintetizadas, como a procaína (novocaína) e a lidocaína (xilocaína) são estruturalmente similares à cocaína e agem por mecanismo similar. Outra peculiaridade da cocaína, inclusive com implicação clínica é a sua tendência de provocar contração dos vasos sanguíneos quando aplicada topicamente. É um dos poucos anestésicos locais com esta propriedade. A constrição dos vasos sanguíneos constitui um dos vários efeitos periféricos induzidos pela estimulação do simpático. Daí a cocaína ser uma substância simpatomimética que eleva a pressão arterial, aumenta a frequência cardíaca e que, em doses maiores, aumenta a temperatura e produz dilatação da pupila.

A transmissão contínua de impulsos elétricos ao longo das vias nervosas do simpático é importante à vida. A transmissão de informação nos neurônios através do axônio ocorre na forma de impulso nervoso ou potencial de ação, mas quando este potencial alcança o terminal do axônio o sinal é transmitido para outra célula através

da mediação química, isto é, através da liberação de neurotransmissores, como a dopamina e a norodrenalina, na junção entre o terminal de um neurônio e seus vizinhos: a sinapse. As moléculas liberadas na sinapse estimulam ou inibem os neurônios seguintes através da ocupação de locais específicos, os chamados receptores permitindo, em suma, que os impulsos trafeguem pelo cérebro. Normalmente os neurotransmissores atuam sobre o receptor do neurônio subsequente e são inativados por enzimas, ou difundem-se pelos tecidos adjacentes ou são bombeados de volta para o próprio terminal nervoso que os liberou. Este processo de bombeamento é conhecido como recaptção e o mesmo é inibido quando a cocaína encontra-se na sinapse (Fig. 1). Com o bloqueio da recaptção, a cocaína aumenta a concentração de alguns neurotransmissores monoaminérgicos na sinapse e possibilita que os mesmos persistam estimulando os receptores dos neurônios seguintes, produzindo em última análise os conhecidos efeitos psíquicos.

Nos inúmeros trabalhos neuroquímicos e comportamentais examinando a participação de sistemas monoaminérgicos nos efeitos da cocaína, sem dúvida os sistemas mais investigados são o dopaminérgico, o serotoninérgico e o noradrenérgico (Pitts e Marwah, 1987). Dentre estes neurotransmissores a dopamina tem sido mais relacionada com a estimulação psicomotora e a euforia induzidas pela administração de cocaína. As evidências a seguir enfatizam a hipótese de que os efeitos centrais da cocaína se devem à inibição do mecanismo de transporte da dopamina (DA): 1) inibição da captação de  $H^3DA$  nos sinaptossomas do estriado pela cocaína (Calligaro e Eldefrawi, 1987), 2) inibição das estereotípias e hipercinesia induzida pela cocaína em animais pré-tratados com reserpina e portanto com depleção cerebral de DA (Sayers e Handley, 1973), 3) bloqueio da auto-administração de cocaína em animais com lesão química nas células DA (Roberts *et al.*, 1980), 4) inibição da propriedade reforçadora da cocaína com antagonistas de receptores DA (De Wit e Wise, 1977), 5) correlação entre a potência da indução de auto-administração de cocaína e análogos em animais com a potência relativa destas drogas em inibirem a ligação do  $^3H$  mazindol aos transportadores de DA no estriado (Ritz *et al.*, 1987). Com base nestes dados recentes, Ritz *et al.* (1987) sugerem que os receptores farmacológicos para a cocaína e relacionados com o problema de dependência, seriam as

## MECANISMOS DE AÇÃO DA COCAÍNA



- Fig. 1 - A) Após serem liberados das vesículas do terminal do neurônio, os neurotransmissores atravessam a fenda sináptica e estimulam o neurônio seguinte permitindo a transmissão do impulso nervoso. Em condições normais parte destes neurotransmissores são bombeados de volta para o neurônio pré-sináptico (processo de recaptação).
- B) Na presença de cocaína a ação do processo de recaptação é inibida e a quantidade de neurotransmissores na sinapse aumenta, o que acarreta uma maior estimulação das membranas pós-sinápticas, que, por sua vez, acelera a atividade cerebral.

mesmas macromoléculas que participam do processo de recaptação ou bombeamento de DA anteriormente mencionado (Fig. 1).

Conforme pode ser notado, o chamado experimento de auto-administração em primatas, roedores e mesmo em outras espécies animais constitui um dos ensaios mais utilizados para enfatizar o papel do sistema dopaminérgico na ação da cocaína. Inclusive, o mencionado experimento é considerado um modelo de consumo de drogas pelo ser humano e tem sido utilizado como avaliação experimental do potencial de abuso e de efeitos reforçadores de certas drogas. Em tais experimentos os animais executam uma resposta comportamental aprendida para obter a infusão intravenosa da droga em teste. A maioria das drogas de abuso do ser humano parece funcionar como reforço no comportamento de auto-administração em animais, sendo que os psicoestimulantes como a anfetamina e a cocaína, constituem as drogas reforçadoras mais potentes (Takahashi et al., 1978; Spealman e Goldberg, 1987).

Apesar do impacto e do significado do estudo de Ritz et al., (1987), a atribuição dos efeitos da cocaína exclusivamente a sua capacidade de inibir o mencionado processo de recaptação de dopamina deve ser vista com cautela. Existem algumas evidências sugerindo que este não parece ser um mecanismo único. Muitos dos chamados antidepressivos, drogas utilizadas em psiquiatria, bloqueiam a recaptação dos neurotransmissores sem induzirem o efeito estimulante ou euforia. Como a cocaína é estruturalmente semelhante a alguns anestésicos locais como a lidocaína e a procaína, poder-se-ia supor que o mecanismo anestésico fosse responsável pela indução de euforia. Surpreendentemente existe um estudo com voluntários humanos relatando que uma dose de lidocaína administrada intra-nasalmente não pode ser diferenciada, em termos de efeitos subjetivos, da mesma quantidade de cocaína (Van Dyke e Byck, 1982). Um outro estudo recente propõe a seguinte hipótese para explicar a ação da cocaína. Segundo Dackis e Gold (1985), após o conhecido efeito agudo da cocaína de elevar o nível sináptico de dopamina e estimular a neurotransmissão dopaminérgica, o uso prolongado de cocaína, causando uma estimulação contínua, levaria a um esgotamento dos níveis de dopamina na sinapse (depleção). Os baixos níveis de dopamina nesta situação induziriam uma alta taxa de renovação da dopamina: rápida metabolização da dopamina sináptica para 3-metoxi-tiramina, o

## MECANISMOS DE AÇÃO DA COCAÍNA

que, por sua vez, levaria a uma acentuada demanda no processo de síntese da dopamina na tentativa de manter os níveis apropriados do neurotransmissor. Como ocorre com muitas reações homeostáticas, o aumento da síntese de dopamina pode não compensar a depleção da mesma induzida pela cocaína e, em consequência, levando a um aumento no número de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, a chamada supersensibilidade (Fig. 2). Baseado nesta hipótese, Dackis e Gold (1985) especulam que o efeito euforizante da cocaína pode resultar da estimulação aguda da neurotransmissão dopaminérgica, enquanto a disforia e o período de intensa avidez por cocaína corresponderia à depleção da dopamina sináptica (Fig. 3).

Independentemente dos possíveis efeitos neuroquímicos da cocaína, pode-se dizer que as descrições dos efeitos farmacológicos mais comuns após o uso da mesma não são praticamente diferentes daquelas divulgadas pela mitologia Inca: perda do apetite e do sono, acompanhada de euforia, sensação de bem-estar, de aumento de energia, sensação de vigor intelectual, de auto-estima. Além disso sabe-se que a sensação de intensa euforia durante alguns segundos, seguida de alguns minutos de um nível baixo de euforia, é bastante constante entre os usuários de cocaína. Entretanto, também é bem conhecido o fato de que o estado de euforia é fugaz dando vez a irritabilidade, inquietação, apatia, tristeza, fadiga, ansiedade, caracterizando, em suma, o estado de disforia. Parece que, em nosso meio, este período foi batizado de "rebordosa". Durante esta fase, o usuário torna-se incapaz de experimentar alegria através das fontes prévias de prazer como comida, sexo, por do sol, música ou amigos, e ele ou ela acabam retornando para algo que pode aliviar a disforia e produzir prazer: cocaína. Muitos dependentes da cocaína sentem que a intensidade da fase de disforia é relacionada com a intensidade da euforia que a precedeu. Além desses efeitos, o uso continuado da cocaína pode causar problemas psicológicos sérios como idéias paranóicas, intensa irritabilidade e alucinações.

A partir de 1975 foram desenvolvidas técnicas específicas e sensíveis para a determinação dos níveis plasmáticos de cocaína. Basicamente o método empregado é o da cromatografia gasosa. Por meio de um aparelho no qual as moléculas de uma amostra gasosa são forçadas através de uma coluna cheia de material adsorvente. Vã-

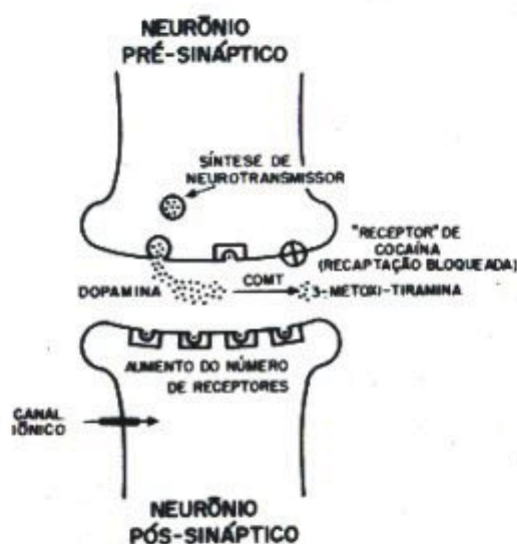


Fig. 2 - Devido ao bloqueio da recaptação induzida pela cocaína, a dopamina sináptica é metabolizada por uma enzima conhecida como COMT, transformando-se em 3-metoxi-tiramina e causando a perda sináptica da dopamina. Apesar da resposta compensatória em tentar aumentar a síntese de dopamina, os níveis normais de dopamina não são mantidos, ocorrendo um aumento do número de receptores pós-sinápticos (hipersensibilidade).



## MECANISMOS DE AÇÃO DA COCAÍNA



Fig. 3 - O aumento da neurotransmissão dopaminérgica produziria o estado de euforia enquanto o esgotamento dos níveis de dopamina após o uso de cocaína levaria ao estado de compulsão pela cocaína e disforia. Adaptação de Dackis e Gold (1985).

rias moléculas presentes no gás são adsorvidas e liberadas a velocidades diferentes, de maneira que a substância pode ser identificada pelo tempo necessário para passar através da coluna. O refinamento e o avanço desta técnica permite atualmente a determinação de níveis plasmáticos de cocaína, por exemplo, entre os "mastigadores" de folhas de coca nos Andes, em locais evidentemente desprovidos de laboratórios equipados. Assim, com a utilização desta técnica são relatados experimentos clínicos com voluntários comparando os efeitos psicológicos da cocaína com variação temporal de sua concentração nos níveis sanguíneos (Paly et al., 1982). Segundo estes autores a euforia parece ser mais pronunciada um pouco antes do início da queda dos níveis plasmáticos da cocaína e que, após atingido o pico de concentração, a cocaína tem uma meia-vida na circulação em torno de 1 hora. Os efeitos euforizantes parecem desaparecer várias horas antes da concentração plasmática atingir o nível zero. Assim a falta de correlação entre a variação do nível plasmático da cocaína e seus efeitos subjetivos sugere que os efeitos da cocaína possivelmente estejam relacionados mais com a velocidade de alteração da concentração plasmática do que com seu nível absoluto. Em concordância com os relatos dos usuários de que as sensações da cocaína fumada ou injetada são mais intensas do que quando cheirada ou tomada via oral, sabe-se que as alterações das concentrações plasmáticas de cocaína são muito mais abruptas quando a mesma é administrada através do fumar ou por via endovenosa. Uma possível explicação para o fato da euforia surgir e desaparecer tão rapidamente enquanto a concentração plasmática da droga permanece alta reside na rápida solubilidade da cocaína em tecido gorduroso. Em função desta propriedade a cocaína pode ser rapidamente retirada da circulação para o cérebro, existindo inclusive, a evidência de que a concentração da mesma no cérebro é muito maior do que a sua concentração plasmática. Assim, resumindo, a idéia mais aceita é a de que a euforia induzida por cocaína é intimamente ligada à concentração no cérebro.

Mesmo na ausência de dados estatísticos oficiais a respeito, acredita-se que o consumo da cocaína no país esteja aumentando consideravelmente. A via de administração mais difundida do cloridrato de cocaína (forma mais comum) é a inalação. Entretanto, sabe-se que a administração do cloridrato de cocaína por via oral tam-

## MECANISMOS DE AÇÃO DA COCAÍNA

bem é efetiva, pois a cocaína nesta forma é bem absorvida no trato gastro-intestinal. Além disso, a indução de efeitos mais rápidos e intensos é relacionada com a administração intravenosa da droga. Geralmente o grau de pureza da cocaína que chega ao usuário é bastante baixo pois é comum a mistura da mesma com talco, dextrose, amido de milho, lidocaína, procaína ou qualquer outra substância que não seja detectável de imediato pelo comprador. Além dos enormes lucros obtidos deste processo "multiplicador" da cocaína, a mistura com determinadas substâncias tem outros objetivos específicos. Em função do conhecido efeito anestésico local da cocaína, uma das maneiras que o usuário experiente utiliza para testar a cocaína consiste em passar a droga em pequena quantidade na gengiva. Sentindo o adormecimento ou anestesia da região o indivíduo acredita ser a cocaína de boa qualidade. É fácil deduzir que uma cocaína adulterada com grandes quantidades de lidocaína, será "aprovada" no mencionado teste. E, desde que a cocaína por si possui vários efeitos, é desnecessário lembrar dos riscos a que um usuário está sujeito ao injetar pelas mais diferentes vias uma mistura desconhecida no organismo. Nos últimos anos, nas regiões Andinas produtoras de coca, um produto intermediário na fabricação do cloridrato de cocaína, contendo provavelmente sulfato de cocaína, misturado com alcalóide (base livre) e o querosene utilizado na sua manufatura, a chamada pasta de coca, tem sido fumada adicionada ao cigarro comum. Esta forma além de ser mais barata que a cocaína purificada é considerada de grande potencial de indução à dependência rápida. Uma outra forma de cocaína, disponível principalmente nos Estados Unidos a partir de 1985 está causando alarme, tanto entre as autoridades que combatem o tráfico como entre os especialistas médicos. É a cocaína na forma de base livre, administrada através do fumar, e que recebeu o nome de "crack", aparentemente pelo ruído peculiar da reação para a sua obtenção, quando o pó de cloridrato de cocaína é misturado com bicarbonado de sódio. Apesar de em nosso meio não ser comum a presença de "laboratórios caseiros" para a modificação química de drogas básicas, transformando-as em novas e poderosas substâncias, existe a possibilidade de que num futuro próximo esta forma de cocaína esteja também disponível no mercado local de drogas. Os efeitos desta forma de cocaína transformada em laboratórios caseiros parecem ser extremamente rápidos, a euforia sendo obtida em cerca de 10 segundos, duração curta, aproximada-

mente 5 minutos e, o que parece ser mais alarmente, gera dependência acentuada a ponto dos usuários ficarem fumando quase que ininterruptamente.

É evidente que os efeitos da cocaína, qualquer que seja a forma do preparo, desde o mascar das folhas, do cheirar o pó, o fumar a pasta de coca ou o "crack", dependem de fatores como dose, frequência de uso, situação e circunstâncias em que a droga é utilizada, expectativa e personalidade do usuário. Aliás, a grande influência destas últimas variáveis nos efeitos gerais da droga torna extremamente difícil a tarefa de estimar qual a parte da experiência com cocaína que corresponderia à própria substância e qual porção corresponderia ao ambiente ou à expectativa. Quanto à questão da cocaína induzir ou não dependência psicológica e/ou física, algumas considerações devem ser mencionadas. Parece não haver discordância de que a cocaína possui um grande potencial para induzir dependência psicológica. Sabe-se que o usuário da cocaína pode administrar a mesma dose todo dia e obter praticamente o mesmo efeito. Em termos farmacológicos esta situação caracteriza a não ocorrência do fenômeno denominado tolerância. Por outro lado existem relatos da ocorrência de "sinais de abstinência" observada através das alterações no traçado do eletroencefalograma (EEG) e nos padrões do sono, entretanto estes efeitos são considerados brandos quando comparados à síndrome de abstinência associada a opióides, barbitúricos ou álcool. É interessante notar que, embora os indígenas da região Andina, possuam níveis sanguíneos de cocaína comparáveis aos usuários da droga via intra-nasal, existem poucas evidências de danos fisiológicos induzidos pelo mascar das folhas de coca. De qualquer modo, parece que o padrão do uso continuado de cocaína pode ser tal que o usuário tanto é capaz de se abster da droga, podendo ou não este hábito interferir com outras atividades do indivíduo, como, talvez, levá-lo ao estágio de um consumo intenso em que a droga venha a se tornar mais importante do que qualquer outra coisa, comprometendo toda a vida de relação do indivíduo. Pode-se questionar se o potencial de abuso da cocaína justifica a maneira e a intensidade com que diversos países adotam medidas e leis generalizadas para controlar a droga, por exemplo, em certas culturas indígenas, o uso religioso de cocaína não pode ser caracterizado como dependência ou abuso da droga. Este zelo na erradicação da co-

## MECANISMOS DE AÇÃO DA COCAÍNA

ca pode privar estes grupos de uma substância tradicionalmente utilizada. E finalmente, para aqueles que esperam através da cocaína uma metamorfose rápida do ser normal para um super-homem, estado em que se exacerbariam a criatividade, o talento, a inteligência e a sensibilidade entre outros "superpoderes", um lembrete: ainda não foi sintetizada uma substância capaz de dar inteligência, criatividade, etc, a quem não as tem. Estes "poderes" certamente decorrem de todo um longo processo e não aparecem de imediato simplesmente porque substâncias químicas injetadas ou fumadas alteraram a bioquímica cerebral.

### Referências Bibliográficas

- Calligaro, D.O. & Eldefrawi, M.E. (1987). Central and peripheral cocaine receptors. *J. Pharmacol. Ther.*, 243:61-68.
- Dackis, C.A. & Gold, M.S. (1985). New concepts in cocaine addiction: The dopamine depletion hypothesis. *Neurosci. Biobeh. Rev.*, 9:469-477.
- De Wit, H. & Wise, R.A. (1977). A blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide but not with the noradrenergic blocker phentolamine or phenoxibenzamine. *Can. J. Psychol.*, 31:195-203.
- Paly, D.; Jatlow, P.; Van Dycke, C.; Jeri, F.R. & Byck, R. (1982). Plasma cocaine concentrations during cocaine paste smoking. *Life Sci.*, 30:731-738.
- Pitts, D.K. & Marwah, J. (1987). Neuropharmacology of cocaine: Role of monoaminergic systems. *Monogr. Neural Sci.*, 13:34-54.
- Roberts, D.C.S.; Koob, G.F.; Klonoff, P. & Fibigar, H.C. (1980). Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 12:781-787.
- Ritz, M.C.; Lamb, R.J.; Goldeberg, S.R. & Kuhar, M.J. (1987). Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*, 237:1219-1223.
- Sayers, A.C. & Handley, S.L. (1973). A study of the role of catecholamines in the response to various central stimulants. *Eur. J. Pharmacol.*, 23:47-55.
- Spealman, R.D. & Goldenberg, S.R. (1987). Drug self-administration by laboratory animals: Controls by schedules of reinforcement. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 18:313-340.

R.N. TAKAHASHI

Takahashi, R.N.; Singer, G. & Oei, T.P.S. (1978). Schedule induced self injection of d-amphetamine by naïve animals. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 9:857-861.

Takahashi, R.N.; Calixto, J.B.; Costa, I.M.; Lima, T.C.M.; Morato, G.S.; Nicolau, M.; Rae, G.; Valle, R.M.R. & Yunes, R.A. (1986). Análise química e perfil farmacológico do *Erythroxylum argentinum*. Submetido ao Acta Amazonica.

Van Dyke, C. e Byck, R. (1982). Cocaine. *Sci. Amer.*, 246:128-141.