



Fundação

**CECIERJ**

Consórcio **cederj**

Centro de Educação Superior a Distância do Estado do Rio de Janeiro

## **Instrumentação em Farmacodependência**

**Volume Único**

Frank Tenório



**GOVERNO DO  
Rio de Janeiro**

**SECRETARIA DE CIÊNCIA,  
TECNOLOGIA E INOVAÇÃO**

**UNIVERSIDADE  
ABERTA DO BRASIL**

**MINISTÉRIO DA  
EDUCAÇÃO**



Apoio:



Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo  
à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

# Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Rua da Ajuda, 5 – Centro – Rio de Janeiro, RJ – CEP 20040-000

Tel.: (21) 2333-1112 Fax: (21) 2333-1116

## Presidente

Carlos Eduardo Bielschowsky

## Vice-presidente

Masako Oya Masuda

## Coordenação do Curso de Biologia

UENF - Marílvia Dansa de Alencar Petretski

UERJ - Celly Cristina Alves do Nascimento Saba

UFRJ - Benedita Aglai Oliveira da Silva

## Material Didático

### Elaboração de Conteúdo

Frank Tenório

### Direção de Material Didático

Cristine Costa Barreto

### Biblioteca

Raquel Cristina da Silva Tiellet

Simone da Cruz Correa de Souza

Vera Vani Alves de Pinho

### Coordenação de Produção

Fábio Rapello Alencar

### Assistente de Produção

Bianca Giacomelli

### Revisão Linguística e Tipográfica

Carolina Godoy

José Meyohas

Licia Matos

Maria Elisa da Silveira

Mariana Caser

Paulo César Alves

Rosane Lira

Yana Gonzaga

### Ilustração

Renan Alves

### Capa

Renan Alves

### Programação Visual

Alexandre d'Oliveira

Bianca Giacomelli

Camille Moraes

Cristina Portella

Larissa Averbug

Maria Fernanda de Novaes

Mario Lima

Núbia Roma

### Produção Gráfica

Ulisses Schnaider

Copyright © 2016, Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada, por qualquer meio eletrônico, mecânico, por fotocópia e outros, sem a prévia autorização, por escrito, da Fundação.

T294i

Tenório, Frank.

Instrumentação em Farmacodependência. V. único. / Frank Tenório. Rio de Janeiro : Fundação Cecierj, 2016.

298p.; 19 x 26,5 cm.

ISBN: 978-85-458-0072-9

1. Farmacologia. 2. Farmacodependência. 3. Drogas Psicoestimulantes. I. Título.

CDD: 615.1

Referências Bibliográficas e catalogação na fonte, de acordo com as normas da ABNT.  
Texto revisado segundo o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

# Governo do Estado do Rio de Janeiro

## Governador

Luiz Fernando de Souza Pezão

## Secretário de Estado de Ciência, Tecnologia e Inovação

Gustavo Tutuca

## Instituições Consorciadas

### CEFET/RJ - Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca

Diretor-geral: Carlos Henrique Figueiredo Alves

### FAETEC - Fundação de Apoio à Escola Técnica

Presidente: Alexandre Sérgio Alves Vieira

### IFF - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense

Reitor: Luiz Augusto Caldas Pereira

### UENF - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro

Reitor: Luis César Passoni

### UERJ - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Reitor: Ruy Garcia Marques

### UFF - Universidade Federal Fluminense

Reitor: Sidney Luiz de Matos Mello

### UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Reitor: Roberto Leher

### UFRRJ - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Reitora: Ana Maria Dantas Soares

### UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Reitor: Luiz Pedro San Gil Jutuca



# Sumário

<b>Prefácio .....</b>	<b>7</b>
<b>Aula 1 • O que é farmacologia e o que o organismo faz com as drogas? .....</b>	<b>9</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 2 • Farmacodinâmica.....</b>	<b>39</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 3 • Farmacodependência e classificação das drogas de abuso.....</b>	<b>67</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 4 • Uso abusivo de drogas terapêuticas: ansiolíticos/hipnóticos e anticonvulsivantes.....</b>	<b>91</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 5 • Uso abusivo de drogas terapêuticas: analgésicos opioides .....</b>	<b>113</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 6 • Drogas psicoestimulantes: cocaína.....</b>	<b>133</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 7 • Drogas psicoestimulantes: Anfetaminas e seus derivados, com especial atenção ao ecstasy (MDMA).....</b>	<b>157</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 8 • Drogas psicoestimulantes: nicotina e cafeína.....</b>	<b>173</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 9 • Drogas psicodpressoras: álcool e inalantes .....</b>	<b>209</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 10 • Alucinógenos: maconha .....</b>	<b>241</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 11 • Alucinógenos: LSD, mescalina e anticolinérgicos .....</b>	<b>265</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Aula 12 • Abordagens farmacológicas para o tratamento de dependência às drogas .....</b>	<b>279</b>
<i>Frank Tenório</i>	
<b>Referências .....</b>	<b>289</b>



# Prefácio

Neste material, os estudantes terão a oportunidade de estudar os principais conceitos de Farmacologia, imprescindíveis ao conhecimento da Farmacodependência, um tema de grande relevância na atualidade.

A disciplina Instrumentação em Farmacodependência e seu caderno didático são produtos da dedicação de um biólogo, Frank Tenório, que conheci há 25 anos, e que, ao longo de todo esse tempo, se apaixonou tanto pela Farmacologia quanto pela arte de ensinar. Sou testemunha de toda dedicação e profissionalismo empregados pelo Frank durante a produção desta obra e quando da oferta da disciplina.

Entretanto, infelizmente, a vida nos prega peças, e ele nos deixou antes do que poderíamos imaginar. Meu amigo Frank faleceu em setembro de 2016, vítima de um linfoma de evolução extremamente rápida.

Leitores, tenham a certeza de que estão diante do fruto da dedicação de um professor preocupado com o aprendizado dos estudantes e, por isso, de um material de qualidade.

Aproveitem! Que o aprendizado adquirido some-se ao conjunto de competências necessárias à formação de um professor!

Rio de Janeiro, 18 de outubro de 2016

*Penha Cristina Barradas Daltro-Santos*

**Professora Associada**

**Departamento de Farmacologia e Psicobiologia/UERJ**



# Aula 1

O que é farmacologia e o que o organismo faz com as drogas?

## **Metas**

Conceituar farmacologia e apresentar as formas como as drogas movimentam-se no organismo, desde a sua administração até a eliminação.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. conceituar farmacologia e fármaco, apontando suas importâncias;
2. demonstrar a importância do estudo da farmacocinética no campo da saúde;
3. relacionar as características dos fármacos com a sua translocação dentro do organismo humano;
4. definir parâmetros farmacocinéticos como: meia-vida, biodisponibilidade, volume de distribuição e depuração;
5. conceituar administração, absorção, metabolismo e eliminação.

## **Pré-requisitos**

Nesta aula, você precisará de conhecimentos sobre biologia celular, tais quais membranas biológicas e transporte de membrana, além de conceitos de fisiologia e anatomia humanas, como fisiologia renal e digestiva e sistema porta-hepático.

## Introdução

A farmacologia (do grego *phármakon* – fármaco; *lógos* – estudo) pode ser definida como o estudo das interações dos fármacos (ou drogas; do holandês *droog* – seco) sobre o funcionamento dos seres vivos. Tal interação dá-se através de processos químicos, especialmente pela ligação em moléculas reguladoras com a ativação ou inibição de processos corporais normais.



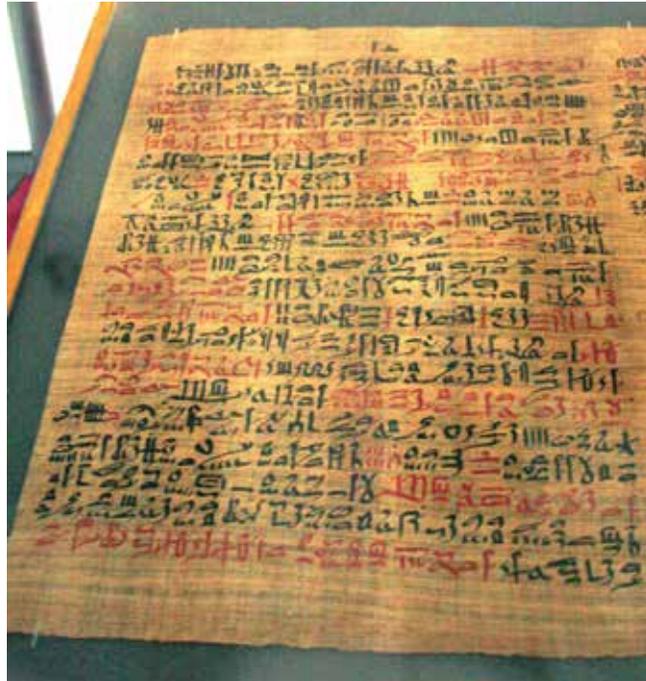
Fármaco (droga) – Qualquer substância que suscita uma mudança na função biológica, através de suas ações químicas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu droga como qualquer substância ou produto utilizado com intenção de modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, visando o benefício do receptor. O termo *drogas* também será utilizado para referir-se às substâncias de dependência e abuso. Por serem sinônimos e por esta disciplina centrar-se, em sua maioria, em substâncias utilizadas abusivamente, utilizaremos, preferencialmente, o termo *droga* no lugar de *fármaco*.

---

A farmacologia iniciou-se como ciência em meados do século XIX, no entanto, desde os primórdios da história da humanidade, existe uma ligação entre religião e uso de drogas. Aqueles que se tornavam hábeis na utilização de medicamentos para tratar doenças passavam a ser os mediadores entre este mundo e o espiritual, especialmente os sacerdotes, os xamãs, os santos, as bruxas e os adivinhos. Muito do poder desses indivíduos em suas comunidades derivava das curas que conseguiam efetuar com drogas.

Os chineses antigos escreveram amplamente sobre assuntos médicos. O *Pen Tsao* foi escrito cerca de 2700 a.C. e continha a classificação de diferentes plantas a serem utilizadas com fins medicinais. O *Papiro Ebers* (1550 a.C.), do antigo Egito, contém cerca de 800 prescrições de substâncias curativas, assim como veículos para suspender ou dissolver a droga ativa e a sua forma da utilização. As culturas indígenas das Américas do

Sul e Central, apesar de totalmente isoladas do Velho Mundo, desenvolveram o conhecimento e a utilização dos medicamentos de uma forma praticamente paralela àquela das civilizações mais antigas. O uso dos medicamentos era parte indissolúvel dos rituais, da religião, da história e da sabedoria dos índios da América do Sul.



Photohound

**Figura 1.1:** O *Papiro Ebers* é um dos mais antigos tratados de medicina. Tais papiros, na escrita hierática (usando hieróglifos), registram diversas “fórmulas mágicas” para cura de doenças, assim como descrevem doenças e partes do corpo humano, como o sistema cardiovascular.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PEbers\\_c41-bc.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:PEbers_c41-bc.jpg)

Tais práticas e usos, hoje em dia, de certa forma, ainda existem. As drogas, porém, sofreram modificações severas ao longo do tempo por diversos motivos e um deles foi a descoberta da toxicidade de diversas substâncias para o corpo humano, questão que estudaremos com mais cuidado.

## **A farmacologia hoje**

A maioria das substâncias utilizadas pelas antigas civilizações era inútil ou até mesmo prejudicial. Nos 2.500 anos que precederam a era moderna, houve tentativas de introduzir métodos racionais na Medicina, porém nenhum deles foi bem-sucedido. Isso se deveu ao predomínio de

sistemas de crença que procuravam explicar toda a biologia e as doenças sem recorrer à experimentação e à observação.

Por volta do século XVII, no entanto, a observação e a experimentação começaram a substituir a teorização em Medicina. No final do século XVIII e princípio do século XIX, François Margendie e, posteriormente, seu aluno, Claude Bernard, começaram a desenvolver métodos de fisiologia e farmacologia experimentais em animais.

Assim, os avanços na Química e o desenvolvimento da Fisiologia nos séculos XVIII, XIX e no princípio do XX, proporcionaram a base necessária para compreender os mecanismos de atuação das drogas no nível dos tecidos e órgãos.

Há cerca de 50 anos, testemunhou-se uma notável expansão nos esforços de pesquisa em todas as áreas da Biologia, levando ao surgimento de novas informações sobre a ação das drogas e o substrato biológico desta ação, o receptor.

As últimas três décadas testemunharam um crescimento ainda maior nas informações e conhecimento sobre a base molecular da ação das drogas. Hoje já se tem o conhecimento dos mecanismos moleculares de ação de muitas drogas, com a caracterização e clonagem de diversos receptores.



## **Você se lembra dos receptores de membrana?**

Receptores são proteínas que permitem a interação de determinadas substâncias com os mecanismos do metabolismo celular. Podem estar presentes na membrana plasmática, na membrana das organelas ou no citosol celular, podendo interagir com moléculas sinalizadoras endógenas, como hormônios e neurotransmissores, ou exógenas, como drogas e toxinas.

---

## Atividade 1

### Atende aos objetivos 1 e 2

O xamanismo é uma religião cujas práticas envolvem, muitas vezes, o uso de ervas como matérias-primas para chás e infusões. O xamã é um sacerdote que aplica e utiliza tais preparações para entrar em contato com os entes espirituais.



**Figura 1.2**

Fonte: <http://www.flickr.com/photos/billdamon/7301904150/> - bdamon

- a) Sabe-se que as ervas possuem, em suas células, substâncias químicas. Tais substâncias, sendo usadas da forma descrita pelos xamãs, podem ser consideradas fármacos?
- b) Muitos céticos questionam a raiz espiritual dos rituais xamânicos devido ao uso das ervas, cujas substâncias são consideradas alucinógenas. Como tais substâncias atuam no organismo, sendo capazes de provocar alucinações?

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

- a) Nem sempre. Algumas vezes essas substâncias podem ser tóxicas e, outras, não ter qualquer função, porém curarem por poder de autossugestão, o que chamamos de efeito placebo.

b) Essas substâncias atuarão em regiões encefálicas responsáveis pela percepção sensorial algumas vezes exacerbando-as, e, por isso, causando alucinações. Esse assunto será melhor abordado na aula que tratará de drogas alucinógenas.

---



---

## Do conhecimento da função ao da utilização

O estudo do efeito das drogas sobre as funções psicológicas com ênfase nas alterações de humor, de emoções e da habilidade psicomotora, sobretudo em seres humanos, é realizado pelo ramo da ciência chamado Psicofarmacologia, termo que se refere ao estudo de drogas que induzem alterações no humor, pensamento e comportamento.

A Psicofarmacologia é de origem recente, não tendo sequer completado meio século de existência. Não obstante, o progresso em termos de conhecimento sobre os efeitos farmacológicos, bioquímicos e moleculares dos **psicotrópicos** tem sido intenso.

A utilização dessas drogas pode ter fins:

- recreacionais, envolvendo a alteração proposital da consciência;
- científicos, quando envolvem pesquisas que visam o melhor entendimento do funcionamento da mente;
- terapêuticos, para o tratamento de transtornos da mente, como ansiedade e depressão.

Como dito anteriormente, incluem-se na Psicofarmacologia não só as drogas empregadas como medicação em transtornos psiquiátricos, como também aquelas de uso recreativo. Estas podem ser socialmente aceitas, sendo chamadas de *drogas lícitas* (como nicotina, cafeína ou o álcool etílico, na sociedade ocidental), ou proibidas, as *drogas ilícitas* (como cocaína, *ecstasy*, maconha ou heroína).

As drogas lícitas são aquelas cujas produção e comercialização são legalizadas, tais como as bebidas alcoólicas e cigarros sem que isso implique controle governamental ou prejuízos à saúde mental, física e social. Tais consequências estão associadas a fatores como quantidade, qualidade e frequência de uso. As drogas ilícitas são as ditas proibidas por lei. No entanto, essa proibição pode variar de acordo com diferentes países, re-

### Psicotrópico

Substância que age, sobretudo, no sistema nervoso central, provocando alterações na percepção sensorial, no humor, no comportamento e na consciência.

ligiões e até mesmo épocas (como a Lei Seca durante o período de 1920 a 1933, nos Estados Unidos da América).



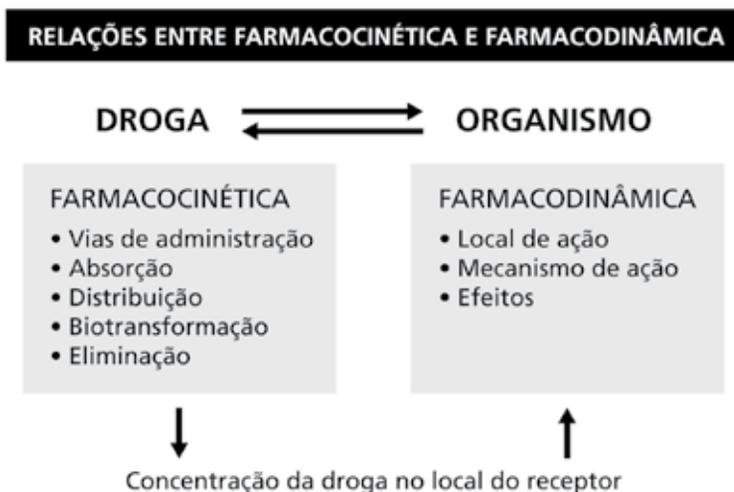
**Figura 1.3:** Agentes destruindo barris de álcool em virtude da Lei Seca, nos EUA (1920-1933).

Fonte: [https://en.wikipedia.org/wiki/Bureau\\_of\\_Prohibition#/media/File:Prohibition\\_agents\\_destroying\\_barrels\\_of\\_alcohol\\_\(United\\_States,\\_prohibition\\_era\).jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Bureau_of_Prohibition#/media/File:Prohibition_agents_destroying_barrels_of_alcohol_(United_States,_prohibition_era).jpg)

Ao longo desta disciplina, você vai conhecer a área da Psicofarmacologia no que diz respeito às drogas utilizadas de forma abusiva e, potencialmente, causadoras de dependência. A dependência pode ser definida como

um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam que o indivíduo perdeu o controle do uso da droga e continua a usar a substância apesar das consequências adversas deste uso (DSM-IV, 1994).

Para um melhor entendimento deste tópico, torna-se necessário o conhecimento de princípios básicos de Farmacologia, como a *farmacocinética* e a *farmacodinâmica*.



**Figura 1.4:** A farmacocinética tem relação com o que ocorre com a droga a partir de sua administração até a chegada ao local onde se ligará ao receptor, ou seja, refere-se ao que o corpo faz com a droga. A partir desse ponto, entra em jogo a farmacodinâmica, que estuda como a droga atuará dentro do organismo a partir de seu local de ação, desencadeando um mecanismo de ação e gerando efeitos sobre o organismo, ou seja, verificando o que a droga faz com o corpo.

## O que é farmacocinética?

Quando ingerimos um comprimido, tomamos uma injeção ou pingamos um remédio no nariz, o que acontece até que sintamos o seu efeito?

O efeito das drogas depende de sua concentração no local de ação e fatores que determinam essa concentração *in vivo* são de grande importância. A farmacocinética estuda como o organismo processa a droga, compreendendo seu movimento (cinética) dentro do corpo. Esse movimento envolverá desde o momento em que a droga é administrada até a sua eliminação do corpo. Esse processo se dará através das etapas que veremos a seguir.

## Absorção e distribuição das drogas

A absorção de determinada(s) substância(s) refere-se à taxa na qual uma droga deixa o seu local de administração e atinge a circulação sanguínea. Todavia, o que realmente interessa é a biodisponibilidade da droga, ou seja, a quantidade desta que atinge seu local de ação.

Para que a droga tenha efeito, é necessário que ela atinja concentrações suficientes em seu local de ação; para isso, elas deverão ser capazes de

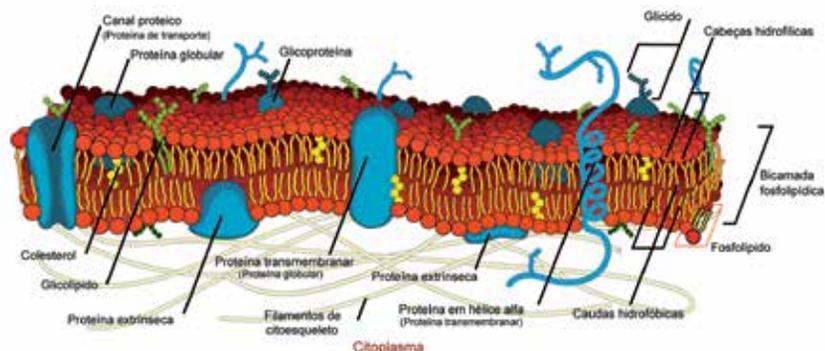
ultrapassar uma *barreira comum*, que é a membrana celular. A passagem de drogas através da membrana celular, como você deve conhecer de disciplinas anteriores, pode se dar por meio de: filtração, transporte ativo, transporte facilitado ou difusão.

A seguir, vamos compreender como se dão esses diferentes *caminhares* das drogas pelo organismo.



## Como passar pela membrana?

A membrana plasmática é uma estrutura dinâmica que define a célula, composta por uma camada dupla de fosfolipídeos, na qual se inserem proteínas intrínsecas e extrínsecas. Essas proteínas, que incluem receptores, canais iônicos e transportadores de moléculas, determinam as características funcionais da célula, em especial quando falamos da sua permeabilidade.



**Figura 1.5:** Fluido extracelular.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell\\_membrane\\_detailed\\_diagram\\_pt.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_membrane_detailed_diagram_pt.svg)

Substâncias com alto peso molecular não conseguem ultrapassar essa barreira membranosa sem passar por tais proteínas. Esse transporte do meio extracelular para o citoplasma pode se dar de algumas formas, dentre elas:

- filtração – processo passivo (não há gasto de energia), o qual ocorre através de poros intra ou intercelulares;
- transporte facilitado – também envolve proteínas especializadas para promover o transporte sem haver, porém, gasto de energia;

- difusão – outro processo passivo, decorrente do movimento das moléculas determinado pela diferença de concentração entre compartimentos separados por membranas celulares. Para que ocorra, a molécula deve ser lipossolúvel, ou seja, deve dissolver-se nos lipídeos que compõem a maior parte da membrana celular. É o mecanismo utilizado pela maioria das drogas que atuam no sistema nervoso central;
- transporte ativo – envolvem proteínas especializadas na membrana das células e gasto de energia.

## Translocação das moléculas da droga

A droga move-se pelo organismo por fluxo de massa, quando na corrente sanguínea, ou por difusão, quando nos demais tecidos. A natureza química do fármaco não interfere no seu fluxo de massa, no entanto, as características de difusão vão depender muito das propriedades da droga.

Os dois fatores que mais influenciarão essa difusão são:

- o tamanho molecular;
- a lipossolubilidade da molécula.

Moléculas grandes difundem-se mais lentamente do que as pequenas; a variação na velocidade de difusão devido ao peso molecular, no entanto, é pouco significativa. Muitas drogas têm peso molecular na faixa de 200-1000 **kD**, e as variações na velocidade de difusão aquosa exercem apenas um pequeno efeito no comportamento farmacocinético global.

De uma forma geral, podemos considerar o organismo como uma série de compartimentos interligados, como os sistemas sanguíneo, digestório, muscular. O movimento entre diferentes compartimentos, que geralmente envolve a passagem por barreiras não aquosas (membranas celulares, por exemplo), é que determinará onde e por quanto tempo uma droga estará presente no organismo após sua administração. Dessa forma, a lipossolubilidade será o fator mais efetivo na determinação da taxa de difusão passiva das drogas através das membranas. Essa lipossolubilidade dependerá do grau de ionização da molécula.

Um fator complicador importante em relação à permeabilidade da membrana (*difusão direta através dos lipídeos*) é o fato de que muitas drogas são ácidos ou bases fracas, cujas moléculas encontram-se tanto

**kD**

kiloDaltons = unidade de medida para peso molecular.

na forma não ionizada (sem carga ou apolar) como ionizada (com carga ou polar); a proporção ionizada/não ionizada irá variar com o pH, ou seja, drogas ácidas apresentar-se-ão em proporções mais ionizadas em pH básico do que em pH ácido.

## Partição

Em Química, representa fenômenos de distribuição de um soluto entre duas fases líquidas que não se misturam.

Com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar pode difundir-se através de membranas lipídicas. Isso acarreta a **partição** pelo pH: os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente alto e as bases fracas fazem o oposto.

Outra maneira de as drogas adentrarem as células é via *difusão através das aquaporinas*, que são proteínas da membrana plasmática que formam poros. Ela é importante na transferência de gases, como o dióxido de carbono. Porém, os poros apresentam diâmetro reduzido, não permitindo a passagem da maioria das moléculas de drogas.

Já o processo de *pinocitose* só envolve o transporte de macromoléculas, mas não o de moléculas pequenas (exemplo: transporte de insulina, um hormônio de origem proteica, de alto peso molecular, através da barreira hematoencefálica).

Muitas membranas celulares apresentam mecanismos especializados de transporte que regulam a entrada e a saída de moléculas. Esses sistemas envolvem proteínas transportadoras e podem ocorrer passivamente (difusão facilitada) ou através de sistemas acoplados a gradientes eletroquímicos de  $\text{Na}^+$ . Neste caso, o transporte ocorre contra um gradiente eletroquímico, gastando energia, sendo chamado de *transporte ativo*.

Os transportadores estão amplamente distribuídos nas membranas celulares e muitas drogas afetam suas funções. Exemplo: as terminações de neurônios possuem mecanismos de transporte para acumular certos neurotransmissores; no entanto, há muitas drogas que inibem esse mecanismo de transporte, impedindo conseqüentemente tal acúmulo. Entretanto, existem apenas alguns locais em que o transporte de drogas mediado por transportadores é fisiologicamente importante. Os principais são: a barreira hematoencefálica, o trato gastrointestinal, o túbulo renal, o trato biliar e a placenta.

Além dos processos descritos até agora, dois outros fatores podem influenciar a distribuição e a eliminação de drogas:

- ligação da droga às proteínas do plasma sanguíneo – esta ligação dependerá da concentração da droga livre, da sua afinidade pelo sítio de ligação e da concentração de proteínas. A albumina plasmática é a principal proteína plasmática de ligação das drogas, ligando-se

principalmente às drogas ácidas; já a b-globulina e a glicoproteína ácida são importantes ligantes de drogas básicas. A extensa ligação proteica retarda a eliminação da droga e a competição entre drogas pela ligação a uma mesma proteína pode levar a interações medicamentosas, ou seja, ao aumento ou diminuição da biodisponibilidade de uma em relação à outra.

- Partição no tecido adiposo – a gordura representa um grande compartimento apolar. Algumas drogas podem acumular-se no tecido adiposo, principalmente as altamente lipossolúveis. Como o tecido adiposo possui baixo suprimento sanguíneo, as drogas nele acumuladas podem continuar a ser liberadas lentamente, durante um longo período após sua utilização, principalmente quando administradas cronicamente.

A fim de tornar cada vez mais previsíveis os efeitos das drogas, os farmacologistas tentam quantificar todas as fases da interação droga-organismo. Apesar da dificuldade inerente ao problema, pois, talvez, a variação biológica jamais possa ser totalmente enquadrada nos métodos matemáticos atuais, alguns resultados interessantes têm sido obtidos.

Especialmente nos últimos anos, essa espécie de farmacometria tem focado nos processos de administração, absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas.

## =====**Atividade 2**=====

### **Atende ao objetivo 3**

Que fatores interferem na translocação das moléculas da droga? Por quê?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

- Tamanho molecular – moléculas pequenas difundem-se mais rapidamente do que as grandes, a variação com o peso molecular, no entanto é pouco significativa.
  - Lipossolubilidade – a passagem pelas membranas biológicas é mais fácil quanto mais lipossolúvel for a molécula; moléculas polares não são lipossolúveis e, dessa forma, o grau de ionização da molécula terá papel importante na translocação da mesma.
  - pH – o meio terá grande importância no que diz respeito ao grau de ionização da molécula; drogas básicas estarão mais ionizadas e, portanto, menos lipossolúveis em pH baixo (ácido).
- 
- 
- 

### **Administração**

Na cinética da droga, a absorção é uma fase importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa. As principais vias de administração são:

- oral;
- sublingual;
- retal;
- percutânea;
- inalatória;
- subcutânea;
- intramuscular;
- intratecal;
- intravenosa.



**Figura 1.6:** Diagrama reunindo o caminho da droga do seu local de administração até sua eliminação. As formas de administração podem variar, porém o destino de toda droga será o plasma sanguíneo. Deste compartimento, a droga será distribuída para o seu local de ação, havendo um fluxo contínuo destes para o plasma e vice-versa. A droga, metabolizada ou não, é transportada para rins, glândulas exócrinas e outros tecidos responsáveis pela sua eliminação.

Fonte: Modificado de Rang e Dale (2011).

## Administração oral

As drogas são administradas pela boca e então deglutidas. Ocorre pouca absorção antes da droga chegar ao intestino, local onde ocorrerá a maior taxa de absorção. O mecanismo de absorção se dará por transferência passiva, cuja velocidade variará de acordo com o grau de ionização e a lipossolubilidade da molécula da droga.



A absorção é a passagem de substâncias do local de contato, que pode ser um órgão, a pele, os endotélios, para a corrente sanguínea. Essa passagem é efetuada através de membranas celulares, que atuam como barreiras. Portanto, a absorção só é possível para fármacos aplicados por via enteral e tópica. Não existe absorção para fármacos injetados diretamente na corrente sanguínea.

Em alguns casos, a absorção intestinal é dependente de transporte mediado por transportadores. O levodopa, droga utilizada no tratamento da doença de Parkinson, liga-se ao transportador utilizado pela fenilalanina. O ferro é absorvido com o auxílio de transportadores específicos no jejuno e o cálcio, por um sistema de transportadores dependente de vitamina D.

Há fatores que interferem na absorção intestinal:

- motilidade gastrointestinal;
- fluxo sanguíneo esplâncnico;
- tamanho da partícula e formulação (comprimidos, cápsulas, gotas);
- fatores físico-químicos.

### **Estase gástrica (ou gastroparesia)**

Retardo crônico do esvaziamento gástrico. Pode ser causada por disfunção motora ou paralisia dos músculos do estômago.

A *motilidade gastrointestinal* tem grande efeito. A **estase gástrica**, causada por patologias ou pelo uso de algumas drogas, pode reduzir a absorção intestinal. O movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal também pode comprometer a absorção. A ingestão de uma droga após a refeição pode retardar sua absorção. No entanto, existem exceções, e algumas drogas são absorvidas mais rapidamente se tomadas após as refeições, provavelmente devido ao aumento do *fluxo sanguíneo esplâncnico*.

O *tamanho da partícula* e a *formulação* exercem importantes efeitos sobre a absorção. A velocidade de absorção de uma droga administrada oralmente, em forma de comprimido, cápsula ou em outra forma sólida, depende, em parte, de sua velocidade de dissolução nos líquidos gastrointestinais. Drogas de uso terapêutico são formuladas de modo a produzir características de absorção desejadas. As cápsulas podem ser projetadas para serem dissolvidas lentamente após a ingestão, prolongando seu tempo de absorção. Algumas vezes, é utilizada uma mistura de partículas de liberação lenta e rápida na mesma cápsula.

Os *fatores físico-químicos* afetam a absorção. A forma não ionizada de uma droga será absorvida mais rapidamente do que a forma ionizada, em qualquer local do trato gastrointestinal. No entanto, a velocidade de absorção será maior no intestino do que no estômago, mesmo quando a droga estiver mais ionizada no primeiro. As interações com outras drogas ou com os alimentos, como os ricos em  $\text{Ca}^{++}$  (leite), podem atrasar ou impedir a absorção de certas drogas.

## Administração sublingual

A absorção pela mucosa oral tem importância especial para certas drogas, pois, apesar de a área de absorção ser pequena, ela se dá rapidamente. Os fármacos absorvidos na boca passam diretamente para a circulação sistêmica, sem entrar pelo **sistema porta hepático**, evitando o metabolismo de primeira passagem.



Metabolismo de primeira passagem é um fenômeno do metabolismo da droga pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica. O fígado metaboliza muitas drogas, às vezes de tal maneira que somente uma pequena quantidade da substância ativa é lançada a partir do fígado em direção ao resto do sistema circulatório do corpo. Essa *primeira passagem* pelo fígado diminui significativamente a biodisponibilidade da droga.

## Sistema porta hepático

A circulação porta hepática desvia o sangue venoso dos órgãos gastrointestinais e do baço para o fígado, antes de retornar ao coração. Este sistema venoso recebe todo o sangue proveniente do trato digestório, carregado de substâncias que foram ingeridas (incluindo drogas, toxinas e fármacos). Estas serão metabolizadas antes de passarem à circulação sistêmica pela veia hepática.

## Administração retal

A via retal é útil quando a ingestão está dificultada por vômitos ou quando o indivíduo está inconsciente. Cerca de 50% da droga absorvida pelo reto sofre metabolismo de primeira passagem, que é menor do que o que ocorreria por administração oral. No entanto, a absorção retal é geralmente irregular e incompleta, sendo que muitas drogas irritam a mucosa do reto.

## Administração cutânea

Poucas drogas penetram rapidamente pela pele íntegra. A aplicação cutânea, no entanto, é muito útil para drogas de efeito local na pele, podendo ocorrer absorção apreciável e causando efeitos sistêmicos.

Diversos inseticidas organofosforados são absorvidos pela pele, causando intoxicação acidental em trabalhadores rurais. Existem apresentações transdérmicas, ou seja, que atravessam a pele, nas quais a droga é

incorporada a um adesivo para ser aplicado sobre a mesma. Esses adesivos produzem uma taxa estável de liberação, evitando o metabolismo de primeira passagem. A nicotina transdérmica é usada atualmente para reduzir os sintomas de abstinência que ocorrem quando um indivíduo está parando de fumar.

## Administração por inalação

Os pulmões atuam como importantes locais de absorção de drogas. Essas drogas podem ser inaladas na forma de gases ou substâncias voláteis e também de aerossóis. A absorção a partir dos pulmões é facilitada pela grande superfície das membranas alveolares, pela espessura limitada dessas membranas e pelo elevado fluxo sanguíneo da região alveolar.

A administração de partículas sólidas por via nasal (como, por exemplo, a cocaína em pó) não é considerada uma administração por inalação propriamente dita, pois o principal local de absorção será a própria mucosa nasal. Nesse caso, os pulmões têm uma participação secundária, visto que essas partículas provocam entupimento temporário dos brônquios.



Brandy

**Figura 1.7:** Já viu alguém usando a famosa “bombinha”? Ela é uma substância usada geralmente por quem tem asma para dilatar os brônquios. Apesar de adentrar o organismo pela boca, sua absorção é pelos pulmões. A administração, portanto, dá-se por inalação dos aerossóis.

Fonte: <http://www.flickr.com/photos/dieselbug2007/482302228/>

## Administração por injeção (parenteral)

A injeção intravenosa é a via mais rápida de administração de drogas, pois salta a etapa chamada de absorção, que consiste, por definição, na passagem da droga do seu local de administração para a corrente sanguínea. Isso acaba por ser o principal problema da administração intravenosa, pois há o risco de alta dosagem, já que não existe metabolismo de primeira passagem e a droga já se encontra no sangue. Outras exigências envolvidas na administração intravenosa são: necessidade de experiência para aplicação e utilização de material esterilizado. Além disso, é um procedimento doloroso.



**Figura 1.8:** Medicamentos que precisam atuar rapidamente no organismo ou que sofrem intenso metabolismo de primeira passagem podem ser administrados por via intravenosa.

Fonte: <http://www.flickr.com/photos/clintjcl/1143871796/> - Rev. Xanatos Satanicos Bombasticos

A injeção por via subcutânea ou intramuscular geralmente produz efeito mais rápido do que a administração oral, mas a velocidade de absorção vai depender muito do local da injeção e do fluxo sanguíneo local. Dois fatores limitam a velocidade de absorção: a difusão através do tecido e a remoção pelo fluxo sanguíneo local.

As exigências para essas formas de administração incluem também a necessidade de pessoa com experiência para realizá-las, ao uso de material estéril e o fato de ser um procedimento doloroso.

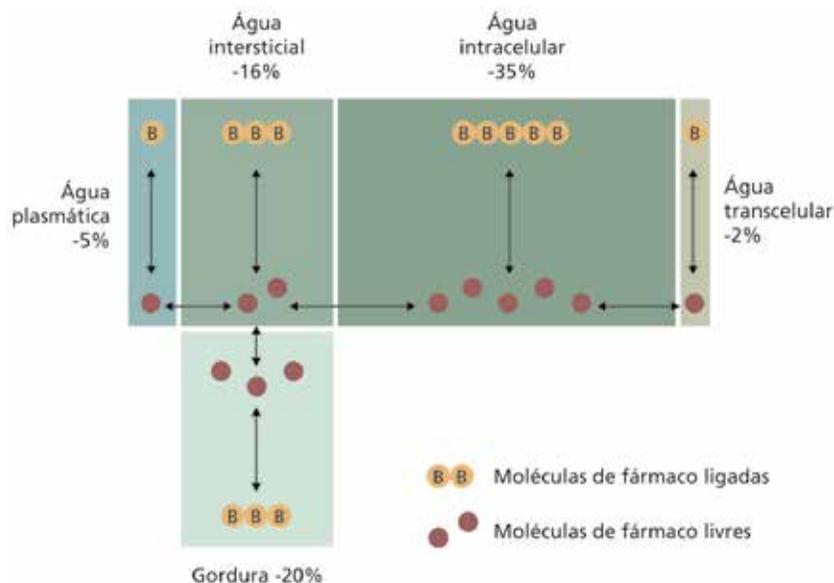


**Figura 1.9:** À esquerda, é aplicada uma injeção subcutânea, que não ultrapassa os limites do tecido dérmico; já à direita, você vê uma aplicação intramuscular, cuja administração da substância dá-se em local mais profundo, dentro do músculo.

Fontes: <http://www.flickr.com/photos/stevendepolo/3014277435/>; [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vaccination\\_of\\_girl.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vaccination_of_girl.jpg)

## Distribuição das drogas no organismo

A água no organismo está distribuída em quatro compartimentos principais: plasma (~5% do peso corporal), líquido intersticial (~16%), linfa (~1,2%) e o líquido intracelular (~35%), que corresponde à soma do conteúdo líquido de todas as células do corpo. A água transcelular (2,5%) corresponde aos líquidos cefalorraquidiano, intraocular, peritoneal, pleural, sinovial e às secreções digestivas (**Figura 1.10**). O feto também pode ser considerado como um tipo especial de compartimento transcelular.



**Figura 1.10:** Compartimentos líquidos mais importantes do organismo, demonstrados de acordo com a porcentagem que representam. A droga livre pode se movimentar entre compartimentos, a droga ligada não tem essa mobilidade.

Em cada compartimento aquoso transcelular, as moléculas das drogas podem se encontrar tanto livres em solução, como na forma ligada ao seu sítio de ação, às proteínas plasmáticas ou a outras macromoléculas; além disso, podem estar em suas formas apolares ou ionizadas, de acordo com o pH local. O volume de distribuição corresponde ao volume de líquido necessário para conter a quantidade total da droga no organismo na mesma concentração presente no plasma.

O padrão de equilíbrio de distribuição entre os diversos compartimentos vai depender de:

- permeabilidade através das barreiras teciduais;
- ligação da droga dentro dos compartimentos;
- partição pelo pH;
- partição óleo/água;

Como já vimos antes, quando tratamos da absorção, para passar de um compartimento aquoso para outro, a droga precisa atravessar barreiras celulares, sendo a barreira hematoencefálica um exemplo particularmente importante. Vamos estudá-lo.

## A barreira hematoencefálica (BHE)

Em muitos tecidos, os solutos podem passar livremente entre o plasma presente nos capilares e o espaço intersticial, difundindo-se através dos espaços entre as células endoteliais.

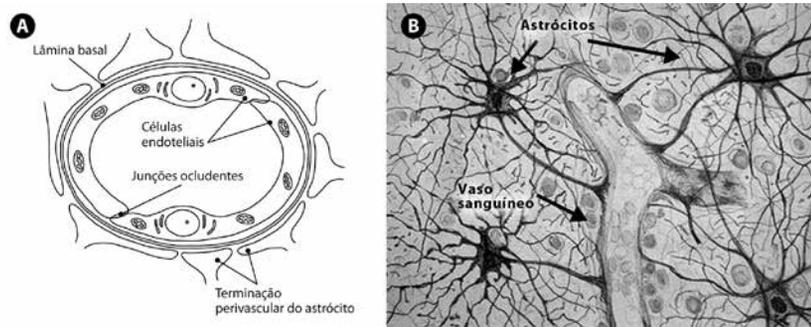
No sistema nervoso central (SNC), os vasos sanguíneos estão circundados por terminações dos **astrócitos** e formam junções ocludentes, de forma que os solutos apenas podem alcançar o tecido neural passando através das células endoteliais.

A barreira hematoencefálica (BHE) é formada pelo complexo físico do endotélio, com suas junções ocludentes, pela lâmina basal e pelas terminações perivasculares dos astrócitos, circundando cada vaso do SNC. Água, gases e pequenas moléculas lipossolúveis podem se difundir através das células endoteliais, mas outras substâncias devem ser carregadas através dessas células, pelos sistemas de transporte, de forma bastante seletiva.

### Astrócitos

Os astrócitos encontram-se distribuídos por todo o sistema nervoso central.

São células altamente ramificadas com processos que contactam a maioria das superfícies dos dendritos neuronais e seus corpos celulares, bem como algumas superfícies axoniais. Formam um revestimento completo em torno dos vasos sanguíneos, sendo importantes componentes da BHE. São importantes para a manutenção de um ambiente iônico extracelular, para a secreção de fatores de crescimento e para o suporte estrutural e metabólico dos neurônios.



**Figura 1.11:** A barreira hemato-encefálica. (a) Desenho esquemático, mostrando como as terminações perivascularares astrocíticas envolvem os vasos sanguíneos. As células endoteliais ficam fortemente aderidas umas às outras por junções ocludentes. (b) Astrócitos com suas terminações perivascularares envolvendo um vaso sanguíneo.

Fonte Figura 1.11 (b): Adaptado de <http://aconteceuque.blogspot.com.br/2011/03/neurociencia-astrocitos.html>

Consequentemente, o cérebro é inacessível para a maioria das drogas. Uma estratégia para burlar essa barreira é a utilização de moléculas lipossolúveis que consigam atravessar as membranas epiteliais ou anexar a droga a alguma substância que normalmente é transportada através da barreira.

## Metabolismo e eliminação

A eliminação de uma droga representa sua exclusão irreversível do corpo. Ela ocorre através de dois mecanismos: metabolismo e eliminação. O metabolismo refere-se à conversão enzimática da droga, enquanto a eliminação consiste na saída da droga (inalterada ou metabolizada) do organismo.

As principais vias pelas quais as drogas deixam o organismo são:

- os rins;
- o sistema hepatobiliar;
- os pulmões (para drogas voláteis/gasosas).

A maioria das drogas é eliminada pela via urinária, inalterada ou na forma de metabólitos polares. Outras são secretadas na bile, através do fígado, mas podem ser reabsorvidas no intestino. A eliminação pelos pulmões ocorre apenas para agentes voláteis ou gasosos. Outras ainda podem ser eliminadas, em quantidades pequenas, em secreções, como o suor ou o leite. A quantidade eliminada por essas duas vias é desprezível

em relação à via renal, no entanto, em lactentes, a eliminação pelo leite pode causar importantes efeitos colaterais no lactente e isso é importante no que concerne às mães usuárias de drogas de abuso.

## Metabolismo das drogas

O metabolismo das drogas envolve dois tipos de reação, conhecidas como de fase 1 e de fase 2, que podem ou não ocorrer de forma sequencial. Ambas diminuem a lipossolubilidade das substâncias de forma a facilitar a sua eliminação renal.

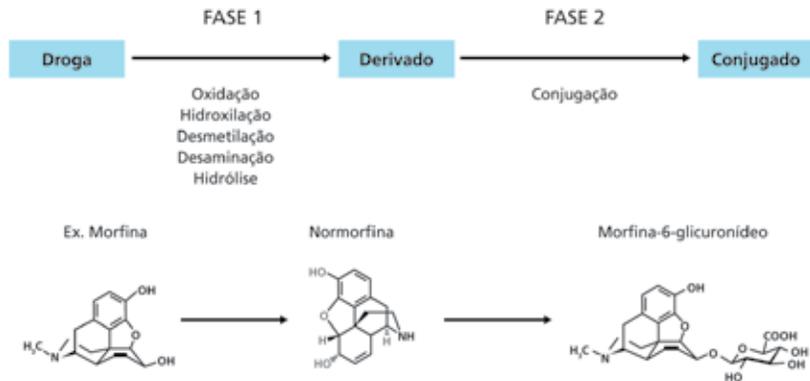
As reações da fase 1 são catabólicas (oxidação, redução, hidrólise) e geram produtos mais reativos; dessa forma, paradoxalmente, apresentam-se mais tóxicos do que a droga original. Nessas reações, há a introdução, na molécula da droga, de um grupo reativo, como, por exemplo, uma hidroxila. Tal grupo servirá como sítio de ligação (através da reação de fase 2 – conjugação) de um substituinte, como o glicuronídeo.

A fase 1 ocorre, principalmente, no fígado, através de enzimas do retículo endoplasmático liso chamadas CYP. Essas são enzimas do citocromo P450, que são hemoproteínas formadoras de uma superfamília de enzimas relacionadas (cada uma chamada de CYP, seguida por um conjunto de números e uma letra, por exemplo, CYP1A2). Elas diferem entre si pela sequência de aminoácidos, sensibilidade a inibidores e indutores e na especificidade das reações que catalisam. Foram descritas 74 famílias de CYP, das quais três (CYP1, CYP2 e CYP3) estão envolvidas com metabolismo de drogas no fígado humano (**Tabela 1.1**).

**Tabela 1.1:** Exemplos de Isoenzimas P450 e drogas metabolizadas pelas mesmas

Isoenzimas P450	Drogas
CYP1A2	cafeína, teofilina, antidepressivos
CYP2B6	metadona, anfetanil
CYP2C19	barbitúricos, fenitína, benzodiazepínicos
CYP2D6	codeína
CYP2E1	álcool, anestésicos
CYP3A4, 5, 7	antidepressivos, haldol, opiáceos, benzodiazepínicos

Fonte: Modificado de Rang e Dale (2011).



**Figura 1.12:** O metabolismo hepático das drogas envolve duas etapas chamadas de fase 1 e fase 2. Na fase 1, ocorrem reações catabólicas, tornando a droga mais reativa e mais suscetíveis às reações da fase 2, que envolvem a conjugação de um grupamento que, via de regra, gera produtos inativos.

Fonte: Modificado de Rang e Dale (2011).

As reações da fase 2 são sintéticas (anabólicas), envolvendo a conjugação que resulta, com raras exceções (como a morfina-6-glicuronídeo, metabólito ativo da morfina), em produtos inativos. Ocorrem, principalmente, no fígado. Os grupamentos mais comumente conjugados são: glicuronil, sulfato, metil e acetil.



**Figura 1.13:** As reações de fase 2 se dão por conjugação a uma molécula maior e, geralmente, inativam a droga. A figura ilustra a conjugação de um grupamento glicuronil a uma droga hipotética através da ação da enzima uridina difosfato glicuronil transferase.

Fonte: Modificado de Rang e Dale (2011).

A eliminação das drogas pode ocorrer principalmente por duas vias:

- a) biliar: diversas drogas são transferidas do plasma para a bile pelas células hepáticas. Vários conjugados hidrofílicos de drogas são concentrados na bile e levados para o intestino, onde podem ser eliminados através das fezes. Alguns conjugados podem ser hidrolisados, liberando o grupo glicuronídeo, tornando-se ativos e podendo ser reabsorvidos novamente. Esse processo pode prolongar a ação de algumas drogas como, por exemplo, a morfina.

b) renal: é a principal via de eliminação das drogas. Três processos são responsáveis pela eliminação renal de drogas:

- ▶ filtração glomerular: permite que drogas com peso molecular abaixo de 20.000 se difundam para o filtrado glomerular. Se a droga estiver ligada à albumina plasmática, ela não será filtrada, apenas a droga livre o será;
- ▶ secreção tubular: é o mecanismo mais eficaz de eliminação de drogas. 20% do fluxo plasmático renal é filtrado pelo glomérulo, deixando 80% da droga passar para os capilares peritubulares; nestes, dois sistemas de transportadores independentes e seletivos vão atuar. Um deles transporta drogas ácidas e o outro, drogas alcalinas. Diferente da filtração glomerular, os transportadores podem efetuar a depuração máxima de uma droga, mesmo ela estando ligada à albumina plasmática. A depuração (ou *clearance*) corresponde ao volume do plasma que contém a quantidade da droga removida pelo rim em determinada unidade de tempo.

Muitas drogas, porém, competem pelo mesmo sistema de transporte, levando a interações medicamentosas que podem aumentar a meia-vida de eliminação de uma droga. A *meia-vida ou meia-vida de eliminação* ( $t_{1/2}$ ) é o tempo necessário para que a concentração plasmática de uma droga caia pela metade;

- ▶ difusão através do túbulo renal: as drogas lipossolúveis são reabsorvidas no túbulo renal; já as drogas polares, cuja permeabilidade tubular é baixa, permanecem na luz do túbulo onde se tornam mais concentradas, conforme a água é reabsorvida. O nível de ionização de uma droga é pH-dependente e isso afeta sua eliminação renal. Assim, uma base é excretada mais rapidamente em urina ácida e vice-versa.

## Conclusão

A farmacologia estuda a interação dos fármacos com o organismo, entende-se por fármaco ou droga qualquer substância que provoca uma mudança na função biológica através de ações químicas.

Os fármacos ou drogas são substâncias desenvolvidas no intuito de curar e/ou tratar doenças. Algumas substâncias, no entanto, não apresentam uso terapêutico, sendo apenas utilizadas de forma abusiva com fins recreativos, com ou sem autorização legal para sua utilização. Certas



## **Resposta comentada**

Exemplo:

Nome do produto: Valium® / Valium® injetável

Nome genérico: diazepam

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações

Comprimidos 5 ou 10 mg. USO ORAL. Caixas com 20 e 30 comprimidos.

Solução injetável para uso i.v. ou i.m. - caixas com 50 ampolas de 10 mg/2mL

Valium® comprimidos: USO ADULTO

Valium® injetável: USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO RESTRITO A HOSPITAIS.

## **Farmacocinética**

Absorção

A substância ativa do Valium® é rápida e completamente absorvida após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima após 30-90 minutos.

Por via intramuscular, a absorção é igualmente completa, embora nem sempre mais rápida que a administração oral.

## **Distribuição**

O diazepam e seus metabólitos possuem alta ligação às proteínas plasmáticas (diazepam: 98%). Eles atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária e são também encontrados no leite materno em concentrações que equivalem a aproximadamente um décimo da concentração sérica materna. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,8 – 1,0 L/kg. A meia-vida de distribuição é de até 3 horas.

## **Metabolismo**

O diazepam é metabolizado em substâncias farmacologicamente ativas, como o nordiazepam, hidroxidiazepam e oxazepam.

## **Eliminação**

O declínio da curva de concentração plasmática/tempo do diazepam após administração oral é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a 3 horas e uma fase de eliminação terminal prolongada (meia-vida de até 48 horas).

A meia-vida de eliminação terminal ( $t_{1/2\beta}$ ) do metabólito ativo nordiazepam é de aproximadamente 100 horas, dependendo da idade e da função hepática. O diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 70%), predominantemente sob a forma conjugada. O *clearance* de diazepam é de 20-30 mL/min.

### **Farmacocinética em condições clínicas especiais**

A meia-vida de eliminação pode ser prolongada no recém-nascido, nos idosos e nos pacientes com comprometimento hepático, devendo-se lembrar de que a concentração plasmática pode, em consequência, demorar para atingir o estado de equilíbrio dinâmico (*steady-state*).

Na insuficiência renal, a meia-vida do diazepam não é alterada.

---

---

---

## **Resumo**

- A farmacologia estuda as interações dos fármacos (drogas) com o organismo. As drogas provocam mudanças na função biológica através de suas ações químicas. Essas ações químicas se dão através da ligação a receptores.
- A psicofarmacologia estuda as drogas cuja ação se dá no sistema nervoso, causando alterações no comportamento. Essas drogas são chamadas de psicotrópicas e podem ser utilizadas de forma abusiva com fins recreativos. Existem drogas psicotrópicas que são permitidas por lei, chamadas de lícitas, e outras cujas leis condenam, chamadas de ilícitas.
- As drogas utilizadas abusivamente geralmente são causadoras de dependência, ou seja, o indivíduo passa a apresentar desejo por sua utilização contínua após um período como usuário.
- A farmacocinética trata do que o organismo faz com uma droga após sua administração; já a farmacodinâmica trata do que a droga faz uma vez dentro do organismo e em seu local de ação.
- A farmacocinética trata do movimento da droga no corpo, desde o momento de sua administração até sua eliminação. Esse processo envolve as seguintes etapas: administração, absorção, distribuição, metabolização e eliminação.

- As diferentes vias de administração apresentam vantagens e desvantagens, que incluem desde a praticidade no uso da droga até a sua biodisponibilidade.
- Drogas administradas por via oral ou retal sofrem intenso metabolismo de primeira passagem, ou seja, são metabolizadas pelo fígado ao nele penetrarem pelo sistema porta hepático.
- Uma vez administrada, a droga é absorvida, ou seja, passa para a corrente sanguínea (com exceção da administração intravenosa). O processo de absorção depende de vários fatores associados à droga. Da corrente sanguínea, a droga é distribuída para os tecidos-alvo, fígado, vesícula biliar, glândulas e rins, onde desencadeará sua ação, será metabolizada e/ou eliminada, respectivamente.

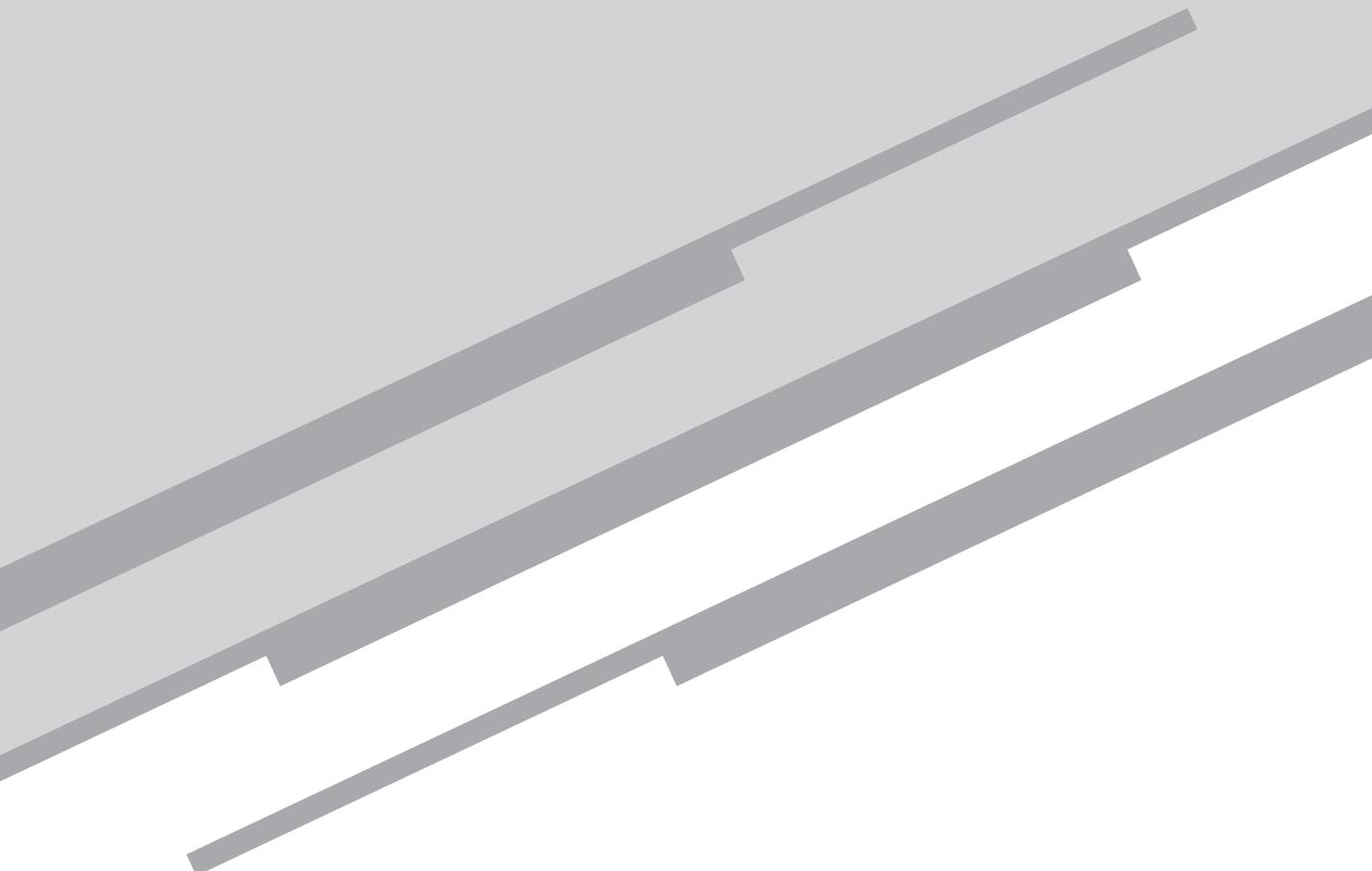
### **Informação sobre a próxima aula**

Na próxima aula, você verá a importância da farmacodinâmica e como atuam os diversos mecanismos bioquímicos em prol da atuação das substâncias químicas no organismo.



# Aula 2

Farmacodinâmica



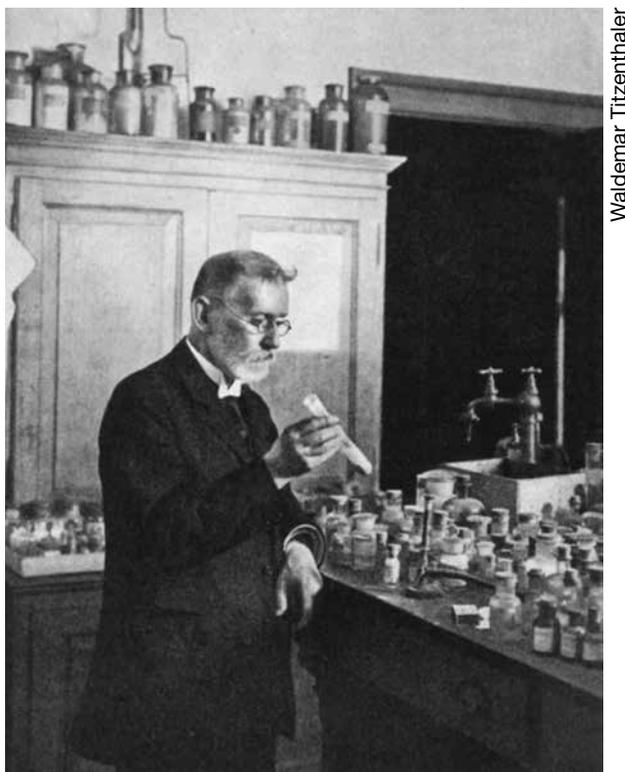
## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. definir farmacodinâmica, compreendendo sua importância para o estudo da farmacodependência;
2. estabelecer os diferentes alvos para drogas, definindo cada um deles: receptores, canais iônicos, enzimas e transportadores;
3. relacionar o mecanismo de ação de acordo com cada tipo de receptor;
4. conceituar agonismo e antagonismo farmacológico, diferenciando cada forma de antagonista.

## Introdução

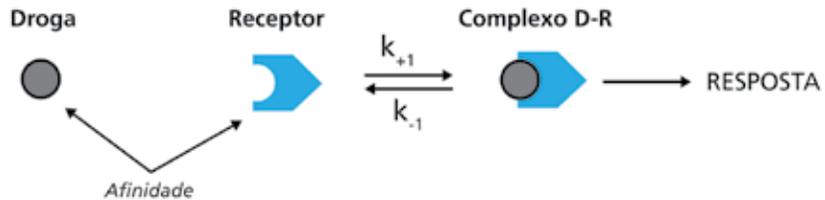
A farmacodinâmica é o estudo dos efeitos fisiológicos e bioquímicos das drogas, bem como de seus mecanismos de ação em níveis macromoleculares nos sistemas orgânicos, ou seja, o que a droga faz com o corpo.



**Figura 2.1:** Paul Ehrlich (1854-1915), em 1915. Ele era um estudioso dinamarquês incrivelmente versátil e recebeu o Prêmio Nobel em 1908, tendo sido o primeiro a falar que para uma substância agir, ela deverá interagir (se ligar) com alguma coisa no corpo. No entanto, ele ainda não tinha todas as respostas sobre essa “coisa”, que, hoje, sabemos ser os alvos farmacológicos.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Paul\\_Ehrlich\\_in\\_seinem\\_Laboratorium.jpg#](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Paul_Ehrlich_in_seinem_Laboratorium.jpg#)

As drogas irão interagir com alvos farmacológicos através de diversas forças intermoleculares, como *ligações covalentes*, *interações hidrofóbicas*, *ligações de Van der Waals*, *pontes de hidrogênio* ou *interações iônicas*. Essas interações obedecem à lei de ação das massas, que determina que a taxa de uma reação elementar é proporcional ao produto das concentrações das moléculas participantes (**Figura 2.2**).



Onde:

$k_{+1}$  = velocidade de associação D-R;

$k_{-1}$  = velocidade de dissociação D-R.

**Figura 2.2:** As interações das drogas com seus receptores dependem do grau de afinidade entre eles; essa interação produz o complexo droga-receptor (D-R), que irá gerar uma resposta caso essa droga seja **agonista**. Essas interações são, geralmente, reversíveis.

### Agonista

É uma substância química que interage com um receptor de membrana, ativando-o e desencadeando uma resposta. Essa resposta pode ser o aumento ou a diminuição de uma manifestação particular da atividade das células às quais os receptores estão associados.

Os alvos farmacológicos correspondem a qualquer macromolécula celular que se liga a uma droga e medeiam suas ações farmacológicas. Entre os alvos farmacológicos, há quatro tipos principais de proteínas reguladoras: receptores, enzimas, moléculas transportadoras e canais iônicos.



### Quer lembrar os conceitos das diferentes forças moleculares?

Acesse:

- ligações covalentes: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Liga%C3%A7%C3%A3o\\_covalente](http://pt.wikipedia.org/wiki/Liga%C3%A7%C3%A3o_covalente);
- interações hidrofóbicas: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Intera%C3%A7%C3%B5es\\_hidrof%C3%B3icas](http://pt.wikipedia.org/wiki/Intera%C3%A7%C3%B5es_hidrof%C3%B3icas);
- ligações de Van der Waals: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Liga%C3%A7%C3%B5es\\_de\\_van\\_der\\_Waals](http://pt.wikipedia.org/wiki/Liga%C3%A7%C3%B5es_de_van_der_Waals);
- pontes de hidrogênio: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Pontes\\_de\\_hidrog%C3%AAnio](http://pt.wikipedia.org/wiki/Pontes_de_hidrog%C3%AAnio);
- interações iônicas: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Liga%C3%A7%C3%A3o\\_i%C3%B4nica](http://pt.wikipedia.org/wiki/Liga%C3%A7%C3%A3o_i%C3%B4nica).

## Alvos proteicos (farmacológicos) para drogas

### Receptores e seus tipos

São proteínas que permitem a interação de determinadas substâncias com os mecanismos do metabolismo celular. Podem estar presentes na membrana plasmática, na membrana das organelas ou no citosol celular, podendo interagir com moléculas sinalizadoras endógenas (como hormônios e neurotransmissores) ou exógenas (como fármacos, drogas e toxinas).

A união de uma molécula sinalizadora aos seus receptores específicos desencadeia uma série de reações no interior das células (transdução de sinal). O resultado final depende não só do estímulo recebido, senão de muitos outros fatores, como o estado celular, a situação metabólica da célula, a presença de patógenos, o estado metabólico da célula etc.

Os receptores de membrana celular podem ser de três tipos básicos:

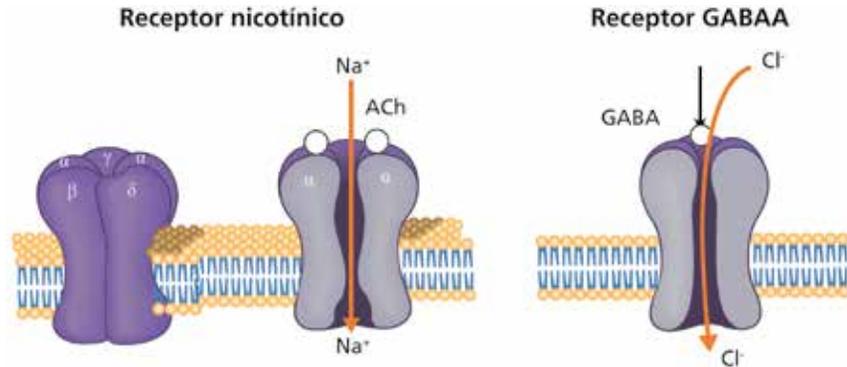
- ionotrópicos (acoplados a um canal iônico);
- metabotrópicos (acoplados à proteína G);
- receptores ligados a proteínas quinases.

Além desses, também existem receptores nucleares presentes no interior da célula.

### Receptores ionotrópicos

São formados por cinco subunidades transmembrana, as quais formam um *poro ou canal* por onde íons podem fluir para o interior da célula, uma vez que esses receptores são ativados pela ação de um agonista.

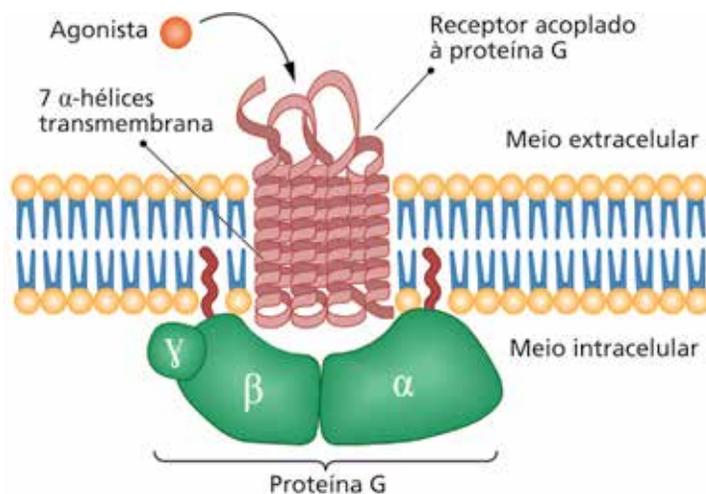
Esses canais iônicos podem ser permeáveis a cátions, como  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ , causando despolarização da membrana celular e excitando a célula, sendo chamados, portanto, de receptores ionotrópicos excitatórios. Se esses receptores, uma vez ativados, abrirem canais permeáveis a ânions (como  $\text{Cl}^-$ ), ocorrerá a hiperpolarização da membrana, causando inibição da célula, sendo chamados, então, receptores ionotrópicos inibitórios.



**Figura 2.3:** Os receptores ionotrópicos são formados por cinco subunidades proteicas, designadas por letras gregas (como α, β, δ). Os receptores nicotínicos são subtipos de receptores ionotrópicos excitatórios colinérgicos (que respondem à presença do neurotransmissor acetilcolina). A ligação do agonista (ACh – acetilcolina – ou nicotina) provoca a abertura de um canal permeável a Na<sup>+</sup>, que irá despolarizar a célula. Os receptores de ácido gama-amino-buti-ríco (GABA) do tipo A são ionotrópicos inibitórios; quando o agonista GABA se liga em seu sítio de ação, ocorre a abertura de canais permeáveis a Cl<sup>-</sup>, processo que irá hiperpolarizar a célula.

### Receptores acoplados à proteína G (GPCR)

Também conhecidos como receptores metabotrópicos, constituem uma grande família de receptores. São formados por uma estrutura proteica que apresenta sete domínios transmembrana; possuem um sítio voltado para o meio extracelular, o qual se liga ao seu agonista, e uma proteína G acoplada à porção voltada para o meio intracelular (**Figura 2.4**).



**Figura 2.4:** O receptor acoplado à proteína G é constituído por 7 α-hélices transmembrana, que possuem um domínio extracelular de ligação ao agonista, e uma proteína G acoplada à região voltada para o meio intracelular. A proteína G é composta por uma subunidade α, que se dissocia após a ativação do receptor pelo agonista; uma β e uma γ, que se mantêm unidas.

Fonte: Adaptado de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/receptores.htm>

Quando um agonista se liga ao sítio externo do receptor, desencadeia um mecanismo de transdução, ativando a proteína G e gerando, por fim, uma resposta celular. Essa resposta vai depender do tipo de proteína G que será ativada.

A proteína G é uma classe de proteínas envolvida na transdução de sinais celulares. Ela é chamada de proteína G porque funciona como uma “chave molecular”, alternando entre um estado de ligação, com uma guanosina difosfato inativa (GDP), e outro com uma guanosina trifosfato ativa (GTP). Isso leva à regulação dos processos seguintes da célula.

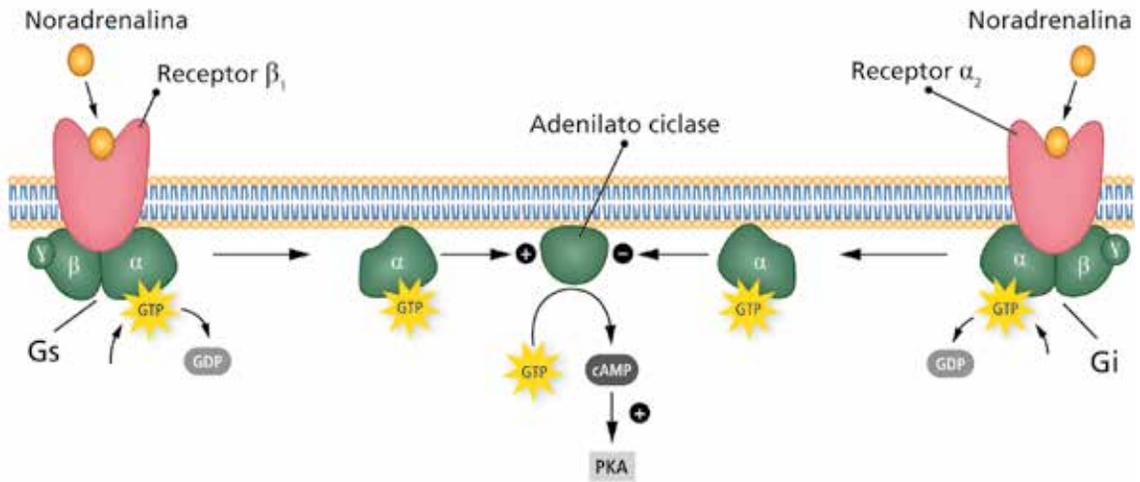
A proteína G é composta por três subunidades: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ). A unidade  $\alpha$  possui um sítio de ligação com o GTP ou GDP. As subunidades  $\beta$  e  $\gamma$  permanecem sempre unidas. A proteína G se localiza na superfície interna da membrana da célula, ligada ao receptor a que está acoplada. As proteínas G podem ser de diferentes tipos quanto à sua resposta após ativadas:

- $G_s$  – ativa a enzima adenilato ciclase, que aumentará a produção de AMPc (AMP cíclico) a partir de ATP. O AMPc pode ativar **proteínas quinases A** (PKA), que irão fosforilar uma grande variedade de alvos a partir desse estímulo inicial.
- $G_i$  – inibe a adenilato ciclase, diminuindo a produção de AMPc. Portanto, não há ativação de PKAs ou, conseqüentemente, a fosforilação de outros alvos.
- $G_q$  – estimula a fosfolipase C, enzima que irá clivar o fosfatidil-inositol em trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG).

Dessa forma, os receptores acoplados à proteína G também podem ser excitatórios ou inibitórios, de acordo com o tipo de proteína G ao qual estão acoplados. Um bom exemplo para o melhor entendimento dos receptores acoplados à proteína  $G_i$  ou  $G_s$ , as que serão mais relevantes para este curso, é o funcionamento dos receptores noradrenérgicos (**Figura 2.5**).

### Proteína quinase

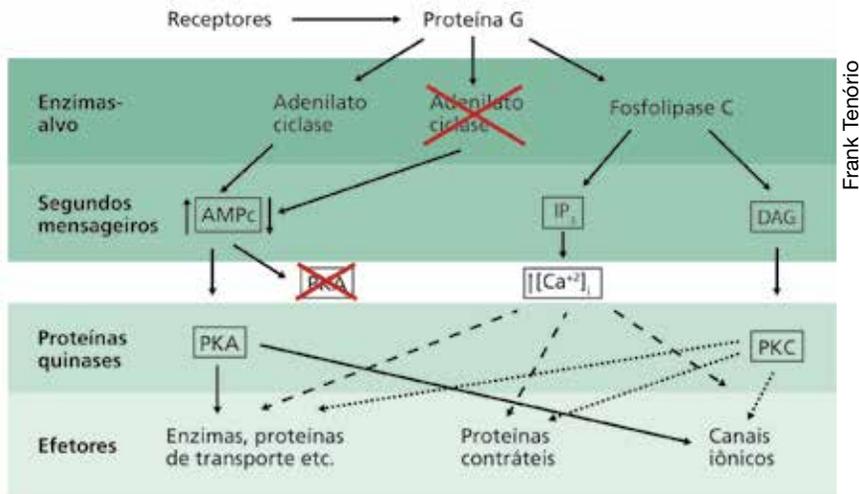
É um tipo de enzima que transfere grupamentos fosfato de doadores de alta energia, como o ATP, para moléculas-alvo específicas, em um processo que se chama fosforilação.



**Figura 2.5:** O tipo de proteína G ao qual o receptor metabotrópico está acoplado determina se a resposta será a excitação ou a inibição celular. No esquema, estão representados subtipos de receptores noradrenérgicos. Os receptores  $\beta_1$  estão acoplados à proteína G<sub>s</sub>. A ligação da noradrenalina ativará essa proteína G<sub>s</sub>, que, por sua vez, atuará sobre a adenilato ciclase, estimulando a produção do AMPc, o qual ativará as proteínas quinases do tipo A (PKA). Os receptores  $\alpha_2$  estão acoplados à proteína G<sub>i</sub>. A ligação da noradrenalina nesse receptor ativará a proteína G<sub>i</sub>, que, por sua vez, causará a inibição da adenilato ciclase, impedindo, assim, a formação de AMPc no interior da célula.

Fonte: Adaptado de <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-sistema-nervoso/imagens/sistema-nervoso-383.jpg>

Existem diferentes vias de transdução de sinal adotadas após a ativação de proteínas G. As principais funções postuladas aos GPCRs no controle de enzimas e canais iônicos está resumida na **Figura 2.6**.



**Figura 2.6:** Após ativada, a proteína G pode agir de diferentes modos, de acordo com o seu subtipo; as enzimas-alvo são a adenilato ciclase, que pode ser ativada ou inibida, e a fosfolipase C. Os segundos mensageiros produzidos serão o AMPc, o IP<sub>3</sub> (trifosfato de inositol) e o DAG (diacil-glicerol). O AMPc ativa a PKA, que pode atuar em **efetores** como enzimas, proteínas de transporte, canais iônicos, entre outros. O DAG ativa PKC (proteína quinase C), que atua nos mesmos efetores, além de poder atuar também em proteínas contráteis. O IP<sub>3</sub> aumenta as concentrações intracelulares de Ca<sup>2+</sup> e este pode atuar em vários efetores também.

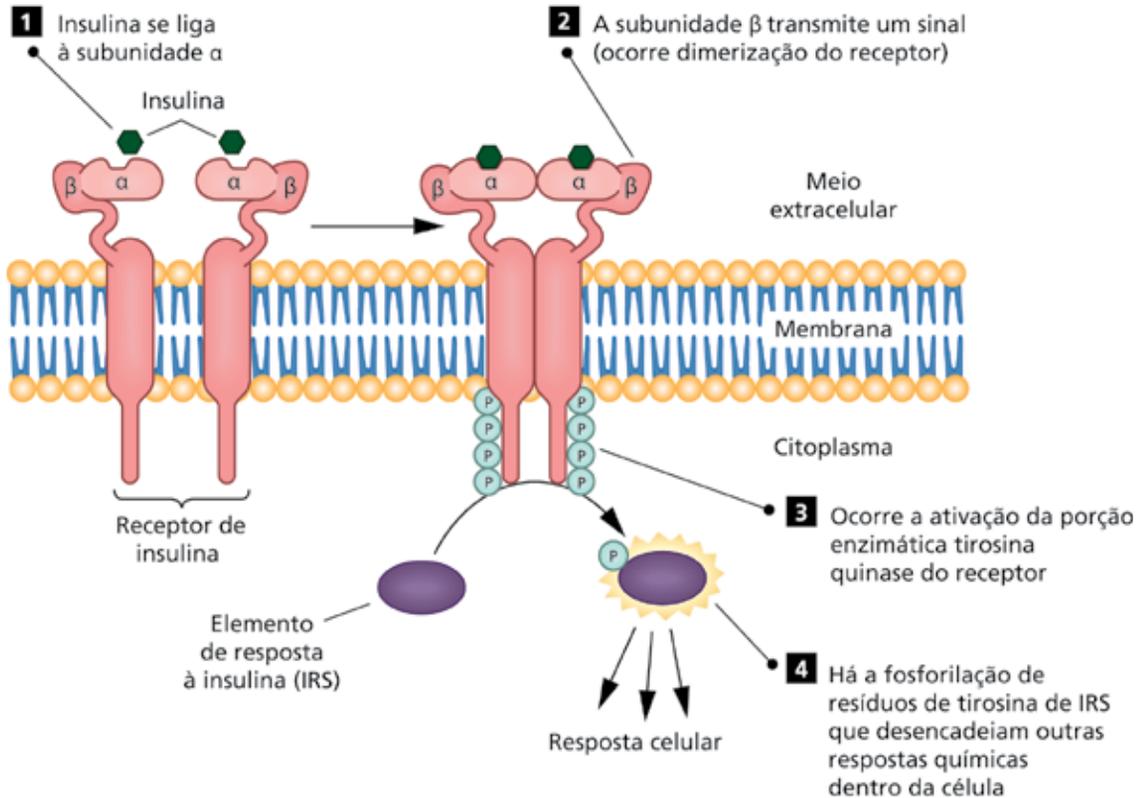
### Efetor

Aquele que efetua, exerce uma ação.

## Receptores ligados a quinases

Receptores ligados a quinases e outros correlatos, como os receptores ligados a tirosina quinases (RTK), são receptores de superfície celular com alta afinidade por polipeptídeos, fatores de crescimento, citocinas e hormônios, como, por exemplo, a insulina (**Figura 2.7**).

A maior parte desses receptores é composta por um única subunidade, porém alguns podem ser multiméricos, ou seja, cada monômero pode possuir um domínio hidrofóbico transmembrana, uma região N-terminal extracelular e uma C-terminal intracelular. As substâncias se ligam na porção N-terminal; a porção C-terminal intracelular possui domínios catalíticos, responsáveis pela atividade quinase que catalisa a fosforilação do receptor e dos seus substratos. A fosforilação desses substratos desencadeará, então, uma resposta celular.



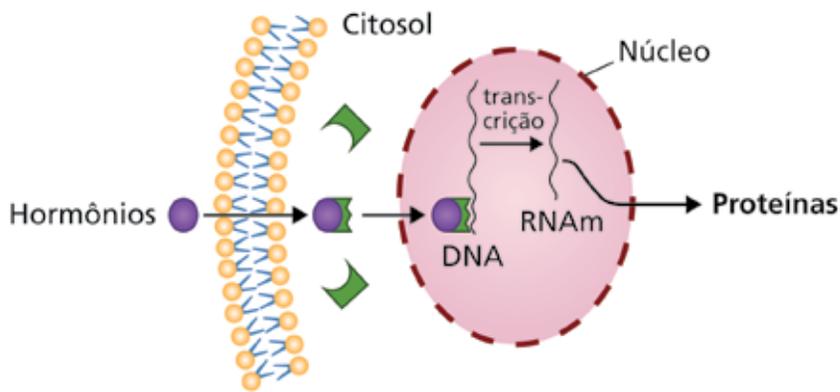
**Figura 2.7:** Receptores de insulina. Os receptores de insulina são ativados através da ligação deste hormônio ao seu sítio na subunidade  $\alpha$  [1]. A ligação da insulina provoca a dimerização [2] e a fosforilação [3] do receptor através de sinalização pela subunidade  $\beta$ . Esse processo leva à ativação da porção tirosina quinase do receptor que irá fosforilar elementos de resposta à insulina [4], desencadeando respostas fisiológicas na célula.

Fonte: Adaptado de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/receptores.htm>

## Receptores nucleares

Receptores nucleares fazem parte de uma classe de proteínas encontradas no interior das células, sendo translocados para o núcleo após a ligação com seu agonista. Entre eles estão os hormônios esteroidais e o tireoidiano T3 e as vitaminas lipossolúveis D e A (ácido retinoico). Os receptores nucleares têm a capacidade de se ligar diretamente ao DNA e regular a expressão de genes adjacentes, sendo considerados como fatores de transcrição ativados por ligantes que transduzem os sinais através de modificações da transcrição gênica (**Figura 2.8**).

Todos são proteínas monoméricas e possuem quatro módulos: domínio regulador N-terminal, domínio de ligação do DNA, domínio da região da dobradiça e um domínio C-terminal de ligação do ligante (agonista).



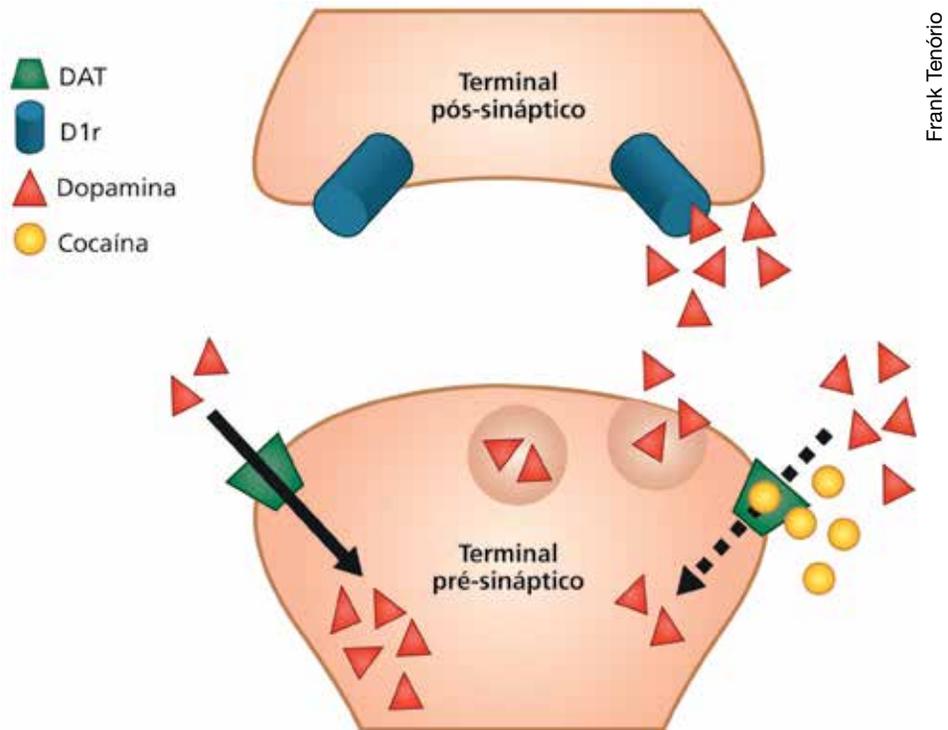
Frank Tenório

**Figura 2.8:** Os receptores nucleares se encontram no citoplasma e seus agonistas são moléculas lipofílicas que atravessam a membrana, ligando-se a estes no interior da célula. Essa ligação faz com que o referido receptor seja translocado para o núcleo, onde funcionará como um fator de transcrição, ou seja, se ligará ao DNA, levando a transcrição gênica com posterior produção de novas proteínas pela célula.

## Proteínas transportadoras

Uma proteína transportadora, que também pode ser uma bomba transmembrana, atua movendo desde íons até pequenas moléculas através de membranas celulares ou de organelas. Essas proteínas, além de vitais para a célula, são de diferentes tipos.

Algumas drogas podem atuar como bloqueadoras ou inibidoras deste transporte; um exemplo são algumas proteínas transportadoras que atuam como recaptadores de neurotransmissores liberados em uma fenda sináptica. O transportador ativo de dopamina (DAT) é uma dessas proteínas transportadoras que atuam em sinapses dopaminérgicas. Esses transportadores realizam um cotransporte do tipo *simporte*, no qual a dopamina é recaptada e transportada, juntamente com o  $\text{Na}^+$  extracelular, para dentro da célula a favor do gradiente de concentração do  $\text{Na}^+$ . Algumas drogas, como a cocaína e suas variações, podem bloquear esse transportador aumentando a concentração e o tempo de ação da dopamina na sinapse (**Figura 2.9**).

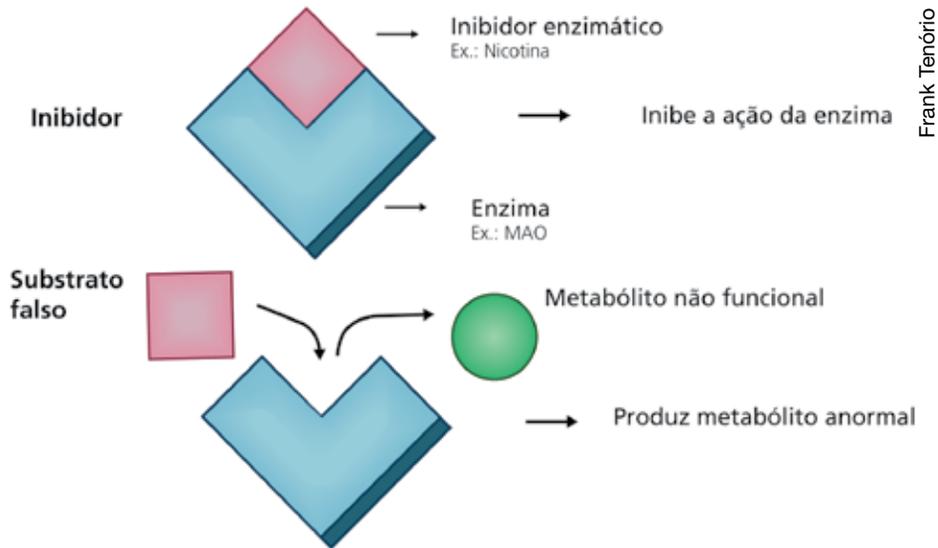


**Figura 2.9:** Drogas bloqueando o transporte de dopamina.

Os transportadores de dopamina (DAT) retiram o excesso de neurotransmissor liberado durante uma transmissão sináptica, ou seja, aquela parte que não se liga ao receptor dopaminérgico pós-sináptico (D1r). A cocaína é uma droga que bloqueia o transporte de dopamina de volta para a célula pré-sináptica, aumentando sua concentração no meio externo.

## Enzimas

Enzimas são catalisadores altamente seletivos que aumentam tanto a velocidade como a seletividade de reações metabólicas (**Figura 2.10**). A maioria das enzimas são proteínas com estruturas tridimensionais e muitas utilizam moléculas orgânicas (biotina) e inorgânicas (magnésio) como cofatores. A atividade enzimática pode ser afetada por outras moléculas, como inibidores ou ativadores. Muitas drogas e venenos são inibidores enzimáticos.

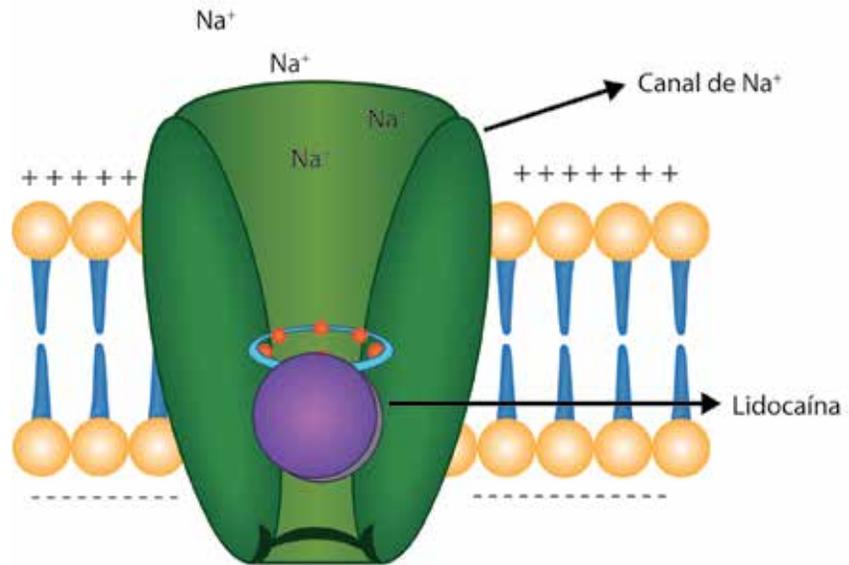


**Figura 2.10:** Algumas drogas podem atuar como inibidores enzimáticos. Em alguns casos, elas inibem a ação catalítica da enzima, como, por exemplo, a nicotina. Essa droga inibe a monoamino oxidase (MAO), uma enzima que degrada monoaminas, como a dopamina e a noradrenalina. Isso levará ao aumento da disponibilidade desses neurotransmissores. Alguns inibidores enzimáticos podem funcionar como substratos falsos, de forma que a enzima produzirá metabólitos sem ação fisiológica.

## Canais iônicos

Canais iônicos são proteínas de membrana formadoras de poros, cujas funções incluem estabelecimento do potencial de repouso da membrana, modulação e condução do potencial de ação e outros sinais elétricos através do fluxo iônico entre os meios intra e extracelulares. Eles estão presentes na membrana de todas as células.

Determinadas drogas atuam como moduladores ou bloqueadores de canais iônicos, como, por exemplo, anestésicos locais, que bloqueiam os canais de  $\text{Na}^+$  voltagem-dependentes dos axônios responsáveis pela condução do potencial de ação pelas células nervosas (**Figura 2.11**).



**Figura 2.11:** As drogas bloqueadoras ou moduladoras de canais iônicos interferem na condutância iônica da célula, impedindo alterações na polaridade de sua membrana. Anestésicos locais, como a lidocaína, bloqueiam os canais de  $\text{Na}^+$  voltagem-dependentes responsáveis pela condução dos potenciais de ação pelos neurônios periféricos.

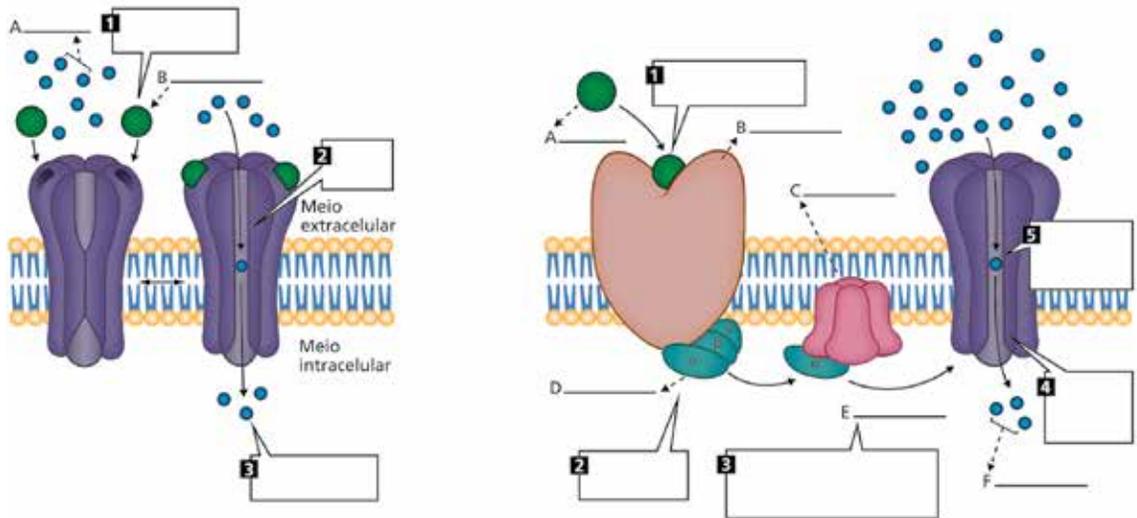
Fonte: Adaptado de [http://pt.wikipedia.org/wiki/Canal\\_ionico](http://pt.wikipedia.org/wiki/Canal_ionico).

## ==== **Atividade 1** =====

*Atende aos objetivos 2 e 3*

As figuras a seguir representam dois tipos de receptores para fármacos. Descreva nos balões numerados os eventos que estão ocorrendo e preencha as lacunas com os termos corretos.

Quais são estes receptores? Exemplifique.



**Figura 2.12 (a e b)**

Fonte: Adaptado de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/receptores.htm>

### **Resposta comentada**

- Primeiro receptor:

A – íons; B – neurotransmissor (ex.: acetilcolina)

- 1) O neurotransmissor se liga ao receptor.
- 2) O canal iônico se abre.
- 3) O íon flui para dentro da célula.

Trata-se de um receptor do tipo ionotrópico, no qual há a ligação do agonista, como, por exemplo, o neurotransmissor acetilcolina. Leva à abertura de um canal iônico que permitirá o influxo de  $\text{Na}^+$ , provocando a despolarização da célula. Esses receptores também são chamados de receptores colinérgicos do tipo nicotínicos, pois a nicotina também pode agir como agonista. A ligação da nicotina a esses receptores também leva à abertura dos canais iônicos, provocando excitação na célula.

- Segundo receptor:

A – neurotransmissor (ex.: noradrenalina); B – receptor (ex.: receptor  $\beta_1$ -adrenérgico); C – proteína efetora (ex.: adenilato ciclase); D – pro-

teína G (ex.: ptn  $G_s$ ); E – segundo mensageiro (ex.: AMPc); F – íons (ex.:  $Na^+$ )

- 1) O neurotransmissor se liga ao receptor.
- 2) A proteína G é ativada.
- 3) O segundo mensageiro ativa um canal iônico.
- 4) O canal iônico se abre.
- 5) O íon flui para dentro da célula.

Os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos são do tipo receptores acoplados à proteína  $G_s$ . Quando a noradrenalina se liga a eles, a proteína  $G_s$  é ativada e sua subunidade  $\alpha$  irá ativar a adelinato ciclase. Essa enzima produzirá AMPc, que é chamado de segundo mensageiro (os segundos mensageiros são assim chamados pois considera-se como primeiro mensageiro o neurotransmissor, no caso, a noradrenalina). O segundo mensageiro poderá, então, atuar de diversas formas, sendo uma delas é através da modulação de canais iônicos dependentes de AMPc. Dessa forma, o canal será, então, aberto, permitindo o influxo de  $Na^+$ ; esse íon irá despolarizar a célula, excitando-a.

Uma droga capaz de aumentar os níveis de noradrenalina no cérebro é a cocaína, que bloqueia os transportadores de dopamina e noradrenalina, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Isto causará uma ativação mais persistente dos receptores dopaminérgicos e  $\beta_1$ -adrenérgicos, deixando o indivíduo hiperativo.

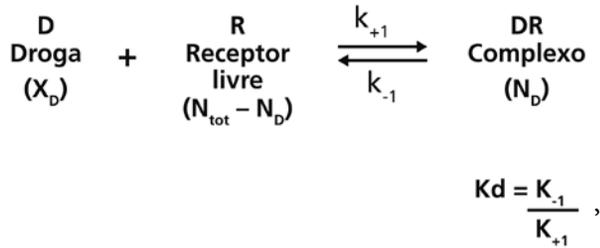
---

---

## Aspectos quantitativos da interação droga-receptor

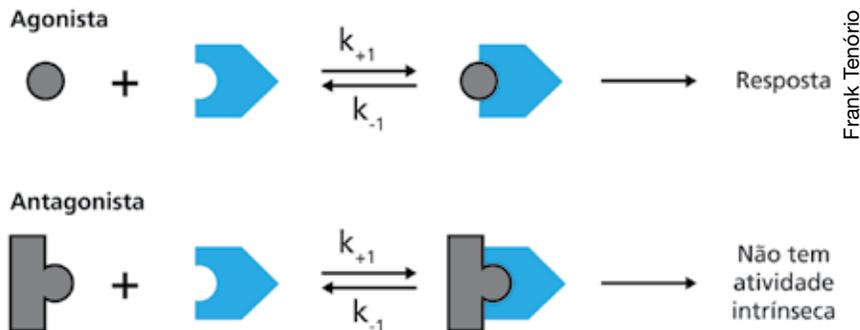
Como apontado anteriormente, a interação entre a droga e o receptor se dá por ligações químicas que atendem à lei de ação das massas. Essa reação é, geralmente, reversível, consistindo em uma reação de associação e uma reversa, de dissociação.

A afinidade da droga por seu receptor será maior quanto menor for o  $K_d$ , visto que ele é inversamente proporcional à velocidade de associação ( $K_{+1}$ ). Ou seja, *quanto mais rápida a reação de associação e/ou mais lenta a de dissociação ( $K_{-1}$ ), maior afinidade terá a droga por seu receptor*. Isso ocorre de acordo com a equação a seguir:



em que  $X_D$  = concentração da droga;  $N_D$  = número de receptores ocupados;  $N_{\text{tot}}$  = número de receptores totais;  $(N_{\text{tot}} - N_D)$  = número de receptores livres;  $k_{+1}$  = velocidade da reação de associação;  $k_{-1}$  = velocidade da reação de dissociação;  $K_D$  = constante de associação em equilíbrio (concentração da droga em que se observa metade da ligação aos receptores).

A partir dessa interação droga-receptor, pode-se também inferir uma relação entre droga-efeito, visto que não é necessária a ocupação de 100% dos receptores para se obter 100% de efeito ou resposta. Além do mais, apenas os agonistas, ao se ligarem aos seus receptores, irão gerar resposta. Os *antagonistas* são substâncias que se ligam aos receptores, impedindo a sua ativação (**Figura 2.13**).



**Figura 2.13:** A ligação do agonista ao receptor provoca uma resposta na célula. O antagonista, por definição, é aquela molécula cuja ligação ao receptor impede a ação de um agonista, não gerando nenhuma resposta celular.

A relação entre a dose de uma droga e a resposta observada pode ser muito complexa. No entanto, em sistemas controlados experimentalmente, a relação entre a concentração de uma droga e seu efeito é frequentemente simples, podendo ser facilmente quantificada.

Essa relação idealizada constitui a base das relações mais complexas entre dose e efeito que ocorrem quando uma droga é administrada. Mesmo em animais intactos ou pessoas, as respostas a pequenas doses

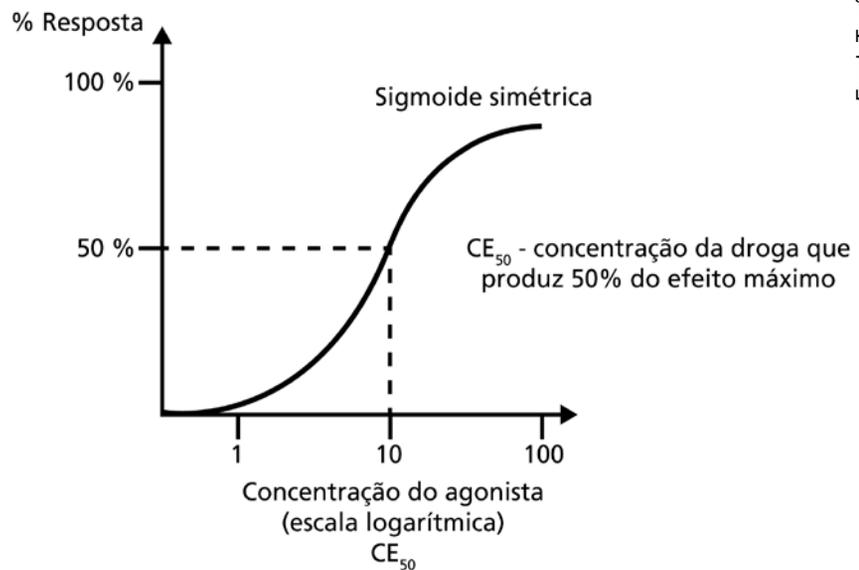
de uma droga costumam aumentar em proporção direta: conforme se aumenta a dose, observa-se uma redução no incremento das respostas; por fim, podem-se atingir doses em que não será possível obter qualquer aumento adicional na resposta, ou seja, atinge-se a resposta máxima gerada por aquela droga.

Dessa forma, a ligação da droga agonista ao receptor gera uma resposta que pode ser quantificada e representada graficamente, mostrando um efeito que aumenta gradativamente de acordo com a concentração da droga no organismo. Isso significa que essa resposta é dose-dependente. Essas medidas podem ser obtidas através da seguinte equação:

$$E = E_{\text{máx}} \times \frac{C}{C + EC_{50}}$$

em que E é o efeito observado na concentração C,  $E_{\text{máx}}$  é a resposta máxima que pode ser produzida pela droga e  $EC_{50}$  é a concentração da droga que produz 50% do efeito máximo. O  $EC_{50}$  é análogo ao  $K_D$ , no entanto ele se refere à resposta do organismo à droga, enquanto o segundo se refere à ligação ao receptor.

Essa equação gera uma representação gráfica que, quando transformada para a escala logarítmica, apresenta a forma de uma curva sigmoide (Figura 2.14).



**Figura 2.14:** Gráfico dose x resposta. A resposta causada pela droga é dependente de sua concentração; dessa forma, quanto maior a concentração da droga, maior a resposta. O  $CE_{50}$  representa a concentração da droga necessária para gerar 50% de resposta. Esta chega a um limite máximo quando o incremento da dose da droga não causa mais alterações.

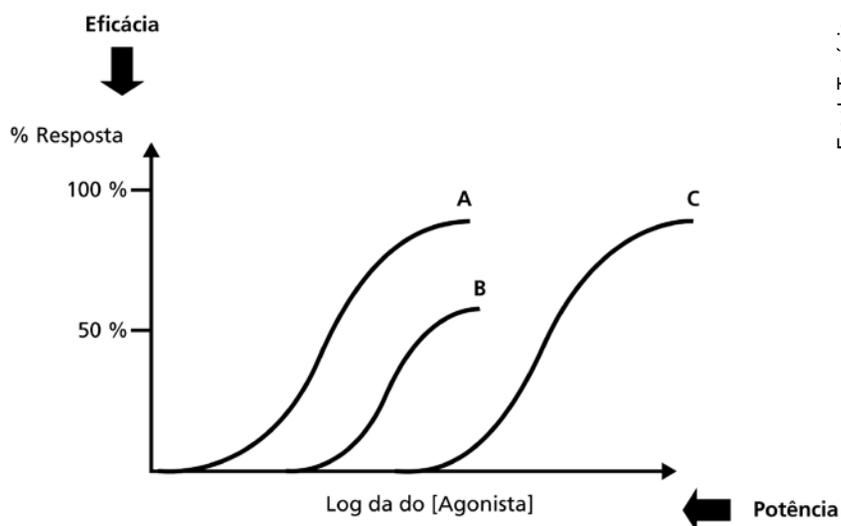
## Potência e eficácia

As drogas podem apresentar diferentes *potências farmacológicas relativas* e também variações na *eficácia máxima* (ou *efeito máximo*). Esses dois termos podem ser explicados através da observação da **Figura 2.15**.



A *potência* se refere à concentração de droga necessária para gerar uma resposta (efeito). Dessa forma, quanto menor for essa dose, mais potente será a droga.

A *eficácia* se relaciona à intensidade do efeito: quanto maior o efeito, mais eficaz é uma droga. Existem drogas que têm eficácia de 100%, chamadas de agonistas totais, e outras com eficácias intermediárias, que não chegam aos 100% de efeito, as agonistas parciais.



Frank Tenório

**Figura 2.15:** O gráfico dose  $\times$  resposta mostra três diferentes drogas hipotéticas (A, B e C). A droga A é a mais potente, pois necessita de uma dose menor para gerar uma resposta; além disso, ela é um agonista total, pois tem eficácia de 100%. A droga B é menos potente que a A e é um agonista parcial, já que sua eficácia máxima não chega a 100% da resposta esperada. Quanto à droga C, temos um agonista total que, embora atinja 100% de eficácia, é menos potente do que as drogas A e B, visto que é necessária uma dose maior para gerar resposta.

## Antagonismo

Um antagonista é uma droga que se liga ao receptor impedindo sua ativação, ou seja, obstrui a ação do agonista.



Você não deve confundir *receptores excitatórios e inibitórios* com *agonismo e antagonismo*!

Os termos *excitatório* e *inibitório* se referem à resposta do receptor. Já os termos *agonista* e *antagonista* se referem à substância que se liga aos receptores.

Quando um receptor é excitatório, a ligação do agonista causa a excitação da célula, enquanto a ligação de um antagonista impede os mecanismos que levam a essa excitação.

Quando um receptor é inibitório, a ligação do agonista causa inibição da célula; a ligação de um antagonista impede os mecanismos que levam a essa inibição.

Existem diferentes tipos de antagonismo, baseados na forma de interação do antagonista com o receptor:

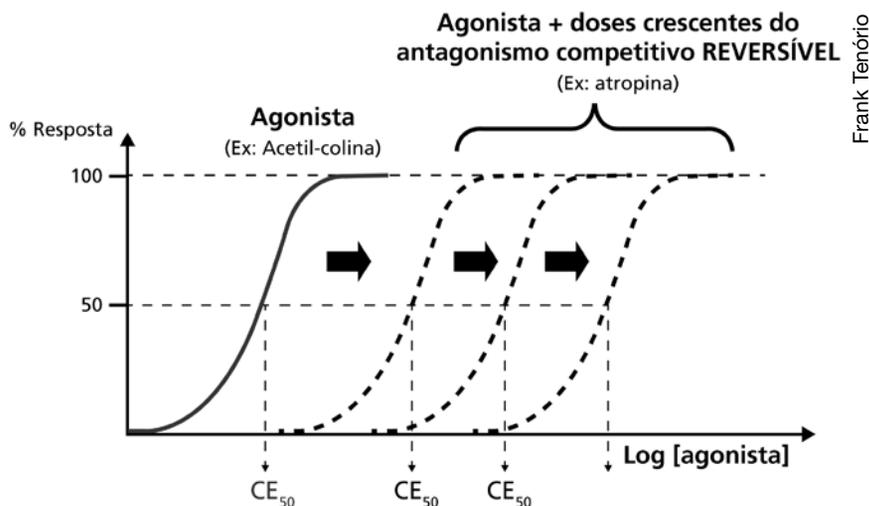
- antagonista competitivo, que pode ser reversível ou irreversível;
- antagonista não competitivo.

### Antagonismo competitivo reversível

O antagonista competitivo reversível se liga no mesmo sítio de ligação do agonista (é por esse motivo que recebe o nome de competitivo). Dessa forma, na presença de um antagonista competitivo, a ocupação do receptor pelo agonista é reduzida, pois o receptor só é capaz de se ligar a uma molécula de cada vez.

No antagonismo reversível, como os dois competem entre si, o aumento da concentração do agonista é capaz de restabelecer sua ocupa-

ção e, conseqüentemente, manter o mesmo efeito. Como para se manter a mesma eficácia (efeito) foi necessário aumentar a concentração do agonista, dizemos que houve diminuição de sua potência (**Figura 2.16**).

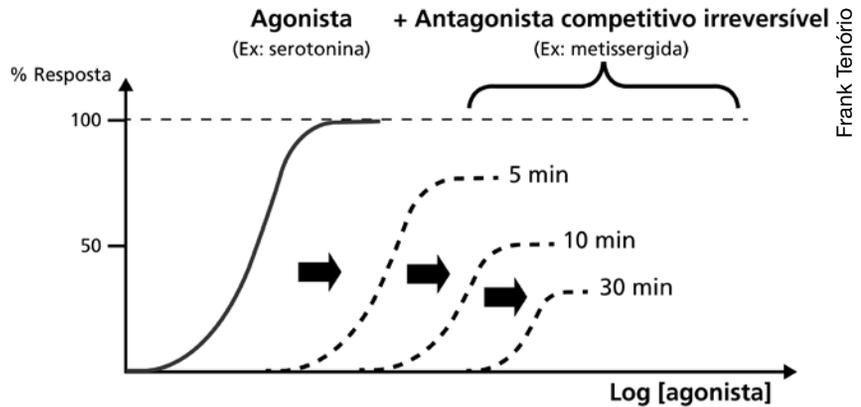


**Figura 2.16:** Gráfico dose  $\times$  resposta mostrando o comportamento de um agonista na presença de um antagonista competitivo reversível. A primeira curva da esquerda mostra uma resposta a concentrações crescentes de acetilcolina. A aplicação de um antagonista colinérgico (atropina) provoca o deslocamento da curva para a direita, o que mostra que, para a manutenção da resposta, é necessário um aumento da dose de acetilcolina. Isso só ocorre pois o antagonista é reversível.

### Antagonismo competitivo irreversível

O antagonista competitivo irreversível também se liga ao mesmo sítio de ligação do agonista, porém, nesse caso, essa ligação se dá de forma irreversível. Assim sendo, ao longo do tempo, conforme o antagonista vai se ligando irreversivelmente aos receptores, cada vez menos receptores encontram-se disponíveis.

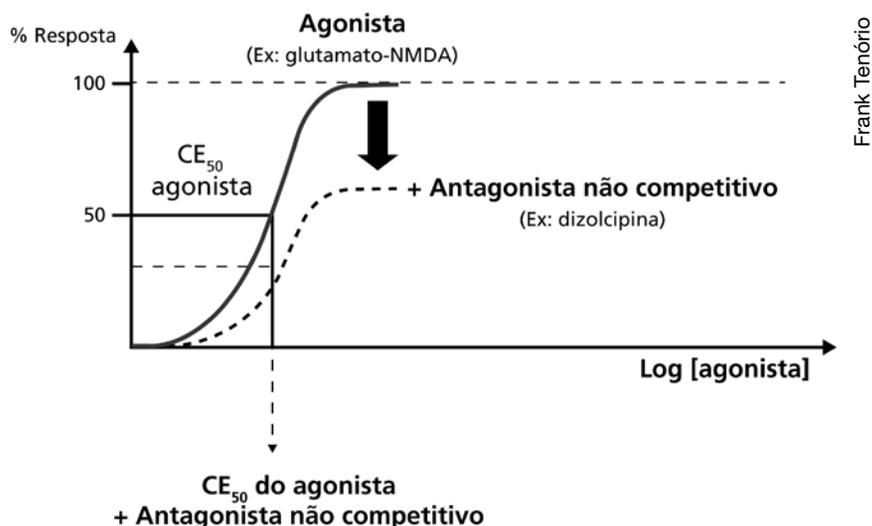
Nesse contexto, para que a droga provoque algum efeito, é necessário o incremento da concentração do agonista e, mesmo com esse aumento, o efeito continua reduzido. Portanto, com a redução da densidade de receptores livres, interferimos com a afinidade do agonista por seu receptor (reduzimos a sua potência) e, como a ligação do antagonista impede a ativação do receptor, também temos redução no efeito, ou seja, na eficácia do agonista (**Figura 3.17**).



**Figura 2.17:** Gráfico dose  $\times$  resposta mostrando o comportamento de um agonista (serotonina) na presença de um antagonista competitivo irreversível (metissergida). A curva à esquerda mostra a resposta do agonista puro; as curvas à direita demonstram a redução na resposta do agonista ao longo do tempo, após a aplicação do antagonista. Nesse caso, como o antagonista, além de ocupar o mesmo sítio de ligação do agonista (competitivo), não é deslocado, mesmo com o aumento da dose do agonista (por ser irreversível), haverá redução gradual na resposta do agonista, independentemente do aumento da dose da droga.

### Antagonismo não competitivo

O antagonista não competitivo age em ponto diferente do sítio de ligação do agonista, porém também impede a sua ação. Nesse caso, o antagonista interrompe, em algum ponto, a cascata de eventos fisiológicos ou bioquímicos posteriores à ligação do agonista; ele pode, por exemplo, bloquear um canal iônico, após sua abertura, pela ligação do agonista ao seu sítio em um receptor ionotrópico (**Figura 2.18**). Neste tipo de antagonismo, a afinidade do agonista pelo receptor não é alterada (potência), pois o sítio de ligação não foi ocupado, no entanto, o efeito (eficácia) é reduzido, visto que o receptor não gera resposta.



**Figura 2.18:** Gráfico dose  $\times$  resposta ilustrando o comportamento de um agonista (glutamato/NMDA) na presença de um antagonista não competitivo (dizolcipina). O receptor de NMDA é do tipo ionotrópico, ou seja, a sua ligação provoca a abertura de um canal permeável a  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{+2}$ . A dizolcipina bloqueia esse canal, impedindo o influxo desses íons. Dessa forma, ocorre diminuição da resposta do agonista na presença da dizolcipina por diminuição deste influxo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{+2}$ . A afinidade do receptor pelo seu agonista não foi alterada, uma vez que o sítio de ligação continua livre (não competitivo). O aumento da dose do agonista não causará nenhuma alteração na resposta, que continuará reduzida até que o antagonista desbloqueie o canal do receptor.

## Conclusão

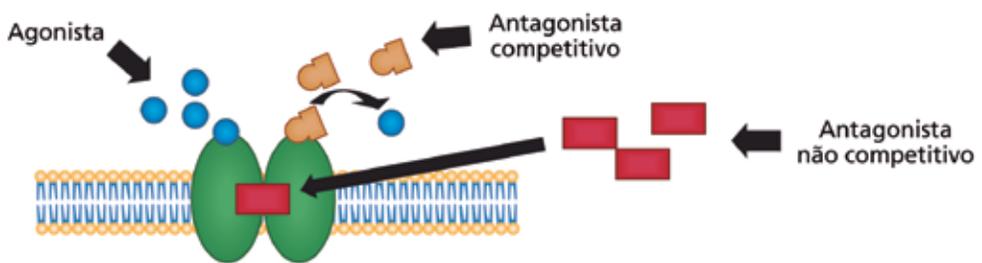
A farmacodinâmica tem grande importância para a Farmacologia por esclarecer onde e como a droga irá atuar no corpo após chegar ao seu local de ação.

Existem diversos alvos para essas drogas, como receptores de membrana, receptores citosólicos, canais iônicos, enzimas e transportadores. No entanto, em se tratando de drogas de abuso, a grande maioria dos alvos será os receptores de membrana e alguns transportadores.

O que determina a ação de um agonista, muitas vezes, é o tipo de receptor ao qual ele se liga. Dessa forma, temos agonistas que podem tanto excitar como inibir células, de acordo com o tipo de receptor ao qual eles se ligam; como exemplo, temos a acetilcolina que, ao se ligar a um subtipo de receptor colinérgico chamado nicotínico, provocará excitação por despolarização da célula. Esse mesmo agonista, ao se ligar a outro subtipo de receptor, chamado muscarínico, diminuirá a atividade celular por inibir a produção de um segundo mensageiro chamado AMPc.

A inibição ou excitação celular é desencadeada por agonistas, nunca confundir com antagonismo farmacológico, que ocorre quando a ligação do antagonista não provoca resposta celular alguma.

Os antagonistas farmacológicos podem impedir a ação do agonista de diversas formas. Esses antagonistas podem ser importantes no tratamento de intoxicações agudas e, até mesmo, no tratamento da dependência a algumas drogas. Existem drogas que agem como antagonistas, podendo provocar alucinações justamente por bloquearem a ação normal de um agonista endógeno.



**Figura 2.18**

=====**Atividade final**=====

*Atende ao objetivo 4*

1. O que é antagonista farmacológico?

---

---

---

2. Diferencie antagonista competitivo reversível de competitivo irreversível.

---

---

---

---

3. Pesquise a utilização de antagonistas para o tratamento de intoxicações agudas por drogas de abuso.

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

1. Antagonista farmacológico é a substância que, ao se ligar ao receptor, impede a ação do agonista. Ele pode bloquear o sítio de ligação do agonista reversível ou irreversivelmente, ou pode impedir a transdução de sinal desencadeado pelo agonista ao bloquear um sítio subsequente ao de sua ligação.

2. O antagonista competitivo reversível se liga no mesmo sítio de ligação do agonista, impedindo sua ligação; no entanto, o aumento da concentração deste agonista pode deslocar o antagonista de forma a reverter sua ação. O antagonista competitivo irreversível se liga no mesmo sítio de ligação do agonista, impedindo sua ligação. Nesse caso, o aumento da concentração do agonista não surte efeito, pois o antagonista não se desliga do receptor. Desta forma, a ação do agonista só voltará a ocorrer quando houver a síntese de novos receptores e na ausência do antagonista.

Determinadas drogas, quando utilizadas em excesso, podem levar a consequências drásticas, provocando coma e até mesmo a morte; são as chamadas *overdoses*. Algumas dessas drogas possuem antagonistas que podem auxiliar na desintoxicação e na reversão de quadros drásticos, como o coma.

3. Os benzodiazepínicos (exemplo: Diazepam) são drogas utilizadas terapêuticamente para tratamento de transtornos de ansiedade, insônia e até mesmo convulsões. Algumas vezes, essas drogas são utilizadas de forma abusiva, seja com fins recreativos, por causarem efeitos euforizantes e relaxantes, seja com fins drásticos, como intoxicações voluntárias. Essas drogas agem em receptores do tipo GABA<sub>A</sub>, causando redução da ansiedade e sonolência. Em excesso, podem gerar o coma e, em associação a outras drogas depressoras, como o álcool, podem levar ao óbito. O Flumazenil é um antagonista competitivo reversível dos benzodiazepínicos utilizado na desintoxicação por essas drogas. Este antagonista, ao ser aplicado, irá competir pelo benzodiazepínico, impedindo sua ligação ao receptor e deslocando o benzodiazepínico ligado. Ao fazer isso, a droga causadora da intoxicação será gradativamente metabolizada e eliminada sem causar seu efeito, havendo a reversão do quadro de coma.

---

---

---

## Resumo

- A farmacodinâmica se refere ao que a droga faz com o corpo. Ou seja, como a droga interage com seus receptores, gerando uma resposta ou não, uma vez absorvida e em seu local de ação.
- Existem diferentes alvos para as drogas, os chamados alvos proteicos que são, basicamente: receptores, transportadores, enzimas e canais iônicos.
- Os receptores são divididos em quatro tipos: receptores ionotrópicos, receptores associados à proteína G, receptores ligados a quinases e receptores nucleares.
- As drogas interagem com os receptores através de ligações químicas que atendem à lei de ação das massas. Essas reações são reversíveis e apresentam um ponto de equilíbrio caracterizado por uma constante de equilíbrio, que é propriedade de cada droga ( $K_d$ ): quanto menor for esse  $K_d$ , maior a afinidade da droga por seu receptor.
- O efeito de uma droga agonista pode ser representado graficamente em proporção a sua concentração. Geralmente, a resposta a uma droga é dose-dependente com um ponto de saturação, ou seja, quanto maior a concentração da droga, maior o efeito, até que se atinja um efeito máximo.
- A potência da droga está relacionada à concentração de droga necessária para gerar uma resposta.
- As drogas podem se apresentar como agonistas totais ou agonistas parciais, de acordo com a sua eficácia.
- As drogas podem funcionar como antagonistas, ou seja, impedir a ativação de receptores. Esses antagonistas podem ser competitivos ou não competitivos, de acordo com o sítio de ligação e, no caso dos competitivos, essa ligação pode ser reversível ou irreversível.
- O antagonista interfere com a ação do agonista ao se ligar ao receptor e impedir a ligação deste (antagonismo competitivo) ou impedir a geração de resposta pelo receptor (antagonismo não competitivo).

## **Informação sobre a próxima aula**

Na próxima aula, veremos o que é dependência física e psicológica e que fatores estão envolvidos na sua geração. Também estudaremos a classificação dos diferentes tipos de drogas utilizadas de forma abusiva de acordo com sua ação no sistema nervoso central e as alterações comportamentais que elas provocam.



# Aula 3

Farmacodependência e classificação  
das drogas de abuso

## **Metas**

Conceituar farmacodependência, diferenciando dependência física e psicológica, e apresentar as diferentes classificações de drogas de abuso.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. conceituar farmacodependência, compreendendo as diferenças entre dependência física e psicológica;
2. identificar o papel da tolerância na geração da dependência;
3. relacionar a crise de abstinência com a tolerância e a dependência;
4. correlacionar o conjunto de fatores psicológicos e as adaptações fisiológicas, decorrentes do uso da droga, com a farmacodependência;
5. demonstrar a importância das vias dopaminérgicas de recompensa como fator primordial na geração de dependência;
6. definir as diferentes classes de drogas de acordo com seu efeito sobre o sistema nervoso central.

## Introdução

Toda a existência humana está compreendida entre estados de dependência. Durante a vida, o ser humano cria relações de dependência com objetos, pessoas e situações. Algumas dessas relações são importantes para o bem-estar, outras causam prejuízo, perda de autonomia, doenças, problemas sociais, entre outros.

A dependência a drogas constitui um vínculo extremo, em que a droga é priorizada em detrimento de outras relações.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo farmacodependência significa

estado psíquico e às vezes físico causado pela ação recíproca entre um organismo vivo e um fármaco, que se caracteriza por modificações do comportamento e por outras reações que compreendem sempre um impulso irreprimível de tomar o fármaco de forma contínua ou periódica, a fim de experimentar seus efeitos psíquicos e às vezes evitar o mal-estar produzido pela privação.

Pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV), dependência refere-se a “um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam que o indivíduo perdeu o controle do uso da droga e continua a usar a substância, apesar das consequências adversas deste uso”.

## Tipos de dependência: física x psicológica

Existem dois tipos de dependência: a física e a psicológica.

A física ocorre quando a droga é utilizada em quantidades e frequências elevadas, de forma que o organismo estabeleça um novo equilíbrio em seu funcionamento, adaptando-se à droga. Esse processo é chamado *tolerância*, que é a diminuição da resposta a uma dose de determinada substância que ocorre com o uso continuado da mesma.

A tolerância gera a necessidade de aumento da dose e/ou da frequência de utilização da droga, a fim de evitar a *síndrome de abstinência*, a qual é composta por um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da falta de drogas em usuários dependentes. Ela se caracteriza por sensações de mal-estar e diferentes graus de sofrimento mental e físico, particulares

para cada tipo de droga, que refletem uma manifestação de desajuste metabólico no organismo, provocado pela suspensão da substância em questão. Algumas síndromes de abstinência podem ser tão graves ao ponto de colocar em risco a vida da pessoa, como é o caso da abstinência do álcool e da heroína.

Dessa forma, na dependência física, a droga torna-se necessária para que o corpo funcione normalmente.

A dependência psicológica (ou psíquica) se instala quando a pessoa é dominada por um impulso forte, quase incontrolável, de se administrar a droga à qual se habituou, experimentando um mal-estar intenso na ausência da mesma. Nesse caso, a droga produz um sentimento de satisfação e um impulso psicológico, exigindo uso periódico ou contínuo da mesma para produzir prazer ou evitar desconforto. Ocorre, então, apego ao estado em que as dificuldades do usuário são momentaneamente apagadas pelos efeitos da droga que acaba por preencher a necessidade de “soluções” imediatas.



## Diferentes tipos de tolerância

A tolerância pode ser *inata* ou *adquirida*.

A tolerância inata está associada a fatores genéticos e pode tanto ser uma insensibilidade como uma sensibilidade pré-existente para determinadas substâncias; por exemplo, algumas pessoas são insensíveis aos efeitos de drogas sedativas, tais quais os benzodiazepínicos, como o Diazepam (Valium®). No caso da sensibilidade pré-existente, é muito comum em orientais uma grande sensibilidade ao álcool. Esses indivíduos possuem um gen que codifica a enzima aldeído desidrogenase (envolvida no metabolismo do álcool), menos eficaz, levando ao acúmulo de acetaldeído, metabólito do álcool, que é tóxico ao organismo.

Existem diversas formas de tolerância adquirida:

- farmacocinética: o organismo passa a metabolizar mais rapidamente a droga;
- farmacodinâmica: o organismo cria mecanismos adaptativos para a presença da droga, como aumento (regulação para cima ou

**upregulation**) do número de receptores para a mesma, aumento do número de transportadores, redução (regulação para baixo ou **downregulation**) de canais iônicos etc.;

- aprendida: o indivíduo aprende a controlar os efeitos causados pela droga; como conseguir andar reto mesmo estando em estado etílico;
- cruzada: quando o indivíduo desenvolve tolerância para uma droga B após utilização repetitiva de uma droga A pelo fato das duas possuírem mecanismos de ação semelhantes. É o caso de tolerância a anfetaminas após o uso continuado de cocaína.

### **Upregulation**

(regulação para cima ou suprarregulação)  
Quando ocorre um aumento de um componente celular em resposta à variável externa.  
Ex.: aumento de enzimas responsáveis pelo metabolismo hepático do álcool em usuários desta droga.

### **Downregulation**

(regulação para baixo ou infrarregulação)  
Refere-se ao processo no qual a célula reduz a quantidade de determinado(s) componente(s), como receptores, transportadores, canais iônicos, RNA, em resposta a uma variável externa.  
Ex.: redução de receptores para uma determinada molécula, como um neurotransmissor ou agonista exógeno quando em excesso, no intuito de reduzir a resposta da célula a esta.

---

## Atividade 1

### Atende ao objetivo 1

P. R. F., de 56 anos, queria parar de fumar e procurou um médico. Este lhe recomendou utilizar adesivos de nicotina transdérmica, que lhe forneceriam o princípio ativo do tabaco.

Após algumas semanas, ele procurou o médico outra vez, reclamando de insucesso na tentativa e relata que sentia “fissura”: cada vez que via alguém acendendo um cigarro, ele sentia falta de abrir o maço, tirar o cigarro, segurá-lo entre os dedos. Além disso, sentia-se mais só sem o cigarro, que parecia lhe fazer “companhia”.

Enfim, a falta da droga até poderia estar sendo compensada pelos adesivos, porém os rituais e hábitos ao fumar não.

Conhecendo esse caso, responda:

a) Que tipo de dependência está sendo compensada pelo adesivo transdérmico de nicotina?

---

b) Por que o paciente não conseguiu parar de fumar mesmo com a reposição da droga? O que seria a “fissura” e o “hábito”, alegado por ele?

---



---



---



---

### **Resposta comentada**

a) Neste caso, trata-se da dependência física, em que o corpo adquiriu um novo equilíbrio na presença da droga, não conseguindo ficar sem ela. Como essa, terapias de reposição são comuns no tratamento de dependência a diversas drogas.

b) Apenas repor a droga não é suficiente na maioria dos casos; quase sempre é desejável um acompanhamento psicológico. O paciente não conseguiu parar sozinho, pois a fissura e o hábito caracterizam a dependência psicológica.



## **Atividade 2**

### **Atende ao Objetivo 2**

Pedrinho não era de ingerir bebidas alcoólicas, mas, em seu primeiro período de faculdade, foi convidado para a “chopada” e, por influência dos colegas da turma, acabou tomando quatro chopps. Devido a isso, ficou muito alterado e eufórico e, posteriormente, acabou passando bastante mal.

Apesar disso, em todos os semestres, comparecia às “chopadas”, além de tomar umas cervejas com os amigos ao final das aulas, durante a semana, de vez em quando. No seu último período de faculdade, Pedrinho era capaz de tomar 12 canecas de chopp nas “chopadas”, apresentando apenas leves alterações de humor, não sofrendo mais nenhuma forma de mal-estar.

Agora, responda: que tipo de tolerância Pedrinho desenvolveu ao longo dos anos de faculdade? Explique.

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

O álcool sofre intenso metabolismo de primeira passagem no fígado. Inicialmente, Pedrinho não costumava utilizar álcool e, ao primeiro grande consumo (4 copos), ficou bêbado e passou mal, pois com o metabolismo baixo da droga, boa parte deste álcool foi para a circulação sistêmica, sendo distribuído para o sistema nervoso central e outros órgãos.

Com o tempo, o aumento da frequência e da quantidade de álcool ingerida provocou a regulação para cima (*upregulation*) das enzimas hepáticas, responsáveis pelo metabolismo do álcool; logo, a quantidade de droga disponível para a circulação sistêmica e o SNC e outros órgãos, tornou-se menor. Esse tipo de tolerância chama-se *tolerância farmacocinética*, pois o que é afetado é o metabolismo da droga. Gradualmente, ocorre um círculo vicioso em que, conforme aumenta o consumo, aumenta o metabolismo que provoca outra vez aumento do consumo, visto que o efeito eufórico, causado pela droga, vai se tornando menos intenso.

## Por que as drogas causam dependência?

A memória das experiências prazerosas induzidas pela droga pode ser intensa e longínqua, originando recaídas e levando o indivíduo a utilizar a droga uma outra vez. Isso é conhecido como reincidência, quando o indivíduo está tentando parar de utilizar a droga.

Dois importantes fatores estão envolvidos com a dependência psicológica, os chamados *reforço positivo* e *reforço negativo*. O reforço positivo refere-se ao processo pelo qual a apresentação do estímulo prazeroso aumenta, ou seja, relaciona-se ao prazer provocado pela utilização da droga (recompensa). O reforço negativo é definido como o processo pelo qual a retirada do estado aversivo aumenta na ausência do estímulo positivo, ou seja, relaciona-se à fuga do desprazer ou crise de abstinência, com a retirada da droga (**Figura 3.1**).



**Figura 3.1:** Esquema sobre os fatores envolvidos na geração da dependência psicológica de fármacos.

Os sinais associados à tomada do fármaco levam à sua administração, a qual, por sua vez, gera um reforço positivo, caracterizado pela recompensa. Esta é imediata, breve e reduzida com as repetições do uso, mas sua ocorrência pode ser impedida pela ação de antagonistas da droga. Os sinais associados ao uso levam a um condicionamento positivo, a partir do qual o simples fato de observar o preparo da droga ou o local onde ela é utilizada, por exemplo, é suficiente para iniciar uma resposta prazerosa.

Quando sinais associados à retirada da droga levam à não utilização do fármaco, é caracterizado o reforço negativo, no qual há síndrome de abstinência. Esta leva algum tempo para ocorrer, pode ter longa duração e será tão extensa quanto maior for o período de utilização da droga. Os agonistas podem impedir esta síndrome.

Durante a dependência psicológica, sinais simples associados à retirada da droga, como não disponibilidade e situação social que impeçam o uso, são suficientes para desencadear a síndrome de abstinência, isto é, o condicionamento negativo.

Resumindo, podemos dizer que, no início, o indivíduo procura a droga pelo efeito prazeroso que esta lhe propicia, ou seja, a recompensa. Esta recompensa é reduzida com o uso crônico da droga (tolerância), o que faz com que o indivíduo aumente a dose e/ou a frequência de utilização da substância. Em um momento posterior, que pode ocorrer quase que concomitante à primeira utilização da droga, na falta dela, o indivíduo passa por uma experiência desagradável, a síndrome de abstinência, que inclui: a lembrança do efeito agradável e o desejo de repeti-la, a sensação desagradável da falta da droga que pode se manifestar tanto de forma física quanto psicológica. Essa síndrome de abstinência é tão mais forte quanto maior for o tempo de exposição, frequência ou quantidade da droga utilizada. Isso se deve às adaptações celulares e fisiológicas que ocorrem na presença da droga e que se tornam descompensadas na falta dela.

Veremos, a seguir, como funcionam os mecanismos celulares e fisiológicos responsáveis pela farmacodependência.

## **Mecanismos celulares e fisiológicos envolvidos na dependência de drogas**

O uso de drogas causa readaptações no organismo de modo que seu funcionamento passa a incluir a presença dela. Dessa forma, a droga precisa ser administrada repetidamente para manter esse novo equilíbrio.

Os mecanismos responsáveis por essa readaptação iniciam-se desde o momento da primeira administração da droga, exacerbando-se com o uso crônico. A retirada da droga também causa um efeito intenso inicial, com a crise de abstinência provocada pela não compensação dessas readaptações fisiológicas (**Figura 3.2**).

	Uso do fármaco		Retirada do fármaco	
<b>Estado produzido:</b>	Dias - semanas Estado drogado agudo → Estado drogado crônico		Meses - anos Abstinência aguda → Abstinência crônica	
<b>Efeito:</b>	Recompensa	Tolerância, dependência	Síndrome de abstinência	Desejo
<b>Mecanismo:</b>	Ativação da via da mesolímbica. Outras vias de recompensa?	Alterações adaptativas em receptores, transportadores, segundos mensageiros etc. (p. ex. ↑adenilato ciclase, ↓transportador de DA)	Alterações adaptativas não compensadoras (p. ex., ↓DA, ↑glutamato)	Não conhecido

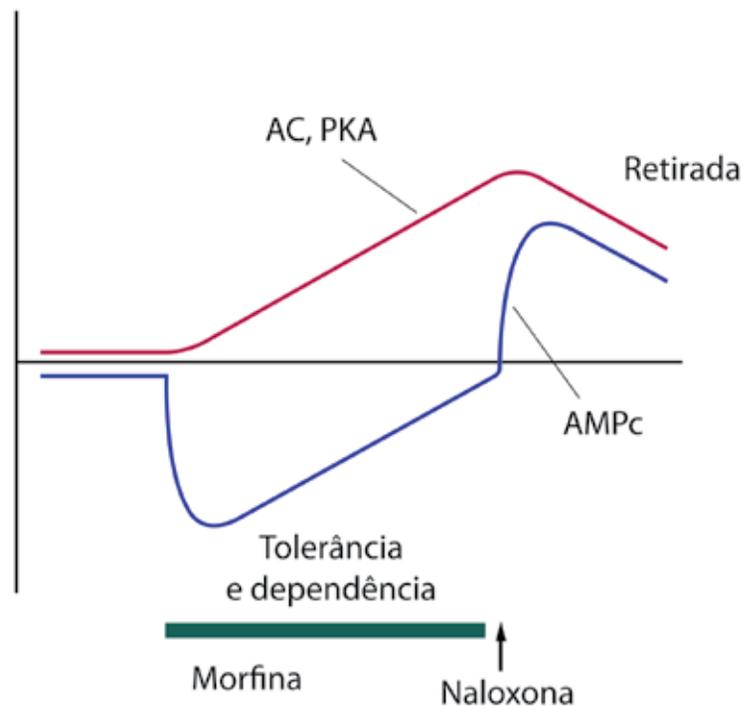
**Figura 3.2:** Relação dos fatores envolvidos na geração da dependência física de fármacos.

Inicialmente, o uso da droga provoca um estado drogado agudo, provocando um efeito de recompensa pela ativação da via dopaminérgica (DA) mesolímbica (que você conhecerá mais adiante). Após dias a semanas de uso, o indivíduo atinge um estado drogado crônico cujo efeito na tolerância e na dependência é provocado por alterações adaptativas do organismo, como aumento de receptores para a droga, transportadores, segundos mensageiros, entre outros.

No momento em que a droga é retirada do indivíduo, ele enfrenta uma crise de abstinência aguda, pois as alterações adaptativas não estão sendo compensadas. Mesmo após meses ou anos, o indivíduo em abstinência crônica da droga ainda sente certo desejo de utilizá-la. Os mecanismos responsáveis por esse desejo ainda não são bem conhecidos.

O exemplo mais conhecido e estudado de adaptação celular em resposta ao uso de drogas é o da utilização de morfina. Ela é um analgésico usado clinicamente em casos de dores severas crônicas, como o pós-operatório, ou dores agudas, como traumas, cefaleias e dores no parto. Além de seus efeitos analgésicos, ela pode causar sedação, supressão da tosse, depressão respiratória e euforia. Este último efeito é responsável pela alta incidência de utilização abusiva da morfina e seus derivados, como a heroína (diacetilmorfina).

A morfina é agonista de receptores acoplados à proteína  $G_i$  (ver Aula 2) e a sua ligação provoca, portanto, a inibição da adenilato ciclase e a redução da AMPc no interior da célula. Com a redução do AMPc, não haverá ativação das proteínas cinases A (PKA). A célula, em resposta a isso, começa a aumentar a síntese de adenilato ciclase e PKA. Nesse contexto, para que a morfina continue causando seus efeitos, inclusive o eufórico, faz-se necessário o aumento da sua dose, visto haver mais adenilato ciclase para ser inibida. Esse aumento de adenilato ciclase e PKA na célula, uma vez descompensado pela ausência da droga, irá causar uma crise de abstinência grave, caracterizada por convulsões, e o desejo de utilização da droga pelo usuário (Figura 3.3).



**Figura 3.3:** Este gráfico ilustra o mecanismo de tolerância e dependência da morfina no nível celular. Os níveis de AMPc, adenilato ciclase (AC) e proteína cinase A (PKA) foram monitorados em células expostas a uma dose constante de morfina. Ao longo do tempo, a resposta celular foi um aumento dos níveis de AC e PKA e conseqüentemente o AMPc também aumenta. A retirada da droga com a aplicação de um antagonista (naloxona) leva a uma produção exagerada de AMPc devido ao fato de não estar mais havendo a inibição da AC pela morfina.

Fonte: Adaptada de Nestler E. J. Trends in Pharmacological Sciences, 25 (4): 210 (2004).

### Atividade 3

#### Atende aos Objetivos 3 e 4

M. L. M. R. só conseguia estudar tomando café. No começo de seu curso de graduação, tomava uma xícara de café e estudava das 20h às 23h; após esse período, sentia-se cansado e ia dormir.

Dois períodos depois, ele passou a tomar uma xícara de café quando começava a estudar, às 20h; porém, às 21h30m, já se sentia sonolento, e, dessa forma, tomava outra xícara, que o mantinha acordado até as 00:00.

Passados mais três períodos, M. L. M. R. passou a deixar uma garrafa térmica com café ao seu lado e tomava uma xícara a cada 30 minutos para manter-se acordado. Ele começou a perceber que, por mais que estudasse, não conseguia mais obter boas notas. Procurou um médico e este o proibiu de tomar café, explicando que o excesso dessa bebida estava deixando ele tão agitado e hiperativo que não conseguia mais ter atenção no que lia.

Dessa forma, M. L. M. R. parou de tomar café e começou a sofrer uma gama de efeitos, que oscilavam entre ansiedade/depressão e agitação/sonolência, além de experimentar sensações somáticas como palpitação, falta de ar, sufocação e **fogachos**. Na tentativa de evitar os efeitos desagradáveis da falta do café, M. L. M. R. voltou a consumi-lo, mesmo sabendo dos efeitos indesejáveis que este causava.

Demonstre, utilizando o caso acima, a associação entre tolerância, dependência e crise de abstinência. Aponte os fatores positivos e negativos relacionados à dependência.

---



---



---



---



---

#### Resposta comentada

A cafeína presente no café é uma droga que causa estimulação no SNC. Inicialmente, o sujeito da história se sentia bem disposto, mais atento e desperto para estudar. Isso o estimulava a tomar o café. Após determinado período, seu organismo começou a se adaptar à presença da droga (cafeína), de forma que a dose usual não tinha mais efeito, fazendo com que ele aumentasse a dosagem e a frequência com que a utilizava.

#### Fogachos

sensação de queimadura na face, devido a fortes emoções ou males físicos.

Devido ao efeito negativo da falta de atenção, causada pela hiperexcitação provocada pela droga, o médico recomendou a interrupção de seu uso. Com tal falta, as adaptações fisiológicas geradas pela presença da cafeína, não são mais compensadas, o que gera sensações desagradáveis. Essas sensações compõem uma crise de abstinência, que será responsável pela recaída do indivíduo no uso da droga. Ou seja, temos, neste caso:

- o reforço positivo, representado pelas boas sensações causadas pelo uso da droga;
- a tolerância, representada pela redução desses efeitos, levando ao aumento da utilização;
- o reforço negativo, representado pela crise de abstinência;
- a recaída, representada pela volta à utilização.

Esses fatores pontuados de forma conjunta caracterizam a farmacodependência.

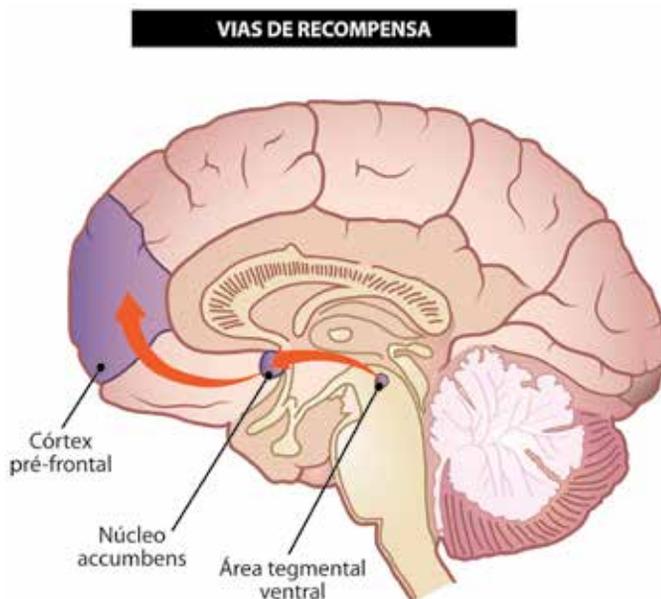
---

---

---

### **Quais as bases neurais para a farmacodependência?**

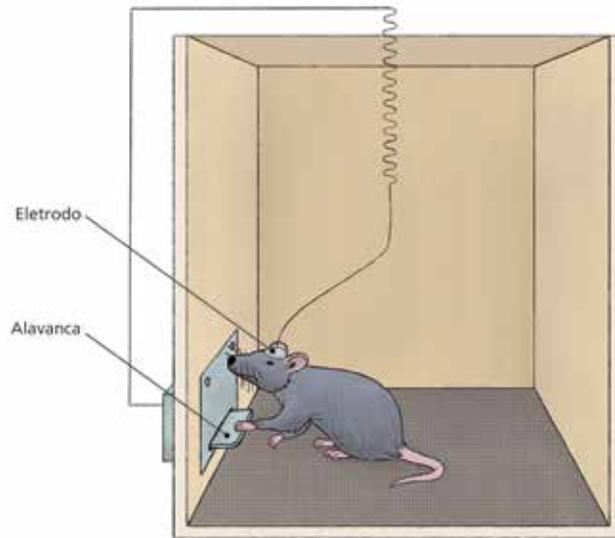
Para começarmos a responder a esta questão, precisamos desvendar os circuitos neurais envolvidos com o efeito prazeroso provocado pelas drogas. Esses circuitos formam uma via chamada *via de recompensa* (**Figura 3.4**). As vias de recompensa ficam em uma região do encéfalo, chamada *mesencéfalo* e fazem parte do sistema límbico, que é responsável pelas emoções e comportamentos sociais de mamíferos.



**Figura 3.4:** As vias de recompensa incluem uma via que vai da área tegmental ventral (VTA) ao núcleo accumbens (Acc), o qual envia projeções para o córtex pré-frontal. A via do VTA ao Acc é mediada por um neurotransmissor, chamado *dopamina*. Por essa razão, essa via também pode ser chamada *via mesolímbica dopaminérgica*.

Fonte: Adaptado de <http://www.virtual.epm.br/material/depquim/animacoes.htm#>

Essa via foi descoberta através de estudos realizados em ratos por dois cientistas chamados Olds e Milner na década de 1950. Nesses experimentos, os pesquisadores ensinavam os ratos a se autoestimularem através de um eletrodo inserido em seu cérebro, quando pressionavam uma alavanca (**Figura 3.5**). Quando esse eletrodo estava posicionado em uma região específica do cérebro desses animais, eles passaram a pressionar a alavanca de forma contínua, não interrompendo esse comportamento nem para se alimentar ou descansar, até caírem de fome e exaustão, tamanho o prazer que percebiam nessa autoestimulação. A partir desse experimento, a região estimulada foi mapeada e chamada *via de recompensa* ou *de reforço*.



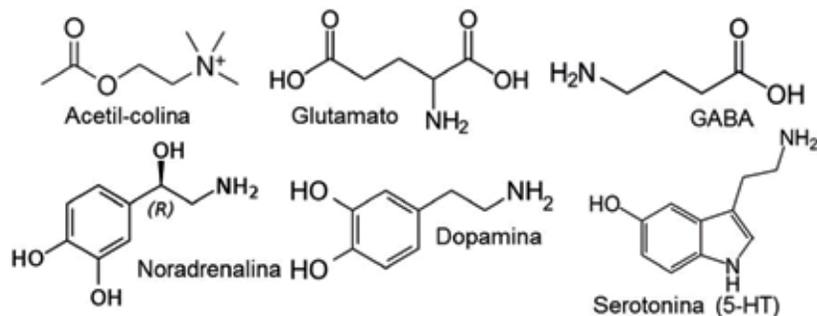
**Figura 3.5:** O rato é colocado em uma gaiola, provida de uma alavanca que, quando pressionada, provoca a estimulação da área cerebral onde está inserido o eletrodo.

Fonte: Adaptado de Neuroscience: Exploring the brain. Bear, M. Connors, B and Paradiso, M. Williams and Wilkins, 1996.

Para podermos entender melhor o funcionamento dessas vias, é importante (re)vermos alguns conceitos sobre a neurotransmissão central.

## Neurotransmissores do sistema nervoso central

Os principais neurotransmissores presentes no sistema nervoso central são a acetil-colina (ACh), o glutamato, o ácido-gama-amino-butírico (GABA) e as monoaminas noradrenalina (ou norepinefrina), dopamina e serotonina (ou 5-hidroxitriptamina – 5-HT) (Figura 3.6).



**Figura 3.6:** Estrutura química dos principais neurotransmissores do SNC.

Fonte: Adaptado de Wikipedia.

## Glutamato e GABA

O glutamato e o GABA são os principais neurotransmissores centrais, estando amplamente distribuídos em todo encéfalo e medula espinhal. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório e o GABA, o principal neurotransmissor inibitório do SNC.

## Dopamina e as vias de recompensa

A dopamina é muito importante como neurotransmissor central, pois possui participação direta na farmacodependência. Além disso, também está envolvida em distúrbios da função cerebral, como doença de Parkinson, esquizofrenia e *déficit* de atenção.

Os neurônios dopaminérgicos formam três vias principais:

1. a *via nigroestriatal*: consiste em corpos celulares na substância negra cujos axônios terminam no corpo estriado. Essa via é importante no controle motor;
2. a *via túbero-hipofisária*: composta por um grupo de neurônios que se projetam do hipotálamo para a hipófise, regulando a secreção hormonal;
3. as *vias mesolímbica/mesocortical*: com grupos de neurônios cujos axônios cursam para o córtex frontal e para partes do sistema límbico, como o núcleo acumbens (Acc) e o núcleo amigdalóide, essas vias são as principais envolvidas com emoções e o sistema de recompensa induzido por drogas. Essas vias serão as mais importantes e mais exploradas nesta disciplina (**Figura 3.7A**).

## Acetilcolina e noradrenalina

A acetilcolina e a noradrenalina são as moléculas responsáveis pela neurotransmissão periférica, ou seja, sistemas simpático e parassimpático. Além disso, a acetilcolina também é responsável pela transmissão neuromuscular. No entanto, no SNC, existem vias colinérgicas e noradrenérgicas.

A acetilcolina está amplamente distribuída no encéfalo com vias por todo prosencéfalo, mesencéfalo e tronco cerebral. Os aspectos funcionais dessas vias foram observados através de estudos das ações de drogas que acentuam, simulam ou bloqueiam a ação colinérgica. As principais funções das vias colinérgicas centrais estão relacionadas ao despertar, ao aprendizado, à memória e ao controle motor (**Figura 3.7B**).

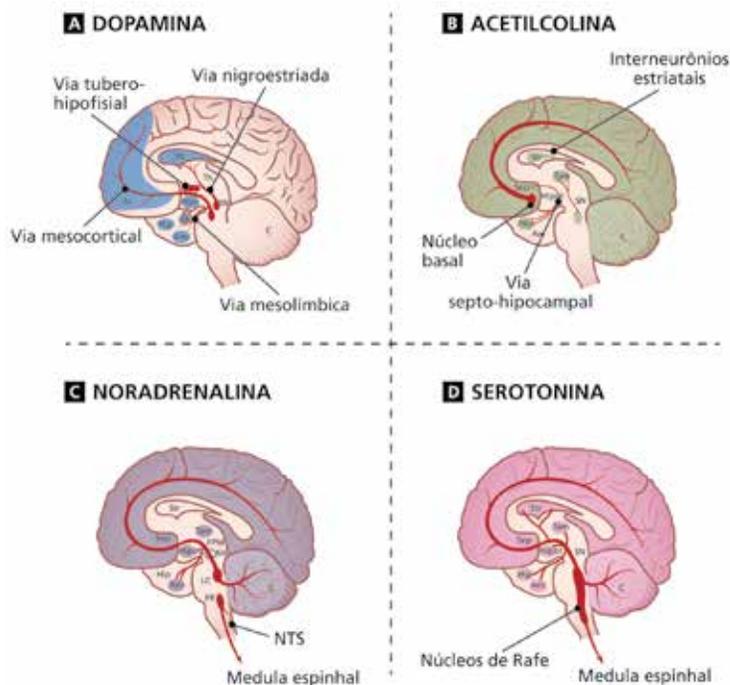
A nicotina é um agonista colinérgico que aumenta os níveis de alerta e também reforça o aprendizado e a memória.

Os neurônios noradrenérgicos estão localizados em pequenos grupos na ponte e no bulbo, e seus axônios se ramificam para muitas outras partes do cérebro (**Figura 3.7C**). O principal grupo desses neurônios fica no *locus coeruleus* (LC), localizado na ponte, sendo importante no sistema “de alerta”, controlando o despertar e o humor (a deficiência de noradrenalina contribui para a depressão).

### Serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT)

Por fim, as vias serotoninérgicas estão distribuídas de forma semelhante às noradrenérgicas e os neurônios estão agrupados na ponte e no bulbo, próximos à linha média, em áreas geralmente chamadas *núcleos da rafe*. Essas células enviam axônios para muitas regiões corticais, hipocampo, sistema límbico, hipotálamo, entre outros (**Figura 3.7D**).

Certas funções fisiológicas e comportamentais relacionam-se com essas vias: alucinações e alterações comportamentais; sono; despertar; humor; comportamento alimentar; controle das sensações. Algumas drogas alucinógenas (como o LSD) são agonistas e/ou antagonistas de receptores de serotonina.

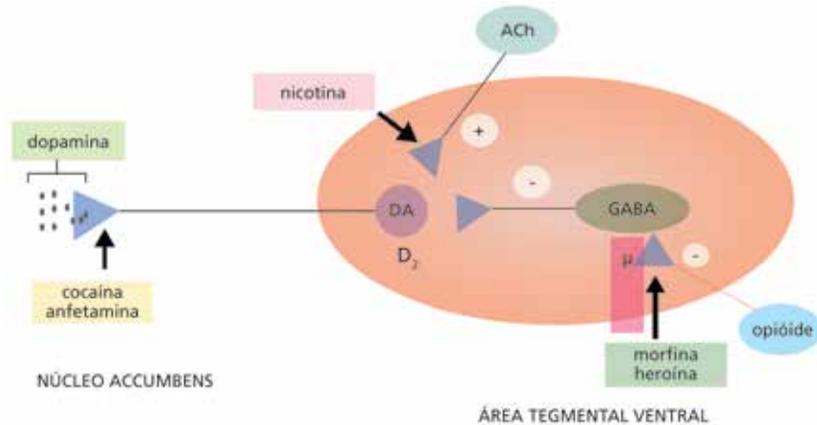


**Figura 3.7:** As principais vias de neurotransmissores do sistema nervoso central. (A) Vias dopaminérgicas; (B) Vias colinérgicas; (C) Vias noradrenérgicas; (D) Vias Serotoninérgicas. Am, núcleo amigdalóide; C, cerebelo; Hip, hipocampo; Hyp, hipotálamo; LC, *locus coeruleus*; FPM, feixe prosencefálico medial; NTS, núcleo do trato solitário; FR, formação reticular; Sep, septo; Str, corpo estriado, Th, tálamo; Ac, núcleo accumbens; SN, substância negra; FPL, feixe prosencefálico lateral; PPT/LD, pedunculopontino e núcleos tegmentares laterodorsais.  
Fonte: Adaptado de Rang & Dale Farmacologia 7.ed, Elsevier 2011.

## As vias de recompensa e a farmacodependência

Todas as drogas conhecidas que geram dependência (incluindo opiáceos, nicotina, anfetaminas, etanol e cocaína) ativam a via de recompensa, provocando aumento da liberação de dopamina no núcleo accumbens (Ac).

Cada grupo de drogas fará tal ativação através de distintos mecanismos de ação, ou seja, uma droga pode aumentar diretamente a excitação das células dopaminérgicas da via de recompensa, enquanto outras drogas podem inibir algum neurônio que estaria diminuindo a liberação de dopamina, e, dessa forma, podem também aumentar a liberação da mesma. Por outro lado, algumas drogas podem bloquear a recaptura da dopamina, aumentando a disponibilidade da mesma na fenda sináptica (**Figura 3.8**).



**Figura 3.8:** Toda droga aumenta a liberação de dopamina no núcleo accumbens. Esse aumento pode ocorrer de diferentes formas: opioides, como a morfina e a heroína, ao se ligarem aos seus receptores  $\mu$ , inibem neurônios inibitórios GABAérgicos (cuja função seria diminuir a liberação de dopamina) e consequentemente há aumento da liberação de dopamina; a nicotina aumenta a excitação de células colinérgicas, as quais excitam as células dopaminérgicas; a cocaína e a anfetamina bloqueiam a reabsorção da dopamina, secretada pelo neurônio dopaminérgico.

A dopamina é fisiologicamente liberada nesta região em resposta a ações que provoquem prazer, desde realizações intelectuais às atléticas, do desfrutar de uma boa refeição à sensação do orgasmo. Esses estados são chamados *altos naturais*. Os estímulos que medeiam os altos naturais envolvem desde os chamados endopioides (como endorfinas), passando pela canabinoide (princípio ativo da maconha), natural (anadamida), bem como a nicotina cerebral, ou seja, a acetilcolina.

As numerosas drogas de abuso que provocam a liberação de dopamina nesta via de recompensa o fazem de forma mais explosiva e prazerosa em comparação ao que ocorre nos altos naturais. Dessa forma, essas drogas se sobrepõem aos neurotransmissores próprios do cérebro, tornando a resposta prazerosa mais fácil e intensa do que a que acontece naturalmente. Ao contrário do que ocorre com o alto natural, a recompensa produzida pela droga produz um suprimento de dopamina tão intenso que seus receptores passam a necessitar furiosamente de mais dopamina depois que a droga para de atuar, forçando o indivíduo a buscar mais droga e, desse modo, dar início a um círculo vicioso.

## Classificação das principais drogas de abuso

As drogas de abuso são classificadas de acordo com seu efeito sobre o sistema nervoso central. Dessa forma, drogas que causam estimulação ou

excitação das funções psíquicas são classificadas como *neuroestimulantes* ou *psicoanalépticas*; as drogas causadoras de relaxamento ou depressão do SNC são as *neurodepressoras* ou *psicolépticas*; um terceiro grupo de drogas que pode causar alucinações através de efeitos estimulantes e depressores simultâneos em diferentes áreas do SNC são chamadas de *alucinógenas* ou *psicodislépticas*, ou seja, modificadoras da função cerebral (**Figura 3.9**).



**Figura 3.9:** Neurodepressores: (A) opiáceos; (B) álcool, (C) inalantes, (D) benzodiazepínicos e barbitúricos; *alucinógenas*: (E) mescalina, (F) maconha (THC), (G) ácido lisérgico (LSD), (H) anticonérgicos; *neuroestimulantes*: (I) cocaína, (J) anfetamina e derivados, (K) nicotina e (L) cafeína.

## Neuroestimulantes ou psicoanalépticas

Os neuroestimulantes são drogas que causam estimulação do SNC. Dentro desse grupo de drogas, encontram-se a cocaína, as anfetaminas e seus derivados – como o ecstasy – o metilfenidato e a fenfluramina (droga outrora utilizada por seus efeitos anorexígenos).

Essas drogas causam estimulação, pois inibem a recepção de noreadrenalina e dopamina nas vias de recompensa, aumentando a disponibilidade desses transmissores nessas regiões. A nicotina também é um psicoestimulante que causa excitação pela ligação a receptores ionotrópicos colinérgicos do tipo nicotínicos. Já a cafeína e outras drogas do mesmo grupo (como taurina, teofilina, chamadas de *metilxantinas*) provocam estimulação por inibir a enzima que degrada o AMPc, a *fosfodiesterase*. A inibição da fosfodiesterase aumenta os níveis de AMPc intracelular, provocando excitação da mesma.

Em suma, os psicoestimulantes podem agir de diferentes formas, porém a resposta final da célula será o aumento da atividade do SNC.

## Neurodepressores ou psicolépticas

Os neurodepressores, como o nome diz, provocam depressão do SNC, ou seja, redução de sua atividade.

Dentro desse grupo estão drogas – como benzodiazepínicos e barbitúricos – fármacos utilizados na clínica médica, como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes e sedativos. No entanto, sua ação depressora causa sensação de relaxamento e efeito prazeroso, por atuarem na via de recompensa, tornando-os fármacos com grande tendência à geração de dependência.

Os benzodiazepínicos e barbitúricos ligam-se a receptores GABAérgicos, causando depressão das funções cerebrais. Na via de recompensa acredita-se que esta inibição provoque aumento da liberação de dopamina por uma cascata de eventos que levariam a isso. Os opioides, como a morfina, heroína e correlatos, agem em receptores próprios. Esses receptores para opioides são do tipo acoplados à proteína Gi e reduzem a produção de AMPc pela célula ao inibir a adenilato ciclase. Essas drogas deprimem vias que estariam inibindo a liberação de dopamina na via de recompensa, tendo como resposta o aumento da dopamina nesta região e, portanto, provocando efeito prazeroso.

Por fim, a droga neurodepressora mais utilizada é o etanol ou álcool. Ele, assim como os benzodiazepínicos, tem ação positiva sobre receptores GABAérgicos, provocando neurodepressão. Além disso, esta droga tem efeito negativo sobre receptores excitatórios glutamatérgicos e sobre canais de  $Ca^{+2}$  voltagem-dependentes. Em conjunto, essas ações irão provocar depressão do SNC gerando sensação de relaxamento e provocando, através de mecanismos não inteiramente compreendidos, aumento da dopamina na via de recompensa.

## Drogas alucinógenas ou psicodislépticas

As drogas alucinógenas têm efeito depressor/estimulante misto: elas podem atuar em diferentes sistemas de receptores estimulando e/ou deprimindo o SNC. Geralmente, essas drogas têm menor potencial para geração de dependência, pois não ativam a via de recompensa com grande intensidade. O que mais preocupa na utilização delas é justamente a perda temporária do julgamento correto da realidade.

A mescalina é um alucinógeno natural extraído de um cacto **peio**te. A maconha, nome popular de plantas do gênero *Cannabis*, possui, como

### Peiote

(*Lophophora williamsii*)  
Cacto cuja região nativa estende-se do sudoeste dos Estados Unidos até o centro do México. Tem sido usado por séculos pelos efeitos psicodélicos experimentados quando ingerido.

princípio ativo, o tetrahydrocannabinol (THC) que causa, entre outros efeitos, alucinações e euforia. A psilocibina está presente em cogumelos do gênero *Psilocibe* e geralmente é ingerida sob a forma de “chá de cogumelo”, cujo principal efeito é alucinógeno. Evidências arqueológicas mostram que foi, provavelmente, muito utilizada pelos povos **Maias**.

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) foi sintetizada pela primeira vez por Albert Hoffman, em 1938, o qual o ingeriu voluntariamente, descrevendo seus efeitos altamente alucinógenos. Hoffman tornou-se um entusiasta de seu uso até sua morte, aos 102 anos, em 2008. Os anticonérgicos são extraídos de lírios da família das *Solanaceae* e são comumente chamados de *chá de trombeta*. Esses compostos também provocam alucinações.

## **Maias**

A civilização maia foi uma cultura mesoamericana pré-colombiana, notável por sua língua escrita, pela sua arte, arquitetura, matemática e sistemas astronômicos.

### **Atividade 3**

#### *Atende ao Objetivo 5*

Ratos aos quais são adaptados sistemas de autoadministração de drogas, como cocaína e anfetaminas, o fazem até caírem de exaustão. Quando antagonistas dopaminérgicos são administrados, esses animais interrompem esta autoadministração.

Explique esse resultado.

---



---



---



---

#### **Resposta comentada**

Qualquer droga de abuso aumenta os níveis de dopamina na via de recompensa. A cocaína e a anfetamina exercem esse efeito através do bloqueio da receptação da dopamina liberada nesta região, aumentando, dessa forma, a disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica. Com o uso de antagonistas dos receptores dopaminérgicos, essa dopamina não conseguirá exercer seu efeito, pois os seus receptores estarão menos responsivos pela presença do antagonista. Isso fará com que os animais não sintam mais prazer com a cocaína e/ou anfetamina e reduzam ou parem de se autoadministrar as drogas.

---



---



---

---

---

---

## **Atividade 4**

---

---

---

### **Atende ao Objetivo 6**

Defina as diferentes classes de droga de acordo com seus efeitos sobre o SNC, exemplificando.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

Neurodepressores ou psicolépticas: provocam depressão do SNC, ou seja, redução de sua atividade. Isso pode ocorrer através da potencialização da ação GABAérgica (Ex.: benzodiazepínicos, álcool) ou através de receptores acoplados à proteína Gi (ver Aula 2) que inibem a adenilato ciclase reduzindo os níveis de AMPc celular (Ex.: opioides).

Neuroestimulantes ou psicoanalépticas: são drogas que causam estimulação do SNC. Como exemplo, temos a nicotina, que ativa receptores ionotrópicos (ver Aula 2) de acetil-colina do tipo nicotínicos, a cocaína e anfetamina que aumentam os níveis de noradrenalina e dopamina na fenda sináptica por impedir sua recaptação, provocando excitação.

Alucinógenas ou psicodislépticas: têm efeito depressor/estimulante misto: elas podem atuar em diferentes sistemas de receptores estimulando e/ou deprimindo o SNC. Ex. ácido lisérgico (LSD), que tem efeito misto sobre receptores de serotonina de forma a provocar alteração na percepção sensorial, gerando alucinações.

---

---

---

## **Conclusão**

A dependência a drogas começa pelo consumo induzido pelo meio, muitas vezes estimulado pelo reforço social (como considerar mais maduro, adulto e elegante o indivíduo que bebe e fuma; o uso da droga para aliviar emoções negativas ou até mesmo o ato de beber para comemorar). Na sequência, somam-se a isso os efeitos positivos e o alívio de sensações desagradáveis e, finalmente, ocorre o uso da droga por compulsão ou fissura, que mantém o uso.

Assim sendo, a farmacodependência envolve fatores psicológicos e fisiológicos. O ser humano tende a se tornar dependente daquilo ao que se cria afeto, seja uma pessoa, um animal, um lugar, um hábito, uma substância, entre tantas outras.

As drogas de abuso provocam dependência, pois, fisiologicamente, ativam vias comportamentais que lidam com reforço, recompensa e afeto. Essas vias de recompensa existem, evolutivamente, para gerar reforço nas relações com a alimentação, com o sexo e de afeto; no entanto, esses estímulos geram ativações breves nessas vias.

As drogas causam uma hiperativação, ou seja, elas corrompem as vias de recompensa de forma que o indivíduo troca qualquer prazer efêmero pelo prazer mais duradouro provocado por seu uso. Como esse prazer se torna menor a cada dose, por adaptações do organismo à presença da substância psicoativa (tolerância), o usuário tende a aumentar a frequência e a quantidade da droga utilizada ou procurar por drogas que provoquem prazer mais intenso.

Os diferentes grupos de drogas irão atuar aumentando a dopamina nas vias de recompensa através de mecanismos de ação distintos. Esses mecanismos e os efeitos comportamentais de cada grupo de drogas serão mais bem estudados nas próximas aulas.

## Resumo

- Uma pessoa é considerada dependente de uma droga quando não consegue parar definitivamente de usá-la apesar dos prejuízos que ela lhe traz.
- A dependência pode ser psicológica ou física. A dependência psicológica, se ocorre quando a pessoa é dominada por um impulso incontrolável, de administração da droga experimentando um mal-estar intenso, na ausência da mesma. Na dependência física, ocorre quando adapta seu funcionamento à presença da droga, ou seja, gera tolerância que corresponde à redução da resposta a uma determinada dose da droga.
- A tolerância gera a necessidade de aumento da utilização da droga de forma a não haver síndrome de abstinência. Esta se trata de um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da falta de drogas, em usuários dependentes e caracteriza-se por sensações de mal-estar e diferentes graus de sofrimento mental e físico.
- As vias de recompensa compreendem um feixe de axônios mesencefálicos dopaminérgicos que partem da área tegmental ventral para o núcleo accumbens. Diversos estudos demonstram que toda droga de abuso provoca aumento da liberação de dopamina por estes axônios através de diferentes mecanismos de ação.
- O glutamato e o GABA são os neurotransmissores envolvidos respectivamente, com a excitação e a inibição da atividade neural em todo SNC. Outros neurotransmissores presentes no SNC, como acetilcolina, noradrenalina, serotonina e dopamina, estão presentes em diversas vias discretas no encéfalo, sendo responsáveis pelo controle de diversas características comportamentais.
- As principais drogas de abuso podem ser classificadas de acordo com seu efeito sobre SNC e o comportamento. Desta forma, elas se encontram divididas entre neuroestimulantes, neurodepressoras e alucinógenas.

# Aula 4

Uso abusivo de drogas  
terapêuticas: ansiolíticos/  
hipnóticos e anticonvulsivantes

## **Meta**

Demonstrar como e por que as drogas utilizadas terapêuticamente como ansiolíticos/hipnóticos e anticonvulsivantes se tornam drogas de abuso.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. conceituar ansiolíticos/hipnóticos e anticonvulsivantes;
2. descrever o mecanismo de ação de benzodiazepínicos e suas indicações terapêuticas;
3. descrever o mecanismo de ações e indicações terapêuticas dos barbitúricos;
4. diferenciar o uso clínico do uso abusivo dessas drogas;
5. citar os fatores envolvidos com a utilização dessas drogas de forma abusiva;
6. apontar os tratamentos para a intoxicação por benzodiazepínicos e barbitúricos.

## Introdução

A ansiedade, em si, não é uma doença, e sim uma resposta adaptativa do indivíduo a situações de ameaça, sendo considerada parte da reação de “luta ou fuga” na evolução. A ansiedade, porém, se torna passível de tratamento quando essa resposta se torna exacerbada, ocorrendo ou persistindo mesmo na ausência de situações de ameaça iminente.

Existem diversos tipos de transtornos de ansiedade, segundo a classificação do **DSM-IV**. Nesta aula, abordaremos apenas o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), que consiste em um estado constante de ansiedade excessiva sem razão aparente e que, geralmente, cursa com sintomas de insônia.

A insônia é diferente de dormir pouco; é, sim, a crença, por parte do indivíduo, de que não está dormindo o suficiente. A insônia, em si, não é primariamente uma doença, mas um sintoma secundário decorrente de outras causas, entre elas, transtornos comportamentais ou afetivos, condição física ou até mesmo uma insônia transitória.

### DSM-IV

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 4th ed.). O DSM-V acaba de ser editado.



**Figura 4.1:** Roer unhas é característico em uma pessoa com ansiedade.

Fontes: <http://www.flickr.com/photos/maxwellgs/4267311036> - Maxwell GS  
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Xcvhjwkrjei0078.JPG>

## Como tratar o TAG?

O tratamento para esse tipo de transtorno de ansiedade, em geral, envolve abordagens psicológicas, bem como tratamento medicamentoso. Atualmente, a droga mais utilizada para esse tipo de transtorno são os benzodiazepínicos. Outro grupo de drogas, não mais utilizado no tratamento de ansiedade, são os barbitúricos. Elas têm grande potencial gerador de dependência e, por isso, são utilizadas somente em ambiente hospitalar, nas emergências, contra crises convulsivas e como sedativos.

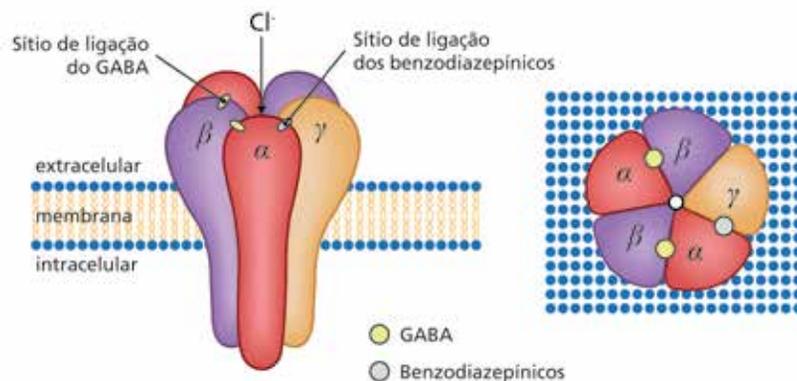
Para melhor compreendermos o mecanismo de ação dessas drogas, vamos fazer uma rápida revisão na transmissão mediada pelo ácido-gama-amino-butírico (GABA).

O GABA funciona como um neurotransmissor inibitório em muitas vias diferentes do SNC; cerca de 20% dos neurônios do SNC são GABA-érgicos, e todas as células nervosas são sensíveis ao efeito inibitório do GABA, sugerindo que sua função seja **ubíqua** no cérebro.

## Ubíquo

Que está em toda parte.

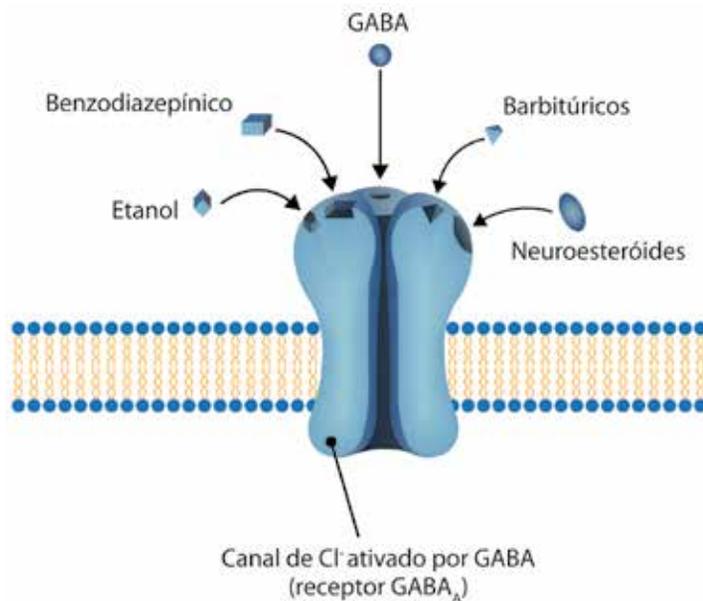
Tais células possuem dois tipos de receptores: GABA<sub>A</sub> (ionotrópico) e GABA<sub>B</sub> (acoplado à proteína G). Nesta aula, abordaremos apenas o primeiro tipo. Esses receptores são muito importantes por mediar a inibição sináptica, que deve ser muito bem regulada no encéfalo: muita inibição causa perda de consciência e provoca coma, enquanto pouca ou muito pouca inibição pode levar à ansiedade e convulsões. Eles são formados por cinco subunidades proteicas transmembranas, sendo duas do tipo  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$ , organizadas em um círculo na sequência  $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ , ao redor de um poro. O GABA se liga à interface entre as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ , enquanto os benzodiazepínicos se ligam à interface  $\alpha/\gamma$  (**Figura 4.2**).



**Figura 4.2:** Os sítios de ligação do GABA e dos benzodiazepínicos ficam em subunidades diferentes do receptor GABA<sub>A</sub>.

Fonte: Adaptado de <http://reginaldobatistasartes.blogspot.com.br/2010/09/ansiedade-modelos-biologicos.html>

Os benzodiazepínicos aumentam a frequência de abertura do canal, enquanto os barbitúricos aumentam o tempo de abertura. O etanol aumenta a inibição causada pelo GABA, podendo potencializar os efeitos de barbitúricos e benzodiazepínicos quando utilizados em conjunto.



**Figura 4.3:** Os receptores do tipo GABA<sub>A</sub> são acoplados a canais de Cl<sup>-</sup>, ativados pelo GABA. Esses receptores possuem sítios distintos para diversos outros ligantes que potencializam a ação do GABA, como benzodiazepínicos, barbitúricos e etanol. Os neuroesteróides podem modular a inibição mediada por esses receptores (aumentando ou diminuindo).

Fonte: adaptado de BEAR, Mark F. Neurociências: desvendando o sistema nervoso/ Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso; Tradução Carla Dalmaz et al. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

A distribuição dos receptores GABAérgicos é ampla no SNC e reflete suas funções (**Figura 4.4**). A ação do GABA em neurônios do sistema límbico, por exemplo, leva a um efeito ansiolítico. Sobre os neurônios da formação reticular, o GABA medeia o sono, tendo efeitos sedativos. Em áreas corticais e mesencefálicas, o GABA tem ação anticonvulsivante. Já na medula, o efeito do GABA é o relaxamento muscular, muito útil em situações onde o estresse e a ansiedade provocam espasmos musculares, que causam desconforto e dores pelo corpo.



**Figura 4.4:** As ações do GABA no SNC estão de acordo com a distribuição dos seus receptores.

Fonte: Frank Tenório

Os dois principais ansiolíticos utilizados de forma abusiva e causadores de dependência são os benzodiazepínicos e os barbitúricos. Portanto, vamos nos aprofundar um pouco mais nesses dois grupos de drogas.

Os principais ansiolíticos utilizados atualmente são os benzodiazepínicos; eles possuem propriedades ansiolíticas e hipnóticas e ligam-se seletivamente ao receptor do tipo  $GABA_A$ , aumentando a frequência de abertura do canal de  $Cl^-$ . Esse aumento se deve à interação do benzodiazepínico com o GABA, de forma que a ligação da droga provoca incremento da afinidade do receptor pelo GABA e vice-versa.

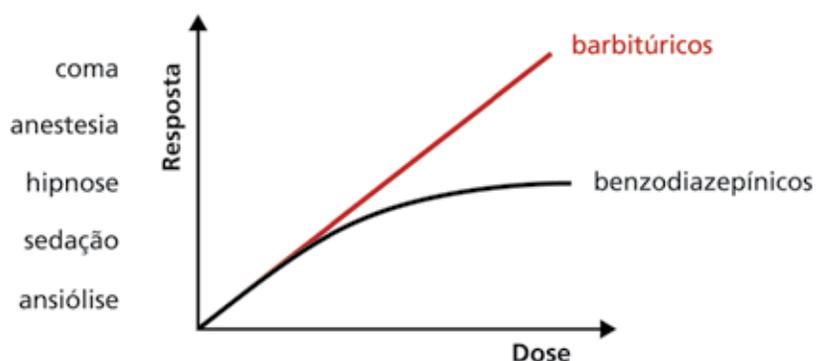
Os barbitúricos são uma classe de ansiolíticos que caiu em desuso para tal finalidade, pois possuem muitos efeitos colaterais indesejados e não apresentam segurança em caso de superdosagem. O **Quadro 4.1** e o **Gráfico 4.1** a seguir demonstram as diferenças entre os benzodiazepínicos e os barbitúricos quanto aos seus efeitos, seletividade e segurança.

**Quadro 4.1:** As principais diferenças entre os benzodiazepínicos e os barbitúricos.

Barbitúricos	Benzodiazepínicos
Perdem seletividade em altas doses	Seletivos GABA <sub>A</sub>
São <b>GABAmiméticos</b>	Dependem do GABA
Não possuem antagonista	Antagonista: flumazenil
Indicações: sedativos, pré-anestésicos e anticonvulsivantes	Indicações: ansiolíticos, hipnóticos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes

## GABAmiméticos

Imitam, mimetizam a ação do GABA mesmo em sua ausência.



**Gráfico 4.1:** O gráfico “dose x resposta” demonstra que o efeito dos barbitúricos aumenta com a dose indefinidamente até provocar o coma. Já os benzodiazepínicos, por dependerem da presença do GABA para gerar resposta, apresentam um efeito máximo de hipnose.

Fonte: Frank Tenório

Os barbitúricos têm maior afinidade pelos receptores do tipo GABA<sub>A</sub>. No entanto, em alta dosagem, podem se ligar aos GABA<sub>B</sub> também. Já os benzodiazepínicos, mesmo em altas doses, mantêm a seletividade pelos GABA<sub>A</sub>.

Quando em altas doses, os barbitúricos continuam a exercer efeito depressor, mesmo na ausência de GABA. Os benzodiazepínicos dependem do GABA para provocar a abertura dos canais de Cl<sup>-</sup>. Quando há depleção das reservas celulares de GABA, o aumento do benzodiazepínico não provoca mais efeito. No caso de intoxicação por altas doses, pode-se recorrer ao uso de um antagonista dos benzodiazepínicos, o flumazenil.

Dessa forma, as indicações clínicas para os benzodiazepínicos são mais amplas do que para os barbitúricos; estes, por sua vez, são utilizados, praticamente, apenas em ambiente hospitalar.

Vamos conhecer um pouco melhor essas duas classes de fármacos.

---

---

## **Atividade 1**

---

---

### **Atende aos Objetivos 2 e 3**

Os receptores GABA<sub>A</sub> encontram-se difundidos em diversas regiões do sistema nervoso central. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, e sua ação sobre esses receptores garantem a modulação da atividade cerebral, impedindo uma hiperexcitação que pode provocar convulsões, espasmos musculares, insônia e transtornos de ansiedade. Levando-se em conta que tanto benzodiazepínicos como barbitúricos têm ação sobre esses receptores, o que faz com que a utilização dos primeiros seja mais segura?

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

Tanto barbitúricos quanto benzodiazepínicos se ligam a sítios no receptor GABA<sub>A</sub>, potencializando seu efeito neurodepressor. No entanto, os benzodiazepínicos apresentam maior seletividade por esses receptores, além de que a sua ação só ocorra na presença do próprio GABA. Já os barbitúricos, em altas doses, podem atuar em outros receptores GABA-érgico, pronunciando seus efeitos, e podem ativar os receptores GABA<sub>A</sub>, mesmo na ausência do GABA (ou seja, quando as reservas deste neurotransmissor estão depletadas). Por fim, em caso de intoxicação aguda, os benzodiazepínicos possuem um antagonista, o flumazenil, o qual pode ser utilizado na emergência para reduzir o efeito da droga. Já os barbitúricos não possuem antagonistas; a intoxicação aguda por esta droga pode levar ao coma seguido de morte por insuficiência respiratória. Dessa forma, os barbitúricos só são utilizados de forma muito controlada em ambiente hospitalar, enquanto os benzodiazepínicos são as drogas mais receitadas como ansiolíticos e hipnóticos. No caso da utilização abusiva, os barbitúricos apresentam um potencial muito maior para causar óbito, quando comparados aos benzodiazepínicos.

---

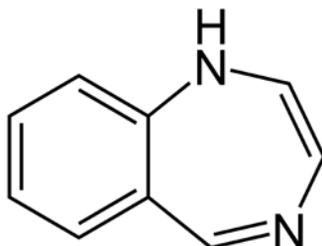
---

---

---

## Benzodiazepínicos

Benzodiazepina é a porção da estrutura composta de um anel benzênico ligado a um anel diazepínico (**Figura 4.5**).



**Figura 4.5:** Estrutura química básica dos benzodiazepínicos, a benzodiazepina.  
Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:1H-Benzo-1,4-Diazepin.svg>

Já os benzodiazepínicos contêm um substituinte (5-aryl) e um anel (1,4-diazepina), o termo significa 5-aryl-1,4-benzodiazepinas. O primeiro benzodiazepínico desenvolvido foi o clordiazepóxido (Psicosedin®), pelo grupo de Sternbach, na década de 1950. Outros exemplos de benzodiazepínicos incluem: midazolam (Dormonid®), triazolam (Halcion®), alprazolam (Xanax®), flunitrazepam (Rohypnol®) e diazepam (Valium®) (**Figura 4.6**).



**Figura 4.6:** O diazepam, princípio ativo do Valium®, é um dos ansiolíticos/hipnóticos mais eficazes e mais prescritos no Brasil.

## O que leva alguém a fazer uso abusivo dessas drogas?

### Prejuízo do julgamento

Comprometimento da capacidade de avaliar situações, levando a falsas conclusões. Por exemplo, a pessoa percebe outra olhando para ela e acha que a está “encarando”, tornando-se violenta.

Os efeitos dos benzodiazepínicos incluem tanto efeitos desejáveis, tais quais diminuição da ansiedade, hipnotismo, anticonvulsivante e relaxamento muscular, como efeitos indesejáveis que podem incluir: alterações físicas (como sedação, prejuízo da coordenação motora, hipotermia, anemia, ataxia) e efeitos comportamentais (instabilidade do humor, amnésia, confusão mental, euforia, **prejuízo do julgamento**, sensação de relaxamento, comportamento sexual ou agressivo inadequados, incremento nos efeitos do álcool e dependência). São alguns desses efeitos comportamentais que contribuem para o fato de essas drogas serem utilizadas de forma abusiva.

Geralmente, usuários de outras drogas usam os benzodiazepínicos, a fim de terem um “barato”. Seu efeito reforçador pode se dar pela sensação tranquilizante, em detrimento da ansiedade e da tensão e também pela expectativa que os usuários criam de que a droga os ajudará a resolverem os seus próprios problemas, além de seus efeitos agradáveis, tais como a euforia, a excitação e o aumento do seu estado motivacional para a realização das suas atividades cotidianas. Quando o indivíduo adquire tolerância a esses efeitos, tende a procurar um médico, na tentativa de persuadi-lo a prescrever o medicamento, ou o compram de forma ilegal.

Os benzodiazepínicos possuem uma grande margem de segurança, sendo raros os casos de morte por superdosagem. Isso fez com que muitos médicos os prescrevessem de forma abusiva, por acreditarem que se tratava de uma classe de medicação desprovida de risco de induzir dependência. No entanto, essas drogas podem causar dependência psicológica e física, dependendo da dosagem e da duração do tratamento.

A dependência física pode estabelecer-se após seis semanas de uso. A dependência e a abstinência são semelhantes às de outras substâncias que causam dependência, tendo-se transformado em um problema de saúde pública em diversos países, incluindo o Brasil.

A tolerância gerada por uso crônico obriga o aumento das doses para obter os mesmos efeitos. A síndrome de abstinência inicia-se alguns dias após a interrupção da administração, atingindo um período ainda desconhecido, que pode ir até dois, três anos.

Existem quatro tipos de usuários:

- usuários médicos;
- diurnos;

- noturnos;
- poliusuários de drogas.

Usuários médicos são aqueles que são medicados com benzodiazepínicos por indicação médica, como é o caso dos pacientes portadores de doenças músculo-esqueléticas (como espasmos musculares) e neurológicas (por exemplo, epilepsia). Os usuários médicos raramente desenvolvem abuso ou dependência dos benzodiazepínicos, quando comparados àqueles com insônia ou estados ansiosos. Uma possível explicação para essa observação clínica é a menor prevalência de características de personalidade e sintomas psiquiátricos entre os pacientes que são medicados por razões médicas.

Usuários diurnos são os que fazem uso de benzodiazepínicos por indicações psiquiátricas, tais como ansiedade crônica (como os transtornos fóbicos). Supõe-se que um forte **preditor** de uso prolongado de benzodiazepínico entre esses pacientes é a gravidade dos transtornos psiquiátricos no início do tratamento.

Usuários noturnos caracterizam-se pela presença de alterações crônicas do sono. É o grupo predominante dentre os quatro tipos de usuários de benzodiazepínicos. Os pacientes caracterizam-se por serem idosos, na sua maioria do sexo feminino, sendo comum a presença de doenças físicas e estados depressivos crônicos.

Poliusuários de drogas é o grupo no qual se inserem as pessoas que fazem abuso caótico e ilícito de outras drogas de abuso (tais quais opioides, psicoestimulantes, álcool). Esses usuários de benzodiazepínicos caracterizam-se por serem mais jovens, utilizarem altas doses diárias dessa classe de fármaco e apresentarem vários problemas psicossociais e médicos, causados pelo abuso de drogas ilícitas. Muitas vezes, a desintoxicação desses indivíduos deve ser realizada em hospitais, devido ao abuso concomitante de várias drogas, inclusive álcool. Possivelmente, o melhor tratamento para os mesmos seriam as unidades de dependência química e terapias com grupos, como os narcóticos anônimos.

## Preditor

Característica do que ou de quem prediz; que diz anteriormente de.

## Síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos

Como toda droga geradora de dependência, as características clínicas da síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos possuem sinais e sintomas físicos e psíquicos, os quais estão resumidos no **Quadro 4.2**.

**Quadro 4.2:** Características clínicas da síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos

Sinais e sintomas físicos	Sinais e sintomas psíquicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda da coordenação motora</li> <li>• Tinido</li> <li>• Mioclônais (pequenos espasmos musculares)</li> <li>• Hiperatividade autonômica (sudorese ou taquicardia acima de 100 bpm)</li> <li>• Náuseas e vômitos</li> <li>• Tremores grosseiros das mãos, língua e pálpebras</li> <li>• Hipotensão</li> <li>• <b>Diplopia</b></li> <li>• Hipersensibilidade tátil e à luz, sons e odores</li> <li>• Convulsões generalizadas</li> <li>• Cefaleia</li> <li>• Tontura</li> <li>• Tensão muscular</li> <li>• Fraqueza ou mal-estar geral</li> <li>• Anorexia</li> <li>• Perda de peso</li> <li>• Rubor facial</li> <li>• Dores musculares</li> <li>• Sensação de calor e frio</li> <li>• Gosto metálico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedade</li> <li>• alucinações ou ilusões visuais, táteis ou auditivas transitórias</li> <li>• delírios (como os paranoides)</li> <li>• agitação ou excitação psicomotora</li> <li>• Despersonalização e <b>desrealização</b></li> <li>• <b>Agorafobia</b></li> <li>• Ataques de pânico</li> <li>• Confusão mental</li> <li>• Depressão</li> <li>• Irritabilidade</li> <li>• Apatia</li> <li>• Disforia</li> <li>• Indisposição</li> <li>• Déficits de memória</li> <li>• Dificuldade de concentração</li> <li>• Insônia</li> <li>• Pesadelos</li> </ul>

### Diplopia

Visão dupla.

### Desrealização

Sentimento de irrealidade e ruptura com seu eu, apatia, amnésia.

### Agorafobia

Medo de espaços abertos ou multidões.

Fonte: Adaptado de: <http://br.monografias.com/trabalhos/dependencia-benzodiazepinicos-sindrome-abstinencia/dependencia-benzodiazepinicos-sindrome-abstinencia.shtml>

## Intoxicação e tratamento

Ainda que seja comum a superdosagem com benzodiazepínicos, são raros os casos fatais, a não ser quando utilizados concomitantemente com outras drogas, como o álcool.

A intoxicação aguda por dose excessiva de benzodiazepínicos se caracteriza por sedação, com fala arrastada e sonolência prolongada. Também ocorre redução dos reflexos, incoordenação motora, aumento do tempo de reação, estupor e amnésia.

Ainda podem ocorrer reações físicas, como depressão respiratória e hipotensão arterial, que podem se agravar com doses mais altas, podendo levar ao coma, principalmente quando associadas a outros neurodepressores, como barbitúricos e álcool.

No atendimento de emergência, a primeira medida a se tomar é a assistência respiratória com a manutenção de **vias aéreas pérvias** e, se necessário, a utilização de oxigênio. Deve-se monitorar a pressão arterial e os sinais vitais. Caso o indivíduo esteja consciente, deve ser aplicado carvão ativado, por via oral, e catárticos (laxantes e purgantes), no intuito de remover o excesso da droga. Em pessoas inconscientes, deve-se proceder com lavagem gástrica com intubação prévia, a fim de evitar a aspiração. O flumazenil é utilizado na reversão da sedação provocada pelo benzodiazepínico, o que também auxiliará em melhora parcial dos efeitos respiratórios. A hipotensão pode ser tratada através da aplicação de fluidos endovenosos (soro), manutenção do equilíbrio eletrolítico e, quando necessário, a utilização de drogas vasopressoras.

## Vias aéreas pérvias

Vias aéreas livres, abertas, sem obstruções.

## Atividade 2

### Atende ao Objetivo 2

A ansiedade é uma característica adaptativa, tendo como função o preparo do organismo para situações que requerem o comportamento de luta/fuga. Quando essa ansiedade se torna passível de interferência terapêutica? Discuta, baseando-se no seu mecanismo de ação, por que os benzodiazepínicos são as drogas mais prescritas em transtornos de ansiedade.

---



---



---



---

### Resposta comentada

A ansiedade se torna uma doença a partir do momento em que passa a interferir na vida cotidiana do indivíduo, impedindo que ele realize as atividades comuns do dia a dia, e/ou quando ele começa a se sentir incomodado pelos sintomas físicos e psíquicos dessa ansiedade. Atualmente, os benzodiazepínicos são as drogas mais prescritas para o tratamento da ansiedade generalizada. Isso se deve ao fato de essas drogas potencializa-

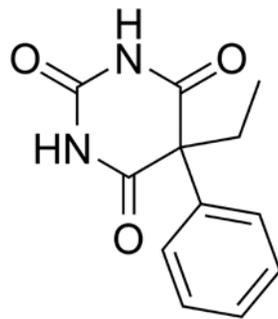
rem a ação GABAérgica central. Os benzodiazepínicos apresentam um sítio alostérico no próprio receptor GABAA, e sua ligação facilita a ligação do GABA em seu sítio. Isso prolonga o tempo de abertura dos canais de Cl<sup>-</sup>, potencializando a inibição celular causada pela ativação desses receptores. Dessa forma, como a ansiedade pode ter sido gerada por uma redução desta atividade, levando a uma maior excitabilidade no SNC, os benzodiazepínicos têm efeito ansiolítico.

---

---

## Barbitúricos

Barbitúrico é o nome dado a um composto químico orgânico sintético derivado do ácido barbitúrico. Foi sintetizado a partir do ácido malônico e da ureia, sendo descoberto por Adolf Von Bayer em 1864.



**Figura 4.7:** O fenobarbital é o barbitúrico mais utilizado como anticonvulsivante e também o mais antigo. Foi sintetizado na Bayer, em 1902, por dois químicos alemães, Emil Fisher e Josef von Mering.

Fonte: <https://es.wikipedia.org/wiki/Fenobarbital>

O surgimento de outras drogas, como os benzodiazepínicos, e seu uso indiscriminado por determinados indivíduos causaram diversos casos de morte por parada cardíaca, insuficiência renal, complicações pulmonares e também suicídios. Assim, o seu uso, hoje, é restrito ao ambiente hospitalar.

O fenobarbital (Gardenal<sup>®</sup>) (**Figura 4.8**) é utilizado na emergência médica como anticonvulsivante, sendo uma alternativa ao benzodiazepínico de ação rápida. Também pode ser utilizado como pré-anestésico em ambiente hospitalar. Ele apresenta, como efeitos secundários, sedação, hipnose, confusão mental e alucinações visuais, também sendo comuns efeitos motores, como alterações na marcha, fala arrastada quase incompreensível, **nistagmo** e ataxia.

## Nistagmo

Oscilações repetidas e involuntárias, rítmicas, de um ou ambos os olhos em algumas ou todas as posições de mirada.

O uso abusivo se deve às sensações semelhantes provocadas pelos benzodiazepínicos, como efeitos relaxantes, perda de juízo e uma sensação de embriaguez agradável.



**Figura 4.8:** O fenobarbital, princípio ativo do Gardenal®, é um dos barbitúricos ainda receitados no Brasil.

## Abstinência dos barbitúricos

A síndrome de abstinência barbitúrica pode ser de moderada a grave, dependendo do grau de dependência, ou seja, tempo, frequência e dosagem utilizados pelo usuário.

A abstinência moderada envolve:

- hipotensão arterial na posição em pé;
- aumento da sudorese;
- hiperatividade dos reflexos;
- náusea;
- vômitos;
- ansiedade;
- apreensão;
- taquicardia;
- tremor corporal;
- abalos musculares.

A síndrome de abstinência grave é representada por:

- convulsão;
- **obnubilação**;
- alucinações visuais;
- desorientação;
- delírio.

## **Obnubilação**

Sintoma caracterizado por deslumbramentos ou ofuscações. Diz-se de alguém em estado de perturbação na consciência, geralmente causado por ofuscação e obscurecimento da visão.

## **Intoxicação e tratamento**

Os barbitúricos, como o fenobarbital, tem como mecanismo a potencialização da ação GABAérgica na abertura dos canais de Cl<sup>-</sup>; no entanto, em altas doses, essas drogas são GABAmiméticas.

A intoxicação por elas pode variar de leve a grave, de acordo com a dose ingerida ou injetada.

Na intoxicação leve, o indivíduo apresenta sonolência, ataxia, confusão mental, linguagem incompreensível e alterações visuais. Quando essa intoxicação se torna moderada, a pessoa já apresenta sono profundo ou torpor, com pouca ou nenhuma manifestação espontânea.

A intoxicação grave leva ao coma, e a respiração é afetada precocemente. O eletroencefalograma da pessoa apresenta atividade elétrica muito reduzida, quase ao ponto de morte cerebral. A respiração pode ser ora lenta ora rápida e superficial, podendo provocar edema pulmonar e pneumonia. A pressão arterial cai; porém, as complicações pulmonares e a insuficiência renal serão provavelmente as complicações fatais na intoxicação grave.

O tratamento da intoxicação aguda se assemelha ao tratamento da intoxicação com benzodiazepínicos. É de grande importância a manutenção de vias respiratórias pervias e de ventilação adequada, a fim de evitar a pneumonia; deve-se administrar oxigênio. Se a ingestão ocorreu a menos de 24 horas, pode-se realizar a lavagem gástrica, evitando aspiração, e usar carvão ativado e algum catártico. A diurese forçada e a alcalinização da urina podem facilitar a eliminação da droga e seus metabólitos. Na intoxicação grave, a hipotensão e o choque são ameaças fatais; portanto, deve-se combater a hipovolemia (baixa do volume de líquido vascular), através da aplicação de fluidos intravenosos; o aumento da pressão pode ser obtido com o uso de dopamina. Parte das fatalidades decorrentes dessa

intoxicação ocorre por insuficiência renal devido ao choque. Nesse caso, portanto, deve-se realizar hemodiálise.

---

---

### **Atividade 3**

---

---

#### ***Atende ao Objetivo 3***

Os barbitúricos foram muito utilizados como ansiolíticos e hipnóticos até os anos 1960. Hoje em dia, sua utilização como anticonvulsivante, anestésico e sedativo restringe-se ao ambiente hospitalar. Por que essas drogas não são mais prescritas?

---

---

---

---

#### ***Resposta comentada***

Os barbitúricos são drogas que atuam em um sítio dos receptores de GABA, aumentando o tempo de abertura dos canais de Cl<sup>-</sup>. Isso provoca depressão no SNC, levando a efeitos sedativos, hipnóticos, anticonvulsivantes e ansiolíticos. No entanto, essa droga tem um grande potencial de abuso e de causar dependência – este é um dos fatores que levou a seu desuso terapêutico. O outro fator é a pequena faixa de segurança quanto aos seus efeitos tóxicos; em altas doses, os barbitúricos têm a capacidade de abrir os canais de Cl<sup>-</sup> dos receptores GABAérgicos, mesmo na ausência do GABA (o que não ocorre com os benzodiazepínicos). Além disso, não há antagonistas para seu sítio de ligação, de forma que se torna difícil reverter seus efeitos em caso de intoxicação aguda.

---

---

---

---

### **Conclusão**

As drogas psicoativas, geralmente, têm potencial gerador de dependência. Dessa forma, a prescrição desse tipo de drogas deve ser feita de forma criteriosa. As drogas com ação ansiolítica/hipnótica provocam efeitos relaxantes e eufóricos que reforçam sua utilização de forma abusiva.

Os benzodiazepínicos são drogas com utilização altamente difundida. Sua prescrição pelo profissional de saúde, algumas vezes, é induzida pelo próprio paciente, que alega sintomas que não possui, apenas para

conseguir a droga. Além disso, seu baixo custo e sua venda sem controle por parte de certos estabelecimentos aumentam a probabilidade de sua utilização com fins recreativos.

Os barbitúricos são muito raramente prescritos, tendo sua utilização praticamente restrita ao ambiente hospitalar. Sua utilização de forma abusiva foi mais comum nos anos 1960-70, quando o fenobarbital era amplamente prescrito como ansiolítico/hipnótico e para pessoas que sofriam de crises convulsivas epileptiformes. Ainda assim, é importante o seu estudo, pois, algumas vezes, ocorre utilização deles, que podem ser “desviados” de farmácias hospitalares.

---

---

### **Atividade Final**

---

---

*Atende a todos os objetivos*

#### **Brasileiros usam mais tranquilizantes do que europeus, aponta pesquisa da Proteste\***

A Proteste\* realizou uma pesquisa sobre tranquilizantes, como ansiolíticos e hipnóticos, com pessoas de cinco países, para analisar o uso destes medicamentos. O resultado revelou que a epidemia dos Rivotris, Valiums e afins, no Brasil, é mais grave do que nos demais países pesquisados: Bélgica, Itália, Espanha e Portugal. 35% dos brasileiros pesquisados apresentam sinais de dependência de ansiolíticos e hipnóticos.

O uso destes medicamentos está associado a indivíduos com estilo de vida pouco saudável, que sofrem de insônia, são fumantes, sedentários, estressados e portadores de transtornos de ansiedade ou depressão.

Fonte: adaptado de O Globo; 29/01/2013 - <http://oglobo.globo.com/economia/defesa-do-consumidor/brasileiros-usam-mais-tranquilizantes-do-que-europeus-aponta-pesquisa-da-proteste-7430910>

Baseado nesta notícia, responda:

a) Qual o mecanismo de ação dos benzodiazepínicos e barbitúricos?

---

---

---

---

b) Qual a indicação clínica dessas drogas?

---

---

---

---

c) Que motivos levam um indivíduo a iniciar a utilização dessas drogas?

---

---

---

---

d) Que mecanismos fisiológicos e psicológicos estão envolvidos na manutenção do uso dessas drogas?

---

---

---

---

e) Que riscos o uso abusivo dessas drogas pode apresentar?

---

---

---

---

f) Em caso de intoxicação aguda, como se deve proceder?

---

---

---

---

g) Em sua opinião, o que leva o brasileiro a consumir mais essas drogas do que os povos europeus?

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

a) Os BZDs atuam em receptores GABAA, aumentando a afinidade destes pelo GABA e aumentando a frequência de abertura dos canais de Cl<sup>-</sup>. Os barbitúricos, como o fenobarbital, têm como mecanismo a potencialização da ação GABAérgica na abertura dos canais de Cl<sup>-</sup>; no entanto, em altas doses, essas drogas são GABAmiméticas, ou seja, imitam a ação do GABA, mesmo na ausência dele.

b) Benzodiazepínicos são indicados como ansiolíticos e hipnóticos. Também podem ser utilizados nos espasmos musculares (como relaxante muscular)

e como anticonvulsivantes. Barbitúricos são utilizados apenas em ambiente hospitalar como anticonvulsivantes ou pré-anestésicos. Em alguns poucos casos, hoje em dia, o Gardenal<sup>®</sup> pode ser utilizado como antiepilético.

c) A utilização de benzodiazepínicos pode iniciar-se por indicação médica; no entanto, por provocar tolerância, o paciente pode aumentar a frequência de sua utilização, mesmo sem autorização médica. Isso é verdadeiro para usuários médicos, diurnos e noturnos. Os barbitúricos não são, praticamente, receitados. No caso dos usuários de múltiplas drogas, os BZDs e os barbitúricos conferem sensações de relaxamento e bem-estar, além de agirem nas vias de recompensa, e sua ausência provocar síndrome de abstinência. Isso acaba por estimular sua utilização.

d) Fisiologicamente, o que ocorre é a adaptação do organismo à presença da droga (tolerância), o que faz com que sejam necessárias doses maiores para gerar os mesmos efeitos. Psicologicamente, os efeitos prazerosos e relaxantes e a sensação desagradável da ausência (síndrome de abstinência) funcionam como reforço positivo e negativo (respectivamente), que estimulam a utilização da droga.

e) A intoxicação crônica, ou seja, aquela que ocorre com a utilização contínua da droga, mesmo com fins terapêuticos, pode provocar confusão mental, perda de memória, ataxia e perda de coordenação motora, além de efeito rebote de insônia e/ou sonolência, principalmente em idosos. A intoxicação aguda causa sedação, com fala arrastada e sonolência prolongada. Também ocorre redução dos reflexos, incoordenação motora, aumento do tempo de reação, estupor e amnésia. Podem ocorrer também depressão respiratória e hipotensão arterial, podendo levar o indivíduo ao coma, principalmente quando associadas a outros neurodepressores, como barbitúricos e álcool, o que ocorre com frequência entre usuários de múltiplas drogas.

f) A intoxicação por benzodiazepínicos pode ser tratada com lavagens estomacais e/ou utilização de antagonista (flumazenil), assistência respiratória com manutenção de vias aéreas livres, aplicação de fluidos intravasculares, em caso de hipotensão, entre outras medidas que variam de acordo com a gravidade da intoxicação.

g) Esta resposta deve ser pessoal. No entanto, um dos fatores que favorecem é a facilidade de obtenção dessas drogas. Apesar de controladas, existem muitos estabelecimentos que as vendem sem receita, algumas vezes até pelo pagamento de ágio (juro) pelo usuário.

## Resumo

- A ansiedade é um caráter adaptativo que, ao se tornar exagerado e incontrolável, deve ser tratado farmacologicamente. As drogas utilizadas para isso são chamadas *ansiolíticas/ hipnóticas*.
- Essas drogas também podem ser utilizadas para o tratamento de epilepsia, pois também têm ação anticonvulsivante.
- Drogas utilizadas como ansiolíticas/hipnóticas e/ou anticonvulsivantes podem ser utilizadas abusivamente.
- As principais drogas utilizadas com esses fins terapêuticos, atualmente, são os benzodiazepínicos. Eles atuam sobre os receptores GABAA, de forma a potencializar o efeito neurodepressor do GABA. Os barbitúricos eram utilizados antigamente, mas por sua baixa margem de segurança, são utilizados apenas em ambiente hospitalar como pré-anestésicos e anticonvulsivantes.
- O que leva as pessoas a utilizarem benzodiazepínicos e barbitúricos como drogas de abuso é o fato de essas drogas conferirem sensação de relaxamento e euforia. As mesmas provocam aumento de dopamina na via de recompensa.
- A intoxicação por benzodiazepínicos quase sempre é acompanhada pelo uso de outras drogas de abuso, como o álcool. Essa intoxicação deve ser tratada com assistência ventilatória e injeção de fluidos intravenosos para evitar a hipotensão. Além disso, no indivíduo acordado, deve-se proceder com lavagem estomacal e ingestão de carvão ativado ou catárticos. Caso o indivíduo se encontre em coma, pode-se utilizar o antagonista dos benzodiazepínicos, ou seja, o flumazenil.
- A intoxicação por barbitúricos pode levar ao coma, mesmo sem a presença de outras drogas. O tratamento também inclui assistência respiratória e injeção de fluidos que aumentem o fluxo sanguíneo, a fim de evitar a hipotensão.



# Aula 5

Uso abusivo de drogas terapêuticas:  
analgésicos opioides

## **Meta**

Conhecer a história da utilização, como analgésico e relaxante até o uso abusivo, de uma das drogas mais antigas do mundo: o ópio.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. apontar, baseado em fatos históricos, os usos terapêuticos dos analgésicos opioides;
2. enumerar as ações farmacológicas do ópio;
3. através de seu mecanismo de ação, apontar como são exercidos os efeitos de tolerância e dependência dos opioides;
4. enumerar, de acordo com os sintomas da intoxicação por opioides, as medidas que devem ser adotadas para seu tratamento.

## Introdução

Desde tempos remotos, o ópio e seus derivados, além de exercerem grande influência sobre o comportamento humano, têm sido empregados como sedativos e como analgésicos.

A palavra *ópio*, em grego, significa *suco*, o qual é obtido realizando-se incisões na cápsula de uma planta, quando ainda verde, denominada *Papaver somniferum* (**Figura 5.1**), mais popularmente conhecida como *Papoula do Oriente*, que é originária da Ásia Menor e cultivada na China, Irã, Índia, Líbano, Iugoslávia, Grécia, Turquia e sudoeste da Ásia. Desta mesma planta, também podem ser extraídas várias outras substâncias com propriedades farmacológicas.



**Figura 5.1:** Cápsula ou ruto (setas pretas) e a flor de uma papoula da espécie *Papaver somniferum*, da qual é extraído o ópio.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schlafmohn\\_lila.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schlafmohn_lila.jpg)

## Um breve histórico

Os sumérios (4000 a.C.) já conheciam o ópio e suas ações analgésicas, eufóricas e sedativas há seis mil anos e chamavam a papoula de planta da alegria. Achados arqueológicos na Suíça mostram-nos que, de 3200 a 2600 anos a.C., a *Papaver* era cultivada (pensa-se que) para fins alimentares (uma vez que 45% de sua constituição é óleo), apesar de serem também conhecidas as suas propriedades narcóticas.

No *Papiro Ebers* (ver Aula 1), o ópio aparece como componente básico de aproximadamente 700 remédios, incluindo alguns utilizados para tratamento de cefaleias.

No mundo clássico greco-latino, Galeno, durante o séc.II a.C., fez o estudo dos efeitos tóxicos da *Papaver*, e foi o primeiro a definir o conceito de tolerância. Ele recomendava o ópio para tratamento de diversas doenças e também como sedativo e tranquilizante. Já Teofrasto (séc. III a.C.) a utilizava para fins medicinais, sendo considerada um medicamento mágico.

Na China, desde tempos imemoriais, a planta da papoula era símbolo nacional. Parece que o ópio foi introduzido na China pelos árabes no século IX ou X.

Abu Ali al Hussein Abdallah Ibn Sina, conhecido como Avicena, era considerado o maior médico da Idade Média (em torno de 1037). Ele descreveu, em seu livro *Canon of Medicine*, remédios a base de ópio misturado com nozes, **eufórbia** e **alcaçuz**. Apesar das proibições do álcool pelo Alcorão, Avicena morreu de uma intoxicação de ópio misturado ao vinho.

Por volta do século XVI, Paracelso, cientista suíço-alemão, utilizava esponjas do mar embebidas em ópio para tratamento da dor; ele considerava o ópio um elixir da vida.

No século XVII, os adversários do filósofo comunista alemão Karl Marx (1818-1883) recordam com frequência que ele era um inimigo da religião com base numa frase da sua autoria: “a religião era o ópio do povo”; no entanto, a origem dessa comparação não foi de autoria dele. O fundador do comunismo quis dizer que a religião servia como alívio ilusório ao sofrimento dos pobres, como vemos na citação do seu texto:

A religião é o suspiro do oprimido, o coração de um mundo insensível, a alma de situações desalmadas. É o ópio do povo. A abolição da religião enquanto felicidade ilusória dos homens é a exigência da sua felicidade real (MARX apud ÓPIO, 2006).

Até o século XIX, a venda dessa droga era livre, pois estava cercada de uma aura de substância benéfica, que aliviava dores e sofrimentos. Seu uso era tão comum como o da aspirina atualmente. Na Grã-Bretanha, a importação da droga, que era de 40 toneladas em 1830, elevou-se para 127 em 1860. Nesta época, a *British East India Company* produzia ópio na Índia e o vendia para a China. A insistência do governo chinês em reprimir a venda e o uso da droga, que se alastrava, levou a um conflito

## Eufórbia

Gênero botânico (Euphorbia) de plantas, tipo da família das Euforbiáceas, de aparência grandemente diversa, sendo algumas carnudas, semelhantes a cactos, outras folhosas e herbáceas ou arbustivas, mas todas com seiva leitosa e flores sem cálice. Inclui a coroa-de-cristo e o barbasco.

## Alcaçuz (ou regaliz)

(*Glycyrrhiza glabra*; do grego γλυκύριζα). Planta da família das leguminosas e do gênero *Glycyrrhiza*, que possui raízes adocicadas, ricas em glicirrizina, das quais se extrai um xarope usado em confeitaria, em medicamentos para tosse e na produção de alguns tipos de cerveja.

com a Inglaterra, conhecido como *Guerra do Ópio*. Os ingleses obrigaram a China a liberar a importação da droga e, como resultado, em 1900, metade da população adulta masculina chinesa era descrita como dependente da droga.

Amplamente aceito como droga recreativa no Oriente e comprado livremente na Inglaterra e Estados Unidos até fins do século XIX, o ópio provocou o surgimento de *casas de ópio* (**Figura 5.2**) na maioria das cidades europeias. Por volta de 1860, tal droga se tornou problema médico e social, em função dos dados estatísticos de mortalidade, causada por envenenamento por superdose. Três poetas famosos da época, (Shelley, Baudelaire e Edgar Allan Poe) eram dependentes e tentaram suicídio com o uso de ópio. Por fim, no início do século XX, o seu consumo começou a ser proibido.



**Figura 5.2:** Casa de ópio.

Fonte: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Interior\\_chinese\\_lodging\\_house,\\_san\\_francisco.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Interior_chinese_lodging_house,_san_francisco.JPG)

## Atividade 1

*Atende aos objetivos 1 e 2*

- O *Papiro Ebers* descreve uma mistura de substâncias, incluindo o ópio, empregada para sedação em crianças.
- Hipócrates, o pai da Medicina, prescrevia um suco de papoula (me-cônio) como narcótico.

- Celso, médico romano, recomendava o uso do ópio para alívio da dor.
- Agripina, última esposa do imperador Claudio, adicionou ópio ao vinho de seu enteado, matando-o para permitir que seu filho, Nero, herdasse o trono.
- Galeno percebeu o risco exagerado do uso do ópio ao observar que o imperador Antonino era dependente da droga.
- Avicena reconhecia o ópio como o mais poderoso dos analgésicos, também indicado para o tratamento de diarreias. A toxicidade do ópio foi bem conhecida por Avicena, que morreu em consequência do abuso na sua utilização.

A partir desses relatos, destaque as indicações terapêuticas para o ópio e seus derivados.

---

---

---

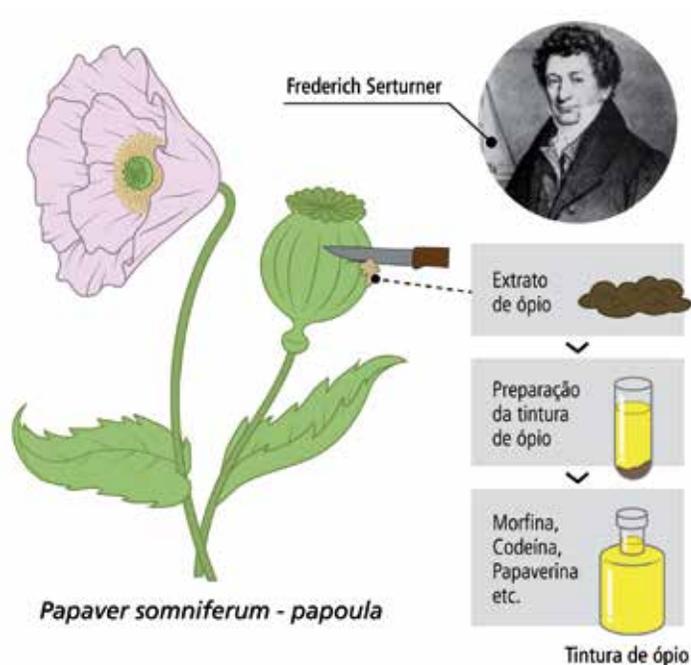
### **Resposta comentada**

- O *Papiro Ebers* descreve uma mistura de substâncias, incluindo o ópio, empregada para sedação em crianças.
- Hipócrates, o pai da medicina, prescrevia um suco de papoula (me-cônio) como narcótico.
- Celso, médico romano, recomendava o uso do ópio para alívio da dor.
- Agripina, última esposa do imperador Cláudio, adicionou ópio ao vinho de seu enteado, matando-o, para permitir que seu filho, Nero, herdasse o trono.
- Galeno percebeu o risco exagerado do uso do ópio, ao observar que o imperador Antonino era dependente da droga.
- Avicena reconhecia o ópio como o mais poderoso dos analgésicos, também indicado para o tratamento de diarreias. A toxicidade do ópio foi bem conhecida por Avicena, que morreu em consequência do abuso na sua utilização.

Dessa forma, pode-se observar que, desde a Antiguidade, conhecia-se o poder sedativo e analgésico dessa droga. Além disso, outros usos são demonstrados, como contra diarreias, já que a droga provoca redução no peristaltismo gastrointestinal. Afora seu uso terapêutico, o texto também demonstra o risco de dependência e seus efeitos tóxicos e até fatais.

## Opioides

Foi em 1804 que Frederich Sertuner, um farmacêutico alemão, isolou a morfina do extrato de ópio (**Figura 5.3**). Tal nome derivou do nome do deus grego dos sonhos, Morfeu, por causa dos seus efeitos sedativos.



**Figura 5.3:** Frederich Sertuner isolou a morfina e outras substâncias (codeína, papaverina) do extrato de ópio em 1804.

Os opiáceos são classificados de acordo com sua origem; podem, então, ser: derivados do ópio, semissintéticos ou sintéticos, com estruturas e ações semelhantes (**Figura 5.4**). O termo opiáceo, inicialmente, era utilizado para designar apenas o que era derivado natural do ópio. Posteriormente, foi proposto chamar-se de opioide toda droga com ação semelhante à morfina, porém com estrutura química diferente. Esse conceito evoluiu e, hoje em dia, opioide designa todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides, quer como agonistas ou antagonistas.



**Figura 5.4:** Os opiáceos derivados da papoula (A) incluem a morfina, a codeína e a papaverina. Opiáceos semissintéticos (B) são obtidos a partir da própria morfina, como a diamorfin (heroína). Alguns opiáceos são sintéticos (C), também chamados de opioides, como a meperidina, o fentanil e a metadona.  
 Fontes: A: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papaver\\_somniferum\\_flowers.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papaver_somniferum_flowers.jpg); B: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heroin\\_in\\_powder\\_and\\_pill\\_forms.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heroin_in_powder_and_pill_forms.jpg) - Autor: ; C: <http://www.sxc.hu/photo/159942>

Os opiáceos são utilizados terapeuticamente no tratamento de dores moderadas, intensas e severas, e também como pré-anestésicos. Eles exercem seus efeitos mimetizando substâncias de ocorrência natural, chamadas *endorfinas*. Esses efeitos são mediados por receptores de membrana, acoplados à proteína  $G_i$  (ver Aula 2). Existem três subtipos de receptores opioides designados pelas letras gregas  $\mu$  (mi),  $\kappa$  (kappa) e  $\delta$  (delta). Esses receptores apresentam diferenças no grau de afinidade a diferentes opiáceos; assim, a morfina, a heroína, a codeína e o fentanil ligam-se mais fortemente aos receptores *mi* e *kappa*, tendo baixa afinidade pelo *delta*, por exemplo. Além disso, esses receptores podem mediar diferentes respostas fisiológicas, como mostrado na **Tabela 5.1**.

**Tabela 5.1:** Efeitos mediados pelos receptores opiáceos

Efeitos	?	?	?
Analgesia	+++	++	+
Depressão respiratória	+++	++	-
Sedação	++	-	++
Miose	++	-	+
Redução da motilidade TGI	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Dependência física	+++	-	+

Os efeitos mediados por cada tipo de receptor podem variar de fracos (+), moderados (++) ou intensos (+++). Essa variação depende da distribuição desses receptores nos diferentes órgãos e tecidos do corpo. (-) representa falta de efeito.

Os efeitos desejáveis dos opiáceos, como a morfina, incluem analgesia, sedação e, no tratamento de cólicas, a redução da motilidade do trato gastrointestinal (TGI). A depressão respiratória provocada pelos

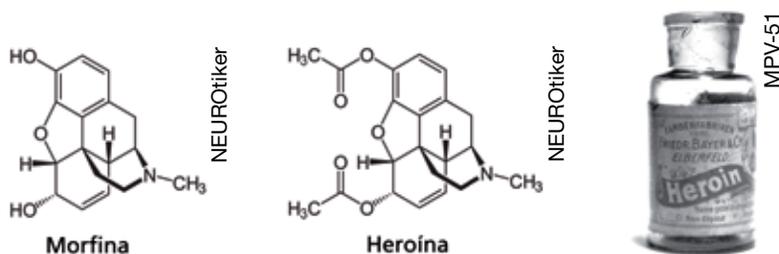
opiáceos menos potentes, como a codeína, é útil no tratamento da tosse. Antigamente, muitos xaropes, no Brasil, apresentavam codeína na sua formulação; hoje em dia, apenas o Codein® a possui, tendo, por esse motivo, sua venda controlada. No entanto, a depressão respiratória provocada por opiáceos potentes, como morfina e heroína, pode ser um dos principais motivos de óbito por superdosagem. Essa depressão respiratória ocorre por diminuição da sensibilidade de quimiorreceptores medulares que percebem os níveis de CO<sub>2</sub> sanguíneos.

Os efeitos que provocam a dependência psicológica (como a euforia) e a geração de tolerância por essas drogas são fatores que limitam o uso dos opiáceos. A tolerância a esses efeitos se dá a partir das primeiras doses, acarretando a necessidade do aumento delas para sua manutenção, levando à dependência física.

O opiáceo mais utilizado com fins recreativos é a heroína, um composto semissintético desenvolvido a partir da morfina. Por esse motivo, centraremos-nos nessa droga ao longo desta aula.

## A heroína

A heroína foi sintetizada pelo químico inglês Charles Romley Alder Wright em 1874 e introduzida no mercado de medicamentos pelo químico da Bayer, Felix Hoffmann, em 21 de agosto de 1897. Foi usada para tratamento de viciados em morfina e como sedativo da tosse em crianças, de 1898 a 1910, quando foi descoberto que a heroína era mais viciante que a morfina.



**Figura 5.5:** Estrutura química da morfina e da heroína, cujo nome científico é diacetilmorfina. Ao lado, um frasco de comprimidos de heroína, da Bayer®.

Fontes: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Morphin\\_-\\_Morphine.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Morphin_-_Morphine.svg); [http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Heroin\\_-\\_Heroin.svg](http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Heroin_-_Heroin.svg); [http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Bayer\\_Heroin\\_bottle.jpg](http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Bayer_Heroin_bottle.jpg)

Essa droga pode ser administrada por via oral; no entanto, ela sofre intenso metabolismo de primeira passagem quando, por hidrólise, é convertida em 6-monoacetilmorfina, sendo hidrolisada outra vez e convertida em morfina. A heroína e a 6-monoacetilmorfina são mais lipofílicas pela adição do grupo acetila, de forma que a penetração no SNC é maior do que a da morfina.

A forma de administração preferida pelos usuários recreativos da droga é a injeção intravenosa (**Figura 5.6**), pois ela causa um prazer súbito denominado *orgasmo abdominal*. Outras formas de administração incluem a absorção pela pele, as vias aéreas (fumada) ou a via nasal (cheirada).



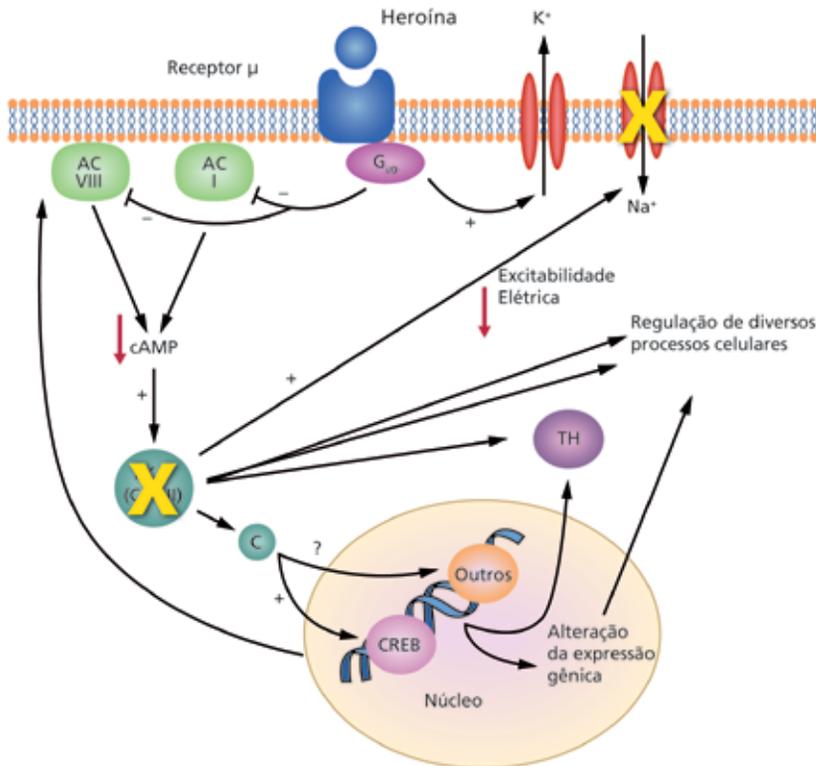
**Figura 5.6:** Preparo e autoadministração intravenosa de heroína.

Fontes: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heroin.JPG>; [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fixer\\_Junkie\\_Drogen\\_Heroin\\_philipp\\_von\\_ostau.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fixer_Junkie_Drogen_Heroin_philipp_von_ostau.jpg)

## Mecanismo de ação, tolerância e dependência

A heroína se liga com maior afinidade nos receptores do tipo *mi*, porém, também pode se ligar aos receptores *kappa* e, com menor afinidade, aos *delta*. A ligação da heroína ao seu receptor leva à ativação de uma proteína *Gi*, que irá inibir a adenilato ciclase, reduzindo a produção de AMPc e, conseqüentemente, diminuirá a fosforilação de proteínas cinases do tipo A (PKA). Essa redução de PKA também causa redução da excitabilidade elétrica na célula, por impedir a abertura de canais de Na<sup>+</sup> controlados por cinases.

A tolerância começa a ser percebida no momento em que a redução na atividade das PKAs é sinalizada pela unidade catalítica (C) dessas enzimas ao núcleo, onde o elemento proteico de resposta à ligação ao AMPc (CREB) atuará como **fator de transcrição** (Figura 5.7).



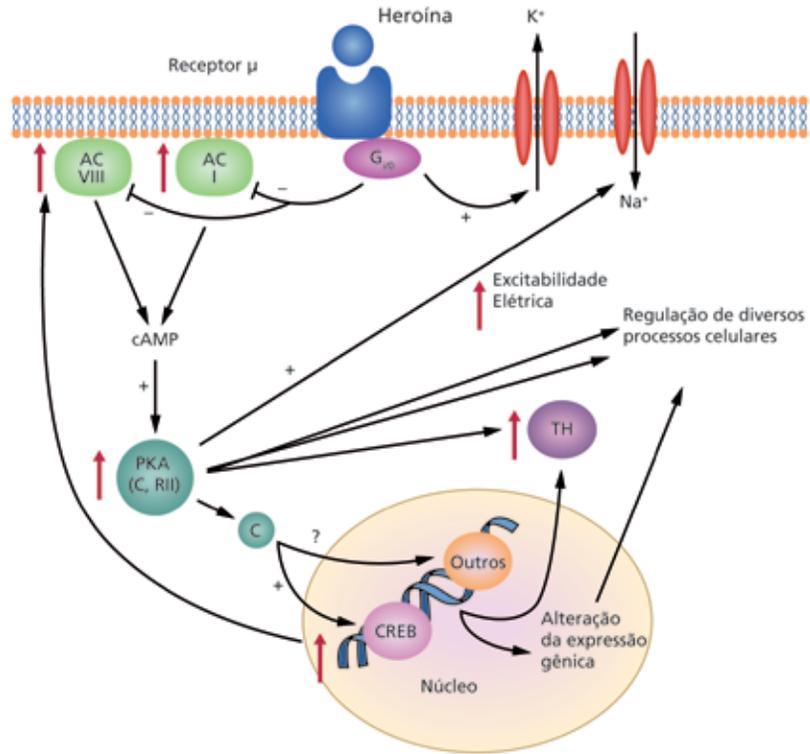
**Figura 5.7:** Mecanismo de ação da heroína. AC I e AC VIII - adenilato ciclase do tipo I e do tipo VIII; cAMP - monofosfato de adenosina cíclico; CREB - elemento proteico de resposta à ligação com AMPc; PKA - proteína cinase ativada por AMPc, subunidade regulatória (RII) e catalítica (C); TH - tirosina hidroxilase. Setas pequenas - redução do conteúdo.

Fonte: Adaptado de NESTLER (2004).

A partir do momento em que a redução na atividade cinase é sinalizada ao núcleo da célula, o CREB se liga ao ácido desoxinucleico (DNA), provocando a transcrição gênica. Esta, por sua vez, realiza a regulação para cima (*up-regulation*) de diversas proteínas celulares, como a PKA, a TH e as ACs (Figura 5.8). Como consequência do aumento dessas últimas, haverá maior produção de AMPc e, portanto, mais PKAs ativadas. Todo esse processo culminará com o aumento da excitabilidade elétrica da célula.

## Fator de transcrição

Proteínas que se ligam ao DNA de células eucarióticas, permitindo, assim, a transcrição em RNAm e a futura tradução deste em proteínas. Ou seja, eles desencadeiam a síntese proteica.



**Figura 5.8:** Mecanismo celular de tolerância à heroína. Abreviações como na Figura 5.7. Setas pequenas – regulação para cima (*up-regulation*).

Fonte: Adaptado de NESTLER (2004).

Como os efeitos da heroína se dão pela menor excitabilidade celular, uma maior dose da droga será necessária para que uma crescente concentração de ACs seja inibida. Esse é o princípio básico da tolerância farmacodinâmica, em que uma adaptação do organismo à presença da substância faz com que maior dose da droga seja necessária para manter o mesmo efeito, sendo este um dos principais fatores responsáveis pela dependência física.

A observação dos efeitos celulares e moleculares da utilização de morfina ou heroína é a mais bem estudada em relação às drogas utilizadas de forma abusiva. Estudos realizados *in vitro* demonstraram como os neurônios se comportam mediante a aplicação de uma dose constante de morfina e qual é a resposta celular após a retirada dela e a aplicação do antagonista opioide naloxona. Nesse estudo, os autores fizeram **cultura de neuroblastomas** e mediram os níveis de AMPc, AC e PKA produzidos por essas células, em determinados momentos:

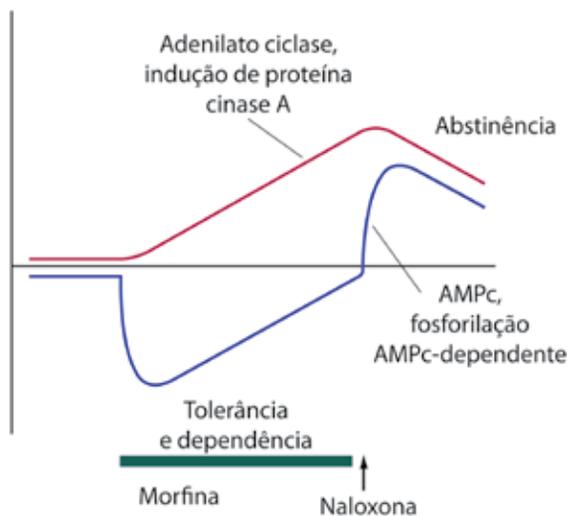
1. antes da aplicação da droga;

## Cultura de neuroblastomas

O neuroblastoma é um tumor maligno formado por neuroblastos, que são células com poder de divisão que podem gerar neurônios e outras células do sistema nervoso. Geralmente, quando se deseja estudar o efeito de algum tratamento em neurônios isolados, utilizam-se essas células, pois elas têm maior capacidade de sobrevivência em cultura do que neurônios que perderam a capacidade proliferativa.

2. na presença dela;
3. após sua retirada e aplicação do antagonista naloxona.

Dessa forma, foi possível observar como essas células responderam ao tratamento com a droga no nível molecular. Acompanhe a explicação a seguir juntamente à observação do gráfico da **Figura 5.9**.



**Figura 5.9:** Mecanismo celular de tolerância, dependência e abstinência de morfina.

Fonte: Adaptado de NESTLER (2004).

Inicialmente, os níveis de AMPc (linha inferior), PKA e AC (linha superior) correspondem à quantidade basal existente em qualquer célula nervosa. Quando a morfina começa a ser aplicada, os níveis da AMPc caem abruptamente, em resposta à inibição da AC, devido à ligação da morfina ao seu receptor (acoplado à proteína Gi). A resposta celular é a de aumentar a síntese de AC e PKA; conseqüentemente, os níveis de AMPc crescem na célula. A interrupção da droga com o concomitante uso do antagonista naloxona faz com que toda a AC sintetizada se torne ativa, elevando os níveis de AMPc e, conseqüentemente, a fosforilação da PKA é também aumentada. Nesse momento, essas células apresentam-se hiperexcitadas, o que desencadeia a abstinência.

Quando extrapolamos esses resultados observados em culturas de neuroblastomas para um indivíduo, podemos imaginar o nível de excitação em que se encontrará o SNC dele. Essa excitação é tal que provoca convulsões, delírio, ansiedade, podendo levar ao óbito.

## Síndrome de abstinência da heroína

A síndrome de abstinência aguda de opioides apresenta-se de forma semelhante a uma gripe severa, com dilatação pupilar, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, espirros, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Tais sintomas (que são comuns à abstinência aguda a outras drogas, como álcool e barbitúricos) são conhecidos pelo nome de *cold turkey* (peru congelado), termo que é o título de uma canção de John Lennon, em que ele descreve alguns sintomas da crise de abstinência à heroína. Veja um trecho da tradução da música:

Temperatura está subindo  
A febre é alta  
Não posso ver o futuro  
Não posso ver o céu  
Meus pés estão tão pesados  
Minha cabeça também  
Eu desejo ser um bebê  
Eu desejo estar morto  
*Peru congelado me faz fugir*  
(*Cold Turkey* – John Lennon).

Após a administração crônica durante alguns dias ou semanas, a suspensão do uso causa irritabilidade, calafrios corporais, convulsão, câimbras, cólicas, diarreia, lacrimejamento e vômitos. Os sintomas dessa crise só diminuem após alguns dias.

O sofrimento da pessoa é muito grande e, por isso, muitas vezes, a metadona é utilizada como substituto para alívio dessa crise. A metadona é semelhante à morfina e à heroína nos seus efeitos; no entanto, possui duração de ação mais longa: em torno de 24 horas, em vez das 8h da morfina e heroína. Dessa forma, a frequência de administração se torna menor e a abstinência física é mais leve. Também podem ser utilizados benzodiazepínicos para o alívio da ansiedade e da agitação decorrentes da abstinência. O uso de propranolol, um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, pode ser útil na redução dos efeitos da ativação do sistema nervoso simpático.

## Intoxicação com opioides

A característica essencial da intoxicação com opioides é a presença de alterações comportamentais ou psicológicas mal adaptativas e clini-

camente significativas, como euforia inicial seguida por apatia, disforia, agitação ou retardo psicomotor, prejuízo no julgamento ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional. Isso ocorre durante ou logo após o uso de opioides. Posteriormente, seguem-se a constrição pupilar e outros sintomas, como torpor ou até mesmo coma, fala arrastada e prejuízo na atenção ou memória. As pupilas puntiformes são características importantes no diagnóstico de intoxicação por opioides. Esse efeito se deve à estimulação do receptor *mi* do complexo nuclear oculomotor e do nervo parassimpático da pupila, e ocorre apenas cinco minutos após uma injeção intravenosa de heroína. Esse efeito pode durar até seis horas.

As alterações comportamentais e psicológicas resultantes do uso de opioides dependem da dose e da potência da substância utilizada. Os sintomas de intoxicação com opioides podem durar várias horas, de acordo com a meia-vida do opioide utilizado. A intoxicação severa após uma superdosagem pode provocar coma, depressão respiratória, dilatação das pupilas, inconsciência ou mesmo morte. A tríade coma, pupilas puntiformes e respiração deprimida sugerem envenenamento (overdose) por opioides.

## Tratamento

A primeira providência é a assistência ventilatória e a manutenção de vias aéreas pérvias. A reversão da depressão respiratória pode ser alcançada através da utilização de um antagonista opioide, como a naloxona. Entretanto, deve-se ter o cuidado para evitar a precipitação de uma crise de abstinência em pacientes dependentes. Normalmente, utiliza-se uma dose baixa de naloxona (0,4 mg), lentamente injetada por via intravenosa com constante monitoramento da função respiratória e do despertar do indivíduo. Não havendo resposta com a primeira dose, podem-se administrar doses adicionais.

Apesar do tratamento, alguns pacientes podem voltar ao coma, isso porque a meia-vida da naloxona é mais curta do que a de alguns agonistas opioides, mais particularmente a metadona. No caso de superdosagem com esta droga, a infusão contínua de naloxona pode ser utilizada.

Apesar de haver tratamento para a superdosagem com opiáceos, a heroína já fez muitas vítimas, principalmente no meio artístico, em especial devido à associação com outras drogas, como álcool, cocaína e barbitúricos (**Figura 5.10**).



**Figura 5.10:** Sid Vicious, (*Sex Pistols*, 21 anos), Janis Joplin (21 anos) e Jim Morrison (*The doors*, 27 anos): celebridades mortas por overdose de heroína.

Fontes: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Vicious.jpg>; [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Janis\\_Joplin\\_seated\\_1970.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Janis_Joplin_seated_1970.JPG); [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Jim\\_Morrison\\_1969.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Jim_Morrison_1969.JPG)

## Atividade 2

Atende aos objetivos 2, 3 e 4

### Caso clínico

Paciente de 30 anos, branco, masculino, natural de São Paulo.

Atividade atual: tráfico de drogas.

Histórico de vida:

- Primeiras drogas utilizadas:

9/10 anos: Tabaco, álcool, maconha. Inicialmente aos finais de semana; após 1 mês, uso diário de 3 a 4 cigarros de maconha; cerveja “até o final do dinheiro”.

- Evoluindo para:

Segunda droga: 12/13 anos. Cocaína aspirada.

Terceira droga: 14/15 anos. Valium® (diazepam) semanalmente. Mantinha o uso das demais drogas.

Aos 18 anos de idade, inicia o uso de heroína injetável, por não mais sentir os efeitos da forma inalada.

Sintomas na internação: intoxicação aguda pelos opiáceos; lentificação global (torpor), fala arrastada, miose, pele seca.

Posteriormente, o paciente apresentou sintomas de abstinência pelos opiáceos: sudorese, bocejos frequentes, rinorreia, lacrimejar, midríase, tremores, piloereção, vômitos, cólicas abdominais, diarreias, febre (3°,5°C), espasmos musculares, taquicardia e hipertensão arterial discreta,

ansiedade, inquietação, arrepios, insônia, perda de energia e do apetite, fissura, delirium.

Baseando-se neste caso clínico, responda:

a) Por que o indivíduo passa a não sentir mais os efeitos da forma inalada, trocando para a forma injetável da droga?

---

---

---

b) Justifique o estado do paciente no momento da internação, baseando-se no mecanismo de ação dos opioides.

---

---

---

c) Por que o paciente apresentou sintomas de abstinência à droga? Que mecanismos estão envolvidos nessa abstinência?

---

---

---

d) Qual o tratamento indicado para desintoxicação e alívio da abstinência do paciente?

---

---

---

### **Resposta comentada**

a) A forma inalada, além de levar mais tempo para ser absorvida e iniciar seu efeito, sofre metabolismo de primeira passagem, diminuindo os níveis da droga que será absorvida. A droga injetada, principalmente de forma intravenosa, não passa por absorção, já que é administrada diretamente na corrente sanguínea e sofre menor metabolismo. Dessa forma, há maior disponibilidade da droga, e sua ação é praticamente imediata. A perda da sensibilidade na forma inalada ocorreu pois o organismo do paciente se adaptou à presença da droga, ou seja, gerou tolerância. Quando isso ocorre, são necessárias doses maiores da droga para manutenção de seus efeitos. O indivíduo resolveu esse problema alterando a forma de administração.

b) Os opioides são drogas neurodepressoras centrais, ou seja, provocam

lentificação da transmissão nervosa, daí o paciente apresentar torpor e fala arrastada. A ligação da heroína aos seus receptores causa inibição da adenilato ciclase, através da proteína Gi. Isso resultará em baixos níveis de AMPc na célula e, conseqüentemente, a não ativação de PKAs. Dessa forma, canais de Na<sup>+</sup> dependentes de PKA ficam fechados, havendo hiperpolarização e redução da excitabilidade celular. A miose é resultado da estimulação do receptor *mi* do complexo nuclear oculomotor e do nervo parassimpático da pupila, e ocorre apenas cinco minutos após uma injeção i.v. de heroína. Esse efeito pode durar até seis horas.

c) A abstinência se deve ao fato de as adaptações fisiológicas geradas pela presença da droga (tolerância) não estarem sendo mais compensadas. Dessa forma, a falta da droga provocará uma hiperexcitação no indivíduo, tanto no nível central quanto no periférico, com aumento da atividade simpática e parassimpática.

d) O primeiro passo do tratamento consiste em ventilar o paciente e administrar antagonistas dos opioides, para reversão da depressão respiratória, sendo a naloxona o fármaco de eleição. Pode ser usado propranolol para alívio dos sintomas simpáticos e benzodiazepínicos em doses altas (100 mg diazepam) para a irritabilidade e a insônia. A droga de manutenção utilizada no chamado *desmame* pode ser a metadona.

---

---

## Conclusão

Os opiáceos são as drogas mais antigas de que se tem notícia quanto ao uso abusivo. Além das ações eufóricas e relaxantes, essas drogas foram extensamente utilizadas desde a Antiguidade pelo seu poder analgésico.

A partir do século XIX, o ópio, a morfina e a heroína, derivado semissintético, foram amplamente utilizados abusivamente, havendo, inclusive, lugares próprios para sua utilização, chamados *casas de ópio*.

No século XX, durante as décadas de 1960-1970, o uso da heroína se tornou bastante comum, principalmente entre a classe artística norte-americana, provocando diversos óbitos. Sua utilização é de alto risco, já que é uma droga altamente causadora de dependência, pois o indivíduo desenvolve tolerância muito rapidamente para seus efeitos euforizantes, mas não para os efeitos tóxicos, principalmente aqueles relacionados à depressão respiratória.

O tratamento de sua intoxicação envolve, portanto, a assistência ventilatória e a administração de antagonistas, como naloxona ou naltrexona. A abstinência é tratada, paradoxalmente, com outro opiáceo, a metadona, que, por ter uma duração de ação longa, pode ser utilizada como substituto para a heroína ou a morfina.

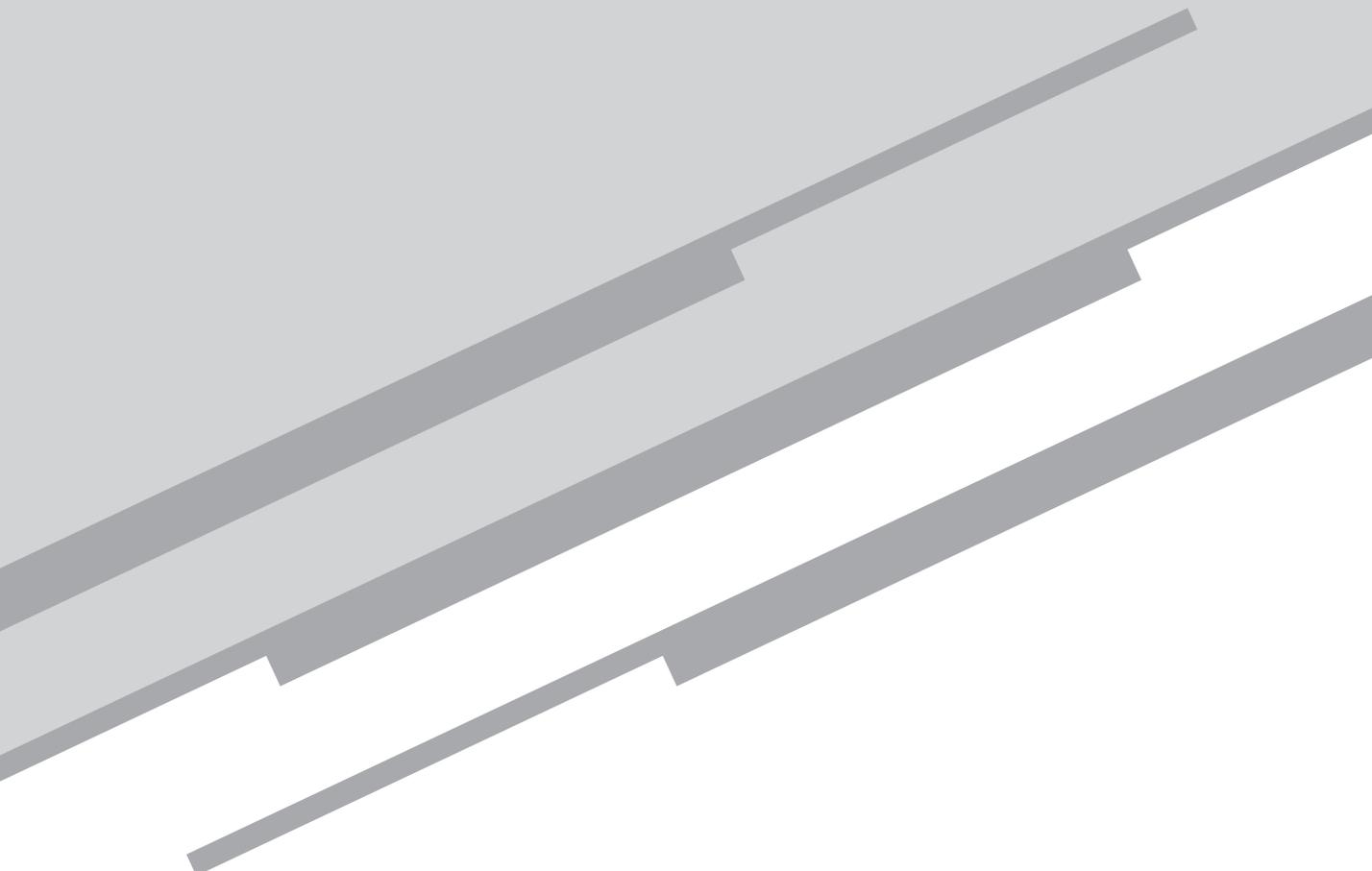
## Resumo

- Os opiáceos são utilizados desde a Antiguidade por seus efeitos analgésicos, relaxantes e euforizantes. Os primeiros registros de sua utilização datam de 6000 a.C. pelos sumérios.
- Eles são obtidos a partir do extrato do fruto da papoula, principalmente da espécie *Papaver somniferum*. Esse extrato é chamado *tintura de ópio*.
- A morfina foi isolada, juntamente com outros opiáceos, da tintura de ópio por Sertuner em 1804.
- A utilização da morfina e de um composto semissintético (diacetilmorfina, mais conhecido como heroína) como analgésico foi disseminada ao final do século XIX. No início do século XX, com o aumento do uso abusivo e a criação das *casas de ópio* na Europa e EUA, a venda dessas substâncias passou a ser controlada.
- A heroína foi sintetizada e comercializada como analgésico, porém se tornou droga de uso abusivo pelos efeitos eufóricos causados.
- Essa droga age através da ligação a receptores acoplados a proteínas Gi. A diminuição do AMPc, decorrente da inibição da adenilato ciclase por essa proteína Gi, reduz a fosforilação das PKAs, provocando menor excitabilidade celular.
- A ausência de PKAs ativas é sinalizada ao núcleo celular, o que gera uma resposta adaptativa de regulação para cima da adenilato ciclase e das PKAs. Esse é o mecanismo de tolerância mais estudado no nível celular. Como o efeito prazeroso e analgésico da heroína depende da inibição da adenilato ciclase, o aumento das concentrações dessa enzima torna necessário o aumento das doses de heroína. Desta forma, cria-se um círculo vicioso.
- A intoxicação por heroína e outros opioides se caracteriza pela tríade coma, pupilas puntiformes e depressão respiratória. O tratamento emergencial consiste em assistência ventilatória, manutenção de vias áreas pérvias e administração intravenosa de antagonistas opioides, no

intuito de reverter o estado de coma. Cuidado deve ser tomado para evitar a síndrome de abstinência, que pode cursar com convulsões.

# Aula 6

Drogas psicoestimulantes: cocaína



## Meta

Apresentar o uso histórico da cocaína: do consumo medicinal até o abusivo.

## Objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. descrever a origem da cocaína, desde seu uso tradicional até o abusivo;
2. enumerar as vias de administração, associando o nível de efeito gerado pela droga em cada uma delas;
3. descrever o mecanismo de ação da cocaína e do *crack*;
4. discutir os efeitos da droga nos diversos órgãos, baseando-se no seu mecanismo de ação;
5. observar os efeitos de uma *overdose* e descrever seu tratamento.

## Introdução

A cocaína é uma das drogas ilícitas mais utilizadas em todo o mundo. Segundo o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC), no Brasil, o consumo dobrou nos últimos cinco anos, aumentando substancialmente, de forma que atingiu 1,75% da população com idade entre 15 e 64 anos em 2011 (ante 0,7% da população, em 2005). Esse aumento tem muito a ver com a introdução do *crack* na sociedade.

## História da cocaína

A palavra “coca” provém da língua *aymara* e significa “planta” ou “arbusto”. A planta da qual a substância é proveniente, a *Erythroxylum coca*, é nativa da Bolívia e do Peru e já era utilizada por civilizações pré-incaicas florescidas no século X a.C. Essas civilizações acreditavam que a planta dera poderes aos homens para vencerem um deus maligno, enquanto os incas entendiam que a *Mama Coca*, tal como a denominavam, fora um presente dos deuses para que os homens, ao mascar suas folhas, pudessem suportar a fome e a fadiga (**Figura 6.1**). Já os nativos andinos não sabiam extrair das folhas o princípio ativo, mas aprenderam a conservá-lo, misturando à planta substâncias alcalinas, como a cal.



skydiverbob

**Figura 6.1:** Descendente dos incas mantém o costume de mascar folhas de coca até os dias atuais.

Fonte: <http://www.flickr.com/photos/skydiverbob1/9371983001/sizes/m/in/photostream/>

Por volta de 1505, Américo Vespúcio leva à Europa as primeiras folhas de coca, as quais não obtiveram popularidade até o século XIX, permanecendo um costume indígena exclusivo até então.

O interesse europeu pelas propriedades farmacológicas da folha de coca surgiu apenas na virada para o século XIX, quando foi chamada de *tesouro da matéria médica, saudável e condutora da longevidade, evocadora da potência do organismo*. Entretanto, alguns opositores dessa euforia compararam a coca ao ópio e já alertavam para o potencial uso abusivo da mesma.

O princípio ativo da cocaína foi isolado por Albert Niemann em 1859. A partir daí, ela passou a ser utilizada terapêuticamente com diversas indicações: tratamento de farmacodependências, antidepressivo, anestésico e aliviador de dores de dente e garganta. A utilização como solução oftálmica abriu novos horizontes cirúrgicos. A cocaína podia também ser administrada pelas vias oral, inalatória e por injeção intradérmica.

Diversos produtos à base de coca surgiram no final do século XIX, dentre eles o chá de coca, as pastilhas para dor de dentes, os tônicos e as bebidas, como, por exemplo, o Vinho Mariani, que se tornou muito popular, sendo, inclusive, muito apreciado pelo papa Leão XIII (**Figura 6.2**). Outra bebida famosa era a Coca-Cola, do boticário norte-americano J. S. Pemberton, que a vendia para o combate à cefaleia e como tonificante. Com o advento da Lei Seca nos EUA, Pemberton substituiu o álcool da fórmula por noz de cola (continente de cafeína), gaseificou a água e anunciou-a como a bebida dos intelectuais e abstinências.



**Figura 6.2:** Produtos feitos de coca. Chá de coca; Coca Wine, vendido como tônico; o famoso Vinho Mariani, que rendeu ao seu criador, Angelo Mariani, uma medalha de honra dada pelo papa Leão XIII; pastilhas para dor de dente à base de cocaína.

Fontes: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coca\\_tebags.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coca_tebags.jpg);  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mariani\\_pope.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mariani_pope.jpg);  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peruvian\\_Wine\\_of\\_Coca.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peruvian_Wine_of_Coca.png);  
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cocaine\\_for\\_kids.gif](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cocaine_for_kids.gif)

Entre 1880 e 1884, o *Therapeutic Gazette* publicou 16 relatos de cura da dependência do ópio pela cocaína. Foi um trabalho de Sigmund Freud, de 1884, que exaltou a capacidade da substância de melhorar o humor, combater a dependência à morfina e ao álcool, sua utilização em transtornos gástricos, **caquexia**, asma, além de ser afrodisíaco e anestésico local. Trabalhos posteriores defendiam a inexistência de uma dose letal para a substância.

Dois laboratórios, Merck (1862) e Parke Davis (1870), passaram a comercializar a cocaína. Em uma de suas campanhas, a Parke Davis publicou aos médicos: *Esperamos que seja mais frequente a aplicação dos maravilhosos efeitos da cocaína na terapêutica geral*. No entanto, os primeiros sintomas negativos começaram a se manifestar: pacientes passaram a relatar sintomas psicóticos e depressivos, além da dependência, quando o consumo era declarado como uma *tentação irresistível*. Ao final do século XIX, diversas publicações em periódicos médicos mostravam casos agudos e crônicos, com danos físicos e psíquicos, relacionados à cocaína. Em 1901, a Coca-Cola retirou a cocaína de sua fórmula. Por volta de 1905, o consumo inalado da cocaína já era bastante difundido nos EUA.

## Caquexia

Síndrome complexa e multifatorial que se caracteriza pela perda de peso, atrofia muscular, fadiga, fraqueza e perda de apetite por alguém que não está a tentar perder peso, ou seja, uma desnutrição aguda.

Dessa forma, a partir da segunda década do século XX, houve um declínio no consumo da cocaína nos Estados Unidos e na Europa, quando, por fim, a anfetamina, um novo e potente estimulante de longa duração, foi sintetizada, em 1932. A substância não possuía qualquer restrição punitiva por parte dos estados nacionais e era de baixo custo.

No entanto, nos anos 1970, diversos fatores favoreceram a volta da utilização da cocaína, desta vez apenas como droga de abuso. Os EUA se concentraram em combater o uso de LSD e maconha, que se tornaram muito populares. O uso da anfetamina, antes vista como nova droga milagrosa, passa a ser controlado, deixando muitos usuários carentes de uma substância cujo mecanismo de ação e efeitos eram semelhantes aos da cocaína. Nesse ressurgimento, ela era considerada uma droga leve, sem sintomas de dependência física e, portanto, pouco controlada pelo governo em um primeiro momento. Para piorar o quadro, o narcotráfico colombiano se profissionalizou a partir dos anos 1970, introduzindo crescentes quantidades de cocaína em território norte-americano, aumentando a sua disponibilidade e reduzindo, posteriormente, o preço do produto. Dessa forma, nos anos 1980, a cocaína passou a ser vista como um estimulante relativamente inócuo, e seu alto custo inicial a alçou ao patamar de droga das elites.

Nesse período, o consumo de cocaína inalada era visto como provedor de energia, autoestima e ambição social, atributos essenciais para jovens executivos conhecidos, na época, como *yuppies*.



## **Yuppie**

É uma derivação da sigla YUP, expressão inglesa que significa *young urban professional*, ou seja, jovem profissional urbano. Foi muito utilizada nos anos 1980 para designar jovens profissionais entre os 20 e os 40 anos de idade, geralmente de situação financeira intermediária entre as classes média e alta. Os *yuppies*, em geral, possuem formação universitária, trabalham em suas profissões de formação e seguem as últimas tendências da moda.

Ocasionalmente, o termo é utilizado com certa carga pejorativa, como um rótulo, um estereótipo, tanto em países de língua inglesa quanto no Brasil.

O consumo de cocaína atravessou os anos 1980, popularizando-se. Atingiu extratos sociais mais baixos, faixas etárias cada vez menores e preços cada vez mais baixos, de forma que se tornou acessível a diversas faixas de classes sociais.

O narcotráfico colombiano, responsável pela produção e distribuição da cocaína pelo mundo, era responsável por 80% da sua distribuição nos Estados Unidos. Hoje em dia, a Colômbia perdeu o posto de maior produtor e fornecedor de cocaína para os EUA, sendo superada por Peru e Bolívia. Segundo informe do NIDA (*National Institute of Drug Abuse*), em 1994, o consumo ocasional e o regular de cocaína diminuíram, ao passo que o consumo frequente aumentou. Um século se passou desde o início da utilização terapêutica da cocaína até o surgimento do *crack*, em 1985, nas Bahamas. A partir daí, o mundo passou a testemunhar uma nova fase de utilização da cocaína, dando início a um novo capítulo dessa história.

## **A história do crack**

O hábito de fumar a pasta de folhas de coca era praticamente desconhecido na América do Sul. Inicialmente, ganhou popularidade no Peru, espalhando-se para os outros países. O *crack* é obtido a partir da mistura da pasta-base de cocaína refinada com bicarbonato de sódio e água. Quando aquecido a mais de 100°C, o composto passa por um processo de decantação em que as substâncias líquidas e sólidas são separadas. O resfriamento da porção sólida gera o cristal de *crack*, que concentra os princípios ativos da cocaína.

O nome *crack* derivou do fato de os cristais, quando fumados em cachimbos, estalarem (*cracking*) quando expostos ao fogo. O *crack* surgiu por volta de 1985 nos bairros pobres de Los Angeles, Nova York e Miami, habitados principalmente por negros ou hispânicos sujeitos a altos índices de desemprego. A utilização produzia uma euforia de grande magnitude e de curta duração, seguida de intensa fissura e desejo de repetir a dose. O perfil desses consumidores era o seguinte: usuários de cocaína refinada, atraídos inicialmente pelo baixo preço do *crack*, usuários de maconha e poliusuário que adicionaram o *crack* ao seu padrão de consumo e os que adotaram o *crack* como sua primeira substância. Juntaram-se a essa população usuários endovenosos de cocaína, geralmente mais velhos, que, após o advento da AIDS, optaram pelo *crack* em busca de vias de administração mais seguras, sem prejuízo na intensidade dos efeitos. O baixo preço da substância também atraiu novos consumidores.



Agência Brasil

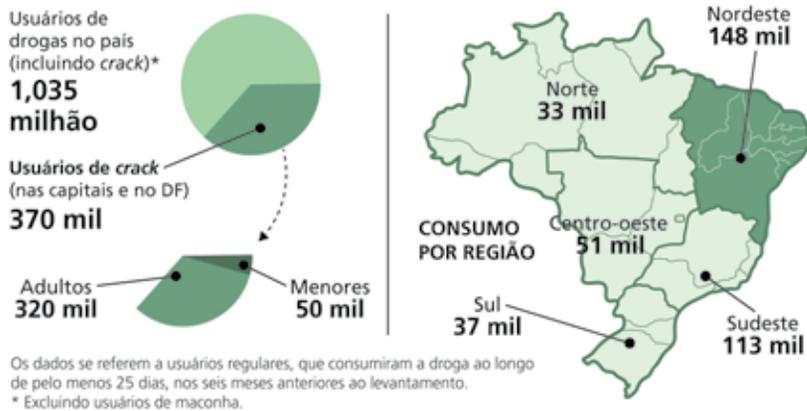
**Figura 6.3:** Pedras de *crack* e objetos improvisados para utilização da droga. Menor fumando *crack* nas ruas de uma grande metrópole brasileira.

Fontes: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Crack\\_street\\_dosage.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Crack_street_dosage.jpg);  
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Crack-paraphernalia.jpg>;  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Crack\\_na\\_latinha.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Crack_na_latinha.jpg)

Há poucas informações sobre a chegada do *crack* ao Brasil. A apreensão da droga, realizada pela Polícia Federal, entre 1993 e 1997, aumentou 166 vezes. A cidade de São Paulo foi a mais atingida. A primeira apreensão da substância no município aconteceu em 1990. Não há informações amplas sobre a evolução do consumo de *crack* no Brasil.

Dados atuais da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) estimaram 370 mil (0,81% de população) usuários de *crack* em 2012 (**Figura 6.4**). Levantamentos realizados nas capitais brasileiras revelaram que 2,28% da população utilizam drogas ilícitas (excetuando-se a maconha) e 38% desses usuários fazem uso de *crack*. Um importante fenômeno observado aqui e em outros países, durante os anos 1990, foi a transição de vias de administração entre os usuários de cocaína. Tal fenômeno caracteriza-se pela substituição da via de administração, por meio da qual um indivíduo, que se iniciou no consumo de alguma substância, passa a ter sua predileção por uma nova via. Dessa forma, o consumo do *crack* vem

apresentando comportamentos de queda e ascensão em diversos países, com desdobramentos futuros ainda incertos.



**Figura 6.4:** Segundo levantamento feito pela Fiocruz em 2012, o aumento dos usuários de *crack* foi maior na região Nordeste do Brasil.

Fonte: WEBER. In: *O Globo*, 19 set. 2013.

## ===== **Atividade 1** =====

### *Atende ao objetivo 1*

Faça um breve resumo de como a cocaína passou de uma substância sagrada, tornando-se algo estimulante e presente em bebidas, até seu uso abusivo. Justifique as causas dessas mudanças de visão no uso desta droga.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

Para as civilizações pré-incaicas, a planta deu poderes aos homens, de forma que pudessem suportar a fome e a fadiga. Os nativos andinos a utilizavam, mascando ou sob a forma de infusões (chás), como tônicos que ajudam na melhora da oxigenação do organismo em grandes altitu-

des. No século XIX, começa a ser apreciada pelos europeus como uma substância evocadora da potência do organismo. Em meados do século XIX, Albert Niemann isolou o princípio ativo da folha de coca, a cocaína, e partir daí a mesma começa a ser utilizada com fins terapêuticos. Ao final do século XIX, diversas bebidas tonificantes contendo cocaína começam a ser comercializadas, entre elas o vinho Mariani e a Coca-Cola, do boticário norte-americano J. S. Pemberton, que a vendia para o combate à cefaleia e como tonificante. Toda essa utilização se deu por conta dos efeitos tonificantes e euforizantes da cocaína; apesar de alguns estudos já terem sugerido que ela poderia causar dependência, muitos acreditavam na sua utilização no combate à dependência de outra classe de drogas, os opiáceos. Nessa época ainda, o laboratório Parke Davis publicou: *Esperamos que seja mais frequente a aplicação dos maravilhosos efeitos da cocaína na terapêutica geral.*

Os primeiros sintomas negativos começam a se manifestar como sintomas psicóticos e depressivos, além da dependência, e ocorre, ainda, a declaração da *tentação irresistível* na utilização da Coca-Cola, que retirou a cocaína de sua fórmula em 1901. Logo o uso abusivo foi iniciado com a inalação do pó de cocaína. A droga caiu em desuso em substituição às novas drogas estimulantes que criam menor probabilidade de dependência, as anfetaminas. No entanto, nos anos 1970, a cocaína volta com grande força, por diversos fatores, como baixo custo, aumento da produção e distribuição por países da América Latina, sobretudo a Colômbia, e pela restrição à utilização de outras drogas, como maconha, LSD e as próprias anfetaminas. A partir desse ponto, nos anos 1980, a cocaína passa a ser vista como um estimulante relativamente inócuo e seu consumo passa a ser visto como provedor de energia, autoestima e ambição social, atributos essenciais para jovens executivos conhecidos, na época, como *yuppies*. O consumo de cocaína atravessa os anos 1980, popularizando-se, e os extratos sociais mais baixos passam a ter acesso à droga, pois os preços se tornam cada vez mais baixos, além de aumentar a utilização por faixas etárias cada vez menores. Tudo isso ocorreu pois a cocaína tem um enorme poder euforizante e um tempo de ação muito curto; dessa forma, sua tendência à geração de dependência é muito alta.

---

---

## Vias de administração

As vias de administração mais comuns são a oral, a intravenosa e, com o advento do *crack*, a pulmonar, através do ato de fumar. Descreve-se ainda a via retal, por meio de supositórios (cocaína em pó amassada em um pedaço de sabão de coco), que traz rápida dependência, porque quase equivale a uma injeção intravenosa.

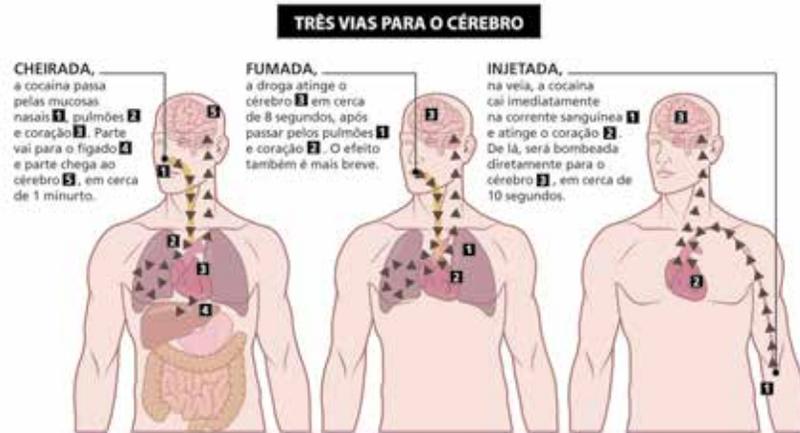
Essas vias vão diferir nos níveis de cocaína absorvida, bem como na velocidade de sua absorção (o que não ocorre no caso da intravenosa) e na biodisponibilidade da droga (ver Aula 1). Quanto maior e mais rápido o início e a duração dos efeitos, maior a probabilidade de dependência e abuso. Vamos pormenorizar cada uma das vias.

- Via oral: o hábito de mascar ou tomar chás de folha de coca é secular e cultural nos países andinos. As folhas têm baixa concentração de cocaína (menos de 2%), com chances remotas de intoxicação. Apenas 20-30% da cocaína ingerida é absorvida pelo organismo; os efeitos iniciam-se cerca de 30 minutos depois da ingestão e duram cerca de 90 minutos. O grau de geração de dependência é pouco ou nenhum.
- Via intranasal (aspirada): tem biodisponibilidade de 30%. Boa parte do pó refinado prende-se à mucosa nasal, onde é absorvido pela circulação local. Não ocorre absorção pelos pulmões, pois as partículas de pó entopem os bronquíolos. O efeito da cocaína pode ser sentido minutos após a primeira administração, com duração de 30 a 45 minutos. Há grande tendência à geração de dependência.
- Via intravenosa: começa a agir no sistema nervoso central de 30 a 45 segundos após a aplicação. A via elimina a etapa de absorção e o efeito de primeira passagem hepática. Desse modo, o aproveitamento da cocaína é de 100%, sendo necessária uma dose 20% menor do que a ingerida ou aspirada. O efeito euforizante dura cerca de 20 minutos. Grande tendência a gerar dependência. A limitação é justamente a dificuldade na administração, além de haver o risco de contaminação por compartilhamento de seringas.
- Via pulmonar: a cocaína fumada (*crack*) tem seus efeitos sentidos em menos de 10 segundos e duram de 5 a 10 minutos. Isso ocorre pois a absorção se dá no pulmão, que é uma das maiores superfícies do organismo. A droga absorvida no pulmão segue diretamente para o coração e, de lá, pela aorta, para o cérebro, ou seja, é absorvida antes de sofrer metabolismo de primeira passagem. Esta via, portanto, provoca um efeito tão intenso e veloz quanto o da via intravenosa, porém

## Oxi

Abreviação de *crack* oxidado. O oxi é um derivado da cocaína ainda mais gerador de dependência do que o *crack*. A grande diferença do oxi para o *crack* está na sua composição química. Para transformar o pó de cocaína em pedra, o *crack* usa bicarbonato de sódio e amoníaco. Já o oxi, com o objetivo de baratear os custos, leva querosene e cal virgem, que são substâncias corrosivas e extremamente tóxicas. Por isso, o consumo do oxi pode levar à morte mais rápido que do *crack* – no qual o que é realmente nocivo é o princípio ativo da droga.

sem as complicações e limitações desta. Há um alto grau de geração de dependência. A administração do **oxi** se dá de forma semelhante, gerando os mesmos efeitos; no entanto, ele é ainda mais barato e apresenta maior toxicidade.



**Figura 6.5:** As três principais vias de administração de cocaína.

## Atividade 2

### Atende ao objetivo 2

Explique por que o *crack* tem maior capacidade de gerar dependência do que o pó de cocaína, apesar de se tratar da mesma substância.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Resposta comentada

A cocaína pode ser administrada de diferentes formas. O ato de habitantes andinos, de mascar a folha de coca, leva a uma ingestão por via oral da cocaína. Nesse caso, as concentrações de cocaína que chegam à circulação são muito pequenas por alguns motivos: primeiro, por não estar sendo

ingerido o princípio ativo isolado (a cocaína) e, segundo, porque ocorrerá baixa absorção e metabolismo de primeira passagem intenso.

A cocaína cheirada (em pó) será absorvida principalmente pela mucosa nasal, chegando ao cérebro em aproximadamente 1 minuto; parte dessa cocaína também sofrerá metabolismo de primeira passagem. Os níveis de cocaína no sangue de quem cheira o pó são muito mais elevados do que os de quem masca a folha. O efeito eufórico é intenso e breve; devido ao tempo de ação curto da droga, isso provoca uma grande tendência na geração de dependência a ela. Na via intravenosa, os efeitos são mais intensos e bem mais rápidos: não há absorção, visto que a droga é injetada diretamente na corrente sanguínea. Existem, contudo, as limitações impostas por essa via, que incluem a dificuldade de administração e até mesmo o temor, por parte do usuário, de adquirir doenças.

O *crack* é a pasta de cocaína misturada a bicarbonato e amoníaco – o que, por si só, já o torna mais tóxico ao organismo. A via de administração é a vaporização, com enorme absorção da droga pelos pulmões. A droga aí absorvida segue diretamente para o lado esquerdo do coração, de onde o sangue será bombeado, via aorta, para o cérebro, sem diluição na circulação sistêmica nem metabolismo de primeira passagem, ou seja, o efeito é muito rápido e extremamente intenso. A duração do efeito euforizante é bastante curta, fazendo com que o usuário sinta a necessidade de reutilização da droga. Dessa forma, a tendência à geração de dependência da cocaína sob a forma de *crack* é tão grande quanto à da cocaína injetada, com o agravante da facilidade de administração.

---

---

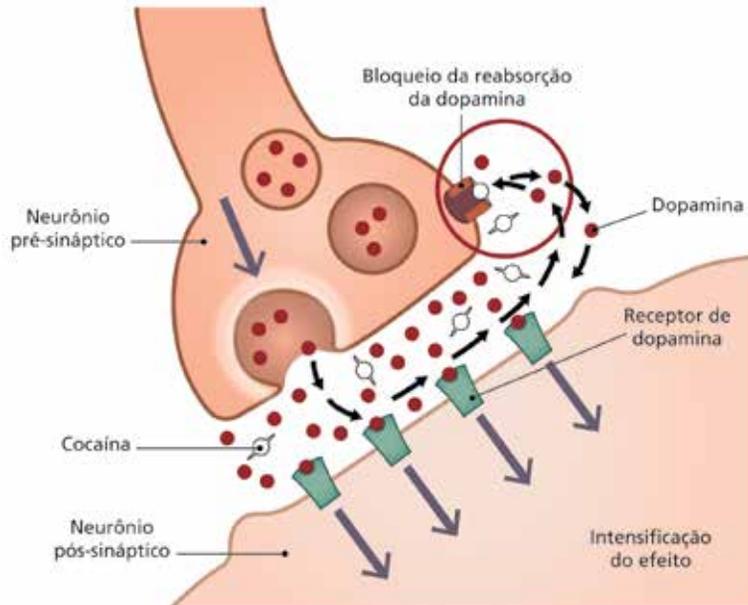
---

---

## Mecanismo de ação da cocaína

O principal mecanismo pelo qual a cocaína exerce seus efeitos sobre o sistema nervoso central é o bloqueio dos recaptadores de dopamina (**Figura 6.6**). Desta forma, a dopamina liberada em uma transmissão sináptica permanece mais tempo na fenda sináptica, intensificando seu efeito sobre as células pós-sinápticas. Na via de recompensa, que é predominantemente dopaminérgica, a cocaína provoca euforia intensa e imediata após sua administração. Esse efeito será tão mais intenso quanto mais rápido esta cocaína for absorvida e alcançar seus alvos na via mesolímbica de recompensa. A cocaína também pode bloquear a recaptação da serotonina e da noradrenalina nas sinapses.

Além da hiperestimulação do SNC, as vias dopaminérgicas e noradrenérgicas também estimulam o sistema nervoso simpático, produzindo um quadro de hipervigilância e inquietação, taquicardia e aumento da pressão arterial, dilatação pupilar, sudorese, anorexia e aumento da peristalse intestinal.



**Figura 6.6:** Mecanismo de ação da cocaína. Esta droga bloqueia os recaptadores, impedindo a reabsorção da dopamina liberada, aumentando sua concentração na fenda sináptica e, conseqüentemente, intensificando o efeito sobre a célula pós-sináptica.

## Efeitos da cocaína

O efeito da cocaína sobre o sistema nervoso central tem relação com a excitação provocada pelos níveis aumentados de dopamina e noradrenalina. Os principais efeitos e motivações provocados pelo uso da cocaína são: a euforia, o estado de bem-estar, a elevação do humor e o aumento da autoestima, a agitação psicomotora ou, menos frequentemente, o retardo psicomotor. A loquacidade também é um efeito comum. Essas alterações comportamentais são comuns no início da utilização. Efeitos psicológicos desagradáveis podem ocorrer em longo prazo, como tendência à paranoia, ansiedade, irritabilidade, agitação, distúrbios do humor, alucinações auditivas e movimentos estereotipados, além da perda de peso conseqüente à anorexia.

Os efeitos periféricos vão ocorrer, principalmente, por ativação simpática. Esses efeitos serão os principais responsáveis pelos casos fatais em uma superdosagem. O coração tende a acelerar, a pressão arterial aumenta e a pupila se dilata. A cocaína provoca, por um lado, aumento do consumo de oxigênio e, por outro, diminuição da capacidade de captação de oxigênio. Caso uma pessoa esteja, sem saber, no limite da capacidade de oxigenação no coração, estará correndo risco de precipitar um infarto. O uso frequente também provoca dores musculares, náuseas, calafrios, além de provocar, em longo prazo, comprometimento dos músculos esqueléticos.

Existem ainda os agravantes recorrentes da forma de uso. Cocaína injetável, por exemplo, pode provocar a contaminação por doenças infecciosas, como hepatite e AIDS, e infecções locais. No caso daqueles que utilizam a droga por inalação, pode acarretar comprometimento do olfato, rompimento do septo nasal e complicações respiratórias, também típicas dos fumantes, e que incluem bronquite, tosse persistente e disfunções severas. Gestantes podem ter bebês natimortos, com malformações ou comprometimento neurológico.



O vídeo a seguir resume os efeitos da cocaína de forma bem didática:

[http://www.youtube.com/watch?v=-yr6KLQGT\\_o](http://www.youtube.com/watch?v=-yr6KLQGT_o). Acesso em: 31 maio 2016.

---

## **Efeitos do crack**

O *crack* tem um poder infinitamente maior de gerar dependência, pois a fumaça chega ao cérebro com velocidade e potência extremas. O desejo de repetição é tão maior quanto maior for a intensidade de prazer.

Os efeitos iniciais sobre o sistema nervoso se assemelham aos da cocaína e o mecanismo de ação é o mesmo; no entanto, esses efeitos são bem mais intensos e muito mais breves, sendo substituídos por grande sentimento disfórico e depressivo, acompanhado por desejo incontrolável de reutilização da droga.

## Lábil

Transitório, instável, fraco. Quando falamos de humor lábil, queremos definir um tipo de comportamento instável, com variações bruscas em curto espaço de tempo. Exemplo: risos seguidos de choro.

A médio/longo prazo, o *crack* provoca lesões no sistema nervoso central, com morte neuronal, resultando em déficit de memória e aprendizado, humor **lábil**, dificuldades de manter relações afetivas. Efeitos psíquicos, como paranoia, alucinações e delírios também podem ocorrer, gerando sérios riscos para o desenvolvimento de psicoses. A anorexia causada pela droga leva à rápida perda de peso, sendo comuns casos de desnutrição. O uso também se reflete na perda de hábitos básicos de higiene e cuidados pessoais. O aumento da dopamina e noradrenalina periféricas provoca ativação simpática, que leva à taquicardia e hipertensão, deixando o usuário predisposto a infartos e outras doenças cardiovasculares.

Além desses efeitos, o *crack* provoca diversos outros problemas relacionados, desde a forma de sua utilização até seus efeitos periféricos e exposição à violência e situações de perigo.

O uso de latas de bebida como cachimbos (ver **Figura 6.3**) para fumar o *crack* faz com que, além do vapor da droga, o usuário aspire o alumínio que se desprende da lata aquecida. Esse metal é tóxico, podendo causar danos aos pulmões, sistema nervoso, rins e ossos.

O próprio *crack* causa lesões pulmonares que, acompanhadas da fraqueza gerada pela desnutrição, podem acarretar quadros de pneumonia e tuberculose. Essa desnutrição faz com que o organismo passe a recrutar aminoácidos da musculatura esquelética, o que pode provocar rabdomiólise, que é a degeneração irreversível dessa musculatura. O *crack* também provoca redução de ereção peniana nos homens e perda da libido em ambos os sexos.



O vídeo abaixo resume os efeitos do *crack* de forma bem didática:

<http://www.youtube.com/watch?NR=1&v=OutwugmiPiY&feature=endscreen>. Acesso em: 31 maio 2016.

---

---

---

### **Atividade 3**

---

---

*Atende aos objetivos 3 e 4*

Justifique os efeitos centrais e periféricos da cocaína, de acordo com seu mecanismo de ação.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

#### **Resposta comentada**

O principal mecanismo de ação da cocaína é o bloqueio da receptação de dopamina pela célula pré-sináptica. Isso faz com que a dopamina permaneça mais tempo na fenda sináptica, potencializando sua ação sobre a célula pós-sináptica. No sistema nervoso central, a cocaína provoca excitação. Na chamada via mesolímbica de recompensa, a qual é primordialmente dopaminérgica, provoca efeitos eufóricos e prazerosos.

A utilização repetitiva de cocaína pode ocasionar psicose paranoide, semelhante à esquizofrenia; o indivíduo pode se tornar agressivo e hostil. Em outra via dopaminérgica central, a chamada via nigroestriatal, o aumento da disponibilidade de dopamina causada pela cocaína pode levar a movimentos repetitivos, chamados de estereotipados, que envolvem, muitas vezes, uma espécie de mastigação e contorções feitas com a boca, lambe os lábios continuamente, piscar dos olhos, entre outros.

Além do aumento da dopamina, a cocaína também pode aumentar os níveis de noradrenalina, por também bloquear sua receptação. Periféricamente, esse aumento de noradrenalina vai causar uma ativação do sistema nervoso simpático, provocando taquicardia, hipertensão e midríase, além de dores musculares, náuseas, calafrios, sudorese, anorexia e aumento da peristalse intestinal, entre outros.

---

---

---

## Tolerância e dependência

A tolerância à cocaína e seus efeitos euforizantes e cardiovasculares desenvolvem-se rapidamente com o uso diário frequente. Essa tolerância se deve à hipermetabolização da dopamina liberada na sinapse e à diminuição dos impulsos pré-sinápticos. O resultado é uma diminuição dos níveis de dopamina na fenda, o que faz com que maior dose de cocaína seja necessária na tentativa de aumentar tais níveis, de forma a gerar o efeito euforizante da droga.

Por outro lado, há uma tolerância reversa (fenômeno conhecido por sensibilização) para os sintomas motores, com piora dos movimentos estereotipados, inquietação, além dos níveis de ansiedade. A causa parece estar no aumento quantitativo e qualitativo dos receptores pós-sinápticos, a fim de compensar a diminuição da dopamina na fenda. Também pode ocorrer o chamado **kindling**, processo de sensibilização do SNC a partir de estímulos subliminares intermitentes pelo componente anestésico da cocaína; isso está relacionado ao aparecimento de convulsões em usuários da substância e, postula-se também, de sintomas paranoides e da fissura pela droga.

### Kindling

Fenômeno pelo qual neurônios de algumas regiões do cérebro, expostos intermitentemente à cocaína, tornam-se mais sensíveis aos seus efeitos e disparam com maior rapidez a cada exposição. Com o uso crônico da droga, a resposta neuronal é intensa, mesmo perante baixas doses da substância, e isso pode levar ao aparecimento de convulsões. A propriedade anestésica da cocaína é responsável pelo aparecimento do *kindling*.

Por conta de sua meia-vida curta, em torno de 30-40 minutos, os efeitos euforizantes da cocaína são reduzidos de forma aguda, ou seja, uma única dose intravenosa já faz com que o efeito de uma segunda dose seja menor. Em relação à cocaína inalada, os efeitos euforizantes são reduzidos conforme a repetição do uso, que ocorre em farras que duram longas horas, geralmente, uma noite inteira em festas, boates ou outras situações sociais. Com relação aos efeitos cardiovasculares, um pequeno grau de tolerância ocorre no ritmo de batimentos cardíacos e na pressão arterial durante a infusão de cocaína no período de quatro horas.

O principal sintoma da abstinência é a depressão, seguida de cansaço. Essa depressão pode induzir a desejos de suicídio. Além disso, o indivíduo se torna irritadiço e com insônia.

Como a cocaína tende a perder sua eficácia ao longo do tempo de uso, fato denominado *tolerância à droga*, o usuário tende a utilizar progressivamente doses mais altas, buscando obter, de forma incessante e cada vez mais inconsequente, os mesmos efeitos agradáveis que conseguia no início de seu uso. Esse ciclo torna o indivíduo também cada vez mais dependente, fazendo de tudo para conseguir a droga e resultando em problemas sérios não só no que tange à sua saúde, mas também em suas relações interpessoais. Afastamento da família e amigos e até mesmo comportamentos condenáveis, como participação em furtos ou assaltos para obter a droga, são comuns.

## Intoxicação aguda (*overdose*)

A intoxicação aguda pela cocaína, conhecida por *overdose*, é caracterizada por palpitações, hipertensão, arritmias cardíacas, convulsão, colapso cardiovascular, parada respiratória e morte.



**Figura 6.7:** A intoxicação aguda por cocaína ou *overdose* provoca morte por falência de um ou mais órgãos.

O aumento da dopamina e noradrenalina ocorre em todo o organismo e não apenas no SNC, por causa do bloqueio da recepção desses neurotransmissores. Além da euforia e do reforço à recompensa, periféricamente, a noradrenalina provoca ativação do sistema nervoso simpático, provocando vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Desta forma, a *overdose* da cocaína pode ocorrer através da falência múltipla de órgãos por ação do aumento da ativação simpática.

As causas de morte mais comuns são as arritmias cardíacas, desencadeadas por liberações maciças de catecolaminas. A capacidade cronotrópica e inotrópica dessa liberação maciça de catecolaminas, associada à vasoconstrição, aumentam o trabalho cardíaco em demasia, podendo levar à isquemia e a arritmias, principalmente em indivíduos suscetíveis. Estudos corroboram a associação entre a *overdose* de cocaína e as doenças coronarianas.

Outras causas de morte por *overdose* de cocaína importantes são: a falência respiratória por depressão central; acidente vascular cerebral (AVC) decorrente de hipertensão arterial, além da hipertermia. A cocaína

provoca alterações no padrão respiratório em qualquer dose ou via de administração. A *overdose* pode provocar uma respiração laboriosa, engasgada e irregular, podendo culminar na falência pulmonar. Podem ocorrer convulsões precedendo o falecimento, e estas, por si só, podem aumentar a liberação de catecolaminas e induzir arritmias.

A morte súbita pode ser causada por *overdose* quando a cocaína é contrabandeada dentro do corpo de indivíduos chamados de *mulas humanas*.



**Figura 6.8:** Cápsulas de cocaína são feitas utilizando invólucros plásticos ou os dedos de luvas de látex descartáveis. As mulas humanas ingerem as cápsulas; a imagem mostra o raio-X de uma mula humana com as cápsulas no intestino. Alguma destas cápsulas podem se romper, provocando intoxicação por *overdose*.

Fontes: <http://www.flickr.com/photos/securitywatch/2470072531/sizes/m/in/photostream/>  
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bolletjes.jpg>  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drug-Packer\\_X-Ray.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drug-Packer_X-Ray.jpg) - Autores: J Kelly, M Corrigan, RA Cahill, and HP Redmond

## Tratamento

O tratamento de *overdose* de cocaína, bem como de outras substâncias tóxicas, deve ser de suporte, ou seja, um conjunto de medidas empregadas no tratamento de complicações clínicas, que deve envolver tratamento das alterações respiratórias, cardiovasculares e do estado mental.

O uso de benzodiazepínicos por via intravenosa em ambiente hospitalar pode ser necessário no controle das convulsões. Esse tratamento

também pode ser útil para reduzir a agitação, a hipertensão arterial e a taquicardia. Na persistência da hipertensão, podem ser utilizados nitratos e bloqueadores dos canais de  $\text{Ca}^{++}$ . O uso de betabloqueadores não é recomendado pelo risco da vasoconstrição provocada pelas catecolaminas, e isso pode acarretar aumento do efeito hipertensivo. Seu uso só deve ser considerado na presença de vasodilatadores, como o nitroprussiato. Esse tratamento especializado só deve ser realizado por profissionais com treinamento anestésico e/ou cardiológico.

A acidose metabólica é comum nesses casos e deve ser corrigida utilizando-se bicarbonato de sódio.

Quando um usuário opta por deixar a cocaína, deve receber bastante amparo e ser incentivado nesse sentido. É necessária ajuda médica, tanto no processo de desintoxicação quanto depois dessa etapa.

A tolerância é um fenômeno observado no uso de várias substâncias lícitas e ilícitas e significa que, para se obter o mesmo efeito que se teve pela primeira vez, é necessário uma dose cada vez maior, até que se chegue a um ponto em que não se consegue mais obter o efeito da primeira vez, mesmo com doses muito maiores. Nessa fase é que ocorre o perigo da *overdose*. Uma vez que o efeito de inibição da respiração não apresenta tolerância, acaba sendo atingido antes do efeito euforizante. A tolerância é um resultado não desvinculável da dependência. Quando o usuário começa a precisar aumentar a dose, ele começa a ficar dependente. O efeito da dependência só acontece quando se interrompe o uso da cocaína e a falta da cocaína é identificada pela abstinência.

O uso crônico leva o SNC a adaptar-se às alterações produzidas pela cocaína. A tolerância para os efeitos euforizantes desenvolve-se com alguma rapidez, principalmente no uso compulsivo.

#### ===== **Atividade 4** =====

##### *Atende ao objetivo 5*

P. P. C. deu entrada na emergência do Miguel Couto agitado e com palpitações e convulsões. Ao exame, observa-se pressão arterial alta, respiração laboriosa e engasgada, além de hipertermia. Amigos relatam ter visto P. P. C. frequentando o banheiro da festa com grande frequência, de onde saía com rinorreia, coçando o nariz e, algumas vezes, com um *pó branco* na

ponta do nariz. Após algumas dessas visitas ao banheiro, amigos repararam diversos *tiques nervosos* no amigo, como mastigação e caretas feitas com a boca. P. P. C. foi encontrado desacordado no banheiro, babando e com um *canudo* feito com uma nota de 20 reais na mão.

Que tratamento emergencial deve ser aplicado em P. P. C.?

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

O tratamento de overdose de cocaína, bem como de outras substâncias tóxicas, deve ser de suporte, ou seja, um conjunto de medidas empregadas no tratamento de complicações clínicas. Deve envolver tratamento das alterações respiratórias, cardiovasculares e do estado mental. Inicialmente, as convulsões devem ser tratadas através da injeção de benzodiazepínicos. Esse tratamento também poderá ser útil para reduzir a agitação, a hipertensão arterial e a taquicardia. As alterações respiratórias podem ser reduzidas por respiração artificial, quando necessário. O uso de Dantrolene pode ser necessário para redução da hipertermia, por ser um fármaco que relaxa os músculos, diminuindo o calor produzido pelo corpo.

---

---

---

---

---

### **Conclusão**

A cocaína, presente nas folhas de uma planta, tem poder tonificante e auxilia na melhora da capacidade respiratória em populações que vivem em grandes altitudes; seu uso, entre populações ancestrais, era feito através de mastigação das folhas ou de sua infusão no preparo de chás. No entanto, como o efeito causado pela utilização da droga purificada eram intensamente prazerosos, a ponto de se tornarem passíveis de desejo incontrolável de reutilização, a cocaína se tornou uma das drogas ilícitas cujo uso é o mais disseminado.

Com o advento de novas formulações, como o *crack* e o *oxi*, seu custo se torna cada vez menor e, conseqüentemente, seu consumo só aumenta. Essa droga causa efeitos eufóricos intensos e breves, devido à sua curta duração de ação, de forma que é uma das drogas com maior poder de

geração de dependência. A cocaína é uma das drogas mais perigosas, por esse conjunto de fatores e os casos de óbito por sua utilização excessiva são muito comuns, vistos os efeitos fatais que a droga pode exercer pela hiperestimulação do sistema nervoso simpático.

## Resumo

- A cocaína é um alcaloide extraído da folha da *Erythroxylon coca*; pode ser encontrada em duas formas: sal de hidrocloreto e *base livre*. A primeira pode ser usada por via oral, venosa ou intranasal; a segunda é a mistura da cocaína com a amônia e o bicarbonato de sódio, usada para fumar e mais conhecida como *crack*, que é considerada a forma mais potente da droga. Os antigos povos indígenas das Américas, como os incas, a utilizavam através da mastigação de suas folhas ou do preparo de chás. Como as mesmas apresentavam efeitos tonificantes, eram utilizadas no combate a deuses maus, por dar força e vigor aos homens.
- O primeiro uso medicinal da cocaína na Europa é datado de 1884, como um anestésico local para cirurgia ocular. Atualmente, seu uso farmacológico é aprovado como anestésico local tópico na mucosa nasal, oral ou cavidade laríngea.
- No começo do século XX, a cocaína passa a ser utilizada de forma abusiva devido aos intensos efeitos euforizantes e à sua curta duração de ação; isso faz com que os usuários sintam uma tentação irresistível de utilizar a droga. Por volta dos anos 1970, a cocaína vira a droga da moda entre os *yuppies*. O narcotráfico se torna organizado e a cocaína passa a ser utilizada por indivíduos cada vez mais jovens; a redução de seu preço a torna uma droga altamente acessível.
- O *crack* fez com que a utilização da cocaína assumisse novas dimensões; essa forma da droga é muito barata e extremamente causadora de dependência. Sua administração se dá através da fumaça, que penetra no pulmão. A droga absorvida no pulmão segue para o lado esquerdo do coração, de onde é bombeada diretamente para o cérebro e, daí, seu efeito é imediato e intenso.
- Outras vias de administração são a mucosa nasal, através da inalação, e a via intravenosa, esta também responsável por um efeito intenso e rápido, porém menos utilizada, por exigir maior tempo para preparo da droga e maiores riscos para a saúde.

- A cocaína age através do bloqueio dos receptores de dopamina e noradrenalina; dessa forma, há aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, causando excitação no sistema nervoso central.
- Essa excitação provoca efeito euforizante na via de recompensa, seguido do desejo de reutilização da droga, visto que o mesmo é breve. A tolerância à cocaína se desenvolve rapidamente devido a esse e grande efeito euforizante e pequena duração de ação.
- O aumento de noradrenalina e dopamina periféricamente leva à ativação simpática, podendo provocar taquicardia, hipertensão, hipertermia e dilatação pupilar. O uso frequente pode provocar doenças cardiovasculares e respiratórias, além de acidente vascular cerebral (AVC).
- A *overdose* por cocaína é caracterizada por palpitações, hipertensão, arritmias cardíacas, convulsão, colapso cardiovascular, parada respiratória e morte.
- O tratamento de *overdose* de cocaína, bem como de outras substâncias tóxicas, deve ser de suporte, ou seja, um conjunto de medidas empregadas no tratamento de complicações clínicas, que deve envolver tratamento das alterações respiratórias, cardiovasculares e do estado mental.

### **Sites recomendados:**

<http://www.wikipedia.org/>

[http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas\\_historia\\_cocaina.htm](http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas_historia_cocaina.htm)

<http://www.espacomenius.com.br/cocainaum.htm>

<http://zerohora.clicrbs.com.br/especial/br/cracknempensar/conteudo,0,3755,Comocrackagenoorganismo.html>

# Aula 7

Drogas psicoestimulantes: anfetaminas e seus derivados, com especial atenção ao *ecstasy* (MDMA)

## **Meta**

Apresentar os efeitos positivos das anfetaminas e os riscos de sua utilização abusiva.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer a origem das anfetaminas, seu uso terapêutico e abusivo; descrever o mecanismo de ação dessas drogas;
2. discutir os efeitos negativos dessas drogas, baseando-se no seu mecanismo de ação;
3. identificar os efeitos da superdosagem e descrever seu tratamento.

## Introdução: a história da anfetamina

Os efeitos estimulantes da efedrina, uma substância do arbusto *Ephedra vulgaris* (**Figura 7.1**), foram descritos na China há mais de 5.000 anos. Os médicos locais tipicamente usavam a planta, também conhecida como *mahuang*, para tratar doenças respiratórias, entre elas, a asma.



Zeimusu

**Figura 7.1:** *Ephedra vulgaris*.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ephedra\\_distachya.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ephedra_distachya.jpg)

Posteriormente, foram sintetizadas várias substâncias análogas à efedrina, sendo algumas delas utilizadas como descongestionantes nasais. A partir daí, surgiram as anfetaminas, drogas sintéticas de efeito estimulante da atividade mental. A anfetamina foi preparada pela primeira vez por Edellano, em 1887, e sintetizada no final da década de 1920. Um derivado dela, a metanfetamina (Pervitin), foi sintetizado em 1893, no Japão, por Nagayoshi Nagaia, a partir da efedrina.

O uso da anfetamina cresceu no período da 2ª Guerra Mundial, pelos **Aliados**, e também entre alemães e japoneses, sendo a substância distribuída para soldados, com a finalidade de aumentar a coragem e reduzir a fadiga. Essas drogas estavam amplamente distribuídas, desde as forças de elite até as companhias dos tanques e o pessoal da aviação. As metanfeta-

### Aliados

Grupo de países (formado por Reino Unido, EUA e URSS) que, durante a Segunda Guerra Mundial, opuseram-se àqueles que formavam os países do Eixo: Alemanha, Japão e Itália.

minas (**Figura 7.2**) também eram distribuídas aos pilotos alemães, sob a forma de um chocolate conhecido pelo nome de Fliegerschokolade (*flyer's chocolate*, para a aviação) ou Panzerschokolade (*tanker's chocolate*, para a companhia alemã que trabalhava nos tanques). Desde 1942 até sua morte, em 1945, Adolf Hitler recebia injeções intravenosas de metanfetamina por parte de seu fisiatra pessoal, para o tratamento da depressão e fadiga.



Jan Wellen

**Figura 7.2:** Pervitin: a metanfetamina dada aos soldados nazistas para melhoria do desempenho psicomotor.

Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pervitindose.jpg?uselang=pt-br>

Após o término da guerra, em 1945, o mundo foi invadido pela anfetamina e, especialmente, por dois de seus derivados: a metanfetamina (Pervitin) e a fenmetrazina (Perludin). Os objetivos almejados pelos usuários eram a redução da fadiga, do sono e do apetite, além do aumento da capacidade de trabalho. Supõe-se que a administração contínua de metanfetaminas, a partir de 1940, tenha conduzido a uma suposta doença de Parkinson ou a sintomas semelhantes aos observados nessa doença.

## Narcolepsia

Distúrbio caracterizado por ataques incontroláveis de sono. O indivíduo apresenta sonolência diurna excessiva, a ponto de correr e gerar riscos na realização de atividades como dirigir, operar certos tipos de máquinas e outras ações que exigem concentração.

No Japão, após a Segunda Guerra, uma grande quantidade de anfetaminas foi pilhada pelos militares japoneses, tornando-se disponível e sendo conhecida nas ruas como *shabu*. Em 1951, o Ministério da Saúde japonês baniu essa droga, o que levou a um aumento de sua produção ilegal. Nos EUA, houve um aumento da prescrição legal de metanfetamina para a população americana. A droga começou a ser prescrita para o tratamento da **narcolepsia**, do parkinsonismo, do alcoolismo, de certos estados depressivos e da obesidade (**Figura 7.3**).



**Figura 7.3:** Diversos tipos de anfetaminas utilizados terapeuticamente para tratamento de narcolepsia e obesidade.

Fontes: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Adderallrx.jpg>; <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dextroamphetamine.jpg>

Nos anos 1960, verifica-se um aumento no consumo de anfetaminas, que, apesar de serem produzidas de forma legal, eram obtidas por meios pouco lícitos. Em 1965, ocorre uma nova epidemia anfetamínica, dessa vez na Suécia, sendo a substância, posteriormente, proibida.

Quando era uma droga legal, a anfetamina se tornou bastante popular entre profissionais que trabalhavam no período noturno, devido às suas propriedades estimulantes. Esses grupos que usavam anfetaminas para fins “profissionais”, isto é, com o objetivo de ajudá-los a cumprir suas tarefas, como conduzir veículos muitas horas seguidas ou permanecer a noite sem dormir, conseguiam manter um rigoroso controle em relação ao seu consumo: “Faziam boas drogas estimulantes naqueles dias. Oh, sim, era pura. Você conseguia bons estimulantes em qualquer parada de caminhão; os caminhoneiros dependiam disso” (RICHARDS, 2010).

Nos anos 1970, as anfetaminas começaram a ser muito procuradas pelas classes trabalhadoras mais jovens, tendo-se perdido um pouco do referido controle. Apenas em 1971, nos Estados Unidos, iniciou-se um controle pela exigência de receita para sua aquisição.

A Convenção de Viena, em 1971, marcou o aumento do controle dessas drogas. Foi nessa altura que foram sendo retirados do mercado os produtos farmacêuticos que continham anfetaminas, chegando mesmo à sua supressão em alguns países. Consequentemente, nos anos 1980, floresce o mercado negro de produção ilegal da substância.

## Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Mais conhecido como *ecstasy*, e também chamado de XTC, ADAM, MDM, pílula do amor ou bala.

Ao final dos anos 1990 e início do novo século, o consumo de um novo derivado das anfetaminas, o **metilendioximetanfetamina**, aumentou significativamente entre os jovens, sendo principalmente associado aos *clubbers* e a festas que viravam noites, popularmente chamadas de *raves* (Figura 7.4).



Diego Baseggio

**Figura 7.4:** O uso de *ecstasy* se popularizou muito pelos frequentadores de festas chamadas de *raves*, que podem durar vários dias sem interrupção.

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/777060>

As anfetaminas também são conhecidas como rebites pelos motoristas que precisam dirigir várias horas seguidas sem descansar, sendo ingeridas pelo seu efeito de inibição do sono. Já entre os estudantes, são conhecidas por balas, e também utilizadas para inibição do sono, com o objetivo de passar a noite inteira estudando.

A anfetamina provoca dependência; o usuário, quando do uso contínuo da droga, desenvolve tolerância fisiológica e, assim, tem que consumir cada vez mais comprimidos, para obter os mesmos efeitos. Além disso, é comum pessoas que utilizam anfetamina para perder peso voltarem a engordar quando interrompem o uso. O uso indevido e prolongado pode provocar alterações psíquicas, lesões cerebrais, aumento do risco de convulsões e overdose.

O Brasil é um dos maiores consumidores mundiais de medicamentos **anorexígenos** à base de anfetaminas. A maior parte dos usuários é composta por mulheres que a utilizam para emagrecimento.

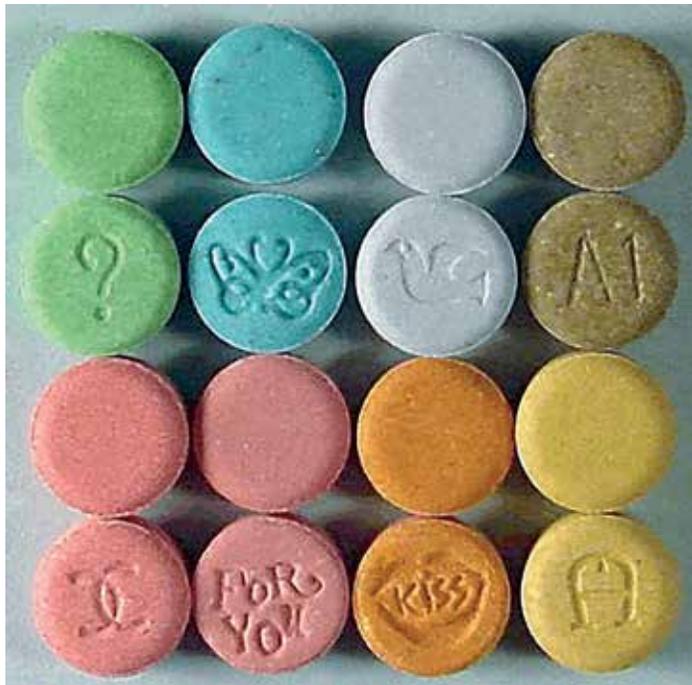
## Anorexígenos

Substâncias que provocam falta de apetite.

Logicamente, os que se deixaram seduzir por esse vasto universo de promessas pagaram um tributo relativamente caro à toxicidade dos anfetamínicos. Motoristas de caminhão, vigilantes noturnos e universitários, na ânsia de passarem noites em vigília, não mediram doses da droga. Pessoas obesas vislumbraram nessas substâncias oportunidades milagrosas de emagrecimento; espantadas com sua ação anorexigênica, tornaram-se igualmente dependentes dela. Esse quadro de abuso da droga gerou muitos dependentes químicos e fez com que a venda dos anfetamínicos fosse prescrita por lei. Tal medida reduziu o consumo geral dessas substâncias, mas não foi capaz de eliminar o abuso por parte de seus usuários.

### Vias de administração das anfetaminas e seus derivados

As anfetaminas podem ser administradas oralmente sob a forma de comprimidos ou cápsulas (**Figura 7.5**), a menos prejudicial de consumo. O início de ação por essa via é lento, porém seu efeito dura de oito a dez horas.



**Figura 7.5:** Comprimidos de *ecstasy*, derivado das anfetaminas, são normalmente ingeridos e apresentam cores chamativas e/ou motivos atrativos impressos na superfície.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ecstasy\\_monogram.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ecstasy_monogram.jpg)

Existem grupos de anfetaminas que são fumadas em cachimbos, recebendo o nome de *ice* (**Figura 7.6**). A inalação danifica as mucosas do nariz e, de forma fumada, as vias aéreas como um todo.

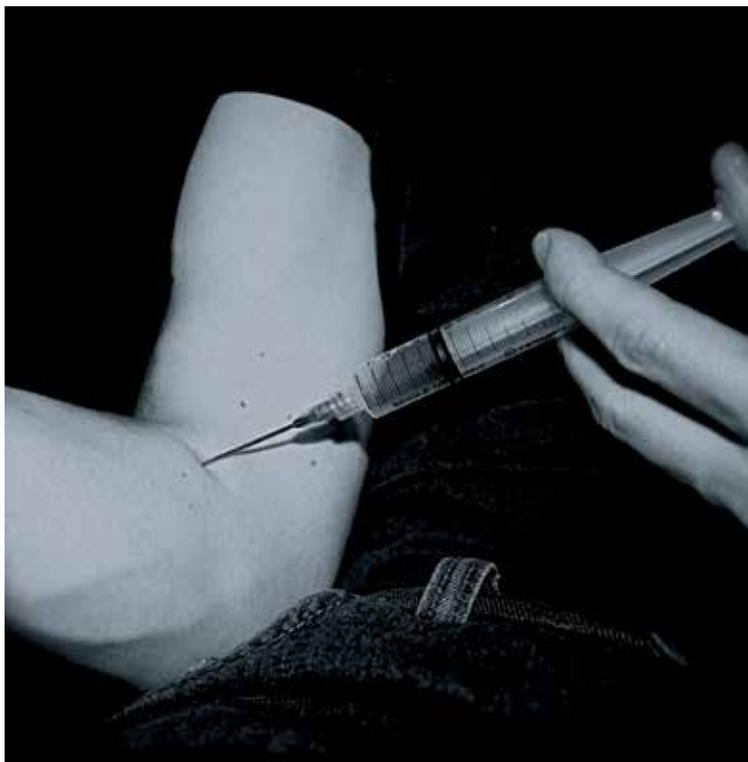


Thawt Hawthje

**Figura 7.6:** Gotas, comprimidos e pedras, por exemplo, podem ser diferentes apresentações da mesma droga. Na imagem, uma pedra de metanfetamina, que é consumida pela via inalatória, usando cachimbo.

Fonte: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tan\\_MDMA\\_Crystals.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tan_MDMA_Crystals.jpg)

Em casos raros, a substância também pode ser administrada por via intravenosa (**Figura 7.7**). A injeção é a forma mais perigosa de usar essa ou qualquer outra droga, já que aumenta o risco de overdose e de problemas físicos, ou do contágio de doenças. Quando administrada pela via injetável, tem início de ação bem rápido.

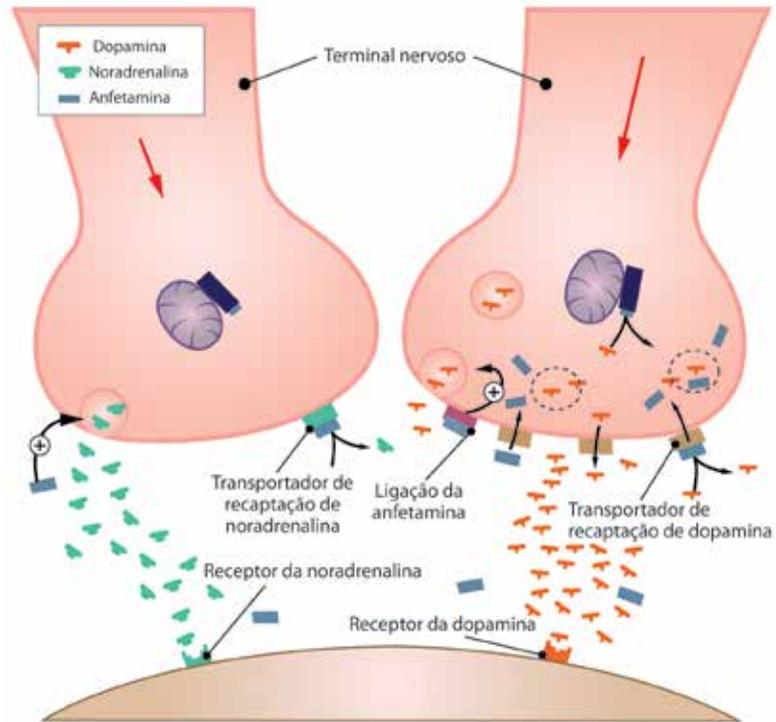


**Figura 7.7:** A injeção é feita de forma intravenosa, após a anfetamina passar por um processo de fusão, ou seja, ser aquecida até que atinja o estado líquido.

Fonte: <https://www.flickr.com/photos/piximiti/2933019642>

## Mecanismo de ação das anfetaminas

A anfetamina provoca bloqueio dos transportadores de recaptação de noradrenalina e de dopamina pré-sinápticos. Além disso, essa droga também pode reverter a função desses transportadores, fazendo com que eles passem a secretar mais desses neurotransmissores na fenda sináptica. O efeito disso será o aumento da concentração e do tempo de ação dos neurotransmissores na célula pós-sináptica (**Figura 7.8**). Dessa forma, a ação da anfetamina é estimulante, provocando aceleração do funcionamento mental.



**Figura 7.8:** Mecanismo de ação das anfetaminas. A anfetamina bloqueia os transportadores de noradrenalina e dopamina, aumentando a concentração e o tempo de ação desses neurotransmissores na sinapse. Essas drogas também podem reverter a função desses transportadores, fazendo com que eles passem a liberar mais neurotransmissores na fenda.

Assim, o uso dessas drogas provoca alteração nas funções de raciocínio, emoções, visão e audição, provocando sensação de satisfação e euforia. Além disso, a dopamina, por ser o neurotransmissor que se relaciona à dependência, proporciona sensação de prazer. Veja mais efeitos dessas substâncias na seção a seguir.

## Loquacidade

Facilidade ou aptidão para discursos; pejorativamente, pode se chamar de verbosidade exagerada ou verborreia.

## Midríase

Dilatação da pupila em função da contração do músculo dilatador da pupila. Seu contrário, ou seja, a contração da pupila, é conhecido como miose. A dilatação pupilar pode ser produzida por algumas drogas, como atropina ou drogas de uso abusivo, como anfetaminas, cocaína, álcool, etc.

## Efeitos das anfetaminas

A anfetamina, por ser um psicoestimulante, causa insônia, euforia e **loquacidade**, além de perda do apetite. Além disso, a pessoa que a utiliza tem sensações de prepotência, irritabilidade, prejuízo do julgamento, suor e calafrios. Os efeitos físicos incluem **midríase**, hipertensão, taquicardia, que podem levar a infarto ou arritmias cardíacas, com risco de ser letais.

No encéfalo, há possibilidade de ocorrerem acidentes vasculares cerebrais (AVC) e isquemias, que podem provocar paralisias, diminuição da atenção, concentração e memória. É possível, ainda, que haja convulsões por conta da elevação de temperatura provocada pelas anfetaminas.

Por causar redução da fadiga e agitação psicomotora, quando o efeito da droga passa, o indivíduo sente-se mal, com falta de energia e depressão.

Clinicamente, a anfetamina é usada como moderador de apetite. Esse uso é aconselhado apenas em casos de obesidade mórbida, por se tratar de uma substância que provoca dependência. Outro uso clínico comum é em pacientes diagnosticados com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDA/H).

---

---

---

---

---

---

### **Atividade 1**

#### *Atende aos objetivos 1 e 2*

A metanfetamina foi desenvolvida pelos japoneses. Os camicazes consumiam anfetaminas antes de se sacrificarem, explodindo os aviões que pilotavam, para atingir os alvos inimigos durante a II Guerra Mundial. Baseando-se nessa afirmativa, discuta as propriedades dessa droga que contribuíram para o comportamento desses pilotos.

---

---

---

---

#### **Resposta comentada**

A metanfetamina era utilizada por soldados com a finalidade de aumentar a coragem e reduzir a fadiga. Essa droga dá ao indivíduo uma sensação de prepotência e provoca irritabilidade e prejuízo do julgamento. Além disso, pode gerar psicose aguda, caracterizada por muita ansiedade, paranoia e agressividade. Todos esses fatores, associados a uma pressão psicológica que exaltava o patriotismo naqueles pilotos, faziam com que se lançassem sobre os alvos inimigos.

---

---

---

---

### **Efeitos do ecstasy (MDMA)**

A metilendioximetanfetamina (MDMA), mais conhecida como *ecstasy*, tem mecanismo de ação ligeiramente diferente da anfetamina. No sistema nervoso central, a ação do MDMA é principalmente serotoninérgica.

## Depleção

Esgotamento, exaurimento. Dentro do contexto, significa que o aumento na liberação de serotonina leva ao seu esgotamento.

Essa droga aumenta a liberação de serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), de forma a provocar sua **depleção** até a volta aos níveis normais. Ela também inibe a receptação da serotonina, além de bloquear a mono-amino-oxidase (MAO), enzima responsável pelo metabolismo da serotonina. A depleção da serotonina também se dá pelo fato de o MDMA também inibir a enzima de síntese desse neurotransmissor, a triptofano-hidroxilase (TPH).

Além da ação sobre a transmissão serotoninérgica, o *ecstasy* também bloqueia a receptação de dopamina, aumentando sua concentração e tempo de ação na sinapse. Seus efeitos agudos incluem um grande aumento da temperatura corporal (hipertermia), podendo esta passar dos 40 °C, o que é muito perigoso. Ocorre também um aceleração dos batimentos cardíacos e a consequente elevação da pressão arterial. O efeito de desidratação é muito comum, pois, sendo essa droga amplamente consumida em festas, seus usuários, além de sofrerem aumento da temperatura corporal, acabam transpirando muito enquanto dançam. O *ecstasy* junta efeitos alucinógenos com efeitos estimulantes.

O principal problema da utilização crônica de *ecstasy* por um período prolongado é o risco dos efeitos neuropsiquiátricos irreversíveis. Isso ocorre por conta da neurotoxicidade do MDMA para os neurônios serotoninérgicos. Cientistas já demonstraram uma grave depleção de serotonina no cérebro de homens entre 25-30 anos que utilizaram MDMA por nove anos.

O mecanismo dessa neurotoxicidade não está totalmente esclarecido. Diversos estudos sugerem o papel do **estresse oxidativo**, o aumento da formação de **radicais livres** e a redução de antioxidantes naturais, como a vitamina E e o ácido ascórbico. A participação do óxido nítrico parece ser importante na neurotoxicidade e na morte de neurônios dopaminérgicos e serotoninérgicos, pois o bloqueio da produção dessa substância no cérebro tem função neuroprotetora.

## Estresse oxidativo

Desequilíbrio entre a formação e a remoção de agentes oxidantes no organismo, decorrente da geração excessiva de espécies reativas de oxigênio e/ou da diminuição de antioxidantes endógenos.

## Radicais livres

Espécies que apresentam elétrons desemparelhados, sendo, dessa forma, altamente reativos. Em nosso organismo, os radicais livres são produzidos pelas células durante o processo metabólico normal. Eles podem danificar células sadias de nosso corpo; entretanto, nosso organismo possui enzimas protetoras que reparam os danos causados pela oxidação.

## Tolerância, dependência e abstinência

A tolerância ao *ecstasy* pode ser rapidamente desenvolvida e é geralmente grande. O consumo crônico da droga resulta em grande exaustão e depressão, sintomas reduzidos a cada vez que o indivíduo a reutiliza. A interrupção brusca no consumo da substância apresenta efeitos contrários aos de seu uso, incluindo sonolência, depressão, ansiedade, inquietação. A abstinência, a longo prazo, é muito intensa, envolvendo sintomas como letargia, apatia, distúrbios do sono (sonolência/insônia), depressão e dores

no corpo. As alterações no sono, irritabilidade e ideias suicidas podem persistir por meses no indivíduo sob crise de abstinência.

## Overdose de ecstasy

O tipo de anfetamina mais utilizado atualmente é o *ecstasy*; por isso, vamos ver o que acontece em resposta à superdosagem dessa droga. É muito fácil ter overdose com o *ecstasy*: um comprimido pode ser suficiente. Seus principais efeitos incluem boca seca, taquicardia e hipertensão, alucinações psicóticas (psicose anfetamínica), insônia, enxaqueca, **dislalia**, vômito, espasmos musculares, alterações na coordenação motora e hipertermia, devido ao grande aumento dos movimentos musculares, que pode ser fatal.

### Dislalia

Dificuldade em articular as palavras.

## Tratamento

Os consumidores crônicos de *ecstasy* podem necessitar ser hospitalizados durante a abstinência da droga. Tornam-se, então, necessários o tratamento de emergência e as medidas de suporte. Drogas vasodilatadoras (labetalol) podem ser utilizadas no tratamento da taquicardia e hipertensão. É importante o resfriamento do corpo com gelo e a utilização de um relaxante muscular (dantroleno), seguido de sedação com benzodiazepínicos, intubação traqueal e ventilação pulmonar. Deve-se ressaltar a necessidade de reposição da perda de fluidos causada pela hipertermia.

## ==== **Atividade 2** =====

*Atende aos objetivos 3 e 4*

As pessoas costumam usar o *ecstasy* quando vão dançar em festas *rave* ou até mesmo em clubes e boates, para ter o tão falado “barato” ou para ficar “ligado” e outras gírias, durante uma festa. Por que essas substâncias causam tais efeitos? Quais os riscos de seu uso agudo e crônico? Quais as consequências do uso dessa droga para um indivíduo em idade escolar? Como tratar a intoxicação aguda?

---



---



---



---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

O *ecstasy*, por ser um estimulante psicomotor, gera aumento de energia e agitação em seu usuário, além de provocar sensação de autoconfiança, melhorando a empatia da pessoa. Os frequentadores de *raves* se sentem energizados, com grande vontade de se agitar e mover. Isso também aumenta sua loquacidade, melhorando sua comunicação nas festas.

Os efeitos agudos da utilização da droga são: aumento da temperatura corporal, aumento dos batimentos cardíacos e da pressão arterial, e desidratação. O *ecstasy* junta efeitos alucinógenos com efeitos estimulantes. Seu uso crônico pode trazer uma série de complicações, como insuficiência hepática e problemas cardíacos. O efeito anoréxico combinado com a grande agitação motora também faz a pessoa perder peso; pode haver transtornos psiquiátricos e lesão cerebral. Por exemplo, existem evidências científicas de que o *ecstasy* destrói neurônios serotoninérgicos.

O uso de *ecstasy* e a prática escolar não combinam, pois a droga altera o ciclo de sono e vigília, pode provocar alucinações e é estimulante. No dia seguinte ao uso, as pessoas costumam estar fatigadas, pelo desgaste físico geralmente atrelado ao uso da droga. Assim, o aluno não consegue se concentrar nas aulas, estudar direito e terá um desempenho escolar inferior ao dos colegas.

O tratamento dessa intoxicação inclui medidas emergenciais com terapia de suporte, a fim de reduzir a temperatura corporal, reidratar o indivíduo, tratar a hipertensão e a taquicardia com vasodilatadores, provocar sua sedação com benzodiazepínicos e realizar a intubação traqueal e a ventilação pulmonar.

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusão

O Brasil é um dos maiores consumidores de medicamentos anfetamínicos, e a maior parte dos usuários é composta por mulheres que os utilizam para o emagrecimento. Além disso, a partir da década de 1990, o consumo de *ecstasy* começou a se tornar popular no país pela geração *rave*, jovens adultos que participam de festas embaladas por música eletrônica. Um estudo realizado em 2003 na cidade de São Paulo demonstrou que, de 52 entrevistados, 62% utilizavam *ecstasy* pelo menos uma vez por semana. Essa e outras drogas anfetamínicas apresentam efeitos tóxicos intensos que podem levar à morte tanto por efeitos sistêmicos como por desencadear crises psicóticas e depressivas, induzindo o sujeito ao suicídio. Esse tipo de droga é consumido e comercializado, principalmente, por jovens de classe média, não sendo diretamente um problema que chame a atenção das autoridades. Dessa forma, sua aquisição é facilitada e seu consumo vem aumentando nessa classe social, por indivíduos cada vez mais jovens, o que carece de grande atenção.

## Resumo

- As anfetaminas foram primeiramente sintetizadas no final do século XIX, sendo um potente estimulante psicomotor. Seu uso aumentou durante a Segunda Guerra Mundial, onde era fornecida para pilotos e soldados, no intuito de melhorar seu desempenho. Até o fisiatra pessoal de Adolf Hitler prescrevia injeções de anfetaminas para tratamento de depressão e fadiga.
- Com o término da guerra, vários derivados da anfetamina começaram a ser comercializados por seus efeitos sobre a redução da fadiga, do sono e do apetite, além do aumento da capacidade de trabalho. Nos EUA, a metanfetamina era prescrita para tratamento da narcolepsia, parkinsonismo pós-encefálico, alcoolismo, em certos estados depressivos e no tratamento da obesidade .
- Nos anos 1960, verifica-se um aumento no consumo de anfetaminas, tornando-se bastante popular entre profissionais que trabalham em período noturno, devido a suas propriedades estimulantes.
- Já nos anos 1970, tais substâncias começaram a ser muito procuradas pelas classes trabalhadoras mais jovens; em 1971, houve um aumento no controle das vendas de anfetaminas, o que causou que fossem retirados do mercado os produtos farmacêuticos que as continham. Dessa forma, nos anos 1980, elas começam a ser vendidas por narcotraficantes.

- Ao final dos anos 1990, surge no mercado o metilendioximetanfetamina (MDMA, mais conhecido como *ecstasy*), aumentando significativamente sua utilização entre os jovens, principalmente associado às festas *raves*.
- O uso indiscriminado de drogas anfetamínicas por pessoas que buscavam efeitos estimulantes, fosse para trabalho noturno, fosse para fins recreativos, e por quem buscava o emagrecimento miraculoso pelo poder anoréxico dessas drogas, acabou por torná-las dependentes, pagando o alto preço cobrado por seus efeitos negativos.
- As drogas anfetamínicas podem ser ingeridas, fumadas ou até mesmo injetadas. Elas exercem seus efeitos através do bloqueio e reversão dos transportadores de dopamina e noradrenalina. O *ecstasy* também tem ação sobre a transmissão serotoninérgica.
- A anfetamina tem efeitos eufóricos, além de causar insônia e perda de apetite. O indivíduo que a utiliza se sente com mais energia. Seus efeitos negativos incluem hipertensão e taquicardia, que podem ser letais. No cérebro, pode provocar AVC. Quando o efeito da droga passa, o indivíduo fica deprimido e fatigado; não sendo raros os casos de suicídio.
- O *ecstasy* tem efeitos semelhantes, porém provoca uma sensação de aumento de energia ainda mais intensa. Seu uso prolongado acarreta efeitos neurotóxicos sérios, levando à morte neuronal com consequências neuropsiquiátricas, como psicose e esquizofrenia.
- A tolerância ao *ecstasy* se desenvolve rapidamente, e os efeitos da abstinência, incluindo alterações no sono, irritabilidade e ideias suicidas, podem durar longos períodos.
- A overdose da droga anfetamínica mais utilizada, o *ecstasy*, inclui boca seca, taquicardia e hipertensão, alucinações psicóticas (psicose anfetamínica), insônia, enxaqueca, dislalia, vômito, espasmos musculares, alterações na coordenação motora e hipertermia, devido ao grande aumento dos movimentos musculares, que pode ser fatal. Exige tratamento de emergência com medidas de suporte como cuidados para o resfriamento do corpo, sedação e ventilação pulmonar.

# Aula 8

Drogas psicoestimulantes:  
nicotina e cafeína

## **Metas**

Explicar o efeito psicoestimulante e a razão do alto risco de dependência da nicotina e o baixo risco da cafeína; apresentar os grandes malefícios em consequência do uso do cigarro.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer a origem e os caminhos do tabaco da Antiguidade aos dias de hoje;
2. enumerar as vias de administração da nicotina;
3. descrever o mecanismo de ação da nicotina;
4. descrever os malefícios do cigarro;
5. descrever o efeito estimulante da cafeína.

## Café e cigarro: o que eles têm em comum?

Há quem diga que o cigarro e o café de manhã “têm sabor de glória”. Você certamente conhece alguém que só consegue trabalhar depois do primeiro cafezinho e também aquela pessoa que precisa fazer uma pausa para um cigarro entre uma tarefa e outra. Isso se deve ao efeito psicoestimulante que ambas as drogas, nicotina e cafeína, possuem. Esse efeito pode causar dependência, como você verá no decorrer desta aula.

O tabagismo é um dos maiores problemas de saúde pública e uma das principais causas de morte preveníveis do mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) o considera uma **pandemia**, pois, por ano, cinco milhões de pessoas morrem no mundo por conta das doenças associadas ao tabaco. O cigarro mata mais do que todas as outras causas evitáveis de morte, como cocaína, heroína, álcool, incêndios e suicídios.

Segundo dados da OMS (2004), existem mais de 1 bilhão de fumantes no mundo, sendo a maioria homens. Na China, por exemplo, há, aproximadamente, 300 milhões de homens fumantes. No Brasil, um terço da população adulta fuma e, segundo o INCA (2004), ocorrem 200 mil óbitos por ano relacionados ao fumo no país.

### Pandemia

Doença que ataca, ao mesmo tempo, muitos indivíduos na mesma localidade, ou a maior parte dos povos do globo. (PANDEMIA, 2009)



**Figura 8.1:** 55% dos adolescentes começam a fumar entre os 13 e os 15 anos, sendo que 90% tornam-se dependentes por volta dos 19 anos.

Fonte: <https://flic.kr/p/8FcbUb>

Por estarem com sua personalidade em formação, os adolescentes têm maior propensão ao início do tabagismo. Eles têm a experimentação como parte do processo de autoconhecimento. O ato de fumar seria uma espécie de rito de passagem da infância para a vida adulta, além de servir

como forma de desafiar a autoridade e buscar a identificação com seus pares e ídolos.

Nos dias de hoje, há o consenso de que o tabagismo faz mal à saúde, mas nem sempre foi assim. Para entendermos melhor a atual pandemia de tabagismo, veja, na seção a seguir, a história do tabaco.

## A história do tabaco

A história do tabaco se confunde com a da nicotina, visto que esta droga, a nicotina, é o princípio ativo e o principal gerador de dependência do consumo da primeira. A nicotina é, portanto, uma droga encontrada na natureza, e não uma droga sintética, como as anfetaminas vistas anteriormente.

Há relatos de uso do tabaco entre os indígenas desde a chegada dos primeiros europeus ao continente americano. O hábito de fumar folhas do tabaco – que são espécies diversas de plantas do gênero *Nicotiana* – já era bastante antigo entre alguns grupos indígenas, como atestam alguns cachimbos encontrados em escavações arqueológicas. Porém, nessas culturas, predominava o uso religioso e ritual do fumo.



**Figura 8.2:** Plantação de tabaco.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:P%C3%A9\\_de\\_tabaco\\_em\\_destaque.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:P%C3%A9_de_tabaco_em_destaque.JPG)

Os astecas consideravam o sumo do tabaco um antídoto insuperável contra o veneno das cobras; já os maias lhe atribuíam poderes milagrosos e, por isso, ofereciam a seus deuses o primeiro tabaco colhido na safra.

Os *winnebagos*, aborígenes norte-americanos, consideravam-no um presente dos deuses ao primeiro dos seres humanos.

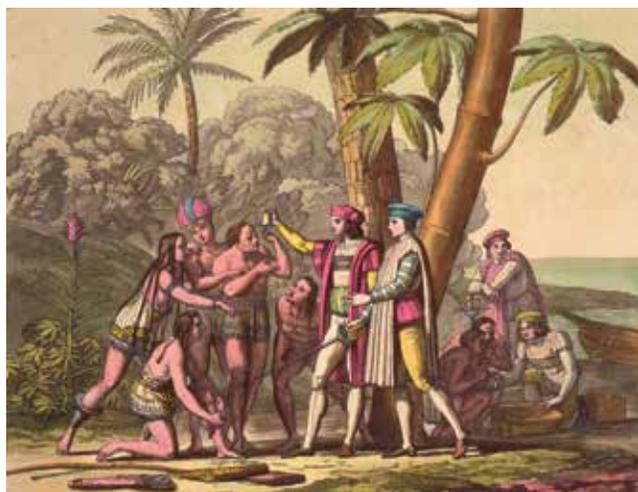


**Figura 8. 3:** Winnebagos norte-americanos (1863).

Fonte: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Winnebagos\\_at\\_Ft.\\_Snelling,\\_1863,\\_from\\_Robert\\_N.\\_Dennis\\_collection\\_of\\_stereoscopic\\_views.png](http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Winnebagos_at_Ft._Snelling,_1863,_from_Robert_N._Dennis_collection_of_stereoscopic_views.png)

No Brasil, os aracujás ingeriam as folhas misturadas com outros alimentos, e nativos do Amazonas iniciavam seus jovens no mundo adulto fazendo-os aspirar um fumo aromático.

Enquanto o uso do tabaco já era hábito entre os nativos do continente americano, era totalmente desconhecido na Europa medieval. Com a chegada de Cristóvão Colombo às Américas, em 1492, as duas culturas se encontraram.



**Figura 8.4:** Chegada de Cristóvão Colombo ao continente americano.

Fonte: <http://www.loc.gov/pictures/resource/cph.3g04188/>

Dois tripulantes da comitiva de Colombo, Xerez e Torres, testemunharam um estranho ritual entre os nativos do território que viria a ser a ilha de Cuba.

Nesse ritual, a fumaça de folhas queimadas era inalada através de um tubo. Essas folhas eram chamadas pelos nativos de *Cohiba*; no entanto, ficaram conhecidas pelo nome do tubo que utilizavam para aspirar sua fumaça, o tabaco.

Em seu regresso à Espanha, Colombo leva o fumo do tabaco. No início do século XVI, a substância já circulava pelos portos espanhóis de Sevilha, Cádiz, Cartagena e Moguer, e pelo porto português de Lisboa. Jean d'Ango, famoso fabricante de navios dessa mesma época, conta que encontrou um marinheiro que preencheu um objeto cônico com folhas esmagadas na palma da mão e, ao atear fogo a elas, aspirou a fumaça. Ele chamou aquilo de *fumar* e disse que aquele fumo estimulava a mente e produzia pensamentos felizes.

Ainda no século XVI, o tabaco é utilizado como moeda de troca para a compra de escravos africanos. Em meados desse mesmo século, Jean Nicot de Villemain descreve as propriedades dessa substância como remédio. Alguns anos mais tarde, o médico Liébault chama a planta do tabaco de nicotiana, em homenagem a Nicot. Até o final do século XVI, o tabaco já havia se difundido pela Rússia, a Turquia, a Mongólia, o Marrocos, o Egito e as Filipinas, chegando até o Japão.

No início do século XVII, o hábito de consumir tabaco é descrito como “difícil de abandonar”, por Sir Francis Bacon.

Nessa mesma época, Cuba se torna o principal centro de envio de tabaco a todo o império espanhol, incluindo Costa Rica, México e as Ilhas Canárias. A partir desse ponto, a produção de charutos cubanos se desenvolveu até eles se tornarem os mais famosos do mundo.

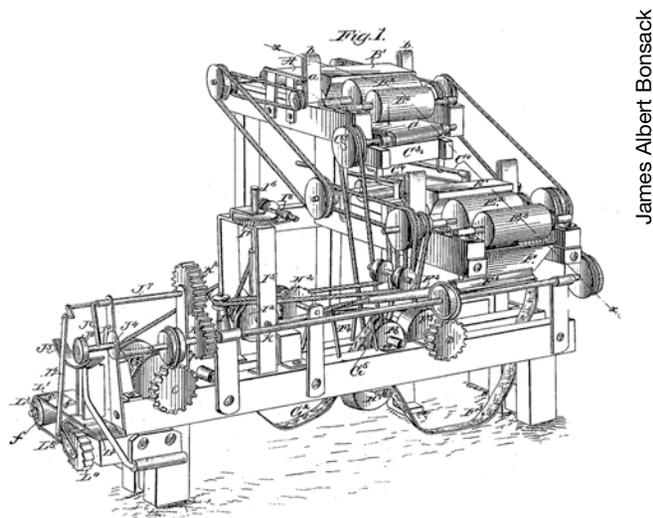


Mstyslav Chernov

**Figura 8.5:** A fabricação de charutos ainda é feita manualmente (Casa de Campo, La Romana, República Dominicana, 2011).  
Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Handmade\\_cigar\\_production,\\_process.\\_Shopfloor\\_of\\_Tabacalera\\_de\\_Garcia\\_Factory,\\_Casa\\_de\\_Campo,\\_La\\_Romana,\\_Dominican\\_Republic.jpg?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Handmade_cigar_production,_process._Shopfloor_of_Tabacalera_de_Garcia_Factory,_Casa_de_Campo,_La_Romana,_Dominican_Republic.jpg?uselang=pt-br)

A designação *cigarro* deriva do francês *cigarette*, e nada mais é do que alguns gramas de tabaco seco e picado, para ser mais correto, que é enrolado numa pequena folha de papel, podendo ou não ter um filtro numa das extremidades.

A maioria da população não tinha recursos para o consumo do charuto, e foi esta a razão principal para o nascimento do cigarro. Dessa forma, este se originou da necessidade dos mais pobres em consumir o tabaco. No entanto, ainda seriam necessários mais dois séculos para o consumo do cigarro se generalizar pela Europa. Foi James Bonsack, com a invenção de uma máquina de enrolar cigarros, que popularizou seu consumo no final do século XIX.



**Figura 8.6:** Máquina de enrolar cigarros, de Bonsack, inventada em 1880 e patenteada em 1881.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bonsack\\_machine.png?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bonsack_machine.png?uselang=pt-br)

Nos dois séculos seguintes, o uso do cigarro tomou grandes proporções, tornando-se uma indústria altamente lucrativa. Até a década de 1970, o cigarro era visto como um acessório elegante e de moda, tendo seu uso estimulado por propagandas e pelas grandes estrelas de cinema. Finalmente, nos tempos atuais, foi visto como causador de graves doenças, sendo considerado o assassino de milhões de pessoas todos os anos. Mesmo assim, apesar de todas as doenças incapacitantes e mortes que o hábito de fumar provoca, a nicotina é provavelmente a droga mais consumida no mundo.



**Figura 8.7:** Campanha antitabagismo do Ministério da Saúde. Imagens vinculadas na parte de trás dos maços de cigarro.

Fonte: [http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/brasil\\_advertencias\\_sanitarias\\_nos\\_produtos\\_de\\_tabaco2009b.pdf](http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/brasil_advertencias_sanitarias_nos_produtos_de_tabaco2009b.pdf)



A Lei federal nº 12.546, que proíbe o ato de fumar em locais de uso coletivo, públicos ou privados, como *halls* e corredores de condomínios, restaurantes e clubes, foi aprovada em 2011 e regulamentada somente no fim de 2014.

**Nova Lei Antifumo começa a valer em todo o Brasil**

**Locais proibidos**  
 Fica proibido fumar cigarrilhas, charutos, cachimbos, narguilés e outros produtos em locais de uso coletivo, públicos ou privados.  
 Medida vale mesmo que o ambiente esteja parcialmente fechado por uma parede, divisória, teto ou até toldo.  
 Fumódromos devem ser extintos.

**Pontos de venda**  
 Vetada propaganda comercial de cigarros até mesmo nos pontos de venda, onde antes era permitida publicidade em displays.  
 Produtos devem ficar expostos apenas no interior dos estabelecimentos, com 20% do mostruário ocupado por mensagens de advertência aos males causados.

**Embalagem**  
 Fabricantes terão que aumentar espaços para avisos sobre danos causados pelo tabaco, que deverão aparecer em 100% da face posterior das embalagens e de uma de suas laterais.  
 A partir de 2016, deverá ser incluído texto de advertência adicional sobre os impactos do fumo em 30% da parte da frente das embalagens.

**Locais permitidos**  
 Será permitido fumar em casa, em áreas ao ar livre, parques, praças, em áreas abertas de estádios de futebol, em vias públicas e em tabacarias.  
 Lei não abrange cultos religiosos, onde os fiéis poderão fumar, caso isso faça parte do ritual.

**Multas**  
 Multas variam de R\$ 2 mil a R\$ 1,5 milhão, dependendo da infração, que vai variar de leve, grave ou gravíssima ou reincidência.  
 Fiscalização do cumprimento da lei será de responsabilidade das vigilâncias sanitárias dos estados e municípios.

Fonte: Ministério da Saúde

**Figura 8.8:** Regras da nova Lei Antifumo.

Fonte: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/12/regras-da-nova-lei-antifumo>

## Atividade 1

Atende ao objetivo 1

Compare as duas propagandas a seguir:



**Figura 8.9:** Propaganda de cigarro de 1931: “Dê uma folga à sua garganta... Fume um cigarro refrescante”.

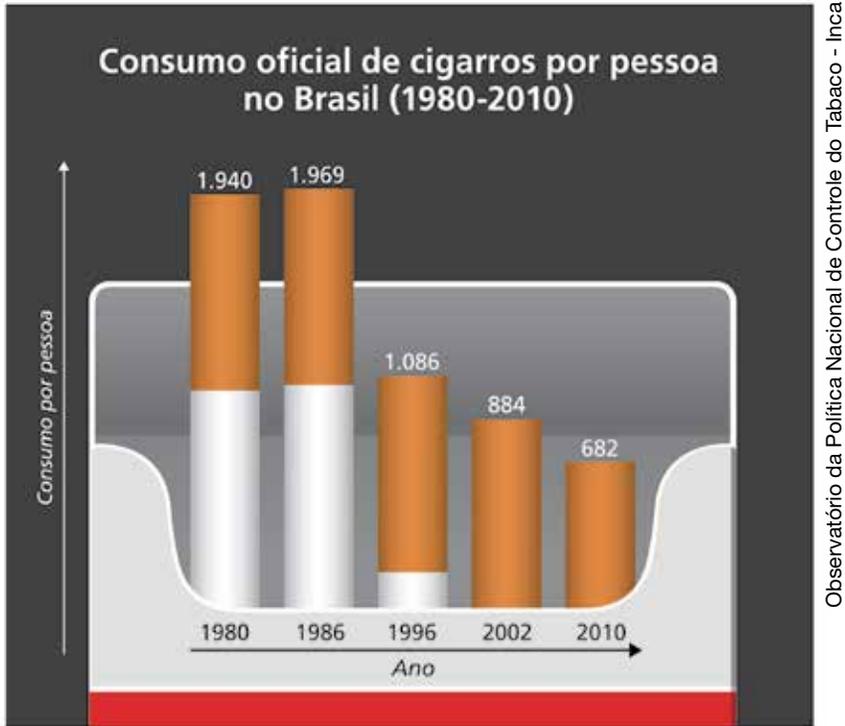
Fonte: <https://www.flickr.com/photos/behindthesmoke/6011866543/sizes/o/>



**Figura 8.10:** Propaganda do Ministério da Saúde, direcionada ao público jovem, para prevenir o tabagismo.

Fonte: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/infantil/fiquesperto3.jpg>

E, agora, veja o gráfico que representa o consumo oficial de cigarros por pessoa, no Brasil, no período entre 1980 e 2010.



**Figura 8.11:** Gráfico divulgado pelo Ministério da Saúde.

Fonte: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_controle\\_tabaco\\_relatorio\\_gestao.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_controle_tabaco_relatorio_gestao.pdf)

Descreva como o cigarro se tornou tão popular e as mudanças ocorridas em sua utilização no final do século passado.

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

**Resposta comentada**

O uso do tabaco se inicia, desde onde se sabe, em civilizações antigas que o utilizavam em rituais. Estudos arqueológicos já indicaram sua utilização desde os astecas até os povos indígenas da América do Norte. A chegada da substância no até então chamado mundo “civilizado” se dá após as descober-

tas de Colombo e seu retorno à Europa. O tabaco passou a ser utilizado em cachimbos e outros instrumentos; posteriormente, as folhas eram enroladas e prensadas em forma de charuto. Durante o século XII, ele ainda tinha um alto preço, não sendo acessível a muitas pessoas. Após a invenção, por Bonsack, da máquina de enrolar cigarros, o tabaco se tornou mais acessível, tendo seu uso mais difundido. Apesar disso, ainda foram necessários mais dois séculos para a utilização do cigarro se generalizar pela Europa. No século XVII, Sir Francis Bacon já alertava para a dificuldade de abandonar o uso do tabaco, e apenas no século XX, por volta dos anos 80, iniciaram-se campanhas antitabagistas. Nelas, o uso de cigarros foi associado a diversas doenças e dissociado de coisas benéficas, como sucesso, saúde e prazer, tentando-se colocá-lo no seu real papel, o de vilão. Devido a essas campanhas, percebe-se, conforme mostra o gráfico, a redução no consumo de cigarro nos últimos anos.

---

---



## **O tabaco no Brasil**

No Brasil, inicialmente, a produção de tabaco ocupou áreas concentradas entre Salvador e Recife, no Recôncavo Baiano. Com a independência e o final da liberdade vigiada que Portugal impôs durante o período colonial, houve um grande impulso nas lavouras de fumo. Tornou-se possível cultivar qualquer espécie em qualquer lugar. A partir de 1850, as províncias de Minas Gerais, Bahia e, em razão da vinda dos imigrantes alemães, Santa Catarina e Rio Grande do Sul se destacaram na produção de tabaco. Em 1917, é instalada, na cidade de Santa Cruz do Sul – RS, a empresa Brazilian Tobacco Corporation. O empreendimento partiu da empresa britânica British American Tobacco, e foi o passo inicial para a transformação da cidade em um polo nacional da indústria fumageira. Em 1920, a empresa passa a se chamar Companhia Brasileira de Fumo em Folha; em 1955, é adquirida pela Souza Cruz.

---

Agora que já estudamos a história do tabaco, vamos ver os caminhos pelos quais a nicotina interage com o organismo?

## Vias de administração da nicotina

Existem quatro meios de contato entre a nicotina e o organismo. São eles:

- Via oral: realizada pelo usuário de tabaco com a mastigação do fumo, no uso de charuto ou cachimbo, cuja absorção se dá pela mucosa oral, ou, no tratamento antitabagismo, com gomas de mascar de nicotina. No caso das gomas de mascar, a absorção é de 30% da substância presente na goma, com meia vida de 1-2 horas. A mastigação de fumo ou das gomas pode provocar irritação na boca, danos e escurecimento dos dentes, aumento da salivação e úlcera aftosa. No tratamento antitabagismo, são necessárias, em média, de 10 a 12 gomas por dia, devendo ser mastigadas lentamente. Deve-se tomar cuidado com a grande viscosidade da goma, o que a torna aderente e dificulta a mastigação. A via oral de administração da nicotina pode causar taquicardia, cefaleia, insônia e nervosismo.
- Via transdérmica: realizada através de adesivos utilizados em tratamento antitabagismo. Tem absorção lenta, pico de concentração plasmática em 8-9 horas e duração de efeito de 24 horas. Pode provocar prurido e edemas no local de aplicação.
- Via intranasal: é a inalação do **rapé**. A absorção se dá pela mucosa nasal. Também pode gerar dependência à nicotina e há risco de câncer na mucosa.

### Rapé

Tabaco em pó para inalar.

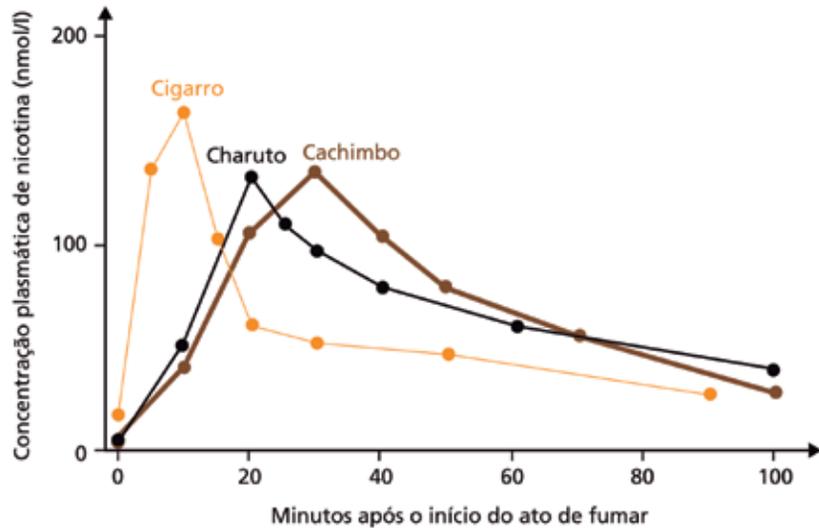


Michael Pfeiffer

**Figura 8.12:** Lata de rapé. Na parte inferior, vem a advertência: “Este produto de tabaco pode ser danoso à saúde e é causador de dependência”.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mullins\\_%26\\_Westley\\_Snuff.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mullins_%26_Westley_Snuff.jpg)

- Via pulmonar: ocorre por meio da aspiração da fumaça e é a via mais utilizada. A nicotina é imediatamente absorvida pelo trato respiratório e pelas mucosas orais e nasais, chegando à circulação sistêmica rapidamente e facilmente sendo distribuída pelos tecidos do corpo. Ela atinge o cérebro num intervalo entre 10 e 19 segundos após a tragada. Através desta via, também ocorre uma fraca absorção gástrica e fácil absorção intestinal.



**Figura 8.13:** O gráfico mostra a concentração de nicotina no plasma sanguíneo de indivíduos após fumarem cigarro, charuto e cachimbo. O primeiro é tragado, sendo mais rapidamente absorvido no pulmão. Já o cachimbo e o charuto, como não são tragados, têm absorção mais lenta, pois esta é realizada na mucosa oral. (RANG; DALE, 2008).

## Atividade 2

### Atende ao objetivo 2

Quais as vias de administração utilizadas para a nicotina? Por que a via pulmonar é a que causa dependência mais rapidamente?

---



---



---



---



---



---



---

---

---

---

### **Resposta comentada**

As vias utilizadas são:

- a oral, através da mastigação do tabaco e de gomas de mascar de nicotina, também do ato de fumar cachimbos e charutos, já que eles não são tragados e a absorção da substância se dá, principalmente, pela mucosa oral;
- a via transdérmica, mais utilizada no tratamento antitabagismo, pela aplicação de adesivos transdérmicos de nicotina;
- a via intranasal, pela inalação do rapé;
- a via pulmonar, a mais comumente utilizada, que se dá através da inalação da fumaça do cigarro. A via pulmonar gera dependência de forma mais rápida, tendo como exemplo a dependência gerada pelo uso do *crack*, que é a cocaína fumada (ver Aula 6). Isso ocorre porque o pulmão é a segunda maior superfície de absorção do organismo e o fluxo sanguíneo pulmonar onde a droga é absorvida segue diretamente para o cérebro, sem haver diluição da droga na corrente sanguínea sistêmica.

---

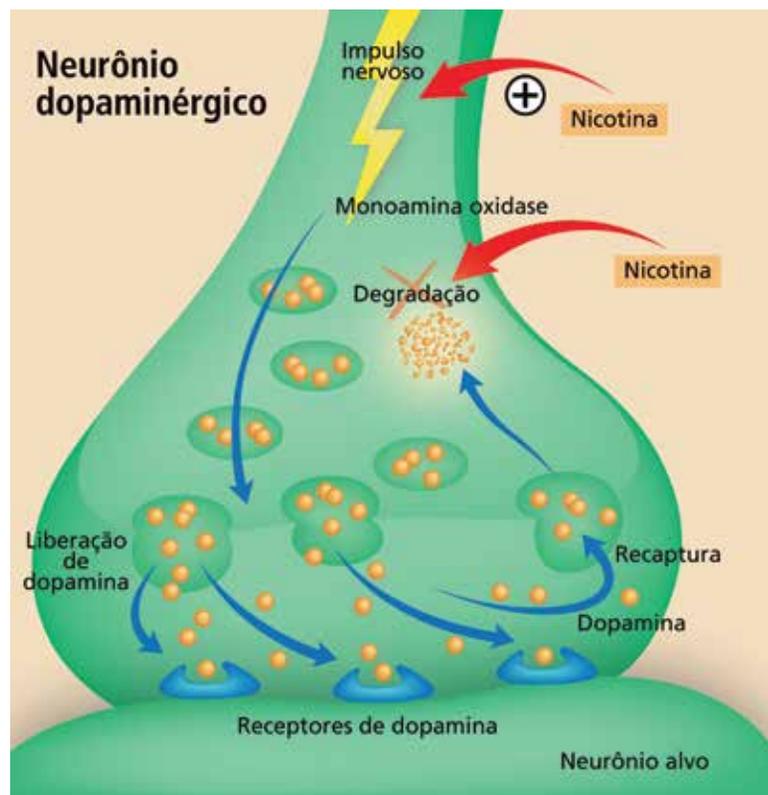
---

---

### **Mecanismo de ação da nicotina**

A nicotina exerce sua ação farmacológica ao ligar-se a receptores colinérgicos do tipo nicotínico. Esses receptores são canais iônicos regulados por ligante, de forma que a ligação do agonista provoca a abertura de um canal de Na<sup>+</sup>, ocorrendo a despolarização da célula (ver Mecanismo de ação dos agonistas, na Aula 2). Dessa forma, a nicotina aumenta a atividade dos neurônios dopaminérgicos nas vias de recompensa, levando à sensação de prazer que faz com que o indivíduo busque o reforço com a utilização da droga. Esse reforço inclui relaxamento, redução do estresse, aumento da vigília, melhora cognitiva, melhora do humor e até perda de peso. A nicotina também inibe a enzima monoamino oxidase (MAO), que é responsável pela degradação da dopamina e, assim, aumenta os níveis

dessa substância, o que contribui para o aumento dos efeitos reforçadores da nicotina. Além dos efeitos agradáveis, ela também produz aversão, com efeitos desagradáveis, como ansiedade, náuseas, tosse e tontura. No entanto, esses efeitos só surgem no início da sua utilização; posteriormente, o indivíduo adquire tolerância aos mesmos através de mecanismos neurobiológicos desconhecidos. A administração contínua de nicotina provoca suprarregulação (*up-regulation*) dos receptores nicotínicos; estes podem ser aumentados de 100 a 300% e, dessa forma, para continuar obtendo o mesmo efeito, o indivíduo passa a necessitar de concentrações cada vez maiores de nicotina. Portanto, o tabagista passa a consumir cigarros com maiores concentrações de nicotina e/ou a utiliza com maior frequência, ou seja, fuma mais.



**Figura 8.14:** A nicotina provoca aumento na frequência do impulso nervoso dos neurônios dopaminérgicos da via de recompensa. Além disso, ela também funciona inibindo a MAO, de forma a aumentar a disponibilidade de dopamina nesses neurônios.

A nicotina também gera efeitos sobre a liberação de outros mediadores do sistema nervoso:

- a dopamina, que é responsável pela sensação de prazer, pela redução do apetite e pela dependência;
- a noradrenalina, que gera sensação de alerta e também tem efeito anoréxico;
- a acetilcolina, que também deixa o indivíduo alerta e provoca melhora da cognição;
- a serotonina, que modula o humor, reduz o apetite e alivia a síndrome de abstinência;
- o glutamato, que leva à melhora da memória e à liberação aumentada de GABA e de endorfinas, que reduzem a ansiedade e a tensão.

## **Efeitos da nicotina**

Os efeitos da nicotina são exercidos pela ativação dos receptores colinérgicos do tipo nicotínicos. Os efeitos centrais são hiperatividade, melhora do desempenho motor e sensorial, inibição dos reflexos medulares e sonolência, quando em altas doses. Os efeitos periféricos se devem à ativação autonômica, e incluem taquicardia, hipertensão, aumento do débito cardíaco, sudorese e redução da motilidade gastrointestinal.

## **Idade e aptidão: efeitos sobre o feto**

O consumo de tabaco por mulheres grávidas pode gerar diversos efeitos deletérios para a mãe e para o feto, como redução do peso ao nascer, retardo físico e mental, e taquicardia. O índice de partos prematuros é de 40% em mães fumantes e o risco de aborto espontâneo gira em torno de 30-70%. Além disso, pode ocorrer crescimento defeituoso do feto e/ou menor peso corporal, já que o monóxido de carbono proveniente da fumaça do cigarro leva à menor oxigenação do feto, podendo até mesmo causar a morte do neonato. Após o nascimento, a nicotina pode ainda provocar taquicardia no bebê durante a fase de lactação, já que a mesma pode ser excretada no leite.

## **Intoxicação aguda por nicotina**

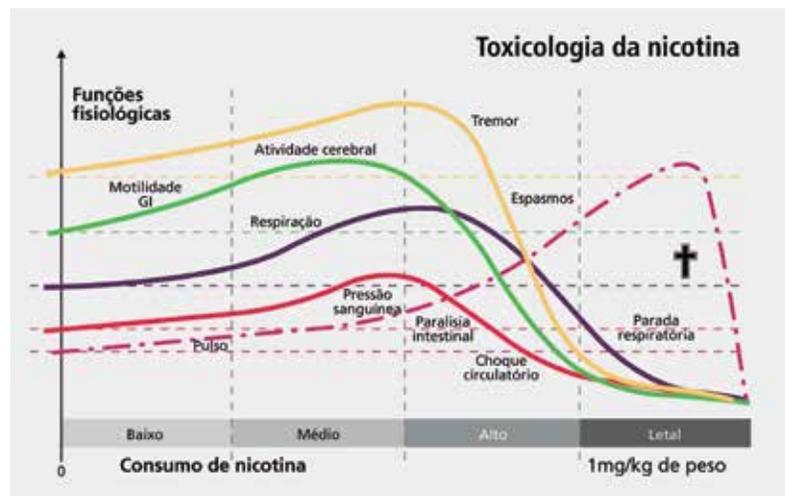
A intoxicação aguda é bastante rara e, quando ocorre, é devida à ingestão ou absorção da nicotina pela pele, e não ao tabagismo propriamente dito. Em geral, esses casos de envenenamento ocorrem com crianças que

## Sialorreia

Secreção abundante de saliva. Também chamada de ptialismo ou polissialia. (SIALORREIA, 2014).

ingerem pontas de cigarro ou gomas de nicotina. Os sintomas surgem logo após a ingestão e iniciam-se com náuseas, sudorese, **sialorreia**, cólicas, dor de cabeça e dor estomacal.

Esses sintomas podem avançar com vômitos, debilidade, palidez, dificuldade para respirar. Na intoxicação grave, pode haver taquicardia, desmaio, convulsões, confusão mental e coma, com eventuais casos de óbito. O diagnóstico correto da intoxicação por nicotina deve ser feito por meio de exame de sangue e/ou urina, para confirmar a presença da nicotina ou de seu metabólito, a cotinina. Deve-se procurar uma emergência hospitalar, que realizará tratamento de apoio. Além disso, é utilizado carvão ativado e realizada lavagem gástrica.



**Figura 8.15:** Efeito de doses crescentes de nicotina sobre as funções fisiológicas. Altos níveis da substância podem provocar choque circulatório e paralisia intestinal, além de espasmos musculares e tremores. Acima de 1mg/kg, a nicotina é letal, provocando parada respiratória, que leva ao óbito.

Fonte: <http://www.pforster.ch/InalatoreTascabile/TossiNicotina.png>

## Tolerância e dependência

O cigarro possui cerca de 4.700 substâncias tóxicas em sua composição; no entanto, a nicotina é a principal responsável pela geração de tolerância e dependência ao fumo. Estudos mostram que cerca de 75% dos adolescentes experimentam cigarro; destes, 20 a 30% se tornam dependentes. Como todas as outras drogas, a nicotina é utilizada por pessoas que se encontram em alguma situação de vulnerabilidade psicológica, como recém-divorciados, desempregados, viúvos, mas principalmente adolescentes, que são predispostos ao uso de drogas, devido às variações

de humor características dessa fase do desenvolvimento humano. No início, o uso do cigarro começa de forma irregular, sendo um exemplo o uso apenas nos fins de semana. Com o passar do tempo, no entanto, surgem os sintomas da abstinência. Os primeiros cigarros, na verdade, são desagradáveis, geram tontura, tremor, ânsia de vômito e mal-estar. Com a insistência na utilização, o indivíduo cria tolerância a esses sintomas e passa a sentir somente os efeitos estimulantes e prazerosos provocados pelo aumento da dopamina nas vias de recompensa.

A literatura sugere quatro modelos para a iniciação ao tabagismo:

- **Modelo do reforço negativo:** o fumante aprende, após uso regular e contínuo do tabaco, a controlar ou evitar os sintomas de abstinência. Quanto mais fuma, mais frequentes e intensas são as ocorrências desagradáveis dela, o que motivaria o indivíduo a fumar cada vez mais. Se houver estresse, depressão ou outros estados negativos preexistentes ao consumo do tabaco, a nicotina produzirá um alívio desses sintomas.
- **Modelo do reforço positivo:** este modelo se baseia nas mudanças funcionais que ocorrem nas vias de recompensa encefálicas. Doses altas de nicotina produzem estímulos de recompensa maiores do que doses baixas, e a chegada rápida da nicotina às vias de recompensa encefálica provoca recompensa maior do que a chegada lenta. Isso é determinante para o estabelecimento da dependência, pois o cigarro oferece altas concentrações de nicotina rapidamente.
- **Modelo do autocontrole:** neste modelo, a dependência nicotínica é uma escolha do indivíduo, por seu consumo em detrimento de outras formas de recompensa. A dependência ocorre pela necessidade de utilizar doses cada vez maiores e mais frequentes para obter o efeito reforçador.
- **Modelo do aprendizado social e cognitivo:** o dependente passa a ter a crença e a expectativa de que o consumo da droga provocará determinados efeitos e evitará outros, ainda que não sejam reais. A crença de que o cigarro vai relaxar induz a fumar, independentemente de isso ocorrer ou não. (VEGAS, 2004).

Segundo o DSM-IV, os critérios para diagnóstico da dependência nicotínica são:

- consumo diário de nicotina por semanas;

- apresentação de sintomas de abstinência\* quando da interrupção súbita ou redução acentuada do consumo da nicotina por 24 horas ou mais;
- o mal-estar clinicamente significativo provocado pelos sintomas de abstinência, com deterioração social, laborativa ou em outras áreas importantes da atividade do indivíduo;
- a não relação dos sintomas com doenças clínicas, e sua não explicação pela presença de outro tratamento mental.

### **Disfórico**

Tudo o que é contrário à euforia. Tristeza, angústia, melancolia, pessimismo. (DISFÓRICO, 2014).

\* Os sintomas da abstinência incluem: estado **disfórico** ou depressivo, insônia, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, inquietude, diminuição da frequência cardíaca, aumento do apetite e/ou peso.

## ==== **Atividade 3** =====

### *Atende ao objetivo 3*

Baseando-se nos efeitos da nicotina, explique os mecanismos de tolerância e dependência dessa droga.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

A nicotina aumenta a atividade cerebral, aumentando a liberação de neurotransmissores e causando excitação no SNC. Entre os neurotransmissores liberados, está a dopamina, responsável pela percepção de prazer nas vias de recompensa cerebrais. Além disso, a nicotina pode inibir a ação da enzima MAO, responsável pela degradação da dopamina, aumentando, assim, ainda mais a disponibilidade desse neurotransmissor. Portanto, o aumento da dopamina nas vias de recompensa provoca efeitos prazerosos e euforizantes; a retirada da nicotina faz com que esses efeitos sejam reduzidos, além de causar efeitos negativos, como ansiedade, insônia,

irritação. O indivíduo, então, busca a droga para manter os efeitos positivos e impedir os efeitos negativos da sua retirada, ou seja, torna-se dependente. Um outro efeito que o uso prolongado da nicotina vai provocar é o aumento (*up-regulation*) dos receptores colinérgicos nicotínicos no SNC. Esse aumento faz com que o corpo, na presença da droga, funcione muito bem, pois atingiu um novo ponto de equilíbrio. Porém, na falta dela, esse novo ponto de equilíbrio fica desregulado, provocando os efeitos da abstinência, que fazem com que o sujeito procure a droga para evitá-los.

---

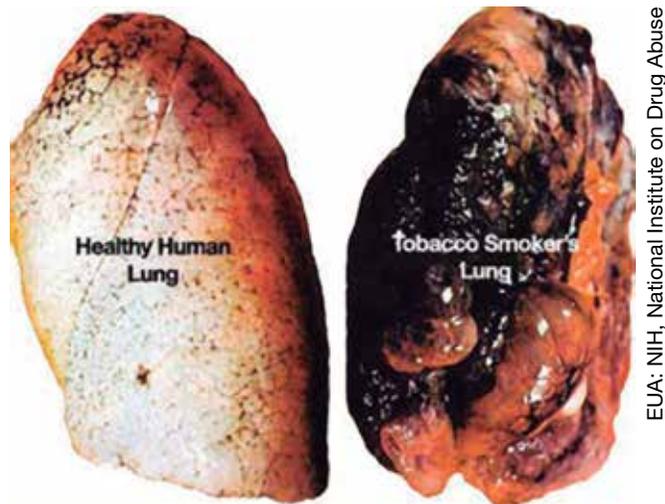
---

## **Doenças relacionadas ao tabagismo**

As principais doenças relacionadas ao ato de fumar são as do trato respiratório. A fumaça do cigarro provoca nele doenças inflamatórias e efeitos carcinogênicos. Componentes irritantes e tóxicos da fumaça do cigarro, como o alcatrão, provocam lesão e morte celular, levando a inflamações das vias aéreas. É muito comum o fumante apresentar pigarro devido ao aumento da produção e retenção de muco; com isso, há uma exacerbação inflamatória das vias aéreas, e esta é a principal responsável pela geração da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). No Brasil, estima-se que cerca de 8 milhões de pessoas sofram de DPOC, doença que se caracteriza pela limitação do fluxo de ar, sendo, geralmente, progressiva. No ano 2000, a DPOC era a quarta causa mais comum de morte no mundo, e há previsão de que será a terceira por volta de 2020. O tabagismo é, de longe, a maior causa dessa doença. A idade de início do uso do tabaco, o tempo e a quantidade de cigarros fumados e o estado de dependência do fumante são preditores da mortalidade da DPOC, cujo desenvolvimento tem cerca de 75% de contribuição do tabagismo.

Desde os anos 1950, é conhecida a estreita correlação entre o tabagismo e o câncer de pulmão. Porém, apenas no início dos anos 90, foi estabelecido que a fumaça resultante da combustão do tabaco faz parte do principal grupo de substâncias carcinogênicas para as quais não há nenhum nível seguro de exposição. Dentro das mais de 4.700 substâncias tóxicas presentes na fumaça do tabaco, já foram identificadas mais de 60 substâncias cancerígenas. O câncer de pulmão foi considerado a epidemia do século XX e é o tumor maligno com maior taxa de óbitos no Brasil e no mundo. O risco de morte por essa causa é 20 vezes maior entre fumantes, quando comparado com não fumantes, e o fumo é responsável por 90% dos casos

de câncer pulmonar. Esse tipo de câncer costuma surgir entre 25 e 30 anos após iniciação ao tabagismo. Estudos mostram correlação entre o fumo e o desenvolvimento de câncer em vários locais do corpo, como boca, laringe, esôfago, bexiga, rins, pâncreas, estômago, mama, cólon-retos e colo de útero.



**Figura 8.16:** Comparação entre um pulmão saudável e um pulmão com câncer provocado por tabagismo.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Healthy\\_lung-smokers\\_lung.jpg?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Healthy_lung-smokers_lung.jpg?uselang=pt-br)

Quanto às doenças cardiovasculares, o fumo acelera o envelhecimento das artérias, provocando aterosclerose precoce. A fumaça do cigarro é rica em monóxido de carbono, um gás venenoso que tem 200 vezes mais afinidade pela hemoglobina do que o oxigênio. A ligação do monóxido de carbono com a hemoglobina forma a carboxiemoglobina, resultando em prejuízo da hematose. Os fumantes têm níveis de carboxiemoglobina de 2 a 15 vezes maiores do que os não fumantes. Isso provocará redução do aporte de oxigênio para as células, acarretando em metabolismo anaeróbico feito por elas e na produção excessiva de oxidantes. Essa maior produção de agentes oxidantes provocará lesões nas paredes dos vasos, tornando-os mais rígidos. Além disso, a nicotina é um forte vasoconstritor, diminuindo ainda mais o aporte de oxigênio para a periferia. Essa ação vasoconstritora, somada ao enrijecimento dos vasos, resulta em aumento da resistência vascular periférica, causando hipertensão, o que predispõe o indivíduo a acidentes vasculares cerebrais (AVCs), angina do peito, infarto do miocárdio e morte súbita.

Os AVCs são três vezes mais comuns em fumantes do que em não fumantes e são a terceira causa de morte nos países desenvolvidos, e uma das maiores causas de sequelas permanentes.

Ainda, a impotência sexual masculina pode ocorrer por diminuição da irrigação sanguínea motivada pelos mesmos mecanismos vasculares operantes no tabagismo. Estudos realizados na Inglaterra, em 2003, demonstraram que 120 mil homens entre 30 e 50 anos se tornaram impotentes devido ao uso de cigarro. Mulheres fumantes atingem a menopausa antes do que as não fumantes, e o índice de fertilidade daquelas é significativamente menor do que o destas. Alguns estudos sugerem que isso ocorra por desregulação hormonal provocada pelo tabaco.

O efeito antiestrogênico da nicotina aumenta o risco de desenvolvimento de osteoporose. A nicotina também estimula o sistema nervoso parassimpático, de forma a aumentar a motilidade gastrointestinal, podendo produzir diarreia, náuseas e vômitos. Ainda, o tabagismo tem um papel importante na formação de lesões ulcerosas.

#### **Atividade 4**

##### *Atende ao objetivo 4*

Que componentes são responsáveis pelas doenças provocadas pelo uso do tabaco?

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

#### **Resposta comentada**

Existem diversas substâncias cancerígenas no tabaco; no entanto, um dos principais causadores de câncer pulmonar é o alcatrão. As doenças vasculares são provocadas, principalmente, pelo monóxido de carbono presente na fumaça do cigarro. A ligação do monóxido de carbono com a hemoglobina forma a carboxiemoglobina, resultando em prejuízo da hematose; o fumante tem níveis de carboxiemoglobina de 2 a 15 vezes maior do que os não fumantes. Isso provocará redução do aporte de oxigênio para as

células, acarretando em metabolismo anaeróbico feito por elas e na produção excessiva de oxidantes. Essa maior produção de agentes oxidantes, progressivamente, provocará lesões nas paredes dos vasos, tornando-os mais rígidos. A nicotina tem efeitos sobre os vasos e sobre o coração, sendo a principal responsável pelas doenças que acometem esse órgão em fumantes.

Ainda, o efeito vasoconstrictor da droga, associado ao enrijecimento provocado pelo CO, pode ser responsável pela maior prevalência de AVCs em fumantes.

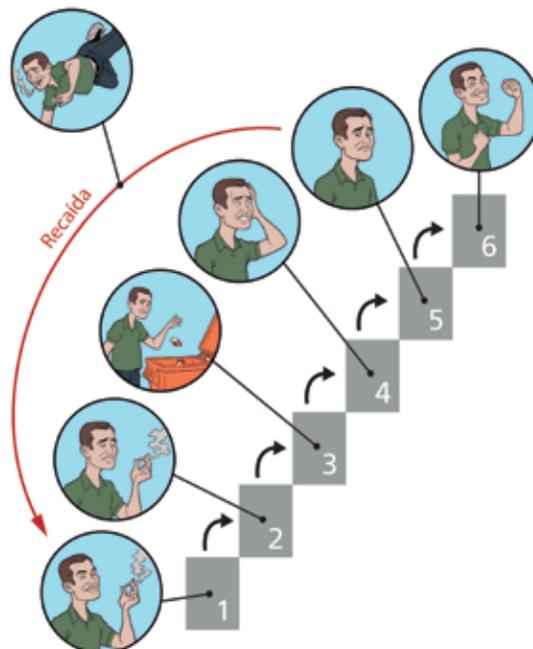
---

---

## Tratamento do tabagismo

Parar de fumar é um enorme desafio para a maioria dos fumantes. Há, no ato de fumar, não apenas o componente químico da adicção, como também um forte componente afetivo e psicológico. Dessa forma, o uso de drogas que auxiliam na cessação do tabagismo não é suficiente para o sucesso do usuário na interrupção da utilização do tabaco; na maioria das vezes, há também a necessidade de terapias de apoio. Cerca de 80% dos fumantes desejam parar de fumar, mas apenas 3% o conseguem sem ajuda.

Os pesquisadores Prochaska e DiClemente, em 1983, propuseram cinco estágios de mudança comportamental na tentativa de parar de fumar:



(1) Na primeira fase, chamada de *pré-contemplativa*, as pessoas negam a intenção de parar de fumar, conhecem os malefícios do fumo, mas não se julgam dependentes, acreditam que fumam porque querem e que podem parar no momento em que desejarem.

(2) Fase *contemplativa*: nesta etapa, os fumantes dizem que gostariam de não mais estar fumando nos próximos seis meses; no entanto, têm grande dificuldade de tomar uma atitude nesse sentido. Dizem que não têm força de vontade suficiente para interromper o uso do cigarro e temem os sintomas de abstinência e o fracasso.

(3) Nesta fase, chamada de *preparação para a ação*, os fumantes começam a agir na tentativa de parar de fumar. Tentam reduzir o número de cigarros, trocam para marcas mais fracas, ficam horas ou dias sem fumar e procuram alguma ajuda.

(4) *Ação*: neste momento, os fumantes começam a enfrentar a abstinência de parar totalmente o consumo de cigarros. Esta fase tem duração de duas a quatro semanas.

(5) Após o período de abstinência, há ainda o risco de recaídas; o indivíduo está em processo de adaptação comportamental e aprendendo a viver sem o cigarro, é a fase de *manutenção*. Nela, o risco de recaídas ainda existe, muitos ainda voltam a fumar um ou outro cigarro, retornando à fase pré-contemplativa, ou seja, acreditam que isso não os levará de volta à utilização do fumo.

(6) Ainda pode haver uma última fase, a de *finalização*, quando toda a mudança comportamental já se concretizou e o ex-fumante não sente mais qualquer desejo de fumar, não importando o estímulo ambiental que ocorra.

De acordo com o Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer, três aspectos devem ser levados em conta quando se trata da dependência à nicotina: a dependência física, a dependência psicológica e os condicionamentos ao fumar.



## Como tratar o tabagismo?

O tratamento da dependência da nicotina pode ser feito por meio de uma abordagem cognitivo-comportamental. Essa abordagem tem como objetivo perceber as situações de risco que levam o indivíduo a fumar e desenvolver formas de enfrentamento dessas situações.

Por exemplo, muitos indivíduos têm o hábito de fumar quando saem com amigos; deve-se tentar expor o fumante, fazendo-o resistir ao desejo de fumar; ele deve ser estimulado a se tornar um agente da mudança de seu próprio comportamento. Os medicamentos devem ser utilizados no intuito de reduzir os sintomas de abstinência, de forma a facilitar a abordagem cognitivo-comportamental. Essa abordagem é classificada em diferentes níveis e será mais detalhadamente vista na aula sobre tratamento das dependências.

---

O tratamento medicamentoso pode ser realizado com dois grupos de drogas: os nicotínicos, que visam à terapia de reposição de nicotina, e os não nicotínicos, em que são utilizadas drogas antidepressivas.

No Brasil, a terapia de reposição nicotínica pode ser realizada através da utilização de adesivos transdérmicos ou gomas de mascar de nicotina. Esse procedimento só deve ser utilizado após o abandono do hábito de fumar, inclusive para evitar as sobredoses. A terapia de reposição, juntamente com a terapia comportamental, dobra a chance de o indivíduo abandonar o tabaco.

A goma de mascar contém 2 mg de nicotina, sendo esta liberada com a mastigação, a qual deve ser descontínua, ou seja, a goma deve ficar parada entre a gengiva e a bochecha alternadamente à mastigação; dessa forma, a nicotina fica ativa por 30-45 minutos. Não devem ser utilizados mais do que 15 a 20 gomas por dia, e não se deve ingerir alimentos durante sua utilização, tampouco de 15 a 30 minutos depois. A dose a ser utilizada dependerá do nível de dependência ou da intensidade de abstinência percebida pelo indivíduo na tentativa do abandono do uso do tabaco; esses níveis de dependência e abstinência são predeterminados através de avaliação médica. Assim, pessoas com dependência moderada devem iniciar o tratamento com 1 tablete a cada 1 ou 2 horas por 4 semanas, reduzir para 1 tablete a cada 2 a 4 horas pelo mesmo período de semanas e, posteriormente, 1 tablete a cada 4 a 8 horas nas últimas 4 semanas. Os indivíduos com dependência mais acentuada iniciam tratamento com 2 tabletes a cada 1 a 2 horas nas 4 primeiras semanas, porém, depois podem ser submetidos ao mesmo regime de dosagem daqueles com dependência moderada. Alguns efeitos colaterais do tratamento podem incluir lesões na gengiva, sialorreia, amolecimento nos dentes, vômitos, soluços, além

de gosto ruim na boca e dores na mandíbula, devido à mastigação. O tratamento com as gomas é contraindicado para pessoas que ainda fazem uso do fumo, gestantes e lactantes, e pessoas com úlceras pépticas e doenças cardiovasculares.

Outra forma de terapia de reposição disponível no Brasil são os adesivos de nicotina. Eles são aplicados sobre a pele pela manhã, preferencialmente no toráx (costas e peito) ou no braço, em regiões sem pelos e ao abrigo da luz solar. Existem adesivos de 7, 14 e 21 mg. Em indivíduos classificados como moderadamente dependentes, pode-se iniciar o tratamento com adesivos de 21 mg aplicados diariamente, por 4 semanas, seguidos de mais 4 semanas de tratamento com adesivos de 14 mg. Pessoas com dependência mais acentuada devem estender o tratamento por mais 4 semanas com adesivos de 7 mg. Deve-se estar atento para o aparecimento de eritemas, ou seja, vermelhidão congestiva da pele, gerada por dilatação dos capilares, devido à irritação causada pela presença do adesivo. Outros efeitos colaterais podem envolver sialorreia, náuseas, vômitos, diarreia e insônia. Não devem fazer utilização de adesivos pessoas com doenças dermatológicas, gestantes, lactantes e pessoas com doenças cardiovasculares.

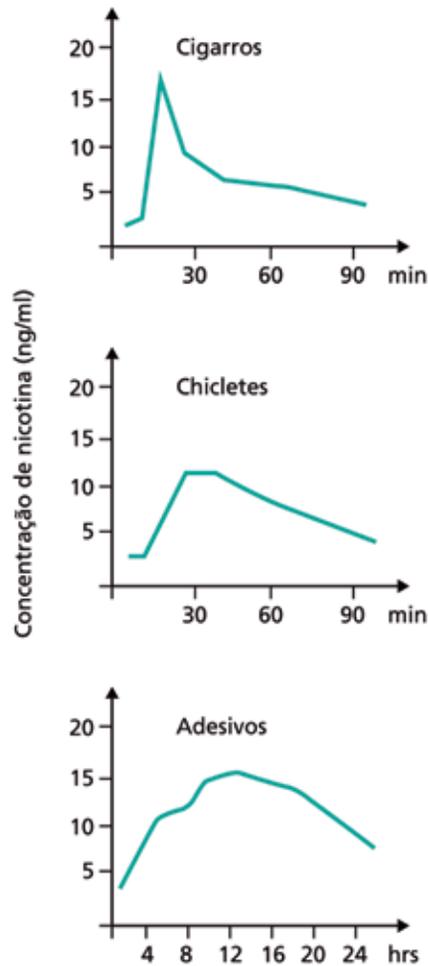
## **Tratamento com fármacos não nicotínicos**

A bupropiona é um fármaco antidepressivo cujo mecanismo de ação envolve o bloqueio da recaptação de dopamina, noradrenalina e, em menor escala, serotonina (ver Aulas 2 e 3). A forma utilizada é de liberação lenta e consiste em comprimidos de 150 mg que devem ser administrados pela manhã por 3 dias; a partir daí, um comprimido pela manhã e outro à tarde por 12 semanas. O tratamento deve ser feito em conjunto com a terapia cognitivo-comportamental. Alguns efeitos colaterais podem surgir, como redução dos reflexos e comprometimento de atividades motoras. Tontura, agitação, ansiedade, tremores, insônia e boca seca são outros efeitos possíveis. O uso de antidepressivos dessa classe está altamente contraindicado para pessoas com histórico de convulsões, epilepsia e alterações no exame de eletroencefalograma. Também deve ser evitado em pessoas com o uso de benzodiazepínicos e inibidores da mono-amino oxidase (MAO), alcoolistas em fase de retirada da droga, bulímicos e anoréxicos, e pessoas com síndrome do pânico.

## Atividade 5

Atende aos objetivos 2, 3 e 4

A **Figura 8.17** representa as concentrações séricas de nicotina, ao longo do tempo, após administração por diferentes vias. Baseando-se nela, qual seria o tratamento de reposição mais adequado para evitar a abstinência da droga?



**Figura 8.17:** Gráficos da concentração de nicotina no organismo por diferentes vias e períodos.

Fonte: GOODMAN; GILMAN, 2012.



### **Resposta comentada**

A figura mostra a concentração plasmática de nicotina ao longo do tempo após administração via fumo (gráfico superior), uso de chicletes (gráfico do meio) e aplicação de adesivos (gráfico inferior). Note que a escala de tempo do gráfico inferior está em horas, e não em minutos, como os outros dois.

Os chicletes de nicotina e os adesivos são utilizados no tratamento anti-tabagismo, no que é chamado de terapia de reposição; o objetivo dessa terapia é realizar o chamado “desmame”, ou seja, a retirada gradual da droga, a fim de atenuar os sintomas de abstinência. Como se pode ver no gráfico, os chicletes fornecem um volume de nicotina semelhante ao do cigarro, o que implica uma maior frequência na sua administração. Os adesivos de nicotina, uma vez aplicados, podem ter duração de ação de 24 horas, o que reduz a frequência com que são aplicados. Do ponto de vista de efeitos indesejados, a goma de mascar provoca mais efeitos agudos, devido a sua utilização mais constante. No entanto, apesar de os adesivos necessitarem apenas de uma aplicação diária, os riscos de sobredosagem deles são grandes, caso o indivíduo acabe por aplicar mais adesivos do que o recomendado. Conclui-se, com isso, que o tratamento do tabagismo deve ser feito com auxílio profissional e terapias de suporte, como a terapia cognitivo-comportamental.



### **Xantinas: cafeína**

A cafeína é um alcaloide do grupo das xantinas. Essa substância tem origem vegetal e sua forma pura foi isolada em 1820. Está presente em plantas como o café, o chá, a erva-mate, o guaraná e a noz de cola. A bebida que contém cafeína mais consumida no mundo é o café. Veja, no boxe a seguir, a sua história.



## História do café

O cafeeiro teve sua origem na Etiópia; chegou à Arábia no século XIII, mas apenas após a sua chegada à Itália, no início do século XVII, é que a bebida se popularizou. A partir daí, as cafeterias, como passaram a ser chamadas as lojas que comercializavam a bebida, espalharam-se por toda a Europa, tornando-se locais sofisticados para encontros e reuniões. Sua chegada às Américas ocorreu após a segunda metade do século XVII. Hoje em dia, o maior mercado consumidor de café são os Estados Unidos da América, mas seu principal produtor é o Brasil, estando a Colômbia no segundo lugar. Veja, nas imagens a seguir, o cafeeiro em flor, o detalhe das folhas, as flores e frutos do cafeeiro e as sementes de café torradas.



**Figura 8.18:** Etapas da produção de café.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coffea\\_arabica\\_-\\_K%C3%B6hler%E2%80%93s\\_Medizinal-Pflanzen-189.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coffea_arabica_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-189.jpg)

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coffee\\_Flowers\\_Show.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coffee_Flowers_Show.jpg)

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Roasted\\_coffee\\_beans.jpg?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Roasted_coffee_beans.jpg?uselang=pt-br)

Franz Eugen Köhler  
Fernando Rebêlo  
MarkSweep

## Mecanismo de ação e efeitos da cafeína

A cafeína é ingerida em bebidas ou comidas à base de café, noz de cola e cacau. Dessa forma, sua principal via de administração é oral, sendo absorvida pela via digestora e rapidamente distribuída para os tecidos. Além disso, a droga pode atravessar rapidamente a barreira placentária. Os efeitos são obtidos através de dois mecanismos: antagonismo sobre os receptores de adenosina e inibição da enzima fosfodiesterase. Os receptores de adenosina, inibidos pela cafeína, têm, por sua vez, ação inibitória

sobre o SNC; dessa forma, o bloqueio da ativação desses receptores levará a uma maior estimulação das células nervosas. Outro mecanismo através do qual a cafeína provoca excitação é a inibição da enzima fosfodiesterase. Essa enzima degrada o AMPc, que funciona como segundo mensageiro dentro das células, ativando proteínas quinases e aumentando a abertura de canais de  $Ca^{+2}$ , entre outras funções, o que leva a um aumento das concentrações intracelulares de AMPc (ver Aula 2).

Ambos os mecanismos provocam estimulação da atividade cerebral e, além disso, o aumento do AMPc provoca vasodilatação. Doses excessivas de cafeína podem, então, produzir excitação, insônia, dores de cabeça, taquicardia, problemas digestivos e nervosismo. A cafeína pode, ainda, causar uma leve dependência química.

O uso terapêutico da cafeína está relacionado à sua presença em alguns analgésicos e inibidores do apetite.

A concentração ideal de cafeína por dia gira em torno de 200-300 mg, cerca de 2 a 3 xícaras de café; nessas concentrações, ela ajuda no aumento do desempenho psicomotor, melhora do humor, redução da fadiga e controle do peso. Além disso, também aumenta a diurese. Em excesso, a cafeína pode provocar dores de cabeça, agitação, ansiedade e insônia.

A substância provoca efeitos reforçadores de seu consumo, podendo gerar dependência limitada, mas esta é muito menor do que a da nicotina ou de outros estimulantes, não chegando a interferir na rotina diária do indivíduo.

## **Farmacocinética da cafeína**

A cafeína é rapidamente absorvida pelo intestino; os picos de concentração plasmática da substância são detectados de 30 a 60 minutos após sua ingestão. Ela é facilmente distribuída pelos tecidos, por sua alta lipossolubilidade, sendo, principalmente, metabolizada pelo fígado e excretada pelo rim. Sua meia-vida gira em torno de 3 a 5 horas, sendo menor em fumantes, o que explica o fato de estes tomarem café com maior frequência.

Pode ocorrer síndrome de abstinência de cafeína 24 horas após a cessação de seu consumo, que consiste em dores de cabeça, irritabilidade, nervosismo, fadiga, alterações do humor, dores musculares e náuseas. Também há leve declínio das atividades psicomotoras.

## Cafeína e energéticos

A maior preocupação no consumo de cafeína hoje em dia se relaciona ao excessivo consumo de bebidas energéticas, ricas nessa substância. No Brasil, a venda dessas bebidas pulou de cerca de 21 milhões de litros em 2002 para mais de 118 milhões em 2012. Além da cafeína, os energéticos contêm outra xantina, a taurina, que produz efeitos semelhantes aos daquela. Essas bebidas provocam taquicardia e podem ser perigosas para pessoas com propensão a doenças cardiovasculares. Uma lata de energético pode conter de 50 a 500 mg de cafeína. Há relatos de pessoas que sofreram insônia ou sono leve, taquicardia, redução da atenção e até fadiga no dia seguinte a um alto consumo de energéticos. A agência reguladora americana Food and Drug Administration (FDA) e a associação americana de pediatria desaconselham o uso das bebidas por crianças e adolescentes, pois o excesso de cafeína presente nelas pode provocar aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, trazendo riscos de convulsões e arritmias.



**Figura 8.19:** Lata de Red Bull cola, energético rico em taurina e cafeína.

Fonte: [http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:A\\_can\\_of\\_Red\\_Bull\\_Cola.JPG](http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:A_can_of_Red_Bull_Cola.JPG)

Além disso, os usuários de bebidas como essas costumam associá-las ao álcool, e essa associação aumenta os riscos sobre a saúde. O consumo do álcool provoca, inicialmente, um efeito euforizante, seguido por depressão da atividade nervosa e sonolência. Já o consumo do energético provoca estimulação com redução da sonolência; no entanto, não compensa a redução da coordenação motora provocada pelo álcool, o que pode provocar acidentes, já que o indivíduo subestima os efeitos da bebida alcoólica. Além disso, o energético reduz a sensação de embriaguez, o que leva a um aumento do consumo de álcool.

A intoxicação por cafeína ocorre com níveis acima de 1 g da substância por dia, e pode incluir abalos musculares, distúrbios gastrintestinais (tais como azia e diarreia), taquicardia e arritmias cardíacas, agitação psicomotora, insônia e discurso errático.

---

---

## Atividade 6

---

---

### Atende ao objetivo 5

Por que a cafeína provoca agitação psicomotora?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Resposta comentada

A cafeína é um antagonista de receptores de adenosina, os quais têm ação inibitória sobre o SNC; dessa forma, o bloqueio da ativação desses receptores levará a uma maior estimulação das células nervosas. Outro mecanismo através do qual a cafeína provoca excitação é a inibição da enzima fosfodiesterase. Essa enzima degrada o AMPc, que funciona como segundo mensageiro dentro das células, ativando proteínas quinases e aumentando a abertura de canais de  $Ca^{+2}$ , entre outras funções. A resposta a isso será o aumento do metabolismo e da excitação neuronal, ou seja, mais um ponto no qual a cafeína causará estimulação das células nervosas.

---

---

---

## Conclusão

O tabaco é consumido, por suas propriedades psicoativas, desde a Antiguidade. A nicotina é uma das principais drogas lícitas causadoras de morte evitável. A geração de tolerância e dependência pela nicotina se dá facilmente, mesmo porque muitas pessoas que iniciam o tabagismo acreditam que podem largar esse hábito quando desejarem. O cigarro provoca diversas doenças, principalmente ligadas às vias aéreas, mas também pode provocar doenças cardiovasculares, entre outras. O tabagismo durante a gravidez e/ou a lactação pode trazer sérias consequências para o feto ou o bebê. A interrupção dessa prática é bastante complicada; geralmente são necessárias terapias de reposi-

ção de nicotina e acompanhamento cognitivo-comportamental. O cigarro é o principal causador de câncer pulmonar no mundo. As campanhas contra o fumo vêm surtindo efeito sobre a população; no entanto, os mais jovens ainda se iniciam no tabagismo em idades muito precoces.

A cafeína é uma droga que dificilmente causa dependência: o que ocorre mais é uma adaptação relacionada ao hábito de tomar café ou chá, principalmente no ambiente de trabalho. Essa droga causa excitação do sistema nervoso central, com melhora do desempenho psicomotor em doses moderadas; altas doses podem causar perda de atenção, por tornar a pessoa hiperativa e insone. A maior preocupação atual com o uso das xantinas, grupo de substâncias relacionadas à cafeína, é o consumo cada vez maior de bebidas energéticas, até porque elas costumam ser utilizadas juntamente com o álcool, o que aumenta ainda mais o consumo deste.

## Resumo

- Nicotina e cafeína são drogas psicoestimulantes, ou seja, aumentam a atividade psicomotora.
- A nicotina está presente, principalmente, nas folhas do tabaco (*Nicotiana sp*) e vem sendo consumida desde a Antiguidade, geralmente sob a forma de fumo.
- Desde o século XVII, são reconhecidas as propriedades geradoras de dependência da nicotina. Sir Francis Bacon já dizia que o fumo era um hábito difícil de deixar.
- O consumo do tabaco cresceu após a invenção da máquina de enrolar cigarros, o que tornou seu custo menor, possibilitando que mais pessoas pudessem fumar.
- Os malefícios provocados pelo cigarro só começaram a ser levados a sério por volta dos anos 1980, quando campanhas antitabagistas se iniciaram em várias partes do mundo.
- A nicotina pode ser administrada por via oral, através da mastigação de tabaco ou de chicletes; por via nasal, pela inalação de rapé e por via transdérmica, através de adesivos utilizados no tratamento antitabagístico; no entanto, a via mais utilizada é a pulmonar, pela fumaça do cigarro.
- O mecanismo de ação da nicotina envolve sua ligação aos receptores colinérgicos nicotínicos. A geração de dependência se deve ao fato de

que essa ligação aumenta os níveis de dopamina na via de recompensa mesolímbica. A nicotina também inibe a degradação da dopamina pela enzima monoamino oxidase.

- O mecanismo de tolerância ocorre pela suprarregulação dos receptores nicotínicos.
- As principais doenças relacionadas ao uso do tabaco se relacionam ao trato respiratório. O cigarro é uma das principais causas de câncer pulmonar.
- Os efeitos centrais da nicotina incluem hiperatividade, melhora do desempenho motor e sensorial, inibição dos reflexos medulares e sonolência, quando em altas doses. Os efeitos periféricos se devem à ativação autonômica e incluem taquicardia, hipertensão, aumento do débito cardíaco, sudorese e redução da motilidade gastrointestinal.
- O tratamento para a dependência da nicotina é bastante complexo, envolvendo terapias de reposição com adesivos ou gomas de mascar contendo a droga e terapia cognitivo-comportamental.
- A cafeína está presente em bebidas como o café, chá, guaraná e energéticos.
- A principal via de administração de cafeína é a oral.
- O mecanismo de ação da cafeína se dá através da inibição da fosfodiesterase, enzima que degrada o AMPc; dessa forma, há aumento deste, causando maior excitação nas células nervosas. Além disso, a cafeína também atua como antagonista nos receptores de adenosina, o que também provoca excitação nervosa.
- A dependência à cafeína é muito rara e se apresenta de forma muito moderada.
- São poucos os casos de intoxicação por cafeína, e seus efeitos envolvem dores de cabeça, agitação, ansiedade e insônia.
- A grande preocupação quanto à utilização da cafeína hoje em dia é o grande consumo de bebidas energéticas ricas nessa substância e noutras do mesmo grupo, como a taurina, e a mistura dessas bebidas com álcool.

## **Sites recomendados**

Assista ao vídeo do YouTube intitulado “Ação da cafeína no sistema nervoso”. Acesse: [https://www.youtube.com/watch?v=yppMj\\_gnsEE](https://www.youtube.com/watch?v=yppMj_gnsEE).



# Aula 9

Drogas psicodépressoras:  
álcool e inalantes

## **Meta**

Apresentar as propriedades psicodpressoras do etanol e das drogas inalantes.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer a origem e os usos do álcool ao longo do tempo;
2. descrever o mecanismo de ação do etanol;
3. discutir os efeitos da droga nos diversos órgãos, baseando-se em seu mecanismo de ação;
4. identificar os malefícios do álcool;
5. listar os efeitos de inalantes e seus mecanismos de ação.

## Introdução: a história do álcool



**Figura 9.1:** Retrato de Benjamin Rush, localizado atualmente no museu Winterthur (EUA).

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benjamin\\_Rush\\_Painting\\_by\\_Peale\\_1783.jpg?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benjamin_Rush_Painting_by_Peale_1783.jpg?uselang=pt-br)

O **álcool** etílico é a droga mais consumida no mundo; seu consumo é estimulado por propagandas que o associam a situações prazerosas, sofisticação e luxo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) cerca de dois bilhões de pessoas consomem álcool no mundo. Sua forma de apresentação varia desde bebidas mais simples, como as cachaças populares brasileiras (fermentados de cana-de-açúcar), cujo valor está abaixo de R\$10,00 (**Figura 9.2**), até as elegantes e históricas garrafas do vinho (fermentado de **uvas viníferas**) francês Romanée-conti, cujo valor pode ultrapassar os US\$10.000,00 (**Figura 9.3**).

### Álcool

Para fins didáticos nesta aula, o etanol contido nas bebidas alcoólicas.

### Uva vinífera

Uva de excelente qualidade para a fabricação do vinho em razão de sua casca possuir bons elementos químicos, naturais para a produção vinífera. As uvas viníferas geralmente são pequenas, com casca mais espessa e maior concentração de taninos, mas não são boas para o consumo alimentar.



**Figuras 9.2 e 9.3:** Exemplos de cachaças, bebida popular no Brasil, e o vinho francês mais caro do mundo, Romanée-Conti.

Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cachaca.JPG?uselang=pt-br>;  
[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bouteille\\_de\\_Roman%C3%A9\\_Conti.JPG?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bouteille_de_Roman%C3%A9_Conti.JPG?uselang=pt-br)

Estudos sugerem que há mais de 40 milhões de anos macacos ingeriam frutas fermentadas que possuíam 5% de álcool. Após o advento da agricultura, começaram a ser produzidas as primeiras bebidas alcóolicas à base de arroz, mel e frutas na China, por volta de 8000 a.C. Já os sumérios produziram as primeiras cervejas através da fermentação de trigo e cevada. Em torno de 3400 a.C., os egípcios produziam cerveja e a distribuíam para os trabalhadores que construíram as pirâmides de Gizé, pois ela dava energia e também ajudava a contentar a massa trabalhadora por seu efeito embriagante. Com a popularização dessas bebidas, as classes mais altas e a realeza, para se diferenciar, passaram a utilizar um fermentado de uvas, o vinho, em torno de 2500 a.C. Em 1000 a.C. o álcool já era utilizado por diversas populações da Ásia e da África. Na Grécia, a primeira bebida alcóolica produzida foi o hidromel (**Figura 9.4**), um fermentado à base de água e mel. Posteriormente, os gregos passaram a cultivar as videiras, no entanto o vinho produzido era misturado à água por conter muito **tanino**.

## Tanino

Polifenol de origem vegetal que “atua como defensor das plantas contra o ataque de herbívoros, tornando seu sabor desagradável, principalmente quando os frutos ainda não estão maduros o suficiente. [...] Os taninos dão uma sensação de secura e adstringência na boca, pois têm a capacidade de precipitar as proteínas. [...] Quanto mais maduros os taninos, menos adstringentes” os frutos se tornam (AFINAL..., 2015).



Grauhase

**Figura 9.4:** Hidromel produzido no Brasil.

Fonte: <https://flic.kr/p/cFcwTw>

No período do Império Romano, cerca de 270 a.C., o vinho adquiriu importância política e econômica; era produzido em grande escala e sua exportação servia como fonte de renda para a manutenção do império. Além disso, os soldados o utilizavam para desinfetar a água e também o davam para os povos que queriam conquistar, deixando-os embriagados e, portanto, menos responsivos aos ataques. Civilizações indígenas da América pré-colombiana da região dos Andes desenvolviam uma variedade de bebidas fermentadas à base de uvas, milho e maçã, chamadas de *chicha*. Durante o século XVI, o álcool foi amplamente utilizado em tratamentos médicos, sendo chamado de *spirituous liquor*.

No século XVII, os senhores de engenho começaram a exportar a cachaça de cana-de-açúcar (**Figura 9.5**). Antes disso, Portugal havia proibido a produção de cachaça para evitar a competição por mercado com seus vinhos. Na mesma época, os holandeses criaram o gim, um destilado de cereais de alto teor alcoólico e baixo custo, o que fez com que o alcoolismo se espalhasse pela Europa. Enquanto isso, na África, tribos inimigas começavam a negociar escravos por rum; cada escravo valia o equivalente a 80 litros de rum.

### ***Spirituos liquor***

Líquido inflamável à base de etanol, produzido por destilação e comercializado para tratamento médico.



Henry Koster

**Figura 9.5:** Engenho de cana-de-açúcar onde era produzida a cachaça. A mão de obra, geralmente, era escrava.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Engenho\\_de\\_acucar\\_1816.jpg?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Engenho_de_acucar_1816.jpg?uselang=pt-br)

Com a revolução industrial veio a produção em massa das bebidas alcoólicas (**Figura 9.6**) e a consequente redução de seus preços. Os norte-americanos, em 1830, consumiam uma média de 250 litros de cerveja por pessoa ao ano, e o alcoolismo passou a ser visto como uma doença.



DJC70

**Figura 9.6:** Fábrica de cerveja.

Fonte: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Redhook\\_brewery.jpg?uselang=pt-br](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Redhook_brewery.jpg?uselang=pt-br)

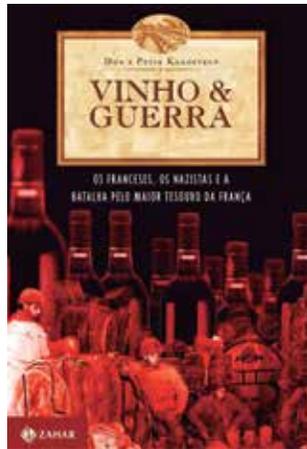
Por causa da grande preocupação com os índices crescentes de alcoolismo, em 1920, o governo dos EUA decretou a Lei seca, que proibia a fabricação e a comercialização de bebidas alcoólicas em todo o território estadunidense. Isso acabou por estimular o comércio e o consumo ilegal de bebidas. Houve grande aumento da criminalidade com a criação de máfias, como a comandada pelo famoso Al Capone (**Figura 9.7**). A medida só foi revogada durante o governo de Franklin Roosevelt, em 1933.



**Figura 9.7:** Alphonsus Gabriel Capone ou, simplesmente, Al Capone (1899-1947). Líder de um grupo criminoso que, entre outras atividades ilegais, praticou contrabando e venda de bebidas alcoólicas durante a vigência da Lei seca nos EUA.

Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:AlCaponemugshotCPD-2.jpg?uselang=pt-br>

Durante a Segunda Guerra Mundial, o álcool teve um importante papel: a Alemanha financiou boa parte de seus armamentos através da comercialização dos valiosíssimos vinhos roubados da França (ver boxe multimídia a seguir).



**Figura 9.8**

Fonte: <http://www.zahar.com.br/sites/default/files/livros/download/VinhoEGuerra.jpg>

O livro *Vinho & guerra* é um romance de aventura que conta a história das tentativas dos franceses em esconder seus vinhos do saque alemão. Os produtores de vinho, em uma espécie de resistência paralela ao conflito bélico, usavam diversas artimanhas, como a construção de paredes com teias de aranhas para esconder as safras e a sabotagem de trens que transportavam bebidas para a Alemanha. Tudo para proteger a economia do país e preservar um dos maiores prazeres dos franceses. Leia mais em: <http://www.zahar.com.br/livro/vinho-guerra>.

O álcool teve papel importante na história; nenhum acordo, união ou mesmo guerra foi assinado ou combinado brindando-se com água ou suco, sempre houve a presença de *whisky*, champanhe, vinhos, licores e conhaque.

No entanto, o consumo excessivo, caracterizando o alcoolismo e as doenças dele decorrentes, é uma preocupação significativa para quase toda a civilização mundial.

Dados da OMS apontam que aproximadamente dois bilhões de pessoas utilizam álcool em todo o mundo. No Brasil, estudos apontam o consumo de bebidas alcoólicas, principalmente entre os jovens, como um sério problema de saúde pública. Uma pesquisa realizada em 2004 pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Cebrid) demonstrou “um uso na vida de álcool (definido como qualquer consumo em qualquer momento da vida) de 65% para todos os estudantes, com 41% das crianças da faixa etária de 10-12 anos já tendo experimentado bebidas alcoólicas ao menos uma vez na vida” (BRASIL, 2007, p. 8).



Para saber mais detalhes sobre a história da bebida alcoólica, acesse: <http://super.abril.com.br/saude/dez-mil-anos-pileque-historia-bebida-447717.shtml>.

---

---

---

---

---

---

### **Atividade 1**

#### *Atende ao objetivo 1*

Por que, apesar dos malefícios do álcool, seu uso sempre foi estimulado? Baseie sua resposta nas informações contidas no histórico do álcool.

---

---

---

---

---

---

---

---

#### **Resposta comentada**

Com a observação do texto anterior ao exercício, pode-se notar que o álcool foi utilizado não só em tratamentos médicos, mas também em outras situações por seu efeito relaxante e calmante, que auxiliava nas conquistas e até encorajava trabalhadores na realização de tarefas pesadas. Os produtos à base de álcool têm grande valor na economia; foram empregados como moeda de troca na compra de escravos, como fonte de renda, através da venda de vinhos roubados da França, durante a guerra, pelos alemães e, até os dias de hoje, são bastante valorizados, sendo servidos em festas, celebrações, reuniões políticas etc.



## Vias de administração

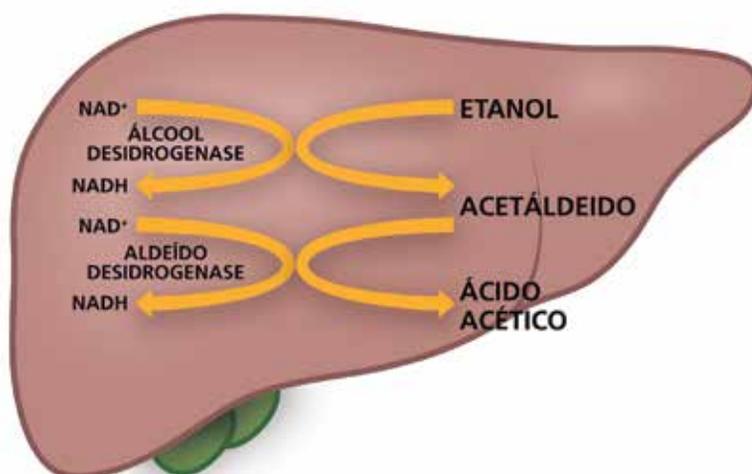
O álcool é uma substância altamente lipossolúvel, que atravessa as barreiras celulares com grande facilidade. Por esse motivo, ele pode ser absorvido pela pele e pode atravessar as mucosas nasais com facilidade, uma vez inalado. Aliás, é essa a propriedade que nos permite sentir o aroma de um perfume e de algumas bebidas, como os vinhos, por exemplo. No entanto, a forma mais comum de utilização do álcool é a via oral.



**Figura 9.9:** Absorção do álcool no organismo.

Por meio da administração oral, cerca de 25% do álcool é absorvido no estômago e os outros 75% no intestino. Se o estômago estiver vazio, a absorção é mais rápida. Nessas condições, os níveis máximos no sangue podem ocorrer em até 30 minutos após sua ingestão. É por isso que dizem que se fica embriagado mais rapidamente quando se bebe de estômago vazio. Além do jejum, há outros fatores que podem interferir na absorção do álcool. As mulheres, por exemplo, possuem maior sensibilidade ao álcool, pois seu metabolismo gástrico é menor do que o dos homens. A rapidez com a qual o álcool é ingerido, o volume, o tipo e a graduação da bebida alcoólica ingerida são outros fatores. Além disto, o álcool sofre forte metabolismo de primeira passagem no fígado. Outro fator que contribui para um maior efeito do álcool ingerido em jejum é justamente o fato de que, após a alimentação, o fluxo sanguíneo porta hepática está aumentado, facilitando assim o metabolismo de primeira passagem dessa droga e reduzindo sua passagem para a circulação sistêmica.

O álcool é transformado em acetaldeído por meio de uma enzima chamada álcool desidrogenase; o acetaldeído, por sua vez, é oxidado em acetato pela aldeído desidrogenase. Ambas as enzimas utilizam  $\text{NAD}^+$  e o suprimento hepático desse cofator é limitado; por essa restrição, o metabolismo hepático do álcool fica restrito a cerca de 10g de álcool por hora em um homem de 70kg. A  $\text{NAD}^+$  é transformada em  $\text{NADH}$  durante esse processo (**Figura 9.9**), a relação  $\text{NADH}:\text{NAD}^+$  tem consequências sérias, além de limitar o metabolismo hepático do etanol. O aumento dessa relação faz com que haja inibição de outras enzimas dependentes de  $\text{NAD}^+$ . Isso provocará aumento de  $\text{NADH}$  e acetil-CoA, favorecendo a síntese de ácidos graxos e o acúmulo e armazenamento de triglicerídeos. Esses fatores levarão ao acúmulo de gordura hepática que, em casos de consumo crônico de etanol, culminarão na hepatite e, finalmente, na cirrose.



**Figura 9.10:** Metabolismo hepático do etanol.

Quantidades pequenas de etanol são excretadas na urina, suor e ar expirado; a maior parte, 90-98% do álcool, é metabolizada e excretada sob forma de acetato na urina.

## Mecanismo de ação

Apesar de o álcool ser utilizado por suas propriedades estimulantes e euforizantes, ele é, na verdade, uma droga neurodepressora. Os principais mediadores da neurotransmissão inibitória no cérebro são os receptores  $\text{GABA}_A$  (Aula 3). O etanol estimula esse sistema aumentando

a liberação de GABA e, conseqüentemente, ativando receptores GABA<sub>A</sub>, provocando sensações de sonolência e de relaxamento muscular. O receptor nicotínico de acetil-colina também é afetado pelo uso do etanol. A ingestão de álcool aumenta a atividade nesses receptores, aumentando também a liberação de dopamina na via mesolímbica de recompensa. Essa ação é importante, pois parece haver uma correlação entre o uso de álcool e nicotina em humanos. Os receptores de glutamato do tipo NMDA também são afetados, visto que o álcool inibe a função dos mesmos, sendo esse mais um fator da neurodepressão provocada pelo álcool. Por fim, o etanol também reduz a atividade de canais de Ca<sup>+2</sup> dependentes de voltagem dos terminais sinápticos, aqueles responsáveis pela liberação do neurotransmissor. Isso também provoca redução na atividade cerebral, já que reduz a liberação de neurotransmissores, principalmente glutamato, que é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (Aula 3).

==== **Atividade 2** =====

Atende ao objetivo 2



Figura 9.11

Baseado no que foi visto na aula, justifique o diálogo acima.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

Parte do álcool ingerido é absorvido no estômago, portanto, se o estômago estiver vazio, a absorção será mais rápida; afinal, não haverá outros nutrientes presentes para competir nessa absorção, além do fato de o álcool ser bastante lipossolúvel. Os níveis máximos encontrados na corrente sanguínea podem ocorrer em até 30 minutos após sua ingestão nessas condições. Por isso, diz-se que, quando se bebe de estômago vazio, fica-se embriagado mais rapidamente. Além disso, o álcool sofre forte metabolismo de primeira passagem no fígado. Dessa forma, o álcool ingerido em jejum sofre menor metabolismo de primeira passagem já que, na ausência de alimentação, o fluxo sanguíneo porta hepático está reduzido, dificultando assim o metabolismo de primeira passagem e aumentando sua passagem para a circulação sistêmica.

---

---

---

---

### **Efeitos do álcool: intoxicação aguda**



Os primeiros efeitos do álcool iniciam-se, na maioria das pessoas, após a ingestão de dois a três drinques, ou seja, níveis abaixo de 80mg/dL. Os sintomas iniciais incluem:

- uma certa estimulação;
- tontura;
- relaxamento muscular;
- algum comprometimento do raciocínio.



Com níveis sanguíneos de etanol mais elevados, em torno 80mg/dL, o indivíduo:

- começa a falar enrolado;
- tem perda de coordenação motora;
- apresenta dificuldade de caminhar;
- tem perda de atenção.



Com a elevação da concentração sanguínea de álcool, em torno de 80 a 200mg/dL, observam-se:

### Ataxia

Perda do controle dos movimentos voluntários e do equilíbrio.

- aumento acentuado da incoordenação motora com **ataxia**;
- perda de concentração;
- piora dos reflexos sensitivos;
- piora do humor;
- **amnésia anterógrada**;
- náuseas e vômitos.

### Amnésia anterógrada

Perda de memória para eventos que ocorrem posteriormente ao acontecimento (a intoxicação alcoólica). Em outras palavras, deficiência em formar novas memórias.



Acima de os 200mg/dL, os sinais e sintomas são todos os anteriores acompanhados de sonolência acentuada, **disartria** e hipotermia.

**Figura 9.12**

Fonte: <http://www.freeimages.com/photo/985481>

### Disartria

Incapacidade de articular as palavras de forma correta.



Quando os níveis sanguíneos de álcool atingem 300mg/dL ou mais, pode ocorrer instabilidade dos sinais vitais, levando ao coma e à morte por bloqueio respiratório central.

**Figura 9.13**

Fonte: <http://www.freeimages.com/photo/1114174>

O tratamento para a intoxicação aguda será visto mais adiante, nesta mesma aula. Agora, vamos fazer uma atividade?

### Atividade 3

Atende ao objetivo 3



Figura 9.14

Com base nesse diálogo, destaque os efeitos da intoxicação aguda por álcool sofrida pela personagem do quadrinho.

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

“Tá doidão”, “xê que tá *axano*”, “troncho” correspondem à fala enrolada; “estar grogue” refere-se à ataxia, incoordenação motora e “*Não enxe o saco*” corresponde à piora do humor. Negar que falou um monte de besteira corresponde à perda de memória, amnésia anterógrada. “Vô vomitar” indica náuseas e vômitos.

---

---

## **Alcoolismo**

São muitas as causas do alcoolismo; já é sabido haver um componente genético e hereditário, no entanto, apenas isso não é suficiente para que o indivíduo desenvolva a doença. Existem diversos fatores chamados de predisponentes para o uso do álcool de forma descontrolada. Dentre eles, temos:

- fatores ambientais, como a facilidade de aquisição do álcool;
- aspectos culturais que envolvem não só a aceitação do uso, como o estímulo por familiares, amigos e até pela mídia, através de comerciais e filmes que exaltam o consumo de bebidas alcoólicas como algo sofisticado (por exemplo, vinhos, *whisky* e *drinks* multicoloridos);
- fatores psicológicos que também fortalecem a utilização, como a crença pessoal de que seria impossível se divertir sem beber.

A origem do alcoolismo é vista, portanto, como uma associação entre características psicológicas e genéticas: o indivíduo, ao entrar em contato com o álcool, pode desenvolver ou não a dependência, de acordo com a quantidade e a intensidade desses fatores. O alcoolismo deve ser visto como uma doença biopsicossocial cuja instalação se dá pela utilização crônica. Esta se inicia com o ato de experimentar a droga, passando pelo uso de baixo risco, ou seja, o chamado uso social, em eventos, festas e comemorações e, enfim, chega ao uso nocivo, em que a utilização – mesmo social – provoca eventos de intoxicação aguda e, a partir daí, graus crescentes de dependência (leve, moderada e grave). Estudos sugerem uma sequência de fatores presentes na dependência grave, segundo o quadro a seguir.

**Quadro 9.1:** Sinais e sintomas do alcoolismo

Sinais e sintomas	Descrição
Estreitamento de repertório	O uso torna-se mais frequente e estereotipado. Os dias de abstinência e consumo baixo se tornam raros, o indivíduo passa a beber durante todo o dia, mantendo um nível alcoólico que impede a abstinência.
Síndrome de abstinência	Conjunto de sinais e sintomas físicos e psíquicos decorrentes da redução e/ou interrupção do uso da droga. Inicialmente são leves e intermitentes, podendo se tornar mais frequentes e graves conforme a dependência aumenta.
Alívio da abstinência através da utilização da droga.	O dependente passa a utilizar a droga para aliviar e evitar os sintomas da abstinência, apesar das consequências psíquicas e físicas.
<i>Fissura</i> ou desejo mórbido	É o desejo subjetivo e intenso de utilizar a droga. Pode ser pela perda de controle ou pelo desejo de não exercer esse controle.
Tolerância aprendida	O indivíduo consegue realizar certas atividades, como dirigir, mesmo sob o efeito da droga, em concentrações tão grandes que incapacitariam qualquer pessoa sem o mesmo nível de consumo.
Saliência do comportamento de busca	A pessoa prioriza a utilização do álcool acima de qualquer outra atividade social, profissional ou recreativa; o comportamento do indivíduo passa a girar em torno da busca, consumo e recuperação dos efeitos, apesar de todos os problemas psicológicos, médicos e psicossociais.
Reinstalação da dependência após a recaída	Essa reinstalação que ocorre após a abstinência caracteriza-se pela rápida retomada do consumo mal adaptativo do álcool pelo indivíduo. Quanto mais grave o nível de dependência, mais rapidamente se dá a recaída.

Fonte: Adaptado de Edwards (1976) apud Marshall e Cook (1999).

## Síndrome de Wernicke-Korsakoff

“Grave síndrome neuropsiquiátrica associada à carência de vitamina B1, frequentemente causada por consumo excessivo de álcool e má alimentação” (SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF, 2016). Alguns sintomas da doença incluem confusão mental, ataxia, visão dupla, amnésia e alucinações.

## Encefalopatia hepática

Perturbação pela qual a função cerebral se deteriora devido a altas quantidades de álcool ou outras substâncias tóxicas no sangue. Alguns sintomas são: mau hálito, sonolência, confusão mental, amnésia, tremores, agitação, alterações de personalidade e fala arrastada.

## Neuropatia periférica

Doença que afeta os nervos periféricos, podendo causar neles danos permanentes. Os sintomas incluem: formigamento, dormência e sensação de queimação nos braços e nas pernas, dificuldade no controle motor (o que pode causar fraqueza e dificuldades na movimentação de partes do corpo), dificuldades digestivas, que podem incluir azia, vômitos, náuseas, tontura, fraqueza e problemas para deglutição.

Dessa forma, o uso crônico do álcool leva a uma dependência grave, que poderá acarretar doenças em todos os sistemas no corpo, culminando com o óbito.

## Efeitos do álcool: uso crônico

O uso crônico do álcool pode trazer consequências sérias, com alterações morfofuncionais em praticamente todos os órgãos do corpo; ele provoca tolerância, dependência e forte desejo de utilização da droga. Como toda dependência de drogas, a dependência do álcool, ou alcoolismo, caracteriza-se pela utilização compulsiva independente das consequências e malefícios que ela causa. O alcoolismo provoca lesão cerebral que se distingue por *deficit* cognitivo e de discernimento, sendo uma das principais causas de demência. Estudos já demonstraram haver redução de massa cerebral devido ao consumo crônico do álcool. Diversas outras doenças relacionadas ao sistema nervoso podem advir do alcoolismo crônico, como **síndrome de Wernicke-Korsakoff**, **encefalopatia hepática**, **neuropatia periférica** e **delirium tremens**.

Além dos graves efeitos do alcoolismo sobre o sistema nervoso central, transtornos gastroenterológicos também são provocados. As alterações gástricas ocorrem logo após a ingestão de álcool e estão relacionadas à sua ação direta sobre a vascularização da mucosa. Além disso, a ingestão de etanol aumenta a produção de HCl pelo estômago o que, em conjunto com as alterações vasculares da mucosa e o fato de o álcool, algumas vezes, ser consumido em jejum, provoca azia e gastrite. Tais condições podem evoluir para úlcera e câncer de estômago. Outra consequência do aumento da secreção gástrica é o refluxo esofágico, que também provoca lesões do epitélio do esôfago, podendo levar, igualmente, ao desenvolvimento de câncer nesse local. No fígado, o consumo do álcool resulta em três doenças que vão se sobrepondo conforme evoluem:

- esteatose hepática;
- hepatite;
- cirrose.

A esteatose hepática, também conhecida como fígado gorduroso, caracteriza-se pelo acúmulo de gordura nas células hepáticas por aumento na síntese de triglicérides em razão de uma maior oferta de ácidos graxos ao fígado, resultado do alto consumo de bebida alcoólica. Pode ser assintomática, porém queixas de mal-estar, náuseas, anorexia e cansaço podem ser comuns. Ocasionalmente, pode levar à **icterícia**.

A hepatite alcoólica surge por inflamação crônica do fígado com necrose das células hepáticas. Os sintomas mais comuns são: perda do apetite, dores abdominais, náuseas, perda de peso, icterícia e febre.

A cirrose ocorre quando o fígado se enche de cicatrizes com perda da citoarquitetura do órgão e há insuficiência hepática. Pode haver aumento da pressão e sangramento grave ou fatal.



**Figura 9.15:** Células de um fígado saudável (à esquerda) em contraposição às de um fígado cirroso (à direita).

Fonte: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:FigadoNormal.JPG>; <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:FigadoCirroso.JPG>

O álcool também pode afetar o metabolismo. O uso agudo de grandes quantidades pode provocar hipoglicemia, enquanto a utilização crônica gera hiperglicemia – lembremo-nos de que o álcool é um carboidrato. Também pode ocorrer hiperlipidemia com o aumento dos triglicerídeos séricos. Por ser altamente calórico, o consumo excessivo de álcool provoca desnutrição. O indivíduo passa a se alimentar menos e isso acaba levando as células a utilizarem gordura corporal para obter energia. A quebra da gordura resulta no acúmulo de corpos cetônicos e o acúmulo desses provoca uma doença chamada cetoacidose alcoólica, cujos sintomas mais frequentes são: dor abdominal, agitação e confusão mental, fadiga, respiração irregular, perda de apetite, náuseas e vômitos, tonturas, vertigens e sede.

No sistema cardiovascular, a ingestão crônica de álcool aumenta os riscos de ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (AVCs). As principais causas de morte precoce em alcoólicos são, justamente, as doenças cardiovasculares. Podem ocorrer aumento de arritmias, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. A ingestão alcoólica em grande escala também pode causar hipertensão, o que agrava os riscos de AVCs. O consumo excessivo de etanol pode provocar ainda anemia, **neutropenia** e **trombocitopenia**, ou seja, redução de todos os elementos do sangue: hemácias, leucócitos e plaquetas, respectivamente.

### **Delirium tremens**

Psicose provocada pela abstinência de várias drogas, porém mais associada ao alcoolismo. Caracteriza-se por confusão mental, agressividade, ansiedade, alucinações e tremores.

### **Ícterícia ou itérica**

“Sintoma que pode ter várias causas, caracterizado pela cor amarela da pele e conjuntivas oculares” (MICHAELIS, 2009).

### **Neutropenia**

“Número de leucócitos neutrófilos sanguíneos abaixo do normal; agranulocitose” (MICHAELIS, 2009).

### **Trombocitopenia**

“Diminuição persistente do número de trombócitos, geralmente associada com condições hemorrágicas” (MICHAELIS, 2009).

Os alcoólatras crônicos têm sobrevida bastante encurtada, relacionada principalmente com lesão do fígado, estômago, cérebro e coração.

### Atividade 4

Atende ao objetivo 4



Figura 9.16

Conforme o diálogo apresentado, o que aconteceu com JH com o passar dos anos? Explique a aparência dele baseando-se em seus conhecimentos sobre os efeitos do uso crônico do álcool.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

O uso crônico do álcool provoca lesão cerebral, gerando *deficits* cognitivos e de discernimento, sendo uma das principais causas de demência. Por conta de outras doenças que afetam o SNC, podem ocorrer confusão mental, ataxia, amnésia, agressividade, alucinações e tremores, o que explica o estado de confusão de JH. No fígado, o consumo do álcool resulta em três doenças que vão se sobrepondo conforme evoluem: esteatose hepática, hepatite e cirrose, que tem como sinais a pele amarelada e o inchaço abdominal. No sistema cardiovascular, a ingestão crônica de álcool, no caso de JH, contribuiu para a ocorrência de um AVC.



### **Efeitos benéficos do vinho**

“Consumido de maneira moderada, o vinho produz resultados benéficos absolutamente incontestáveis sobre a saúde humana” dizem comprovados estudos científicos.

### **Teorias associam o vinho com a redução do risco de doenças do coração**

As doenças do coração lideram a causa de morte em muitos países do ocidente. Um considerável número de estudos concluiu

que os bebedores de vinho tiveram diminuídos os riscos em relação aos abstêmios. Sabe-se que o álcool desencadeia metabólismos que inibem a coagulação do sangue e, além deles, também outros componentes trazem os seguintes benefícios:

**Antioxidantes** - Foram encontrados compostos fenólicos no vinho que possuem fortes propriedades antioxidantes, que podem ajudar a prevenir o fechamento das artérias e perigosas coagulações internas do sangue.

**Digestão** - O consumo habitual de vinho nas refeições faz com que o álcool e os compostos fenólicos do mesmo contenham efeitos adversos às comidas gordurosas.

Para mais informações, veja os *sites*:

[http://www.uvibra.com.br/noticias\\_virtudes.htm](http://www.uvibra.com.br/noticias_virtudes.htm);

<http://www.news.med.br/p/medical-journal/850/vinho+e+saud e+confira+artigo+sobre+os+beneficios+do+vinho+para+a+sau de.htm>;

<http://www.sobrevinho.net/beneficios-vinho/>.

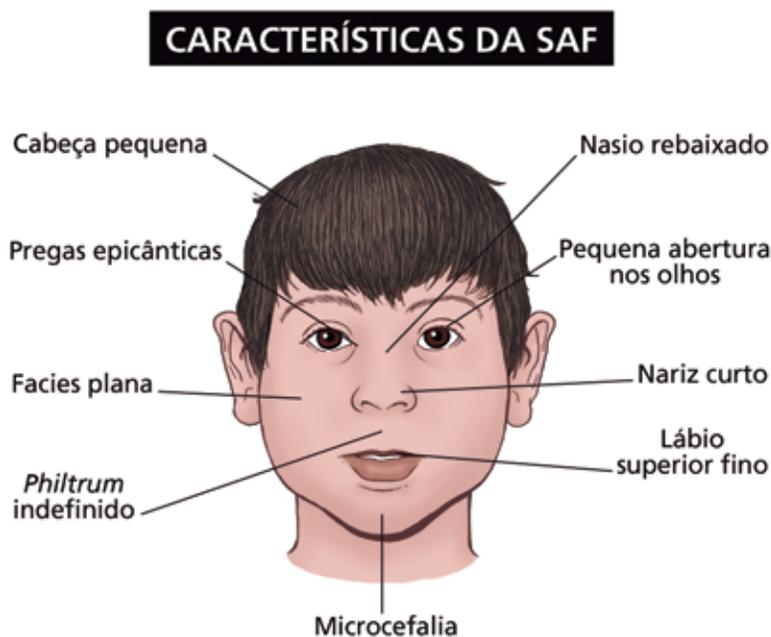
---

## **Síndrome alcoólica fetal (SAF)**

O etanol é um potente agente teratogênico que atravessa a placenta livremente, por isso o consumo de álcool por gestantes é um grande problema de saúde pública: é uma das principais causas de retardo mental no mundo, segundo dados do Instituto de abuso do álcool e alcoolismo dos EUA (MAY; GOSSAGE, 2001).

A SAF é um termo que começou a ser utilizado para descrever um padrão de sintomas observados em filhos de mães dependentes de álcool. Atualmente, um novo termo está sendo empregado: Transtorno do Espectro Fetal Alcoólico (do inglês *Fetal Alcohol Spectrum Disorders* – FASD), visto que existe uma grande variação no complexo quadro clínico de manifestações diversas, observadas de acordo com as concentrações e a frequência da ingestão de álcool pelas gestantes. Essas manifestações caracterizam-se por um grupo de sinais e sintomas relacionados a diferentes graus de comprometimento das funções do sistema nervoso central e outros órgãos e pode incluir:

- hiperatividade;
- *deficit* de atenção;
- alterações do sistema visual;
- comportamento autista;
- *deficit* de aprendizado e memória;
- nos casos mais graves, retardo psicomotor e malformações congênitas (**Figura 9.13**).



**Figura 9.17:** Características físicas de um bebê e de uma criança que sofrem de síndrome alcoólica fetal.

## Tratamento das intoxicações aguda e crônica

A intoxicação alcoólica aguda pode variar de acordo com os níveis de álcool ingeridos. Em altos níveis, essa intoxicação pode levar ao coma e até à morte. Deve-se estar atento, portanto, à gravidade da depressão respiratória e das funções nervosas. No caso de coma e depressão respiratória grave, o indivíduo deve ser entubado para proteção das vias respiratórias, inclusive por conta da aspiração de vômito. Deve-se realizar ventilação e lavagem estomacal e o excesso de álcool também pode ser removido da circulação por hemodiálise. Se a intoxicação não

chega a nível comatoso, é necessária a observação do paciente enquanto ele metaboliza o etanol ingerido; se o indivíduo apresentar agitação e agressividade, podem ser utilizados sedativos, como benzodiazepínicos (ver Aula 4). A aplicação de glicose pode ser necessária para reposição energética, visto que o indivíduo pode estar desnutrido.

O tratamento do alcoolismo crônico envolverá terapia cognitivo-comportamental, grupos de apoio, como os Alcoólicos Anônimos (AA, que veremos melhor na Aula 11) e também abordagens farmacológicas. Os fármacos mais utilizados são a naltrexona e o acamprosato, que visam ajudar o paciente a enfrentar a abstinência.

A naltrexona é um antagonista opioide (ver Aula 5) que ajuda a reduzir o desejo de ingerir álcool por diminuir os efeitos prazerosos que seriam obtidos com seu consumo. No entanto, deve ser utilizada com alguma terapia associada e após a desintoxicação por vários meses.

O acamprosato é um agonista GABAérgico (ver Aula 3) que atenua as crises de abstinência reduzindo o desejo mórbido pelo uso da droga.

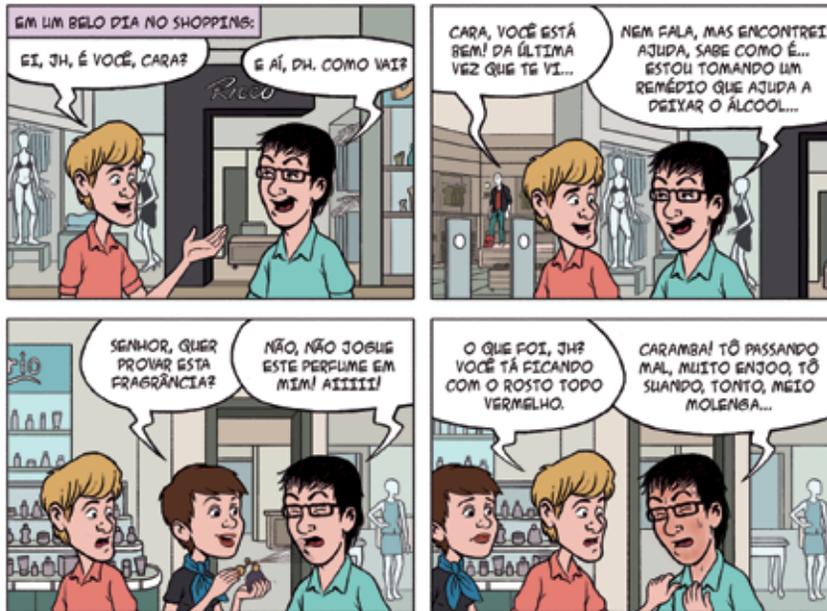
Já o dissulfiram é utilizado como uma terapia de aversão ao álcool. Ele é um inibidor da acetaldéido desidrogenase. Sua utilização faz com que o acetaldéido gerado a partir do metabolismo do álcool pela álcool desidrogenase chegue à circulação sistêmica. A intoxicação por acetaldéido provoca reações extremamente desagradáveis como, dentre outras:

- rubor facial;
- cefaleia;
- dificuldade respiratória;
- náuseas;
- vômitos;
- sudorese;
- hipotensão;
- vertigem;
- fraqueza;
- confusão mental.

Essas reações podem ocorrer pela ingestão de doses e até mesmo pelo contato com vapores de álcool provenientes de loções e perfumes. O tratamento deve ser feito sempre com supervisão médica e os pacientes devem ser alertados sobre os riscos do uso do dissulfiram.

## Atividade 5

Atende ao objetivo 3



**Figura 9.18**

Com base no que foi estudado nesta aula, explique a reação de JH.

---



---



---



---

### **Resposta comentada**

Certamente, JH encontrou ajuda em algum grupo de apoio e decidiu deixar a dependência do álcool. Para auxiliar no tratamento, começou a tomar dissulfiram. Como o perfume contém álcool, após sua aspiração, houve acúmulo de acetaldeído na corrente sanguínea de JH, gerando sintomas como náuseas, rubor facial, cefaleia, sudorese, hipotensão, vertigem e fraqueza.

## Inalantes

Os inalantes envolvem substâncias utilizadas como solventes ou substâncias voláteis. Há uma grande variedade de produtos desse tipo, entre eles: colas, tintas, vernizes, esmaltes, aerossóis, removedores, acetonas, éter, clorofórmio, benzina e lança-perfume ou cheirinho da loló.

A utilização de inalantes de forma recreativa e abusiva se iniciou nos anos 1950. O uso de cola pelos *cheiradores* foi documentado pela primeira vez na Califórnia, no final dos anos 50. Nos países subdesenvolvidos, crianças e adolescentes marginalizados fazem uso dessas substâncias, sobretudo pela facilidade de obtenção. Outra droga desse grupo, comumente utilizada por jovens e principalmente durante as festividades do Carnaval, é o lança-perfume ou cheirinho da loló. Os solventes estão entre as drogas mais utilizadas por crianças e jovens de baixa renda. No Brasil, estudos epidemiológicos mostraram que os solventes se encontram entre as drogas mais utilizadas por adolescentes em idade escolar. O último levantamento nacional entre estudantes, realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Cebrid, 2004), mostra que o Brasil é onde mais se inala solventes, sendo que 15,4% dos estudantes da rede pública já utilizaram solventes (éter, clorofórmio, acetona etc.) na vida.

A principal via de administração dessas drogas é, claramente, a inalatória. Geralmente, essas drogas são de baixo peso molecular, sendo rapidamente absorvidas e distribuídas pelo corpo e, por sua alta lipossolubilidade, são armazenadas no tecido adiposo. Sofrem metabolismo hepático, podendo ser excretadas por via renal ou sob a forma de vapores pelo pulmão.

Os solventes parecem não se ligar propriamente a nenhum tipo de receptor na célula. Acredita-se que seu mecanismo de ação ocorra pela **fluidização** das membranas, causando um desarranjo que provoca alterações nas funções dos receptores GABAérgicos e glutamatérgicos. A intoxicação por essas drogas é semelhante à do álcool, com efeitos euforizantes em baixas doses e depressão e sonolência em altas doses.

Os efeitos dos inalantes são muito breves, por isso o usuário repete a aplicação inúmeras vezes. Veja no quadro a seguir os sinais e sintomas do uso de inalantes.

### Quadro 9.2: Efeitos do uso de inalantes

#### Fluidização

Alteração na fluidez da membrana plasmática.

Efeitos do uso de inalantes	Sinais e sintomas
Iniciais	Euforia, excitação, exaltação alterações auditivas, como zumbidos, e alterações visuais, como turvação da visão.
Posteriores	Vertigens, tontura, náuseas, tosse e salivacão.
Contínuos	Depressão do sistema nervoso central com confusão, desorientação, turvação da vista, cólicas, dores de cabeça, inconsciência, convulsões, paranoia e comportamento inadequado, podendo evoluir para o coma.

## Atividade 6

Atente ao objetivo 5



Figura 9.19

A partir de seus conhecimentos, descreva os efeitos de inalantes como lança-perfumes e cheiro da loló.

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

Os efeitos dos inalantes são muito breves, por isso o usuário repete a aplicação inúmeras vezes. Inicialmente ele sente euforia, excitação, exaltação, alterações auditivas, como zumbidos, e visuais, como turvação da visão. Alguns efeitos desagradáveis podem se seguir, como vertigens, tontura, náuseas, tosse e salivação. Com a continuação do uso, começa a ocorrer depressão do sistema nervoso central, com confusão, desorientação e turvação da vista. Podem surgir cólicas e dores de cabeça.



O uso continuado das drogas inalantes pode provocar mais danos ao cérebro e outros órgãos do que drogas como cocaína, maconha e álcool. Há um grande risco de morte súbita por parada cardíaca; efeitos crônicos sobre coração, pulmões, rins e fígado também podem ocorrer. Efeitos psíquicos e comportamentais podem incluir fadiga, perda de memória, alterações de raciocínio, aprendizagem e também de memória, além da perda da motivação e da iniciativa, depressão, esquizofrenia e paranoia. Mulheres grávidas que fazem uso de solventes podem sofrer aborto espontâneo ou provocar malformações fetais, com baixo peso do recém-nato e anormalidades craniofaciais semelhantes às da SAF.

As intoxicações graves devem ser tratadas como emergências médicas, com tratamento de suporte imediato. Podem ocorrer depressão respiratória, coma, arritmias cardíacas e convulsões.

A retirada da droga pode provocar síndrome de abstinência, em que o indivíduo apresenta tremores, irritabilidade, respiração ofegante, náuseas, dores abdominais e torácicas e transtornos do sono.



Para assistir a uma animação sobre detoxificação do organismo acesse: <http://bee.cederj.edu.br/popUpVisualizar.php?id=44481>.

## Conclusão

O álcool é a droga lícita mais consumida no mundo. Sua utilização é, inclusive, encorajada desde a antiguidade. Maior atenção foi dada ao álcool como droga de abuso quando se percebeu sua potencialidade em causar dependência. A partir de então começou-se a enxergar o alcoolismo como um sério problema de saúde no mundo todo. O alcoolismo traz diversos problemas à saúde humana, com efeitos deletérios sobre diversos órgãos e sistemas, como o digestivo, o cardiovascular e o sistema nervoso central, podendo gerar demência e outras doenças mentais que levem à disfunção do indivíduo.

Alguns tratamentos farmacológicos foram desenvolvidos para o alcoolismo, no entanto, o que mais gera resultado ainda é a terapia por meio de grupos de apoio.

Os inalantes, como cola, solventes e loló, são as drogas mais utilizadas pela população de rua em países como o Brasil, devido a sua fácil aquisição e baixo custo. Essas drogas têm efeito depressor, podendo inclusive levar à morte em uma intoxicação aguda. Seu uso continuado provoca lesões cerebrais, cardíacas e pulmonares mais graves do que as ocasionadas por drogas como cocaína e anfetaminas. Políticas sociais visando à retirada de pessoas das ruas e encaminhamento, principalmente de menores, para instituições de ensino deveriam ser tratadas como prioridade.

### **Atividade final**

*Atende aos objetivos 2, 3, 4 e 5*

Por que o álcool e os inalantes são chamados de drogas neurodepressoras? Qual seu principal alvo de ação no sistema nervoso central?

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

O principal alvo do etanol e inalantes são os receptores GABAérgicos. Essas drogas potencializam o efeito neurodepressor do GABA, causando torpor, sonolência e retardo psicomotor. No entanto, por essa mesma razão, possuem efeitos relaxantes, provocando um reforço positivo para sua utilização.

---

---

---

---

### **Resumo**

- O álcool é a droga mais consumida no mundo; seu consumo é estimulado por propagandas que o associam a situações prazerosas, sofisticação e luxo.
- Estudos sugerem que há mais de 40 milhões de anos, macacos ingeriam frutas fermentadas que possuíam 5% de álcool. Após o advento da agricultura, começam a ser produzidas as primeiras bebidas alcólicas.
- Desde a Antiguidade, uma grande variedade de bebidas alcólicas vem sendo produzida artesanalmente, utilizando os mais diversos vegetais, cereais, tubérculos, mel e frutas. Com a revolução industrial, veio a produção em massa e a consequente redução dos preços das bebidas alcólicas. Os americanos consumiam uma média de 250 litros de cerveja por pessoa ao ano.
- A partir de então, o alcoolismo começou a ser visto como um problema de saúde pública.
- O álcool teve papel importante na história. Nenhum acordo, união ou mesmo guerra foi assinado ou combinado, brindando-se com água ou suco, sempre houve a presença de *whisky*, champanhe, vinhos, licores e conhaque.
- A principal via de administração do álcool é a oral. Através dessa via, cerca de 25% do álcool é absorvido no estômago e os outros

75% são absorvidos no intestino. O álcool sofre forte metabolismo de primeira passagem no fígado. Quantidades pequenas de etanol são excretadas na urina, suor e ar expirado, a maior parte, 90-98%, do álcool é metabolizada e excretada sob forma de acetato na urina.

- Apesar de o álcool ser utilizado por suas propriedades estimulantes e euforizantes, ele é, na verdade, uma droga neurodepressora. O etanol estimula o sistema GABAérgico, aumentando a liberação do GABA e, conseqüentemente, ativando receptores GABA<sub>A</sub> e provocando sensações de sonolência e relaxamento muscular. O receptor nicotínico de acetil-colina também é afetado pelo uso do etanol. O álcool inibe a função dos receptores de glutamato do tipo NMDA, sendo este mais um fator da neurodepressão provocada pelo álcool. Por fim, o etanol também reduz a atividade de canais de Ca<sup>+2</sup> dependentes de voltagem dos terminais sinápticos, reduzindo a liberação de neurotransmissores.
- A origem do alcoolismo se dá por uma associação entre características psicológicas e genéticas: o indivíduo, ao entrar em contato com o álcool, pode desenvolver ou não dependência, de acordo com a quantidade e intensidade desses fatores. O alcoolismo deve ser visto como uma doença biopsicossocial cuja instalação se dá pela utilização crônica que se inicia com o ato de experimentar a droga, passando pelo uso de baixo risco, ou seja, o chamado uso social, em eventos, festas e comemorações, chegando ao uso nocivo, em que a utilização, mesmo social, provoca eventos de intoxicação aguda e, a partir daí, desenvolve graus crescentes de dependência (leve, moderada e grave).
- O uso crônico do álcool pode trazer conseqüências sérias com alterações morfofuncionais em praticamente todos os órgãos do corpo. Provoca tolerância, dependência e forte desejo de utilização da droga. Os sistemas do organismo que podem ser afetados são o sistema nervoso, o cardiovascular, o gastrointestinal e o endócrino.
- O etanol é um potente agente teratogênico que atravessa a placenta livremente, por isso o consumo de álcool por gestantes é um grande problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de retardo mental. Filhos de mães que ingerem álcool durante a gestação podem apresentar SAF, o que pode incluir hiperatividade, *deficit* de atenção, alterações do sistema visual, comportamento autista, *deficit* de aprendizado e memória e, nos casos mais graves, retardo psicomotore malformações congênitas.

- A intoxicação alcoólica aguda pode variar de acordo com os níveis de álcool ingeridos. Em altos níveis, essa intoxicação pode levar ao coma e até à morte. O tratamento do alcoolismo crônico envolverá terapia cognitivo-comportamental e grupos de apoio, como os Alcoólicos Anônimos, e também abordagens farmacológicas. Os fármacos mais utilizados são a naltrexona, o acamprosato e o dissulfiram.
- O uso de inalantes de forma recreativa e abusiva se iniciou há uns 60 anos. Atualmente, ocorre, nos países subdesenvolvidos, por crianças e adolescentes marginalizados que fazem uso dessas substâncias, sobretudo pela facilidade de obtenção. A principal via de administração dessas drogas é, claramente, a via inalatória.
- Os efeitos dos inalantes são muito breves, por isso o usuário repete a aplicação inúmeras vezes. Ele sente euforia, excitação, exaltação, alterações auditivas, como zumbidos, e visuais, como turvação da visão.
- O uso continuado dessas drogas pode provocar mais danos ao cérebro e a outros órgãos do que drogas como cocaína, maconha e álcool. Há um grande risco de morte súbita por parada cardíaca; efeitos crônicos sobre coração, pulmões, rins e fígado também podem ocorrer.
- As intoxicações graves devem ser tratadas como emergências médicas, com tratamento de suporte imediato. Podem ocorrer depressão respiratória, coma, arritmias cardíacas e convulsões.

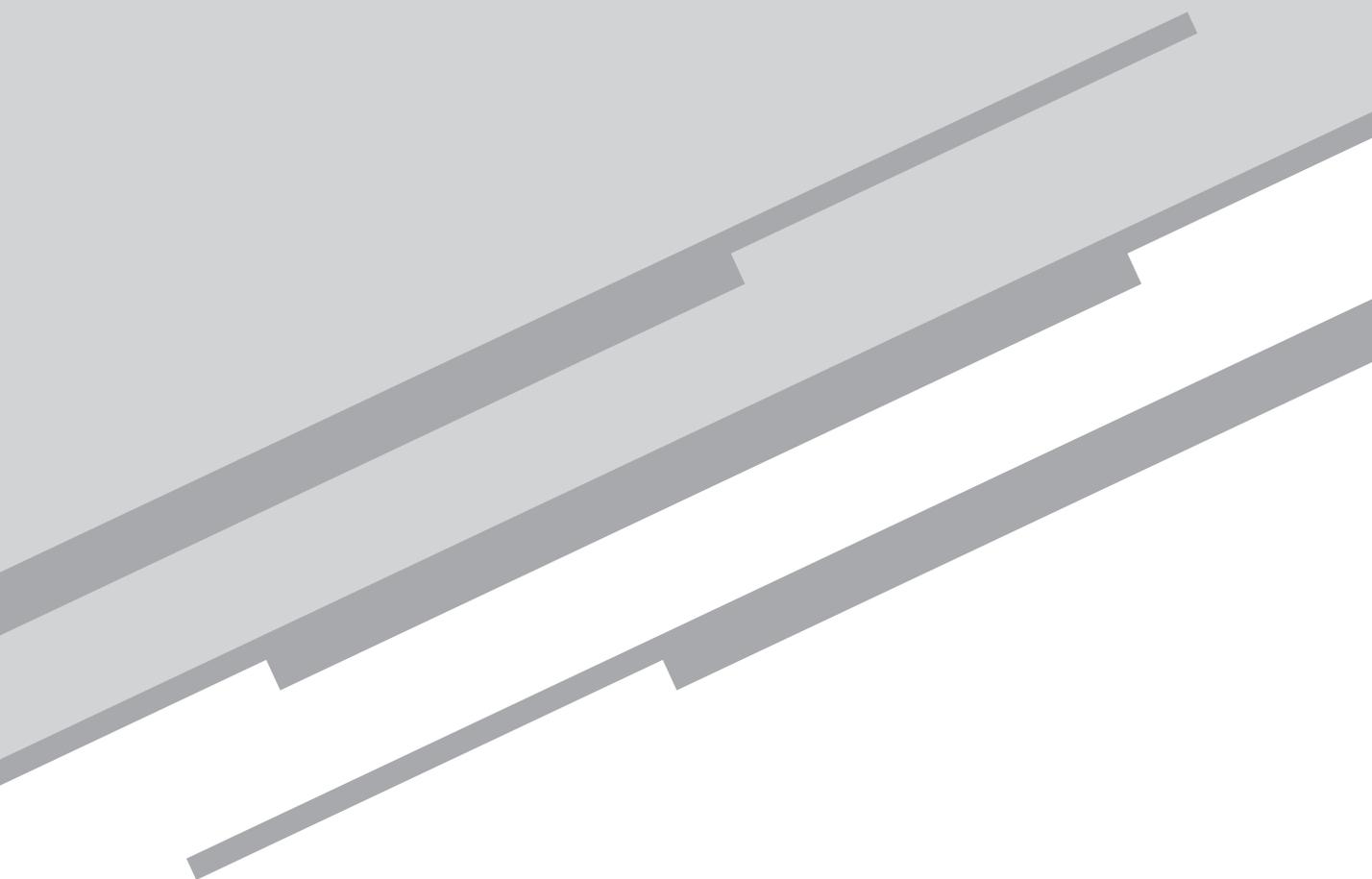
## **Leituras recomendadas**

<http://www.cebrid.epm.br/index.php>

[http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes12/abuso\\_e\\_dependencia\\_de\\_inalantes.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes12/abuso_e_dependencia_de_inalantes.pdf)

# Aula 10

Alucinógenos: maconha



## **Meta**

Explicar o efeito alucinógeno/psicodepressor da maconha e o motivo de essa droga ter baixo potencial de geração de dependência.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer a origem e os caminhos da maconha da Antiguidade aos dias de hoje;
2. enumerar as vias de administração da maconha;
3. descrever o mecanismo de ação da maconha;
4. descrever os efeitos benéficos e os malefícios do uso da maconha.

## Introdução

A maconha (*Cannabis*) (**Figura 10.1**) é a droga ilícita mais consumida no mundo, sendo a terceira mais usada dentre todas as drogas, ficando atrás, apenas, do álcool e do tabaco. Segundo levantamento realizado pela United Nations Office on Drugs and Crime (Unodoc) em 2006, 3,9% da população mundial entre 15 e 64 anos consumiram maconha pelo menos uma vez na vida. O seu princípio ativo mais relevante é o tetra-hidro-canabinol (THC), porém, outras substâncias podem estar presentes em um cigarro de maconha.



**Figura 10.1:** Folha da maconha.

Fonte: <http://pt.freeimages.com/photo/ir-hemp-leaf-1364000>

## História da maconha

Os primeiros registros do consumo da *Cannabis* datam de cerca de dez mil anos, desde a descoberta da agricultura. Além da utilização por suas propriedades alucinógenas, as fibras da erva eram muito úteis na produção de tecidos e na extração de óleo e sementes para alimentação. O cânhamo, fibra presente no caule da *Cannabis*, era utilizado, pelos gregos, para fazer cordas (**Figura 10.2**) e velas de navios.



S. Schleicher

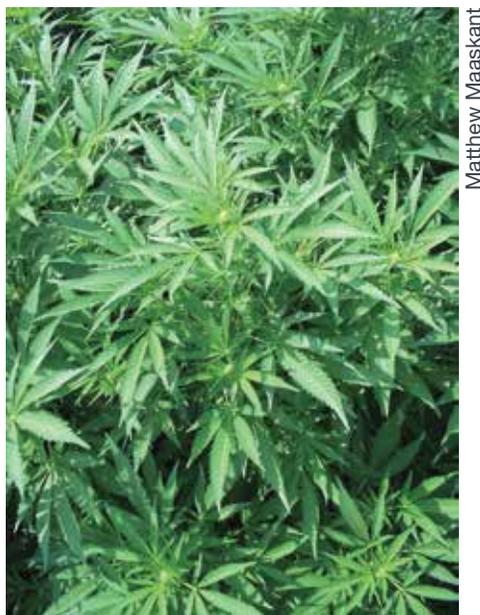
**Figura 10.2:** Na Antiguidade, os gregos usavam velas e cordas de cânhamo em suas embarcações.

Fonte: <http://pt.freeimages.com/photo/hemp-yarn-1471352>

O uso da *Cannabis* por suas propriedades farmacológicas aparece, pela primeira vez, em registros de Pen-Ts'ao Ching e foram utilizados durante o império de Shen Nung, aproximadamente no ano 2737 a.C., na China, para o tratamento de gota, malária, dores reumáticas e cólicas menstruais e intestinais.

Na Índia, segundo a mitologia hindu, a *Cannabis* era o alimento preferido do deus Shiva. No budismo, diz-se que Buda permaneceu por seis dias ingerindo sementes de maconha antes de alcançar a iluminação.

O cultivo da maconha se expandiu da Índia para a Mesopotâmia, depois para o Oriente Médio, a Ásia, a Europa e a África. Na Renascença, a maconha tornou-se um dos principais produtos agrícolas europeus. A planta foi trazida para a América do Sul pelos colonizadores e as primeiras plantações foram feitas no Chile (**Figura 10.3**), por espanhóis.



**Figura 10.3:** Aspecto de uma plantação de maconha.

Fonte: <http://pt.freeimages.com/photo/marijuana-plants-growing-outdo-1461914>

No Brasil, acredita-se que a maconha tenha sido introduzida por escravos que a traziam da África e a utilizavam em seus rituais religiosos. No entanto, segundo a literatura disponível sobre o assunto, no século XVIII, o cultivo e beneficiamento da *Cannabis* foram apoiados pela Coroa portuguesa, que tinha interesse em consolidar domínios no sul do Brasil. O objetivo explicitado para esse apoio era a produção de cordas para navios e, assim, foi criada a Real Feitoria do Linho Cânhamo, em 1782, que funcionava com trabalho escravo. No entanto, o saldo dessa empresa não foi positivo, pois a dificuldade de controlar os escravos – que, na feitoria, constituíram um grupo articulado e coeso – foi crescente, o que levou à expulsão do inspetor português José Thomaz de Lima em 1822 e ao encerramento da experiência.

No século XIX, o médico Alexandre de Mello recomendou o uso terapêutico da planta para tratamento de catarata, bronquite, gonorreia e até impotência. A imprensa e outros médicos brasileiros também difundiram aplicações terapêuticas para a maconha. Do final do século XIX até o início do século XX, anúncios de cigarros de *Cannabis* importados da França eram veiculados nos jornais (**Figura 10.4**).



**Figura 10.4:** Anúncio de cigarros de *Cannabis* franceses.

Fonte: <http://drauzioarella.com.br/wp-content/uploads/2011/09/maconha-2.jpg>

Apesar da importância dada à maconha, tanto para a economia quanto para medicina, na primeira metade do século XX, sua utilização começou a ser vista de forma negativa e estigmatizada. Um trabalho apresentado em 1915, em um congresso científico internacional, por um médico brasileiro, o doutor José Rodrigues Dória, afirmava que o ato de fumar maconha era um vício pernicioso e degenerativo, que representava a vingança dos negros para com seus irmãos brancos. Nesse trabalho, Dória contestou os efeitos positivos e negou as aplicações industriais da *Cannabis*, além de ter ressaltado que o consumo da erva se concentrava entre negros, índios e mestiços de camadas sociais baixas, que a utilizavam buscando alucinações, excitação, sorte, bem estar e felicidade. Segundo o médico, em caso de abuso, esses efeitos se reverteriam para a depressão das funções nervosas, cujos principais efeitos seriam: degeneração, delírios, loucura, agressividade e violência, de forma que tal vício teria graves consequências criminosas. A partir daí e baseado em argumentos mais ligados ao preconceito do que à análise científica, o uso da *Cannabis* foi se tornando cada vez mais estigmatizado.

A partir dos anos 1930, o processo de legalização das transações com drogas criou órgãos, como a Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes (CNFE), em 1936, os quais começaram a apontar a repressão como meio para a erradicação do vício, concentrando seus esforços no combate à maconha, mas não às outras drogas. Diversas missões do CNFE reprimiram o uso e a comercialização da maconha e Roberval Farias, seu presidente, afirmava que ela era consumida por indivíduos de classe baixa, desamparados de assistência social e menores abandonados; dizia ainda que os plantadores desconheciam as leis e os usuários, os riscos à saúde.

Com o fim da Lei Seca, nos EUA, em 1933, um grande número de funcionários que fiscalizavam a venda ilegal de bebidas alcoólicas ficou disponível e, dessa forma, o governo americano começou a empregar esses profissionais no controle da comercialização e prescrição médica da maconha. Em 1961, a ONU engajou-se na Convenção Única de Narcóticos e criou a DEA (Drug Enforcement Administration).

Em 1973, o então presidente americano Richard Nixon iniciou o que foi chamado de *guerra às drogas*. Nessa época, os militares brasileiros começaram a difundir a ideia de que o que era bom para os EUA era, também, bom para o Brasil, de forma que a perseguição e a repressão ao uso da maconha se tornaram ferrenhas, com o fortalecimento das agências da lei e ordem, notadamente as forças armadas e policiais.

## Atividade 1

### Atende ao objetivo 1

Por que, apesar de todos os benefícios terapêuticos e de sua utilização na indústria têxtil, a *Cannabis* passou a ser encarada como algo prejudicial?

---



---



---



---

### Resposta comentada

A partir do início do século XX, alguns trabalhos começaram a enfatizar que a maconha seria uma droga prejudicial, baseando-se, princi-

palmente, em argumentos preconceituosos, que viam a sua utilização como uma espécie de fuga da realidade por indivíduos de camadas sociais menos favorecidas.

---

---

Por conta dos limites impostos pela ditadura militar, que se iniciou em 1964, alguns usuários trataram o consumo da maconha como emblema da luta pelo respeito às liberdades individuais e coletivas.

No meio artístico a maconha sempre esteve presente, mas as referências aumentaram a partir dos anos 1970. Em 1976, por exemplo, Gilberto Gil foi preso e internado em hospital psiquiátrico por porte e uso de maconha. Outros artistas passaram a compor músicas favoráveis a ela e, mesmo sob censura, essas canções tornaram-se populares e serviram como metáforas da repressão exercida pela ditadura.

Com o fim da do período ditatorial, vários artistas levaram problemas ligados à maconha aos palcos de diversas partes do país. O dramaturgo Zé Celso, por exemplo, defendia os benefícios e o grande potencial econômico trazidos pela maconha.

Os anos 1980 foram marcados pelo reconhecimento de uma diversidade de usos e discursos sobre a maconha e, na década de 90, o governo federal começou a discutir alternativas legais sobre a descriminalização do seu uso. Em 1996, o advogado Rogério Rocco publicou o primeiro livro no Brasil a defender demandas populares por mudanças nas questões sobre proibição das transações com drogas. Essas demandas de legalização partem de três pressupostos básicos: 1) as experiências de proibição das drogas foram incapazes de extinguir as substâncias entorpecentes; 2) mesmo que seja possível extinguir alguma droga, a humanidade tem recursos para inventar cada vez mais substâncias psicoativas e 3) os efeitos da proibição são mais perigosos que a difusão de informações e a regulação da produção e consumo de uma droga como a maconha.

Dessa forma, com uma nova visão, que já vem sendo defendida desde 1968 – a de que fumar maconha não induz ao crime –, iniciou-se uma inversão das prioridades repressivas, fazendo com que o estado alterasse, em 2006, a Lei de drogas, passando a adotar a Lei nº 11.343/06, que descriminaliza o uso e reforça as penalidades para o tráfico, ou seja, o tráfico passa a ser o alvo prioritário da repressão.

Criada em Nova York, em 1998, a Marcha Mundial da Maconha (MMM), ao buscar mudanças legislativas, difundiu-se em diversas partes do mundo. No Brasil, o Supremo Tribunal Federal (STF) declarou, em 2011, a legalidade de manifestações como a MMM, cujo foco é a reunião pacífica para difundir opinião sobre o assunto.

Por motivos econômicos, recreativos, políticos, terapêuticos ou ritualistas, a maconha nunca deixou de ser plantada, comercializada e consumida. A redemocratização do Brasil, a partir dos anos 1980, ampliou a discussão sobre as transações com drogas. Diversos grupos de interesse, incluindo médicos, religiosos, cultivadores e comerciantes, todos com representantes a favor e contra a descriminalização, hoje em dia, têm a possibilidade de debater sobre o assunto. Veja o exemplo de um grupo de antiproibicionistas, que utilizou uma faixa em uma MMM, em Recife, que dizia: “O abuso de drogas é ruim, mas a guerra às drogas é pior”.

## Vias de administração

*Via pulmonar/inalatória:* ocorre por meio da aspiração da fumaça e é a via mais utilizada. O THC é rapidamente absorvido dos pulmões para a circulação sistêmica, com o pico de concentração sendo atingido 10 minutos após o cigarro ter sido tragado. Por ser muito lipossolúvel, o THC é rapidamente distribuído para o cérebro e outros tecidos. O metabolismo começa de maneira imediata no pulmão, mas a maior parte é levada ao fígado, onde pode ser convertido em um metabólito ainda mais potente e que penetra mais rapidamente no cérebro. O THC pode se acumular no tecido adiposo, sendo liberado de forma lenta para a corrente sanguínea. Sua meia-vida pode variar entre 19 a 27 horas em usuários mais frequentes e entre 50 a 57 horas nos inexperientes.

No uso terapêutico da maconha, é sugerido que, em vez de fumar, esta seja vaporizada, pois isso evitaria os efeitos associados à combustão, inclusive os cancerígenos. O vaporizador mantém a mesma farmacocinética do THC no plasma, com significativa redução do monóxido de carbono (CO) inalado.

*Via oral:* é pouco comum, mas pode ocorrer quando a maconha é adicionada a bolos ou biscoitos, ou quando ingerida sob forma de infusões, como chás, casos em que a absorção será mais lenta. Existem também medicamentos à base de THC que são administrados sob forma de *sprays* hidroalcoólicos, podendo ser absorvidos pela mucosa oral, o que reduz muito o metabolismo de primeira passagem.

---

---

---

## **Atividade 2**

---

---

---

### *Atende ao objetivo 2*

Em relação às vias de administração da maconha, responda:

1. Quais as vias mais utilizadas? Em qual delas a absorção da droga é mais facilitada?
2. Qual a vantagem da vaporização sobre a combustão na administração pulmonar/inalatória?
3. Por que o uso de *sprays* orais é melhor do que a ingestão oral?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### ***Resposta comentada***

1. As vias mais utilizadas são a pulmonar/inalatória e a oral. A absorção pela via pulmonar/inalatória é maior, pois, além de o pulmão apresentar uma grande superfície de absorção, esta se dá de forma muito mais rápida.
2. Na vaporização evitam-se os produtos da combustão da maconha, dentre eles o monóxido de carbono, que podem provocar doenças respiratórias, incluindo o câncer de pulmão.
3. O uso de *sprays* hidroalcoólicos é vantajoso pois a absorção se dá pela mucosa oral, o que reduz bastante o metabolismo de primeira passagem.

---

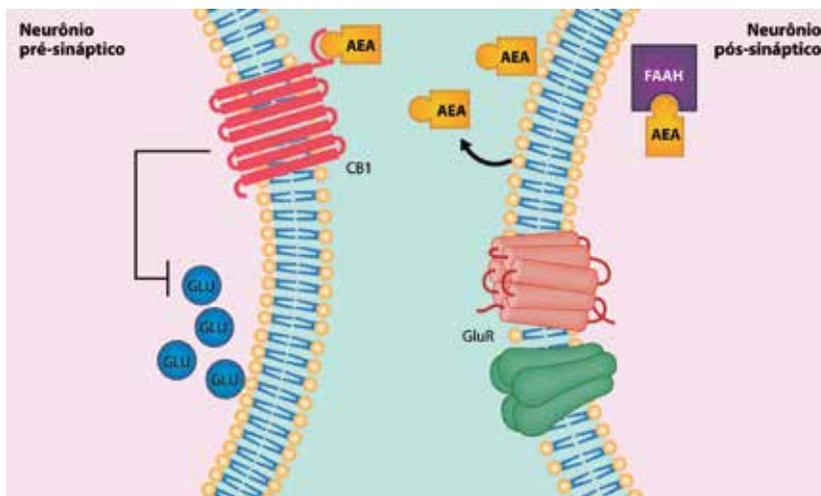
---

---

## Mecanismos de ação

O sistema nervoso central possui neurotransmissores (canabinoides endógenos), cujas moléculas são semelhantes à molécula de THC. Todos eles derivam do ácido aracônico. Até o momento, três canabinoides foram identificados: a anandamida (N-aracdonil-etanolamina), o 2-aracdonilglicerol e o 2-aracdonilgliceril éter. Há dois tipos de receptores canabinoides conhecidos: o CB1, que são receptores acoplados à proteína G (**Figura 10.5**), presentes em todo o cérebro, e o CB2, localizado em tecidos periféricos, especialmente no sistema imunológico.

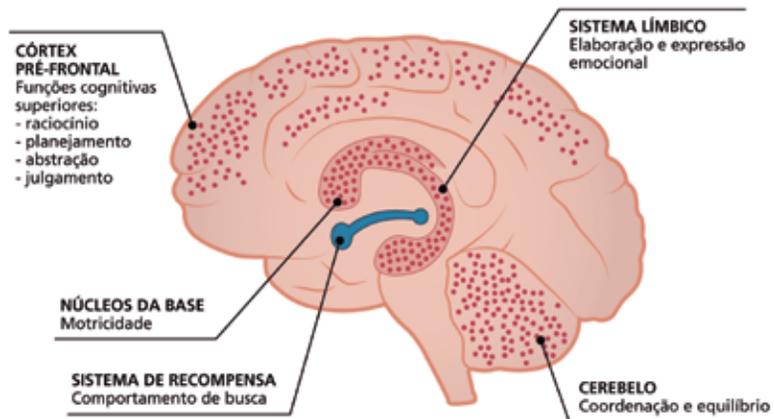
Os receptores CB1 estão na membrana do neurônio pré-sináptico e sua ativação provoca a inibição da liberação de neurotransmissores, como glutamato e Gaba.



**Figura 10.5:** Sistema endocanabinoide. CB1) receptor; AEA) anandamida; FAAH) hidrolase das amidas de ácidos graxos; GluR) receptores de glutamato. (BATISTA; NUNES; MOREIRA, 2014).

A ação do THC no sistema nervoso central ocorre pela ligação que estabelece com os receptores canabinoides (CB1) presentes no cerebelo, hipocampo e córtex. (**Figura 10.6**). Os efeitos psíquicos são muito variáveis, dependendo de expectativas individuais, estado de espírito etc. e os efeitos funcionais periféricos, inclusive cardiovasculares ou respiratórios, não chegam a ameaçar a vida, mesmo em exposição a doses elevadas.

## LOCALIZAÇÃO DOS RECEPTORES CANABINOIDES



**Figura 10.6:** Distribuição dos receptores do tipo CB1 no cérebro.

Fonte: Programa Álcool e Drogas (PAD) do Hospital Israelita Albert Einstein

### Efeito orexígeno

Aquele que estimula o apetite.

A função fisiológica dos endocanabinóides no sistema nervoso central (SNC) inclui: regulação da temperatura corporal e do apetite (**efeito orexígeno**), redução do limiar de dor (efeito analgésico) e modulação de processos cognitivos.

## Efeitos da maconha

O uso de maconha proporciona efeitos prazerosos, tais como: sensação de relaxamento, os sentidos ficam mais aguçados, qualquer coisa torna-se divertida, euforia e aumento de prazer sexual.

Um dos primeiros efeitos físicos observados é a vasodilatação na córnea. Isso é coloquialmente bem colocado na música de Raul Seixas, que adverte: “Quem não tem colírio usa óculos escuros”. No SNC, a ação dos canabinóides provoca aumento do apetite, boca seca, vertigens, e náusea. Não se observa depressão respiratória.

Os efeitos comportamentais levam ao comprometimento psicomotor, de forma que não é recomendado dirigir ou manipular máquinas por até, aproximadamente, 10 horas após sua utilização. O usuário pode ser tornar loquaz, porém sua fala fica pastosa e arrastada, há comprometimento da memória anterógrada e ainda ocorrem alterações na percepção sensorial, podendo acontecer alucinações visuais e auditivas, além de confusão na percepção de tempo e espaço.

A distribuição dos receptores CB1 acaba por ser um pouco preditiva sobre os efeitos psíquicos da droga em questão. O hipocampo é uma estrutura cerebral relacionada à memória e ao aprendizado; logo, o THC, ao agir em receptores dessa região, provoca alterações na memória. O cerebelo e os núcleos da base estão relacionados, entre outras funções, à coordenação motora e ao equilíbrio e, portanto, a ação dos canabinoides nessa área provoca comprometimento motor, tonturas e perda de equilíbrio. Nas regiões corticais, envolvidas com a percepção sensorial, a maconha provoca alucinações e exacerbação dos sentidos. A droga possui leve ação na via mesolímbica de recompensa, o que estimula a sua utilização; além disso, a ação sobre essa região também excita as vias hipotalâmicas, causando aumento do apetite, o que é conhecido pelos usuários como **larica**.

O quadro abaixo resume alguns dos efeitos agudos oriundos da utilização de maconha:

**Quadro 10.1:** Os efeitos agudos da maconha

Tipos de efeito	
Euforizante	Percepção sensorial aumentada (alucinações) Loquacidade Sensação de relaxamento Risos Percepção de tempo alterada
Físico	Broncodilatação Alterações das acuidades auditiva e visual Hiperfagia Midríase (dilatação da pupila), boca seca, taquicardia, hipotermia, tontura, retardo psicomotor e incoordenação motora
Psíquico	Alucinações e ilusões Perda de memória anterógrada Despersonalização, desrealização Ansiedade/depressão, sonolência, letargia

### Larica

Palavra de uso antigo na língua portuguesa e familiarmente designa a fome. Encontra-se registrada com essa acepção no dicionário de Cândido de Figueiredo e em verbete original de Caldas Aulete. Atualmente, a expressão também é usada para designar a fome aguda que atinge quem se encontra sob o efeito da maconha ou do álcool.

(LARICA, 2015).

---

---

### **Atividade 3**

---

---

*Atende aos objetivos 3 e 4*

Correlacione as colunas, estabelecendo ligação entre a localização da ação da maconha os efeitos causados.

- a) Cerebelo
  - b) Hipotálamo
  - c) Hipocampo
  - d) Córtex
  - e) Vias de recompensa
- ( ) Comprometimento da memória, principalmente a memória anterógrada.
- ( ) Comprometimento motor, tonturas, perda de coordenação motora.
- ( ) Aumento do apetite, larica.
- ( ) Leve desejo de repetir o uso da droga.
- ( ) Exacerbação da percepção sensorial, alucinações.

#### **Resposta comentada**

A ordem correta é: c, a, b, e, d.

Vale lembrar que os efeitos gerados estão de acordo com as regiões cerebrais onde se encontram os receptores e suas respectivas funções.

---

---

#### **Efeitos crônicos**

A maconha fumada provoca efeitos semelhantes aos do tabaco no sistema respiratório, justamente porque alguns elementos são comuns a ambos, como o alcatrão e o monóxido de carbono decorrente da combustão do fumo. A fumaça, portanto, pode provocar irritação das vias respiratórias, tosse, bronquite, sinusite e enfisema pulmonar, que pode,

este último, ocorrer com o consumo muito frequente. A fumaça da maconha também contém substâncias carcinogênicas, podendo causar câncer se o uso for pesado.

O uso crônico de maconha, às vezes, associa-se ao ganho de peso, provavelmente em decorrência do aumento do apetite e da redução da atividade física. Alguns estudos sugeriram que o uso intenso e prolongado da maconha por homens pode reduzir os níveis de testosterona, o tamanho dos testículos e a contagem de espermatozoides.

Os efeitos sobre o SNC e o comportamento podem acarretar prejuízos de memória e atenção, bem como outros danos cognitivos relacionados à organização de informações complexas e piora da atenção seletiva. O indivíduo pode ser tornar apático, sem interesse por atividades rotineiras e apresentar baixo desempenho escolar ou laboral.

Diversos estudos tentaram associar o uso da maconha a uma maior incidência de esquizofrenia; no entanto, todos eles foram inconclusivos. O que parece haver, sim, com a utilização da droga, é risco de piora de quadros psiquiátricos em pessoas acometidas de depressão, ansiedade e esquizofrenia.

O principal problema está associado à utilização da maconha na adolescência. Esse período é considerado como crítico no desenvolvimento e amadurecimento do SNC e estudos sugerem que a exposição à maconha, nessa fase, pode aumentar o risco de dependência às drogas. Vale lembrar que essa questão é polêmica, visto que vários outros fatores podem estar envolvidos na dependência dos adolescentes, como predisposição genética, disponibilidade da droga, influências sociais – como a pressão exercida pelos próprios companheiros –, comportamento de risco e busca pelo novo, condutas típicas na idade.

Estudos mostram, ainda, que o uso de maconha na adolescência pode provocar *deficits* cognitivos relacionados a dificuldades na aprendizagem e repetência escolar. Também foram encontradas alterações neuropsicológicas, especificamente no que diz respeito à atenção, à memória de curto prazo e às funções executivas e psicomotoras.



## **CatNip: a maconha do gato**

*CatNip* é uma planta considerada medicinal e aromática, que no Brasil é conhecida como a *erva do gato*. Ela possui um ingrediente ativo chamado neptalactona, que atrai a maioria dos felinos.

Segundo os estudiosos e veterinários, o cheiro dessa erva estimula o instinto predador do animal (pois relembra os tempos ancestrais de caça e da floresta) e afeta quase todos os felinos, inclusive leões, pumas e onças. Portanto, todo brinquedo que contenha *CatNip* é uma diversão e tanto para os felinos, que podem ficar entretidos por mais de uma hora, rolando e brincando de caçar o brinquedo. Após isso, os bichanos dormem um sono profundo.

A erva *CatNip* é considerada uma droga terapêutica para a recreação e controle de *stress* de felinos, sem efeitos tóxicos e nenhuma dependência física ou química: esses animais são, simplesmente, atraídos por ela (BERNARDES, 2016).

## **Dependência e tolerância à maconha**

O uso contínuo da maconha pode levar ao fenômeno de tolerância que, no entanto, no caso específico dessa droga, demora muito para acontecer. Estudos utilizando tomografias demonstraram redução na densidade de receptores CB1 no córtex cerebral de usuários crônicos.

Análises mais recentes têm sugerido a existência de uma dependência em relação à maconha baseando-se nos mesmos critérios adotados pelo DSM-IV – que é uma classificação que categoriza os transtornos mentais com base em critérios previamente estabelecidos – para definir a dependência a outras substâncias, tais como álcool, cocaína ou heroína. No entanto, é difícil mensurar as concentrações de THC que chegam à corrente sanguínea, de forma que não há doses formais definidas desse princípio ativo que produzam a dependência. Acredita-se que o risco à dependência seja maior quanto maior for a extensão do consumo. No

entanto, alguns usuários diários não se tornam dependentes, apesar de não apresentarem desejo de abandonar o uso.

A maioria dos usuários não se torna dependente, enquanto a minoria desenvolve uma síndrome de uso compulsivo semelhante à dependência de outras drogas. Essa síndrome envolve: fissura, irritabilidade, nervosismo, inquietação, depressão, insônia, redução do apetite e cefaleia. Pesquisas mostram que apenas algo entre 6% e 12% dos usuários usa a maconha compulsivamente. A dependência física da maconha não foi demonstrada de modo conclusivo. Como no uso do álcool, ela pode ser usada de modo intermitente por muitas pessoas sem lhes causar uma disfunção social ou psicológica aparente ou mesmo vício.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Atividade 4**

#### *Atende o objetivo 4*

A maconha não é uma droga fortemente geradora de dependência, apesar de haver alguns casos documentados e uma grande controvérsia quanto a esses dados. Contudo, há um ponto negativo que gera, realmente, preocupação na utilização da droga por adolescentes, por quê?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

#### **Resposta comentada**

O uso contínuo da maconha pode levar ao fenômeno de tolerância. No entanto, a tolerância, no caso da maconha, demora muito para acontecer. A maioria dos usuários não se torna dependente e uma minoria desenvolve a síndrome de uso compulsivo, semelhante à dependência de outras drogas. Pesquisas mostram que apenas algo entre 6% e 12% dos usuários desenvolve um uso compulsivo da maconha. A dependência fí-

sica da maconha não foi demonstrada de modo conclusivo. O principal problema está associado à utilização da maconha na adolescência. Esse período é considerado crítico no desenvolvimento e no amadurecimento do SNC, e estudos sugerem que a exposição à maconha nessa fase pode aumentar o risco de dependência às drogas em geral. Outras análises mostram que o uso de maconha nesse período pode provocar déficit cognitivos relacionados a dificuldades na aprendizagem e à repetência escolar. Além disso, foram encontradas alterações neuropsicológicas, especificamente no que diz respeito à atenção, à memória de curto prazo e às funções executiva e psicomotora.

---

---

## Fármacos canabinoides

Os fármacos canabinoides são divididos em dois tipos, de acordo com sua origem: fitocannabinoides, de origem vegetal, e sintéticos, produzidos em laboratório (**Figura 10.7**).

Dentre os sintéticos, um dos primeiros fármacos utilizados era, na realidade, um antagonista dos receptores CB1, chamado rimonabanto (Acomplia®). Essa droga foi desenvolvida pela indústria farmacêutica Sanofi-Synthelabo para terapia de emagrecimento e sua eficácia terapêutica era muito boa. No entanto, o bloqueio dos referidos receptores provocou desregulação emocional com efeitos graves, como depressão e tentativas de suicídio.

O dronabinol (Marinol®) e uma variante estrutural nabilona (Cesamet®) são versões sintéticas do THC que funcionam como agonistas dos receptores CB1. Essas drogas são indicadas no alívio de náuseas provocadas pela quimioterapia no tratamento de câncer e para aumentar o apetite em pacientes com anorexia. Sua comercialização é permitida nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA) sob prescrição médica.

Estudos mostram que, no entanto, a nabilona produz mais efeitos indesejados do que a maconha fumada. Na Holanda, foi desenvolvida uma linhagem padronizada de *Cannabis*, Bedrocan®), que é comercializada em farmácias autorizadas; ela é indicada no tratamento de vômitos provocados por quimioterapia, contra a anorexia e dores neuropáticas associadas ao HIV/Aids.

A *Cannabis* integral tem mais qualidade terapêutica do que as preparações sintéticas, visto que ela apresenta, além do THC, outro componente, o canabidiol (CBD). Esse composto balanceia os efeitos adversos do THC como, por exemplo, aqueles que atingem a memória. O Sativex® é um medicamento à base de *Cannabis* que contém concentrações controladas de THC e CBD. Ele é constituído por um extrato hidroalcoólico que pode ser usado como *spray* oral, sendo absorvido pela mucosa bucal. Esta modalidade permite maior controle individual de administração e os pacientes podem usá-la por cerca de 8 a 12 vezes por dia, gerando concentrações diárias de 20-30 mg de THC e CBD. Essa preparação foi considerada relevante no tratamento de dores neuropáticas decorrentes da esclerose múltipla.

Extratos padronizados contendo altas concentrações de CBD também são indicados para o tratamento de epilepsia grave em crianças. No Brasil, no ano passado, uma paciente infantil com essa doença obteve autorização para importação de CBD.

Até o momento, dez países já autorizaram a utilização de medicamentos à base de *Cannabis* para algumas patologias. Nos EUA, 21 estados já aprovaram tal uso e dois deles, Colorado e Washington, regulamentaram, inclusive, o uso recreativo. Em 2014, o Uruguai também criou leis que ditam que o Estado faz a regulação da produção e comercialização da *Cannabis*, inclusive para uso recreativo; no entanto, apenas residentes no país podem fazer uso da droga.

Além dos fármacos já mencionados, há diversos outros que ainda estão sob investigação clínica.

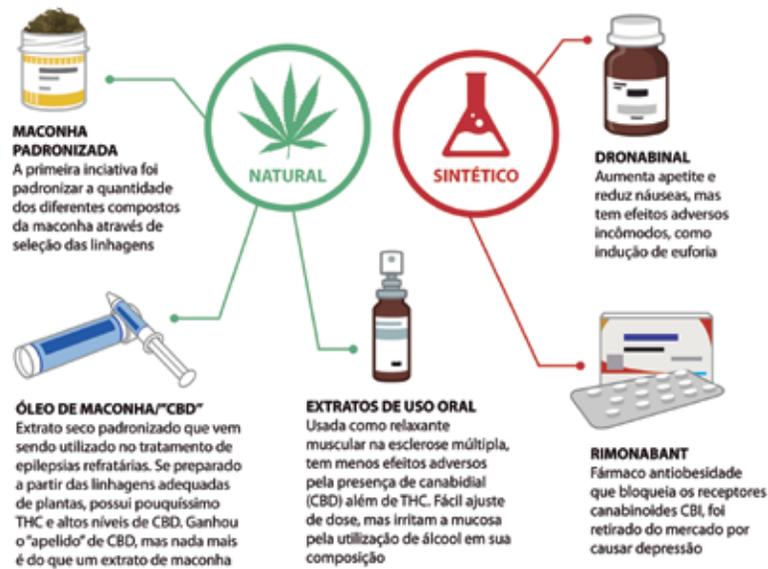


Figura 10.7: Medicamentos canabinoides naturais e sintéticos (PAMPLONA, 2014).

## Intoxicação e tratamento

Todos os sintomas da intoxicação aguda e crônica pelo uso da maconha já foram descritos acima. Além disso, a intoxicação por essa droga pode levar o usuário a comportamentos agressivos, muitas vezes derivado do comprometimento da percepção da realidade associado à ansiedade e à ideação paranoide.

O tratamento é o mesmo indicado para tratar pessoas com agitação por conta do uso de drogas como cocaína ou álcool, ou seja, benzodiazepínicos, antipsicóticos ou a associação de ambas as medicações, que podem ser administradas por via intramuscular ou intravenosa, caso o paciente não aceite a via oral.

## Conclusão

A *Cannabis* é cultivada e utilizada pela humanidade desde a descoberta da agricultura. A maconha é a droga ilícita mais usada no mundo, sendo a terceira mais consumida entre todas as drogas, ficando atrás, apenas, do álcool e do tabaco. Sua utilização vai desde as propriedades psicoativas até o uso medicinal, dos quais já se tinha conhecimento na

Antiguidade. Apesar da importância dada à maconha, tanto para a economia quanto para Medicina, na primeira metade do século XX, sua utilização começou a ser vista de forma negativa e estigmatizada.

A ação da maconha sobre o SNC se dá através da ligação a receptores próprios e essa informação levou à descoberta da existência dos chamados endocanabinoides. A maconha provoca efeitos depressores do sistema nervoso, promovendo relaxamento e sensação prazerosa. Além disso, é uma droga alucinógena que gera aumento da percepção sensorial, principalmente a visual e a auditiva.

Existem poucos relatos de dependência à maconha, mesmo porque é uma droga que não provoca ativação muito grande das vias de recompensa. Acredita-se que essa dependência seja muito mais relativa à pessoa que a utiliza, no que diz respeito à predisposição, ao ambiente e à influência de terceiros, por exemplo, do que à droga propriamente dita.

Alguns dos princípios ativos da maconha vêm sendo utilizados terapêuticamente por suas propriedades analgésicas, antieméticas (que aliviam enjoos, náuseas e vômitos) e orixígenas. A intoxicação grave não é documentada e o tratamento para intoxicação aguda envolve observação do indivíduo e uso de benzodiazepínicos, caso o usuário intoxicado esteja agitado.

A discussão sobre a liberação desta droga, tanto para uso medicinal como recreativo, vem tomando grande espaço na sociedade. Alguns países já o fizeram e as experiências ainda vêm sendo avaliadas com efeitos positivos e negativos.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Atividade final

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

A partir dos benefícios e malefícios da *Cannabis*, apontados nesta aula, e baseando-se no que já vimos, durante o curso, sobre a utilização de outras drogas, tanto terapêutica como recreativamente, reflita sobre a liberação da utilização da maconha e seus derivados para tratamentos médicos.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Resumo

- A maconha (*Cannabis*) é a droga ilícita mais consumida no mundo. O seu princípio ativo mais importante é o tetra-hidro-canabinol (THC), porém, outras substâncias podem estar presentes em um cigarro de maconha.
- Os primeiros registros do consumo da *Cannabis* datam de cerca de dez mil anos, desde a descoberta da agricultura. Além da por suas propriedades alucinógenas, as fibras da *Cannabis* eram muito úteis na produção de tecidos e na extração de óleo e sementes para alimentação. O cânhamo, fibra presente no caule da planta da *Cannabis*, era utilizado para fazer cordas e velas de navios.
- O uso da *Cannabis* por suas propriedades farmacológicas aparece, pela primeira vez, em registros de Pen-Ts'ao Ching. A droga foi utilizada com esse fim durante o império de Shen Nung, aproximadamente em 2737 a.C.
- A maconha foi trazida para a América do Sul pelos colonizadores e as primeiras plantações foram feitas no Chile, por espanhóis. No Brasil acredita-se que a droga tenha sido introduzida por escravos que a traziam da África e a utilizavam em seus rituais religiosos.
- No século XIX, o médico Alexandre de Mello recomendou o uso terapêutico da planta para tratamento de catarata, bronquite, gonorreia e até impotência.
- Apesar da importância dada à maconha, tanto para a economia quanto para a Medicina, na primeira metade do século XX, sua utilização começou a ser vista de forma negativa e estigmatizada. A partir dos anos 1930, o processo de legalização das transações com drogas criou órgãos, como a Comissão Nacional de Fiscalização de entorpecentes (CNFE), em 1936, os quais começaram a apontar a repressão como meio para erradicação do vício, concentrando seus esforços no combate à maconha e não a outras drogas.
- Os anos 1980 foram marcados pelo reconhecimento da diversidade de usos e discursos sobre a maconha. Nos anos 1990, o governo federal começou a discutir alternativas legais sobre a descriminalização do uso da droga. Criada em Nova York, em 1998, a Marcha Mundial da Maconha (MMM), buscando mudanças legislativas, difundiu-se em diversas partes do mundo. No Brasil, o Supremo Tribunal Fede-

ral declarou, em 2011, a legalidade de manifestações como a MMM, cujo foco é a reunião pacífica para difundir opinião sobre o assunto.

- A principal via de administração da maconha é a inalatória/pulmonar, que ocorre por meio da aspiração da fumaça. O THC é rapidamente absorvido dos pulmões para a circulação sistêmica, com o pico de concentração sendo atingido 10 minutos após a fumaça ter sido tragada. A via oral também pode ser utilizada quando a maconha é adicionada a bolos ou biscoitos, ou ainda quando ingerida sob forma de infusões, como chás. Nesses casos, a absorção será mais lenta.
- O sistema nervoso central possui neurotransmissores (canabinoides endógenos) cujas moléculas são semelhantes à molécula de THC. Todos eles derivam do ácido aracdônico. Há dois tipos de receptores canabinoides conhecidos: o CB1, que é um receptor presente em todo o cérebro, do tipo acoplado à proteína G, e o CB2, localizado em tecidos periféricos.
- A ação do THC no sistema nervoso central se dá pela ligação aos receptores canabinoides (CB1) presentes no cerebelo, hipocampo e córtex.
- A função fisiológica dos endocanabinoides no SNC inclui: regulação da temperatura corporal e do apetite, redução do limiar de dor e modulação de processos cognitivos.
- O uso de maconha proporciona efeitos prazerosos, tais como: sensação de relaxamento, sentidos mais aguçados, euforia e aumento de prazer sexual.
- A maconha pode provocar irritação das vias respiratórias, tosse, bronquite, sinusite e enfisema pulmonar. Os efeitos sobre o SNC e o comportamento podem acarretar prejuízos da memória e atenção, principalmente em adolescentes.
- O uso contínuo da maconha pode levar ao fenômeno de tolerância. No entanto, no caso desta droga, a tolerância demora muito para acontecer. Estudos recentes têm sugerido a existência de uma dependência em relação à maconha, baseando-se nos mesmos critérios adotados pelo DSM-IV para definir a dependência a outras substâncias tais como álcool, cocaína ou heroína.
- Pesquisas mostram que apenas algo entre 6% e 12% dos usuários desenvolve um uso compulsivo da maconha. A dependência física

da droga não foi demonstrada de modo conclusivo. Como no uso do álcool, a maconha pode ser usada de modo intermitente por muitas pessoas, sem lhes causar uma disfunção social ou psicológica aparente ou dependência.

- Os fármacos canabinoides são divididos em dois tipos, de acordo com sua origem: os fitocannabinoides, de origem vegetal, e os sintéticos, produzidos em laboratório. Estas drogas são indicadas no alívio de náuseas provocadas pela quimioterapia, no tratamento de câncer, e para aumentar o apetite em pacientes com anorexia, dores neuropáticas associadas ao HIV/AIDS ou esclerose múltipla e epilepsia grave em crianças.
- Até o momento, dez países já autorizaram a utilização de medicamentos à base de *Cannabis* para algumas patologias.

## Leituras recomendadas

Nos *links* abaixo, você poderá encontrar material que enriquecerá o conteúdo visto nesta aula. Acesse:

[http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes12/abuso\\_e\\_dependencia\\_de\\_inalantes.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes12/abuso_e_dependencia_de_inalantes.pdf). Acesso em: 19 jan. 2016.

[https://www.youtube.com/watch?v=ypPMj\\_gnsEE](https://www.youtube.com/watch?v=ypPMj_gnsEE). Acesso em: 19 jan. 2016.

<http://www.cebrid.epm.br/index.php>. Acesso em: 19 jan. 2016.

# Aula 11

Alucinógenos: LSD, mescalina  
e anticolinérgicos

## **Meta**

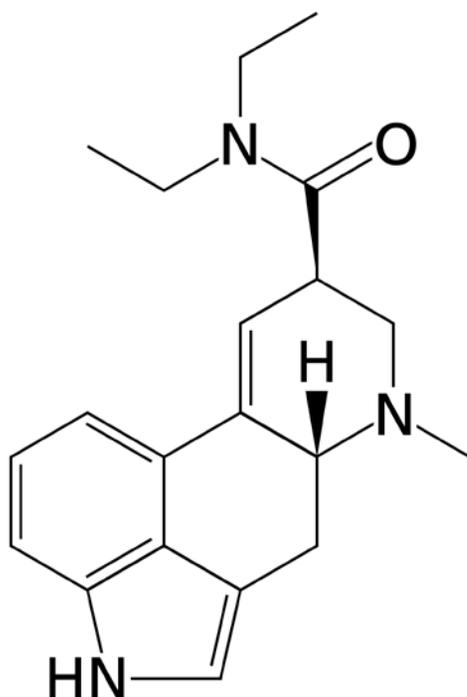
Apresentar as propriedades psicodislépticas das drogas alucinógenas.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer a origem e os caminhos dos alucinógenos;
2. descrever o mecanismo de ação do LSD, mescalina e anticolinérgicos;
3. discutir os efeitos da droga no comportamento do usuário, baseando-se no seu mecanismo de ação;
4. compreender por que essas drogas não são causadoras de dependência;
5. perceber por que elas são consideradas ilícitas.

## LSD (Dietilamina do ácido lisérgico)



**Figura 11.1:** Estrutura química do LSD.

O LSD foi descoberto em 1938 por Albert Hofmann, nos laboratórios Sandoz, quando se tentava buscar derivados da ergolina que reduzissem o sangramento pós-parto. Hoffman teve alguns sintomas alucinatorios após uma pequena parte do produto ter caído em suas mãos, isso porque a droga pode ser absorvida pela pele.

Descobriu-se, mais tarde, que uma dose oral tão pequena como 25 microgramas era capaz de produzir alucinações vívidas.

Após testes em animais, a Sandoz deu o LSD para institutos de pesquisas e médicos usarem-no em experimentos psiquiátricos, tanto em pacientes saudáveis quanto nos mentalmente doentes. A pesquisa foi persuasiva o suficiente para convencer a empresa a patentear o LSD e levá-lo ao mercado como Delysid, em 1947. Ele foi vendido em tabletes de 25 microgramas, para ser usado na psicoterapia analítica. Seu uso foi popularizado nos anos 1960. Das clínicas e das universidades, a droga espalhou-se para o mundo, transformando-se, junto com a beatlemania e a revolução sexual, em símbolo de uma época que, para muitos, representava o início da era de Aquário.

Apesar de seu uso ter sido proibido a partir de 1965, o LSD continuou sendo fabricado em laboratórios clandestinos e consumido em grande quantidade. A partir do final da década de 1960, seu consumo começou a declinar; no entanto, nos anos 1990, voltou a subir, sendo utilizado pelos frequentadores de festas com música eletrônica conhecidas como *raves*.

## Vias de administração

Via oral: a principal via de administração do LSD é a oral, podendo ser administrado sob a forma de gotas, sobre ou sob a língua. No entanto, geralmente é comercializado sob forma de pequenas pastilhas de papelão, nas quais foi colocada uma gota da droga. Essa espécie de pastilha também pode ser colocada sobre a língua ou debaixo dela e, conforme se desmancha, a droga vai sendo liberada e ingerida juntamente com a saliva, podendo uma parte dela ser absorvida na mucosa oral.

O efeito se inicia, aproximadamente, de 30 a 60 minutos após a ingestão da droga e pode durar de 8 a 12 horas. Ela sofre metabolismo hepático de primeira passagem e é excretada na urina e nas fezes.

## Mecanismo de ação

O LSD age através de mecanismos que envolvem os receptores de serotonina. Eles podem ser agonistas ou antagonistas em diferentes subtipos de receptores desse neurotransmissor. A droga pode atuar em diversas regiões do sistema nervoso central (SNC), como córtex sensorial e núcleos talâmicos. Ela não exerce efeito sobre as vias dopaminérgicas de recompensa, não sendo, portanto, uma droga geradora de dependência.

## Efeitos do LSD

O LSD pode causar alucinações por conta da alteração na percepção sensorial, principalmente nos sistemas visual e auditivo. Após a ingestão da droga, o pensamento fica confuso e desconexo, o humor fica lábil, variando de quadros eufóricos a tristeza, e ocorrem pensamentos paranoides, como mania de perseguição. Isso pode gerar as chamadas *bad trips* (viagens ruins), o que pode resultar em fins trágicos, como acidentes, suicídios ou homicídios. Nas fases de alucinações mais intensas, podem ocorrer ansiedade, desorientação e pânico. Muitos usuários apresentam

depressão grave com tentativa de suicídio. Já foi descrito o efeito *flash-back*, isto é, semanas ou meses após o uso da droga, os sintomas mentais podem voltar, mesmo que a pessoa não a tenha mais consumido. De acordo com descrições de “viagens” pelo próprio Hoffman, tem-se total noção de que as alucinações são decorrentes dos efeitos da droga.

## Intoxicação e tratamento

Não existem relatos de qualquer tipo de abstinência ao LSD.

Seu uso crônico pode provocar danos cerebrais, alterações cromossômicas, surtos psicóticos e *flashes* das alucinações. Uma intoxicação aguda por superdosagem pode ser observada por sintomas como pele avermelhada e sudorese aumentada, ocorrendo também exoftalmia, ou seja, os olhos ficam esbugalhados. O indivíduo pode ficar ofegante, hipertenso, ter hipertermia e cólicas gastrointestinais. Seu comportamento pode variar, apresentando impulsividade, humor lábil, aumento da sensibilidade, tendência suicida, comportamento imprevisível e confusão mental. A pessoa pode parecer agitada e introspectiva, ansiosa, deprimida ou em pânico.

Deve-se tratar os sintomas da intoxicação pelo controle respiratório e cardiovascular, tomando alguns cuidados especiais com a reação de ansiedade e pânico. Não existe, porém, tratamento específico para esse mal.

### ==== **Atividade 1** =====

*Atende aos objetivos 2, 3 e 5*

O LSD não é uma droga causadora de dependência, tendo sido, inclusive, utilizado na clínica psiquiátrica. Por que ele é classificado como droga ilícita?

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

O LSD é uma droga que atua sobre as vias serotoninérgicas, provocando alterações na percepção sensorial, o que gera alucinações. Essa droga não tem ação sobre a via de recompensa, logo, não causa dependência. O grande risco envolvido na sua utilização, que faz com que ela seja considerada ilícita, é a possibilidade da geração de “viagens” ruins, que podem acabar em fins trágicos, e o grave risco de *flashbacks*, podendo causar surtos de alucinação em situações delicadas.

---

---

### **Mescalina**

A mescalina é um alucinogéno forte, extraído do cacto peiote (*Lophophora Williamsii*). É nativa de uma pequena área da fronteira entre os EUA e o México, nas margens do rio Grande, e é uma das mais curiosas e bem estudadas plantas alucinogênicas.

O peiote era considerado uma planta sagrada pelos antigos povos mexicanos, sendo utilizado em rituais na América pré-hispânica. Com a chegada dos colonizadores espanhóis, seu uso ficou restrito a setores marginais dos povos Huicholes e Yaki.

A mescalina foi isolada em 1896 e sintetizada em 1919, mas só mais tarde, em 1927, é que foram descritos os seus efeitos na mente humana.

Nos anos 1960, Carlos Castañeda, escritor e antropólogo formado pela Universidade da Califórnia, em Los Angeles, escreveu sobre os efeitos da droga em sua dissertação de mestrado, intitulada *The Teachings of Don Juan – a Yaqui Way of Knowledge* (em tradução livre, algo como: *Os ensinamentos de Don Juan – uma forma de sabedoria Yaqui*). No Brasil, o livro foi lançado com o título *A erva do diabo*.

Mais tarde, outro escritor, Aldous Huxley, lança *As portas da percepção*, também baseado nesse alucinógeno.



## Quem foi Aldous Huxley?

Aldous Leonard Huxley (1894-1963) foi um escritor inglês cuja obra-prima, *Admirável mundo novo* (*Brave New World*), foi escrita durante apenas quatro meses, no ano de 1931. Os temas nela abordados remontam à grande parte de suas preocupações ideológicas, como a liberdade individual em detrimento do autoritarismo do Estado. O livro narra um hipotético futuro em que as pessoas são pré-condicionadas biologicamente e condicionadas psicologicamente a viver em harmonia com as leis e regras sociais, dentro de uma sociedade organizada por castas. A sociedade desse futuro criado por Huxley não possui a ética religiosa nem os valores morais que regem a sociedade atual. Na história, qualquer dúvida e insegurança dos cidadãos é dissipada com o consumo da droga, sem efeitos colaterais aparentes, chamada *soma*. As crianças têm educação sexual desde os mais tenros anos da vida. O conceito de família também não existe.

Esse romance é um dos livros de ficção científica mais citados da literatura mundial.

## Vias de administração

A mescalina se apresenta sob a forma de um pó branco, que é geralmente consumido por via oral (mastigado ou por infusão) e ocasionalmente injetado. A dose oral utilizada é de, em geral, 5mg por cada quilo corporal do usuário. Ela é, então, rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, atingindo o SNC em torno de 30 minutos a 2 horas após sua ingestão. Sua meia-vida está em torno de 1 a 2 horas, porém seus efeitos podem durar até 8 horas. Essa droga é excretada principalmente na urina.

## Mecanismo de ação

A mescalina tem propriedades antibióticas e analgésicas. Sabe-se que ela possui estrutura semelhante aos neurotransmissores cerebrais dopa-

mina, noradrenalina e serotonina (assemelha-se especialmente à dopamina, enquanto o LSD, por exemplo, aproxima-se mais da serotonina). A ligação da mescalina aos receptores dopaminérgicos será, portanto, o mecanismo responsável pela maioria dos seus efeitos, que incluem alterações perceptivas e cognitivas.

## Efeitos da mescalina

A substância tem efeitos psicodélicos e alucinógenos semelhantes aos do LSD.

Segundo a literatura disponível sobre o assunto, a mescalina, assim como outras drogas alucinógenas, como LSD e psilocibina (derivada do cogumelo *Psilocibis sp.*), pode provocar efeitos considerados negativos, neutros e positivos. O quadro abaixo resume alguns desses efeitos.

**Quadro 11.1:** Efeitos da mescalina, LSD e psilocibina

NEGATIVOS	NEUTROS	POSITIVOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náusea e/ou vômitos</li> <li>• Sensação de sufocamento</li> <li>• Falta de ar</li> <li>• Calafrios e fogachos</li> <li>• Confusão</li> <li>• Dificuldade na concentração</li> <li>• Dificuldade na comunicação</li> <li>• Inibição da libido</li> <li>• Insônia</li> <li>• Visões desagradáveis ou assustadoras</li> <li>• Pensamentos indesejáveis, impressionantes, inclusive depressão e ansiedade</li> <li>• Paranoia, medo e pânico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudanças na consciência</li> <li>• Perda de apetite</li> <li>• Mudança na temperatura corporal</li> <li>• Pensamentos e falas incomuns</li> <li>• Atenção incomum a pequenos detalhes ou grandes conceitos; mudanças no significado ou significância das experiências</li> <li>• Deficiência de atenção</li> <li>• Mudanças na percepção do tempo</li> <li>• Mudanças na percepção da realidade</li> <li>• Mudanças no autocontrole</li> <li>• Dilatação das pupilas</li> <li>• Vasodilatação</li> <li>• Tremores corporais</li> <li>• Necessidade de urinar</li> <li>• Cansaço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sentimento de introspecção</li> <li>• Brilho mais intenso das cores</li> <li>• Alucinações visuais de olhos abertos ou fechados</li> <li>• Sinestesia (consiste na mistura entre os sentidos, como cheirar uma cor ou ouvir um gosto)</li> <li>• Euforia</li> <li>• Risadas</li> <li>• Aumento da energia corporal</li> <li>• Maior sensibilidade tátil</li> <li>• Sensações felizes e de estar sonhando</li> <li>• Sensações de esperança e rejuvenescimento</li> <li>• Aumento da percepção espiritual, experiências esotéricas profundas</li> </ul>

Fonte: Mescalina, 2015.

## Intoxicação e tratamento

A tolerância aos efeitos da mescalina é quase inexistente e a dependência a essa substância, bem como a intoxicação causada por ela e o tratamento necessário, são semelhantes aos do LSD.

## Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos podem ser de origem natural ou sintética. Os naturais estão presentes em plantas como a trombeta, o lírio datura, a beladona, a mandrágora, entre outras. As substâncias anticolinérgicas presentes nessas plantas são a atropina e a escopolamina.

Já os anticolinérgicos sintéticos podem ser encontrados em uma série de medicamentos, como a triexifenidila (Artane®) e o biperideno (Akineton®), que são utilizados na doença de Parkinson, além da diclomina (Bentyl®), utilizada no tratamento sintomático das cólicas de estômago e intestino. Os colírios à base de atropina também são muito comuns na clínica oftalmológica.

Os chás à base de plantas contendo substâncias conhecidas como anticolinérgicas são utilizados desde a Antiguidade. Até na obra *Odisseia*, de Homero, esse tipo de droga é citado: a história conta que Ulisses chegou à ilha de Circe e esta deu de beber à tripulação uma poção para que os marujos pudessem esquecer sua terra natal.

Povos primitivos, tanto da Eurásia como do Novo Mundo, fizeram intenso uso das propriedades alucinógenas dessas plantas em rituais místicos e religiosos. Os efeitos alucinógenos eram tidos como formas de comunicação com os deuses e tais visões eram fonte de inspiração para curandeiros e adivinhos. Ritos de iniciação, bem como de passagem da infância para a idade adulta, envolviam o uso de preparados dessas plantas, que tinham, também, fins medicinais.

Na região de Bogotá, as viúvas e os escravos dos guerreiros mortos recebiam uma bebida com extratos dessas plantas, que os colocava em estado de torpor, de modo a serem enterrados vivos com seus esposos/senhores. No Brasil, há relatos de que os índios utilizavam bebidas como essa como castigo para quem cometesse crimes em suas tribos.

Essas substâncias também eram utilizadas por índios que habitavam o sudoeste dos Estados Unidos e México antes da chegada da colonização. Os componentes da planta são extremamente potentes e perigosos.

Hoje em dia, esses chás podem ser utilizados ainda em rituais indígenas, no entanto, seu uso recreativo é comum em *raves*.

## Vias de administração

Os anticolinérgicos utilizados de forma recreativa geralmente são administrados oralmente, na forma de chás, como o chá de lírio ou o chá de trombeta, sendo absorvidos pela trato gastrointestinal. Seus efeitos duram cerca de 1 a 2 horas. Os sintéticos podem ser administrados também por via oral e os colírios de atropina são administrados nos olhos.

Essas drogas funcionam como antagonistas competitivos reversíveis (ver Aula 2) nos receptores muscarínicos da acetilcolina.

## Efeitos

A ação dos anticolinérgicos desencadeia uma série de sintomas clínicos, dentre os quais se destacam a dilatação das pupilas (midríase), a secura na boca (xerostomia), a aceleração dos batimentos cardíacos, a contração dos vasos sanguíneos e o aumento da pressão arterial.

O uso dessas substâncias pode levar ao aparecimento de alterações da percepção do tempo e do espaço, ilusões visuais e auditivas, além de afetivas, variando de quadros marcadamente eufóricos a sensações de mal-estar e pânico.

Os anticolinérgicos, sejam de origem vegetal ou sintética, mesmo quando utilizados em baixas doses, são suficientes para provocar no indivíduo uma sensação de descaso em relação à realidade ao seu redor, no que diz respeito a si mesmo. Dessa forma, sob efeito dessas drogas, a pessoa, quando submetida a interrogatórios, responde a tudo, revelando a indiferença com que está tratando o meio que a cerca. Isso é visto como uma espécie de falta de autocontrole, o que justificou, ao longo da história, a utilização de drogas com essas propriedades como os chamados *soros da verdade*. A excopolamina foi uma das drogas utilizadas com essa finalidade em interrogatórios de inimigos durante a II Guerra Mundial.

## Intoxicação aguda e tratamento

Os principais sintomas da intoxicação por anticolinérgicos são: náuseas, vômitos, boca e olhos secos, hipertermia e rubor facial, midríase e visão borrada. Podem ocorrer, ainda, convulsões, taquicardia, hipertensão arterial, arritmias, constipação, parada respiratória, coma e óbito. A ação dessas substâncias no SNC pode provocar alucinações que geram delírios, alterações na percepção visual e auditiva, distúrbios do comportamento e agitação psicomotora.

O tratamento deve ser iniciado com lavagem gástrica. A hipertermia deve ser controlada com bolsas de gelo e banhos frios. Devem ser realizadas intervenções contra os sintomas provocados pela intoxicação e medidas para prestar suporte à vida. Na agitação muito intensa, podem ser usados os benzodiazepínicos com cautela, pois eles podem potencializar o estado depressivo que se segue à intoxicação.

## Intoxicação crônica

Os anticolinérgicos, assim como outras drogas alucinógenas, não são grandes causadores de dependência, visto que não geram uma vontade incontrollável no usuário de consumi-los. No entanto, o usuário crônico fica num estado permanente de desinteresse e desorientação, o que o impede de levar uma vida normal, estando com a mente constantemente alterada.

### ==== **Atividade 2** =====

*Atende aos objetivos 2, 3, 4 e 5*

A utilização de drogas alucinógenas não apresenta grandes riscos de geração de dependência e a intoxicação que elas provocam raramente leva a fins trágicos, com exceção das que afetam a transmissão colinérgica, como o chá de trombeta. Sendo assim, por que essas drogas são mais perigosas?

---



---



---



---



---



---

### **Resposta comentada**

A acetilcolina é um neurotransmissor de extrema importância para o controle das funções vegetativas do corpo, principalmente via sistema nervoso parassimpático. Dessa forma, o antagonismo sobre os receptores colinérgicos pode provocar náuseas, vômitos, boca e olhos secos, hipertermia e rubor facial, midríase e visão borrada. O agravamento dessa intoxicação pode, ainda, causar convulsões, taquicardia, hipertensão arterial, arritmia, constipação, parada respiratória, coma e óbito.



### **Sugestão de filme**

Assista a um trecho de *Paraisos artificiais*: <https://www.youtube.com/watch?v=2-fvFYjuZ4I>.

---

### **Resumo**

- O LSD foi descoberto em 1938 por Albert Hofmann. Ele foi vendido em tabletes de 25 microgramas para uso na psicoterapia analítica. Apesar de seu uso ter sido proibido a partir de 1965, a substância continuou sendo fabricada em laboratórios clandestinos e consumida em grandes quantidades.
- A principal via de administração do LSD é a oral. O efeito se inicia, aproximadamente, de 30 a 60 minutos após sua ingestão e pode durar de 8 a 12 horas.
- O LSD age através de mecanismos que envolvem os receptores de serotonina. Essa droga não exerce efeito sobre as vias dopaminérgicas de recompensa, não sendo droga geradora de dependência.
- Seus efeitos incluem alucinações, pensamentos confusos, desconexos e paranoicos, humor lábil, ansiedade, desorientação e pânico. É possível que ocorram as chamadas *bad trips* (viagens ruins), que, por

sua vez, podem resultar em fins trágicos. Já foi descrito, também, o efeito *flashback*, isto é, quando os sintomas voltam semanas ou meses após o uso da droga.

- Não existem relatos de nenhum tipo de abstinência ao LSD.
- Pode ocorrer intoxicação aguda por superdosagem de LSD. Deve-se tratar os sintomas por meio do controle respiratório e cardiovascular, além de tomar alguns cuidados especiais com as reações de ansiedade e pânico. Porém não existe tratamento específico para essa droga.
- A mescalina é um alucinógeno forte, extraído do cacto peiote. Ela foi isolada em 1896 e sintetizada em 1919, mas só mais tarde, em 1927, é que foram descritos os seus efeitos na mente humana. Essa droga se apresenta sob a forma de pó branco, que é geralmente consumido por via oral. Ela é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, atingindo o SNC em torno de 30 minutos a 2 horas.
- A mescalina tem propriedades antibióticas e analgésicas. Sua ligação aos receptores dopaminérgicos é o mecanismo responsável pela maioria dos seus efeitos, que incluem alterações perceptivas e cognitivas. Ela tem efeitos alucinógenos semelhantes aos do LSD.
- A tolerância à mescalina é quase inexistente e o processo de intoxicação, bem como o tratamento dela, são muito semelhantes também aos descritos para o LSD.
- Os anticolinérgicos podem ser de origem natural ou sintética. Os naturais estão presentes em plantas e os sintéticos podem ser encontrados em uma série de medicamentos.
- Os chás à base de plantas contendo substâncias conhecidas como anticolinérgicas são utilizados desde a Antiguidade. Seus efeitos alucinógenos eram tidos como formas de comunicação com os deuses. Hoje em dia, esses chás ainda podem ser utilizados em rituais indígenas, no entanto seu uso recreativo é comum em festas como raves.
- Os anticolinérgicos utilizados de forma recreativa geralmente são administrados oralmente na forma de chás, sendo absorvidos pelo trato gastrointestinal. Seus efeitos duram cerca de 1 a 2 horas.
- A ação dos anticolinérgicos desencadeia uma série de sintomas clínicos e pode levar ao aparecimento de alterações da percepção do tempo e do espaço, ilusões visuais e auditivas, além de afetivas, va-

riando de quadros marcadamente eufóricos a sensações de mal-estar e pânico.

- Os principais sintomas da intoxicação por anticolinérgicos são: náusea, vômitos, boca e olhos secos; hipertermia e rubor facial; midríase e visão borrada. Podem também ocorrer convulsões, taquicardia, hipertensão arterial, arritmia, constipação, parada respiratória, coma e óbito.
- O tratamento a essas substâncias deve ser iniciado com lavagem gástrica. A hipertermia deve ser controlada com bolsas de gelo e banhos frios. Devem ser realizados tratamento contra os sintomas provocados pela intoxicação por anticolinérgicos e medidas de suporte à vida do usuário.
- O usuário crônico de anticolinérgicos fica em estado permanente de desinteresse e desorientação.

### **Sites recomendados**

ÁLCOOL e drogas sem distorção. *Anticolinérgicos*. 2009. Disponível em: <[http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas\\_anticolinergicos.htm](http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas_anticolinergicos.htm)>. Acesso em: 29 jan. 2016.

DIÁRIO da erva. *Trombeta: Datura stramonium*. 2010. Disponível em: <<http://www.diariodaerva.com/2010/07/datura-stramonium-trombeta.html>>. Acesso em: 29 jan. 2016.

# Aula 12

Abordagens farmacológicas para o tratamento de dependência às drogas

## **Meta**

Apresentar as diferentes terapias para o tratamento da farmacodependência.

## **Objetivos**

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. reconhecer os diferentes tratamentos para dependência às drogas;
2. descrever o objetivo de cada tipo de tratamento;
3. compreender a necessidade da associação entre tratamento farmacológico e psicoterapia.

## Introdução

Um das primeiras ideias que devem ser levadas em conta quanto à utilização de drogas é que: 1) nem todo usuário de droga é dependente – diversas pessoas fazem uso de bebidas alcoólicas, fumam cigarros de tabaco ou de maconha e até mesmo cheiram cocaína esporadicamente, não apresentando uso abusivo e de risco dessas substâncias ou desejo mórbido pela droga; 2) a farmacodependência deve ser encarada como uma doença e, portanto, tratada como tal – não se deve marginalizar o usuário dependente de drogas, mas oferecer-lhe ajuda.

Os tratamentos farmacológicos para a dependência às drogas ainda são poucos e isso se deve ao fato de que esse tipo de dependência não é um problema apenas fisiológico, mas também comportamental, social, ambiental etc, que envolve o hábito e/ou rituais atrelados ao uso da substância, as pressões sociais relacionadas a esse uso e até mesmo o ambiente psico-sócio-econômico, em que amigos, parentes e situações sociais (festas, eventos, *status* social) estão envolvidos na continuidade ou não da utilização da droga. Dessa forma, existem fármacos e/ou drogas que podem ser utilizados com diferentes finalidades no auxílio ao tratamento da farmacodependência; no entanto, na maioria das vezes, terapias chamadas *cognitivas* e o auxílio de grupos de apoio podem ser necessários para esses fins.

As abordagens farmacológicas visam aliviar os sintomas de abstinência, substituir a droga, em longo prazo, por substâncias menos geradoras de dependência ou que apresentem menor risco à saúde, bloquear o efeito agudo de recompensa gerado pela substância ou reduzir o desejo mórbido de sua utilização (**Quadro 12.1**).

**Quadro 12.1**

Efeito desejado	Tratamento disponível
Aliviar sintomas da abstinência	Metadona (opiáceos) Benzodiazepínicos (álcool, cocaína) Vareniclina, clonidina (nicotina, álcool, cocaína).
Substituição em longo prazo	Metadona (opiáceos) Gomas e emplastos de nicotina
Bloqueio do efeito de recompensa	Naltrexona (opiáceos, álcool) Dissulfiram (álcool)
Redução do desejo mórbido	Imunização contra a cocaína Antidepressivos (diversas drogas) Acamprosato (álcool)

Veremos agora através de que mecanismo esses tratamentos atuam para atingir suas finalidades.

## **Alívio da abstinência**

A metadona é um agonista dos receptores opiáceos do tipo  $\mu$  ( $\mu_1$ ), que tem ação duradoura e mecanismo semelhante ao da morfina. É por essa ação estendida que ela é utilizada na supressão dos sintomas de abstinência em pessoas com dependência física de morfina e heroína. Ela é bem absorvida pelo trato gastrointestinal quando administrada oralmente e tem meia-vida longa; dessa forma, sua administração se dá com menor frequência do que a heroína e/ou morfina. Apesar disso, a metadona pode causar tolerância e dependência, que, porém, se dá principalmente para os efeitos adversos, como a depressão respiratória, os efeitos sedativos e sobre o sistema cardiovascular. Os ex-usuários de heroína tratados com metadona oral praticamente não sofrem efeitos comportamentais.

Os benzodiazepínicos são utilizados como ansiolíticos e hipnóticos pois suprimem a atividade cerebral e, desta forma, podem reduzir a ativação simpática produzida pela cocaína. O uso crônico do etanol provoca uma redução de receptores GABA<sub>A</sub> no sistema nervoso central; desse modo, a retirada repentina do álcool pode provocar agitação, ansiedade, agressividade e até mesmo crises convulsivas. O benzodiazepínico, por sua ação potencializadora da função GABAérgica, pode atenuar os efeitos da retirada do álcool, de forma a reduzir a abstinência a essa droga.

A vareniclina é um agonista parcial de receptores nicotínicos cerebrais que aliviam a abstinência e reduzem o desejo mórbido pela droga. O uso da vareniclina deve começar uma semana antes da interrupção do uso do tabaco e o tratamento deve durar até 12 semanas. Cuidado específico deve ser tomado em pessoas com insuficiência renal; alguns efeitos colaterais como insônia e cefaleia podem surgir.

A clonidina é um agonista  $\alpha$ -adrenérgico utilizado como anti-hipertensivo que reduz sintomas de abstinência como ansiedade, irritabilidade, cansaço e até o desejo mórbido por várias drogas. Pode, contudo, causar alguns efeitos indesejados, tais como boca seca e sedação.

## Substituição em longo prazo

A metadona, por ter uma meia-vida maior que a da heroína e por possuir um mecanismo de ação semelhante ao dela, pode ser utilizada para substituí-la.

Um dos tratamentos mais comuns para deixar o hábito de fumar são os substitutos da nicotina em longo prazo, como gomas de mascar, adesivos transdérmicos e cigarros eletrônicos.

As gomas de nicotina podem conter 2 ou 4mg dessa droga por unidade. Esses chicletes normalmente têm sabor desagradável e a dose diária recomendada encontra-se em torno de 8 a 12mg. A absorção se dá na mucosa oral, com ação rápida e não contínua. Podem provocar sialorreia (excesso de saliva), náuseas e irritação da mucosa oral. Não devem ser utilizadas por grávidas e lactantes, pessoas com problemas cardíacos e gastrointestinais. Esse tratamento tem sucesso apenas em 25% dos casos e é associado à terapia de suporte.

Os adesivos transdérmicos de nicotina são vendidos nas concentrações de 7, 14 e 21mg de nicotina por unidade. Sua vantagem é a de que mantêm níveis mais constantes de nicotina por um tempo maior. Em geral, são utilizados inicialmente em doses mais altas, que vão sendo reduzidas gradativamente, em tratamento que deve durar de 8 a 12 semanas. Se o indivíduo fumar com a utilização dos adesivos, pode sofrer intoxicação nicotínica, que pode levá-lo a ter diarreias e até a convulsões. Podem ocorrer irritações na região da pele onde o adesivo é aplicado e também insônia, sialorreia e diarreia. Os adesivos transdérmicos são contraindicados para os mesmos casos da goma de mascar.

## Bloqueio do efeito de recompensa

A naltrexona é um antagonista opioide que atua inibindo o efeito reforçador positivo (recompensa) de algumas drogas, tais como o álcool e os próprios opiáceos. Alguns efeitos indesejados comuns são náusea e vômito, também podendo ocorrer, porém com menos frequência, cefaleia e ansiedade. Deve-se evitar o uso da naltrexona em pessoas com comprometimento da função hepática e em pacientes com imunodeficiência.

O dissulfiram é uma droga que inibe a aldeído-desidrogenase, provocando o acúmulo do acetaldeído decorrente da metabolização do álcool etílico. Isso provoca sensações muito desagradáveis quando há

exposição ao álcool pelo indivíduo. Essa terapia é chamada de *terapia de aversão ao álcool*.

Já foram criadas vacinas que imunizam contra a cocaína. Elas resultam na produção de anticorpos anticocaína, que provocam a degradação mediada pelo sistema imune da droga. Esse tratamento previne a entrada da cocaína no SNC e, conseqüentemente, seus efeitos euforizantes. O uso dessas vacinas também reduz a toxicidade da droga, pois permite o seu rápido sequestro antes que ela possa exercer seus efeitos tóxicos. No entanto, algumas questões éticas surgem da utilização desse tipo de tratamento: 1) Essa vacina seria oferecida a todos ou apenas àqueles que são dependentes da droga?; 2) Em caso de tornar-se obrigatória em alguns casos, isso não iria de encontro à autonomia do paciente?; 3) A existência desse tratamento não poderia levar os usuários a utilizarem maiores quantidades da droga ou ainda mais pessoas poderiam experimentar a droga, sabendo que haveria uma forma fácil e efetiva de tratar a dependência à mesma? Portanto, mais avaliações quanto à bioética envolvendo o uso desta terapia são necessárias.

## **Redução do desejo mórbido**

Alguns antidepressivos podem ser utilizados na redução do desejo mórbido pela nicotina, por exemplo. Algumas dessas drogas podem atuar em vias que participam dos mesmos mecanismos da dependência de nicotina, ou seja, como inibidores da recaptação de dopamina e/ou noradrenalina, mas podem, ainda, provocar efeitos colaterais tais como cefaleia, insônia, boca seca, constipação e aumento do apetite. O tratamento, geralmente, é iniciado por volta de uma semana antes do dia marcado para a interrupção do uso do tabaco e deve se estender pelo prazo de 8 a 12 semanas. Alguns cuidados devem ser tomados, como com o uso em pessoas com história de convulsões e problemas cardíacos.

O acamprosato reduz a ingestão alcoólica por mecanismo ainda desconhecido. Ele parece restituir o equilíbrio glutamato/GABA do SNC e parece ser uma medicação segura, sendo contraindicado para mulheres grávidas e pessoas com insuficiências renal e/ou hepática.

---

---

**Atividade 1**

---

---

*Atende aos objetivos 1 e 2*

Cite que abordagens farmacológicas podem ser feitas no tratamento da farmacodependência. Exemplifique.

---

---

---

---

---

---

**Resposta comentada**

Aliviar sintomas da abstinência. Exemplo: metadona.

Substituição da droga em longo prazo. Exemplo: gomas e emplastos de nicotina.

Bloquear o efeito da recompensa. Exemplo: dissulfiram para tratamento do alcoolismo.

Redução do desejo mórbido. Exemplo: antidepressivos para tabagismo.

---

---

---

**Terapias cognitivas**

A psicoterapia é um coadjuvante muito importante na farmacodependência, sem o qual a eficácia do tratamento é consideravelmente reduzida ou nula.

Uma das psicoterapias mais utilizadas é a terapia cognitiva. Cognitiones englobam atitudes, pensamentos, valores, juízos e convicções. Essas terapias partem do princípio de que a maneira como pensamos determina o modo como nos sentimos, nos comportamos e também as nossas reações corporais. Ela foi proposta por Aaron Beck, em 1960, para o tratamento da depressão, e depois foi expandida para o tratamento de outros transtornos psiquiátricos como ansiedade e dependência química. A terapia enfatiza um relacionamento ativo e colaborador entre terapeuta e dependente, que trabalham juntos na identificação dos processos cognitivos e comportamentais associados aos problemas,

com a finalidade de desenvolver habilidades e diminuir o risco de recaídas. A psicoterapia pode ser individual ou em grupo e deve durar em torno de 12 a 24 sessões.

Cada sessão está estruturada da seguinte forma:

- atualização (do humor, do uso das medicações e do uso ou não da droga);
- revisão da sessão anterior, visando dar continuidade ao processo;
- definição da agenda da sessão;
- revisão das tarefas estabelecidas na sessão anterior;
- discussão dos tópicos da agenda;
- indicação de novas tarefas;
- resumo dos pontos mais importantes abordados;
- retorno dado pelo cliente.

Simplificando e resumindo o processo, pode-se trabalhar individualmente ou em grupos, buscando o que estimula ou estimulou o indivíduo a utilizar a droga e quais pensamentos o levam a ter fissura pela utilização da substância. Além disso, procura-se conhecer os conflitos entre benefícios e malefícios da utilização e o que conduz o indivíduo às crenças facilitadoras para o uso ou do não uso da droga. Tudo isso leva à ambivalência ou ao conflito, que pode ser resolvido pelo paciente de duas formas: focalizar estratégias para obtenção e utilização da droga, fazendo com que ele permaneça no círculo vicioso de uso continuado, ou resistir ao uso e, dessa forma, interromper a sequência.

## =====**Atividade 2**=====

### *Atende ao objetivo 3*

Como as terapias cognitivas podem contribuir para o tratamento da farmacodependência?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Resposta comentada**

É sabido que apenas o tratamento farmacológico, muitas vezes, não é suficiente para que o farmacodependente se veja livre da droga. Há um componente da dependência que é o fator psicológico, muitas vezes apontado pelas pessoas como hábito. O tratamento com terapias individuais ou em grupos de apoio presta um grande auxílio no abandono desses “hábitos”.

A terapia pode auxiliar na identificação, pelo indivíduo e/ou grupo, dos pensamentos e situações que os levam a ter fissura pela utilização da substância e dos benefícios e malefícios dessa utilização, que o levam a acreditar que o uso facilita ou prejudica sua vida. Dessa forma ocorre um conflito, que pode ser resolvido pelo paciente ou pelo grupo de duas formas: tentar obter e utilizar a droga, permanecendo no uso contínuo, ou resistir ao uso e, assim, interromper a sequência.

---

---

---

---

### **Conclusão**

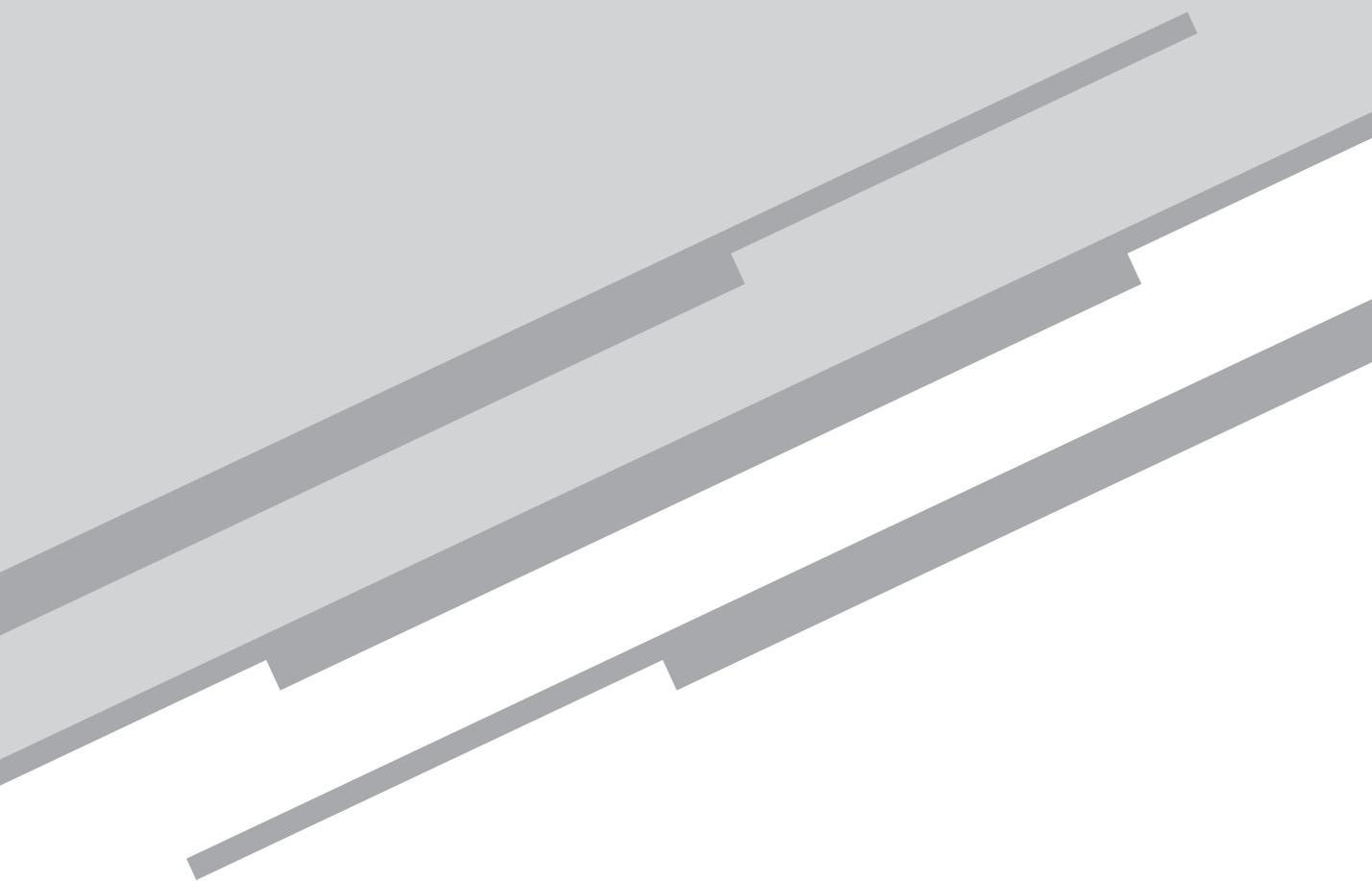
A farmacodependência é uma doença e deve ser tratada. O preconceito apenas provoca a piora no estado do dependente. Uma vez que o indivíduo se torne dependente de uma determinada droga, o simples afastamento da pessoa da droga utilizada, seja voluntária ou involuntariamente, raramente ajudará no abandono no uso. Na verdade, muitas vezes isto pode piorar o quadro de dependência levando até mesmo ao aumento na utilização no momento de uma recaída. Além disto, algumas drogas provocam adaptações fisiológicas que, quando não compensadas, podem gerar síndromes de abstinência física grave incluindo sintomas como agressividade, irritação e até mesmo convulsões, que podem ser fatais. Desta forma se torna necessário, em alguns casos, a utilização de ferramentas farmacológicas que evitem o mal estar provocado pela retirada da droga, auxiliem na perda do desejo de reutilização da mes-

ma, evitando recaídas ou até mesmo, gerem afeito desagradável ao uso da droga. Tudo isto deverá ser acompanhado de terapias que ajudem o dependente a vencer também o hábito, ou seja, o lado psicológico da utilização da droga.

## Resumo

- Nem todo usuário de droga é dependente, já que diversas pessoas fazem uso de bebidas alcoólicas, fumam cigarros de tabaco ou de maconha e até mesmo cheiram cocaína esporadicamente, não apresentando uso abusivo e de risco dessas substâncias ou desejo mórbido pela droga.
- A farmacodependência deve ser encarada como uma doença e, portanto, tratada como tal; não se deve marginalizar o usuário dependente de drogas, mas oferecer-lhe ajuda.
- As abordagens farmacológicas visam: aliviar os sintomas de abstinência, substituir a droga, em longo prazo, por substâncias menos geradoras de dependência ou que apresentem menor risco à saúde, bloquear o efeito agudo de recompensa, gerado pela substância, ou reduzir o desejo mórbido de sua utilização.
- Na farmacodependência, a psicoterapia é um coadjuvante muito importante, sem o qual a eficácia do tratamento farmacológico é consideravelmente reduzida ou nula.
- Uma das psicoterapias mais utilizadas é a terapia cognitiva.

# Referências



## Aula 1

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4<sup>th</sup> ed. Washington: American Psychiatry Press, 1994.

BRUNTON, L. L.[et al.]. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. [et al.]. *Rang & Dale: farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

## Aula 2

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M. M. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

## Aula 3

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L. [et al.]. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, Supl. 1, p. 24-32, 2004.

\_\_\_\_\_. *Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction*. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 25, p. 210-218, 2004.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M. M. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

#### **Aula 4**

FRIEDMAN, L. et al. *Source Book of Substance Abuse and Addiction*. Baltimore, Maryland (USA): Willians & Wilkins, 1996.

HANSON, G.; VENTURELLI, P. J. *Drugs and Society*. 4<sup>th</sup> ed. Boston, MA (USA): Jones and Bartlett Publishers, 1995.

KING, M. B. Long-term benzodiazepine users – a mixed bag. *Addiction*, v. 89, p. 1367-1370, 1994.

ROTMAN, F. *Salvar o filho drogado*. 2. ed. Rio de Janeiro: Record, 1984.

#### **Aula 5**

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L. [et al.]. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

DUARTE, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides (Opium and opioids: A brief history). *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 55, p. 135-146, 2005.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, Supl. 1, p. 24-32, 2004.

\_\_\_\_\_. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 25, p. 210-218, 2004.

ÓPIO. In: WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2016. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%93pio&oldid=45758256>>. Acesso em: 14 jun. 2016.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. [et al]. *Rang & Dale: farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

## Aula 6

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L.[et al.]. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

DUARTE, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides (Opium and opioids: A brief history). *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 55, p. 135-146, 2005.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, Supl. 1, p. 24-32, 2004.

\_\_\_\_\_. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 25, p. 210-218, 2004.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, Scott M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. [et al]. *Rang & Dale: farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

WEBER, D. Capitais e DF têm 370 mil usuários de *crack*; maior número de consumidores está no Nordeste. *O Globo*, Rio de Janeiro, 19 set. 2013. Disponível em: <<http://m.oglobo.globo.com/brasil/capitais-df-tem370-mil-usuarios-de-crack-maior-numero-de-consumidores-esta-no-nordeste-10032451>>. Acesso em: 31 maio 2016.

## Aula 7

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L. [et al.]. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, Supl. 1, p. 24-32, 2004.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. [et al]. *Rang & Dale: farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

XAVIER, C. A. C. et al. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. *Revista de Psiquiatria Clínica*, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 96-103, 2008.

## Aula 8

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L.[et al.]. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

KILLGORE, W. D. et al. Effects of acute caffeine withdrawal on short category test performance in sleep deprived individuals. *Perceptual and Motor Skills*, v. 105, n. 3, p. 1265-1274, 2007.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, Supl. 1, p. 24-32, 2004.

PROCHASKA, J. O.; DI CLEMENTE, C. Stages and processes of self-change of smiking: toward an integrative model of change. *Journal of consulting and clinical psychology*, Washington, v. 51, p. 390-395, 1983.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. [et al]. *Rang & Dale: farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

## Aula 9

AFINAL, o que são taninos? *Tintos e tantos*. 2015. Disponível em: <<http://www.tintosetantos.com/index.php/desmistificando/226-afinal-o-que-sao-taninos>>. Acesso em: 14 jan. 2016.

BRASIL. Secretaria Nacional Antidrogas. I *Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira*. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio\\_padroes\\_consumo\\_alcool.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_padroes_consumo_alcool.pdf)>. Acesso em: 15 jan. 2016.

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L. [et al.]. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS – Cebrid. V *Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras*. São Paulo: Cebrid, 2004.

EDWARDS, G.; MARSHALL, E. J.; COOK, C. C. H. *O tratamento do alcoolismo: um guia para profissionais da saúde*. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

MAY, P. A.; GOSSAGE, J. P. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary. *The Journal of National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism*, v. 25, p. 159-167, 2001.

MICHAELIS: Moderno Dicionário da Língua Portuguesa. 2009. Disponível em: <<http://michaelis.uol.com.br/moderno/portugues/index.php?lingua=portugues-portugues&palavra=icter%EDcia>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, p. 24-32, 2004.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. [et al.]. *Rang & Dale: farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF. In: WIKIPÉDIA. Flórida: Wikimedia Foundation, 2016. Disponível em: <[http://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome\\_de\\_Wernicke-Korsakoff](http://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Wernicke-Korsakoff)>. Acesso em: 19 jan. 2016.

## Aula 10

BATISTA, L. A. C. S. B.; NUNES, P. H. G.; MOREIRA, F. A. Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. *Revista da Biologia*, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 36-42, 2014.

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L. et al. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS – Cebrid. V *Levantamento nacional sobre consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras*. São Paulo: Cebrid, 2004.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

LARICA. In: WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. 2015. Flórida: Wikimedia Foundation, 2016. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Larica>. Acesso em: 19 jan. 2016.

MAY, P. A.; GOSSAGE, J. P. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary. *Alcohol Research & Health: The Journal of National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism*, n. 25, p. 159-167, 2001.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, p. 24-32, 2004.

PAMPLONA, F. A. Quais são e para que servem os medicamentos à base de *Cannabis*? *Revista da Biologia*, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 28-35, 2014.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M. M. et al. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RIGONI, M. et al. O consumo de maconha na adolescência e as consequências nas funções cognitivas. *Psicologia em estudo*, Maringá, v. 12, n. 2, p. 267-275, 2007. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=287122097007>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

ROSENBERG; M. F.; ANTHONY, J. C. Early clinical manifestations of *Cannabis dependence in a community sample*. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 64, n. 2, p. 123-131, 2001.

ROUNSAVILLE B. J. et al. Cross-system agreement for substance use disorders. DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10. *Addiction*, London, v. 88, p. 337-348, 1993.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. *World drug report, 2006*. Vienna: United Nations, 200-.

## Aula 11

BRAUN, I. M. *Drogas: perguntas e respostas*. São Paulo: MG Editores, 2007.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

MESCALINA. In: WIKIPÉDIA, a encyclopedia livre. 2015. Flórida: Wikimedia Foundation, 2016. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Mescalina#Efeitos.2A>>. Acesso em: 28 jan. 2016.

NESTLER, E. J. Molecular mechanism of drug addiction. *Neuropharmacology*, v. 47, n. 1, p. 24-32, 2004.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M. M. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

## **Aula 12**

BRUNTON, L. L. et al. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KATZUNG B. G. et al. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

RAFFA, R. B.; BEYZAROV, E. P.; RAWLS, S. M. *Atlas de farmacologia de Netter*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P.; DALE, M. M. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.