

# NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

Marcelo Ribeiro, MSc

Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas (UNIAD – UNIFESP)

## PARTE 1: CONCEITO DE SÍNDROME E DOENÇA

Pequeno dicionário nosológico	
<b>Anatomia patológica</b>	Ramo da medicina que estuda as alterações anatômicas introduzidas nas células e tecidos pelo processo da doença
<b>Etiologia</b>	Ramo da medicina cujo objeto é a pesquisa e a determinação das causas e origens de uma determinada doença.
<b>Fisiologia</b>	Estudo das funções e do funcionamento normal dos seres vivos, especialmente dos processos físico-químicos que ocorrem nas células, tecidos, órgãos e sistemas dos seres vivos saudáveis
<b>Fisiopatologia</b>	Estudo das alterações funcionais dos seres vivos durante a presença de uma determinada doença.
<b>Nosologia</b>	Ramo da medicina que estuda e classifica as doenças.
<b>Patogenia</b>	Modo de origem ou de evolução de qualquer processo mórbido.
<b>Semiologia</b>	Ramo da medicina dedicado ao estudo do melhor meio e modo de se examinar um doente, especialmente de se verificarem os sinais e sintomas.
<b>Sinal</b>	Achado da investigação clínica que pode ser constatado independentemente da descrição do doente (tosse, pus, inchaço, corte, febre, suor)
<b>Sintoma</b>	Achado da investigação clínica que pode ser constatado apenas com o auxílio descritivo do doente (dor, anestesia, formigamento, mal-estar)

Os povos primitivos consideravam as doenças o resultado de possessões espirituais, de um castigo dos deuses ou obra do demônio. Para os assírios *shertu* significava ao mesmo tempo *doença, castigo e cólera divina*. A grande transformação aconteceu durante a Antiguidade Clássica, na Grécia: Hipócrates (460-377a.C.), até então um sacerdote do Templo de Asclépio (deus da Medicina), rompeu com a crença da influência dos deuses na gênese das doenças e propôs que as causas naturais originavam as enfermidades e por isso essas deveriam ser tratadas por meios naturais. A partir de então a Medicina deixou de ser uma religião para se tornar uma ciência.

Uma importante contribuição para o entendimento das doenças surgiu no século XVII com o médico inglês Thomas Sydenham (1624-1689). Sydenham acreditava na existência de *espécies mórbidas*, isto é, formas típicas de doença que se repetiam de modo semelhante nos indivíduos.

Assim, propunha que as doenças fossem observadas e descritas exaustivamente, com o intuito de acumular informações afins. Foi o nascimento da **nosologia**, ramo da medicina que estuda e classifica as doenças (*vide o pequeno dicionário nosológico*).

Critérios diagnósticos da síndrome dependência de substâncias psicoativas.	
<b>Compulsão para o consumo</b>	A experiência de um desejo incontrolável de consumir uma substância. O indivíduo imagina-se incapaz de colocar barreiras a tal desejo e sempre acaba consumindo.
<b>Aumento da tolerância</b>	A necessidade de doses crescentes de uma determinada substância psicoativa para alcançar efeitos originalmente obtidos com doses mais baixas.
<b>Síndrome de abstinência</b>	O surgimento de sinais e sintomas de desconforto, de intensidade variável, quando o consumo de substâncias psicoativas cessou ou foi reduzido.
<b>Alívio ou evitação da abstinência pelo aumento do consumo</b>	O consumo de substâncias psicoativas visando ao alívio dos sintomas de abstinência. Como o indivíduo aprende a detectar os intervalos que separam a manifestação de tais sintomas, passa a consumir a substância preventivamente, a fim de evitá-los.
<b>Relevância do consumo</b>	O consumo de uma substância torna-se prioridade, mais importante do que coisas que outrora eram valorizadas pelo indivíduo.
<b>Estreitamento ou empobrecimento do repertório</b>	A perda das referências internas e externas que norteiam o consumo. À medida que a dependência avança, as referências voltam-se exclusivamente para o alívio dos sintomas de abstinência, em detrimento do consumo ligado a eventos sociais. Além disso passa a ocorrer em locais onde sua presença é incompatível, como por exemplo o local de trabalho.
<b>Reinstalação da síndrome de dependência</b>	O ressurgimento dos comportamentos relacionados ao consumo e dos sintomas de abstinência após um período de abstinência. Uma síndrome que levou anos para se desenvolver pode se reinstalar em poucos dias, mesmo o indivíduo tendo atravessado um longo período de abstinência.

A partir das descobertas do século XIX, doença passou a ser vista como *um modo de viver anormal, mas sem diferença dos processos fundamentais que mantêm a vida*. Isto quer dizer fundamentalmente o seguinte: **a doença é um processo dinâmico, onde uma determinada causa** (infecção por bactérias, contusões, fogo) **[etiologia], por meio de algum mecanismo** (proteínas da bactéria, impacto físico, impacto térmico) **[patogenia], provoca alterações no funcionamento do corpo** (alterações circulatórias, digestivas,

neuroológicas) **[fisiopatologia] e eventualmente causa lesões reversíveis** (inflamação do fígado, fraturas) **ou irreversíveis** (cicatrizes, retração do órgão) **[anatomia patológica]**. **Essas alterações se manifestam sob a forma de sinais** (febre, inchaço, tosse, pus) **e sintomas** (dor, fraqueza, indisposição) **[semiologia]**. **Todo esse processo possui uma evolução dentro das características de cada doença.**

O conceito atual de doença estava quase pronto. A contribuição final veio a partir da segunda metade do século XX: *a valorização da totalidade e da individualidade daquele que vivencia a doença*. A totalidade significa que o todo é algo mais do que a soma das partes que o constituem. A atenção à individualidade se preocupa com o papel que o processo da doença desempenha em cada enfermo. Cada indivíduo apresentará os mesmos sintomas, porém, de modo mais ou menos grave e vivenciado das mais diferentes maneiras.

## Dependência química e doença

O conceito de dependência química como uma doença que possui uma causa provocadora de alterações ao funcionamento do cérebro, que se manifestam por meio de sinais e sintomas específicos começou a ser definido a partir do século XX. Em primeiro lugar, surgiram conceitos baseados em descrições psicopatológicas. A idéia era encontrar uma descrição que se servisse para todos os dependentes. Nos anos cinquenta e sessenta, autores como E. M. Jellineck (1890-1963), observaram que os dependentes poderiam ser agrupados em classes distintas, dependendo das características de cada um. Nos anos setenta e oitenta, o grupo londrino do *National Addiction Centre* liderado por Griffith Edwards combinou e ampliou os conceitos anteriores e chegou ao que utilizamos hoje: *existe um grupo de sinais e sintomas que são observados em níveis variados de gravidade em qualquer dependente*. Não existe a dicotomia dependente e não-dependente, tampouco diferentes tipos específicos, mas sim uma **síndrome de dependência**, baseada em sinais e sintomas, cuja gravidade varia ao longo de uma linha contínua (*página 3 das ilustrações*).

### Porque se utiliza o termo 'síndrome' de dependência

Na *página 4 das ilustrações* há um homem de tez amarelada demonstrando claramente a vigência de uma dor que lhe causa grande sofrimento. Sua posição, trazendo o tórax para frente e mantendo o abdômen elevado e tenso, procura minimizar a intensidade da dor que o acomete (posição antálgica). A pele amarelada é um sinal denominado **icterícia**. A icterícia é depósito de bilirrubina na pele e mucosas do corpo. O responsável pela metabolização e eliminação da bilirrubina é o **fígado**. O excesso de bilirrubina no corpo, sinaliza que o fígado não está dando conta de metabolizá-la e eliminá-la como deveria. Isso é tudo que se pode deduzir a partir desta imagem. Quando se consegue determinar **um conjunto de sinais e sintomas provenientes da disfunção de um determinado órgão, mas cuja causa é ou ainda está indefinida**, dizemos trata-se de uma **síndrome**. Na pintura de Odd Nerdrum, o máximo que se pode dizer é que o convalescente possui uma **síndrome icterica**.

Várias causas relacionadas ao fígado são capazes de levar à síndrome icterica. Entre estas, estão a exposição a agentes tóxicos, como o chumbo, o uso pesado de álcool, reações adversas aos medicamentos, reações auto-imunes e a infecção pelos vírus da hepatite. No caso dos vírus, há um *modo de transmissão*. O vírus da hepatite A é transmitido por alimentos contaminados ou por gotículas de saliva. Já os vírus da hepatite B e C são transmitidos pelo contato sexual ou pelo

sangue contaminado. Por meio da história clínica, do exame físico e de exames laboratoriais é possível saber o que causou, ou seja, a **etiologia** desta doença (**página 5 das ilustrações**).

As células do fígado (hepatócitos) desempenham diversas funções. Estão, também, dispostas anatomicamente de maneira a facilitar tal desempenho. Os fatores etiológicos causadores de icterícia atacam os hepatócitos e desconfiguram sua disposição (arquitetura). Isso pode acontecer que maneira direta (ação tóxica do chumbo ou álcool sobre a célula) ou indireta (células de defesa atacam os hepatócitos infectados pelo vírus). Com o auxílio da fisiologia, é possível saber não apenas o que causou (etiologia), mas também, o que (**patogenia**) e como (**fisiopatologia**) se causou, ou seja, quais foram os mecanismos que ocasionaram aquela doença (**página 5 das ilustrações**).

Os mecanismos fisiopatológicos podem levar ao surgimento de lesões. No caso da hepatite, a lesão são a morte dos hepatócitos (necrose) e a desconfiguração de sua arquitetura. As lesões são a manifestação anatômica dos mecanismos fisiopatológicos da doença no organismo humano (**anatomopatológico**). O fígado consegue **reverter** a lesão causada pelo agente etiológico até certo ponto. Caso lesão seja muito extensa, a recuperação do órgão é **irreversível** e a evolução da doença pode deixar marcas (seqüelas) ou ser fatal (**página 5 das ilustrações**).

A presença da lesão anatomopatológica causa alterações no funcionamento do organismo, que procura se *adaptar* a esta para sobreviver e prejudicar o mínimo possível o funcionamento dos outros órgãos. Muitos hepatócitos morreram. Os restantes têm dificuldade para metabolizar a bilirrubina no sangue. O excesso de bilirrubina no sangue é incompatível com a vida. Desse modo, armazená-la na pele e nas mucosas dos órgãos é uma saída temporária para contornar a situação. Portanto, a presença da lesão e as adaptações do corpo a sua presença repercutem clinicamente na forma de sinais e sintomas específicos (**sintomatologia**) (**página 5 das ilustrações**).

As ilustrações permitem, assim, o entendimento do conceito de *síndrome* e *doença*. Na primeira, há apenas a descrição de sinais e sintomas relacionados a um determinado órgão. Na segunda, além da sintomatologia, é possível determinar a causa exata (etiologia), o mecanismo gerador do mal (patogenia) e a natureza da lesão (anatomopatologia) que levou ao surgimento dos sinais e sintomas observados (sintomatologia).

Por isso fala-se em **síndrome de dependência**: há uma sintomatologia tipicamente observada em qualquer dependente, seja ela mais ou menos grave. Esses sinais e sintomas (sintomatologia) provavelmente derivam de alterações anatômicas (anatomopatologia) localizadas no cérebro e

causadas pela presença constante da droga no organismo. Mas o que levou o indivíduo à busca constante da droga (etiologia) não pode ser atribuído a uma única causa (*página 6 das ilustrações*). Além disso, não se conhece totalmente os mecanismos que levam a essas alterações (fisiopatologia), tampouco a natureza exata das lesões (anatomopatologia). A neurobiologia procura elucidar as dúvidas contidas nesses campos, isto é, as alterações anatômicas produzidas pelo consumo continuado de substâncias psicoativas, as alterações anatômicas ocasionadas e a repercussão clínica destas.

Portanto, se há sinais e sintomas que se repetem numa classe de indivíduos (os dependentes), então deve haver modificações no cérebro que justifiquem tal fenômeno. *Deve haver uma base neurobiológica para a dependência química.* A neurociência vem se dedicando a desvendá-la desde os anos cinqüenta. Meio século depois, alguns modelos foram propostos e serão discutidos aqui. A dependência química é um fenômeno complexo, ocasionada por diversos fatores de natureza biológica, psicológica e social. Desse modo jamais será explicada, tampouco reduzida a um *modelo neurobiológico*. A existência deste modelo, no entanto, consolida a visão da dependência química como uma síndrome nosológica e abre novas fronteiras para a descoberta de uma farmacoterapia específica e efetiva para o tratamento e alívio da sintomatologia e das complicações clínicas da mesma.

## PARTE 2: ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso rege as relações do homem com o mundo exterior e ajusta e coordena a atividade dos órgãos. É esse o sistema encarregado de perceber o mundo e promover as adaptações necessárias para a manutenção da vida. Ele coleta informações, compara-as àquelas arquivadas em experiências anteriores e decide a melhor maneira de lidar com a situação. É o sistema responsável pelo gerenciamento da informação do organismo. Informação: eis a unidade monetária do sistema nervoso.

Os órgãos dos sentidos são os informantes. São eles que retiram do ambiente a informação bruta, a matéria prima. Essa informação chega ao sistema nervoso central. Após analisá-la, encarrega o sistema muscular e esquelético da execução de suas decisões. Isso pode significar a contração de uma glândula, o aumento da tensão muscular para preparar uma fuga, ou o aviso de que o ambiente é propício para o relaxamento.

### PARTE 2ª: ANATOMIA EXTERNA DO SISTEMA NERVOSO

#### *As divisões do sistema nervoso*

O sistema nervoso humano é dividido didaticamente em **sistema nervoso central** e **sistema nervoso periférico** (*página 8 das ilustrações*). O sistema nervoso central é composto pelo *encéfalo* e pela *medula espinhal*. O encéfalo é composto pelo *cérebro*, *cerebelo* e *tronco encefálico*. Esse último tem continuação com a medula espinhal. Funcionalmente, pode-se dividir o sistema nervoso em **sistema nervoso de vida de relação** ou **somático**, ou seja, aquele que relaciona o organismo com o meio ambiente; e o **sistema nervoso visceral**, que inerva e controla as estruturas viscerais. Esse último atua de *maneira autônoma*, ou seja, independentemente da vontade do indivíduo. Exemplos da ação desse sistema são os batimentos cardíacos, o movimento dos intestinos, a secreção de hormônios, o suor, entre outros.

#### *Anatomia macroscópica do cérebro*

Qualquer divisão para o sistema nervoso tem propósito exclusivamente didático, uma vez que as partes atuam de maneira integrada e uma, tanto do ponto de vista anatômico, quanto funcional. Dentro do sistema nervoso, o cérebro é a estrutura mais conhecida, desenvolvida e importante (*página 10 das ilustrações*). Ele ocupa cerca de 80 – 85% da cavidade craniana. O cérebro é o órgão-alvo para o estudo das bases neurobiológicas da dependência química. As alterações

causadas pelo consumo de drogas, bem como os sistemas relacionados ao surgimento da dependência nos indivíduos estão nele situados.

Genericamente, pode-se dizer que o cérebro é composto por dois **hemisférios** (*páginas 10 – 13 das ilustrações*) unidos por uma estrutura denominada **corpo caloso** (*página 11 das ilustrações*), que permite a troca e a integração das informações entre ambos. À primeira vista, nota-se que a superfície do cérebro é dotada de uma série de circunvoluções denominadas **giros**, separados e delimitados por depressões denominadas **sulcos** (*página 12 das ilustrações*).

O sistema nervoso central é envolvido por membranas denominadas **meninges** (*página 11 das ilustrações*). Há cavidades entre as meninges e o cérebro que são preenchidos por líquido incolor, cuja função é amortecer qualquer impacto mecânico sofrido pelo sistema nervoso e facilitar a distribuição e o acesso das células de defesa a qualquer região deste. Esse líquido aquoso é conhecido por **líquor**.

### ***Os lobos cerebrais***

Os sulcos cerebrais dividem o cérebro em quatro porções, denominadas **lobos** (*página 14 das ilustrações*). São elas o **lobo frontal**, **temporal**, **parietal** e **occipital**. Dentro dos lobos cerebrais há regiões que desempenham funções específicas (*página 15 das ilustrações*). Desse modo as funções memória, linguagem, audição e emoções encontram-se fundamentalmente no **lobo temporal**; as funções psíquicas superiores, tais como raciocínio, abstração, planejamento e resolução de problemas encontram-se no **lobo frontal**; a recepção e o processamento das informações vindas dos órgão do sentido e das vísceras encontram-se no **lobo parietal**; enquanto a visão está concentrada no **lobo occipital**.

Mais uma vez, não é possível imaginar o sistema nervoso dividido em estruturas e funções isoladas. Todas as estruturas e suas respectivas funções estão inter-relacionadas e interagem entre si sem cessar.

### ***A organização interna do cérebro***

Uma rápida olhada num corte do cérebro (*página 16 das ilustrações*) deixa evidente até para o olhar mais desatento a presença de duas tonalidades: uma escura, composta pela fina superfície externa do cérebro e por alguns núcleos na base cerebral; e outra mais clara, que preenche os

espaço delimitado pela superfície externa e pelos núcleos. A porção escura é denominada **substância cinzenta**, composta pelo **córtex cerebral** (superfície externa) e pelos **núcleos da base**. A porção mais clara é denominada **substância branca**. A diferença de cores se dá porque o córtex e os núcleos da base são compostos por **corpos neuronais** e a substância branca por **axônios**, estruturas que serão discutidas a seguir.

## **PARTE 2<sup>a</sup>: ANATOMIA MICROSCÓPICA DO CÉREBRO**

O cérebro é composto por células denominadas neurônios (*página 18 das ilustrações*). Todo o neurônio é composto por um corpo neuronal, dendritos e axônio. O contato com outros neurônios é feito por meio de uma terminação especial, denominada sinapse.

- **Corpo neuronal:** a porção mais importante da célula, onde se localizam o núcleo e todas as outras organelas responsáveis pela produção de energia e pela síntese de proteínas e outras substâncias.
- **dendritos:** são prolongamentos do corpo celular que se comunicam com corpos ou axônios de outros neurônios.
- **axônios:** são prolongamentos de extensões variadas (podendo ir milímetros ou metros). Sua função é conduzir as informações de neurônio para o outro. Os axônios são revestidos por uma camada lipídica (gordurosa), denominada **bainha de mielina**, que o isola do meio circundante.
- **sinapse:** são junções entre dois neurônios, através da qual as informações provenientes de um neurônio podem ser propagadas, bloqueadas, potencializadas ou integradas com informações de outros neurônios.

Neurônios estão dispostos em camadas corticais ou em núcleos, enviando prolongamentos de curta, média e longa para outros neurônios. Quanto maior a complexidade de tais prolongamentos maior será a capacidade da célula neuronal de influenciar outros neurônios e os sistemas aos quais pertencem (*páginas 19 – 24 das ilustrações*).



## PARTE 3: FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO

Uma afirmação faz-se fundamental quando queremos um ponto de partida para o entendimento da fisiologia do cérebro e de todo o sistema nervoso:

### O CÉREBRO É UM ÓRGÃO ELÉTRICO.

A principal função do sistema nervoso é captar informação sensorial do meio externo, analisa-la e enviar informação aos órgãos do corpo para responder à informação que recebeu. Isso se dá a partir de estímulos elétricos, que se convertem em informação química, novamente em informação elétrica e assim por diante.

#### *O modelo da bateria e da lâmpada*

Suponhamos que tivéssemos uma bateria e uma lâmpada (*página 27 das ilustrações*). Nos pólos de cada uma há dois fios de cobre, que se prolongam um em direção ao outro mas sem si tocarem. Suponhamos ainda que os dois objetos estão fixos e irremovíveis e os fios são inflexíveis. Como poderíamos obter luz?

Uma solução de água e sal resolveria o problema (*página 28 das ilustrações*). O sal (cloreto de sódio) quando diluído em água transforma-se numa solução iônica e suas cargas permitem a passagem de energia. Pronto. Obtivemos luz.

Mas e se quiséssemos modular a intensidade da luz? Por exemplo, torna-la mais intensa. Algumas soluções seriam possíveis (*página 29 das ilustrações*).

1. **Concentrar mais o soluto.** Quanto mais sal for colocado na solução, mais íons estarão disponíveis e a energia elétrica passará com mais intensidade.
2. **Aumentar a carga da bateria.** Quanto maior o estímulo elétrico, mais a intensidade da luz.
3. **Aumentar o diâmetro do fio.** Quanto maior o calibre do fio, menor a resistência que a corrente elétrica enfrentará até chegar à lâmpada.
4. **Escolher um melhor condutor.** O ouro, por exemplo, conduz energia elétrica melhor do que o cobre.

Trazendo esse modelo para o sistema nervoso (*página 30 das ilustrações*), poder-se-ia dizer que a **bateria** são os *corpos neuronais*, capazes de gerar estímulos elétricos. Os **fios condutores** dessa

energia seriam os *axônios*. Da mesma forma que nossos fios convencionais necessitam ser encapados com **isolantes** (borracha) para 'canalizar' a corrente elétrica, os axônios são encapados por *bainhas de mielina*. As terminações dos fios, muito próximas sem se tocar, são as **sinapses**.

### **As sinapses**

Para que o estímulo elétrico prosseguisse foi necessário a presença de uma solução iônica. Um processo semelhante ocorre nas junções entre os neurônios, por meio de seus dendritos ou axônios, denominadas **sinapses** (*página 31 das ilustrações*). No interior da sinapse (*página 32 das ilustrações*) a propagação do estímulo se dá por meio de **neurotransmissores**. Neurotransmissores são substâncias liberadas na fenda sináptica após a chegada de um estímulo elétrico. Eles são produzidos pelas mitocôndrias (localizadas próximas ao botão sináptico) (*páginas 32 – 33 das ilustrações*) e armazenados em vesículas. A chegada do estímulo elétrico provoca a fusão das membranas da vesícula com as membranas do terminal do axônio, liberando os neurotransmissores. Esses se ligam aos receptores pós-sinápticos, localizados na membrana do neurônio seguinte. Quando estimulados pelos neurotransmissores, os receptores despolarizam a membrana do neurônio, gerando um novo estímulo elétrico. Desse modo, uma informação enviada na forma de um estímulo elétrico converteu-se em informação química, que em seguida foi novamente convertida em estímulo elétrico.

Vários tipos de substâncias atuam como neurotransmissores, podendo ser elas hormônios (hormônios tireóideanos, hipofisários, insulina), aminoácidos (glicina, glutamato, GABA), aminas (noradrenalina, serotonina, dopamina) e a acetilcolina. Quanto mais neurotransmissores forem liberados na fenda (mais sal), mais intenso o estímulo será. Quanto mais receptores estiverem disponíveis na membrana do neurônio (calibre do fio) e quanto mais sensíveis eles forem àquele neurotransmissor (metal condutor), com mais intensidade o estímulo se dará.

Portanto a quantidade de neurotransmissores secretados na fenda sináptica, o número e a sensibilidade dos receptores são importantes mecanismos para regular a intensidade de um estímulo. Outro fator regulador importantíssimo é a remoção do neurotransmissor da fenda. Isso se dá por vários fatores (*página 33 das ilustrações*): [1] saída do neurotransmissor para o meio externo por difusão, [2] destruição do neurotransmissor por enzimas, [3] recuperação dos neurotransmissores por meio de **bombas de recaptação**, para serem rearmazenados em vesículas e reaproveitados.

E a lâmpada? A lâmpada equivale ao resultado da ordem enviada pelo sistema nervoso aos órgãos do corpo. Por exemplo, ao captar do ambiente um aroma de incomensurável paladar, o cérebro prepara o organismo para receber o alimento, ordenando a secreção da saliva e do suco gástrico para digeri-lo. Em que intensidade? Tudo dependerá do tamanho da fome naquele momento e da predileção por aquela comida.

## O estímulo elétrico

Já é sabido que o **cérebro é um órgão elétrico**. Isto é, as informações que recebe e envia para o meio ambiente, são transmitidos por meio de impulsos elétricos e químicos. A informação química é transmitida por meio da interação de neurotransmissores e receptores. Nos neurônios os estímulos elétricos são chamados de **potenciais de ação**.

As células neuronais são separadas do meio extra-celular por meio de membranas. Pela lei da difusão as partículas de uma mistura tendem a alcançar uma distribuição homogênea por todo o líquido. No entanto é possível notar na **página 35 das ilustrações** uma maior concentração de sódio ( $\text{Na}^+$ ) no meio externo e de potássio ( $\text{K}^+$ ), no interno. Isso se dá porque as membranas possuem uma estrutura denominada **bomba de sódio e potássio** (**página 35 das ilustrações – vide “pump”**). Essa bomba (tal como uma bomba de dragagem) coloca para fora o máximo possível de sódio e coloca para dentro o máximo possível de potássio (**página 36 das ilustrações**). O interior da célula possui proteínas com cargas negativas, que são muito grandes para atravessar a parede das membranas e ficam retidas. Para compensar essa carga negativa, os íons cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) vão naturalmente para fora da célula (difusão).

Qual o resultado final: **dentro do neurônio há mais sódio e proteínas com cargas negativas**. Fora do neurônio há mais potássio e cloreto. Devido a esse desbalanço criado pela bomba de sódio e potássio e pela presença das proteínas com cargas negativas, o interior do neurônio é cerca de 70 milivolts (mV) mais negativo que o meio extracelular (**página 37 das ilustrações**).

Mas quando o neurônio recebe um estímulo (p.e. uma gota de água quente sobre a pele), ocorre um fenômeno chamado **despolarização**. As membranas das células possuem canais que permitem a entrada e saída rápida de íons que a bomba de sódio e potássio tornara desiguais. Com a chegada do estímulo, esses canais são abertos e o interior da célula vai se tornando positivo. Isso gera o **potencial de ação** (estímulo elétrico). O interior da célula que era de  $-70\text{mV}$  vai para  $+20\text{mV}$ . Nesse ponto, os canais se fecham e a bomba volta trocar íons sódio por potássio, tornado o interior da célula novamente negativo (**repolarização**). Esse fenômeno vai se propagando ao longo do axônio. Seria como se o axônio fosse uma carreira de pólvora inflamada

e a despolarização a chama que a percorre (*página 38 das ilustrações*). A chama é a despolarização. Tudo o que estiver atrás da chama já se repolarizou. O que estiver adiante são membranas ainda em repouso. Quando esse estímulo elétrico chega à sinapse as vesículas de neurotransmissores são liberadas na fenda. O neurotransmissor se liga aos receptores que despolarizam a membrana do neurônio seguinte. E o estímulo elétrico segue.

### **Especificidade**

Apesar de qualquer neurônio funcionar da mesma maneira, *cada um desempenha funções específicas no sistema nervoso*. Há neurônios especializados em receber os estímulos do meio ambiente e encaminhá-los à medula. Ali, outra classe de neurônios recebe essas informações e

as encaminha ao cérebro. O cérebro, por fim, tomará conhecimento da natureza do estímulo e lhe enviará uma resposta (*páginas 39 – 40 das ilustrações*).

<b>Quadro 1: Sistemas de neurotransmissão do sistema nervoso</b>	
<b>SISTEMA</b>	<b>FUNÇÃO NO SNC</b>
<b>GABA-A</b>	INIBIÇÃO (SEDAÇÃO)
<b>GLUTAMATO (NMDA)</b>	EXCITAÇÃO (ESTÍMULO) MEMÓRIA
<b>OPIÓIDE</b>	PRAZER ANALGESIA INIBIÇÃO
<b>SEROTONINÉRGICO</b>	HUMOR IMPULSOS
<b>DOPAMINÉRGICO</b>	RECOMPENSA PRAZER
<b>NORADRENÉRGICO</b>	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Mas uma determinada função não é desempenhada por uma única célula, mas sim por um grupo de neurônios semelhantes. Desse modo, **neurônios** semelhantes se agrupam formando **sistemas de neurotransmissão**. Dentro de um sistema, o conjunto de **corpos neuronais** é denominado **núcleo** ou **gânglio**, enquanto o conjunto de **axônios** é chamado **trato** (*página 40 das ilustrações*). O quadro de força de uma casa pode servir de modelo. Suponha-se que as fiações saídas do quadro pudessem ser organizadas em fios de iluminação, de aquecimento, de

aparelhos de áudio, de aparelhos de vídeo, de eletrodomésticos de cozinha. O ponto do quadro de onde saem os fios de iluminação seria denominado núcleo de iluminação. Já o cano que reúne todos esses fios, o trato da iluminação.

Há incontáveis sistemas de neurotransmissão (**quadro 1**), todos absolutamente integrados. Em geral desempenham mais de uma função dentro do sistema nervoso e quase nunca com exclusividade. Dentro de cada sistema, pode haver divisão em outros menores e mais especializados ainda. Há sempre combinações, modulações e interferências recíprocas.

Colocados os principais aspectos anatômicos e funcionais do sistema nervoso, o mecanismo neurobiológico da dependência será o próximo tópico. Nesse serão apresentadas as repercussões para o sistema nervoso, decorrentes da presença constante de uma substância no organismo.

## PARTE 4: O SISTEMA DE RECOMPENSA

A compreensão global e consensual acerca dos mecanismos pelos quais as substâncias psicoativas levam à dependência ainda está no começo. Fatores das mais variadas naturezas participam desses processos tornando limitadas abordagens a partir de um único foco. Por que indivíduos conseguem o convívio eventual com a substância, sem prejuízo de seus compromissos sociais, ao passo que outros o fazem de maneira abusiva e desestruturada? Por que os sintomas de abstinência parecem ser menos intensos em ambientes protegidos? Por que aqueles que buscam uma substância psicoativa têm propósitos tão distintos no que querem sentir?

O entendimento neurobiológico, em sua área de atuação, procura elucidar como as drogas e sua interação com um organismo vivo são capazes de direcioná-lo para um uso contínuo, muitas vezes desprovido de limites, onde a preocupação maior é estar em contato com a substância e seus efeitos físicos e psíquicos.

### ***O sistema de recompensa***

Conforme foi dito anteriormente, os neurônios se organizam em sistemas de neurotransmissão. Os sistemas são especializados em determinadas funções e se integram e interagem com outros sistemas. Dentro de um sistema predomina um neurotransmissor, responsável pela transmissão de informações, tanto para o cérebro, quanto para os órgãos efetuam as ordens provenientes do sistema nervoso central. A partir da década de cinquenta os pesquisadores começaram a identificar sistemas cada vez mais específicos no sistema nervoso.

Nesse período, o psiquiatra americano James Olds (1922 – 1976), a partir de experimentos com eletrodos posicionados em cérebros de ratos, descobriu acidentalmente que os animais se sentiam atraídos por choques elétricos que estimulavam a região cerebral estudada por Olds (***página 42 das ilustrações***). Chegavam a desinteressar por outras atividades prazerosas, como a alimentação, para se dedicarem exclusivamente à busca de tal estímulo. Olds havia posicionado os eletrodos em um sistema de neurotransmissão de dopamina, denominado sistema ***mesolímbico-mesocortical*** (***página 43 das ilustrações***). Ele o batizou de ***sistema de recompensa do sistema nervoso central***. Abriu-se um novo campo para o entendimento das bases neurobiológicas da dependência química.

## ***O sistema dopaminérgico e a busca da recompensa***

O sistema de recompensa (dopaminérgico) está presente desde os mamíferos mais primitivos. Ele tem participação fundamental na busca de estímulos causadores de prazer, tais como alimentos, sexo, relaxamento. Por meio do reforço positivo da recompensa, obtida durante essas experiências, o organismo é impelido a buscá-las repetidas vezes. Cria-se uma memória específica para isso. O sistema de recompensa, desse modo, é um importante mecanismo de autopreservação.

## ***Dopamina, drogas e recompensa***

A dopamina é o neurotransmissor sintetizado dentro do sistema de recompensa. Para sua síntese é necessária a presença do aminoácido tirosina. Por meio da enzima tirosina hidroxilase, a tirosina é transformada em forma em DOPA (3,4 - hidroxifenilalanina). A dopamina tem sua origem na descarboxilação da DOPA. Em seguida, é armazenada nas vesículas dos terminais pré-sinápticos para ser liberada na fenda após um estímulo neuronal. Esse estímulo pode ser a torta predileta, um carinho, uma conversa com amigos, enfim, situações que certamente valerão a pena serem repetidas.

Uma vez liberada na fenda, atua sobre os receptores dopaminérgicos, cujo efeito é uma sensação de bem-estar e euforia. Rapidamente após a ligação com os receptores dopaminérgicos, a dopamina é retirada da fenda. Isso se dá por meio de três processos básicos: [1] difusão da dopamina para fora da fenda sináptica, [2] destruição por enzimas e [3] *recaptação para o pré-sináptico* de onde fora liberada. Ali, será estocada para ser liberada novamente. A recaptação é realizada pela **bomba de recaptação** (*página 33 das ilustrações*), transportadores dopaminérgicos, encarregados de captar parte da dopamina liberada na fenda sináptica e devolvê-la ao terminal pré-sináptico a fim de ser reciclada.

## ***Anatomia da recompensa***

O sistema dopaminérgico possui três tratos considerados como os mais importantes, de grande interesse para o entendimento da neurobiologia da dependência química. Um destes é o trato *mesolímbico-mesocortical*, que se projeta a partir da área tegmental ventral (ATV) para a maior parte do córtex frontal (funções psíquicas superiores) e sistema límbico (emoção) e parece ser a via dopaminérgica relacionada à recompensa. Estudos têm demonstrado relação íntima entre

algumas estruturas cerebrais e a recompensa. O *nucleus accumbens* e a área tegmental ventral parecem moderar o estímulo à recompensa, induzido por substâncias psicoativas.

### ***Recompensa e dependência***

Grande parte da propriedade causadora de dependência das drogas está na ativação do sistema dopaminérgico de recompensa **(página 44 das ilustrações)**. Isso pode ser feito de modo direto ou indireto. Substâncias psicoativas como a cocaína e a anfetamina agem diretamente sobre esse sistema, enquanto a nicotina e os opiáceos estimulam-no indiretamente. As causas naturais que normalmente estimulam o sistema de recompensa chegam a aumentar em até 100% sua atividade. Na vigência de substâncias psicoativas, no entanto, essa atividade ser 1000 vezes maior.

Do ponto de vista estritamente biológico, a capacidade das substâncias psicoativas em estimular o sistema de recompensa, resultando em euforia, relaxamento e bem-estar, deixaria o usuário mais propenso a repetir o consumo das mesmas, a fim de experimentar repetidamente os seus efeitos. Tal comportamento de busca, ocasionaria a dependência **(página 45 das ilustrações)**.

### ***Cocaína***

A cocaína, estimula diretamente o sistema recompensa, ligando-se à bomba de recaptção de dopamina e bloqueando sua ação **(página 47 das ilustrações)**. Conseqüentemente, mais dopamina permanecerá na fenda sináptica. Há um aumento da concentração, do tempo de permanência e da intensidade de ação da dopamina sobre os seus receptores. O resultado é um quadro de euforia e prazer muito mais intenso do que as situações que estimulam o sistema naturalmente. Isso reforça a busca pela substância psicoativa, a fim de satisfazer a necessidade da recompensa desencadeada.

A cocaína também tem grande afinidade pelo sistema de neurotransmissão de serotonina, responsável pela modulação do humor, o controle dos impulsos e capaz de estimular também o sistema de recompensa. A ação da cocaína nesse sistema também se dá por meio do bloqueio da recaptção de serotonina. A afinidade da cocaína por essa bomba de recaptção é muito mais intensa se comparada aos antidepressivos que atuam nesse mesmo sítio.



## **Anfetaminas & ecstasy**

As anfetaminas e o ecstasy atuam sobre o sistema de recompensa induzindo a liberação maciça de dopamina na fenda, em uma quantidade muito maior do que a observada em estímulos naturais. Ela também inibe a recaptção, mas numa intensidade muito menor, se comparada à cocaína. De qualquer forma, o resultado final é um excesso de dopamina, que será removida com mais dificuldade, deixando-a agir mais tempo sobre os receptores e produzindo efeitos de euforia mais intensos.

O ecstasy, além de atuar diretamente sobre o sistema de recompensa, tem especial afinidade pelo sistema serotoninérgico (**página 48 das ilustrações**), de provém seus efeitos alucinógenos e sinestésicos (“sons têm cores e cores têm sons”). O sistema serotoninérgico, quando estimulado, também atua positivamente sobre o sistema de recompensa, aumentando ainda mais o efeito euforizante produzido por este.

## **Nicotina**

A nicotina estimula o sistema de recompensa de maneira indireta. Ela é capaz de se ligar aos receptores do um sistema de neurotransmissão conhecido por sistema colinérgico. A ligação aos receptores nicotínicos estimula a liberação de outro neurotransmissor, de natureza excitatória, conhecido por glutamato. O glutamato é capaz de estimular a liberação de dopamina no sistema de recompensa.

Outra ação da nicotina está na inibição do sistema GABA. Ao contrário do sistema glutamato (excitatório), esse sistema é capaz inibir todos os outros sistemas do cérebro, inclusive o de recompensa. Estando o sistema GABA bloqueado pela nicotina, a sensação de bem-estar e euforia proporcionada pelo consumo de cigarros torna-se ainda mais intensa, duradoura e causadora de dependência.

## **Opiáceos**

Há uma grande concentração de receptores opiáceos ao redor da área tegmental ventral e do *nucleus accumbens* (**página 50 das ilustrações**). O organismo possui receptores naturais para os opiáceos (heroína, dolantina, morfina, codeína e outros). Há três classes de receptores opióides envolvidos no surgimento de dependência aos opiáceos: receptores um, delta e kappa. O

primeiro, no entanto, é o responsável pelos efeitos de bem-estar experimentados durante o consumo de opiáceos.

Os opiáceos ativam o sistema de recompensa de maneira indireta por meio de duas ações. A primeira consiste na ligação dos opiáceos com os receptores opióides dentro do sistema de recompensa. A ligação faz com que um sinal seja enviado para liberar dopamina. O sistema GABA inibe a liberação de dopamina. Os opiáceos, no entanto, bloqueiam a ação desse sistema. Desse modo, os efeitos da dopamina tornam-se mais potentes e duradouros *(página 51 das ilustrações)*.

### **Álcool**

O álcool atua sobre o sistema de recompensa indiretamente, por meio de sua ação no sistema glutamato (excitatório), GABA (inibitório), opióide (prazer e analgesia) e serotonina (humor e controle dos impulsos). Todos esses sistemas são capazes de interferir no sistema de recompensa. Ao inibir o sistema glutamato e estimular o sistema GABA, produz uma sensação de relaxamento, modulada pelo sistema de recompensa *(página 53 das ilustrações)*. Sua ação sobre a serotonina também produz uma sensação de euforia e bem-estar, preditivos que levam os indivíduos a desejarem novas experiências com a substância.

Alguns estudos apontam para a ação do álcool sobre o sistema opióide. O álcool parece atuar positivamente sobre os receptores opióides mu e negativamente sobre os receptores delta. Estudos com animais demonstraram que aqueles que não possuíam receptores delta ingeriram álcool com mais avidez e descontrole. Já a estimulação dos receptores mu aumentava a procura por álcool entre esses animais. Desse modo, o sistema opióide atua diretamente sobre o sistema de recompensa e está associado ao desenvolvimento da dependência.

### **Tranqüilizantes (benzodiazepínicos e barbitúricos)**

A ação de ambos sobre o sistema de recompensa é indireta, através da ação das substâncias sobre o sistema GABA. Tal ação produz redução da ansiedade e relaxamento. Tais efeitos seriam reforçadores e contribuem para o surgimento da dependência *(página 54 das ilustrações)*.

## ***Maconha***

O princípio ativo da maconha, o  $\Delta$ -9-THC, possui receptores específicos dentro do sistema de recompensa (***página 56 – 57 das ilustrações***). Há uma grande concentração destes ao redor da área tegmental ventral, do *nucleus accumbens* e do hipocampo. Não se sabe até o momento, porém, como o THC estimula o sistema de recompensa. Uma das teorias vigentes postula que o THC, ao se ligar ao seu receptor específico dentro do sistema de recompensa, faz com essa ligação envie um sinal que estimula a liberação de dopamina e provoca os efeitos de bem-estar e relaxamento observados. O THC, provavelmente, é capaz de estimular o sistema opióide, que por sua vez estimula o sistema de recompensa.

## ***Neuroadaptações***

O sistema de recompensa produz bem-estar e euforia quando estimulado, aumentando o desejo de repetir tais sensações. Ele parece ser a estrutura central no desenvolvimento da dependência entre os usuários de substâncias psicoativas. No entanto, não é apenas o prazer o responsável pelo surgimento da dependência. Ao contrário, a evitação dos sintomas de desconforto (síndrome de abstinência), entre eles a fissura, é o grande propulsor da manutenção do uso. Tais sintomas decorrem provavelmente de alterações neurobiológicas na estrutura anatômica dos neurônios, por exemplo, redução de terminações nervosas e receptores. Essas alterações permanecem meses após a interrupção do consumo. Elas, também, acabam por bloquear o efeito euforizante da droga: o indivíduo deixa de sentir o prazer de outrora, mas continua impelido a buscar a droga, uma vez que seu corpo se adaptou a sua presença e sentirá sua falta em caso de abstinência da mesma.

## PARTE 5: NEUROADAPTAÇÕES

Há diversas correntes teóricas acerca da dependência química. Nenhuma delas é capaz de explicar totalmente os mecanismos e a psicopatologia envolvidos na gênese e na manutenção da dependência. Ainda assim, todas possuem observações pertinentes e úteis na abordagem e no tratamento desses indivíduos. A neurobiologia também deu contribuições ao tema. Entre essas, a **teoria das neuroadaptações** é a mais palpável, detectável em exames de neuroimagem e a responsável pelo surgimento da tolerância e dos sintomas de abstinência da substância.

O consumo prolongado de substâncias psicoativas provoca modificações anatômicas e fisiológicas no cérebro. Tais modificações tornam a droga cada vez mais importante para o indivíduo, uma vez que o novo equilíbrio conta agora com a presença da substância. A partir daí, a ausência da mesma será marcada por sintomas de desconforto, tais como fissura, tremores, suor, aumento da pressão e da temperatura. A busca do prazer vai aos poucos sendo substituída pela busca de alívio dos sintomas de desconforto (síndrome de abstinência). As características desse novo comportamento de busca serão moldadas tanto pela personalidade, quanto pelo ambiente cultural que permeia estes indivíduos. Há duas neuroadaptações mais conhecidas: a tolerância e a síndrome de abstinência, objetos do presente artigo (**página 58 das ilustrações**).

### **Homeostase: tudo no organismo tende ao equilíbrio**

Qualquer organismo vivo tem um *modus operandi*, isto é, um jeito de funcionar geneticamente determinado, que independe da vontade ou mesmo do conhecimento do indivíduo sobre a sua existência. Ninguém pede para sentir sono, liberar hormônio do crescimento, aumentar os batimentos do coração durante o exercício, suar no calor ou tremer no frio. Cabe ao organismo executar tais funções, com a finalidade de adaptar o indivíduo aos novos estímulos que recebe ao longo da vida. Qualquer adaptação às modificações causadas pelo ambiente externo visa à manutenção do **equilíbrio fisiológico** (homeostase) do organismo. Se há aumento de temperatura, os vasos sanguíneos se dilatam para facilitar a perda de calor e as glândulas secretam gotas de suor para resfriar o corpo. Já no frio, os vasos se contraem e o corpo treme, a fim de produzir calor. Em ambos casos, o corpo se adaptou às modificações externas de temperatura para não prejudicar o equilíbrio da temperatura corpórea.

Ao longo da vida, o organismo não necessitou de substâncias psicoativas para se estabelecer. O álcool, o tabaco, a cocaína, a maconha e a heroína não são essenciais para o seu funcionamento. Frente à presença das mesmas, cria-se um novo padrão fisiológico de funcionamento. O organismo, então, se encarrega de destruí-las e eliminá-las, a fim de restabelecer seu equilíbrio

habitual (homeostase). Quando tal presença se mostra ocasional, pontual, esporádica, o organismo apenas se incumba da tarefa anteriormente descrita. Mas se a presença da substância se torna constante, o organismo produzirá uma série de modificações no cérebro para dificultar a ação das drogas e se aprimorará na destruição e excreção das mesmas. Mas se tais adaptações deixaram o funcionamento do organismo 'mais parecido' com o anterior (sem drogas), o novo *modus operandi* estabelecido passou a contar com a presença das drogas em seu dia-a-dia. Para isso, também desenvolveu mecanismos que sinalizam ao corpo a redução ou a ausência das mesmas. Desse modo, se de um lado o organismo se tornou mais indiferente à presença droga, também ficou mais sensível a sua falta **(página 59 das ilustrações)**.

### ***Neuroadaptação: o equilíbrio possível***

Segundo Littleton & Harper (1994), "a tolerância implica na capacidade da célula de se adaptar à presença dos agentes farmacológicos em seu ambiente para reassumir uma função relativamente normal. Em outras palavras, uma concentração mais alta da droga será necessária para produzir as mesmas perturbações funcionais que foram produzidas na primeira exposição da célula à droga". Isso é diferente da resistência à droga: as bactérias resistentes aos antibióticos funcionam normalmente com ou sem a presença destas substâncias. Os antibióticos não as afetam bioquimicamente. Dessa forma, os autores afirmam que "a dependência celular implica uma adaptação à presença da droga em seu ambiente, mas nesse caso a adaptação é tão severa que a célula não pode funcionar normalmente na ausência da droga. Assim, uma perturbação funcional (síndrome de abstinência) ocorrerá quando da remoção da droga".

Para os autores, a neuroadaptação ocasiona tolerância e síndrome de abstinência a partir de um único processo de modificação adaptativa. Essa, no entanto, pode ser didaticamente dividida em neuroadaptação de prejuízo e de oposição **(página 60 das ilustrações)**.

### ***Adaptação de prejuízo: tolerância***

A adaptação de prejuízo consiste no desenvolvimento de mecanismos que dificultem a ação da droga sobre as células, reduzindo, assim, seus efeitos. Isso pode acontecer a partir da redução do número ou da sensibilidade dos receptores à substância em questão ou do aumento da eficiência do corpo na metabolização e eliminação da droga.

A partir dessas modificações, a quantidade habitual de droga consumida não provocará no usuário os efeitos positivos que buscava. Para obtê-los de agora em diante, necessitará de doses maiores, capazes de 'romper' as novas barreiras neurobiológicas criadas pelo organismo. Esse aumento causará uma nova neuroadaptação, que implicará em um outro aumento de dose e assim por diante **(páginas 61 – 62 das ilustrações)**.

### ***Adaptação de oposição: síndrome de abstinência***

Apesar de também causar tolerância, a adaptação de oposição está relacionada ao aparecimento da síndrome de abstinência nos dependentes de substâncias psicoativas. Segundo Littleton & Harper (1994), "a adaptação de oposição consiste num mecanismo para derrotar os efeitos da presença da droga através da instituição de uma força oponente dentro da célula. Este tipo de alteração tem claramente um potencial, quanto exposto à remoção da droga, de produzir transtornos funcionais na direção oposta àquela causada originalmente pela droga". Desse modo, nota-se entre os usuários de sedativos uma síndrome de abstinência marcada por inquietação, insônia, aceleração do pensamento e confusão mental. Já entre os de estimulantes, o quadro é geralmente depressivo, com lentificação psicomotora e aumento do sono.

É essencial afirmar que as adaptações de oposição causam um desequilíbrio no sistema nervoso central quando a droga é retirada. Esse desbalanço aparece na forma de sintomas de desconforto, de intensidade variável, geralmente de natureza oposta à droga utilizada. Tais sintomas permanecerão até que o organismo recupere seu equilíbrio anterior, no qual não havia a presença constante da droga. Esse quadro é denominado *síndrome de abstinência*. A síndrome de abstinência e a tolerância a cada substância serão analisadas dois próximos capítulos.

## PARTE 6: TOLERÂNCIA

Existem sinais e sintomas que caracterizam a dependência química. Entre eles, há dois notadamente biológicos: a tolerância e a síndrome de abstinência. A Organização Mundial da Saúde define tolerância como “a necessidade de doses crescentes da substância psicoativa para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas.” A partir do surgimento da tolerância o indivíduo passa a sentir o efeito da droga em menor escala. Isso poderá levá-lo a aumentar sua dose habitual, para que consiga as mesmas sensações que o consumo da droga lhe proporcionava anteriormente.

Por meio dos mecanismos neurobiológicos, o organismo pode desenvolver tolerância a uma droga de duas maneiras: pelo aprimoramento dos mecanismos de destruição (metabolização) e eliminação da droga, diminuindo, assim, seu tempo de ação sobre o cérebro (**tolerância metabólica**); ou pelo desenvolvimento neuroadaptações, que visam a deixar os neurônios menos sensíveis à ação da droga ou a provocar nestes uma reação de natureza oposta aos efeitos da droga dentro da célula (**tolerância funcional**).

Não há desenvolvimento de tolerância para todos os efeitos da droga. Geralmente, há **tolerância completa** para os efeitos que trazem prazer ao usuário, como a euforia causada pela cocaína, ou o relaxamento e diminuição da ansiedade causados pelo álcool e os calmantes (benzodiazepínicos). Outras ações, no entanto, sofrem **tolerância parcial**. É o caso dos batimentos do coração nos usuários freqüentes de cocaína: apesar de mais acelerados do que nos períodos sem a droga, sua freqüência é menor, se comparada aos primeiros tempos de consumo. Há ainda a **tolerância reversa ou sensibilização**. Para algumas ações da cocaína, o cérebro torna-se mais sensível conforme o uso vai se repetindo: devido a isso, os tiques e os sintomas persecutórios (*nóia*), inicialmente leves ou mesmo inexistentes, aparecem durante o consumo de doses mínimas da substância.

Um outro aspecto importante é a existência de **tolerância cruzada**. Isso significa que quando há desenvolvimento de tolerância para uma determinada droga, ela se estende para outras que possuem propriedades farmacológicas semelhantes. Desse modo, aqueles que desenvolvem tolerância para o álcool, o fazem também para os barbitúricos e benzodiazepínicos (tranqüilizantes ou calmantes). O LSD possui tolerância cruzada com a psilocibina e a mescalina, estando esse mesmo fenômeno presente entre a morfina e os opiáceos sintéticos (meperidina) e semi-sintéticos (heroína).

Apesar da tolerância se desenvolver principalmente a partir da quantidade, duração e frequência do consumo, parte dela está condicionada a fatores ambientais e biológicos. Desse modo, fatores como a disposição física, o estado mental e o tipo de ambiente onde o consumo de dá (de reuniões formais aos ambientes carnavalescos) também influenciam de alguma maneira o efeito potencial das substâncias sobre o cérebro.

Alguns aspectos da tolerância são geneticamente determinados. Isso significa que o organismo já nasce com um potencial de tolerância predeterminado. Quanto maior o potencial, maior a resistência e a possibilidade de aumentar o consumo de álcool. Segundo Dudley (2002), partindo de uma perspectiva evolucionista, um dos legados genéticos do consumo de frutas fermentadas (alcoólicas) desde os tempos ancestrais da humanidade é a capacidade do homem metabolizar o álcool. Isso depende da ação das enzimas *álcool desidrogenase* (ADH), que converte o álcool em acetaldeído (tóxico), e *acetaldeído desidrogenase*, que converte o acetaldeído em acetato (menos tóxico e eliminado na urina). Apesar de presente em todos os seres vivos, tais enzimas variam entre os homens, quanto à intensidade de sua ação. Isso pode ser creditado a maior ou menor presença de frutos de fermentados na dieta dos hominídeos ao longo de sua evolução. Quanto mais eficaz a metabolização do álcool no organismo, maior a capacidade de tolerar sua presença, predispondo assim o indivíduo a futuros problemas. Quanto menor a eficácia enzimática, maiores serão os efeitos aversivos do consumo, tornando menos provável a instalação do hábito.

Há uma grande discussão científica acerca da importância da tolerância para o diagnóstico e o surgimento da dependência. O *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)* (1995) afirma que a tolerância pode encorajar o consumo de álcool, contribuindo para a dependência e danos ao organismo. Já Burst (1999) sugere os mecanismos neurobiológicos que geram tolerância ao álcool não participam do processo de dependência. Como exemplo, cita que os benzodiazepínicos, eficazes no tratamento da síndrome de abstinência do álcool, não possuem valor no tratamento da dependência desta substância. Escrevendo acerca da tolerância à nicotina, Perkins (2002) sugere que “embora importante para o entendimento da adaptação biológica, a tolerância não elucida os fatores responsáveis pela dependência da nicotina”. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a tolerância um critério diagnóstico para a dependência química, mas sua presença isolada não permite qualquer conclusão acerca do tema.

Por outro lado, a tolerância tem grande importância nos quadros agudos ocasionados pelo consumo de drogas. Há situações de risco bastante conhecidas. Kuebler e col. (2000) observaram que os novos usuários de heroína estão seriamente mais expostos ao risco de overdose, por desconhecerem seus limites biológicos para a substância. Com o desenvolvimento de tolerância, a necessidade de quantidades crescentes de substâncias como a heroína, a dolantina (meperidina) e a cocaína também expõe seus usuários ao risco de overdose. A



tolerância é reversível após um período de abstinência. Desse modo, um indivíduo habituado a uma determinada dose de cocaína ou heroína, ao retomar o mesmo padrão após um período sem a substância, torna-se ainda mais suscetível ao risco de uma dose letal.

## **Álcool**

Há diversos tipos de tolerância envolvidos no consumo de álcool, divididos em duas grandes classes: tolerância funcional e tolerância metabólica (**quadro 1**). A **tolerância funcional** encampa as adaptações sofridas pelo cérebro para compensar as alterações causadas pelo álcool, tanto no comportamento, quanto no funcionamento celular dos neurônios. Usuários pesados de álcool exibem sinais mínimos de intoxicação pelo álcool, mesmo na vigência de concentrações sanguíneas normalmente incapacitantes ou mesmo fatais para a população geral.

<b>Quadro 1: Tipos de tolerância produzidos pelo consumo continuado de álcool</b>	
<b>TOLERÂNCIA FUNCIONAL</b>	<b>TOLERÂNCIA METABÓLICA</b>
Tolerância aguda	
Tolerância aprendida	
Tolerância ambiente-dependente	
Tolerância ambiente-independente	

Há diferentes tipos de **tolerância funcional**. A **tolerância aguda** se desenvolve para os efeitos relacionados à experiência da intoxicação, numa tentativa de assimilar os efeitos desagradáveis ocasionados pela substância. Já a **tolerância aprendida**, refere-se aos quadros onde o surgimento da tolerância ao álcool é facilitado e moldado visando ao desempenho de algum comportamento específico. Pessoas que consomem álcool durante alguma atividade que exija cognição e coordenação, desenvolvem tolerância com mais rapidez. O fenômeno pode ser ainda mais facilitado se houver uma expectativa positiva (motivação) relacionada ao sucesso da tarefa (dinheiro, prêmios,...). A **tolerância ambiente-dependente** refere-se às influências do meio ambiente no desenvolvimento da mesma. Um mesmo indivíduo poderá se mostrar mais tolerante ao álcool num bar do que em seu ambiente de trabalho. Isso acontece porque o bar provê mais estímulos associados ao consumo de álcool, capazes de desencadear os mecanismos da tolerância. De qualquer forma, há fatores de **tolerância ambiente-independentes**. São eles a quantidade de álcool ingerida, a duração do consumo e a frequência do consumo.

A **tolerância metabólica** é resultado da eliminação mais eficaz e rápida de álcool do organismo. Isso se dá por meio da ativação de enzimas do fígado após um período de consumo prolongado de

álcool. Assim, há redução dos efeitos do álcool sobre o cérebro, à custa da menor permanência da substância no organismo. Por outro lado, a ativação enzimática também passa a metabolizar com mais rapidez outras substâncias, tais como tranqüilizantes, anestésicos e alguns medicamentos, piorando sua eficácia e o manejo destes por parte dos médicos.

### ***Benzodiazepínicos***

Os benzodiazepínicos são conhecidos popularmente por tranqüilizantes ou calmantes. O uso crônico destas substâncias não é capaz de estimular **tolerância metabólica**, ou seja, nenhum mecanismo habitual de destruição e eliminação dos benzodiazepínicos é potencializado. A **tolerância funcional** se dá por meio de alterações na densidade e na sensibilidade dos receptores benzodiazepínicos no sistema GABA. A tolerância se desenvolve mais rapidamente para as propriedades indutoras do sono, e em menor escala para os efeitos ansiolíticos e perturbadores da memória.

### ***Barbitúricos***

Os barbitúricos são sedativos que possuem sítios de ligação no sistema GABA, da mesma forma que o álcool e os benzodiazepínicos. O barbitúrico mais conhecido do público geral é utilizado no tratamento da epilepsia: o fenobarbital (Gardenal®). O uso crônico é capaz de originar a mesma tolerância metabólica observada no álcool e a mesma tolerância funcional descrita para os benzodiazepínicos.

### ***Opiáceos***

A tolerância funcional (neuroadaptações) aos opiáceos acontece nos níveis anatômico, celular (sinapse) e subcelular (interior da célula). Do ponto de vista anatômico, o sistema de neurotransmissão noradrenérgico, cujos neurônios estão agrupados no **locus coeruleus**, é o mais importante **(página 63 das ilustrações)**. O *locus coeruleus* possui receptores opióides, que diminuem o funcionamento do mesmo. A presença constante de opiáceos (morfina, codeína, heroína, meperidina, fentanil...) faz com que o *locus coeruleus* se adapte aos efeitos inibitórios dos opiáceos, para funcionar como se a droga não estivesse lá. A base neurobiológica de tal mecanismo é ainda pouco conhecida. Frente a interrupção ou redução do consumo de opiáceos, o *locus coeruleus*, sensibilizado, passa a disparar com grande intensidade, liberando grandes quantidades de noradrenalina. É a síndrome de abstinência dos opiáceos, que será abordada em detalhes na seção seguinte.

Ao contrário das outras substâncias, parece haver pouca evidência de modificações no número e na afinidade dos receptores opióides após o uso prolongado de opiáceos. Os receptores opióides são divididos em mu, delta e kappa. Apesar de suas particularidades, possuem ações farmacológicas semelhantes. Entre elas, está a capacidade de inibir os sistemas excitatórios do cérebro. Isso produz um quadro de relaxamento, ausência de dor (analgesia) e prazer. As drogas com propriedades opiáceas provocam tais efeitos a partir da ligação com os receptores mu e delta. Segundo Nitsche e col (2002) o desenvolvimento de tolerância pode estar associado ao receptor delta tipo 1 (DOR-1), bem como ao gene responsável pela produção da encefalina, um opióide natural do organismo. Tais mecanismos, no entanto, ainda são desconhecidos.

A tolerância aos opiáceos parece se desenvolver no nível subcelular, ou seja, nos mecanismos responsáveis pela propagação do estímulo gerado após a ligação dos opiáceos aos receptores opióides. Como resultado de tais alterações, o interior da célula neuronal torna-se menos sensível aos efeitos dos opiáceos, fazendo o usuário aumentar a dose para manter os mesmos efeitos e evitar sintomas de abstinência da substância.

### ***Cocaína e anfetaminas***

A cocaína e as anfetaminas são os mais potentes agentes de reforço ao consumo conhecidos. Dependentes relatam que durante episódios de consumo intenso (*binge*), toda a atenção se volta para a euforia farmacologicamente induzida pelos estimulantes. Repouso, alimentação, dinheiro, entes queridos, responsabilidade e sobrevivência perdem todo o significado.

Ambas atuam diretamente no sistema de recompensa, interferindo na neurotransmissão da dopamina. A cocaína bloqueia a recaptção dopaminérgica. As anfetaminas, além de atuarem na recaptção, estimulam a liberação maciça deste neurotransmissor. A **tolerância metabólica** se desenvolve por meio do aumento da velocidade de metabolização da dopamina pelas enzimas sinápticas. A tolerância funcional aos efeitos dos estimulantes se dá pela redução do número e da sensibilidade dos receptores ao efeito da dopamina. Há, ainda, diminuição dos estímulos para sua liberação. Todas estas alterações podem acontecer mesmo durante as primeiras experiências (**tolerância aguda**).

Há **tolerância completa** para os efeitos euforizantes dos estimulantes, o que não impede o usuário de continuar a buscar a substância, em padrões de consumo intenso (*binge*) intercalados por alguns dias de abstinência. Outros efeitos como freqüência dos batimentos cardíacos, arritmias e inibição do apetite sofrem **tolerância parcial**.

## **Nicotina**

A nicotina tem ação sobre o sistema de neurotransmissão da acetilcolina, mais especificamente sobre os receptores nicotínicos. Acetilcolina e os receptores nicotínicos estão presentes em todas as terminações nervosas autonômicas pré-ganglionares (órgãos que não são controlados a partir da vontade humana), junção neuromuscular (contração e relaxamento muscular) e em algumas sinapses do SNC. A acetilcolina sofre contínua degradação pela acetilcolinesterase. A estimulação dos receptores da acetilcolina ocorre como resultado da inibição da acetilcolinesterase ou pela estimulação direta dos receptores da acetilcolina (como ocorre entre os usuários de tabaco).

Os efeitos nicotínicos são aqueles resultantes da hiperatividade simpática (descarga de noradrenalina estimulando os órgãos autônomos) e disfunção neuromuscular. Como resultado, há aumento dos batimentos do coração (taquicardia), da pressão arterial, suor, elevação da temperatura, pupilas dilatadas, fasciculações (movimentos involuntários) e fraqueza muscular. Isso pode acontecer em diferentes graus de severidade. A nicotina é um estimulante leve desse sistema.

A presença da nicotina provoca tolerância funcional (neuroadaptação) a partir da redução do número e da afinidade dos receptores nicotínicos à ação da substância. O sistema colinérgico consegue ativar indiretamente o sistema de recompensa. Após sua dessensibilização, será necessária uma dose maior de nicotina para a manutenção dos efeitos de prazer obtidos inicialmente. Além disso, as neuroadaptações decorrentes do consumo de nicotina ocasionam sintomas de abstinência frente à redução dos níveis sanguíneos de nicotina. Desse modo, o uso freqüente da substância passa a servir como uma maneira de evitar destes sintomas.

## **Maconha**

Apesar de ser a substância ilícita mais consumida em diversos países, a maconha vem recebendo atenção dos pesquisadores apenas nos últimos anos, quando deixou de ser um paradigma da droga leve e inofensiva. Estudos controlados conduzidos em animais e humanos detectaram que o uso diário de altas doses de maconha provoca tolerância para muitos dos efeitos fisiológicos, cognitivos e sociais da maconha. Entre os fenômenos observados estão a diminuição da intensidade e duração das “viagens” (*highs*), a redução dos batimentos acelerados do coração (taquicardia), queda da pressão intra-ocular, desaparecimento dos efeitos negativos observados nas interações sociais sob o efeito da substância (ansiedade, inquietação, paranóias...), bem como recuperação parcial do desempenho cognitivo e motor. Esses mesmos estudos observaram que

esse tipo de usuário tende a aumentar a dose a fim de atingir o mesmo padrão anterior de “viagem”.

Apesar de pouco conhecidos, os mecanismos de tolerância da maconha parecem ser mais funcionais (neuroadaptações) do que metabólicos (metabolização e excreção). Chen & Anthony (2003) observaram que a tolerância aos efeitos da maconha se desenvolve com mais rapidez e frequência entre adolescentes, se comparados com adultos recém-iniciados no consumo da planta. Os mecanismos envolvidos não são conhecidos.

### ***LSD & análogos***

Segundo Graeff (1984): os LSD-análogos, além de seu efeito alucinógeno pronunciado, causam também efeitos periféricos importantes: “os mais salientes são a aceleração dos batimentos do coração (taquicardia), o aumento da pressão arterial, a dilatação das pupilas (midríase) e a salivação, resultantes de uma descarga do sistema nervoso simpático (noradrenalina)”. Há ainda, aumento da frequência respiratória e facilitação dos reflexos, como o patelar (joelho). Todos os alucinógenos possuem efeito hipertermizante (aumento da temperatura corpórea).

A tolerância ao LSD e substâncias análogas (psilocibina, mescalina e DMT) se desenvolve rapidamente (**tolerância aguda**). A tolerância é mais pronunciada para os efeitos psíquicos, mas atinge também os efeitos periféricos. É praticamente impossível sentir qualquer um destes efeitos após algumas tomadas sucessivas. No entanto, do mesmo modo que se instala agudamente, a tolerância esvaece rapidamente e a mesma dose pode ser administrada em poucos dias, sem prejuízo dos efeitos desejados. A tolerância aguda aos efeitos dos alucinógenos LSD-análogos possibilita apenas o consumo eventual dessas substâncias. Mesmo os usuários mais pesados a utilizam apenas algumas vezes no mês.

## PARTE 7: SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Talvez a síndrome de abstinência seja o fenômeno mais conhecido relacionado à dependência química. Apesar de difundida, o valor da síndrome de abstinência para o desenvolvimento e a manutenção da dependência é pouco compreendido. Cientistas afirmam que “não é apenas o prazer o responsável pelo surgimento da dependência. Ao contrário, a evitação dos sintomas de desconforto (síndrome de abstinência) é o grande propulsor da manutenção do uso. Tais sintomas decorrem provavelmente de alterações neurobiológicas na estrutura anatômica dos neurônios. Essas alterações acabam por bloquear o efeito euforizante da droga: o indivíduo deixa de sentir o prazer de outrora, mas continua impelido a buscar a droga, uma vez que seu corpo se adaptou a sua presença e sentirá sua falta em caso de abstinência da mesma.”

A dependência é justamente o final dos áureos tempos. É o estabelecimento de uma nova realidade: biológica (neuroadaptações), psicológica (impulsividade pelo consumo) e social (o consumo vai se tornando mais importante que o tudo mais). A evitação dos sintomas de abstinência é um dos moldadores desse novo estilo de vida. A abstinência é um sinal concreto dessa nova realidade. É do conhecimento geral que um dependente fica mais nervoso nos primeiros dias de tratamento. Os amigos e familiares ‘dão um desconto’ aos descontroles, ao mau humor daqueles que decidiram abandonar o consumo de alguma substância. Os principais medicamentos destinados ao tratamento da dependência química visam ao alívio destes sintomas.

Pouco tempo atrás, as drogas pesadas eram aquelas consideradas capazes de causar síndrome de abstinência. A presença dos sintomas era um sinal de “dependência física”. A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirmava nos anos setenta que para a cocaína havia “falta de dependência física e, por conseguinte, de uma síndrome de abstinência característica quando se suprime a droga”. Tais conceitos caíram em desuso na literatura científica voltada ao estudo da dependência química. Atualmente, sabe-se que qualquer substância é capaz de provocar alterações no funcionamento neurobiológico dos indivíduos, que ocasionam sintomas de desconforto durante a falta da mesma. Por outro lado, a dependência não pode ser olhada apenas pelo lado físico, psíquico ou social. Só existe dependência se houver a combinação dos três fatores *(página 64 das ilustrações)*.

A neurobiologia da síndrome de abstinência de qualquer substância está relacionada a modificações nos circuitos neuronais ativados pelo consumo. Conforme já citado anteriormente, os neurônios se interconectam por meio de sinapses, dentro das quais secretam neurotransmissores. Esses últimos se ligam a receptores específicos e provocam reações químicas, capazes de gerar

um novo estímulo elétrico. É assim que a informação viaja pelo organismo humano. Há neurotransmissores encarregados de propagar informações excitatórias, inibitórias, de dor, prazerosas, de comando para o funcionamento dos órgãos, e muitas outras. Em condições normais, há um rígido balanço entre todas essas forças.

O uso contínuo de uma substância, no entanto, ativa sistemas com mais intensidade do que outros. Por exemplo, o álcool e os tranqüilizantes (sedativos) concentram sua ação nos sistemas inibitórios (GABA), enquanto a cocaína, a nicotina e as anfetaminas (estimulantes), atuam preferencialmente nos sistemas excitatórios (glutamato, noradrenalina e dopamina). A fim de manter "o rígido balanço" entre as forças do sistema nervoso, o organismo se neuroadapta e torna menos os sistemas menos sensíveis a ação da droga. Dessa maneira, ao ser estimulado pelo consumo, esse sistema não desequilibrará a composição de forças que regem o funcionamento do cérebro.

Porém, quando o consumo é interrompido, o sistema neuroadaptado, desensibilizado e enfraquecido pelas neuroadaptações provocam um novo desbalanço, no sentido oposto aos sintomas que a droga provocava no organismo. Esse desbalanço se manifesta na forma da síndrome de abstinência. Desse modo, o consumo de sedativos torna o sistema inibitório menos sensível à ação da droga. Frente a sua retirada, haverá superioridade do sistema excitatório, marcado por sintomas de abstinência como insônia, inquietação, irritabilidade, tremores, aumento dos batimentos cardíacos e da temperatura do corpo. Do outro lado, os estimulantes desencadeiam uma síndrome de abstinência marcada por aumento do sono, lentificação, tédio e sintomas depressivos.

A fissura, considerada um sinal de abstinência, pode ser entendida a partir da diminuição da dopamina dentro do sistema de recompensa. Durante a fissura, a lembrança do prazer e do desejo do consumo aparecem dentro de um quadro de desconforto físico e psíquico. Voltar a consumir a substância é vista pelo usuário como a melhor alternativa para aliviar essa situação. Saber lidar com a fissura é um grande passo para a consolidação da abstinência.

A importância dos sintomas de abstinência se reflete não apenas no desenvolvimento da dependência, mas também no sucesso do processo de abandono do consumo e na construção de um novo estilo de vida, incompatível com o uso de drogas. As principais abordagens medicamentosas e psicoterápicas disponíveis atualmente visam a aliviar sintomas, motivar a mudança, prevenir recaídas e criar novas habilidades para lidar com as dificuldades da vida, principalmente 'resolvidas' pelo consumo de drogas. Qualquer uma delas vê a síndrome de abstinência como o primeiro obstáculo ao processo do tratamento. Enquanto houver queixas de abstinência estas deverão ser consideradas o principal obstáculo: elas são um sinal de que a

droga ainda afeta e limita a existência biológica, psicológica e social do indivíduo. Eis a importância desse fenômeno, que de modo algum deve ser banalizado ou diminuído pela difusão que vem sofrendo dia-a-dia.

*Texto originalmente desenvolvido para o site "Álcool e Drogas sem Distorção", do Hospital Israelita Albert Einstein – 2003.*