

Farmacologia da Dependência e Abuso de Drogas

Robert M. Swift e David C. Lewis

Introdução

Caso

Definições

Mecanismos de Tolerância, Dependência e Adicção

Mecanismos de Tolerância

Mecanismos de Dependência Física

Mecanismos de Dependência Psicológica

Mecanismos de Adicção

Variáveis que Afetam o Desenvolvimento da Adicção

Subtipos de Usuários de Álcool e Drogas

Drogas de Abuso

Medicamentos Prescritos com Frequência

Opióides

Benzodiazepínicos e Barbitúricos

Drogas Relacionadas a Tratamentos

Heroína

Álcool

Nicotina

Cocaína e Anfetamina

Drogas de Abuso que Afetam Receptores Não-Terapêuticos

Complicações Clínicas do Abuso e Dependência de Drogas

Tratamentos da Adicção

Desintoxicação

Técnicas de Auto-Ajuda e Ajuda Mútua em Doze Passos

Tratamento Farmacológico da Dependência

Conclusão e Perspectivas Futuras

Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Este capítulo analisa os agentes farmacológicos associados ao uso indevido, abuso e dependência de drogas. Embora seja importante conhecer a neurofarmacologia desses agentes para compreender os efeitos sobre o comportamento e os riscos da adicção, a farmacologia não é absolutamente o único determinante da experiência ou do comportamento relativo às drogas. Características da personalidade, como o comportamento de risco, podem contribuir para o abuso de drogas. A idade em que a droga é usada pela primeira vez, a experiência anterior com drogas, os efeitos previstos da experiência, o estado nutricional e fatores sociais também podem influenciar o risco de abuso e dependência.

Também há alguma superposição entre problemas com álcool e drogas e doença psiquiátrica. O álcool é muito usado como automedicação para alívio da ansiedade (i. é, como ansiolítico), e as anfetaminas podem ser usadas como automedicação no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. No entanto, muitas vezes é difícil determinar se essas doenças são causas ou efeitos do uso de drogas, porque as ações das próprias drogas, bem como a abstinência e a dependência, podem revelar uma doença psiquiátrica em um indivíduo antes compensado.

As variáveis ambientais têm forte influência no desenvolvimento da adicção. Por exemplo, as atitudes da sociedade relativas ao uso de drogas costumam influenciar a probabilidade de

seu uso pela primeira vez. A disponibilidade e o custo da droga também podem ser afetados pela situação legal e por impostos. A existência de alternativas, que não incluam drogas, pode ter grande influência na probabilidade de uso e adicção.

Embora este capítulo não contenha uma descrição exaustiva dos mecanismos de ação de todas as drogas de abuso, as drogas representativas selecionadas são apresentadas mecanisticamente, e no Quadro 17.1 são resumidos os mecanismos das outras drogas importantes. Por fim, são analisadas as estratégias terapêuticas – farmacológicas e psicossociais – usadas no tratamento da dependência de drogas.

■ Caso

J.B., um homem de 25 anos com história de uso pesado de heroína, é levado ao pronto-socorro de um hospital na periferia de Phoenix com quadro progressivo de náusea, vômito, diarreia, dor muscular e ansiedade há 8 horas. O Sr. B explica que está tentando “deixar o vício” e que “usou” a droga pela última vez há cerca de 24 horas. Ele mostra necessidade irresistível de consumir heroína, está muito agitado e desconfortável. O exame físico mostra temperatura de 39,5°C, pupilas aumentadas, pressão arterial de 170/95 mmHg e frequência cardíaca de 108 batimentos por minuto. Apresenta irritabilidade e grande sensibilidade ao toque; as respostas a estímulos dolorosos, como a espetada de um alfinete, são desproporcionais à intensidade do estímulo. O Sr. B é medicado com 20 mg de metado-

QUADRO 17.1 Principais Drogas de Abuso

CLASSE DA DROGA	EXEMPLOS	RECEPTOR (AÇÃO)	SINAIS CLÍNICOS	OBSERVAÇÕES
Opióides	Morfina Heroína Codeína Oxicodona	μ -opióide (agonista)	Euforia, seguida por sedação, depressão respiratória	Usados terapêuticamente como analgésicos (com exceção da heroína)
Benzodiazepínicos	Triazolam Lorazepam Diazepam	GABA _A (modulador)	Sedação, depressão respiratória	Usados terapêuticamente como ansiolíticos, sedativos
Barbitúricos	Fenobarbital Pentobarbital	GABA _A (modulador)	Sedação, depressão respiratória	Usados terapêuticamente como ansiolíticos e sedativos; há maior risco de superdosagem do que com os benzodiazepínicos
Álcool	Etanol	GABA _A (modulador), antagonista NMDA	Intoxicação, sedação, perda de memória	Legal em muitos países
Nicotina	Tabaco	Nicotínico da ACh (agonista)	Alerta, relaxamento muscular	Legal em muitos países
Psicoestimulantes	Cocaína Anfetamina	Dopamina, adrenérgico, serotonina (inibidor da recaptação)	Euforia, alerta, hipertensão, paranóia	As anfetaminas também invertem o transportador da recaptação e liberam o neurotransmissor das vesículas sinápticas para o citossol
Cafeína	Café	Adenosina (antagonista)	Alerta, tremor	Geralmente legal, a adicção é rara
Canabinóides	Maconha	CB1, CB2 (agonista)	Alterações do humor, fome, instabilidade	
Fenciclidina (PCP)	Não aplicável	NMDA (antagonista)	Alucinações, comportamento hostil	
Feniletilaminas	MDMA (Ecstasy), MDA	Serotonina, dopamina, adrenérgico (inibidores da recaptação, múltiplas ações)	Euforia, alerta, hipertensão, alucinações	Estruturalmente relacionadas às anfetaminas, efeitos semelhantes aos dos agentes psicodélicos
Agentes psicodélicos	LSD DMT Psilocibina	5-HT ₂ (agonista parcial)	Alucinações	
Inalantes	Tolueno Nitrato de amila Óxido nitroso	Desconhecido	Tontura, intoxicação	

MDMA, metilenodioximetanfetamina; MDA, metilenodioxianfetamina; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; DMT, dimetiltriptamina; NMDA, N-metil-D-aspartato.

na, um opióide de ação prolongada. Então, sente-se um pouco mais confortável e recebe uma segunda dose de 20 mg, que o deixa bem mais tranquilo e alivia os sintomas. Em seguida, o Sr. B é internado em um centro de desintoxicação, onde passa por um programa de tratamento durante 28 dias. Durante a semana subsequente, a dose de metadona é reduzida em cerca de 20% ao dia. O Sr. B é inscrito no programa dos Narcóticos Anônimos (NA), onde conta sua história de dependência. O início foi lento, com uso apenas algumas vezes ao mês, “em ocasiões especiais”, como ele contou. Com o tempo, porém, ele constatou que o efeito não era tão intenso quanto no início, e passou a usar (por injeção intravenosa) quantidades maiores e com maior frequência. Por fim, ele estava usando a droga duas vezes ao dia e sentia-se “aprisionado”.

Embora o Sr. B considere úteis as sessões dos NA, comparece esporadicamente. Durante as semanas subsequentes ele apresenta alterações cíclicas do peso, períodos alternados de insônia e ansiedade, e “fissura” por heroína, apesar dos exames de urina

negativos para opióides. Dois meses depois, tem uma recaída e volta a usar heroína.

QUESTÕES

1. Qual a causa dos sinais e sintomas físicos do Sr. B (isto é, náusea, vômito, febre, aumento das pupilas e hipertensão) quando procurou o pronto-socorro?
2. Por que a abstinência de heroína foi tratada com outro opióide (metadona)?
3. Por que o Sr. B notou que, com o tempo, o efeito da heroína tornou-se menos intenso do que no início?
4. Por que o Sr. B apresentou “fissura” pela heroína após cessarem os sintomas fisiológicos?
5. Como os programas do tipo Narcóticos Anônimos podem ajudar no tratamento da dependência? E por que esses programas nem sempre têm êxito?

DEFINIÇÕES

Antes de descrever as várias drogas de abuso e os possíveis mecanismos de ação, é importante definir termos. Muitos periódicos médicos usam a nomenclatura empírica criada pela American Psychiatric Association (APA) em um manual intitulado DSM-IV (Boxe 17.1). Nele a **dependência de substâncias (adicção)** é definida como “um padrão mal-adaptativo de uso de substâncias que leva a prejuízo ou sofrimento clínico significativo, evidenciado por três (ou mais)” características, que incluem tolerância, abstinência e abandono ou redução de “importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas ... em razão do uso da substância”, durante um período de 12 meses. O termo “**abuso**” aplica-se especificamente a substâncias *não-prescritas*. Assim, o etanol e a cocaína, que não costumam ser prescritos, são consideradas drogas de abuso.

O uso indevido de drogas costuma referir-se ao uso impróprio de substâncias *prescritas*, ou ao uso dessas substâncias para fins não-terapêuticos. O uso de morfina ou de um benzo-

diazepínico para outros fins que não sua indicação terapêutica, ou em dose maior ou mais freqüente do que a indicada, constitui uso indevido da substância.

Por vezes, a linha que separa o abuso do uso indevido é indistinta. Por exemplo, a maconha, que durante muito tempo foi considerada droga de abuso, vem tendo seu uso terapêutico legitimado como antiemético em pacientes submetidos à quimioterapia contra câncer; alguns estados permitem a prescrição da maconha para esse fim. Além disso, a nicotina (tecnicamente uma droga de abuso) — na forma de adesivo ou goma de mascar — pode combater os efeitos da abstinência de nicotina em tabagistas que tentam vencer a dependência. Até mesmo a distinção entre o uso “terapêutico” e “não-terapêutico” de uma droga pode ser imprecisa, pois muitos casos de abuso têm origem em tentativas de automedicação. Assim, o etanol pode ser auto-administrado como ansiolítico, embora esse uso não seja monitorado nem endossado por um médico, enquanto a cafeína, talvez a mais usada das substâncias com ação no sistema nervoso central (SNC), é auto-administrada como estimulante para combater a sonolência.

Os termos *tolerância*, *dependência* e *abstinência* podem ser definidos com base em suas ações fisiológicas. Esses vocábulos são igualmente aplicados a drogas prescritas por médicos e não-prescritas. A **tolerância** refere-se à diminuição do efeito de uma droga com o uso contínuo. A primeira administração de uma droga produz uma curva de dose-resposta característica; após administração repetida da mesma droga, porém, a curva de dose-resposta desvia-se para a direita, pois *são necessárias doses maiores para produzir a mesma resposta* (Fig. 17.1), como aconteceu no caso do Sr. B. O perfil de toxicidade e o perfil de letalidade da droga nem sempre se deslocam da mesma forma ou no mesmo grau que o perfil “terapêutico”, de modo que administrações repetidas podem reduzir o índice terapêutico. Assim, é provável que o Sr. B

BOXE 17.1 Critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) para Dependência de Substâncias (Adicção)

Um padrão mal-adaptativo de uso de substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, evidenciado por três (ou mais) dos seguintes critérios, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses:

1. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. Necessidade de quantidades muito maiores da substância para que haja intoxicação ou o efeito desejado.
 - b. Acentuada redução do efeito com o uso contínuo da mesma quantidade de substância.
2. Abstinência, manifestada por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. A síndrome de abstinência característica para a substância (definida pelos critérios da APA para abstinência de uma substância específica).
 - b. A mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.
3. A substância freqüentemente é consumida em maior quantidade ou durante um período mais longo do que o pretendido.
4. Um desejo persistente ou esforços malsucedidos para reduzir ou controlar o uso da substância.
5. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância (p. ex., consulta a vários médicos ou longas viagens de automóvel), no uso da substância (p. ex., fumar um cigarro atrás do outro) ou na recuperação de seus efeitos.
6. Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.

O uso da substância é levado adiante, apesar da consciência de um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela substância (p. ex., uso atual de cocaína, apesar de reconhecer que a depressão é induzida por ela, ou consumo continuado de bebidas alcoólicas, apesar de reconhecer o agravamento de uma úlcera pelo consumo de álcool).

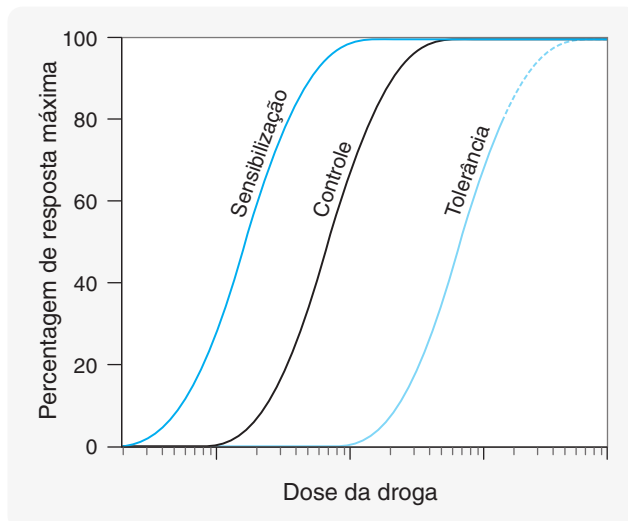


Fig. 17.1 Efeitos da tolerância e sensibilização sobre a curva de dose-resposta. A primeira administração de uma droga provoca uma determinada curva de dose-resposta (preto). Administrações repetidas da droga podem levar ao desenvolvimento de tolerância, na qual ocorre deslocamento da curva de dose-resposta para a direita (azul-claro). É necessária uma dose maior para produzir o mesmo efeito, e nem sempre é possível atingir o mesmo efeito máximo (parte tracejada da curva). A sensibilização aos efeitos de uma droga significa que há deslocamento da curva de dose-resposta para a esquerda (azul escuro), sendo necessária uma dose menor para produzir a mesma resposta. Além das alterações ilustradas na aparente potência da droga, a tolerância e a sensibilização também podem estar associadas a modificações na resposta máxima produzida pela droga.

tenha desenvolvido menor tolerância aos efeitos colaterais de constipação e constrição pupilar do que à “onda” provocada pela heroína. Pelo mesmo motivo, o aumento da necessidade de heroína ampliava o risco de superdosagem letal. O efeito oposto, denominado **sensibilização** (também chamado de **tolerância inversa**), refere-se a um desvio da curva de dose-resposta para a esquerda, de modo que a administração repetida de uma droga provoca um maior efeito de determinada dose ou há necessidade de uma dose menor para obter o mesmo efeito. É interessante notar que pode haver tolerância e sensibilização simultâneas a uma droga. Os mecanismos subjacentes à tolerância e sensibilização foram temas de pesquisas importantes, como é descrito adiante.

A **dependência física** (ou **dependência fisiológica**) refere-se aos sinais e sintomas físicos adversos provocados pela **abstinência** de uma droga. No caso do Sr. B, os sintomas iniciais no pronto-socorro eram causados pela abstinência de heroína, e a necessidade de continuar usando heroína para evitar esses sintomas indicava dependência física. A dependência física é provocada por muitos mecanismos iguais aos que causam tolerância. Como na tolerância, os pontos de referência homeostáticos são alterados para compensar a presença da droga. Se o uso da droga for interrompido, os pontos de referência alterados provocam efeitos inversos àqueles que ocorrem na presença da droga. Por exemplo, a interrupção abrupta do uso de um analgésico opióide causa hipersensibilidade a estímulos dolorosos (além de outros sintomas), ao passo que a interrupção abrupta do uso de um sedativo/hipnótico barbitúrico provoca insônia, ansiedade e agitação (entre outros sintomas).

A **dependência psicológica** é um fenômeno mais complexo que pode ocorrer mesmo com drogas que não causam tolerância e dependência física. A dependência psicológica ocorre sempre que uma droga afeta o **sistema de recompensa** encefálico. As sensações agradáveis produzidas causam o desejo de continuar usando a droga. Quando o uso da droga é interrompido, as adaptações ocorridas no sistema de recompensa encefálico manifestam-se como disforia e “fissura” pela droga, como aconteceu com o Sr. B. Assim, tanto a dependência física quanto a dependência psicológica são causadas por alterações nos processos de homeostase, mas esses processos ocorrem em regiões diferentes do encéfalo.

Este capítulo usa o termo **adição** como sinônimo de dependência. Como observado nos critérios do DSM (Boxe 17.1), a *adição costuma referir-se ao comportamento compulsivo de uso (e procura) da droga que interfere com as atividades normais e leva o dependente a continuar usando a droga apesar das consequências cada vez piores*. Como o Sr. B sentiu que estava “aprisionado” pela droga e era compelido a continuar usando-a, é provável que houvesse **adição** à heroína.

A **adição** pode coexistir com a tolerância e a dependência, mas a presença desta última não significa necessariamente **adição**. Por exemplo, um paciente tratado com opióide para alívio de dor crônica provavelmente desenvolverá tolerância à droga e necessitará de doses maiores com o tempo. No entanto, isso não significa necessariamente **adição** ao opióide e provavelmente será possível reduzir a dose aos poucos e, por fim, eliminar o analgésico quando cessar a dor. Nesse caso, o paciente é considerado tolerante e dependente do opióide, mas não adicto. A tolerância e a dependência são adaptações fisiológicas normais ao uso contínuo de uma droga, ao passo que a **adição** representa um estado de má adaptação. Adiante é apresentado um exame mais detalhado dos mecanismos e fatores que afetam a probabilidade de **adição**.

MECANISMOS DE TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E ADIÇÃO

MECANISMOS DE TOLERÂNCIA

A tolerância ocorre quando a administração repetida de uma droga provoca um desvio da curva de dose-resposta para a direita, de modo que seja necessária uma maior dose (concentração) da droga para produzir o mesmo efeito. Uma droga pode causar tolerância por diversos mecanismos. A **tolerância inata** refere-se a variações individuais na sensibilidade à droga que estão presentes desde sua primeira administração. Essas variações de sensibilidade podem ser decorrentes de polimorfismos nos genes que determinam o receptor da droga ou nos genes que afetam a absorção, o metabolismo ou a excreção da droga. Como qualquer traço multifatorial, provavelmente a variação genética é modificada pelo ambiente. Um exemplo de tolerância inata é observado com o álcool. A sensibilidade individual aos efeitos comportamentais do álcool é variável; pessoas com alta sensibilidade apresentam efeitos agradáveis ou sedação após um ou dois drinques, enquanto outras com baixa sensibilidade necessitam de vários drinques para sentir o efeito do álcool. Os adultos jovens com baixa sensibilidade correm maior risco de se tornarem alcoólatras mais tarde.

A tolerância que se desenvolve com o passar do tempo é denominada **tolerância adquirida**. Três classes de mecanismos determinam o desenvolvimento da tolerância adquirida: farmacocinética, farmacodinâmica e aprendida. A **tolerância farmacocinética** surge quando há aumento da capacidade de metabolizar ou excretar a droga ao longo do tempo. Na maioria das vezes, o aumento do metabolismo é atribuível à síntese induzida de enzimas metabólicas como o citocromo P450 (ver Cap. 4). Nesses casos, a tolerância farmacocinética resulta em menor concentração plasmática da droga em qualquer dose (Fig. 17.2).

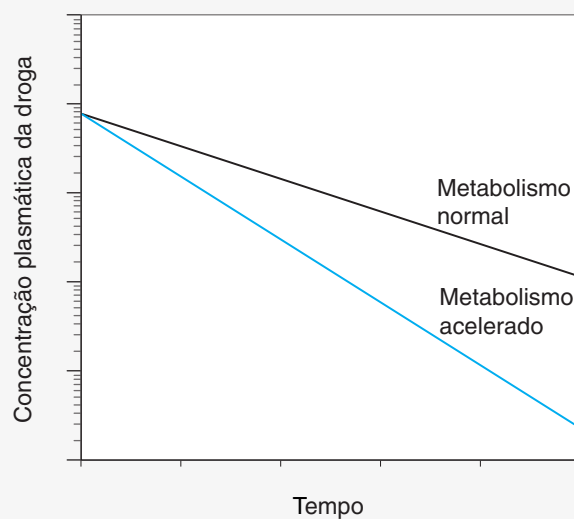


Fig. 17.2 Indução de tolerância por aumento do metabolismo da droga. Após a administração inicial, uma droga metabolizada por enzimas microsossomais hepáticas exibe cinética de eliminação de primeira ordem (curva preta). Após administrações repetidas da droga, a indução dessas enzimas causa metabolismo acelerado e diminuição da meia-vida plasmática (curva azul). Como a droga é eliminada com mais rapidez, é necessária uma maior dose da droga para produzir a mesma resposta.

A **tolerância farmacodinâmica**, o mecanismo mais importante de tolerância, é causada por alterações na interação droga-receptor. Essas alterações podem incluir a diminuição do número de receptores ou uma modificação na via de transdução do sinal (Fig. 17.3). A curto prazo, alterações no número de receptores ou na afinidade de ligação podem ser causadas por inativação de receptores (p. ex., através da fosforilação), interiorização e degradação de receptores da superfície celular ou outros mecanismos. Por exemplo, uma quinase presente no citoplasma pode fosforilar (e, portanto, inativar) apenas a forma ligada ao agonista de um receptor da membrana. No caso de alguns receptores acoplados à proteína G metabotrópicos, as adaptações a curto prazo podem incluir mecanismos que interferem com o acoplamento entre a proteína G e o receptor, por exemplo, por fosforilação do receptor ou das subunidades de proteína G. A alteração na condutância de um canal iônico por fosforilação mediada pelo receptor é outro mecanismo de tolerância.

A longo prazo, as alterações no número de receptores ou em outras moléculas sinalizadoras costumam ser causadas por regulação dos genes que codificam essas proteínas. Por exemplo, os efeitos celulares dos opióides são mediados por um receptor metabotrópico acoplado à proteína G. Entre outros

efeitos, a ligação do opióide ao receptor inibe a atividade da adenil ciclase (ver Cap. 16). Portanto, a administração a curto prazo de um opióide como a morfina causa diminuição do monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) celular. Com a administração contínua da droga, porém, a ativação posterior de um ou mais fatores de transcrição aumenta a transcrição do gene da adenil ciclase e, portanto, reduz a resposta celular a uma determinada dose de morfina (Fig. 17.4). Considera-se que mesmo os efeitos mais duradouros são causados por alguns mecanismos subjacentes à memória de longo prazo. Por exemplo, as alterações a longo prazo no padrão de expressão gênica podem alterar a expressão de receptores de glutamato AMPA (ver Cap. 11). Além disso, adaptações celulares duradouras provocadas pela liberação de fatores neurotróficos podem causar adaptações permanentes ao uso de drogas modificando sinapses existentes e criando novas, assim efetivamente “reprogramando” o encéfalo. Essas adaptações moleculares e celulares de longa duração provavelmente explicam as “fissuras” e recaídas que ocorrem muito tempo após a interrupção do uso da droga, como no caso do Sr. B.

Outra forma de tolerância é a denominada **tolerância aprendida**. Na tolerância aprendida, uma droga produz alte-

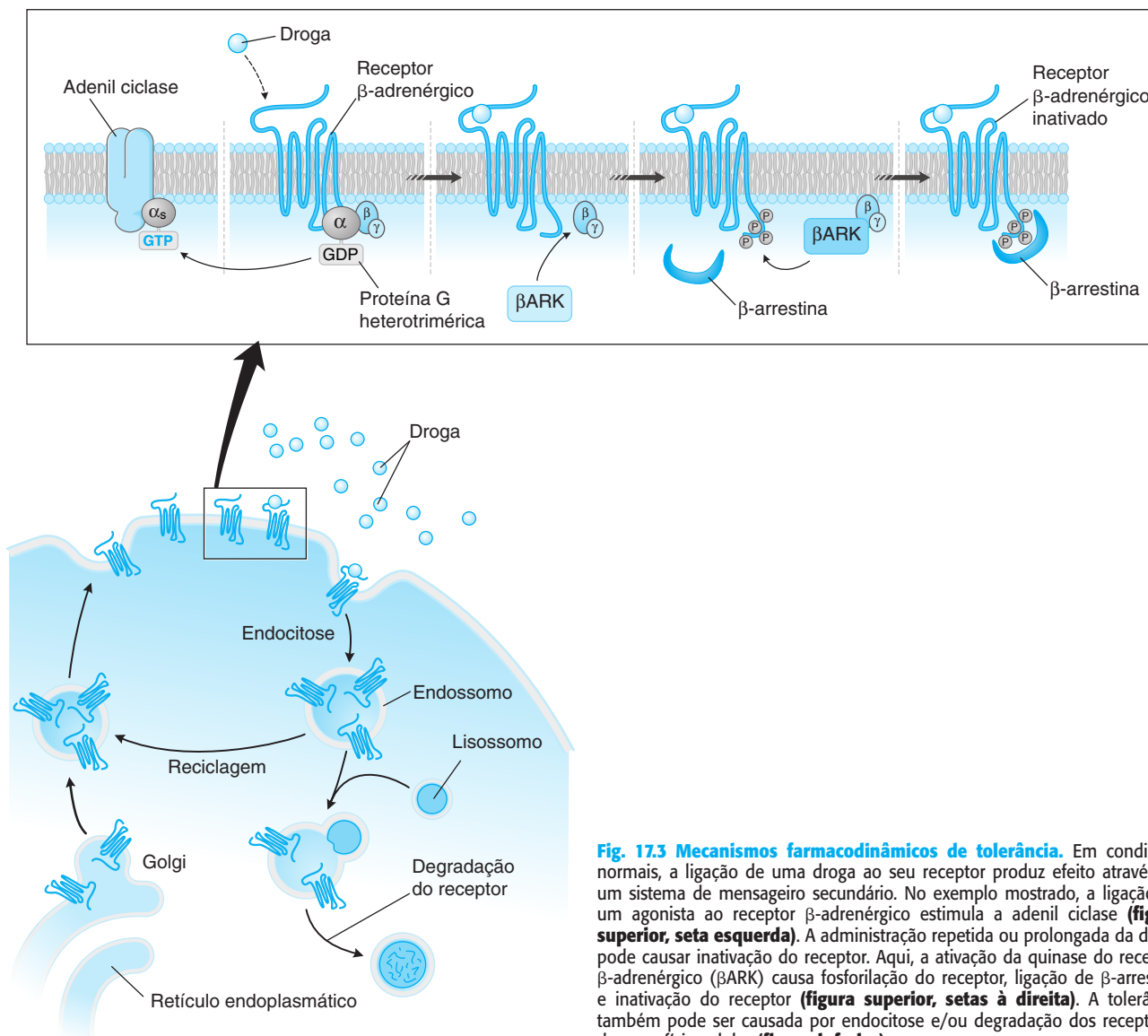


Fig. 17.3 Mecanismos farmacodinâmicos de tolerância. Em condições normais, a ligação de uma droga ao seu receptor produz efeito através de um sistema de mensageiro secundário. No exemplo mostrado, a ligação de um agonista ao receptor β-adrenérgico estimula a adenil ciclase (**figura superior, seta esquerda**). A administração repetida ou prolongada da droga pode causar inativação do receptor. Aqui, a ativação da quinase do receptor β-adrenérgico (βARK) causa fosforilação do receptor, ligação de β-arrestina e inativação do receptor (**figura superior, setas à direita**). A tolerância também pode ser causada por endocitose e/ou degradação dos receptores da superfície celular (**figura inferior**).

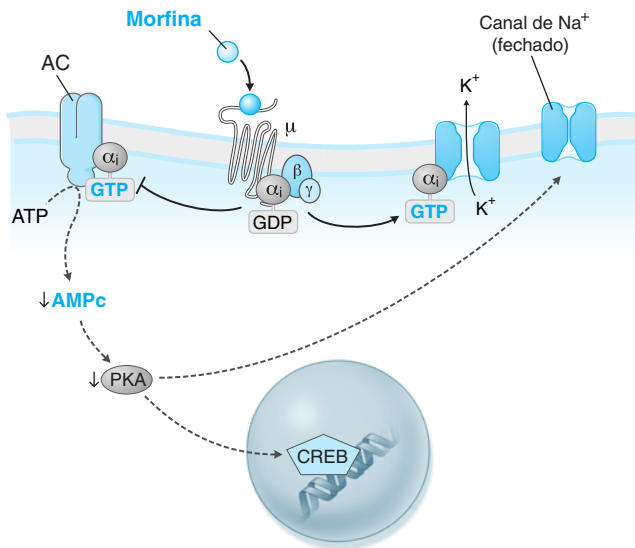
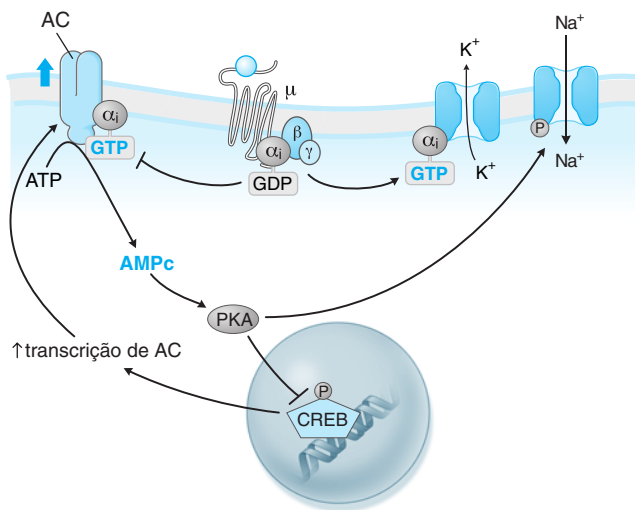
A Administração aguda de morfina reduz a atividade celular**B** Administração crônica de morfina induz tolerância

Fig. 17.4 Indução de tolerância à morfina. **A.** O receptor μ -opiáceo é acoplado a uma proteína G que ativa os canais de potássio e inibe a adenil ciclase (AC), resultando em hiperpolarização da membrana e diminuição da produção de AMPc. Como o AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), que, por sua vez, controla o limiar do canal de sódio voltagem-dependente, os níveis diminuídos de AMPc causam a redução indireta da condutância dos canais de sódio. O AMPc diminuído também reduz a ativação do fator de transcrição proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), que controla o nível de expressão da AC. **B.** A administração crônica de morfina supra-regula a produção de AMPc a níveis normais. O aumento do AMPc estimula a PKA, que fosforila (e, portanto, ativa) a CREB e o canal de sódio voltagem-dependente. Sendo assim, a supra-regulação da via do AMPc neutraliza os efeitos agudos da droga, resultando em tolerância.

rações compensatórias que não têm relação com sua ação. O mecanismo mais comum de tolerância aprendida é a tolerância comportamental, na qual a pessoa aprende a modificar seu comportamento para ocultar os efeitos da droga. Por exemplo, uma pessoa que já esteve alcoolizada várias vezes pode aprender a ocultar os sintomas da intoxicação, como a fala arrastada e a falta de coordenação, e assim parecer menos embriagada. A **tolerância condicionada** (um tipo de tolerância aprendida)

ocorre quando indícios ambientais associados à exposição a uma droga induzem alterações compensatórias preventivas, chamadas de **resposta de oposição condicionada**. Esse mecanismo de condicionamento é um fenômeno inconsciente. Por exemplo, a visão dos acessórios associados ao uso de uma droga como a cocaína (que causa taquicardia) pode provocar uma bradicardia preventiva.

MECANISMOS DE DEPENDÊNCIA FÍSICA

A dependência física é um fenômeno que geralmente está associado à tolerância e que costuma resultar de mecanismos semelhantes aos que provocam tolerância farmacodinâmica. Dependência física é a necessidade da droga para manter o funcionamento “normal”. Na ausência da droga, revelam-se as adaptações que produziram a tolerância. A *característica da dependência física é a manifestação de sintomas de abstinência na ausência da droga*.

Como na tolerância, a dependência pode resultar de alterações nas vias de sinalização celular. Por exemplo, uma droga que cause tolerância farmacodinâmica por meio de supra-regulação da via do AMPc também provoca dependência porque a interrupção súbita do uso permite que a adenil ciclase supra-regulada afete uma resposta “supranormal”. Inversamente, uma droga que reduza o número de receptores ou diminua a sensibilidade do receptor provoca dependência porque a interrupção causa a subestimulação dos receptores infra-regulados. Esses efeitos frequentemente são visíveis porque o receptor tem um agonista endógeno, de modo que a ativação do receptor é parte dos processos fisiológicos normais. Quando um sistema de mensageiro secundário é supra-regulado ou um receptor da superfície celular é infra-regulado, uma quantidade “normal” do agonista endógeno pode provocar uma resposta supranormal ou subnormal, respectivamente. Por exemplo, a ingestão aguda de álcool facilita a atividade inibitória do GABA em seus receptores, causando sedação. Ao longo do tempo, os receptores de GABA são infra-regulados, reduzindo o nível de inibição para neutralizar os efeitos sedativos do álcool. Caso haja interrupção súbita do uso de álcool, a diminuição da inibição GABAérgica provoca um estado de hiperatividade do sistema nervoso central, que caracteriza a abstinência de álcool. Assim, a tolerância e a dependência física são provocadas por mecanismos semelhantes; no entanto, como é possível haver dependência sem tolerância e vice-versa, fica claro que nossa compreensão desses fenômenos é incompleta.

MECANISMOS DE DEPENDÊNCIA PSICOLÓGICA

Embora os mecanismos de dependência física sejam relativamente bem caracterizados, as causas de dependência psicológica ainda são controversas, apesar dos muitos trabalhos nessa área.

Na década de 1950, Olds e Milner implantaram eletrodos em várias regiões encefálicas de ratos para descobrir que áreas neuroanatômicas mediavam o comportamento de recompensa. Os ratos aprenderam uma tarefa (como pressionar uma alavanca) que provocava um pulso breve de estimulação encefálica não-destrutiva no local do eletrodo. Os **feixes prosencefálicos mediais** e a **área tegmental ventral (ATV)** no mesencéfalo foram considerados locais de recompensa encefálica bastante eficazes. Um subgrupo de neurônios dopaminérgicos projeta-se diretamente da área tegmental ventral para o **nucleus accumbens (NAc)** através do feixe prosencefálico medial. Acredita-se que esses neurônios sejam fundamentais para a via de

recompensa encefálica, porque a secção dessa via, ou o bloqueio dos receptores de dopamina no *nucleus accumbens* por um antagonista do receptor da dopamina (como haloperidol; ver Cap. 12), reduz os efeitos de recompensa decorrentes do estímulo da área tegmental ventral. Além disso, a liberação de dopamina no *nucleus accumbens* pode ser detectada usando a técnica de microdiálise. Essas medidas mostram que as sinapses dopaminérgicas do *nucleus accumbens* estão ativas durante a estimulação da via de recompensa do encéfalo e que a dopamina no *nucleus accumbens* é necessária para a recompensa. As drogas que podem causar dependência psicológica induzem a maior dependência quando administradas diretamente à área tegmental ventral, ao *nucleus accumbens* ou às áreas corticais ou subcorticais que inervam essas duas regiões.

Embora a via dopaminérgica esteja associada à recompensa, a dopamina também pode tornar os estímulos mais notados e alertar o animal ou a pessoa para sua importância. Como já foi discutido, a via da dopamina é ativada durante o uso da droga. Sabe-se que a dopamina é liberada no *nucleus accumbens* de ratos quando os animais estão comendo após um período de jejum ou quando estão comendo um alimento muito saboroso. (Assim, a afirmativa de que o chocolate “vicia” tem uma explicação mecanística, embora a maioria dos “chocolatras” não atenda aos critérios do DSM-IV mostrados no Boxe 17.1.) A via de recompensa também é ativada em ratos durante o acasalamento e em determinadas situações sociais. Com a repetição das experiências, porém, essa via da dopamina também é ativada durante a antecipação da recompensa. O *nucleus accumbens* recebe impulsos de várias regiões do encéfalo e também da área tegmental ventral dopaminérgica. Foram encontradas vias provenientes de várias áreas do córtex, hipocampo, tálamo e amígdala, e dos núcleos serotoninérgicos; essas vias podem mediar o aprendizado e a associação relacionados à recompensa.

Embora a descoberta de que as drogas de abuso ativam a via de recompensa encefálica seja uma explicação fácil para a dependência psicológica (i. é, que a administração de uma droga está associada à recompensa), a literatura recente sugeriu que a dependência psicológica é mais complicada. É provável que muitos mecanismos moleculares que medeiam a dependência física, como a supra-regulação das vias de sinalização do mensageiro secundário e alterações na sensibilidade do receptor, também sejam importantes na dependência psicológica. Nessa formulação, a distinção entre dependência física e psicológica ocorre não porque há diferentes mecanismos moleculares, mas porque as alterações induzidas pela droga afetam neurônios que têm diferentes funções. Por exemplo, uma droga pode causar euforia aguda porque ativa a via de recompensa encefálica dopaminérgica, mas a euforia pode ser seguida por um período de disforia. Se a via de recompensa encefálica sofrer adaptações após a administração repetida da droga, essas adaptações serão reveladas durante a abstinência, resultando em um estado de dependência psicológica.

MECANISMOS DE ADICÇÃO

Originalmente acreditava-se que a adicção dependia basicamente dos efeitos físicos ou psicológicos da abstinência. Como a abstinência é um evento aversivo, acreditava-se que a necessidade de manter os níveis sanguíneos da droga fosse o motivo que levasse ao seu uso contínuo. Embora esse mecanismo possa ocorrer a curto prazo, não explica a observação de que os efeitos da adicção ocorrem muito tempo depois de cessarem os sintomas físicos da abstinência. Anos após deixar de usar uma substância, o adicto pode apresentar grande “fissura”

pela droga (i. é, uma preocupação intensa com a obtenção da droga), sugerindo que pode haver uma forma de dependência psicológica de longa duração. Assim, os adictos são propensos à **recaída**, mesmo após anos de afastamento. A probabilidade de recaída é particularmente alta em situações nas quais os indivíduos encontram ao mesmo tempo estresse e o contexto em que a droga foi usada antes. Em parte, essa maior probabilidade de recaída pode resultar de uma interação entre o circuito de recompensa e o circuito de memória encefálico, que, em circunstâncias normais, atribui valor emocional a determinadas memórias.

É improvável que a dependência física seja o mecanismo primário de adicção a drogas como cocaína e anfetaminas, que causam poucos sintomas de dependência física, mas mesmo assim são grandes causadoras de adicção. A maioria das entrevistas com adictos em recuperação sugere que eles costumam organizar suas prioridades para obter mais droga não por medo dos sintomas físicos associados à abstinência, mas porque estavam sempre buscando sentirem-se mais normais. Essas observações sugerem que o uso crônico de drogas causa uma alteração prolongada no sistema de recompensa encefálico e/ou nos sistemas de memória relacionados ao sistema de recompensa.

O conceito de **alostase** ofereceu uma explicação útil para a persistência da adicção. A alostase é uma adaptação encefálica prolongada à presença crônica de uma droga, que cria uma homeostase alterada dependente da presença contínua da droga. Na abstinência, quando a droga é removida, o adicto não se sente “normal”, sai em busca da droga e volta a usá-la para restabelecer a homeostase droga-dependente. Estudos em seres humanos e animais constataram indícios dessas neuroadaptações prolongadas nos níveis alterados dos neurotransmissores (p. ex., depleção de dopamina após o uso crônico de álcool ou estimulante), no aumento da reatividade ao estresse, na alteração dos mecanismos de transdução de sinal, nas alterações da expressão gênica e na alteração das configurações e da função sináptica. Clinicamente, os pacientes em abstinência relatam disforia, distúrbios do sono e aumento das respostas de estresse que podem persistir por semanas a meses após a desintoxicação.

A idéia atual sobre adicção reconhece a heterogeneidade do processo adictivo. Em alguns indivíduos, pode haver predomínio dos fatores de recompensa, e a “onda” ou euforia motiva o uso. Em outros, há predomínio dos fatores de alívio, como o consumo de álcool para reduzir o estresse, para reduzir a disforia da abstinência prolongada e sentir-se normal ou para tratar a abstinência. Ainda outros podem automedicar-se para reduzir os sintomas psiquiátricos de um distúrbio concomitante.

Variáveis que Afetam o Desenvolvimento da Adicção

O desenvolvimento da adicção depende de diversas variáveis, que incluem a natureza da droga, características genéticas e outros traços do usuário, além de fatores ambientais.

Como observado acima, a capacidade de uma droga causar dependência psicológica está fortemente associada à sua capacidade de causar adicção. As propriedades farmacocinéticas da droga também afetam a tendência a causar adicção. Em geral, as drogas de ação curta são mais adictivas do que as drogas de ação prolongada, porque a depuração de uma droga de ação prolongada resulta em lenta diminuição da concentração da droga ao longo do tempo, evitando a abstinência aguda. Além disso, quanto mais rápido for o aumento da concentração da droga nos neurônios-alvo, maior é a possibilidade de adicção. A injeção

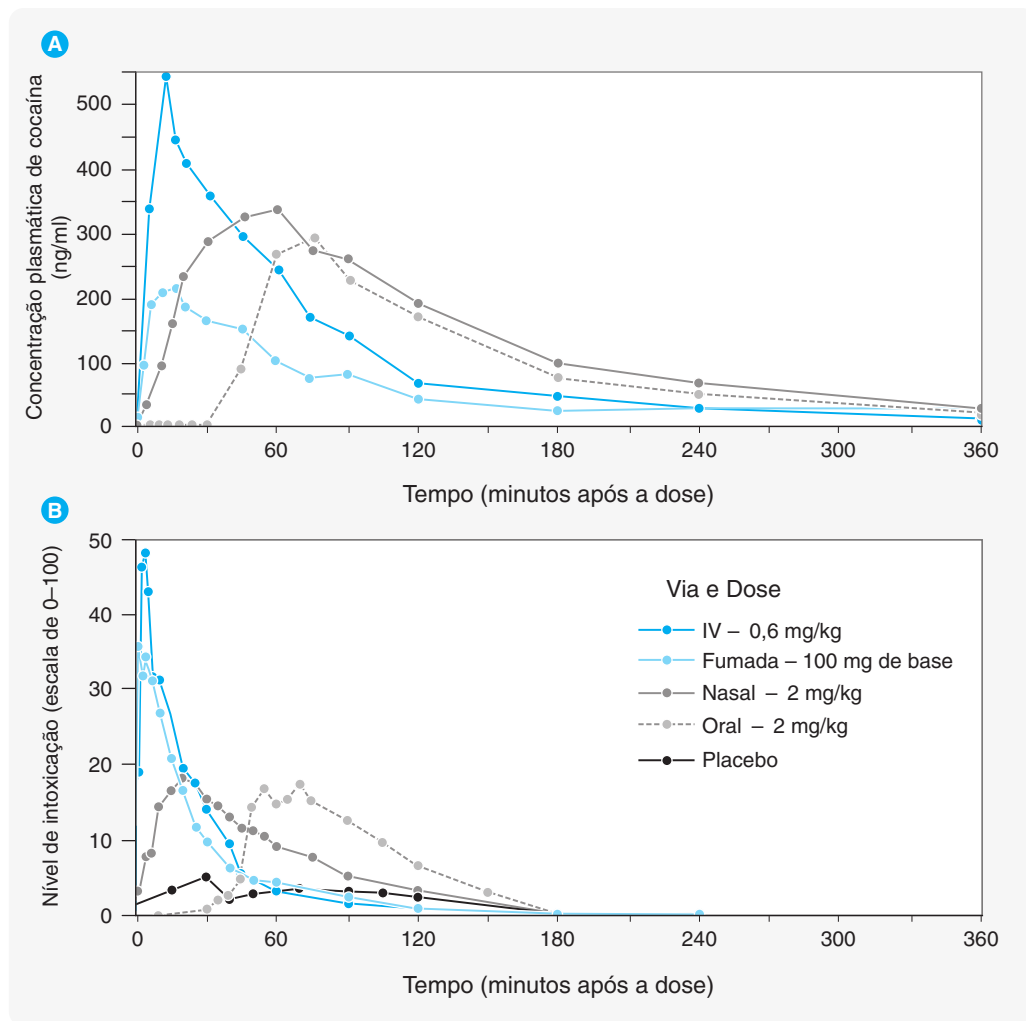


Fig. 17.5 Concentrações plasmáticas de cocaína e níveis de intoxicação em função da via de administração da droga. A farmacocinética (A) e a farmacodinâmica (B) da cocaína dependem muito da via de administração. A cocaína intravenosa (IV) e na forma de base livre para ser fumada estão associadas ao alcance muito rápido de concentrações plasmáticas máximas (A) e a altos níveis de intoxicação (B). Por outro lado, as vias de administração oral e nasal estão associadas a elevação mais lenta da concentração plasmática da droga (A) e a menores níveis de intoxicação (B). Em vista do aumento muito rápido da concentração plasmática da droga e dos níveis de intoxicação muito altos, o risco de adicção é maior com o uso intravenoso e fumado do que nasal ou oral.

direta ou a absorção rápida da droga por uma grande superfície (p. ex., os pulmões no tabagismo) tem maior tendência a causar adicção do que a absorção mais lenta através da mucosa intestinal ou nasal. A importância desse efeito é demonstrada pelo potencial de abuso de várias formas de cocaína (Fig. 17.5). Os habitantes dos Andes costumam mastigar ou preparar chá com folhas de coca: o potencial de adicção dessa forma de uso é relativamente baixo, em razão da lenta velocidade de aumento e do baixo pico de concentração da droga alcançado com absorção pela mucosa bucal ou intestinal. A rápida absorção através da mucosa nasal do cloridrato de cocaína extraído é muito mais propensa a causar adicção. As formas mais adictivas de cocaína são as injeções intravenosas e a inalação da base livre fumada (*crack*), que causam aumento muito rápido da concentração plasmática e um alto pico de concentração da droga.

Pessoas diferentes reagem às drogas de formas diversas. Alguns indivíduos usam uma droga apenas uma vez; outros usam uma droga várias vezes em quantidades moderadas sem desenvolver adicção; em outros, o primeiro uso de uma droga provoca uma euforia tão intensa que a probabilidade de adicção é alta. Todos os fatores discutidos anteriormente (i. é, a química

da molécula e seu local de ação; o pico e a velocidade de aumento da concentração da droga; o contexto de uso da droga; experiências anteriores e a facilidade de repetição da experiência) interagem com a genética, a personalidade e o ambiente do indivíduo, afetando a probabilidade de adicção.

As influências genéticas foram mais bem estudadas no abuso de álcool. O abuso e a dependência de álcool são fenótipos complexos determinados por múltiplos genes, exposições ambientais durante toda a vida, interações gene-ambiente, interações gene-comportamento e interações gene-gene. As estimativas de hereditariedade sugerem que os fatores genéticos representam 50 a 60% da variação associada ao abuso de álcool.

Os exemplos mais conhecidos de genes candidatos que alteram o risco de dependência de álcool são os genes do metabolismo do álcool, incluindo aqueles que codificam as álcool desidrogenases ADH1B*2, ADH2 e ADH3, que metabolizam o álcool mais rapidamente, e aqueles que codificam determinadas aldeído desidrogenases (sobretudo a ALDH2*2). Os polimorfismos nesses genes alteram a atividade enzimática e provocam aumento dos níveis de acetaldeído, causando sintomas de aversão que impedem a ingestão de álcool e a dependência.

A sensibilidade ao álcool também é um traço de base fisiológica influenciado por herança genética. A baixa sensibilidade ao álcool (alta tolerância inata) está associada a aumento do risco de alcoolismo. Schuckit e colegas constatarem evidências de associação genética do fenótipo de “baixo nível de resposta” com a mesma região no cromossomo 1 que foi associada ao fenótipo de “dependência de álcool”. No entanto, a resposta subjetiva ao álcool é um traço complexo afetado por vários neurotransmissores. Por exemplo, indivíduos com o alelo GABRA2 associado à dependência de álcool têm menor resposta subjetiva ao álcool, e indivíduos que têm a variante ASP40 do receptor μ -opióide ou aqueles que têm um determinado polimorfismo de nucleotídeo único do receptor de canabinóide parecem apresentar potencialização da resposta eufórica ao álcool.

Subtipos de Usuários de Álcool e Drogas

Os alcoólatras diferem em relação aos padrões de ingestão e aos resultados. A primeira classificação de subtipos de alcoólatras relacionada às diferenças genéticas e neurobiológicas foi a distinção entre alcoolismo Tipo 1 e Tipo 2. O Tipo 1 é caracterizado pelo início “tardio” de problemas relacionados ao álcool após 25 anos de idade, comportamento anti-social menos acentuado, busca espontânea de álcool e perda de controle pouco frequentes, além de culpa e medo relativo ao uso de álcool. Os alcoólatras Tipo 1 têm baixo índice na busca de novidades e alto índice na tendência de evitar danos e na dependência de recompensa. Por outro lado, o Tipo 2 é caracterizado pelo início precoce de problemas relacionados ao álcool (antes de 25 anos), comportamento anti-social ao beber, busca espontânea de álcool e perda de controle frequentes, além da ocorrência rara de culpa e medo relativo ao uso de álcool.

A Tipologia de Lesch, usada na Europa, prevê quatro subtipos de alcoolismo: O Tipo 1 apresenta abstinência precoce e psicose e convulsões frequentes relacionadas ao álcool; o Tipo 2 apresenta conflitos pré-mórbidos e ansiedade; o Tipo 3 emerge de um meio permissivo ao álcool e apresenta alterações do humor; o Tipo 4 tem lesões cerebrais pré-mórbidas e problemas sociais.

Um terceiro sistema de classificação consiste em alcoólatras de Tipo A e Tipo B. O Tipo A é caracterizado por início tardio, menos fatores de risco na infância como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou transtorno de conduta, dependência menos intensa, menos problemas com álcool, menos tratamentos de alcoolismo e menor psicopatologia. O Tipo B é caracterizado por início precoce, transtorno de conduta na infância, dependência mais grave, mais tratamentos e maior psicopatologia. Recentemente, foi demonstrado que o subtipo de alcoolismo prevê a resposta ao tratamento com medicamentos serotoninérgicos. Por exemplo, os alcoólatras do Tipo B podem aumentar o consumo de álcool em resposta a um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), ao passo que os alcoólatras do Tipo A podem apresentar melhora ou a situação pode ficar inalterada.

DROGAS DE ABUSO

Após a análise dos mecanismos pelos quais as drogas causam dependência e adicção, a discussão agora se volta para algumas classes de drogas que costumam estar associadas ao abuso. Diversas drogas que podem causar dependência e adicção são

medicamentos prescritos com frequência (p. ex., opióides, barbitúricos, benzodiazepínicos), e seus mecanismos de ação foram analisados detalhadamente em capítulos anteriores. Outras drogas de abuso comuns (p. ex., heroína) não costumam ser prescritas, mas têm o mesmo mecanismo de ação que suas correspondentes prescritas. Ainda há outras drogas de abuso (p. ex., fenciclidina) que atuam em alvos que não costumam ser usados para fins terapêuticos. Por fim, algumas drogas (p. ex., maconha) afetam receptores que ainda não são alvos de intervenção terapêutica. Todavia, os mecanismos de ação dessas drogas são muito semelhantes aos receptores e sistemas descritos em capítulos anteriores.

MEDICAMENTOS PRESCRITOS COM FREQUÊNCIA

Muitos medicamentos prescritos com frequência podem causar dependência e, por vezes, adicção. Essa categoria inclui três importantes classes de drogas: **opióides**, **benzodiazepínicos** e **barbitúricos**. Os mecanismos de ação e a farmacologia geral dos opióides são descritos no Cap. 16, e dos barbitúricos e benzodiazepínicos são descritos no Cap. 11.

Opióides

Como mostra o caso do Sr. B, o uso crônico de opióides pode causar uma probabilidade significativa de recaída que persiste muito tempo depois do desaparecimento dos sintomas físicos de dependência. Parece haver duas vias de interação dos opióides com o sistema de recompensa encefálico. Um local de ação situa-se na área tegmental ventral, onde interneurônios GABAérgicos causam a inibição tônica dos neurônios dopaminérgicos responsáveis pela ativação da via de recompensa encefálica no *nucleus accumbens*. Esses interneurônios GABAérgicos podem ser inibidos por encefalinas endógenas, que se ligam a receptores μ -opióides nas terminações GABAérgicas. Como os opióides exógenos, como a morfina, também se ligam aos receptores μ -opióides e os ativam (ver Cap. 16), um opióide exógeno administrado poderia ativar a via de recompensa encefálica mediante desinibição dos neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (Fig. 17.6). A segunda via, que não foi tão bem estudada, está localizada no *nucleus accumbens*. Os opióides que agem nessa região podem inibir neurônios GABAérgicos que se projetam de volta para a área tegmental ventral, talvez como parte de uma alça de *feedback* inibitória. A importância relativa dessas duas vias ainda está sendo discutida.

Embora todos os opióides possam causar tolerância e dependência física, alguns têm maior tendência a causar adicção do que outros. Os opióides associados ao aumento mais rápido da concentração encefálica da droga, inclusive aqueles administrados por injeção intravenosa, mostram a maior probabilidade de abuso. Da mesma forma, houve grande publicidade recente acerca do abuso da droga oxicodeona (vendida como o medicamento de liberação lenta OxyContin®), frequentemente prescrita para alívio da dor moderada ou intensa, em decorrência do uso indevido e de casos de adicção. Um motivo para o elevado risco de adicção da oxicodeona é que os comprimidos orais podem ser quebrados, dissolvidos e injetados. Essa forma de administração provoca aumento muito mais rápido das concentrações plasmáticas (e, portanto, encefálicas) da droga, um sentimento mais intenso de euforia e maior risco de adicção em comparação com a forma oral de liberação lenta, normalmente prescrita.

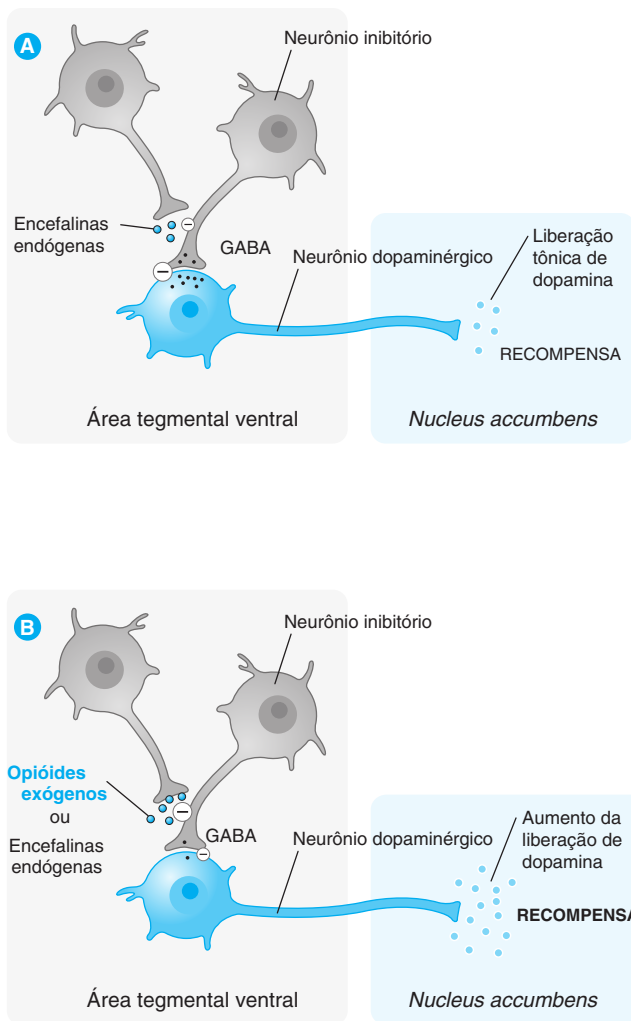


Fig. 17.6 Papel dos opiáceos na via de recompensa encefálica. **A.** Os neurônios GABAérgicos provocam a inibição tônica dos neurônios dopaminérgicos que têm origem na área tegmental ventral e são responsáveis pela recompensa. Esses neurônios GABAérgicos podem ser inibidos por encefalinas endógenas, que provocam a modulação local da liberação de neurotransmissor na terminação nervosa GABAérgica. **B.** A administração de opiáceos exógenos diminui a liberação de GABA e desinibe os neurônios de recompensa dopaminérgicos. O aumento da liberação de dopamina no *nucleus accumbens* indica uma forte recompensa.

Benzodiazepínicos e Barbitúricos

Os benzodiazepínicos e barbitúricos podem causar dependência física e adicção, embora esta última seja rara. Como os benzodiazepínicos e os barbitúricos aumentam a eficiência de vias GABAérgicas, o uso crônico dessas drogas pode induzir infra-regulação dessas vias por um mecanismo compensatório. Um possível mecanismo de infra-regulação é o desacoplamento do sítio do benzodiazepínico do sítio do GABA nos receptores de GABA_A (ver Cap. 11). Assim, a ligação dos benzodiazepínicos ao GABA_A seria preservada, mas a droga teria pequeno ou nenhum efeito potencializador da ligação de GABA ao receptor. Esperar-se-ia que a infra-regulação das vias GABAérgicas inibitórias causasse “subinibição” do encéfalo, aumentando a possibilidade de convulsões (ver Cap. 14), *delirium* e, por vezes, morte após a retirada súbita do benzodiazepínico ou barbitúrico. A subinibição das vias que envolvem a atividade simpática central pode causar sintomas físicos como ansiedade, distúrbio do sono e tonteira. Da mesma forma, a subinibição das

vias que controlam a ansiedade, o medo, a confusão e o pânico pode causar dependência psicológica e adicção. Sem dúvida, as possíveis consequências da abstinência de benzodiazepínicos e barbitúricos não devem ser ignoradas.

É importante notar que a maioria dos medicamentos prescritos raramente causa adicção e que a possibilidade de adicção não deve impedir médicos ou outros profissionais de saúde de prescrever uma substância com fins médicos legítimos. Infelizmente, muitas vezes os opiáceos são pouco prescritos para o tratamento da dor porque a tolerância (evidenciada por solicitação de doses cada vez maiores) é confundida com adicção. Essa situação costuma ser chamada de **pseudo-adicção**. Como a tolerância é um efeito esperado da droga, os médicos devem estar preparados para aumentar a dose, se necessário, para controlar a dor do paciente. Em vista do alto potencial de sintomas de abstinência por ocasião da interrupção do tratamento, os médicos também devem ter o cuidado de reduzir aos poucos a dose desse tipo de medicamento prescrito por um longo período e de explicar ao paciente o motivo dessa redução.

Isso não significa que opiáceos, benzodiazepínicos e barbitúricos não possam ser usados indevidamente. Por exemplo, um paciente que tenha sobra de um medicamento prescrito pode usá-lo de modo impróprio para outras finalidades. Da mesma forma, um paciente pode “compartilhar” o medicamento com outra pessoa sem supervisão médica. Por vários motivos, sobretudo a incapacidade de obter mais droga, esse tipo de uso indevido raramente leva à adicção. Por outro lado, alguns pacientes podem buscar a droga e recorrer à falsificação de prescrições ou procurar vários médicos para obter diversas prescrições, principalmente após o tratamento insatisfatório do distúrbio (p. ex., não redução gradual da dose, que resultou em dependência). Em alguns casos, pode haver um “mercado negro” da droga (observe o exemplo da oxicodona citado acima). Vale a pena repetir, porém, que embora haja grande publicidade dos casos de adicção, a medicação insuficiente em caso de dor é muito mais comum do que a adicção a analgésicos.

Outra preocupação séria é o uso indevido de opiáceos prescritos (ou, com menor frequência, benzodiazepínicos ou barbitúricos) por profissionais de saúde. Há pelo menos dois motivos para o maior risco de adicção em profissionais de saúde que usam medicamentos indevidamente. Em primeiro lugar, eles têm acesso mais fácil ao medicamento. Depois, eles podem acreditar erroneamente que, como conhecem os efeitos da droga, podem controlar seu uso com mais facilidade.

DROGAS RELACIONADAS A TRATAMENTOS

A segunda categoria das drogas de abuso comuns consiste em agentes que se ligam aos mesmos receptores que as substâncias terapêuticas comumente prescritas, mas que não são usados como agentes terapêuticos. Por exemplo, a **heroína** liga-se ao mesmo receptor da **morfina**. O **álcool**, que se liga ao receptor de GABA_A, e a **nicotina**, que se liga ao receptor nicotínico da acetilcolina, imitam outros agonistas GABAérgicos e colinérgicos, respectivamente. A **cocaína** e a **anfetamina** têm ações semelhantes às de outras drogas que inibem os transportadores de recaptação da monoamina. No caso dessas drogas, é possível compreender seus efeitos quando se conhecem os efeitos dos correspondentes prescritos.

Heroína

Como a morfina, a heroína exerce seus efeitos ligando-se ao receptor μ -opiáceo. A diferença entre as ações das duas é causa-

da basicamente por diferenças farmacocinéticas. As duas drogas são análogas estruturais próximas (a heroína é desacetilada em 6-monoacetilmorfina, e a morfina, ao ser acetilada, forma a mesma substância), mas a heroína é mais hidrofóbica do que a morfina. Em função dessa propriedade, a heroína atravessa mais rapidamente a barreira hematoencefálica. O aumento mais rápido das concentrações encefálicas de heroína provoca uma “onda” mais forte, o que explica por que a heroína costuma ser mais usada como droga de abuso do que a morfina. O mecanismo pelo qual a heroína causa dependência e adicção é idêntico ao da morfina e de outros opióides.

Álcool

O álcool (especificamente, etanol) afeta vários receptores diferentes, inclusive receptores de GABA_A, receptores de glutamato NMDA e receptores de canabinóides. Embora sejam desconhecidos os locais de ação específicos, acredita-se que os canais de GABA_A mediem os efeitos ansiolíticos e sedativos do álcool, bem como os efeitos do álcool sobre a coordenação motora, a tolerância, a dependência e a auto-administração. O álcool aumenta a condutância ao cloro mediada por GABA e promove a hiperpolarização do neurônio. Seus mecanismos de dependência e adicção tendem a ser semelhantes àqueles de outras drogas que afetam o sistema de neurotransmissão do GABA.

As evidências também indicam um papel dos receptores NMDA no desenvolvimento de tolerância e dependência de álcool, e os receptores NMDA podem participar da síndrome de abstinência do álcool. Especificamente, o álcool inibe subtipos de receptores NMDA que parecem ser capazes de potencialização a longo prazo. Assim, embora os receptores de GABA tenham papel fundamental na mediação dos efeitos do álcool, a capacidade de o álcool interagir com diversos tipos diferentes de receptor sugere que ainda não se conhecem por completo seus mecanismos de ação.

Nicotina

A nicotina ativa diretamente os receptores nicotínicos da acetilcolina centrais, periféricos e na junção neuromuscular. Em nível central, a nicotina provoca forte dependência, e a “fissura” por cigarros está diretamente associada à diminuição dos níveis plasmáticos de nicotina. Os neurônios colinérgicos originados na **área tegmental laterodorsal** (perto da borda do mesencéfalo e da ponte) ativam receptores nicotínicos e muscarínicos da acetilcolina em neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral; a estimulação desses receptores nicotínicos pela nicotina ativa a via de recompensa encefálica dopaminérgica (Fig. 17.7). Esse efeito forte e direto sobre a via de recompensa explica o elevado potencial de adicção da nicotina e, portanto, de cigarros e outras formas de tabaco.

Cocaína e Anfetamina

A **cocaína** e a **anfetamina**, mediante bloqueio ou inversão da direção dos transportadores de neurotransmissores que mediam a recaptação das monoaminas dopamina, norepinefrina e serotonina para as terminações pré-sinápticas, potencializam a neurotransmissão dopaminérgica, adrenérgica e serotoninérgica. A cocaína é mais potente no bloqueio do transportador dopamina (DAT), embora concentrações maiores bloqueiem os transportadores da serotonina e da norepinefrina (5HTT e NET, respectivamente). É preciso lembrar que os antidepressivos tricíclicos (ATC) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) agem de modo semelhante, bloqueando

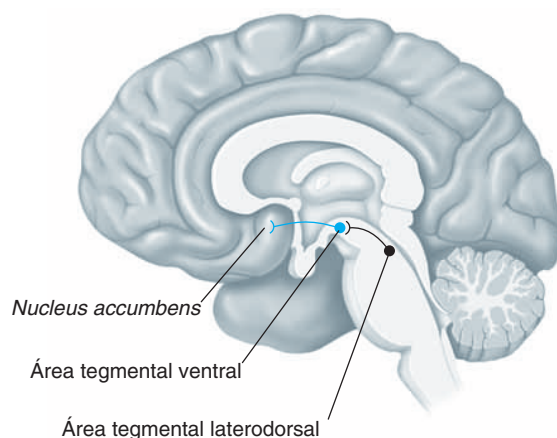


Fig. 17.7 Papel da neurotransmissão colinérgica na via de recompensa encefálica. Os neurônios nicotínicos (preto) originados na área tegmental laterodorsal (ATD) ativam neurônios dopaminérgicos (azul) na área tegmental ventral (ATV). Esses neurônios, que formam a via de recompensa encefálica, liberam dopamina no *nucleus accumbens* (NAC).

a recaptação de norepinefrina e serotonina (ATC) ou apenas de serotonina (ISRS) pelos neurônios pré-sinápticos. A anfetamina inverte a direção dos três transportadores de monoaminas, embora seja mais eficaz no transportador de norepinefrina. A anfetamina também libera depósitos vesiculares de transmissor para o citoplasma; a combinação dessas ações causa o transporte do neurotransmissor catecolamina para dentro, em vez de para fora, da fenda sináptica. Por meio dessas ações, a cocaína e a anfetamina aumentam a concentração de neurotransmissores monoaminas na fenda sináptica, potencializando a neurotransmissão (Fig. 17.8).

Embora a cocaína e a anfetamina atuem em neurônios monoaminérgicos em todo o corpo, provavelmente o potencial de abuso é determinado pela ação dessas drogas em neurônios de dois centros encefálicos principais (Fig. 17.9). O primeiro grupo de neurônios, no **locus ceruleus** na ponte, envia projeções adrenérgicas ascendentes por todo o hipotálamo, tálamo, córtex cerebral e cerebelo, e projeções descendentes para o bulbo e a medula. Essas projeções mantêm o estado de alerta e a resposta a estímulos inesperados (ver Cap. 9). Sendo assim, drogas como a cocaína e a anfetamina, que potencializam as ações da norepinefrina inibindo a recaptação do neurotransmissor, provocam aumento da excitação e vigilância. Por isso, a cocaína e a anfetamina são consideradas psicoestimulantes.

O segundo principal local de ação da cocaína e da anfetamina é nos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, cujos axônios terminam no *nucleus accumbens*, estriado e córtex. Essas terminações dopaminérgicas no *nucleus accumbens* são um componente fundamental da via de recompensa encefálica.

Em face da ampla distribuição de neurônios monoaminérgicos no SNC, não causa surpresa o fato de que a cocaína e a anfetamina provocam diversos efeitos além da psicoestimulação. Essas drogas podem causar paranóia e delírios, efeitos que podem estar associados à potencialização da neurotransmissão nas projeções dopaminérgicas para o córtex, o tálamo e a amígdala que podem estar relacionadas à esquizofrenia. A cocaína e a anfetamina também podem causar movimentos involuntários mediante ação nos gânglios da base, da mesma forma que as drogas dopaminérgicas antiparkinsonianas podem causar discinesias associadas aos períodos de boa função motora (“períodos on”).

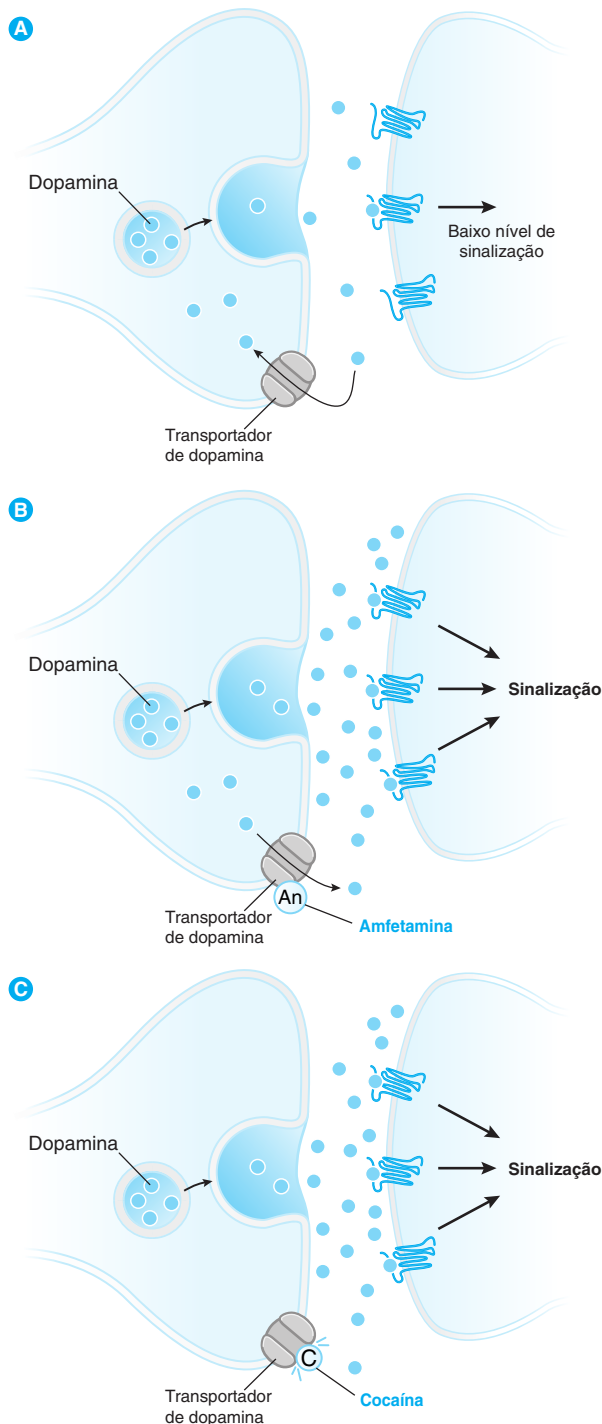


Fig. 17.8 Mecanismo de ação da anfetamina e cocaína. **A.** Na neurotransmissão dopaminérgica normal, a dopamina liberada pelas vesículas sinápticas é retirada da sinapse por transportadores de recaptção de dopamina na membrana pré-sináptica. **B.** A anfetamina (An) libera dopamina das vesículas sinápticas para o citossol (*não mostrado*) e inverte a direção do transporte de dopamina pelo transportador de dopamina. Juntas, essas ações aumentam a concentração de dopamina na fenda sináptica e potencializam a neurotransmissão. **C.** A cocaína (C) potencializa a neurotransmissão dopaminérgica bloqueando o transportador de recaptção da dopamina e assim aumentando a concentração sináptica de dopamina. A anfetamina e a cocaína têm efeitos semelhantes nas terminações nervosas noradrenérgicas e serotoninérgicas.

Como há extensa distribuição de neurônios adrenérgicos no sistema nervoso periférico, a cocaína e a anfetamina têm ações difusas nos tecidos periféricos. Esses potencializadores

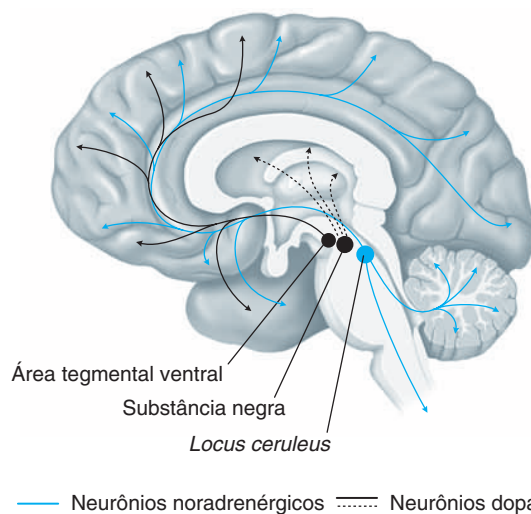


Fig. 17.9 Local de ação da anfetamina e da cocaína. A anfetamina e a cocaína atuam em neurônios noradrenérgicos que têm origem no *locus ceruleus* e projetam-se em todo o córtex cerebral, hipotálamo, cerebelo e medula espinal (*azul*). Os neurônios noradrenérgicos que terminam no córtex cerebral mantêm o estado de alerta. A anfetamina e a cocaína também atuam em neurônios dopaminérgicos que têm origem na área tegmental ventral e projetam-se no córtex cerebral, hipotálamo e *nucleus accumbens* (*linhas pretas sólidas*). Os neurônios dopaminérgicos que terminam no *nucleus accumbens* são um componente importante da via de recompensa encefálica (ver Figs. 17.6 e 17.7). Outros neurônios dopaminérgicos originados na substância negra e que se projetam para o estriado (*linhas pretas tracejadas*) ajudam a iniciar o movimento pretendido.

da neurotransmissão pela norepinefrina aumentam a frequência cardíaca e a pressão arterial mediante aumento da ação da norepinefrina em receptores adrenérgicos. A cocaína em especial pode causar vasoespasmo, levando a acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou dissecção aórtica.

Durante muito tempo se acreditou que os psicoestimulantes não causassem dependência física. No entanto, o uso de cocaína pode ser associado a sintomas de abstinência como bradicardia, sonolência e fadiga. A abstinência de cocaína ou anfetamina também causa sintomas psicológicos, como disforia e anedonia (incapacidade de sentir prazer), que são o oposto da euforia que ocorre logo após a administração da droga. Muitos desses sintomas não são rigorosamente atribuíveis à abstinência porque não podem ser aliviados pela administração de mais cocaína ou anfetamina. Na verdade, os sintomas de abstinência podem ocorrer mesmo quando os níveis plasmáticos de psicoestimulante ainda são altos. Isso ocorre porque as drogas causam **taquifilaxia**, um processo agudo em que o tecido-alvo torna-se cada vez menos sensível às concentrações constantes de uma droga. No caso da cocaína e da anfetamina, a taquifilaxia pode ser causada por depleção do neurotransmissor. Como as drogas bloqueiam a recaptção pré-sináptica do neurotransmissor, com o tempo o transmissor difunde-se para fora da fenda sináptica e há depleção das reservas na terminação pré-sináptica. Isso pode explicar por que a administração de um agonista do receptor da dopamina como a **bromocriptina** (um alcalóide semi-sintético do ergot) pode aliviar os sintomas de abstinência.

DROGAS DE ABUSO QUE AFETAM RECEPTORES NÃO-TERAPÊUTICOS

Várias drogas de abuso comuns ligam-se a receptores ainda não explorados terapeuticamente. Uma delas, a **fenciclidina** (PCP),

bloqueia receptores de glutamato tipo NMDA. Os receptores NMDA medeiam a transmissão sináptica excitatória e estão associados à plasticidade sináptica e à memória. A PCP interfere com esses processos, provocando efeitos complexos como anestesia, *delirium*, alucinações e amnésia.

A droga **metilendioximetanfetamina (MDMA)**, conhecida popularmente como *ecstasy*, foi motivo de atenção recente em razão do aumento do uso e da impressão errônea de que é uma droga “segura”. Embora esteja quimicamente relacionada à metanfetamina e tenha efeitos dopaminérgicos semelhantes, o principal efeito da MDMA é na neurotransmissão serotoninérgica. A MDMA causa liberação de serotonina na fenda sináptica, inibição da síntese de serotonina e bloqueio da recaptação de serotonina. Juntas, essas ações complexas da MDMA aumentam a quantidade de serotonina na fenda sináptica ao mesmo tempo em que causam depleção das reservas pré-sinápticas do neurotransmissor. A droga causa um efeito estimulante central, como a cocaína e a anfetamina, mas, ao contrário dessas, também tem propriedades alucinógenas. Como a cocaína e a anfetamina, a MDMA afeta a via de recompensa do encéfalo através de estimulação dopaminérgica. Por fim, a MDMA pode ser neurotóxica para uma subpopulação de neurônios serotoninérgicos quando é administrada várias vezes ou em grande quantidade.

Os **canabinóides** são substâncias encontradas na *cannabis* (maconha). Esses produtos naturais ligam-se aos receptores de canabinóides, que são receptores acoplados à proteína G cujo ligante endógeno é a **anandamida**, um derivado do ácido araquidônico. Os dois receptores de canabinóide conhecidos, CB1 e CB2, têm ampla distribuição nos gânglios da base (incluindo a parte reticular da substância negra e o globo pálido), no hipocampo e no tronco encefálico, e conseqüentemente os efeitos da maconha são difusos. Os canabinóides endógenos parecem participar da mediação de vários comportamentos apetitivos (de reforço e consumo), incluindo alimentos, cigarros e álcool. O uso de canabinóides causa uma “onda” imediata e generalizada caracterizada por euforia, riso, instabilidade e despersonalização. Após 1-2 horas, funções cognitivas como memória, tempo de reação, coordenação e alerta são comprometidas, e o usuário tem dificuldade de concentração. Esse efeito corresponde a uma fase de “declínio”, que provoca relaxamento e até mesmo sono. Em ratos, a administração de canabinóides naturais e sintéticos causa liberação de dopamina no *nucleus accumbens* da via de recompensa encefálica, embora ainda não seja conhecida a via específica relacionada.

O uso de maconha induz tolerância; o mecanismo desse efeito ainda é desconhecido. A interrupção do uso é seguida por síndrome de abstinência que inclui inquietação, irritabilidade, agitação, insônia e náusea. Há indícios de que as encefalinas estejam associadas a essa síndrome de abstinência.

A **cafeína** e as metilxantinas relacionadas, teofilina e teobromina, são drogas onipresentes, encontradas no café, chá, refrigerantes tipo cola e de outros tipos, chocolate e em muitos medicamentos prescritos e de venda livre. As metilxantinas bloqueiam os receptores de adenosina de expressão pré-sináptica em muitos neurônios, inclusive neurônios adrenérgicos. Como a ativação dos receptores de adenosina inibe a liberação de norepinefrina, o antagonismo competitivo dos receptores pela cafeína desinibe a liberação de norepinefrina e, assim, atua como estimulante. A cafeína também pode bloquear receptores de adenosina em neurônios corticais, e assim desinibir esses neurônios. Além disso, a adenosina no SNC é um promotor natural do sono e sonolência; a cafeína, mediante bloqueio dos receptores de adenosina, promove o estado de alerta e provoca

insônia. A cafeína pode causar sintomas de abstinência como letargia, irritabilidade e uma cefaléia característica, mas a adicção, embora documentada, é rara. Sintomas de abstinência da cafeína clinicamente importantes são comuns mesmo em usuários de quantidades pequenas a moderadas.

Os **inalantes** são compostos orgânicos voláteis inalados (às vezes se diz *cheirados*) por seus efeitos psicotrópicos. O usuário típico de inalantes é um rapaz adolescente. Os inalantes incluem solventes orgânicos, como gasolina, tolueno, éter etílico, fluorocarbonos e nitratos voláteis, incluindo óxido nitroso e nitrato de butila. Os inalantes são encontrados facilmente em muitas residências e locais de trabalho. Em baixas doses, os inalantes causam alterações do humor e ataxia; em altas doses, podem provocar estados dissociativos e alucinação. Os riscos do uso de solventes orgânicos incluem sufocação e lesão dos órgãos, sobretudo hepatotoxicidade e neurotoxicidade nos sistemas nervosos central e periférico. Pode haver arritmias cardíacas e morte súbita. Os nitratos inalados podem causar hipotensão e metemoglobinemia. Os inalantes hidrocarbonetos não parecem agir em um receptor específico, mas sim perturbando as funções celulares mediante ligação inespecífica a sítios hidrofóbicos nos receptores, proteínas de transdução de sinal e outras macromoléculas. Os nitratos, porém, atuam como receptores do óxido nítrico, uma pequena molécula neuromoduladora (ver Cap. 21).

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO ABUSO E DEPENDÊNCIA DE DROGAS

Em face da multiplicidade de drogas, os meios de obtenção e as diversas vias de administração, as complicações podem ser secundárias à toxicidade tecidual, alterações metabólicas induzidas, adulterantes misturados às drogas ou infecção por administração com agulha.

Muitos pacientes que abusam de drogas usam mais de uma substância. Sabe-se pouco sobre os complexos efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos do abuso de múltiplas substâncias. Por exemplo, as pesquisas revelaram uma interação potencialmente perigosa entre a cocaína e o álcool. Quando associadas, as duas drogas são convertidas em **cocaetilenol**. O cocaetilenol tem uma maior duração de ação no encéfalo e é mais tóxico do que cada substância isoladamente. Cabe ressaltar que a mistura de cocaína e álcool é a associação mais comum de drogas associada à morte.

Outras drogas podem causar disfunção significativa dos órgãos. Na ingestão repetida de altas doses de etanol (álcool), como observada no alcoolismo, a diminuição da função ventricular esquerda com cardiomegalia pode ser fatal. O etanol causa efeitos tóxicos diretos nas células do músculo cardíaco, afetando a contratilidade dos miócitos e inibindo o reparo de lesões dessas células. Há algumas sugestões de que o mecanismo de lesão dos miócitos pode ser a superprodução de moléculas contendo oxigênio, secundária ao metabolismo do álcool, com lesão da membrana plasmática do miócito.

Em geral, o consumo moderado de álcool causa um aumento da pressão arterial sistólica. A abstinência de álcool também tem um papel na hipertensão, porque provoca aumento da atividade simpática. O estresse parece provocar maior elevação da pressão arterial em indivíduos que consomem álcool.

O álcool parece ter um efeito protetor na doença coronariana, ao menos em idosos e nos indivíduos sob risco de doença coronariana. A denominada curva de mortalidade em forma de J mostra que essas populações têm a mortalidade diminuída com

o consumo baixo a moderado (geralmente 0,5 a 2 drinques/dia) e aumentada se o consumo for elevado. O mecanismo dessa proteção inclui efeitos benéficos do etanol sobre o metabolismo das lipoproteínas e a trombose: o etanol aumenta os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) de modo dose-dependente, inibe a agregação plaquetária e reduz os níveis plasmáticos de fibrinogênio.

TRATAMENTOS DA ADICÇÃO

Apesar da alta prevalência de problemas com álcool e droga na prática médica (10 a 15% no atendimento ambulatorial, 30 a 50% no atendimento de emergência e 30 a 60% em hospitais gerais), muitas vezes o diagnóstico é negligenciado. Como ocorre em outras doenças estigmatizadas, os serviços especializados freqüentemente são inacessíveis. Um relato recente do Institute of Medicine indica uma renovação da resposta médica a esses problemas de saúde.

O tratamento da adicção pode ser dividido em duas categorias amplas, farmacológico e psicossocial. O tratamento farmacológico clássico da adicção concentra-se na desintoxicação aguda para aliviar os sintomas de abstinência que acompanham a interrupção do uso da droga. No entanto, cada vez mais se reconhece que a desintoxicação não afeta a evolução da adicção a longo prazo. Com base nesse conhecimento, estão sendo desenvolvidos novos agentes farmacológicos, não apenas para desintoxicação, mas também para tratar o distúrbio crônico da adicção. Esses agentes são resumidos no Resumo Farmacológico, ao fim deste capítulo.

Os fármacos usados no tratamento da adicção ajudam a reduzir o uso prejudicial de álcool e drogas. Esses agentes ajudam o paciente a obter abstinência prolongada. Assim, a adicção a drogas é considerada um problema médico crônico, e o tratamento deve incluir controle de longo e de curto prazo. As condutas de tratamento psicossocial – por exemplo, técnicas de aconselhamento como a terapia cognitivo-comportamental – foram efetivas quando empregadas isoladamente ou associadas à farmacoterapia. Amiúde, o uso das duas condutas aumenta os resultados positivos do tratamento. Além disso, o programa de 12 passos costuma melhorar os resultados, seja usado sozinho ou quando as mensagens dos 12 passos são incorporadas aos programas de tratamento (ver adiante).

Embora o aconselhamento geralmente se concentre nas necessidades psicológicas individuais do paciente, o tratamento efetivo também deve abordar os fatores subjacentes que impedem a recuperação a longo prazo, como desemprego, transtornos familiares e falta de acesso à atenção em saúde.

Os resultados do tratamento da dependência e adicção a drogas são comparáveis àqueles em outras doenças crônicas, como diabetes, hipertensão e asma. Embora determinados tratamentos sejam mais eficazes em alguns pacientes do que em outros, o melhor predictor de resultados positivos é a participação no tratamento.

DESINTOXICAÇÃO

A primeira etapa no tratamento da dependência é a **desintoxicação**. Os objetivos da desintoxicação são permitir que os níveis sanguíneos da droga caiam a quase zero e permitir que o corpo adapte-se à sua ausência. Embora tecnicamente a desintoxicação possa ser obtida em poucos dias, na maioria dos casos de dependência, sintomas de abstinência como ansiedade e insônia

podem persistir, exigindo assistência prolongada com medicação. O aconselhamento psicossocial deve começar no início do programa de desintoxicação e prosseguir com mais intensidade depois da desintoxicação. Por exemplo, o Sr. B concluiu um protocolo de reabilitação de 28 dias no hospital após a desintoxicação aguda.

As manifestações da abstinência de drogas dependem do tipo de droga, podendo variar da disforia leve até convulsões que podem ser fatais. As estratégias empregadas com maior freqüência para alívio da abstinência são reduzir a dose aos poucos e/ou usar uma droga de ação prolongada da mesma classe. Por exemplo, um tratamento comum na abstinência de nicotina é a administração de nicotina por adesivo transdérmico de liberação prolongada ou goma de mascar. A dose é reduzida aos poucos para evitar muitos efeitos desagradáveis da abstinência. Outro exemplo é o uso de **metadona** no tratamento da adicção a um opióide, como a heroína. A metadona é um opióide de ação prolongada, administrado na forma de comprimido oral e que, portanto, tem absorção muito mais lenta que a heroína. A associação do início lento à longa meia-vida plasmática faz com que os níveis plasmáticos de metadona permaneçam bastante constantes, e a droga pode ser reduzida aos poucos, evitando os efeitos agudos da abstinência de opióides (Fig. 17.10). Os sintomas de abstinência de álcool e benzodiazepínicos podem ser graves, por vezes até mesmo fatais. Nesses casos, é indicada a administração de um benzodiazepínico de ação prolongada (como o **diazepam**) para evitar convulsões por abstinência. Medicamentos antiepilépticos também suprimem a hiperatividade do SNC causada pela abstinência de sedativos e são eficazes no tratamento primário da abstinência de álcool e benzodiazepínicos.

Outro método de desintoxicação é usar medicamentos de uma classe diferente para bloquear os sinais e sintomas de abstinência. Por exemplo, agonistas α_2 -adrenérgicos como o **clonidina** e a **lofexidina** podem bloquear a hiperatividade simpática e, até certo ponto, a hiperatividade gastrointestinal na abstinência de opióides. Os receptores α_2 inibem a estimulação de neurônios noradrenérgicos no encéfalo e de neurônios colinérgicos no intestino associados à abstinência de opióides, e os α_2 -agonistas bloqueiam parcialmente os sintomas de abstinência.

Uma variação um pouco radical da técnica de bloqueio dos sintomas usa anestesia geral para suprimir a abstinência de opióides. Essa técnica foi adaptada a um protocolo de **desintoxicação rápida** para o tratamento da adicção a opióides. Esse protocolo emprega a administração de anestesia geral por até 24 horas, durante as quais é administrado um antagonista do opióide como a **naltrexona**. O antagonista desloca efetivamente o opióide ligado de seu receptor, acelerando a eliminação do opióide do corpo. Normalmente esse tratamento induziria forte abstinência, mas esses sintomas são suprimidos pela anestesia. Essa conduta não é muito usada e não foi aprovada pelas sociedades profissionais de adicção. Não garante a recuperação a longo prazo, e os riscos da anestesia geral nessa população são significativos.

TÉCNICAS DE AUTO-AJUDA E AJUDA MÚTUA EM DOZE PASSOS

Como ilustra o caso do Sr. B, a desintoxicação do paciente não é suficiente para garantir a abstinência a longo prazo. O risco de recaída é alto, sendo necessário tratamento prolongado da adicção para preservar a sobriedade. Embora não sejam aceitáveis nem úteis para todos os pacientes, os programas em

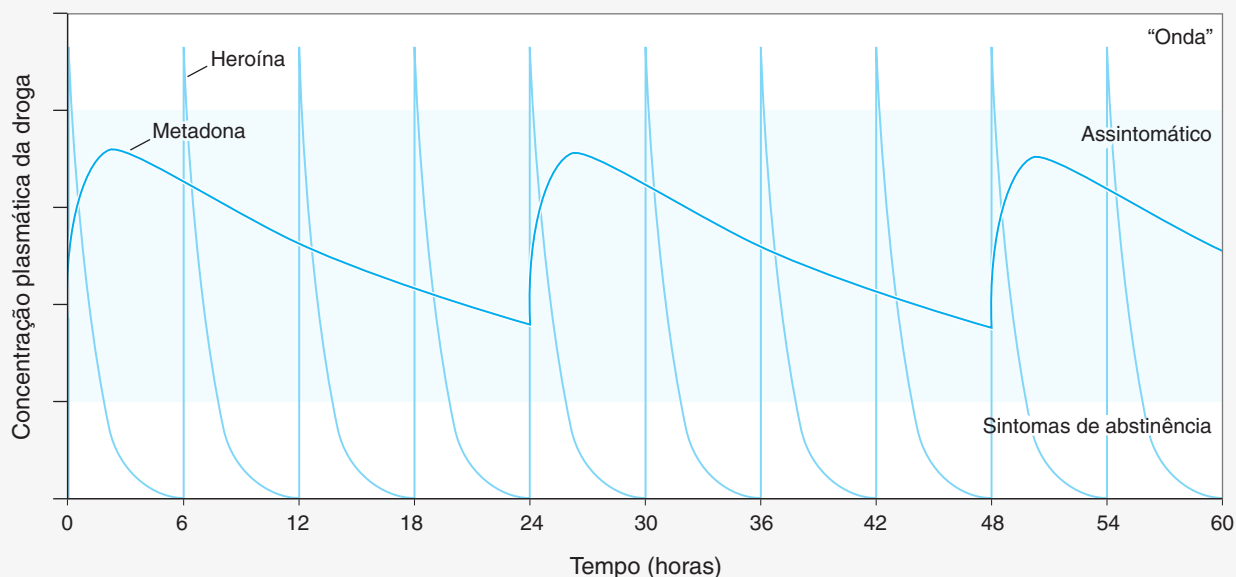


Fig. 17.10 Farmacocinética e farmacodinâmica de um opióide de ação rápida (heroína) em comparação com um opióide de ação lenta (metadona). A concentração plasmática de um opióide de ação rápida como a heroína aumenta rapidamente após administração intravenosa, provocando uma “onda”, mas também cai com rapidez, causando sintomas de abstinência. Por outro lado, a concentração plasmática de uma droga de ação lenta, com meia-vida longa, como a metadona, permanece na faixa assintomática por um período maior que 24 horas, de modo que o paciente não sente a “onda” nem os sintomas de abstinência. Além disso, devido à sua longa meia-vida plasmática, só é preciso administrar a metadona uma vez ao dia.

12 passos tiveram papel proeminente na recuperação bem-sucedida de milhões de indivíduos. Essas condutas copiam o modelo dos **Alcoólicos Anônimos (AA)**, que enfatiza 12 passos positivos específicos que propiciam a continuação da sobriedade (Boxe 17.2). O primeiro desses passos é o paciente admitir que a bebida é o problema e que a única forma de evitar uma recaída é manter a abstinência. O programa dos AA e relacionados, como os Narcóticos Anônimos (NA) e os Cocainômanos Anônimos (CA), oferece grupos de apoio comunitários e mentores. Essa ajuda alivia o sentimento de alienação e solidão frequentes em dependentes de drogas e álcool. A participação é livre e fácil. Grupos de auto-ajuda para a família, como Al-Anon para cônjuges e Al-teen para adolescentes, oferecem apoio importante para a recuperação. Todos os profissionais de saúde estão convidados e são bem-vindos à reunião aberta do AA de sua comunidade.

Outra orientação terapêutica relativa ao abuso de álcool, usada com frequência muito menor do que o programa do AA, enfatiza a moderação em vez da abstinência. A **moderação** concentra-se no estabelecimento de limites para ingestão de álcool e em medidas para garantir que o paciente respeite esses limites. Isso é feito ajudando o paciente a compreender o contexto de uso do álcool e a evitar situações, como beber sob estresse excessivo, que causam problemas. Embora haja grande controvérsia acerca de eficácia da conduta de moderação em indivíduos claramente dependentes de álcool, essa estratégia provou ser eficaz para controlar o uso de álcool em alguns “bebedores com problemas” — pacientes que costumam exagerar, mas ainda não são dependentes.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA

O reconhecimento de que a adicção é causada por alterações fundamentais nas vias de recompensa encefálicas indica que a farmacoterapia pode ter um papel importante no tratamento da adicção. Até hoje, foram empregadas várias estratégias farmacológicas.

A primeira dessas estratégias é a administração crônica de um agente que causa efeitos adversos desagradáveis quando a droga de abuso é usada. Por exemplo, o **dissulfiram** inibe a aldeído desidrogenase, uma enzima fundamental na via de metabolismo do álcool. Em um indivíduo que ingere etanol durante o uso de dissulfiram, a álcool desidrogenase oxida o etanol em acetaldeído, mas o dissulfiram impede o metabolismo do acetaldeído pela aldeído desidrogenase. Assim, esse metabólito tóxico acumula-se no sangue. O acetaldeído causa diversos sintomas desagradáveis, inclusive rubor facial, cefaléia, náusea, vômito, fraqueza, hipotensão ortostática e dificuldade respiratória. Esses sintomas podem durar de 30 minutos a algumas horas e são seguidos por exaustão e fadiga. O objetivo dos efeitos desagradáveis do consumo de álcool na presença de dissulfiram é impedir o consumo adicional de álcool. Infelizmente, a eficácia do dissulfiram é limitada pelo insucesso da adesão.

Uma segunda estratégia usada para tratar a adicção é bloquear os efeitos da droga. A **naltrexona** é um antagonista opióide que bloqueia competitivamente a ligação dos opióides aos seus receptores. Assim, um paciente que injeta um opióide, como a heroína, durante o uso de naltrexona não sentirá a “onda” que normalmente acompanha o uso da droga. Estudos mostraram que a naltrexona também atua como inibidor de opióide na via de recompensa encefálica. Assim, os efeitos de uma droga como o etanol, que libera opióides endógenos, resultando em desinibição (ou estimulação) da dopamina mesolímbica, compartilham uma via de recompensa comum final que inclui o receptor de opióide e a dopamina e, portanto, também são inibidos pela naltrexona. Por isso, a naltrexona foi usada para tratar a adicção ao álcool. Embora não sejam todos randomizados, os ensaios clínicos controlados por placebo mostraram eficácia da naltrexona em comparação com placebo; metanálises de vários estudos mostram um efeito geral positivo, sobretudo na diminuição da recaída no consumo pesado. A naltrexona geralmente não é administrada quando há traços de opióides exógenos no

BOXE 17.2 O Programa de 12 Passos

O sucesso relativo do programa dos Alcoólicos Anônimos (AA) parece atribuível ao fato de que um alcoólatra em recuperação (isto é, que não bebe mais) tem uma aptidão excepcional para “estender a mão” e ajudar um alcoólatra descontrolado.

Em sua forma mais simples, o programa AA age quando um alcoólatra recuperado conta sua própria história de alcoolismo, descreve a sobriedade que encontrou nos AA e convida o recém-chegado a se unir à irmandade informal.

A essência do programa de recuperação pessoal sugerido está contida em doze passos que descrevem a experiência dos primeiros membros da sociedade.

1. Admitimos que éramos impotentes perante o álcool – que tínhamos perdido o domínio sobre nossas vidas.
2. Viemos a acreditar que um poder superior a nós mesmos poderia devolver-nos à sanidade.
3. Decidimos entregar nossa vontade e nossa vida aos cuidados de Deus, *na forma em que O concebíamos*.
4. Fizemos minucioso e destemido inventário moral de nós mesmos.
5. Admitimos perante Deus, perante nós mesmos e perante outro ser humano, a natureza exata de nossas falhas.
6. Prontificamo-nos inteiramente a deixar que Deus removesse todos esses defeitos de caráter.
7. Humildemente rogamos a Ele que nos livrasse de nossas imperfeições.
8. Fizemos uma relação de todas as pessoas que tínhamos prejudicado e nos dispusemos a reparar os danos a elas causados.
9. Fizemos reparações diretas dos danos causados a tais pessoas, sempre que possível, salvo quando fazê-las significasse prejudicá-las ou a outrem.
10. Continuamos fazendo o inventário pessoal e, quando estávamos errados, nós o admitíamos prontamente.
11. Procuramos, através da prece e da meditação, melhorar nosso contato consciente com Deus, *na forma em que O concebíamos*, rogando apenas o conhecimento de Sua vontade em relação a nós e forças para realizar essa vontade.
12. Tendo experimentado um despertar espiritual, graças a esses passos, procuramos transmitir essa mensagem aos alcoólicos e praticar esses princípios em todas as nossas atividades.

Os recém-chegados não são instados a aceitar ou seguir completamente esses doze passos caso não desejem ou sejam incapazes de fazê-lo. Em vez disso, são instruídos a ter a mente aberta, a freqüentar as reuniões em que alcoólatras recuperados descrevem suas experiências pessoais para alcançar a sobriedade e a ler a literatura do AA que descreve e explica o programa.

Os membros do AA geralmente enfatizam aos recém-chegados que apenas o próprio indivíduo pode determinar se é, de fato, alcoólatra.

Ao mesmo tempo, são apresentadas todas as provas médicas disponíveis que indicam que o alcoolismo é uma doença progressiva, que não pode ser curado no sentido comum do termo, mas que pode ser interrompido através da abstinência total de qualquer forma de álcool. (Adaptado de “Os Doze Passos dos Alcoólicos Anônimos”).

necessidade irresistível de consumo nem os efeitos da abstinência, e há uma probabilidade relativamente alta de não-adesão. Portanto, a naltrexona só foi eficaz em indivíduos dependentes de opióides ou álcool com grande motivação para abandonar o uso. Uma preparação injetável de naltrexona de uso prolongado foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da dependência de álcool. Essa naltrexona de liberação prolongada é injetada por via intramuscular uma vez por mês, tendo sido demonstrada a redução do consumo pesado de álcool e o aumento da abstinência.

A técnica de bloqueio também pode ser eficaz no tratamento de outras adições a drogas. O antagonista do receptor de canabinóide CB1, **rimonabanto**, foi desenvolvido para bloquear os efeitos dos canabinóides exógenos e impedir a intoxicação dos usuários de maconha. Como os canabinóides endógenos parecem estar associados à dependência de nicotina e de álcool, o rimonabanto também está sendo estudado como possível tratamento nessas adições.

Uma terceira conduta farmacológica foi o uso de um agonista de ação lenta para manutenção da medicação. A **metadona**, como já foi exposto, é um agonista opióide de ação lenta. Como é usada por via oral, não provoca os aumentos acentuados dos níveis plasmáticos necessários para produzir uma “onda” como a que acompanha a injeção de heroína ou outros opióides. A metadona também tem uma longa meia-vida em comparação com a heroína ou a morfina. Assim, a administração de metadona uma vez ao dia produz níveis plasmáticos de opióides relativamente constantes e, portanto, alivia a “fissura” e impede a ocorrência de sinais e sintomas de abstinência (Fig. 17.10). Além disso, a metadona provoca tolerância cruzada com outros opióides, de modo que a heroína ou outro opióide produz menor efeito durante o uso de metadona.

Os métodos farmacológicos para o tratamento da adicção a opióides foram ainda mais aperfeiçoados usando-se um agonista parcial dos opióides como a **buprenorfina**. A buprenorfina, em função do seu efeito agonista, pode aliviar a “fissura” e os sintomas de abstinência. Por outro lado, como não é um agonista completo, a buprenorfina tem baixo risco de superdosagem e pode antagonizar os efeitos euforizantes de um agonista completo (como a heroína) caso o paciente “escorregue”. Além disso, os efeitos da abstinência de buprenorfina são leves em comparação com os agonistas de opióides completos. Assim, a buprenorfina tem ação farmacológica semelhante à de uma combinação de naltrexona e metadona. O acesso à buprenorfina foi limitado por legislação que exige que os profissionais que a prescrevem sejam treinados e certificados em seu uso e só permite aos médicos prescrever buprenorfina a trinta pacientes por vez. Para reduzir ainda mais o abuso, a buprenorfina costuma ser administrada na forma sublingual (**Suboxone®**), que também contém naloxona, um antagonista dos opiáceos. Em caso de abuso e administração parenteral de Suboxone®, a naloxona age como antagonista dos efeitos agonistas da buprenorfina; quando administrada por via sublingual, a naloxona é inativada e a buprenorfina age plenamente.

Uma quarta proposta é usar medicamentos para evitar a disforia e a disfunção encefálica (alostase) prolongadas, que são comuns em adictos abstinentes há pouco tempo. Por exemplo, uma das consequências do consumo prolongado de álcool é a hiperatividade do sistema glutamato, que persiste mesmo após cessar o consumo de álcool. Um medicamento como o **acamprosato**, que modula a hiperatividade do glutamato para restabelecer um estado mais próximo do normal, mostrou ser eficaz na prevenção da recaída no alcoolismo e foi aprovado para o tratamento da dependência de álcool.

sistema, porque o antagonismo entre a droga remanescente e a naltrexona pode levar ao surgimento ou à exacerbação dos sintomas de abstinência. Embora a naltrexona possa evitar efetivamente a “onda” associada ao abuso de opióides, não alivia a

O medicamento antiepiléptico **topiramato**, que inibe a classe AMPA/cainato de receptores do glutamato, reduziu significativamente a ingestão de álcool em um estudo duplo-cego controlado por placebo. Está sendo estudado em ensaios clínicos maiores, mas ainda não foi aprovado para o tratamento do alcoolismo.

A depressão do humor e a ansiedade são frequentes em pacientes abstinentes, e alguns clínicos tratam esses sintomas com ansiolíticos e antidepressivos. No entanto, uma metanálise recente do uso de antidepressivos em pacientes adictos constatou que esses medicamentos não são eficazes, exceto em caso de depressão maior concomitante. Na verdade, há alguns indícios de que o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em alcoólatras do Tipo B (início precoce, anti-sociais) pode agravar a situação e levar ao aumento do consumo de álcool em comparação com o uso de placebo.

Ao contrário dos vários tratamentos farmacológicos existentes para a adicção ao álcool e opióides, existem poucos tratamentos atuais para o abuso de cocaína e anfetamina, e nenhum deles foi aprovado formalmente pelo FDA. Vários ensaios tentaram usar antidepressivos, como o antidepressivo tricíclico **desipramina** ou o inibidor seletivo da recaptação de serotonina **fluoxetina**. A desipramina bloqueia a recaptação da monoamina (sobretudo de norepinefrina), enquanto a fluoxetina inibe a recaptação de serotonina. Ambas reduziram o desejo de consumir a droga, mas, infelizmente, nenhuma evitou o uso de cocaína. Há evidências recentes de que o dissulfiram, usado no tratamento da dependência de álcool, pode ter alguma eficácia no tratamento da dependência de cocaína. Além de sua inibição da aldeído desidrogenase, o dissulfiram também bloqueia a dopamina beta-hidroxilase e pode aumentar os níveis encefálicos de dopamina, talvez neutralizando os efeitos de depleção da dopamina no uso crônico de cocaína. Como a sensibilização à cocaína envolve o glutamato, também está sendo estudada a eficácia de antiepilépticos como o topiramato no tratamento da dependência de cocaína.

■ Conclusão e Perspectivas Futuras

Este capítulo discutiu as principais causas de dependência e adicção a drogas. A dependência de drogas é causada por uma adaptação homeostática à presença da droga. A dependência pode levar à adicção, que é definida como um padrão mal-adaptativo de uso da droga associado à “fissura” induzida pelo contexto, sobretudo em situações de estresse, que causa comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo. Embora cada droga tenha seu próprio mecanismo de ação molecular e celular, muitas drogas de abuso afetam a via de recompensa encefálica. Este capítulo também analisou os principais tratamentos da dependência e adicção, inclusive a prevenção e o tratamento farmacológico dos sintomas de abstinência, os tratamentos sociais a longo prazo da adicção e novos tratamentos farmacológicos que promovem a sobriedade a longo prazo.

Como as pesquisas sobre seus mecanismos continuam a defender a idéia de que a adicção é uma doença crônica, prolongada, semelhante à aterosclerose ou diabetes, novos tratamentos para a adicção ajudarão no controle da doença a longo prazo. As novas diretrizes da pesquisa sobre adicção são exemplificadas por duas tentativas muito diferentes de tratar o abuso de cocaína. Na primeira foram exploradas drogas que interagem com subtipos específicos de receptor da dopamina, investigando as hipóteses de que um agonista D1-específico ou um antagonista D4-específico poderia suprimir a “fissura”, e um antagonista D2-específico poderia evitar os efeitos euforizantes da cocaína. Essas hipóteses surgiram com base em experiências em camundongos, em que o uso de um agonista D1 suprimiu o comportamento de busca de cocaína.

Na segunda, foi investigada uma nova vacina. Os pesquisadores injetaram em ratos um análogo da cocaína conjugado a uma proteína, e os ratos produziram anticorpos contra a cocaína. Mais tarde, após a injeção de cocaína, os níveis encefálicos da droga foram menores nos ratos imunizados do que nos outros não-imunizados. Com base nesses promissores estudos em animais, os pesquisadores iniciaram ensaios clínicos em grande escala de uma vacina contra cocaína, segundo a teoria de que a cocaína será menos euforizante em pessoas vacinadas expostas à droga. Estão sendo feitos ensaios de uma vacina análoga contra a nicotina. Caso seja bem-sucedida, essa conduta pode ser ampliada para outras drogas de abuso.

■ Leituras Sugeridas

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Camí J, Farré M. Mechanisms of disease: drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975–986. (*Informações atuais dos mecanismos neurais que resultam em adicção.*)
- Hyman S. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron* 1996; 17:901–904. (*Revisão de como os psicoestimulantes interagem com as vias de recompensa do cérebro e de como as adaptações neuronais acabam levando à adicção.*)
- Hyman S. Why does the brain prefer opium to broccoli? *Harv Rev Psychiatry* 1994;2:43–46. (*Excelente artigo introdutório que explica os fundamentos da adicção e da dependência, abordando tanto as vias de recompensa do cérebro como as adaptações feitas pelas células em resposta ao abuso crônico de uma substância.*)
- Institute of Medicine. Improving the quality of health care for mental and substance-use conditions: quality chasm series. Washington, DC: American Academy Press; 2006. (*Estudo crucial sobre como pode ser alcançada qualidade nos casos de abuso de substância e no tratamento da saúde mental. Boa revisão da pesquisa terapêutica, com importantes implicações para a instituição de protocolos.*)
- Nestler E. Under siege, the brain on opiates. *Neuron* 1996;17:897–900. (*Explica como os opióides provocam adicção, focalizando a dependência psicológica em vez de a mais bem estudada dependência física. Também explica as alterações celulares na via do AMPc em resposta aos opióides.*)
- Nestler E, Aghajanian G. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997;278:58–63. (*Descreve a adicção em termos moleculares e celulares, dando ênfase especial às alterações na via do AMPc e ao exoesqueleto.*)
- O'Brien CP. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 1997;278:66–70. (*Revisão dos principais tratamentos a longo prazo da adicção, inclusive a administração de antagonistas, agonistas e agonistas parciais.*)
- Sofuoglu M, Kosten TR. Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006;11:91–98. (*Revisão da pesquisa existente sobre adicção em cocaína e potenciais estratégias terapêuticas novas, inclusive pesquisa de uma possível vacina.*)
- www.aa.org. (*Apresenta excelentes informações sobre os Alcoólicos Anônimos.*)
- www.niaaa.nih.gov. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (*Correlação entre epidemiologia e informações clínicas, assim como resumos de pesquisas sobre prevenção, tratamento e política de saúde em relação ao etanol.*)
- www.nida.nih.gov. National Institute on Drug Abuse. (*Fornecer informações detalhadas sobre as substâncias psicoativas usadas de forma abusiva, assim como material de pesquisa para profissionais de saúde e para as comunidades.*)
- www.samhsa.gov. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (*Contém numerosos dados sobre a prevenção e o tratamento e diagnósticos concomitantes; também fornece listas de práticas terapêuticas baseadas em evidências.*)

Resumo Farmacológico

Capítulo 17 Farmacologia da Dependência e Adicção a Drogas

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDOR DO METABOLISMO DO ÁLCOOL <i>Mecanismo — O etanol é oxidado pela álcool desidrogenase em acetaldéido, e o acetaldéido é metabolizado pela aldeído desidrogenase. O dissulfiram inibe a aldeído desidrogenase e, portanto, impede o metabolismo do acetaldéido. O acúmulo sérico de acetaldéido causa vários sintomas desagradáveis.</i>				
Dissulfiram	Alcoolismo	Hepatite, neuropatia periférica, neurite óptica, transtorno psicótico Gosto residual metálico ou semelhante a alho, dermatite	Uso concomitante de paraldeído, metronidazol, etanol ou produtos contendo etanol Oclusão coronariana, doença miocárdica grave Psicoses	O acúmulo de acetaldéido causa rubor facial, cefaléia, náusea, vômito, fraqueza, hipotensão ortostática e dificuldade respiratória; esses sintomas duram de 30 minutos a algumas horas A eficácia do dissulfiram é limitada por insucesso na adesão Co-administração com isoniazida pode resultar em efeitos adversos no SNC O dissulfiram aumenta os efeitos anticoagulantes da varfarina
ANTAGONISTAS OPIÓIDES <i>Mecanismo — Bloqueiam competitivamente a ligação dos opióides ao receptor de μ-opióide</i>				
Naloxona	Superdosagem de opióide Reversão rápida da atividade dos opióides	Arritmia cardíaca, labilidade da pressão arterial, hepatotoxicidade, edema pulmonar, abstinência de opióide	Hipersensibilidade à naloxona	Interage com analgésicos opióides Meia-vida curta
Naltrexona	Dependência de opióide Dependência de álcool	Hepatotoxicidade Dor abdominal, constipação, náusea, cefaléia, ansiedade	Hepatite aguda ou insuficiência hepática Analgésicos opióides concomitantes	A naltrexona impede a “onda” associada ao abuso de opióides, mas não alivia “fissuras” ou efeitos de abstinência Alta probabilidade de não-adesão à naltrexona; eficaz apenas em indivíduos motivados Uma formulação injetável de naltrexona de liberação prolongada foi aprovada para reduzir o consumo pesado de álcool e aumentar o período de abstinência de álcool
AGONISTAS OPIÓIDES DE AÇÃO PROLONGADA <i>Mecanismo — Um agonista de opióide sintético que se liga ao receptor μ-opióide e o ativa</i>				
Metadona	Desintoxicação de opióides Dor intensa	Parada cardíaca, choque, parada respiratória, depressão Constipação, náusea, astenia, tonteira, sonolência	Hipersensibilidade à metadona	Suprime sintomas de abstinência em indivíduos dependentes de opióides em razão da absorção lenta e da meia-vida longa Produce níveis plasmáticos de opióide que permanecem bastante constantes ao longo do tempo e assim alivia a “fissura” e evita sintomas de abstinência Provoca tolerância cruzada com outros opióides A co-administração com fenitoína pode reduzir a concentração sérica de metadona, resultando em sintomas de abstinência de metadona
AGONISTAS PARCIAIS DE OPIÓIDES <i>Mecanismo — Agonista parcial do receptor de μ-opióide e antagonista do receptor de κ-opióide</i>				
Buprenorfina	Dependência de opióide Dor moderada a intensa	Bradíarritmia, taquiarritmia, hipertensão, hipotensão, cianose, dispnéia, depressão respiratória Sedação, sonolência, vertigem, tonteira, náusea	Hipersensibilidade à buprenorfina	Alivia a “fissura” por opióides e os sintomas de abstinência; tem baixo risco de superdosagem Os efeitos da abstinência de buprenorfina são leves em comparação com os agonistas de opióides plenos A buprenorfina costuma ser administrada na forma sublingual, Suboxone®, que também contém naloxona. Em caso de abuso e administração parenteral, a naloxona age como antagonista dos efeitos da buprenorfina; quando administrada por via sublingual, a naloxona é inativada e a buprenorfina age plenamente.

(Continua)

Resumo Farmacológico

Capítulo 17 Farmacologia da Dependência e Adicção a Drogas (Continuação)

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGONISTAS GABA-ÉRGICOS <i>Mecanismo — Análogo da homotaurina, um agonista GABAérgico. Estimula a neurotransmissão GABAérgica inibitória no encéfalo e antagoniza os efeitos do glutamato; ativo nos receptores GABA-B pós-sinápticos mas não nos receptores GABA-A in vitro.</i>				
Acamprosato	Manutenção da abstinência no alcoolismo	Cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, trombose arterial e venosa, depressão, ansiedade, tentativa de suicídio, insuficiência renal aguda Dispepsia, sonolência, confusão, amnésia, dor nas costas	Insuficiência renal grave	Modula a hiperatividade do glutamato para restabelecer um estado mais normal para o tratamento da dependência de álcool Diminui o consumo espontâneo de álcool em estudos com animais O acamprosato tem pequeno ou nenhum potencial de abuso e não induz dependência
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS <i>Mecanismo — Inibem a recaptação de 5HT e NE na fenda sináptica</i>				
Desipramina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			
INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA <i>Mecanismo — Inibe seletivamente a recaptação de 5HT na fenda sináptica</i>				
Fluoxetina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			