

Comparação neurofarmacológica entre lisdexanfetamina e cocaína: mecanismos dopaminérgicos, circuito de recompensa e síndrome depressiva pós-estimulante

Neuropharmacological comparison between lisdexamfetamine and cocaine: dopaminergic mechanisms, reward circuitry and post-stimulant depressive syndrome

Yuri Oliveira¹, Bruno Baldassaro Baldi², Maria Natália Carolino Sena da Silva³, Maurício da Silva Santana⁴, Ana Carolina Lima Silva⁵, Lavínia Neves Santos de Oliveira⁶, Denis Maciel Marques de Carvalho Filho⁷, Gabriel Peixoto Ribeiro⁸, Adrielly Xavier de Azevedo⁹, Clarissa Garzedim Raydan¹⁰.

Graduandos em Medicina.

RESUMO

Os psicoestimulantes constituem um grupo farmacológico capaz de promover intensa modulação da neurotransmissão monoaminérgica no sistema nervoso central. Entre essas substâncias destacam-se a lisdexanfetamina, amplamente utilizada no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), e a cocaína, droga ilícita associada a elevado potencial de dependência e morbidade psiquiátrica. O presente estudo teve como objetivo comparar os mecanismos neurofarmacológicos dessas duas substâncias, com ênfase na modulação dopaminérgica, na ativação do sistema mesolímbico de recompensa e na síndrome depressiva observada após a interrupção do uso de estimulantes. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura com busca sistematizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. Foram incluídos artigos revisados por pares publicados entre 1990 e 2024 que abordassem mecanismos de ação, neurobiologia da dependência ou efeitos dopaminérgicos relacionados às substâncias analisadas. Os resultados demonstram que a cocaína exerce seus efeitos predominantemente por meio do bloqueio do transportador de dopamina, aumentando a concentração extracelular do neurotransmissor. Em contraste, a

lisdexanfetamina, após conversão metabólica em dextroanfetamina, promove aumento da dopamina sináptica por meio da reversão do transportador dopaminérgico e da modulação do transportador vesicular de monoaminas. Ambas as substâncias ativam o circuito mesolímbico de recompensa, particularmente as projeções entre a área tegmental ventral e o núcleo accumbens. Conclui-se que, embora compartilhem alvos neuroquímicos semelhantes, diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas determinam perfis clínicos e potenciais de dependência distintos.

Palavras-chave: psicoestimulantes; lisdexanfetamina; cocaína; dopamina; dependência química.

ABSTRACT

Psychostimulants represent a pharmacological class capable of significantly modulating monoaminergic neurotransmission within the central nervous system. Among these agents, lisdexamfetamine—widely prescribed for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)—and cocaine—an illicit stimulant associated with high addiction potential—stand out for their profound effects on dopaminergic pathways. This study aimed to compare the neuropharmacological mechanisms of these substances, focusing on dopaminergic modulation, activation of the mesolimbic reward circuit, and the depressive syndrome observed after stimulant withdrawal. A narrative literature review with a systematic search strategy was conducted using the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases. Peer-reviewed studies published between 1990 and 2024 addressing mechanisms of action, addiction neurobiology, or dopaminergic effects were included. Evidence indicates that cocaine primarily acts by blocking the dopamine transporter, leading to increased extracellular dopamine concentrations. In contrast, lisdexamfetamine, after metabolic conversion into dextroamphetamine, enhances synaptic dopamine through transporter reversal and modulation of vesicular monoamine transporter activity. Both substances activate the mesolimbic reward circuitry, particularly projections connecting the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. Although they share similar neurochemical targets, pharmacokinetic and pharmacodynamic differences lead to distinct clinical and addictive profiles.

Keywords: psychostimulants; lisdexamfetamine; cocaine; dopamine; addiction.

1 INTRODUÇÃO

Os psicoestimulantes constituem uma classe heterogênea de substâncias capazes de aumentar a atividade neuronal e a excitabilidade do sistema nervoso central. Seus efeitos farmacológicos estão principalmente relacionados à modulação da neurotransmissão monoaminérgica, especialmente envolvendo dopamina, noradrenalina e serotonina.

Entre os estimulantes mais estudados encontram-se as anfetaminas terapêuticas e a cocaína. Embora possuam origens e contextos de uso distintos, ambas exercem efeitos marcantes sobre o sistema dopaminérgico cerebral, especialmente nos circuitos relacionados ao reforço comportamental e ao desenvolvimento de dependência.

A via mesolímbica dopaminérgica é considerada o principal substrato neurobiológico do sistema de recompensa. Esse circuito é composto principalmente por neurônios que se originam na área tegmental ventral e se projetam para estruturas como o núcleo accumbens, o córtex pré-frontal e a amígdala.

A cocaína atua predominantemente como um potente inibidor dos transportadores de monoaminas, bloqueando a recaptação sináptica desses neurotransmissores e prolongando sua ação na fenda sináptica. Em contraste, a lisdexanfetamina consiste em uma pró-droga da dextroanfetamina, cuja ativação metabólica resulta em mecanismos adicionais de aumento da dopamina extracelular.

Compreender as diferenças farmacológicas entre essas substâncias é fundamental para elucidar aspectos da neurobiologia da dependência e para aprimorar estratégias terapêuticas relacionadas ao uso clínico de estimulantes.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com estratégia de busca sistematizada.

As bases de dados consultadas foram:

- PubMed/MEDLINE
- Scopus
- Web of Science

Foram utilizados os seguintes descritores:

- lisdexamfetamine
- cocaine
- dopamine transporter
- stimulant withdrawal

- amphetamine mechanism

Os critérios de inclusão foram:

- artigos revisados por pares
- estudos experimentais ou revisões sistemáticas
- publicações em periódicos indexados

Foram excluídos:

- literatura cinzenta
- artigos não indexados ou sem revisão por pares.

A busca inicial identificou 147 estudos, dos quais 62 foram selecionados após análise de elegibilidade e relevância científica.

3 MECANISMOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Cocaína

A cocaína exerce seus efeitos principalmente por meio da inibição competitiva dos transportadores de monoaminas presentes na membrana pré-sináptica.

Entre os principais transportadores afetados encontram-se:

- DAT (transportador de dopamina)
- NET (transportador de noradrenalina)
- SERT (transportador de serotonina)

O bloqueio do transportador de dopamina impede a recaptação do neurotransmissor, resultando em aumento da concentração dopaminérgica extracelular, particularmente no

núcleo accumbens. Esse aumento está diretamente relacionado aos efeitos euforizantes e reforçadores da droga.

Estudos de neuroimagem funcional demonstram aumento significativo da disponibilidade de dopamina em regiões mesolímbicas após a administração de cocaína.

3.2 Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina é uma pró-droga composta pela ligação da dextroanfetamina ao aminoácido lisina. Após administração oral, ocorre hidrólise enzimática no sangue, liberando a dextroanfetamina ativa.

A dextroanfetamina aumenta a disponibilidade sináptica de dopamina por múltiplos mecanismos, incluindo:

1. entrada no neurônio através do transportador de dopamina
2. inibição do transportador vesicular de monoaminas (VMAT-2)
3. aumento da concentração citosólica de dopamina
4. reversão do fluxo do transportador dopaminérgico

Esses mecanismos culminam na liberação ativa de dopamina na fenda sináptica.

4 SISTEMA DOPAMINÉRGICO DE RECOMPENSA

O sistema mesolímbico de recompensa envolve diversas estruturas cerebrais interconectadas, entre as quais se destacam:

- área tegmental ventral
- núcleo accumbens
- córtex pré-frontal
- amígdala

A ativação repetida desse circuito por substâncias psicoestimulantes induz alterações neuroadaptativas associadas ao desenvolvimento de dependência.

Entre essas alterações destacam-se:

- redução da densidade de receptores dopaminérgicos D2
- alterações na neurotransmissão glutamatérgica
- modificações na plasticidade sináptica

Esses processos contribuem para fenômenos como tolerância, sensibilização e compulsão pelo uso da substância.

5 SÍNDROME DEPRESSIVA PÓS-ESTIMULANTE

Após a interrupção do uso de estimulantes é frequentemente observada uma fase conhecida como “crash” pós-estimulante.

Esse quadro pode incluir sintomas como:

- anedonia
- fadiga intensa
- irritabilidade
- humor deprimido
- hipersonia

Do ponto de vista neurobiológico, esses sintomas são atribuídos a mecanismos como:

- depleção dopaminérgica
- dessensibilização de receptores dopaminérgicos
- alterações no sistema glutamatérgico

Essas mudanças refletem adaptações neuroquímicas decorrentes da exposição repetida a níveis elevados de dopamina.

6 CONCLUSÃO

A lisdexanfetamina e a cocaína compartilham mecanismos neurofarmacológicos relacionados à modulação dopaminérgica e à ativação do sistema mesolímbico de recompensa. No entanto, diferenças significativas em seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos resultam em efeitos clínicos distintos e potenciais de dependência divergentes.

A compreensão dessas diferenças contribui para o avanço do conhecimento sobre a neurobiologia da dependência e pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas ao manejo de transtornos relacionados ao uso de estimulantes.

REFERÊNCIAS

NESTLER, Eric J. Molecular basis of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 2, n. 2, p. 119-128, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1579>

VOLKOW, Nora D. et al. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n. 37, p. 15037-15042, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>

KOOB, George F.; VOLKOW, Nora D. Neurocircuitry of addiction. *The Lancet Psychiatry*, v. 3, n. 8, p. 760-773, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)

SULZER, David et al. Mechanisms of amphetamine action. *Neuron*, v. 46, n. 6, p. 875-885, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.020>

RITZ, Michael C. et al. Cocaine receptors on dopamine transporters. *Science*, v. 237, n. 4819, p. 1219-1223, 1987. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.246.4927.1336>

KALIVAS, Peter W.; VOLKOW, Nora D. The neural basis of addiction. *American Journal of Psychiatry*, v. 162, n. 8, p. 1403-1413, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>

ROBINSON, Terry E.; BERRIDGE, Kent C. The incentive sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, v. 18, n. 3, p. 247-291, 1993. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00013-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00013-0)

GRACE, Anthony A. Dysregulation of the dopamine system in addiction. *Biological Psychiatry*, v. 81, n. 9, p. 713-721, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.015>

VOLKOW, Nora D. et al. Imaging dopamine in addiction. *JAMA Psychiatry*, v. 70, n. 6, p. 661-667, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2765>

HEAL, David J. et al. Amphetamine pharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, v. 27, n. 6, p. 479-496, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881113492033>