



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANATOMIA E FARMACOLOGIA DAS "DROGAS DE ABUSO"**

Trabalho submetido por  
**Ana Teresa Calapez Valério**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**outubro de 2014**



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANATOMIA E FARMACOLOGIA DAS "DROGAS" DE ABUSO**

Trabalho submetido por  
**Ana Teresa Calapez Valério**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professor Doutor Pedro Oliveira**

**outubro de 2014**

*“The only way to do great work is to love what you do”*

Steve Jobs

## **Agradecimentos**

*Esta tese deve a sua concretização à amizade, à compreensão, à solidariedade e ao empenho de várias pessoas às quais não posso deixar de prestar o meu reconhecimento.*

*As minhas primeiras palavras de agradecimento vão para o meu orientador, **Doutor Pedro Oliveira**, pelo modo como me orientou neste trabalho. Com efeito, a sua orientação, disponibilidade, saber transmitido, opiniões e críticas, total colaboração no solucionar de dúvidas e problemas e por todas as palavras de incentivo que foram determinantes para a conclusão deste trabalho.*

*A esta séria **Instituição de Ensino (ISCSEM)** e ao **corpo docente do MICF** extremamente competente e interessado em dividir os seus conhecimentos, saber e valores com dedicação e rigor.*

*Aos **funcionários da Biblioteca do Hospital Júlio de Matos** que sempre me receberam com simpatia e que prontamente disponibilizaram a sua ajuda nas pesquisas efectuadas, bem como, pelas suas sugestões bibliográficas.*

*A todos os meus amigos e colegas **Telma Mangerico, Ana Luísa Fernandes, Maria João Oliveira, Stephanie Morgado, Rui Fernandes e Alexandre Rebocho** pela coragem transmitida nos momentos mais difíceis, e pelas agradáveis lembranças que serão eternamente guardadas no meu coração.*

*Ao meu mais que padrinho da faculdade, amigo **Luis Furtado** por todas as palavras de incentivo e por me fazer acreditar que era possível chegar ao fim.*

*Aos **meus tios e avó** pelo carinho e apoio em todos os momentos da minha vida e que sempre se disponibilizaram para me ajudar. À **Xana**, por me ensinar a acreditar que tudo era possível antes de partir.*

*Ao **João**, pela paciência, força e carinho que tentou sempre transmitir, apesar dos quilómetros que nos separam e que tanto dificultaram esta etapa.*

*Finalmente e, tendo consciência que sozinha nada disto seria possível, um agradecimento especial aos meus pais, **Carlos e Paula**, por se mostrarem modelos de coragem, pelo apoio incondicional, incentivo, amizade e por tudo o resto, que nem estas, nem todas as palavras do mundo conseguem agradecer. A eles lhes dedico este trabalho!*

*A todos, Muito Obrigada!*

## **Resumo**

Há milhares de anos, que os seres humanos vêm usando substâncias psicoativas com o intuito de alterar o estado psicológico, ou como forma de prevenção ou tratamento de condições fisiológicas. Durante muito tempo, foram as plantas a única fonte destes agentes que costumavam estar associadas a rituais tradicionais nas várias culturas. Os avanços nas áreas da química e farmacologia com a evolução de técnicas de síntese química permitiram o desenvolvimento de novos fármacos dirigidos ao tratamento de várias doenças, incluindo distúrbios mentais. Mais recentemente, as novas descobertas na psicofarmacologia, aplicando técnicas de biologia celular e molecular, forneceram dados fundamentais sobre o mecanismo de acção das drogas. No entanto, a relação entre as drogas de abuso, o cérebro e os efeitos resultantes envolvem inúmeras alterações e interacções cerebrais, nomeadamente nos sistemas de neurotransmissores e neuromoduladores que suportam o desenvolvimento de transtornos mentais. Sendo a Neurofarmacologia a área que se dedica à compreensão dos mecanismos de comunicação celular é, portanto, essencial para a compreensão dos efeitos e mecanismos dos transtornos de dependência de substâncias de abuso. As drogas são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, que provocam alterações psíquicas e físicas que levam à dependência. Para além disto, e apesar das drogas de abuso envolverem acções individuais específicas no cérebro, todas têm em comum a acção sobre o sistema límbico, sendo que a dopamina desempenha um papel crítico. O uso crónico destas drogas produz efeitos graves, que podem incluir tolerância, sensibilização e dependência, para além das consequências físicas, psicológicas e sociais. Assim, é importante compreender as características das drogas, efeitos psicológicos e comportamentais e mecanismos pelos quais estes efeitos ocorrem. Para além disso, a promoção da saúde e a prevenção ao uso das drogas desempenha um papel crítico para minimizar este problema, pelo que têm sido apresentadas várias estratégias farmacológicas para o tratamento da dependência.

**Palavras-chave:** Drogas de abuso; Dependência; Dopamina; Sistema de Recompensa;

## **Abstract**

For thousands of years, humans have used psychoactive substances in order to change their psychological state, or as a mean of preventing and treating different physiological conditions. For a long time, plants were the only source of these agents that used to be associated with traditional rituals in various cultures. The advances in the fields of chemistry and pharmacology enabled by the progress in the techniques of chemical synthesis allowed the development of new drugs directed to the treatment of various diseases, including several mental disorders. Recently, new discoveries in psychopharmacology, using different techniques of cell and molecular biology, have provided critical data on the mechanism of action of drugs. However, the relationship between the drugs of abuse, brain and the resultant effects comprises numerous brain's changes and interactions, particularly in the neurotransmitter and neuromodulator systems that support the development of mental disorders. Neuropharmacology, as an area that is dedicated to the understanding of the mechanisms of cellular communication, is therefore essential for the comprehension of the effects and mechanisms of dependence disorders related to substance abuse. Drugs are chemical, natural or synthetic substances that cause mental and physical changes that lead to addiction. Moreover, despite the fact that each drug of abuse has its own specific individual action in the brain, all of them have in common the action on the limbic system, in which dopamine plays a critical role. The chronic use of these drugs produces serious effects, which can include tolerance, sensitization and dependence, beyond the physical, psychological and social consequences. Thus, it is important to fully understand the drug's characteristics, the psychological and behavioural effects as well as the mechanisms by which these effects occur. Additionally, the promotion of health and the prevention of drug use play a critical role in the minimization of this problem, reason whereby various pharmacological strategies for the treatment of addiction have been proposed.

**Keywords:** Drugs of abuse; Dependence; Dopamine; Reward System;



## **Índice Geral**

<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>11</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>13</b>
<b>Lista de Siglas e Abreviaturas .....</b>	<b>15</b>
<b>I. Introdução .....</b>	<b>17</b>
I.1. Breve História das “drogas” de abuso.....	17
I.2. Conceitos.....	19
I.2.1. Droga.....	19
I.2.2. Dependência .....	20
I.2.3. Tolerância e Sensibilização .....	21
I.2.3.1. Mecanismos de Tolerância .....	22
I.2.4. Síndrome de Abstinência.....	24
I.2.5. Intoxicação .....	24
I.3. Substâncias de Abuso.....	25
I.3.1. Classificação.....	25
<b>II. Uso Global de Substâncias Psicoativas .....</b>	<b>27</b>
<b>III. Neuroanatomia e Neurofisiologia.....</b>	<b>29</b>
III.1. Sistema límbico do cérebro.....	29
III.1.1. Estruturas anatómicas envolvidas no sistema de recompensa.....	30
III.1.1.1. Área Tegmental Ventral.....	31
III.1.1.2. Amígdala.....	31
III.1.1.3. Córtex frontal.....	31
III.1.1.4. Hipocampo.....	32
III.1.1.5. Estriado dorsal (caudado-pûtamen) .....	32
III.1.1.5.1. Núcleo accumbens.....	32
III.2. Efeitos neurobiológicos do consumo de drogas.....	33
III.2.1. As drogas de abuso e o Sistema Dopaminérgico .....	34
III.2.1.1. Dopamina.....	34
III.2.1.1.1. Síntese da dopamina .....	35
III.2.1.1.2. Receptores da dopamina.....	36
III.2.1.1.2.1. Receptores tipo D1 .....	36
III.2.1.1.2.2. Receptores tipo D2 .....	37
III.2.2. Circuitos dopaminérgicos.....	38
III.3. Fisiologia Molecular do Sistema de Recompensa .....	39
III.3.1. Dopamina .....	39
III.3.2. Ácido Gama-aminobutírico.....	40

III.3.3.	Glutamato.....	40
III.4.	Acção das drogas de abuso no sistema de recompensa .....	41
III.5.	Processo biocomportamental da dependência .....	43
<b>IV.</b>	<b>Psicofarmacologia de diferentes classes de drogas .....</b>	<b>45</b>
IV.1.	Álcool .....	45
IV.1.1.	Farmacocinética e Biodisponibilidade .....	45
IV.1.2.	Farmacodinâmica .....	48
IV.1.2.1.	Mecanismo de acção.....	48
IV.1.3.	Efeitos sobre o Sistema Nervoso.....	48
IV.1.4.	Aspectos clínicos.....	49
IV.2.	Opióides.....	50
IV.2.1.	Receptores Opióides.....	51
IV.2.2.	Farmacodinâmica .....	52
IV.2.2.1.	Mecanismo de acção.....	52
IV.2.3.	Efeitos sobre o Sistema Nervoso.....	53
IV.2.4.	Aspectos clínicos.....	54
IV.2.5.	Morfina.....	55
IV.2.5.1.	Farmacocinética .....	56
IV.3.	Cocaína .....	57
IV.3.1.	Farmacocinética .....	58
IV.3.2.	Farmacodinâmica .....	60
IV.3.2.1.	Mecanismo de acção.....	60
IV.3.3.	Efeitos sobre o Sistema Nervoso.....	61
IV.3.4.	Aspectos clínicos.....	62
IV.4.	Nicotina.....	64
IV.4.1.	Farmacocinética .....	65
IV.4.2.	Farmacodinâmica .....	66
IV.4.2.1.	Mecanismo de acção.....	66
IV.4.3.	Efeitos sobre o Sistema Nervoso.....	67
IV.4.4.	Aspectos clínicos.....	67
IV.5.	Canabinóides.....	69
IV.5.1.	Receptores Canabinóides .....	70
IV.5.2.	Canabinóides endógenos.....	70
IV.5.3.	Farmacocinética .....	71
IV.5.4.	Farmacodinâmica .....	72
IV.5.4.1.	Mecanismo de acção.....	72
IV.5.5.	Efeitos no Sistema Nervoso .....	72

IV.5.6. Aspectos clínicos.....	72
<b>V. Tratamento Farmacológico da Dependência .....</b>	<b>75</b>
V.1. Tratamento da dependência do Álcool .....	76
V.2. Tratamento da dependência de Opióides .....	77
V.3. Tratamento da dependência de Cocaína .....	79
V.4. Tratamento da dependência da Nicotina.....	80
V.5. Tratamento Farmacológico da Dependência de Cannabis.....	81
<b>VI. Conclusão .....</b>	<b>83</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>84</b>



## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Efeitos da tolerância e sensibilização sobre a curva de dose-resposta .....	22
<b>Figura 2.</b> Estimativa da prevalência do uso de diferentes drogas com base no questionário do relatório anual do UNODC .....	27
<b>Figura 3.</b> Circuito de recompensa do cérebro.....	30
<b>Figura 4.</b> Sistema de Recompensa do Cérebro .....	33
<b>Figura 5.</b> Estrutura química da Dopamina .....	34
<b>Figura 6.</b> Biossíntese da dopamina.....	35
<b>Figura 7.</b> Características e localização dos receptores da dopamina.....	37
<b>Figura 8.</b> Circuitos dopaminérgicos .....	38
<b>Figura 9.</b> Esquema da convergência das acções das drogas de abuso via ATV-NAc..	41
<b>Figura 10.</b> Estrutura química do álcool etílico ou etanol.....	45
<b>Figura 11.</b> Mecanismos de acção celular decorrentes da activação dos receptores de opióides. ....	52
<b>Figura 12.</b> Estrutura química da morfina .....	55
<b>Figura 13.</b> Estrutura química da cocaína .....	57
<b>Figura 14.</b> Comportamento farmacocinético da cocaína de acordo com a via de administração, após a administração de doses equipotentes de cocaína a voluntários saudáveis .....	58
<b>Figura 15.</b> Principais metabolitos da cocaína .....	59
<b>Figura 16.</b> Mecanismo de acção da cocaína. ....	60
<b>Figura 17.</b> Estrutura química da nicotina .....	64
<b>Figura 18.</b> Estrutura dos receptores nicotínicos de ACh .....	66
<b>Figura 19.</b> Estrutura química do dronabinol .....	69
<b>Figura 20.</b> Mecanismo de acção do dissulfiram .....	77



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Critérios para o diagnóstico de dependência de substâncias de abuso .....	21
<b>Tabela 2.</b> Critérios para o diagnóstico de intoxicação por uma substância .....	24
<b>Tabela 3.</b> Classificação das drogas de abuso do ponto de vista jurídico .....	25
<b>Tabela 4.</b> Classificação das drogas de abuso de acordo com a sua ação no SNC .....	26
<b>Tabela 5.</b> Vias dopaminérgicas, localização e função .....	38
<b>Tabela 6.</b> Mecanismo das principais drogas sobre o sistema mesolímbico. ....	39
<b>Tabela 7.</b> Classificação de opióides.....	50
<b>Tabela 8.</b> Localização e função dos receptores opióides .....	51
<b>Tabela 9.</b> Sinais e sintomas de intoxicação e abstinência de opióides .....	54
<b>Tabela 10.</b> Critérios de diagnóstico de intoxicação por cocaína .....	63
<b>Tabela 11.</b> Fármacos mais utilizados no tratamento da dependência de cocaína.....	79
<b>Tabela 12.</b> Vantagens e desvantagens das formas mais comuns de TRN .....	81



## **Lista de Siglas e Abreviaturas<sup>1</sup>**

**5-HT** – Serotonina

**AC** – Adenil ciclase

**a.C.**- antes de Cristo

**ACh** - Acetilcolina

**AD** - Adrenalina

**ADH** – Álcool Desidrogenase

**ALDH** – Acetaldeído Desidrogenase

**ADME** – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

**AMPA** - Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico

**AMPc** – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

**ATP** – Adenosina Trifosfato

**ATV** – Área Tegmental Ventral

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**CID-10** – Classificação Internacional de Doenças – CID-10

**CO<sub>2</sub>** – Dióxido de Carbono

**DA** - Dopamina

**DMT** – Dimetiltriptamina

**DSM** - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EMCDDA** – Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência

**FDA** – Food and Drug Administration

**GABA** – Ácido Gama –Aminobutírico

**GI** – Gastrointestinal

**LC** - Locus Coeruleus

**L-DOPA** - Levodopa

**LSD** - Ácido Lisérgico Dietilamida

---

<sup>1</sup> Por denominação comum e generalizada adoptaram-se algumas siglas em inglês

**M6G** – Morfina-6-glucoronido

**MDA** - Metilenedioxianfetamina

**MDMA** – Metilenedioximetanfetamina

**NA** – Noradrenalina

**NAc** – Núcleo Accumbens

**NH<sub>2</sub>** - Amina

**NMDA** – N-metil-D-aspartato

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PCP** - Fenilciclidina

**SMOE** - Sistema Microsomal de Oxidação do Etanol

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SNS** – Sistema Nervoso Simpático

**TAS** – Taxa de Álcool no Sangue

**TRN** – Terapia de Reposição de Nicotina

**TH** – Tirosina Hidroxilase

**THC** - Δ-9-tetrahydrocannabinol

**UGT** – Uridina difosfato glucuronosiltransferase

**UNODC** – United Nations Office on Drugs and Crime

## I. Introdução

### I.1. Breve História das “drogas” de abuso

Desde a Antiguidade que as “drogas” estão presentes no quotidiano do Homem, pois constituíam parte da cultura, dos rituais religiosos ou até mesmo, de relações humanas. O Homem recorria a estas substâncias na tentativa de alterar o seu estado mental, emocional e/ou físico, em cerimónias religiosas ou culturais, para fins terapêuticos, místicos ou, simplesmente recreativos (Nunes & Jóluskin, 2007).

O álcool é uma das drogas de abuso mais remotas e mais consumida no mundo, com registos desde o Paleolítico marcados pela produção de cerveja pela civilização Mesopotâmica. A estes registos, há ainda a acrescentar as primeiras descrições clínicas de intoxicação (Brick, 2005). A utilização de “drogas” mais antiga remonta a 5000 a.C. em que o consumo incidia sobretudo na *cannabis*, também designada cânhamo indiano (Amorim, Gomes, & Carvalho, 2000). Em 2500 a.C. foi o Ópio (*Opium*) que chamou a atenção do povo da Mesopotâmia. A semente da papoila integrava muitas vezes parte da alimentação das civilizações, no entanto, quando a cápsula das sementes era rasgada obtia-se um material leitoso, que quando seco adquiria uma cor castanha. Esta resina escura, era extraída da papoila do ópio (*Papaver somniferum*) para ser mastigada, inalada ou misturada a outros líquidos em eventos festivos. A partir de 1600 a.C., a papoila do ópio foi incluída como um recurso terapêutico pela maioria dos médicos como gerador de estados calmantes e para alívio da dor (McKenna, 1992; Amorim *et al.*, 2000). Mais tarde, na Europa Ocidental, os Citas colocavam haxixe sobre pedras aquecidas para inalação dos vapores que se formavam (Amorim *et al.*, 2000).

Assim, os registos de consumo de drogas remontam ao passado, apesar da inegável evolução na aprendizagem do processamento de drogas. Foi a partir do século XIX que o consumo de drogas tomou proporções notórias, principalmente na Europa, e que assim, surge pela primeira vez a noção de dependência física. Também, o progresso nas áreas da Química e da Farmacologia permitiram a descoberta e o desenvolvimento de novas drogas a partir de outras já há muito usadas: por exemplo, o ópio fora refinado e processado a heroína e morfina; as folhas de coca foram processadas e transformadas em cocaína e *crack* (“Drug Use Around the World,” s.d.). Em 1805, o químico Friedrich Serturner isolou pela primeira vez o alcalóide do ópio a que dera o nome de

“morfina”. Este avanço da Química, aliado à descoberta da seringa hipodérmica provocou um aumento drástico no consumo de opiáceos (Amorim *et al.*, 2000).

Em 1887, as anfetaminas foram sintetizadas em laboratório e transformadas em novas substâncias alucinogénicas como o LSD (Ácido Lisérgico Dietilamida), a MDA (Metilenedioxianfetamina) e a Benzedrina, sendo esta última aplicada clinicamente 40 anos mais tarde. Da mesma forma, por síntese do ácido barbitúrico surgem os barbitúricos que viriam a contribuir para a produção de barbital a partir de 1903 (Amorim *et al.*, 2000).

Desta forma, o progresso científico permitiu a criação de novas drogas para fins medicinais, enquanto o uso de drogas por crenças religiosas diminuiu, o consumo por “mero prazer” tem vindo a aumentar drasticamente (“Drug Use Around the World,” s.d.). Nos anos 60, a Organização Mundial de Saúde (OMS) sugeriu a mudança dos termos “hábito” e “adição” pela palavra “dependência”, sendo definida como “ um estado físico e por vezes psíquico, caracterizando-se por modificações comportamentais que compreendem sempre uma compulsão na administração da droga de forma contínua ou periódica”. O termo viria mais tarde a ser novamente substituído pela expressão “síndrome de dependência” que interrelaciona os conceitos de dependência física e dependência psicológica (Muisener, 1994). As drogas da actualidade diferem em muitas características das já conhecidas do passado. Por exemplo, a *cannabis* já utilizada há milhares de anos foi sujeita a novas técnicas de produção que vieram a alterar a potência tanto da resina, como dos produtos herbáceos (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2014).

## **I.2. Conceitos**

No campo do consumo de drogas e da toxicodependência, a convergência de diferentes áreas científicas torna a definição e clarificação dos conceitos um processo complexo e nem sempre consensual. Na literatura são descritas diferentes definições de droga, porém e apesar das distintas visões dos autores, uma situação é coerente: o uso de drogas faz parte do percurso histórico-cultural dos povos. Deste modo, é importante discutir as diferentes perspectivas em que os termos são definidos, sejam eles médicos, farmacológicos, jurídicos ou sociais (Nevid, Rathus, & Greene, 2011).

### **I.2.1. Droga**

Jervis (1977) sugere uma definição de droga ampla que vai para além do domínio químico da substância: “droga é todo o conjunto de substâncias químicas introduzidas voluntariamente no organismo com o fim de modificar as condições psíquicas e que, enquanto tal, criam mais ou menos facilmente uma situação de dependência no sujeito”. Segundo Escohotado (1996) a definição de droga, seja psicoactiva ou não, assenta ainda na ideia de Hipócrates e Galeno, os pais da medicina científica: “uma substância que em vez de ser vencida pelo corpo (e assimilada como simples nutrição), é capaz de vencê-lo, provocando - em doses ridiculamente pequenas se comparadas com as de outros alimentos - grandes alterações orgânicas, anímicas ou de ambos os tipos” (Fernandes, 1997). De acordo com a OMS, droga refere-se a qualquer substância não produzida pelo organismo, mas que, pela sua natureza química, possui a capacidade de afectar os processos fisiológicos e bioquímicos do organismo. Esta terminologia é ambígua e não distingue a finalidade em que estas substâncias são empregues e os efeitos por elas gerados. Adicionalmente, há substâncias usadas com o objectivo de evitar ou tratar uma doença ao produzirem efeitos benéficos, consideradas medicamentos. Por outro lado, ao invés disto, existem substâncias que são prejudiciais à saúde, os compostos tóxicos. No entanto, e dependendo da condição do indivíduo, a mesma substância pode actuar como medicamento nalgumas circunstâncias e como tóxico noutras (World Health Organization (WHO), 1994). No contexto das “drogas” de abuso torna-se importante centrarmo-nos nas principais substâncias que provocam perturbações da função cerebral e, conseqüentemente alterações da função mental. Posto isto, são designadas de substâncias psicoactivas, também conhecidas como drogas psicotrópicas. No entanto, o

termo “psicoactiva” não estabelece uma relação directa com dependência, ao contrário do que se possa pensar (WHO, 1994)

### **I.2.2. Dependência**

Também a definição de dependência tem sido alvo de várias abordagens, por incluir circunstâncias tão díspares ao tratar-se de um fenómeno complexo, que envolve múltiplos factores (Ribeiro, 1995). Para Nadeau (1994) destacam-se três fases na história conceptual da dependência: a primeira explica a dependência com base numa única variável, o produto; a segunda ilustra a dependência ao abranger dois factores, o produto e o indivíduo consumidor; por fim, a terceira fase estabelece uma relação entre o produto, o consumidor e o meio ambiente (Bailly & Venisse, 1994). Esta última fase surgiu no século XX e apresenta a dependência de uma substância como “um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicativos do uso contínuo da substância pelo indivíduo, apesar dos problemas significativos associados (...) repetidas auto-administrações que normalmente resultam em tolerância, privação e comportamento compulsivo no consumo da substância”. Apesar desta descrição apresentar a tolerância e a abstinência como propriedades comuns na dependência de substâncias, o DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) da American Psychiatric Association destaca que nenhuma delas constitui uma condição obrigatória para o diagnóstico de dependência de uma substância e estabelece os critérios de diagnóstico para o abuso de substâncias (Tabela 1) (Brands, Sproule, & Marshman, 1998; American Psychiatric Association, (APA) 2013). De acordo com a OMS, a dependência de substâncias refere-se a um estado psíquico ou físico, acompanhado de comportamentos que incluem a necessidade do consumo de drogas, de forma contínua ou periódica, de forma a impedir o incómodo provocado pela sua ausência, considerando a dependência física e psicológica (Associação Humanidades, s.d.; WHO, 1994). Este conceito é similar a síndrome de dependência. Enquanto o termo “dependência” se refere aos elementos da síndrome podendo ser aplicado a qualquer classe de drogas, a dependência física ou dependência fisiológica diz respeito aos sinais e sintomas emergentes da abstinência e tolerância motivada pelo uso de uma ou mais drogas. Esta condição deriva de adaptações que ocorrem em circuitos cerebrais e que controlam directamente as funções motoras (WHO, 1994; Hyman & Malenka,

2001). A dependência psicológica ou psíquica é uma perturbação mais complexa e não está intimamente associada a substâncias que causam tolerância e dependência física, mas sim à capacidade da substância afectar o sistema de recompensa encefálico. A OMS considera a dependência psicológica como um estado mental caracterizado pelo desejo incontrolável de consumir drogas (WHO, 1994; Swift & Lewis, 2009). Assim, separação da dependência de substâncias em dependência física e dependência psicológica é a representação das duas perspectivas possíveis do efeito das drogas no organismo humano (Brands *et al.*, 1998).

**Tabela 1.** Critérios para o diagnóstico de dependência de substâncias de abuso (Adaptado de APA, 2013)

---

***Critérios para o diagnóstico de dependência de Substâncias***

---

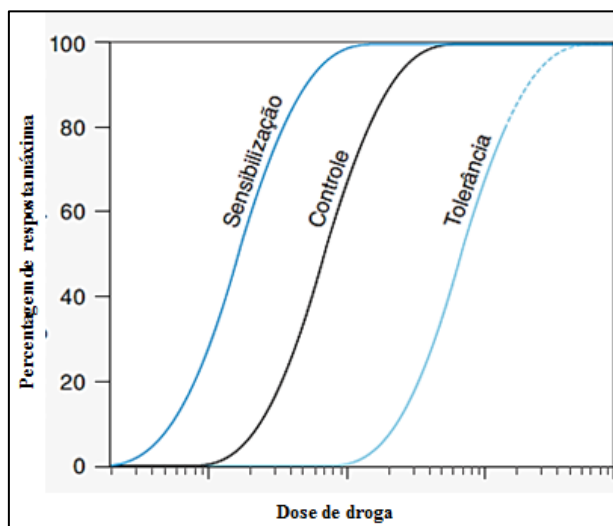
O diagnóstico definitivo de dependência deve incluir três (ou mais) dos seguintes critérios, ocorridos em qualquer altura do ano subsequente:

- a) Desejo intenso e compulsivo para o consumo da substância
  - b) Dificuldade em cessar, reduzir ou controlar os níveis de consumo da substância
  - c) Estado de abstinência fisiológico desencadeado pela cessação ou redução do uso da substância; ou consumo da substância para aliviar ou evitar sintomas de abstinência
  - d) Desenvolvimento de tolerância com a necessidade de doses superiores para alcançar os efeitos originalmente obtidos com doses inferiores
  - e) Redução ou abandono de actividades sociais e ocupacionais em virtude do tempo necessário para obter ou consumir substâncias; ou ainda, para recuperação dos efeitos desencadeados
  - f) Persistência no uso da substância independentemente de ter conhecimento das graves consequências de uso
- 

### **I.2.3. Tolerância e Sensibilização**

A evidência científica sugere como principal consequência do consumo excessivo de drogas a resistência, ou seja, a tolerância. A tolerância refere-se a um estado de adaptação, caracterizado pela diminuição do efeito a uma dose de droga constante. Isto é, o consumidor sente necessidade de elevar a dosagem para manter os efeitos desenvolvidos inicialmente com doses inferiores (WHO, 1994; O'Brien, 1997). Dependendo do padrão de consumo, algumas drogas, como a cocaína e as anfetaminas, também podem levar à sensibilização, também conhecida como tolerância reversa. Este conceito é exactamente oposto ao de tolerância, mas ainda assim podem coexistir.

Assim, a sensibilização corresponde a uma manifestação comportamental de adaptações neurobiológicas, de tal modo que, a administração repetida de uma substância desencadeia um efeito maior para a mesma dose (Figura 1) (Anagnostaras & Robinson, 1996; Swift & Lewis, 2009).



**Figura 1.** Efeitos da tolerância e sensibilização sobre a curva de dose-resposta (Retirado de Swift & Lewis, 2009)

### I.2.3.1. Mecanismos de Tolerância

O consumo de drogas de forma repetida, em doses sucessivamente maiores, e as alterações moleculares desencadeadas no cérebro, são a base para a explicação da tolerância a nível fisiológico, apesar dos factores adicionais que se juntam a estes (Nestler & Aghajanian, 1997). Esta tolerância deve-se aos mecanismos de adaptação celular adquiridos pelo Sistema Nervoso Central (SNC) - tolerância farmacodinâmica - e à indução da síntese de enzimas de metabolização hepática (tolerância metabólica), e não é mais que o reflexo da perda de sensibilidade à substância em causa (Vogel-Sprott, 1997). A intensidade da resposta do organismo a uma determinada droga envolve três factores fundamentais: a concentração da substância, o local de acção e a sensibilidade das células-alvo ( Kalivas & Stewart, 1991; Brands *et al.*, 1998). A variação individual da sensibilidade, também conhecida como “tolerância inata” é regulada por factores genéticos que determinam o receptor-alvo e por alterações adaptativas resultantes da exposição contínua a substâncias de abuso. Estas variações derivam de alterações fenotípicas nos genes que definem tanto as células-alvo como o metabolismo da droga

(Swift & Lewis, 2009). São dois os mecanismos envolvidos na tolerância metabólica: a farmacocinética e a farmacodinâmica. Para a maioria das drogas, o sistema ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) restringe a sua duração de acção. A somar a este efeito, há o facto do uso abusivo das mesmas aumentarem o metabolismo e consequentemente, reduzirem a quantidade de droga que entra para o cérebro. A principal causa deste mecanismo deve-se, sobretudo, à indução da síntese de enzimas metabólicas como, o citocromo P450 (Westbrook *et al.*, 2010). A primeira administração de uma droga apresenta uma cinética de primeira ordem, através do metabolismo normal. Depois de administrações sucessivas, a indução das enzimas acelera o metabolismo e desta maneira, há uma redução do tempo de semi-vida. Esta é a base para a explicação da necessidade de aumentar as doses para desencadear a mesma resposta (Swift & Lewis, 2009). Em termos de farmacodinâmica, o processo mais relevante da tolerância é desencadeado por alterações na ligação droga-receptor. Por sua vez, modificações como a redução ou a inactivação de receptores ou de moléculas de sinalização celular geram alterações na anatomia e farmacologia dos neurónios do cérebro. A longo prazo, estes efeitos neurotóxicos e adaptações celulares alteram drasticamente a actividade cerebral, reestruturando o encéfalo (Westbrook *et al.*, 2010). Além disto, o uso contínuo de uma droga pode afectar os efeitos farmacológicos de outro composto a que o indivíduo não tenha sido exposto antecipadamente. Este processo denomina-se tolerância metabólica cruzada. A maioria das drogas que actuam ao nível do Sistema Nervoso sofrem metabolização pelas mesmas enzimas. Desta forma, a primeira substância ao ver o seu metabolismo aumentado acelera igualmente a metabolização da segunda (WHO, 1994). Ainda acerca dos factores fisiológicos, nomeadamente ao nível do SNC, além da tolerância metabólica pode desenvolver-se tolerância funcional ou neurológica. Este tipo de tolerância caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade do SNC, ou de uma região específica, a uma substância que tem sido consumida de forma crónica. Isto deve-se ao facto do SNC adquirir mecanismos de adaptação à droga e assim, o efeito da mesma vê-se diminuído. Da mesma forma que a tolerância metabólica, também este tipo de tolerância pode ocorrer na forma cruzada. Apesar do consumo excessivo de substâncias de abuso explicar o mecanismo de tolerância a nível fisiológico, a tolerância comportamental envolve factores secundários. Neste caso, os consumidores adoptam atitudes por forma a ocultar os efeitos da droga. Os indivíduos consumidores recorrentes de uma droga específica

conhecem a forma como esta os afecta e, por isso, desenvolvem estratégias que permitam mascarar o seu comportamento (Swift & Lewis, 2009).

#### **I.2.4. Síndrome de Abstinência**

A síndrome de abstinência caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas que se desenvolvem após a interrupção do uso intenso e prolongado de uma droga, ou após a administração de um antagonista dos receptores afectados pela droga (Wills, 2005). De uma forma geral, o aparecimento de sintomas e sinais de abstinência é a principal causa de recaídas com o intuito de aliviar o desconforto associado à ausência da substância de abuso no organismo (Nevid *et al.*, 2011). No entanto, a síndrome de abstinência, por si só, é insuficiente para classificar um indivíduo como dependente (Wills, 2005).

#### **I.2.5. Intoxicação**

A intoxicação por substâncias de abuso está associada aos seus efeitos de reforço positivo e negativo, relação esta que é potenciada através de repetidas auto-administrações (Goldstein & Volkow, 2002). As características da intoxicação dependem da classe de droga administrada, dose e do tipo de consumidor (Nevid *et al.*, 2011). Os sinais e sintomas de intoxicação têm uma duração variável, horas a dias, após o momento em que a substância é detectável no plasma. Os critérios para o diagnóstico de intoxicação encontram-se descritos na Tabela 2 de acordo com o DSM-V (APA, 2013).

**Tabela 2.** Critérios para o diagnóstico de intoxicação por uma substância (Adaptado de APA, 2013)

<i><b>Crítérios de diagnóstico de Intoxicação de uma Substância</b></i>
a) O desenvolvimento de uma síndrome específica a determinada substância, reversível, devido a ingestão recente (ou exposição a) uma substância
b) Alterações comportamentais ou psicológicas, mal adaptativas e clinicamente significativas, que se devem ao efeito da substância sobre o SNC e que se desenvolvem durante, ou após o consumo da substância
c) Os sintomas não se devem a uma condição médica geral, nem a um outro transtorno mental

### I.3. Substâncias de Abuso

O problema do consumo de substâncias de abuso é extremamente complexo e sempre fez parte da história da Humanidade desde as primeiras civilizações. Trata-se de um fenómeno dinâmico que continua a evoluir, devido ao aparecimento de novas substâncias que se somam às já existentes (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2014). O grande problema das drogas de abuso deve-se, essencialmente, às interacções ocorrentes nos mecanismos neuroquímicos do cérebro e, portanto, às alterações da actividade cerebral (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). Todas as drogas de abuso afectam, directa ou indirectamente, o SNC. Apesar dos diferentes mecanismos de acção, estas substâncias induzem mudanças nos neurotransmissores e nos mecanismos celulares responsáveis pela homeostase do organismo. Assim, tanto as emoções, como o comportamento são afectados (Leshner, 1997).

#### I.3.1. Classificação

São imensas as formas de classificação das drogas. As drogas de abuso podem ser divididas da seguinte forma: quanto aos efeitos no SNC, conforme o tipo e grau de dependência, segundo a potência e a efectividade, quanto à sua toxicidade e ainda, quanto à forma de produção e de administração. A classificação mais frequente e referida, estabelece o contexto judicial relativo ao transporte e consumo da droga, dividindo-as em drogas lícitas e ilícitas, ou legais e ilegais (Tabela 3) (Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD) & Secretaria Nacional de Segurança (SENASP) 2008).

**Tabela 3.** Classificação das drogas de abuso do ponto de vista jurídico (Adaptado de WHO, 1994)

<i>Classificação das Drogas do ponto de vista Jurídico</i>	
<i>Drogas Lícitas/Legais</i>	<i>Drogas Ilícitas/Ilegais</i>
Substâncias autorizadas no mercado de forma controlada pelo regime jurídico e em casos particulares, disponíveis mediante apresentação de receita médica e sujeitas a restrições específicas	Substâncias psicoactivas cuja produção, venda ou consumo é proibido por lei

O mecanismo de acção específico de uma substância depende de diversos factores: via de administração, dose, presença ou ausência de outras substâncias e, do estado clínico do indivíduo. De uma maneira geral, as drogas de abuso podem ser classificadas em função da sua acção no SNC (Tabela 4) (Shumate, 2002).

**Tabela 4.** Classificação das drogas de abuso de acordo com a sua acção no SNC (Adaptado de Patrício, 1997)

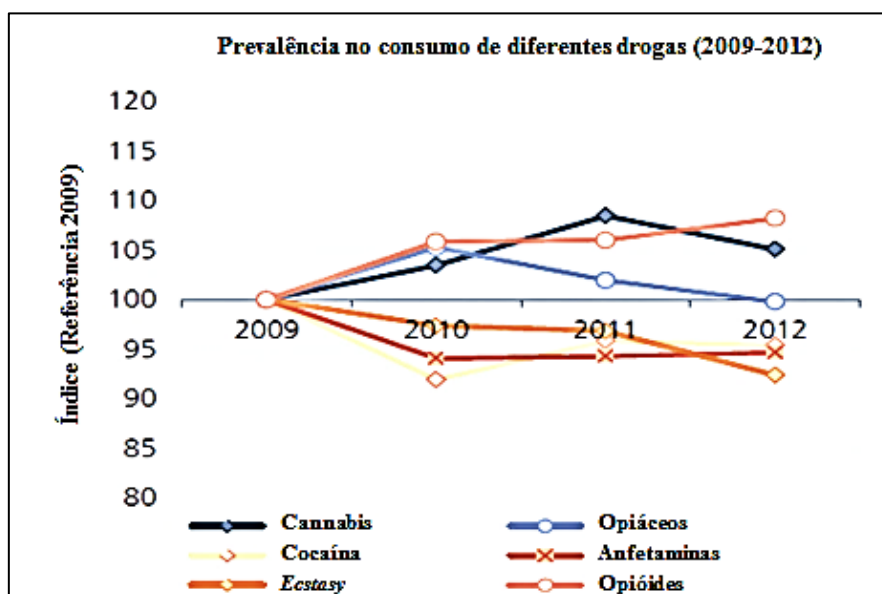
<u>Substâncias Psicolépticas</u> <i>Depressoras do SNC</i>	<u>Substâncias Psicoanalépticas</u> <i>Estimulantes do SNC</i>	<u>Substâncias Psicodislépticas</u> <i>Perturbadoras do SNC</i>
Álcool <i>Cannabis</i> Ansiolíticos Opiáceos e fármacos tipo opiáceo Benzodiazepinas Barbitúricos e outros tranquilizantes/hipnóticos Solventes e Inalantes	Anfetaminas e fármacos tipo anfetamínico  Derivados da coca  Cafeína  Nicotina	  LSD DMT Mescalina MDA MDMA/ <i>Ecstasy</i> PCP

Esta classificação adoptada pela OMS, desde 1979, é a mais usada e a que mais se aproxima dos conceitos científicos e dispõe as drogas em três classes diferentes: (i) Substâncias Psicolépticas / Depressoras do SNC: onde se incluem uma série de substâncias, que apesar de exibirem diferentes propriedades físicas e químicas, apresentam a capacidade de gerar uma diminuição da actividade global ou de sistemas específicos do SNC. Desta forma, o SNC funciona de forma mais lenta e, por conseguinte, ocorre também uma diminuição da actividade motora e da ansiedade; (ii) Substâncias Psicoanalépticas/Estimulantes do SNC: nesta classe incluem-se as drogas capazes de activar, melhorar ou aumentar a actividade dos sistemas neuronais e, portanto, estimular a actividade mental, também designadas de *psicoestimulantes*. Ao contrário das Substâncias Depressoras do SNC, estas exacerbam os processos psíquicos; (iii) Substâncias Psicodislépticas/Perturbadoras do SNC: esta classe abrange substâncias que promovem alterações no funcionamento do SNC, nomeadamente perturbações do

pensamento, como delírios e alucinações. Assim, estas drogas também são denominadas de *alucinógenos* (WHO, 1994).

## II. Uso Global de Substâncias Psicoativas

Em Portugal, assim como em todo o Mundo, o consumo de drogas acarreta consequências sociais graves e, constitui uma crescente preocupação ao nível da saúde pública. De acordo com o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA), as drogas de abuso com maior consumo na Europa são a *cannabis*, a cocaína, as anfetaminas, o *ecstasy* e os opiáceos, sendo que desde 2009 se tem observado um aumento no consumo de opióides e *cannabis*, e verificado um decréscimo no uso de cocaína e anfetaminas (Figura 2). A esta lista há ainda a acrescentar a heroína, apesar do decréscimo significativo do consumo desta droga nos últimos anos, principalmente na forma injectada, o carácter prolongado dos problemas que lhe estão associados traduz-se numa grande afluência aos Centros de Ajuda e de Tratamento da Toxicodependência (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2012).



**Figura 2.** Estimativa da prevalência do uso de diferentes drogas com base no questionário do relatório anual do UNODC (Adaptado de United Nations Office on Drugs and Crime, 2014)

O consumo destas substâncias é um fenómeno mundial e, apesar do uso de drogas de abuso variar consoante o país ou região em questão, a prevalência do uso de drogas mantém-se, geralmente, constante. Embora cada país tenha a sua própria legislação relativamente à venda e consumo destas substâncias, infelizmente os regulamentos diferem muito entre si (United Nations Office on Drugs and Crime, 2014).



### III. Neuroanatomia e Neurofisiologia

#### III.1. Sistema límbico do cérebro

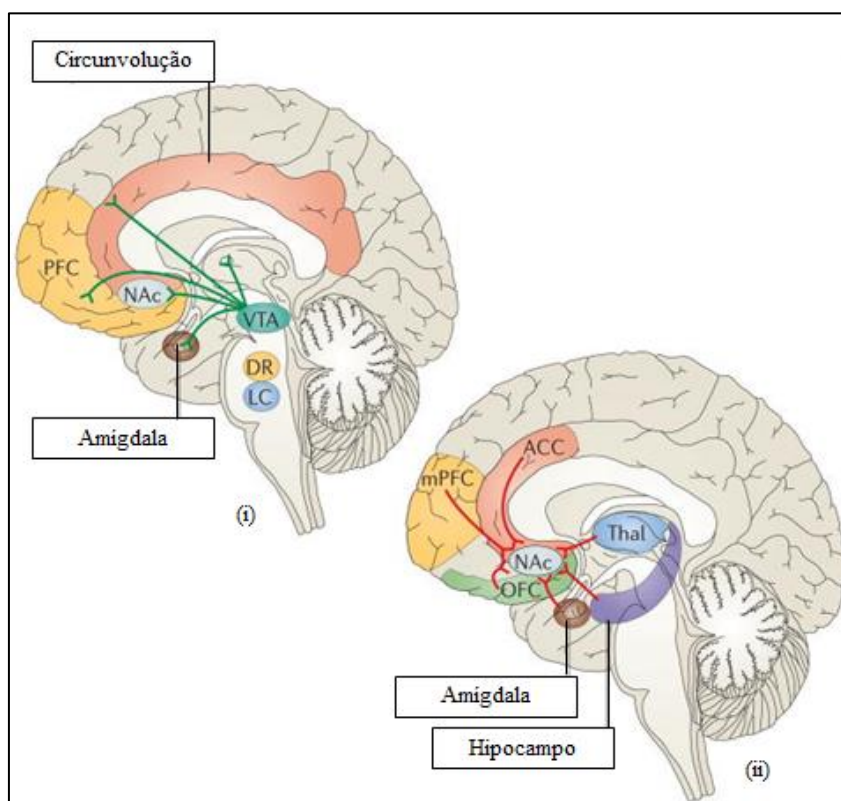
A investigação na área da anatomia admitiu a distinção de estruturas centrais no cérebro de animais. Em 1878, Paul Pierre Broca aplicou o termo “límbico” (do latim *limbus*) para descrever uma associação de estruturas cerebrais e interconectadas. Posteriormente, Yakovlev (1948) propôs este modelo anatómico como o circuito envolvido no controlo das emoções. O conceito de “sistema límbico” tem sido estudado e aprofundado por muitos outros autores e considerado como o substrato anatómico responsável pelo controlo da memória, emoções e comportamento (Rajmohan & Mohandas, 2007).

As drogas de abuso incluem substâncias quimicamente muito diferentes. Por isso, e de acordo com o seu mecanismo de acção cada droga liga-se a um receptor específico no cérebro e produz uma combinação de efeitos comportamentais e fisiológicos após a administração aguda. Apesar dos diferentes mecanismos de acção e efeitos farmacológicos, todos convergem em vias comuns de recompensa do cérebro que desencadeiam uma série de efeitos funcionais (Nestler, 2005a). Este facto é a resposta da estimulação de um mecanismo de reforço no cérebro, activado pelos efeitos das drogas. Esta via de reforço é formada por diversas estruturas do SNC e por neurotransmissores endógenos que comunicam entre elas, designada como sistema límbico do cérebro (Koob & Nestler, 1997).

Aquando a estimulação deste sistema, os neurónios libertam substâncias químicas, o que desencadeia sensações de bem-estar, promovendo o consumo crónico de drogas, o que leva eventualmente, à dependência. Por isso, o sistema límbico é activado em simples actividades quotidianas como a alimentação e a actividade sexual, associadas a sentimentos de bem-estar. Da mesma forma, as drogas de abuso estimulam o sistema de recompensa do cérebro, daí que o consumo destas substâncias produza igualmente sensações de bem-estar (Koob & Nestler, 1997). A compreensão das bases moleculares e celulares dos efeitos comuns das drogas de abuso é de enorme importância para o desenvolvimento do tratamento de uma extensa gama de transtornos de dependência (Nestler,2005a).

### III.1.1. Estruturas anatómicas envolvidas no sistema de recompensa

As vias neuronais que participam no mecanismo de dependência de drogas fazem parte do sistema dopaminérgico mesolímbico com origem nos neurónios da ATV (Área Tegmental Ventral). Todas as drogas de abuso actuam neste sistema, em diferentes níveis. O circuito mesolímbico inclui projecções da ATV para outras estruturas límbicas que incluem NAc (Núcleo Accumbens), amígdala e hipocampo (Figura 3) (Camí & Farré, 2003). Para além do sistema dopaminérgico, as drogas actuam ao nível do sistema glutamatérgico (Figura 3), alterando o circuito de recompensa de forma complexa, que contribui para a dependência (Robison & Nestler, 2012).



**Figura 3.** Circuito de recompensa do cérebro. (i) Projecções dopaminérgicas (linha verde) com origem na ATV que libertam dopamina no NAc e noutras estruturas límbicas. Também estão representadas outras estruturas que modulam as acções das drogas como, locus coeruleus (azul) e núcleos da rafe (amarelo). (ii) Projecções glutamatérgicas (linha vermelha) também importantes para a recompensa: córtex orbitofrontal (verde), córtex orbitofrontal pré-frontal ventromedial (amarelo), tálamo (azul), hipocampo (roxo) e amígdala (castanho) que estimulam o NAc (azul claro). Legenda: ACC, estriado dorsal; DR, núcleos da rafe; LC, locus coeruleus; NAc, núcleo accumbens; OFC, Córtex orbitofrontal; PFC, córtex pré-frontal; Thal, tálamo; VTA, área tegmental ventral (Adaptado de Robison & Nestler, 2012)

### **III.1.1.1. Área Tegmental Ventral**

A ATV é uma estrutura localizada no mesencéfalo. A ATV é rica em corpos celulares dopaminérgicos que se projectam para o sistema límbico, nomeadamente para o NAc formando a via dopaminérgica mesolímbica (Wise, 1998). As drogas de abuso activam os neurónios dopaminérgicos da ATV que resulta na libertação de dopamina (DA) noutras regiões do cérebro, como NAc, córtex pré-frontal e amígdala. A estimulação eléctrica dos neurónios do NAc desencadeia as sensações de bem-estar e respostas adaptativas associadas ao consumo de drogas. Para além disto, a ATV também é modulada pela entrada de glutamato do córtex pré-frontal e amígdala e, de Ácido Gama-aminobutírico (GABA) (Koob & Volkow, 2010). Estas interacções entre neurotransmissores resultam em inúmeras alterações celulares e moleculares que contribuem para os efeitos positivos associados ao desenvolvimento de dependência (Taylor, Lewis, & Olive, 2013).

### **III.1.1.2. Amígdala**

A amígdala é uma estrutura em forma de amêndoa, situada no lobo temporal que desempenha um papel crítico no processo de aprendizagem (Rajmohan & Mohandas, 2007). Além disso, consiste no local onde ocorre a forte associação entre os estímulos ambientais e os efeitos de recompensa decorrente do uso de drogas. Da amígdala partem projecções glutamatérgicas para o córtex pré-frontal, NAc, hipocampo e ATV que medeiam respostas comportamentais a estes estímulos (Taylor *et al.*, 2013).

### **III.1.1.3. Córtex frontal**

O córtex pré-frontal tem uma importante função na regulação dos processos cognitivos e emocionais, dividido em sub-regiões funcionalmente distintas. O córtex orbitofrontal, o córtex dorsolateral e a circunvolução do cíngulo anterior são áreas envolvidas na inibição de comportamentos inadequados e regulação das emoções (Peter W. Kalivas & Volkow, 2005). O córtex pré-frontal é uma região densa em neurónios glutamatérgicos que se projectam para a amígdala, ATV, estriado dorsal e hipocampo. Assim, o córtex pré-frontal coordena a flexibilidade adaptativa do organismo no desenvolvimento de dependência (Taylor *et al.*, 2013).

#### **III.1.1.4. Hipocampo**

O hipocampo encontra-se particularmente envolvido nas funções de memória. Também do hipocampo partem projecções para várias regiões do sistema límbico: NAc e estriado dorsal (Jarrard, 1995).

#### **III.1.1.5. Estriado dorsal (caudado-pûtamen)**

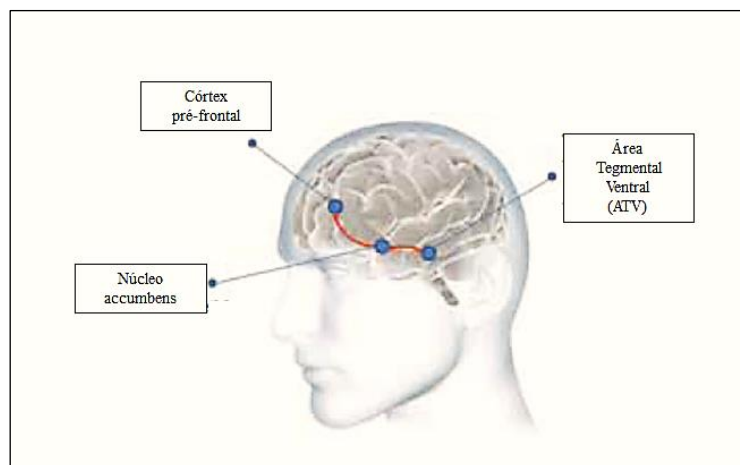
O estriado dorsal está associado ao estado de transição do uso voluntário de drogas para o estado de dependência, devido ao seu envolvimento no processo de aprendizagem. O uso crónico de substâncias de abuso também aumenta os níveis de DA nesta área. Para além disto, a transmissão glutamatérgica desempenha um importante papel nas adaptações induzidas por drogas de abuso (Grueter, Rothwell, & Malenka, 2012).

##### **III.1.1.5.1. Núcleo accumbens**

O NAc forma a porção principal do corpo estriado, contendo dois subcompartimentos funcionalmente distintos, o núcleo e o revestimento. O NAc tem uma função claramente estabelecida tanto nos efeitos de recompensa naturais, como nos efeitos de recompensa das drogas de abuso (Carlezon & Thomas, 2009). As drogas de abuso desencadeiam uma série de reacções associando diversos sistemas de neurotransmissores que culminam na libertação de DA no NAc (Taylor *et al.*, 2013). A integração do NAc na expressão do comportamento adaptativo não depende apenas de projecções aferentes dopaminérgicas, como também, de projecções glutamatérgicas do córtex pré-frontal, amígdala e hipocampo (Kalivas & Volkow, 2005). Assim, o NAc é a região que interage com regiões límbicas e corticais, associadas à motivação e à acção das drogas. Por outro lado, os trabalhos desenvolvidos aplicando técnicas de tecnologia avançada como, a ressonância magnética, permitiram estabelecer uma relação entre esta estrutura e estados aversivos. Isto torna-se particularmente importante na investigação de fármacos para o tratamento da dependência e outras condições associadas à desregulação do cérebro (Carlezon & Thomas, 2009).

### III.2. Efeitos neurobiológicos do consumo de drogas

A dependência de substâncias é encarada como uma doença crônica caracterizada pelo consumo compulsivo de drogas e pela dificuldade em controlar este consumo, quer pelos efeitos de reforço positivo, quer por aliviar ou evitar os sintomas de abstinência (reforço negativo) (Koob & Le Moal, 2001; Koob & Volkow, 2010). O uso permanente destas substâncias induz mudanças adaptativas em áreas específicas do SNC. Um dos mecanismos cerebrais envolvido na dependência, comum na maioria das drogas de abuso, inclui o sistema de recompensa cerebral (Figura 4), sendo o circuito mesolímbico/mesocortical o mais mencionado. A resposta ao consumo destas substâncias traduz-se num aumento dos níveis de neurotransmissores em certas áreas cerebrais, por meio dos mecanismos específicos de cada uma das classes das drogas (S. Edwards & Koob, 2011).



**Figura 4.** Sistema de Recompensa do Cérebro (Adaptado de Anker, 2012)

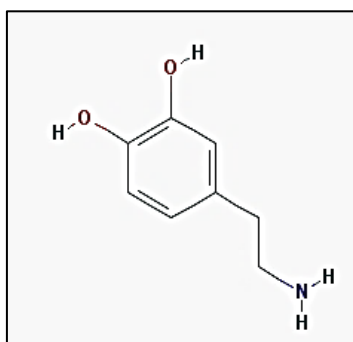
A activação deste mecanismo cerebral de recompensa, por drogas que causam dependência, dá início a um conjunto de alterações celulares e moleculares quando o consumo de drogas se torna numa acção recorrente e de difícil controlo (Robinson & Berridge, 2000). Para além disto, a utilização compulsiva de substâncias é capaz de induzir tolerância, dependência e sintomas de abstinência. De acordo com o padrão de consumo das substâncias também a sensibilização pode ser considerada (Kalivas & Stewart, 1991). Apesar do sistema dopaminérgico mesocortolímbico ser o mais afectado e onde os efeitos de recompensa se fazem sentir, directa ou indirectamente, todas as drogas que causam dependência actuam por mecanismos de acção distintos (Anker, 2012).

### III.2.1. As drogas de abuso e o Sistema Dopaminérgico

As drogas de abuso compartilham e estimulam de forma semelhante uma via de reforço no cérebro humano, essencial no processo de recompensa, o sistema mesolímbico dopaminérgico. Esta sistema é formado por diversas estruturas que activam mecanismos cerebrais, e que por sua vez, sustentam o consumo compulsivo destas substâncias (Arora & Kaur, 2009; Volkow, Wang, Fowler, Tomasi, & Telang, 2011).

#### III.2.1.1. Dopamina

A dopamina (3-hidroxitiramina) pertence a um grupo de neurotransmissores denominado de catecolaminas. Também a noradrenalina (NA) e a adrenalina (AD) pertencem a esta classe de neurotransmissores. A estrutura química da dopamina consiste num grupo amina ( $\text{NH}_2$ ) ligado a um núcleo de catecol (um anel de benzeno com dois grupos hidróxilo adjacentes) através de uma cadeia lateral de etil (Figura 5) (Vallone, Picetti, & Borrelli, 2000).

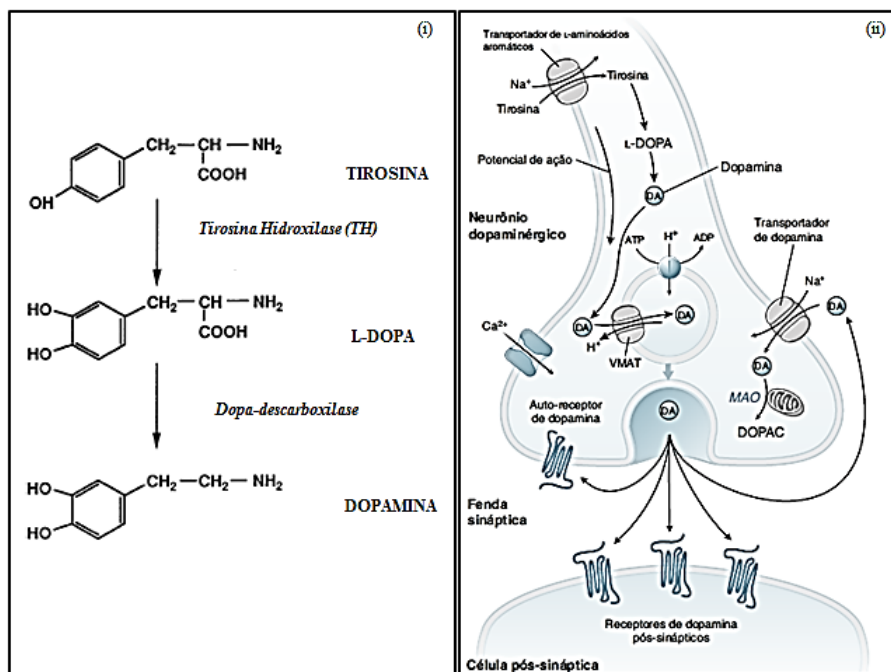


**Figura 5.** Estrutura química da Dopamina (Retirado de National Center for Biotechnology Information, s.d.-c)

A DA desempenha uma função dominante na neurobiologia e está envolvida em funções vitais do Sistema Nervoso, como o controlo dos movimentos, a recompensa, a memória e a aprendizagem. Para além do seu papel no SNC, actua como regulador da função cardiovascular, da secreção hormonal, da função renal e da motilidade gastrointestinal (GI). Por participar em funções tão críticas, várias doenças humanas estão associadas a alterações nas vias dopaminérgicas (Beaulieu & Gainetdinov, 2011). A plasticidade atípica dos mecanismos de recompensa associada ao abuso de drogas sugere que a DA exerce um importante papel na dependência de substâncias (Koob & Volkow, 2010).

### III.2.1.1.1. Síntese da dopamina

A tirosina consiste num aminoácido aromático, precursor de todas as catecolaminas. A maior parte da tirosina tem origem na dieta, e uma pequena proporção pode ser sintetizada no fígado a partir da fenilalanina (Elsworth & Roth, 1997). A síntese da DA compreende dois processos: a conversão da tirosina em Levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina ou L-DOPA) seguida da conversão de L-DOPA em DA. A primeira reacção consiste na catalização da tirosina em L-DOPA, por oxidação do anel benzénico. Esta é catalisada pela enzima Tirosina Hidroxilase (TH), considerada como o passo limitante não só na produção de DA, como de todas as catecolaminas. A segunda fase da síntese da DA inclui a descarboxilação de L-DOPA, catalisada pela enzima dopa-decarboxilase que cliva o grupo carboxilo da cadeia de etilamina para a formação de DA (Figura 6) (Vallone *et al.*, 2000; Standaert & Galanter, 2009). A síntese da DA tem lugar no citoplasma dos neurónios dopaminérgicos e, a partir daí a DA é transportada por vesículas secretoras para ser armazenada ou libertada (Figura 6). É da fusão destas vesículas com a membrana plasmática de que depende a actividade neuronal (Edwards, 1992).



**Figura 6.** Biossíntese da dopamina. (i) As enzimas envolvidas são a TH e dopa-decarboxilase. (Adaptado de Elsworth & Roth, 1997); (ii) Neurotransmissão dopaminérgica (Adaptado de Standaert & Galanter, 2009)

### **III.2.1.1.2. Receptores da dopamina**

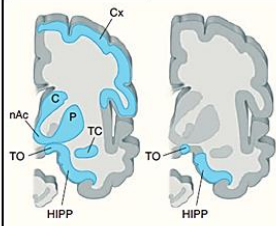
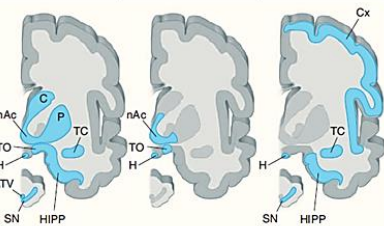
Depois de libertada nos terminais pré-sinápticos, a DA activa segmentos transmembranares da família de proteínas receptoras acopladas à proteína G. As funções fisiológicas da dopamina são mediadas por cinco receptores diferentes, intimamente relacionados e que se classificam em duas classes: a classe D1 e a classe D2. Por sua vez, cada uma destas classes inclui diferentes tipos de receptores: os receptores tipo D1 incluem os receptores D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub>, enquanto a classe D2 abrange os receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub>. Esta sub-divisão é fundamentada pelas propriedades estruturais e farmacológicas dos receptores. Adicionalmente, esta classificação baseia-se em considerações bioquímicas, nomeadamente na capacidade da DA em modular a produção de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC), através da estimulação ou inibição da enzima adenilciclase (AC). Estes receptores estão amplamente distribuídos no cérebro em diferentes áreas que reflectem a função de cada um deles ( Brass, 2010; Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

#### **III.2.1.1.2.1. Receptores tipo D1**

Os receptores tipo D<sub>1</sub> são o grupo de receptores de DA mais abundante no SNC. Estes receptores estão acoplados às proteínas G que estimula a enzima AC, aumentando a concentração de AMPC. Este sub-tipo de receptores encontra-se amplamente expresso no estriado (caudado-pútamen), *núcleo accumbens*, córtex e bulbo olfativo (Figura 7). Para além destas regiões, os receptores D<sub>1</sub> estão também presentes no hipotálamo e tálamo. A literatura não esclarece o papel específico deste tipo de receptores, contudo, existem evidências de que a estimulação de receptores D<sub>1</sub> desencadeia um efeito sinérgico sobre os receptores da classe D2 de forma a controlar a função motora. Da mesma forma, os receptores D<sub>5</sub> activam a enzima AC, mas apresentam uma distribuição mais limitada comparativamente aos restantes receptores, para além da baixa expressão que apresentam no cérebro, predominantemente no hipocampo, bulbo olfativo e hipotálamo (Figura 7) (Daly & Salloway, 1994; Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1998 ;Tarazi, 2001).

### III.2.1.1.2.2. Receptores tipo D2

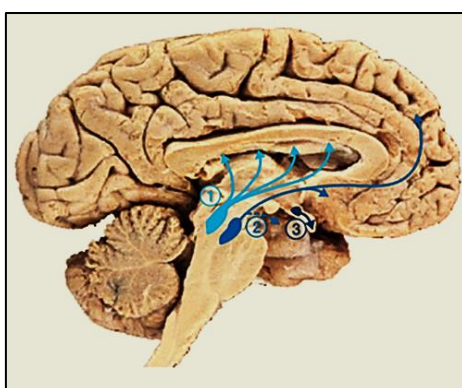
Os receptores D<sub>2</sub> estão ligados a proteínas G inibitórias e, por isso, ao contrário dos receptores tipo D<sub>1</sub>, inibem a acção da AC. Estes receptores têm a sua localização predominantemente no corpo estriado, bulbo olfactivo e NAc onde são expressos por neurónios GABAérgicos. Também os neurónios dopaminérgicos expressam este tipo de receptores no hipotálamo, na *substância nigra pars compacta* e na ATV (Figura 7) (Meador-Woodruff *et al.*, 1989; Weiner *et al.*, 1991; Daly & Salloway, 1994). Os receptores D<sub>3</sub> têm uma distribuição específica no sistema límbico, nomeadamente NAc, bulbo olfactivo e ATV (Figura 7). Embora em níveis mais reduzidos estes receptores também possam ser encontrados ao nível do hipotálamo. A localização pré-sináptica característica destes receptores sugere um papel de auto-controlo, isto é, um domínio na regulação da quantidade de DA libertada na sinapse e conseqüentemente, regulação da taxa de descarga neuronal. Por fim, os receptores D<sub>4</sub> são altamente expressos no córtex frontal, amígdala, hipocampo, hipotálamo e mesencéfalo (Figura 7). Apesar da complexidade do mecanismo de dependência de substâncias, um processo fundamental para a sua compreensão são os distúrbios nos processos de memória, emocionais e comportamentais. Estes mecanismos resultam de perturbações na transmissão dopaminérgica e evidências recentes distinguem os receptores D<sub>4</sub> como o factor subjacente no processo de dependência de drogas ao mediar a transmissão de DA em circuitos específicos fundamentais no processo emocional (Daly & Salloway, 1994; Missale *et al.*, 1998; Brass, 2010).

	Receptores tipo D1		Receptores tipo D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Localização					
Resposta	↑ Adenil ciclase	↑ Adenil ciclase	↓ Adenil ciclase	↓ Adenil ciclase	↓ Adenil ciclase
Função	Função motora (cérebro)		Função motora do comportamento (cérebro)		

**Figura 7.** Características e localização dos receptores da dopamina (Adaptado de Standaert & Galanter, 2009). Legenda: ATV (Área Tegmental Ventral; C (Núcleo caudado); Cx (Córtex cerebral); H (Hipotálamo); HIPP (Hipocampo); nAc (Núcleo Accumbens); P (Putâmen); SN (Substância Negra); TC (Tonsila do cerebelo);TO (Bulbo olfactivo).

### III.2.2. Circuitos dopaminérgicos

Apesar das via mesolímbica e mesocortical desempenharem o papel principal no sistema de recompensa do cérebro, existem outras projecções que sintetizam este neurotransmissor: a via Nigro-estriatal e a via Tuberoinfundibular (Figura 8), cujas funções e origens estão descritas na Tabela 5 (Vallone *et al.*, 2000).



**Figura 8.** Circuitos dopaminérgicos (1- Via Nigro-estriatal; 2-Via Mesolímbica e Mesocortical; 3- Via Tuberoinfundibular)(Retirado de Genetic Science Learning Center, 2014)

**Tabela 5.** Vias dopaminérgicas, localização e função (Adaptado de Vallone *et al.*, 2000)

<i>Via dopaminérgica</i>	<i>Localização e estruturas cerebrais envolvidas</i>	<i>Função</i>
<b>Nigro-estriatal</b>	Neurónios dopaminérgicos com origem no meséncéfalo com projecções para o estriado-dorsal (caudado-putamen)	Controlo do movimento
<b>Mesocortical</b>	Com origem na Área Tegmental Ventral e que se estende até algumas regiões do córtex frontal	Processos de aprendizagem e memória
<b>Mesolímbica</b>	Projecções a partir da Área Tegmental Ventral que inervam o estriado ventral ( <i>núcleo accumbens</i> ), bulbo olfactivo e parte do sistema límbico	Influenciar o comportamento compulsivo
<b>Tuberoinfundibular</b>	Com origem nas células dos núcleos periventricular e arqueados do hipotálamo e extensão até ao sistema hipotálamo-hipófise	Actua sobre os Lactotrofos e estimula a produção de leite pelas glândulas mamárias

### III.3. Fisiologia Molecular do Sistema de Recompensa

Apesar das diferentes classes de substâncias apresentarem mecanismos de acção distintos e em diversas áreas do sistema de recompensa do cérebro, todas, directa ou indirectamente, afectam a função dopaminérgica. Como tal, a DA é considerada o neurotransmissor mais importante na compreensão da dependência. Em resposta a todas as recompensas não esperadas, a DA é libertada para o sistema de recompensa do cérebro. Alguns dos mecanismos envolvidos no aumento dos níveis de DA incluem o bloqueio da sua recaptção e indução da sua libertação (Arora & Kaur, 2009). Para além da DA, outros neurotransmissores em associação participam na actividade da via dopaminérgica, como: o GABA, o glutamato, a serotonina (5-HT) e os peptídeos opióides. Assim, e apesar das todas as classes de substâncias todas apresentam uma relação com estes neurotransmissores e activam o sistema dopaminérgico mesolímbico (Tabela 6) ( Koob & Nestler, 1997; Britt & Bonci, 2013).

**Tabela 6.** Mecanismo das principais drogas sobre o sistema mesolímbico. (Adaptado de Volkow *et al.*, 2011)

<i>Droga</i>	<i>Mecanismo</i>
<b>Álcool</b>	Estimula a neurotransmissão GABAérgica, ou inibe a libertação de glutamato, que consequentemente estimula os neurónios dopaminérgicos na ATV
<b>Cocaína</b>	Bloqueio do transportador da recaptção de DA
<b>Opióides</b>	Estimula a libertação de DA, por inibição dos neurónios GABAérgicos que contêm receptores $\mu$ na ATV; ou, activa directamente os receptores $\mu$ no NAc
<b>Nicotina</b>	Activa directamente os neurónios dopaminérgicos da ATV, por estimulação dos receptores nicotínicos nos terminais glutamatérgicos
<b>Canabinóides</b>	Estimulação da actividade dopaminérgica por ligação aos receptores CB1, e acções nos terminais GABAérgicos e glutamatérgicos

#### III.3.1. Dopamina

Os neurónios dopaminérgicos formam um grupo heterogéneo de células localizadas no mesencéfalo, diencéfalo e bulbo olfativo, apesar da maioria residir na porção ventral do mesencéfalo (Arias-Carrión & Pöppel, 2007). Tanto os mecanismos de recompensa

naturais como o consumo de drogas estimulam a libertação de DA de neurónios da ATV para o NAc, ao desencadear euforia e reforço do comportamento. No caso particular das substâncias que causam dependência cada dose representa um único estímulo para a produção de DA ao contrário dos mecanismos de recompensa natural em que há uma rápida adaptação depois de algumas experiências (Di Chiara, 1999).

### **III.3.2.Ácido Gama-aminobutírico**

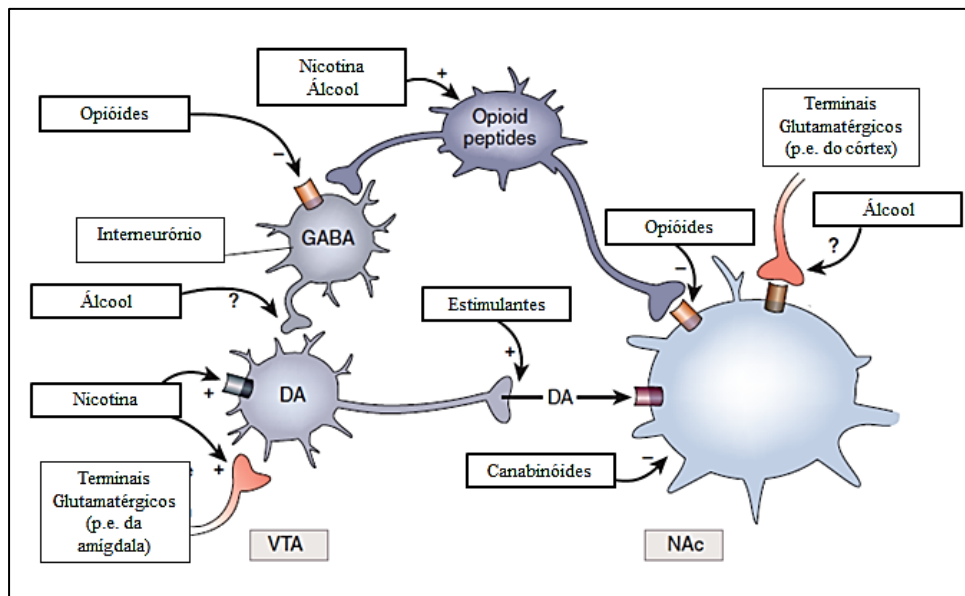
O GABA está amplamente distribuído no Sistema Nervoso, sendo um aminoácido formado a partir do glutamato. O GABA é um neurotransmissor inibidor que actua em dois tipos de receptores distintos, GABA-A e GABA-B. No que respeita aos receptores GABA-A, estes formam um canal para a passagem de iões cloreto. A ligação do neurotransmissor ao receptor forma um complexo que activa a abertura deste canal, permitindo a difusão de iões cloreto para o interior da célula e a hiperpolarização da membrana. Na sequência da hiperpolarização, a célula está menos propícia a gerar potencial de acção e conseqüentemente há uma menor libertação do neurotransmissor GABA. O GABA encontra-se, ainda, envolvido na modulação do sistema dopaminérgico de recompensa, nomeadamente na mediação da resposta de algumas drogas de abuso. A maioria dos fármacos com acção sedativa como, os barbitúricos e as benzodiazepinas, ao interagirem com os receptores GABA, inibem a libertação do neurotransmissor nos neurónios dopaminérgicos, resultando na libertação de uma quantidade superior de DA no sistema de recompensa, o que justifica os sentimentos de bem-estar, sedação e euforia gerados (Meyer & Quenzer, 2005; Arora & Kaur, 2009).

### **III.3.3.Glutamato**

O glutamato é o principal neurotransmissor com actividade excitatória no SNC, para os quais existem três receptores ionotrópicos de N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) e caianato (Lingford-Hughes & Nutt, 2003). Estes receptores produzem respostas pós-sinápticas consideravelmente rápidas. Os neurónios glutamatérgicos projectam-se do córtex pré-frontal e amígdala para estruturas da via mesolímbica do sistema de recompensa, incluindo o estriado dorsal e tálamo. Devido à distribuição massiva de glutamato em todo o cérebro é difícil estabelecer as acções específicas deste neurotransmissor. As evidências sugerem que o glutamato está envolvido em funções comportamentais e fisiológicas, principalmente na plasticidade sináptica, aprendizagem e memória (Meyer & Quenzer, 2005).

### III.4. Acção das drogas de abuso no sistema de recompensa

As drogas de abuso produzem efeitos de reforço através de acções no sistema dopaminérgico mesocortolímico. Este circuito, envolvido na fase aguda do reforço, é responsável pela influência motivacional, emocional, afectiva e comportamental, para além de monitorizar a homeostasia interna. O circuito mesolímbico é constituído por projecções de corpos celulares que se prolongam da ATV até estruturas límbicas no proséncéfalo onde se incluem o NAc, o bulbo olfactivo, a amígdala, o hipocampo e a área septal (Pierce & Kumaresan, 2006; Koob & Volkow, 2010). Actualmente há fortes evidências, de acordo com modelos humanos e animais, que todas as drogas de abuso convergem num único circuito do sistema límbico, nomeadamente a via dopaminérgica mesolímbica que inclui projecções de neurónios dopaminérgicos da ATV para o NAc (Figura 9) (Carlezon & Thomas, 2009).



**Figura 9.** Esquema da convergência das acções das drogas de abuso via ATV-NAc. As drogas estimulantes aumentam directamente a transmissão dopaminérgica no NAc. Os opióides actuam indirectamente da mesma forma, ao inibir os neurónios GABAérgicos na ATV. Para além disto, os opióides actuam directamente nos receptores opióides no NAc, como receptores de DA do tipo D2. Ambos os mecanismos convergem em neurónios do NAc. A nicotina activa os neurónios dopaminérgicos por estimulação directa dos receptores colinérgicos do tipo nicotínico e indirectamente dos neurónios glutamatérgicos na ATV. O etanol por ligação aos receptores GABA-A, estimula os terminais GABAérgicos na ATV e consequentemente estimula os neurónios dopaminérgicos na ATV. Paralelamente, o etanol inibe os terminais glutamatérgicos que inervam o NAc. Os canabinóides actuam por um mecanismo bastante complexo, envolvendo a activação de receptores CB1 em terminais nervosos no NAc. (Adaptado de Nestler, 2005a)

Esta via é um dos substratos neuronais mais importantes nos efeitos de recompensa de todas as drogas de abuso e comum a todas. Desta forma, as drogas de abuso activam a transmissão dopaminérgica ou estimulam a produção de DA. Para além disto, áreas adicionais que interagem com a ATV e NAc como, a amígdala, hipocampo, hipotálamo e córtex pré-frontal e que integram o sistema de memória do cérebro, parecem ser também essenciais nos efeitos de recompensa, constituindo uma evidência de que o processo de dependência está intimamente relacionado com a memória (Nestler, 2005a).

Assim como o consumo agudo de drogas de abuso estimula a transmissão dopaminérgica no NAc, também a exposição crónica provoca adaptações comuns na função da DA. Estas adaptações são complexas devido à extensão dos efeitos das diferentes drogas, em parte devido à dose e forma de administração utilizada (Nestler, 2005a). O uso crónico de drogas de abuso provoca danos no sistema dopaminérgico, derivado da resposta homeostática decorrente da estimulação constante do sistema. Consequentemente, os níveis basais de DA decrescem e os estímulos compensatórios naturais são insuficientes para o equilíbrio da transmissão sináptica, resultando em efeitos negativos. Da mesma forma, a exposição crónica a substâncias de abuso sensibiliza o sistema dopaminérgico, e por isso, resulta num aumento da transmissão dopaminérgica (Berridge & Robinson, 2011). O excesso ou a deficiência de DA é a principal causa de condições clínicas como a dependência ou a síndrome de abstinência (Goldstein & Volkow, 2011).

Para além disto, e tendo em conta a similaridade entre os comportamentos inadequados e o consumo compulsivo de substâncias de abuso, as pesquisas científicas dedicam-se cada vez mais à investigação do papel do córtex pré-frontal. Estudos recentes através de técnicas de imagiologia demonstram uma grave disfunção do córtex pré-frontal, em indivíduos com consumo crónico de substâncias (Goldstein & Volkow, 2011). A magnitude deste problema encontra-se associada ao tempo de utilização da droga, verificando-se uma redução da matéria cinzenta, essencial para o funcionamento correto desta estrutura (Makris *et al.*, 2008; Yuan *et al.*, 2009). As actuais teorias sugerem que a motivação para o consumo inicial de drogas é inibido pelo córtex pré-frontal, através da percepção dos efeitos graves. Apesar disto, o consumo de drogas a longo prazo, torna o córtex pré-frontal disfuncional e incapaz de regular o Sistema de Recompensa e assim, estabelecem-se hábitos compulsivos na procura de drogas (Everitt *et al.*, 2008).

### III.5. Processo biocomportamental da dependência

A dependência de drogas é encarada como um processo de aprendizagem para o cérebro. Este órgão tão complexo envolve sistemas e vias específicas de forma a dirigir o comportamento em resposta a estímulos. O consumo crónico de substâncias de abuso activa estas vias, de tal forma, que aumentam a motivação para continuar tal comportamento (WHO, 2004). Neste contexto, torna-se importante identificar as alterações cerebrais que dão origem à transição, do mero uso social controlado, para a dependência de drogas, bem como, as características que tornam alguns indivíduos mais vulneráveis a esta transição. Estas alterações induzidas pelas drogas no cérebro provocam modificações dos processos psicológicos que quando associadas à plasticidade farmacológica das substâncias de abuso, resultam em sinais de dependência (Kalivas & O'Brien, 2008). Segundo a teoria da sensibilização do incentivo, proposta por Robinson e Berridge (1993), a dependência resulta da sensibilização induzida por drogas nas áreas cerebrais associadas à motivação e à emoção. Esta teoria reforça como o aspecto mais relevante das alterações psicológicas, a “hipersensibilidade aos efeitos motivacionais das drogas e estímulos associados às drogas” (Robinson & Berridge, 1993).

Também a DA está relacionada com a motivação, através da seu papel activo na regulação de várias áreas cerebrais, nomeadamente: NAc, córtex orbitofrontal, circunvolução do cíngulo, córtex pré-frontal e amígdala (Volkow *et al.*, 2011). Uma das características mais salientes na dependência é a forte motivação para obter drogas, mesmo que para tal haja necessidade de adoptar comportamentos extremos. De uma maneira geral, um indivíduo dependente de uma droga revela-se ansioso e determinado, quando o seu objectivo é a aquisição da droga mas, indiferente com outras actividades (Volkow & Li, 2005).

O maior desafio na comunidade científica é compreender as diferenças dos processos celulares e moleculares entre o uso controlado de drogas e a perda desse controlo. Naturalmente, a investigação das bases neurológicas da dependência envolve a compreensão das bases neurobiológicas da motivação e dos mecanismos de recompensa biológicos, tais como a alimentação e o sexo. Adicionalmente, a susceptibilidade de recaída característica da adição envolve alterações na função cerebral em resposta ao uso crónico de drogas, propriedades individuais de susceptibilidade genética e outros

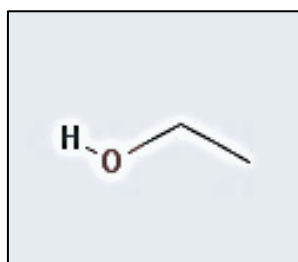
factores ambientais. Por isso, a compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos na tolerância desta neuroplasticidade é também um importante passo na apreensão de respostas ao mecanismo da dependência (Wise & Rompre, 1989; Koob & Le Moal, 2001). Para a comunidade científica está claro que a maioria das drogas de abuso aumentam os níveis da DA no NAc, com uma eficiência maior e mais prolongada comparativamente aos efeitos de recompensa naturais, consistindo o processo fundamental para promover a adição (National Institute on Drug Abuse, 2010). Por outro lado, o desejo compulsivo de consumo de drogas e as recaídas têm origem numa deficiência na plasticidade da transmissão excitatória e, por alterações nas sinapses excitatórias (Thomas, Beurrier, Bonci, & Malenka, 2001).

O interesse acrescido na compreensão dos padrões comportamentais incentivou a comunidade científica a investigar as diferenças da actividade cerebral que ocorrem em exposição a estímulos e na ausência destes. Ao contrário da diminuição de actividade do córtex pré-frontal, em indivíduos sem qualquer estímulo anterior à droga, esta área é activa quando surge o desejo em consumidores crónicos. Da mesma forma, o córtex orbitofrontal e a circunvolução do cíngulo reagem paralelamente à exposição prolongada de substâncias de abuso ao aumentarem a actividade metabólica nestas áreas (N. D. Volkow *et al.*, 2005). Estas observações sugerem que a activação das regiões pré-frontais decorrentes da exposição a drogas está associada ao surgimento de desejo do consumo de droga. Para além disto, estudos recentes em consumidores dependentes de substâncias de abuso, nomeadamente cocaína, foram desenvolvidos com o objectivo de inibir a ansiedade provocada pela exibição de estímulos. O resultado demonstrou uma redução do metabolismo na circunvolução do cíngulo e no NAc, comprovando o envolvimento destas áreas nos processos motivaionais da dependência de drogas (Volkow *et al.*, 2010).

## **IV. Psicofarmacologia de diferentes classes de drogas**

### **IV.1. Álcool**

O álcool constitui uma bebida utilizada há milhares de anos por pessoas em todo o mundo para fins meramente recreativos ou, até mesmo religiosos. A sua origem é desconhecida, mas é provável que tenha ocorrido naturalmente, uma vez que basta uma mistura aquosa de açúcar vegetal ou amido sujeita a temperaturas elevadas e à fermentação por microrganismos existentes em toda a atmosfera. Esta fermentação é realizada por leveduras que consomem o açúcar, produzindo etanol e dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). É este composto (álcool etílico ou etanol) que é empregue na produção de bebidas alcoólicas há milhares de anos. A sua estrutura química apresenta dois átomos de carbono e um grupo hidroxilo, característico de todos os álcoois (Figura 10) (Brick, 2005; National Center for Biotechnology Information, s.d.).



**Figura 10.** Estrutura química do álcool etílico ou etanol (Retirado de National Center for Biotechnology Information, s.d.)

#### **IV.1.1. Farmacocinética e Biodisponibilidade**

O álcool etílico apresenta-se como uma simples e pequena molécula que não sofre ionização mas que se dissolve facilmente na água. Apesar destas características, é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal (GI) e distribuído por todo o corpo. A taxa de absorção na corrente sanguínea, o volume de distribuição no corpo e a taxa de eliminação são variáveis que determinam a proporção de uma droga que depois de ingerida atinge os órgãos, isto é, a sua biodisponibilidade. Estas variáveis são afectadas por diversos factores, que levam a alterações da quantidade de droga na circulação sanguínea. Consequentemente, os efeitos do álcool são determinados pela Taxa de Álcool no Sangue (TAS) e não pela quantidade ingerida (National Center for Biotechnology Information, s.d.; Mumenthaler, Taylor, O'Hara, & Yesavage, 1999).

Dado que a administração oral é a forma empregue no consumo de álcool, a absorção para a corrente sanguínea ocorre principalmente a partir do trato GI: cerca de 20% a partir do estômago e 80 % do intestino delgado. O álcool atravessa as membranas por difusão passiva por gradiente de concentração, pelo que não envolve os sistemas de transporte activo. A taxa de absorção de álcool é dependente de inúmeros parâmetros, incluindo a quantidade e composição de alimentos presentes no estômago e a velocidade de esvaziamento gástrico, uma vez que a ingestão de álcool com alimentos inibe a sua absorção em cerca de 20 % por oxidação. Todavia, há ainda a considerar que bebidas com um teor alcoólico mais elevado provocam irritação da mucosa gástrica, aumentando a secreção de muco e diminuindo o esvaziamento gástrico. O álcool absorvido a partir do intestino delgado flui através da veia porta directamente para o fígado, onde uma fracção é metabolizada pelo efeito de primeira passagem, reduzindo a sua biodisponibilidade. A proporção de álcool absorvido que escapa ao efeito de primeira passagem entra na circulação sistémica e é distribuída a todos os tecidos do organismo através do plasma sanguíneo (Mumenthaler *et al.*, 1999; Kent, 2012).

Uma vez absorvido, o álcool entra em equilíbrio com a água no organismo; quando um indivíduo interrompe a ingestão da bebida, o nível de álcool no sangue decai gradualmente, devido, quer à excreção do álcool na urina, quer pela sua metabolização no fígado. A distribuição do álcool é maioritariamente regulada pelo teor de água e irrigação sanguínea nos vários órgãos e tecidos do organismo, uma vez que se trata de uma molécula polar e solúvel em água. O álcool difunde-se lentamente em todos os tecidos, excepto em órgãos como o cérebro e os pulmões com uma elevada irrigação sanguínea (Dubowski, 1985; Paton, 2005; Kent, 2012). Daqui advém a importância da composição corporal e do seu impacto sobre o volume de distribuição para o estudo da farmacocinética do etanol (Jones, 2007).

Da quantidade de álcool que alcança a circulação sanguínea, uma pequena percentagem é eliminada de forma inalterada na urina, suor ou respiração mas a maioria é eliminada por oxidação através da enzima álcool desidrogenase (ADH) (Vonghia *et al.*, 2008). Apesar do fígado ser o principal órgão responsável pela metabolização do álcool, estudos recentes sugerem uma significativa contribuição por parte do estômago, nomeadamente no efeito da primeira passagem, devido à presença de ADH a nível gástrico reduzindo a quantidade de álcool disponível para absorção. Além disto, o álcool também é metabolizado em tecidos extra-hepáticos, desprovidos da presença de ADH,

como o cérebro, pelas enzimas do citocromo P450 e catalase (Zakhari, 2006). No fígado, a ADH converte o álcool a acetaldeído, um produto reactivo e tóxico, que rapidamente é transformado em acetato através da acetaldeído desidrogenase (ALDH). Em condições normais, sucede-se uma nova oxidação que tem como produtos finais o CO<sub>2</sub> e a água (Kent, 2012). O Sistema Microsomal de Oxidação do Etanol (SMOE) constitui uma via de oxidação secundária para o metabolismo do álcool, envolvendo enzimas hepáticas pertencentes à família do citocromo P450, designadamente CYP2E1, que devido à baixa afinidade com o álcool apenas é responsável por cerca de 10% da metabolização do álcool no fígado (Kent, 2012). Além do mais, esta classe de enzimas hepáticas é induzida após a ingestão crónica de álcool mas, inibida pelo consumo excessivo de álcool a curto prazo. Para além do álcool, esta via também metaboliza muitas outras drogas. Quando o álcool é consumido concomitantemente com estas drogas, em particular em consumidores crónicos de álcool com uma sensibilidade acrescida para determinadas drogas, ocorre uma competição para o metabolismo pela CYP2E1. Desta forma, o álcool irá inibir o metabolismo do fármaco e consequentemente prolongar o tempo de semi-vida (Cederbaum, 2012). Por fim, uma via menor da oxidação do álcool, a da enzima catalase, localizada nos peroxissomas dos hepatócitos (Zakhari, 2006). Trata-se de uma importante enzima antioxidante, que converte uma pequena proporção de álcool a acetaldeído e água. No entanto, e apesar de manter níveis bastante baixos, alguns dos efeitos do etanol sobre o SNC são mediados pelo acetaldeído. A enzima catalase está presente no cérebro e o acetaldeído derivado da oxidação do etanol tem sido distinguido como o responsável no desenvolvimento de tolerância ao álcool e nas acções de reforço positivo, possivelmente através da interacção com as catecolaminas (Cederbaum, 2012).

Inicialmente pensava-se na eliminação do álcool como um processo de ordem zero, isto é, o álcool seria eliminado a uma taxa constante independentemente da concentração de álcool. Hoje sabe-se que a eliminação do etanol obedece à cinética de Michaelis-Menten, e assim, a taxa de metabolismo do álcool depende da concentração de álcool no sangue (Kent, 2012).

## **IV.1.2. Farmacodinâmica**

### **IV.1.2.1. Mecanismo de acção**

O álcool actua em múltiplos sistemas de neurotransmissores, prejudicando o equilíbrio entre a neurotransmissão inibitória e excitatória. O álcool é uma substância depressora que actua por aumento da neurotransmissão inibitória, diminuição da neurotransmissão excitatória ou por ambos os processos (Valenzuela, 1997). O consumo de álcool afecta dois sistemas neuroquímicos específicos no cérebro: glutamato, e um dos seus receptores, NMDA; e GABA e receptores GABA-A (Brick, 2005).

### **IV.1.3. Efeitos sobre o Sistema Nervoso**

O álcool tem o seu maior efeito sobre os receptores NMDA, um canal iónico fechado que quando activo permite a entrada de iões de cálcio e cloro, provocando a despolarização. O consumo agudo de álcool inibe a neurotransmissão de glutamato, reduzindo o efeito excitatório do glutamato sobre os receptores NMDA (Brick, 2005). Para além disto, o álcool reduz significativamente a libertação de glutamato em diversas áreas do cérebro, como por exemplo no hipocampo. Os efeitos sinérgicos resultam no compromisso da memória durante períodos de intoxicação. Devido aos efeitos inibitórios sobre o glutamato, o consumo crónico do álcool potencia o aumento de receptores NMDA no córtex frontal e hipocampo, que são áreas envolvidas na memória. A libertação de glutamato, normalmente inibida pelo álcool, aumenta drasticamente na ausência de álcool, resultando no influxo excessivo de cálcio e hiperexcitabilidade do SNC, que se reflete nos sinais e sintomas de abstinência (Meyer & Quenzer, 2005).

Adicionalmente, o álcool é conhecido por potenciar os efeitos de GABA nos receptores GABA-A, permitindo a entrada de cloro na célula e a hiperpolarização da membrana. A estimulação dos receptores GABA-A, tal como acontece com sedativos, resulta na acção ansiolítica e incoordenação motora. Por sua vez, a exposição repetida ao álcool diminui a actividade de GABA. Este mecanismo neuroadaptativo contribui para o desenvolvimento de tolerância e da síndrome de abstinência (Valenzuela, 1997). Tendo em conta que a excitabilidade neuronal se deve a um equilíbrio entre os efeitos excitatórios e inibitórios e que tanto os receptores de glutamato se distribuem em neurónios GABAérgicos, como o GABA modula a libertação de glutamato, as alterações em cada um dos sistemas destes neurotransmissores reflectem-se no

desequilíbrio funcional do cérebro (Addolorato, Leggio, Abenavoli, & Gasbarrini, 2005). O consumo de álcool em concentrações tóxicas estimula a neurotransmissão dopaminérgica na ATV e, conseqüentemente, aumenta a libertação de DA para o NAc. Esta hiperactividade de DA pode potenciar a dependência do álcool (Vengeliene, Bilbao, Molander, & Spanagel, 2008).

#### **IV.1.4. Aspectos clínicos**

De uma forma geral, o etanol exhibe um efeito estimulante em resposta a doses baixas e um efeito depressor com doses mais reduzidas. No entanto, a mesma TAS pode resultar em diferentes respostas individuais, uma vez que o etanol apresenta efeitos comportamentais bifásicos (Oscar-Berman & Marinkovi, 2007). O efeito depressor resulta em padrões comportamentais relacionados com a intoxicação. Inicialmente o consumo de álcool é acompanhado de diminuição da atenção, alterações de memória e de humor e, sonolência (Valenzuela, 1997). A ingestão prolongada de álcool afecta diversos sistemas e tecidos orgânicos, o que acarreta problemas como, pancreatite, gastrite e úlcera, e doenças cardiovasculares (INSIGHT: Alcohol and Other Drug Training and Education Unit, 2013). Os danos cerebrais decorrentes da ingestão crónica de álcool resultam da interacção de diversos factores, incluindo níveis elevados e permanentes de álcool e acetaldeído no organismo, a deficiência no fígado e estados de nutrição inadequados (Meyer & Quenzer, 2005). Um dos efeitos mais notório é a síndrome de Wernicke-Korsakoff, uma síndrome neurológica associada à carência de vitamina B (tiamina). Sendo a tiamina essencial para manter os níveis adequados de glicose cerebral, a sua deficiência traduz-se em morte celular. Os sintomas iniciais caracterizam-se por estados de confusão e desorientação, tremores, falta de coordenação motora e ataxia. Posteriormente, os sintomas evoluem para um distúrbio de memória significativo como consequência da perda de células no tálamo e hipotálamo (Meyer & Quenzer, 2005; Perkinson, 2012). Outro dos efeitos mais nocivos do consumo crónico do álcool é a disfunção hepática, aparentemente causada pela acumulação de acetaldeído. A morte das células hepáticas promove a cicatrização do tecido característica da cirrose hepática (Meyer & Quenzer, 2005). O desenvolvimento de sintomas de abstinência encontra-se intimamente relacionado com a diminuição abrupta dos níveis de álcool no sangue em consumidores crónicos. Os sintomas clássicos da abstinência incluem tremores, náuseas e vómitos, ansiedade, irritabilidade, cefaleias, insónias e elevação da pressão arterial (Perkinson, 2012).

## IV.2. Opióides

Os opióides são compostos derivados do ópio, extraído da semente da papoila (*Papaver somniferum*), usados há milhares de anos no tratamento e alívio da dor. Os opióides incluem os opiáceos que ocorrem naturalmente derivados do suco da planta, incluindo a morfina e a codeína, e, os sintéticos com efeitos similares (Tabela 7) (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). Os opióides são classificados como analgésicos narcóticos, actuando tanto no SNC, como nos órgãos periféricos. Estes compostos são utilizados no alívio da dor ou analgesia, mas produzem uma sensação de relaxamento e sonolência sem que haja perda da consciência. Para além da indução de analgesia, os opiáceos apresentam uma variedade de efeitos colaterais ao desencadarem uma sensação de bem-estar e euforia, por estimulação do “centro de prazer” do cérebro. É esta a principal razão que leva ao uso crónico destas substâncias e, consequentemente ao desenvolvimento de tolerância ou até mesmo, dependência física (Nevid *et al.*, 2011). Os opióides são drogas que apresentam apenas pequenas diferenças na sua estrutura molecular. Desta forma, podem classificar-se tanto de acordo com a sua estrutura química, como de acordo com a acção que exercem em agonista, agonista/antagonista parcial ou antagonista (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004; Trescot, Datta, Lee, & Hansen, 2008).

**Tabela 7.** Classificação de opióides (Adaptado de Trescot *et al.*, 2008)

<u><i>Opióides naturais</i></u>	<b>Ópio, Morfina, Codeína</b>
<u><i>Opióides semi-sintéticos</i></u>	Heroína, Oxiconona, Hidromorfona, Oximorfona
<u><i>Opióides sintéticos</i></u>	Metadona, Fentanilo, Meperidina, Levorfanol
<u><i>Agonistas parciais opióides</i></u>	Buprenorfina, Butorfanol
<u><i>Antagonistas opióides</i></u>	Naltrexona, Naloxona

#### IV.2.1. Receptores Opióides

Em 1970, duas descobertas vieram provar a produção de substâncias no cérebro com efeitos similares aos opióides: a existência de receptores opióides nos neurónios do cérebro e a ligação de substâncias produzidas pelo próprio organismo que mimetizam os efeitos dos opióides e se ligam a estes mesmos receptores (Nevid *et al.*, 2011). Depois de administrados, os opióides mimetizam moléculas semelhantes que existem naturalmente no cérebro, os peptídeos endógenos nomeadamente, endorfinas, encefalinas e dinorfinas. Os neurotransmissores peptídicos estão implicados em três funções: modulação da percepção da dor e resposta a estímulos dolorosos; regulação das funções homeostáticas; e, recompensa. Estas moléculas activam receptores específicos em resposta a um estímulo nocivo. Foram identificados três classes principais de receptores opióides nomeados, *mu* ( $\mu$ ), *delta* ( $\delta$ ) e *kappa* ( $\kappa$ ), com base nos seus agonistas (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004; Trescot, Datta, Lee, & Hansen, 2008). Apesar disto, os diferentes tipos de receptores são expressos em diferentes células, originando diferentes efeitos biológicos (Tabela 8) (Kopnisky & Hyman, 2002; McDonald & Lambert, 2005).

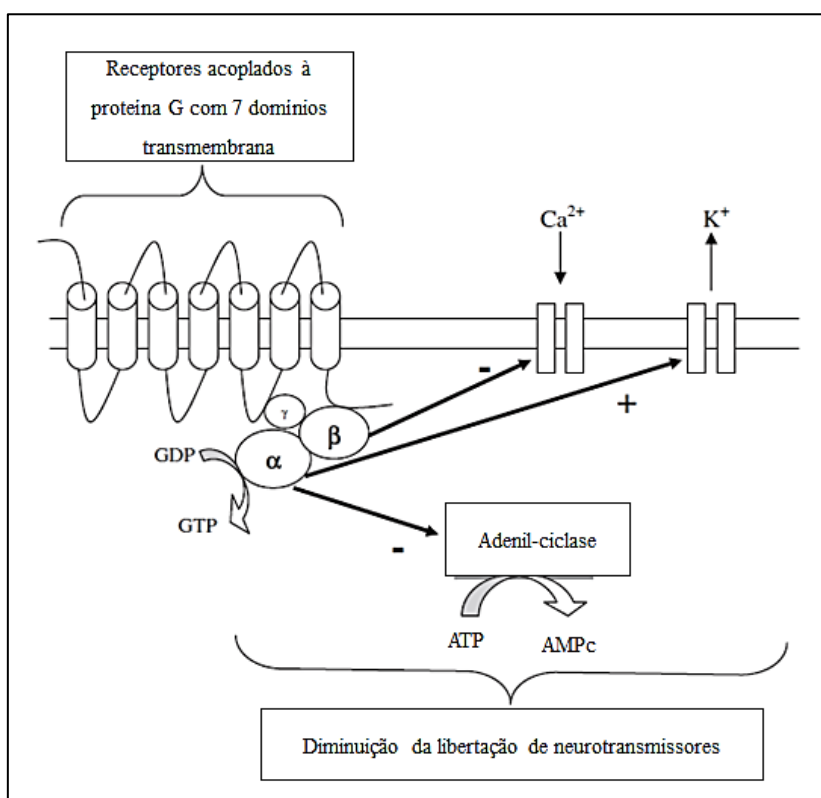
**Tabela 8.** Localização e função dos receptores opióides (Adaptado de Trescot *et al.*, 2008)

<b>Receptores Opióides</b>	<b>Localização</b>	<b>Função</b>
<b><i>Mu</i> (<math>\mu</math>)</b>	Tronco cerebral	Analgésia supra-espinhal Depressão respiratória Euforia
	Tálamo medial	Sedação Diminuição da motilidade GI Dependência física
<b><i>Kappa</i> (<math>\kappa</math>)</b>	Diencefalo	Analgésia espinhal Sedação
	Tronco cerebral	Dispneia Disforia
	Medula espinhal	Depressão respiratória
<b><i>Delta</i> (<math>\delta</math>)</b>	Todo o cérebro	Analgésia Efeito psicomimético e disfórico

## IV.2.2. Farmacodinâmica

### IV.2.2.1. Mecanismo de acção

Estes receptores estão acoplados à proteína G e possuem 7 domínios transmembranares (Borg *et al.*, 2014). A ligação dos compostos opiáceos a estas proteínas activa os receptores, e as acções inibitórias dos opióides resultam da: (i) inibição de canais cálcio voltagem-dependentes; (ii) activação dos canais potássio; e (iii) inibição da AC reduzindo a produção de AMPc (Figura 11). De uma forma geral, os receptores opióides medeiam respostas inibitórias reduzindo a excitabilidade da membrana e a transmissão do impulso nervoso com inibição da libertação de neurotransmissores, dependendo da localização pré ou pós-sináptica dos receptores. A maioria dos receptores opióides estão situados na região pós-sináptica. Assim, os opióides modulam a libertação de diversos neurotransmissores como a DA, 5-HT e outros peptídeos (Kopnisky & Hyman, 2002; McDonald & Lambert, 2005).



**Figura 11.** Mecanismos de acção celular decorrentes da activação dos receptores de opióides. A proteína G acoplada com 7 domínios transmembranares formada por 3 subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ), mas é a subunidade  $\alpha$  a responsável pela interacção com os canais cálcio, potássio e com a enzima AC (Adaptado de McDonald & Lambert, 2005)

### **IV.2.3. Efeitos sobre o Sistema Nervoso**

As modificações cerebrais resultantes do uso crónico de opióides, como a heroína e outros fármacos derivados da morfina são as principais causas da dependência de compostos opiáceos. No entanto, estas alterações são muito mais complexas do que se possa pensar, ao envolverem a relação com diversos factores ambientais e individuais como, o stress, o contexto em que são utilizados e a predisposição genética (Kosten & George, 2002). Durante o circuito de qualquer opiáceo da corrente sanguínea para o cérebro, os produtos químicos ligam-se a proteínas específicas, localizadas na superfície de neurónios sensíveis a opiáceos. Esta fusão aos receptores desencadeia processos bioquímicos de recompensa relacionados com sentimentos prazerosos tal como acontece em actividades básicas diárias, como a alimentação. Apesar da principal aplicação clínica dos opióides se destinar ao alívio da dor intensa, quando a utilização destes químicos se faz na ausência de dor significativa, os opióides activam da mesma forma este sistema de recompensa e é este o principal motivo do uso repetido de opióides simplesmente por “mero prazer”.

O principal circuito cerebral envolvido na dependência de opióides é o sistema mesolímbico de recompensa no mesécefalo (Nestler, 1997). A activação deste sistema gera sinais na ATV que resultam na libertação de DA no NAc, activação esta responsável pelos sentimentos de prazer. Para além desta via, outras áreas do cérebro nomeadamente envolvidas na memória têm um papel fundamental (Kosten & George, 2002). Adicionalmente à estimulação directa na ATV, os opióides têm um efeito inibitório sobre os neurónios GABAérgicos na ATV, diminuindo a libertação de GABA através da abertura de canais de potássio e diminuição do influxo de cálcio. Esta inibição da actividade inibitória, aumenta a libertação de DA para o NAc (Meyer & Quenzer, 2005). Por outro lado, os sintomas de abstinência mais incidiosos resultam em alterações noutra estrutura localizada no tegmento pontino dorsolateral, o locus coeruleus (LC) (Krupitsky *et al.*, 2002). Os opióides inibem a actividade do LC através da activação de um canal potássio e da inibição dos canais de sódio. A exposição crónica a compostos opióides desenvolve tolerância nos neurónios do LC e a suspensão repentina de opióides aumenta rapidamente a actividade neuronal, desencadeando efeitos de ansiedade e nervosismo (Kosten & George, 2002; Nestler, Hope, & Widnell, 1993).

#### IV.2.4. Aspectos clínicos

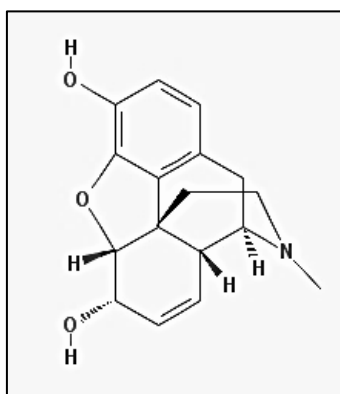
Embora o uso agudo de opióides induza alterações nos sistemas de neurotransmissão, é o uso crônico que promove alterações mais significativas e duradouras, relacionadas a fenômenos de maior relevância: dependência, síndrome de abstinência e tolerância. A diminuição da sensibilidade dos receptores opióides no SNC é um dos aspectos mais importantes decorrente do uso crônico e característico da tolerância. Por sua vez, a interrupção abrupta do consumo de compostos opióides desenvolve sinais e sintomas de abstinência associados ao desequilíbrio desencadeado pela estimulação deficiente dos receptores opióides (Tabela 9). De uma forma geral, os sintomas de abstinência que se desenvolvem com a retirada de opióides são a principal causa da dependência de opiáceos. Os sintomas de abstinência são característicos exclusivos dos indivíduos que desenvolvem tolerância, que por sua vez, se desenvolve como resultado da diminuição da sensibilidade dos receptores opióides. Neste contexto, é clara a necessidade de doses consecutivamente maiores para que se mantenham os níveis de liberação de DA no NAc (Kosten & George, 2002). O DSM V destaca como transtornos induzidos por opióides: intoxicação, síndrome de abstinência, transtorno psicótico, transtorno de humor, disfunção sexual e transtorno do sono. A intoxicação por opióides caracteriza-se por sinais e sintomas típicos descritos na Tabela 9. Este quadro clínico varia de acordo com a dependência física de cada indivíduo, da dose e da via de administração do opióide (APA, 2013).

**Tabela 9.** Sinais e sintomas de intoxicação e abstinência de opióides (Adaptado de Meyer & Quenzer, 2005)

<i><b>Intoxicação</b></i>	<i><b>Abstinência</b></i>
<b>Défice de atenção</b>	Dor e irritabilidade
<b>Euforia ou disforia</b>	Midríase
<b>Sensação de calor, rubor facial e prurido</b>	Disforia e depressão
<b>Analgesia</b>	Ansiedade e insônia
<b>Obstipação</b>	Tremor e hostilidade
<b>Constricção pupilar</b>	Taquicardia e hipertensão
<b>Sonolência</b>	Hipertermia
<b>Hipotensão</b>	Diarreia

#### IV.2.5. Morfina

Em termos químicos, a morfina ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) é um alcalóide pertencente à classe dos fenantrenos, que se apresentam estruturalmente como um hidrocarboneto aromático polícíclico combinando três anéis de benzeno fundidos (Figura 12). A morfina, em particular, possui uma estrutura tridimensional com cinco anéis, dos quais três se encontram no mesmo plano (National Center for Biotechnology Information, s.d.-c; Borg *et al.*, 2014)



**Figura 12.** Estrutura química da morfina (Retirado de National Center for Biotechnology Information, s.d.-c)

Sendo o principal alcalóide do ópio, a morfina é o protótipo para agonistas que actuam nos receptores *mu* ( $\mu$ ) e está na origem de opióides semi-sintéticos e sintéticos. Pequenas alterações de estrutura da morfina resultam na formação de novos compostos, como é o caso de um importante metabolito, a morfina-6-glucoronido (M6G). A maioria dos compostos opióides empregues na prática clínica actuam ao nível dos receptores *mu* ( $\mu$ ), uma vez que medeiam tanto os efeitos de analgesia e narcose, como os efeitos sobre diversos sistemas do corpo incluindo funções imunológicas, gastrointestinais e pulmonares (Borg *et al.*, 2014). A morfina actua mediante a ligação aos receptores opióides, distribuídos no cérebro, medula espinhal, trato GI e noutros tecidos periféricos. Esta ligação aos receptores permite uma diminuição da percepção da dor, para além de outros efeitos colaterais como sedação, diminuição da capacidade de concentração, depressão respiratória e xerostomia, dependendo da dose ingerida. Além disto, e uma vez que os opióides também afectam regiões do cérebro envolvidas na recompensa, algumas pessoas evidenciam uma resposta de euforia (Stoelting & Hillier, 2005; National Institute on Drug Abuse, 2011).

#### IV.2.5.1. Farmacocinética

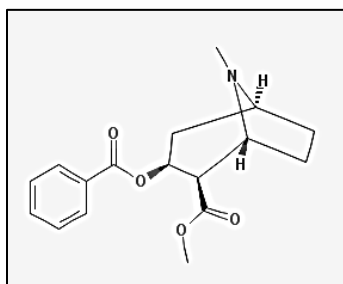
A morfina está disponível para administração na forma oral, todavia, o seu efeito encontra-se diminuído quando administrada por esta via e por isso, normalmente recorre-se à sua forma injectável (Borg *et al.*, 2014). Após administração oral, somente metade da dose administrada alcança o SNC. A justificação baseia-se na baixa solubilidade lipídica e na afinidade para as proteínas, para além da rápida conjugação com ácido glucorónico e ionização da molécula a um pH fisiológico (Trescot *et al.*, 2008).

Antes da entrada dos compostos opióides na circulação sistémica, a maioria das moléculas sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, reduzindo a biodisponibilidade dos mesmos (Smith, 2009). Após a distribuição inicial do fármaco, verifica-se um rápido decréscimo na concentração plasmática de morfina devido ao metabolismo, uma vez que apenas uma pequena fracção do composto inalterado é eliminado na urina (Stoelting & Hillier, 2005).

O metabolismo da morfina envolve duas reacções: a desmetilação e a glucuronidação. Esta segunda é a principal via de metabolização da morfina e consiste na conjugação com ácido glucorónico em tecidos hepáticos e extra-hepáticos, nomeadamente nos rins, sendo catalisada pela enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) (Stoelting & Hillier, 2005; Smith, 2009). A glucuronidação dá origem a dois metabolitos altamente hidrofílicos e, por isso, facilmente eliminados mas, potencialmente diferentes quanto à eficácia e toxicidade: morfina-6-glucoronido (M6G) e morfina-3-glucoronido (M3G). Paralelamente à morfina, M6G apresenta elevada afinidade para os receptores *mu* ( $\mu$ ) sendo um dos responsáveis pelos principais efeitos adversos resultantes da activação deste tipo de receptores opióides, nomeadamente sedação e efeitos gastrointestinais. Pelo contrário, M3G não desenvolve qualquer efeito analgésico nem afecta a resposta da morfina e de M6G. A primeira fase do metabolismo inclui a desmetilação e é realizada através da CYP450 e CYP2C8 dando origem a normorfina, que por sua vez, é metabolizada em quantidades mínimas de codeína e hidromorfona (Smith, 2009).

### IV.3. Cocaína

A cocaína é um estimulante do SNC e anestésico local. Além disso, é um alcalóide estér da família dos tropanos (Figura 13). No organismo humano, a cocaína produz euforia, taquicardia, aumento da concentração, supressão do apetite e aumento da libido (National Center for Biotechnology Information, s.d.-b; Taylor, Lewis, & Olive, 2013).

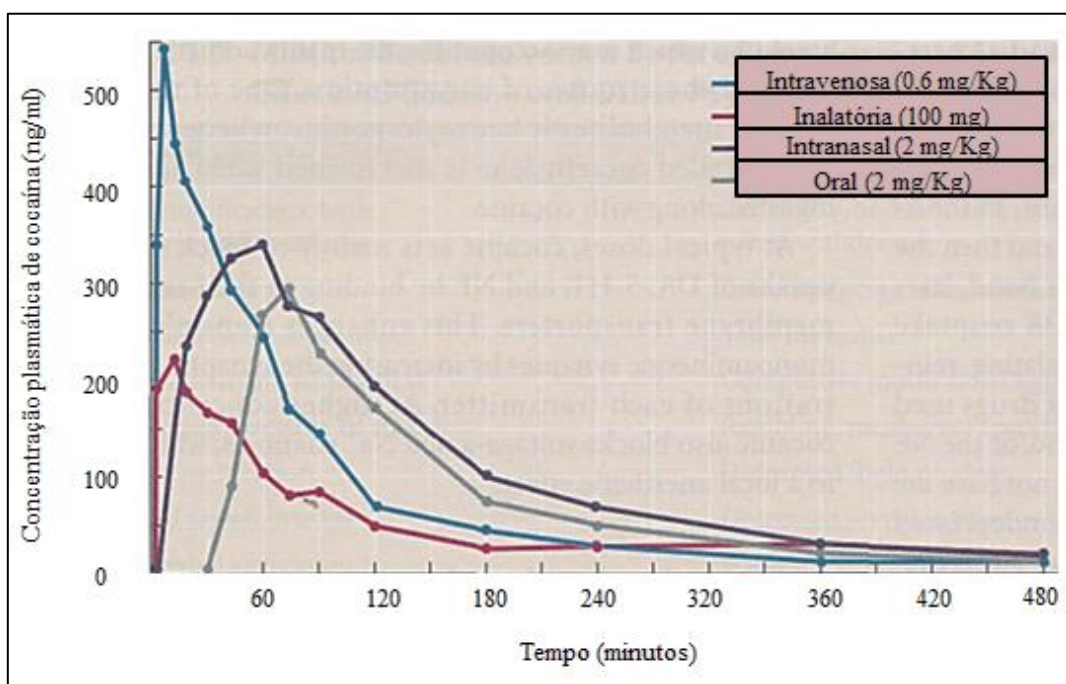


**Figura 13.** Estrutura química da cocaína (Retirado de National Center for Biotechnology Information, s.d.-b)

No caso da cocaína, este alcalóide é encontrado nas folhas de *Erythroxylon coca*, um arbusto ramificado que cresce na zona tropical da América do Sul (Casale & Klein, 1993). A obtenção de cocaína refinada ou pó envolve diversas etapas depois da extração do composto activo das folhas, das quais resulta pasta de coca. Cada folha de coca contém entre 0,6% e 1,8% do composto activo e a pasta final obtida cerca de 80 % de cocaína. Para a obtenção do pó, esta pasta é ainda submetida a um processo adicional através da adição de solventes orgânicos, como o ácido clorídrico (Carrera, Meijler, & Janda, 2004; United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). O produto final do processamento da cocaína é o cloridrato de cocaína, um sal de cor branco e cristalino, inodoro e de gosto amargo. Este sal é hidrossolúvel e como tal, é facilmente absorvido pelas membranas, devido ao ambiente relativamente alcalino do organismo (Pascual, Torres, & Calafat, 2001; United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). No entanto, esta forma de cocaína é vulnerável à pirólise, ou seja, o efeito compensador da droga está diminuído, por exemplo quando fumada. Por isso, os consumidores sentiram necessidade de adoptar outras formas, por exemplo transformação do cloridrato de cocaína numa base livre, através de dissolução numa solução alcalina (bicarbonato de sódio e água), seguida de precipitação. Obtêm-se assim cocaína em forma de cristais, mais conhecida como “crack”, um produto resistente a altas temperaturas (Carrera *et al.*, 2004).

### IV.3.1. Farmacocinética

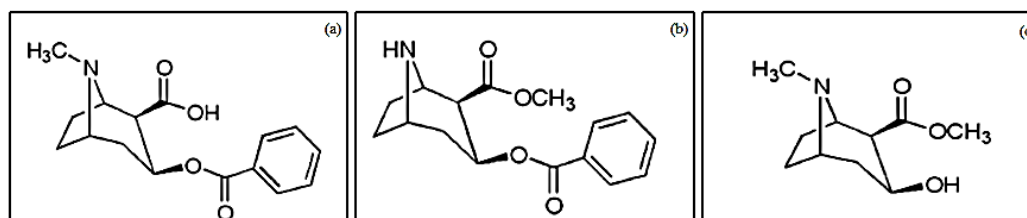
Sendo uma substância hidrossolúvel, a cocaína é absorvida por todas as vias de administração, contudo a velocidade de absorção e a quantidade absorvida sistematicamente dependem de cada uma das vias, que podem ser: oral, intravenosa, intranasal ou inalatória. Também a via de administração está directamente relacionada com o desenvolvimento de dependência, uma vez que influencia tanto a rapidez do pico de acção como a duração dos efeitos causados. A via oral e intranasal possuem uma biodisponibilidade relativamente baixa, cerca de 20% da cocaína absorvida atinge a circulação sanguínea (Figura 14). Após administração oral, a cocaína é absorvida lentamente e surge no sangue aproximadamente 30 minutos depois. Já por via intranasal, os efeitos clínicos são mais demorados. Este facto deve-se à absorção lenta da cocaína através das mucosas e à metabolização antes de ser absorvida. Por outro lado, a via intravenosa dispensa o processo de absorção e em poucos minutos é atingida a concentração máxima no sangue, no entanto apesar de mais intensa, a duração de acção é mais curta (National Center for Biotechnology Information, s.d.-b; Lizasoain, Moro, & Lorenzo, 2002).



**Figura 14.** Comportamento farmacocinético da cocaína de acordo com a via de administração, após a administração de doses equipotentes de cocaína a voluntários saudáveis (Adaptado de Meyer & Quenzer, 2005)

Depois de administrada, a cocaína é distribuída a todos os tecidos do corpo, atravessando a barreira hemato-encefálica, assim como a placenta por difusão simples e o uso constante de doses elevadas leva à sua acumulação no SNC ( National Center for Biotechnology Information, s.d.-b; Pascual *et al.*, 2001).

O metabolismo da cocaína ocorre principalmente no fígado e a sua velocidade varia de acordo com a concentração de substância no plasma. A principal via de biotransformação da cocaína é a hidrólise por esterases hepáticas e do plasma. O principal metabolito resultante desta reacção é a benzoilecgonina (45% da dose administrada) (Figura 15), sendo que uma pequena fracção sofre hidrólise espontânea não enzimática por desmetilação com consequente formação de ecgonina. Este é o principal metabolito utilizado em testes de detecção de cocaína na urina e na monitorização de tratamentos. O outro metabolito que se forma na mesma proporção (45%) é o metil-éster-ecgonina por acção da enzima butirilcolinesterase no fígado. Nenhum destes metabolitos apresenta actividade biológica significativa. No entanto, numa via secundária de metabolismo, a cocaína pode ainda sofrer desmetilação pelo citocromo P450 e formar menores concentrações de um metabolito activo, a norcocaína (Lizasoain *et al.*, 2002; Carrera *et al.*, 2004; Kolbrich *et al.*, 2006).



**Figura 15.** Principais metabolitos da cocaína: (a) benzoilecgonina; (b) norcocaína; (c) metil-éster-ecgonina (Adaptado de Carrera *et al.*, 2004)

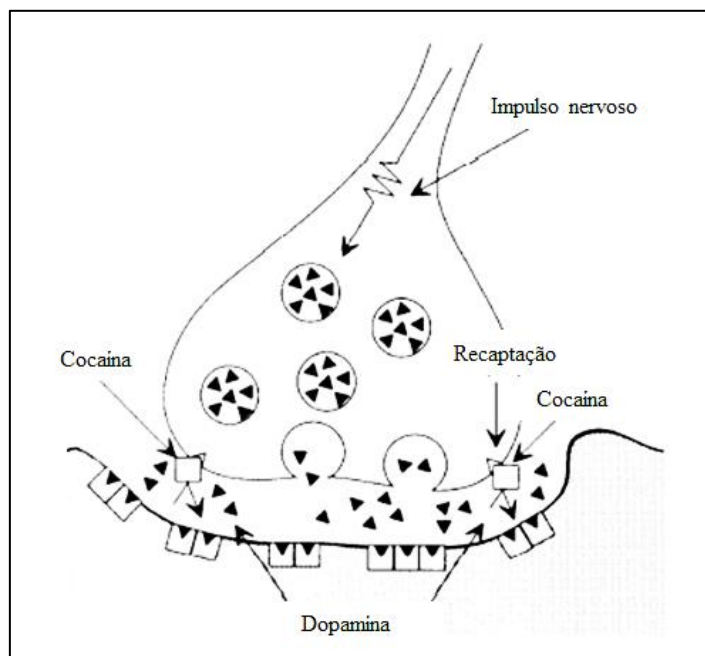
Ainda durante o metabolismo da cocaína pode haver formação de cocaetileno. Na presença de álcool, a cocaína sofre transesterificação por esterases hepáticas que resulta na formação de cocaetileno, um metabolito farmacologicamente activo. Este metabolito é muito tóxico para o organismo, principalmente para o fígado e coração. Além disso, o cocaetileno aumenta o risco de morte por overdose, por se manter no organismo muito mais tempo que a cocaína. Desta forma, o cocaetileno prolonga o efeito de euforia e reduz os sintomas desagradáveis da abstinência (Lizasoain *et al.*, 2002; Mendelson & Mello, 1996)

Os metabolitos produzidos a partir da cocaína são eliminados em todos os fluídos do organismo: urina, fezes, saliva e suor. Sendo que a cocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado, o tempo de semi-vida da cocaína é curto e de cerca de 90 minutos (Lizasoain *et al.*, 2002; Carrera *et al.*, 2004). No entanto, os principais metabolitos da cocaína, benzoilecgonina e metil-éster-ecgonina são eliminados mais lentamente na urina, com um tempo de semi-vida entre 5 e 8 horas (Jatlow, 1988).

### IV.3.2. Farmacodinâmica

#### IV.3.2.1. Mecanismo de acção

A cocaína é um agonista indirecto do sistema monoaminérgico, actuando como uma amina simpaticomimética. Desta forma, reforça as acções das catecolaminas não actuando directamente sobre os receptores pós-sinápticos, mas aumentando a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica. Isto é possível através da acção cocaína como inibidor da recaptação de catecolaminas, nomeadamente DA, 5-HT e NA, pelas terminações nervosas noradrenérgicas potencializando os efeitos da actividade nervosa simpática (Lizasoain *et al.*, 2002).



**Figura 16.** Mecanismo de acção da cocaína (Adaptado de United States Congress, Office of Technology Assessment 2004)

A cocaína actua sobre os receptores dopaminérgicos dos tipos D1 e D2, importante nos efeitos comportamentais (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). Apesar da literatura descrever o bloqueio da recaptção de DA como a acção mais importante para os efeitos reforçadores da cocaína (Figura 16), esta droga também aumentar a actividade de 5-HT e NA, que por sua vez afectam segundos mensageiros (Carrera *et al.*, 2004). O aumento de 5-HT tem um papel fundamental nas propriedades reforçadoras da cocaína (Hall *et al.*, 2004). As projecções serotoninérgicas dos núcleos da rafe estimulam a actividade dopaminérgica na ATV e NAc (Reith, Xu, & Chen, 1997). Outro aspecto clinicamente importante é a capacidade da cocaína, depois de administrada, de prevenir a condução de impulsos nervosos por bloqueio dos canais sódio durante a despolarização (Hall, Talbert, & Ereshefsky, 1990).

#### **IV.3.3. Efeitos sobre o Sistema Nervoso**

A cocaína também actua no sistema de recompensa cerebral. A acumulação de neurotransmissores, nomeadamente DA na fenda sináptica potencializa a acção, o efeito e prolonga o tempo de permanência sobre os receptores pós-sinápticos, cujo resultado é a sensação de prazer e euforia. O sistema de recompensa cerebral da cocaína inclui neurónios dopaminérgicos da ATV, que se estendem até ao NAc e a outras regiões na parte frontal do cérebro que formam o sistema límbico (Nestler, 2005b). Os efeitos sentidos como resultado do consumo de cocaína devem-se a uma redução na capacidade de transmissão de sinais da ATV para o NAc. Esta mudança é reponsável pelo mecanismo de tolerância (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). Além disto, a cocaína afecta a expressão de numerosos genes no NAc, uma neuroadaptação que afecta diferentes neurotransmissores e que contribui de forma significativa para a dependência da droga (Nestler, 2005b). Para além destas estruturas, também o hipocampo e a amígdala são áreas onde se incluem centros de memória que relembram as actividades associadas ao prazer, isto é, lugares, pessoas e ambientes relacionados ao consumo de droga (Nestler, 2005b). De acordo com a literatura, a exposição repetida a cocaína, altera estas células e converte a memória consciente num estado compulsivo para o consumo de droga. Por fim, uma outra região envolvida é o córtex-frontal, que actua ao controlar as outras regiões do sistema límbico quando o objectivo é renunciar o consumo de droga, de forma a evitar as consequências negativas. No entanto, em indivíduos susceptíveis à exposição crónica e extensa à

cocaína induz uma diminuição da capacidade do córtex pré-frontal no controlo cognitivo das decisões e comportamentos (Hearing, Zinc, & Wickman, 2012).

#### **IV.3.4. Aspectos clínicos**

A cocaína é um potente estimulante do SNC, anestésico local e vasoconstritor, embora as implicações dependam de múltiplos factores, como: via de administração, dose e tipo de consumidor (Lizasoain *et al.*, 2002). Os efeitos clínicos resultantes do uso de cocaína, incluem sintomas de ordem física, psíquica e comportamental. No que se refere aos sintomas psíquicos ambicionados, doses moderadas podem causar: euforia, aumento do estado de vigília, aumento da concentração, aumento da libido, sensação de bem-estar e redução de fadiga e do apetite. Contudo, poderão surgir efeitos colaterais que incluem: insónia, ansiedade, irritabilidade, disforia, impulsividade verbal e ideacional. De uma forma geral, inicialmente estes efeitos não se pronunciam mas o uso contínuo de cocaína torna-os cada vez mais frequentes (Ciccarone, 2011). Interligados aos sintomas psíquicos surgem sempre sintomas físicos. A cocaína tem um efeito directo na regulação cardiovascular através do diencéfalo, resultando na elevação da temperatura corporal. O aumento da actividade muscular por vasoconstricção e a perda de controlo sobre os receptores dopaminérgicos hipotalâmicos pode levar a um aumento perigoso da temperatura corporal (Hall *et al.*, 1990). Para além disto, os efeitos do aumento da actividade simpática, por estimulação dos receptores adrenérgicos são expressos principalmente a nível cardiovascular. A vasoconstricção leva a um aumento da pressão sanguínea pelo seu efeito ionotrópico positivo e conseqüentemente a hipertensão. A estes, há ainda a acrescentar sudorese, tremores, mídriase e hiperactividade muscular que poderão evoluir para um quadro clínico mais grave onde se inclui insuficiência respiratória e convulsões (Ciccarone, 2011; Lizasoain *et al.*, 2002). Os efeitos comportamentais da cocaína resultam das propriedades de reforço da cocaína e na sua capacidade de aumentar a actividade de DA no sistema límbico (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). O uso e abuso de cocaína estão incluídos nos transtornos descritos no DSM V, que destaca a intoxicação (Tabela 10) e a dependência por cocaína como as perturbações clínicas mais relevantes no consumo de cocaína. A intoxicação grave por cocaína está associada a conseqüências potencialmente fatais que requerem um tratamento médico criterioso (Mendelson & Mello, 1996).

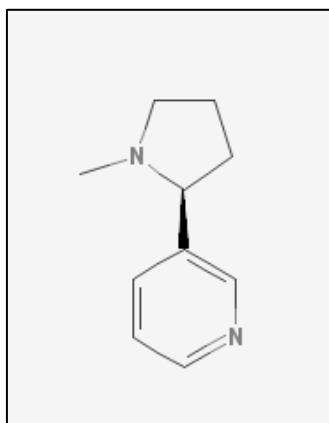
**Tabela 10.** Critérios de diagnóstico de intoxicação por cocaína (Adaptado de APA, 2013)

<i>Critérios de diagnóstico de intoxicação por cocaína</i>
<b>A. Uso recente de cocaína</b>
<b>B. Mudanças comportamentais ou psicológicas, mal adaptativas e clinicamente significativas, que se desenvolveram durante ou logo após o uso de cocaína</b>
<b>C. Dois (ou mais) dos seguintes sintomas, desenvolvidos durante ou logo após, o uso de cocaína:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. <b>Taquicardia ou bradicardia</b></li><li>b. <b>Mídiase</b></li><li>c. <b>Pressão arterial alta ou baixa</b></li><li>d. <b>Suores ou calafrios</b></li><li>e. <b>Naúseas ou vômitos</b></li><li>f. <b>Perda de peso significativa</b></li><li>g. <b>Agitação psicomotora</b></li><li>h. <b>Fraqueza muscular, depressão respiratória, dor no peito ou arritmias cardíacas</b></li><li>i. <b>Confusão, convulsões, discinesia, distonia ou coma</b></li></ul>
<b>D. Sintomas não gerados por uma condição clínica geral e não justificados por outro transtorno mental</b>

As principais complicações clínicas da intoxicação por cocaína envolvem a maioria dos órgãos e tecidos do organismo. O uso de estimulantes, como a cocaína, está associado predominantemente a doenças e lesões vasculares cerebrais e à insuficiência renal. O excesso de estimulação do SNC pode levar ao desenvolvimento de crises convulsivas e ansiedade, enquanto a estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) causa taquicardia ou aumento da pressão arterial. Além disto, o uso de estimulantes pode causar uma toxicidade directa, nomeadamente: arritmias cardíacas e complicações pulmonares (Ciccarone, 2011). Por outro lado, e segundo Gawin e Kleber (1986) a evolução clínica da síndrome de abstinência da cocaína divide-se em três fases: *crash*, *abstinência* e *extinção*. A primeira fase caracteriza-se por disforia e depressão, e instala-se imediatamente após interrupção do uso. A fase seguinte, a abstinência, pode prolongar-se até 10 semanas e caracteriza-se por alterações do sono, tremores e espasmos musculares. Por fim, a extinção, pode levar anos para a resolução completa de sintomas físicos (Gawin & Kleber, 1986).

#### IV.4. Nicotina

O uso das folhas de tabaco foi adoptado por povos nativos há mais de 5000 anos que enrolavam as folhas da planta e as fumavam acreditando nas suas propriedades medicinais e espirituais (Meyer & Quenzer, 2005). Em 1828, Posselt e Reimanbasic, isolaram a nicotina a partir das folhas do tabaco e desde então muito tem sido o interesse da comunidade científica na descoberta dos mecanismos cerebrais associados ao consumo desta substância. A nicotina é obtida a partir das folhas de tabaco da família *Nicotiana tabacum*. A planta do tabaco contém entre 0,3 a 5 % de nicotina que se acumula nas folhas depois da biossíntese nas raízes. Apesar do tabaco conter milhares de substâncias químicas, é a nicotina o composto activo que actua no cérebro e gera a dependência (Jain & Mukherjee, 2003). Tal como a cocaína e a cafeína, também a nicotina é um alcalóide natural altamente tóxico. Estruturalmente trata-se de uma amina terciária que inclui numa piridina e um anel de pirrolidina com propriedades farmacológicas diversas (Figura 17) (Benowitz, 2009).



**Figura 17.** Estrutura química da nicotina (Retirado de National Center for Biotechnology Information, s.d.-f)

O consumo de nicotina causa problemas de saúde graves incluindo doenças cardíacas, pulmonares e cancro, para além da susceptibilidade acrescida a uma variedade de doenças infecciosas (Benowitz, 2009). A dependência do tabaco é um dos maiores problemas de saúde pública que resulta em morbidade, mortalidade e custos significativos para a sociedade (D’Souza & Markou, 2011).

#### **IV.4.1. Farmacocinética**

A absorção da nicotina através das mucosas depende do pH. A nicotina é uma base fraca ( $pK_a=8.0$ ), que a pH ácido é ionizada o que dificulta a passagem através das membranas. Ao invés disto, a pH fisiológico (7.4) a nicotina é tamponada facilitando a sua absorção e aumentando a biodisponibilidade. Desta forma, a nicotina é rapidamente absorvida a partir da mucosa oral, trato respiratório e pele, entrando na circulação sanguínea e atingindo o cérebro em poucos segundos (Houezec, 2003). Para indivíduos fumadores, no tabaco, a nicotina é o único composto farmacologicamente activo. Um cigarro apresenta entre 9 a 17 miligramas de nicotina, das quais cerca 1,5 miligramas são absorvidas rapidamente para a corrente sanguínea. Em fumadores, a nicotina é administrada por via oral. Para indivíduos que não inalam o fumo do tabaco a principal via de absorção é a mucosa nasal, cuja absorção é dependente do pH. Pelo contrário, quando o fumo é inalado a absorção é superior uma vez que a nicotina passa directamente dos pulmões e epitélio alveolar para o plasma (Silva *et al.*, 2010; National Institute on Drug Abuse, 2012). A farmacocinética das diferentes formas de administração disponíveis diferem principalmente na taxa, local e extensão da sua absorção (National Center for Biotechnology Information, s.d.-f). A taxa de absorção por via inalatória é muitas vezes comparada à via intravenosa de outras drogas, exactamente devido à sua rapidez e porque as substâncias não sofrem metabolismo de primeira passagem no fígado e trato GI (Benowitz, 2009). Para além disto, a absorção a nível pulmonar é facilitado pelo elevado fluxo sanguíneo (Houezec, 2003). Por outro lado, a absorção por via oral ocorre no intestino delgado, que depois é transportada via veia porta para o fígado onde é metabolizada. Por isso, a absorção no trato GI resulta numa diminuição da biodisponibilidade (Houezec, 2003).

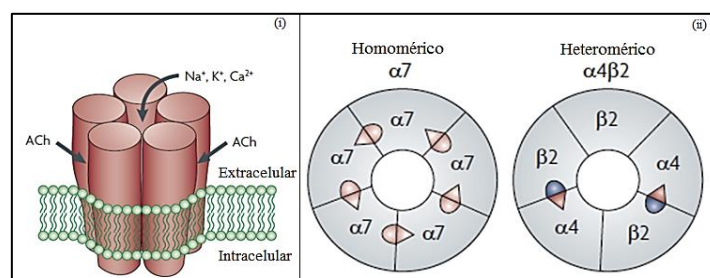
O metabolismo da nicotina envolve duas etapas. Maioritariamente, a nicotina é rapidamente metabolizada no fígado, pelo citocromo P450 2A6 mas também pela CYP2B6 e CYP2E1 a cotinina (70%). Este é o principal metabolito que se forma e um excelente biomarcador utilizado na avaliação da exposição ao fumo de tabaco nomeadamente na monitorização de tratamentos de cessação tabágica. Posteriormente, a cotinina é metabolizada a 3'-hidroxicotinina pela CYP2A6. Para além disto, uma pequena fracção de nicotina (4%) é metabolizada a óxido de nicotina. A outra via de metabolização da nicotina prevalece em indivíduos com baixa actividade de CYP2A6, por glucoronidação via UGT1A4, 1A9 e 2B10 (Benowitz, 2009).

A nicotina é distribuída na maioria de tecidos e fluídos corporais, com concentrações mais elevadas no córtex cerebral e na medula adrenal e em baixas concentrações no baço, rins e pâncreas (National Center for Biotechnology Information, s.d.-f). A eliminação de nicotina na forma inalterada depende do pH e fluxo urinário, representando cerca de 7 % da eliminação total. Apesar do tempo de semi-vida da nicotina ser de cerca de 2 horas, o da cotinina é de aproximadamente 17 horas, permanecendo no sangue em concentrações muito superiores. (Houezec, 2003).

#### IV.4.2. Farmacodinâmica

##### IV.4.2.1. Mecanismo de acção

Depois de inalada, a nicotina percorre as vias aéreas até aos pulmões, onde é rapidamente absorvida para a circulação sanguínea. Apesar da nicotina interagir com diferentes receptores em diversos tecidos, é a ligação a receptores específicos no cérebro que gera a dependência associada ao tabagismo (Benowitz, 2009). A nicotina activa os receptores nicotínicos da acetilcolina (ACh), homopentâmeros ou heteropentâmeros, que se distribuem tanto no SNC, como no Sistema Nervoso Periférico (SNP) (Changeux, 2010). Os receptores nicotínicos são receptores ionotrópicos formados por cinco subunidades (maioritariamente  $\alpha 4$  e  $\beta 2$ ), formando canais iónicos que normalmente se ligam à acetilcolina para o transporte de iões através da membrana (Figura 18) (Benowitz, 2010). A combinação de várias subunidades determina as propriedades farmacológicas, cinéticas e a localização dos receptores no cérebro. Os dois principais tipos de receptores são: o homo-oligómero  $\alpha 7$ , caracterizado por uma baixa actividade e elevada permeabilidade ao cálcio; e, o hetero-oligómero  $\alpha 4\beta 2$  que pelo contrário apresenta elevada afinidade (Figura 18) (Changeux, 2010).



**Figura 18.** Estrutura dos receptores nicotínicos de ACh. (i) Receptores nicotínicos de ACh formados por 5 subunidades formando um canal iónico para a passagem de iões. (ii) Principais tipos de receptores nicotínicos no cérebro:  $\alpha 7$  homo-oligómero e  $\alpha 4\beta 2$  hetero-oligómero (Adaptado de Changeux, 2010)

A nicotina actua como agonista nos receptores nicotínicos localizados maioritariamente na extremidade pré-sináptica dos neurónios (National Center for Biotechnology Information, s.d.-f). A ligação da nicotina entre duas subunidades induz uma alteração conformacional na estrutura do receptor que permite a abertura do canal iónico e a passagem de catiões de sódio, potássio e cálcio através do poro do canal. O resultado é a despolarização da membrana celular, levando a uma resposta excitatória (Benowitz, 2010).

#### **IV.4.3. Efeitos sobre o Sistema Nervoso**

No cérebro, a nicotina aumenta a actividade no córtex pré-frontal e tálamo. Na medula, inibe os reflexos espinhais e causa relaxamento do músculo esquelético. Por isso, não se pode dizer que a nicotina exerce unicamente acções excitatórias ou inibitórias (Meyer & Quenzer, 2005). A estimulação de receptores nicotínicos centrais resulta na libertação de uma diversidade de neurotransmissores, dos quais se destaca a DA, cujo nível aumenta significativamente sempre que há consumo de tabaco. A DA é libertada na área mesolímbica, sendo particularmente importante os neurónios dopaminérgicos na ATV e NAc associados ao mecanismo de recompensa induzido por drogas e às sensações de bem-estar (Benowitz, 2009). Os outros neurotransmissores implicados nos vários comportamentos da nicotina incluem: ACh, 5-HT, GABA, glutamato e endorfinas (Jain & Mukherjee, 2003). A libertação de DA é promovida pelo aumento da libertação de glutamato e a longo prazo, pela inibição da libertação de GABA. Para além disto, o uso crónico de tabaco reduz os níveis de monoamino-oxidases A e B (MAO-A e MAO-B). Desta forma, tanto os níveis de monoaminas na fenda sináptica aumentam, como os efeitos da nicotina no sistema de recompensa são estimulados (Benowitz, 2009).

#### **IV.4.4. Aspectos clínicos**

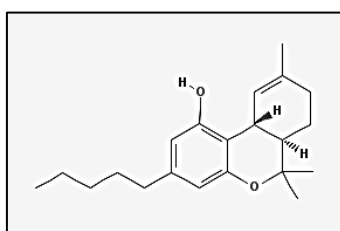
O consumo de tabaco é a principal causa de cancro do pulmão e está associada ao risco de outros tipos de cancro. Para além do cancro, o tabagismo provoca doenças pulmonares, como a bronquite crónica e o enfisema, e aumenta o risco de doenças cardíacas, incluindo o acidente vascular cerebral (AVC) e as doenças do sistema circulatório (National Institute on Drug Abuse, 2014). No SNP, a nicotina, estimula os gânglios autónomos e os receptores sensoriais periféricos no coração e nos pulmões. Esta acção desencadeia respostas reflexas autónomas que incluem: taquicardia, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial, sudorese e aumento da motilidade GI (Meyer &

Quenzer, 2005). Outro aspecto clinicamente importante é o consumo de tabaco durante a gravidez. A nicotina atravessa a placenta e distribui-se no leite materno. O monóxido de carbono e a nicotina presentes no fumo do tabaco interferem na oxigenação do feto. A nicotina concentra-se no sangue fetal, líquido amniótico e leite materno. Os efeitos resultantes do tabagismo durante a gravidez podem incluir: atraso no crescimento fetal e baixo de peso nos recém-nascidos. Para além disto, nalguns casos o consumo de tabaco durante a gravidez pode estar associado a abortos espontâneos e problemas comportamentais e de aprendizagem em crianças (National Institute on Drug Abuse, 2014).

No Homem, a nicotina induz sentimentos prazerosos e reduz o stress e a ansiedade. Para fumadores, a nicotina melhora a concentração e o desempenho de determinadas actividades (Benowitz, 2010). Os níveis de DA aumentam significativamente sempre que há o uso de tabaco. No entanto, devido à rápida eliminação da nicotina, estes níveis diminuem rapidamente e a função de recompensa do cérebro vê-se comprometida. A diminuição da função cerebral de recompensa experimentada aquando a falta de nicotina é o elemento fundamental no desenvolvimento de dependência da nicotina (Benowitz, 2009). A exposição crónica à nicotina, induz neuroadaptações sobre os receptores nicotínicos e aumenta o número de receptores de nicotina (United States Congress, Office of Technology Assessment 2004). Este mecanismo deve-se ao facto da nicotina não ser hidrolisada pela acetilcolinesterase, tal como a ACh, e portanto, a ligação contínua da nicotina favorece a dessensibilização dos receptores nicotínicos (Biasi & Dani, 2011). Esta dessensibilização têm um papel crítico no desenvolvimento de tolerância e dependência. O cérebro adapta-se à exposição crónica de nicotina e estabelece-se uma condição nos circuitos do cérebro que requer a presença de nicotina para ser mantido. Tanto a abstinência, como a tolerância são intuitivas em fumadores crónicos, depois dos receptores previamente dessensibilizados recuperarem a sua resposta (Benowitz, 2010).

#### IV.5. Canabinóides

Cannabis ou maconha são os nomes genéricos vulgarmente utilizados para designar as diversas preparações psicoactivas, produzidas a partir da planta de nome botânico *Cannabis sativa* L.. O cânhamo é utilizado há milhares de anos em muitas culturas nas mais inúmeras actividades. Em algumas civilizações era a principal fonte de fibra e as suas sementes, com elevado teor em óleo serviam fonte de alimento (Meyer & Quenzer, 2005). As flores e as folhas de cannabis secretam uma resina aderente não solúvel em água contendo inúmeros compostos canabinóides. As formulações, como a marijuana, são preparadas a partir das folhas secas e tem um conteúdo canabinóide inferior ao haxixe, preparado a partir da resina (Ameri, 1999; Iversen, 2003). O uso de cannabis ou haxixe desencadeia sensações de relaxamento e bem-estar mas, prejudica seriamente as funções psicomotoras (Camí & Farré, 2003). O principal constituinte psicoactivo na cannabis é  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC). Para além deste, as plantas de cannabis contêm mais de 60 compostos conhecidos que diferem na sua estrutura mas que partilham as suas propriedades farmacológicas, conhecidos colectivamente como canabinóides (World Health Organization (WHO), 2014). De entre estes fitocannabinóides destacam-se: cannabigerol, canabicromeno e canabidiol por serem os mais relevantes. Todos apresentam uma estrutura tricíclica característica (Grotenhermen, 2004).



**Figura 19.** Estrutura química do dronabinol ( Retirado de National Center for Biotechnology Information, s.d.-a)

O dronabinol (Figura 19), termo médico utilizado para designar o THC é um agonista dos receptores canabinóides do subtipo 1 (CB<sub>1</sub>) e do subtipo 2 (CB<sub>2</sub>). Este canabinóide está disponível com apresentação de prescrição médica em vários países. As aplicações clínicas dos canabinóides são imensas e abrangem analgesia, relaxamento muscular, imunodepressão, sedação, melhoria do humor, estimulação do apetite, diminuição da pressão intra-ocular, efeitos anti-eméticos, broncodilatação, efeitos antineoplásicos, entre outros (Grotenhermen, 2004).

#### **IV.5.1. Receptores Canabinóides**

A investigação das eventuais acções da cannabis no cérebro auferiu grande progresso a partir da identificação de receptores cerebrais específicos onde actuam os canabinóides. Os receptores canabinóides estão envolvidos em funções fisiológicas complexas do sistema canabinóide que incluem a coordenação motora, memória, controlo do apetite, modulação da dor e neuroprotecção (Grotenhermen, 2004). Os receptores canabinóides, CB<sub>1</sub>, são expressos tanto no SNC, como em tecidos periféricos nomeadamente, aparelho reprodutivo, urinário e GI, glândulas endócrinas e artérias do coração. Para além disto, os receptores CB<sub>1</sub> são altamente expressos nos gânglios da base, cerebelo e hipocampo, que reflete a importância do sistema canabinóide no controlo motor. Por outro lado, a expressão no tronco cerebral é baixa, justificando alguns dos efeitos graves, como depressão respiratória. Os receptores CB<sub>2</sub> são expressos principalmente nas células do sistema imunológico, como baço e timo, e a sua activação desencadeia respostas psicoactivas ( Iversen, 2003; Grotenhermen, 2004). Ambos os receptores estão acoplados à proteína G, e a sua activação inibe a actividade da AC e conseqüentemente a inibição da conversão de ATP em AMPc. Para além deste, são ainda relatadas interacções com alguns canais iónicos (Pertwee, 2006).

#### **IV.5.2. Canabinóides endógenos**

Depois da identificação dos receptores canabinóides, foram também identificados uma série de canabinóides endógenos, derivados do ácido araquidónico, com uma potente acção sobre os receptores canabinóides: anandamida (N- araquidonoetanolamina), 2-araquidonilglicerol e 2-araquidonilglicerol éter. Os canabinóides endógenos, conhecidos como endocanabinóides estão distribuídos no cérebro em pequenas quantidades e noutros tecidos (Iversen, 2003). Apesar dos recentes avanços da neurociência, não há evidência directa do papel dos endocanabinóides, para além do seu papel como neuromoduladores (World Health Organization (WHO), 1997).

### **IV.5.3. Farmacocinética**

A farmacocinética dos canabinóides compreende a absorção através de diferentes formas de administração e formulação (Huestis, 2009). O THC é uma resina aderente não solúvel em água. Por isso, fumar continua a ser a forma mais usada em indivíduos viciados que desta forma, controlam tanto a dose como a profundidade de inalação. Para além disto, extratos de THC ou de cannabis podem ser administrados via oral apesar da absorção ser retardada e variável (Iversen, 2003). Tal como a nicotina nas folhas de tabaco, a combustão de cannabis converte o THC em pequenas partículas que entram directamente nos pulmões. No entanto, apenas cerca de 20 % atinge os pulmões. A quantidade de THC absorvido depende não só da quantidade de material vegetal como, do padrão de consumo (Meyer & Quenzer, 2005). Cada inalação representa um bólus da droga, que passa para a corrente sanguínea através dos pulmões. Consequentemente, o número de inalações, o intervalo de tempo entre as inalações e a capacidade pulmonar influenciam a quantidade absorvida (WHO, 1997). Depois de fumada, os efeitos da cannabis iniciam-se em poucos segundos e têm a duração de cerca de 2,5 horas. Já na administração oral, os efeitos são retardados e a duração dos mesmos é superior (Corrigan, 2008). Alcançados os picos plasmáticos, a concentração de THC no plasma começa a diminuir devido ao metabolismo no fígado e à acumulação da droga no tecido adiposo (Meyer & Quenzer, 2005). Sendo o THC uma substância altamente lipofílica apresenta elevada afinidade nos tecidos, em particular no tecido adiposo, desencadeando alterações no padrão de distribuição ao longo do tempo. O THC penetra rapidamente em tecidos altamente vascularizados, entre os quais, fígado, coração, pulmão, rins, baço, glândula mamária, músculo e glândula pituitária, com uma rápida diminuição da concentração de THC no plasma (Grotenhermen, 2003). A diferença temporal que se observa entre o pico plasmático e os efeitos da droga é justificada exactamente devido à baixa e demorada penetração no SNC (WHO, 1997). No cérebro, o THC alcança elevadas concentrações nas áreas límbicas, sensoriais e motoras (Ashton, 2001). No fígado, o THC é metabolizado, pelo citocromo P450 a 11-hidroxi-THC, um metabolito activo. A segunda fase de metabolismo converte os metabolitos anteriores a 11-nor-9-carboxi-THC, principal metabolito encontrado na urina e nas fezes. Apesar dos níveis de THC no plasma diminuírem rapidamente, a eliminação do organismo é muito lenta devido à alta afinidade pela gordura, sendo que apresenta um tempo de semi-vida entre 20 a 30 horas (Meyer & Quenzer, 2005).

#### **IV.5.4. Farmacodinâmica**

##### **IV.5.4.1. Mecanismo de acção**

Os receptores canabinóides são activados pela ligação de endocanabinóides, como a anandamida. O THC mimetiza as acções dos endocanabinóides, ligando-se aos receptores e activando os neurónios, desencadeando efeitos adversos em todo o corpo (Oleson & Cheer, 2012). Os receptores canabinóides pertencem à família de receptores metabotrópicos e localizam-se predominantemente no cerebelo, córtex frontal e hipocampo. Os receptores CB<sub>1</sub> estão envolvidos numa diversidade de efeitos celulares, sendo que os mais importantes envolvem a inibição da formação de AMPc, inibição de canais de cálcio voltagem-dependentes e abertura dos canais potássio (Meyer & Quenzer, 2005). A distribuição dos receptores canabinóides no cérebro relaciona-se e coincide com os efeitos comportamentais dos canabinóides, sobre a actividade locomotora, coordenação e memória. Os canabinóides activam os receptores pré-sinápticos e inibem a libertação de diversos neurotransmissores: DA, NA, 5-HT, glutamato e GABA (Grotenhermen, 2003).

##### **IV.5.5. Efeitos no Sistema Nervoso**

Os canabinóides, similarmente às restantes drogas de abuso, estimulam os neurónios dopaminérgicos na ATV, aumentando os níveis de DA no NAc. O THC estimula a libertação de opióides endógenos, que por sua vez estimulam a libetação de DA para o sistema de recompensa. Além disto, a estimulação dos neurónios dopaminérgicos envolve os efeitos dos canabinóides sobre a neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica no NAc e ATV, uma vez que os receptores CB<sub>1</sub>, regulam a libertação de GABA e glutamato (Maldonado & Rodrigues de Fonseca, 2002).

##### **IV.5.6. Aspectos clínicos**

A cannabis é uma das drogas mais usadas em todo o mundo sendo o seu uso associado à toxicidade patológica e comportamental (Huestis, 2009). A intoxicação por THC é normalmente descrita como uma experiência agradável e relaxante, com alterações sensoriais, bem como estimulação do apetite. Esta sensação de bem-estar pode alternar com períodos disfóricos, marcados por ansiedade. Dos efeitos periféricos destacam-se hipotensão, taquicardia e imunossupressão (Lupica, Riegel, & Hoffman, 2004).

Os efeitos psicológicos são evidentes a vários níveis: afectivo (euforia), sensorial (aumento da percepção de estímulos externos), somático (sensação de leveza no corpo) e cognitivo (perdas de memória e dificuldade de concentração)(Grotenhermen, 2003). Em doses mais elevadas, desenvolve danos motores e cognitivos, efeitos hipotérmicos e analgésicos. A tolerância aos canabinóides desenvolve-se sobretudo devido aos efeitos sobre diversos sistemas, nomeadamente efeitos cardiovasculares e psicológicos, analgesia, imunossupressão, alterações no eixo hipotálamo-hipófise que causam alterações na formação dos endocanabinóides (Grotenhermen, 2003). Os sintomas de abstinência desagradáveis decorrentes da abstinência em consumidores crónicos incluem irritabilidade, ansiedade, depressão do humor, distúrbios de sono, agressividade e diminuição do apetite e podem persistir mais de um mês (United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 2012). Apesar da gravidade dos sintomas, o risco de dependência física e psicológica é relativamente baixa quando comparada com o álcool, opióides e nicotina (Grotenhermen, 2003).



## **V. Tratamento Farmacológico da Dependência**

A dependência química de substâncias é uma perturbação caracterizada por um risco de longa duração e que envolve sistemas motivacionais do cérebro (Hyman & Malenka, 2001). Inicialmente, a dependência não era reconhecida como uma doença cerebral, no entanto com o desenvolvimento nas áreas da Neurociência e da Medicina, a dependência foi declarada como um transtorno da função cerebral e classificada pela OMS como transtorno mental e comportamental (WHO, 1993).

Entre as características mais insidiosas da dependência de drogas, o maior obstáculo é o desejo recorrente de continuar a tomar substâncias de abuso, mesmo após um longo período de abstinência. A pessoa experimenta o efeito de uma substância, satisfatório ou de reforço, e activa circuitos cerebrais específicos capaz de tornar o comportamento frequente. Da mesma forma, a capacidade de indivíduos viciados em suprimir este desejo está comprometida. A vulnerabilidade de recaída constitui a característica primária da toxicodependência e por isso, tem sido o principal alvo para a intervenção farmacoterapêutica (WHO, 2004; Kalivas & Volkow, 2005). A substituição de uma substância que estimula as vias de recompensa encefálicas por outra menos tóxica e viciante é o principal passo na prevenção de recaídas (Arora & Kaur, 2009).

De facto, a farmacoterapia desempenha um papel crucial no tratamento da dependência química, contudo, não é e não deverá ser a única abordagem, mas sim complementar a outras intervenções. A primeira etapa para o sucesso do tratamento é auferir a participação e motivação, de forma a manter um tratamento a longo prazo. Posteriormente, o objectivo passa pela concretização de três etapas sucessivas: abstinência, melhoria da qualidade de vida e prevenção de recaídas. Para além de uma avaliação psiquiátrica profunda de forma a orientar o tratamento do doente, as intervenções psicossociais, como a terapia individual ou de grupo, têm demonstrado uma notória contribuição na manutenção do tratamento. Estas intervenções incidem, essencialmente no apoio, monitorização e incentivo dos doentes (Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD); & Secretaria Nacional de Segurança (SENASP), 2008).

## V.1. Tratamento da dependência do Álcool

O abuso e dependência do álcool é um dos transtornos mais comuns por uso de substâncias de abuso. Um dos aspectos mais difíceis de controlar na dependência do álcool é a manutenção dos sintomas de abstinência após a retirada e a prevenção de recidivas. Actualmente, estão aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) apenas três medicamentos para o tratamento da dependência do álcool: acamprosato, naltrexona e dissulfiram (Mason & Heyser, 2011).

O acamprosato é um análogo de aminoácidos de ocorrência natural, como a taurina e o ácido homocisteico. Por isso, o acamprosato é considerado um agonista parcial dos receptores de NMDA. Desta forma, diminui a recaptção de cálcio induzida pelo glutamato, inibindo a hiperexcitabilidade cerebral. Sendo que a actividade dos receptores NMDA sobre o sistema GABAérgico controla a actividade dopaminérgica, o acamprosato não só reduz o reforço positivo decorrente do uso de etanol, como atenua os sintomas de abstinência (Robinson & Berridge, 2000; Mason, 2001; Mason & Heyser, 2011). A duração do tratamento é variável e a medicação está contra-indicada no caso de insuficiência hepática (Diehl, Cordeiro, & Ronaldo, 2010).

A naltrexona é um antagonista opióide que também tem demonstrado eficácia na redução de recidivas. O álcool e os opióides partilham alguns mecanismos, isto porque, a ingestão de etanol estimula a libertação de opióides endógenos e consequentemente a libertação de DA para a área mesolímbica (Swift & Lewis, 2009). Desta forma, a administração de antagonistas opióides reduz o consumo de álcool por bloqueio dos receptores opióides (Diehl *et al.*, 2010).

No entanto, a estratégia farmacoterapêutica mais adoptada consiste na administração de um agente que provoca efeitos desagradáveis aquando o consumo da droga de forma a criar uma aversão à substância. O dissulfiram inibe a ALDH, uma enzima fundamental no metabolismo do álcool, levando ao aumento dos níveis de acetaldeído (Figura 20). A acumulação deste metabolito no organismo resulta em efeitos desagradáveis como, náuseas, vómitos, cefaleias e tremores (Mann, 2004). A duração destes efeitos é variável e segue-se um período de fadiga e mau-estar. Infelizmente, devido a estes efeitos a sua eficácia e adesão são limitadas (Swift & Lewis, 2009).

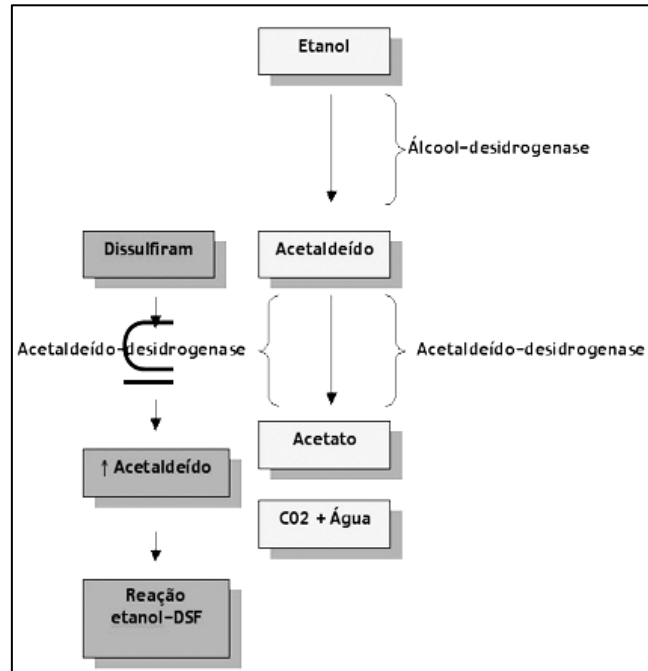


Figura 20. Mecanismo de ação do dissulfiram (Retirado de Castro & Baltieri, 2004)

## V.2. Tratamento da dependência de Opióides

Os opióides desenvolvem uma forte dependência rapidamente. Há casos em que basta uma única dose para desencadear alterações adaptativas capazes de gerar sintomas de abstinência em apenas alguns dias (Montoya & Vocci, 2008). Para além da eliminação da substância do organismo (desintoxicação), o tratamento depende de factores sociais e comportamentais, por isso a base do tratamento deve assentar-se num modelo biopsicossocial (Meyer & Quenzer, 2005). A estratégia farmacológica aplicada consiste na substituição da substância por outra da mesma classe com um tempo de semi-vida superior e a redução gradual até à total cessação. Podem ser utilizados três classes de substâncias: (i) agonistas, que activam os receptores opióides; (ii) agonistas parciais, cuja a intensidade de resposta é inferior; (iii) antagonistas, que bloqueiam os receptores opióides (National Institute on Drug Abuse, 2012a).

O tratamento da dependência de opióides tem revelado um enorme sucesso com a aplicação de metadona como terapia de substituição e manutenção. Este é o fármaco mais amplamente utilizado e considerado como primeira linha no tratamento da síndrome de abstinência por opióides (Baltieri *et al.*, 2004). A metadona é uma agonista dos receptores opióides e desta forma, para além do bloqueio dos efeitos dos compostos

opiáceos, suprime os sintomas de abstinência por tolerância cruzada (Stotts, Dodrill, & Kosten, 2009). Um factor importante para o sucesso desta terapêutica é a administração por via oral. A metadona apresenta uma elevada biodisponibilidade e tempo de semi-vida, pelo que requer somente uma dose diária para prevenir os sintomas de abstinência. Adicionalmente, a toma oral permite evitar as complicações das técnicas de injeção não esterilizadas (Meyer & Quenzer, 2005).

Tal como para o tratamento da dependência do álcool, a naltrexona está também aprovada para a reversão da depressão opiácea (Stotts *et al.*, 2009). A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides que bloqueia os efeitos farmacológicos da heroína e outros compostos opiáceos após a desintoxicação. Apresenta uma longa duração de acção e está aprovada para a prevenção de recidivas (Meyer & Quenzer, 2005). Apesar de não evitar os sintomas de abstinência, a naltrexona não desenvolve tolerância nem dependência. Por outro lado, a naltrexona apresenta poucos efeitos colaterais, sendo os mais comuns: cefaleias, náuseas, dor abdominal e disforia. De uma forma geral, a adesão a esta terapêutica isolada é baixa presumivelmente devido à ausência de propriedades de reforço. Por isso, o sucesso da terapêutica depende do acompanhamento e aconselhamento psicoterapêutico (Stotts *et al.*, 2009). A naloxona, tal como a naltrexona é também um antagonista dos compostos opióides indicado nas suspeitas de intoxicação por opióides (Baltieri *et al.*, 2004).

A buprenorfina é outro dos fármacos que tem vindo a demonstrar resultados promissores no controlo dos sintomas de abstinência gerados por opióides (National Institute on Drug Abuse, 2012a). A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores opióides com um tempo de semi-vida longo que pode ser administrada por diferentes vias. A sua acção sobre os receptores opióides desenvolve respostas diferentes de acordo com a dose: em doses baixas tem uma acção similar à metadona; em doses altas, comporta-se como antagonista ao bloquear os receptores opióides (Kosten & George, 2002). Além dos fármacos aprovados pela FDA para o tratamento da dependência de opióides, podem ainda ser empregues medicamentos não opióides como adjuvantes na redução dos sintomas de abstinência, nomeadamente agonistas alfa 2 centrais. Isto porque, a síndrome de abstinência de opióides caracteriza-se por sintomas noradrenérgicos e hiperactividade simpática. A clonidina é um agonista dos receptores do tipo alfa 2 de acção central que demonstrou resultados nesta área (Stotts *et al.*, 2009).

### V.3. Tratamento da dependência de Cocaína

O desenvolvimento da terapêutica para a dependência de cocaína é baseado em estratégias aplicadas para o alívio de outras dependências, como o álcool e os opióides. Até à data, a FDA não aprovou qualquer medicação exclusivamente direccionada para o tratamento da dependência de cocaína, todavia muitos têm sido os medicamentos estudados para o tratamento de transtornos resultantes do consumo desta substância (Carrera *et al.*, 2004). A dependência de cocaína envolve múltiplos mecanismos neurobiológicos e como tal, as possíveis abordagens terapêuticas para o tratamento da dependência incluem: (i) fármacos com efeitos no sistema de DA; (ii) fármacos que actuam em vários sistemas de neurotransmissores envolvidos no vício da cocaína; (iii) fármacos que interferem nos processos cerebrais tais como, anticonvulsivantes e bloqueadores dos canais de cálcio; (iv) fármacos que alteram a farmacocinética da cocaína e diminuem a concentração de cocaína que alcança o cérebro como, imunoterapias (Montoya & Vocci, 2008). Entre os medicamentos com outras indicações mas com resultados positivos na redução do uso de cocaína, incluem-se: modafinil, vigabatrina, tiagabina, topiramato e dissulfiram (Tabela 11) (National Institute on Drug Abuse, 2008).

**Tabela 11.** Fármacos mais utilizados no tratamento da dependência de cocaína (Adaptado de Reyes-Montañó & Reyes-Guzmán, 2001)

<i>Classe Farmacoterapêutica</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Acção</i>
<b>Medicamentos com acção específica nas perturbações do ciclo sono-vigília</b>	Modafinil	Estimulante funcional; Aumenta a libertação de glutamato e diminui de GABA; Os efeitos clínicos opõem-se aos sintomas de abstinência
<b>Anticonvulsivantes</b>	Vigabatrina Tiagabina Topiramato	Aumenta a neurotransmissão de GABA
<b>Medicamentos para tratamento da dependência de drogas</b>	Dissulfiram	Inibe a dopamina beta-hidroxilase

Uma abordagem inovadora para o tratamento da dependência da cocaína usa o próprio sistema imunológico do organismo. Esta estratégia difere das terapêuticas tradicionais na medida em que induz a produção de anticorpos específicos para a cocaína, que se ligam a esta droga depois de administrada e impedem a sua passagem através da barreira hemato-encefálica. Em seguida, a cocaína é convertida a metabolitos inactivos através de enzimas de ocorrência natural, que posteriormente são eliminados. Assim, a vacina da cocaína (TA-CD ou IPC-1010) ao impedir a entrada de cocaína no cérebro, diminuiu as propriedades de reforço e a procura compulsiva pela droga (Pirona & Hedrich, 2009).

#### **V.4. Tratamento da dependência da Nicotina**

As intervenções farmacológicas disponíveis para o tratamento da dependência do tabaco incluem dois tipos de terapias aprovadas pela FDA. A Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) tem demonstrado elevada eficácia na redução do tagismo (Silva *et al.*, 2010). Esta abordagem tem o seu fundamento em diversos aspectos: dificuldade associada à cessação tabágica devido aos sintomas de abstinência e a redução destes sintomas mantendo níveis baixo de nicotina em circulação (Meyer & Quenzer, 2005). A TRN tem sido estudada com o objectivo de substituir o uso de nicotina mantendo alguns dos efeitos de reforço e reduzindo tanto o potencial de dependência como, os efeitos tóxicos associados ao tagismo. A TRN está disponível como gomas para mascar, adesivos transdérmicos, spray nasal, inaladores, comprimidos sub-linguais e pastilhas (Tabela 12), todas igualmente eficazes (Houezec, 2003; National Institute on Drug Abuse, 2010). Apesar do principal meio farmacológico para o tratamento da dependência de nicotina se basear na TRN, estão disponíveis outros tratamentos (National Institute on Drug Abuse, 2010). A FDA aprovou dois fármacos – bupropiom e vareniclina - que actuam nos receptores nicotínicos do cérebro aliviando os sintomas de abstinência e bloqueando os efeitos da nicotina (National Institute on Drug Abuse, 2014). A investigação do mecanismo de acção destas moléculas relata que bupropiom actua como antagonista não competitivo nos receptores nicotínicos (Silva *et al.*, 2010). A vareniclina é um análogo da citosina, um alcalóide da planta do tabaco que tem mostrado sucesso na cessação tabágica e actua como agonista parcial nos receptores nicotínicos do tipo  $\alpha_4\beta_2$  (Benowitz, 2009).

**Tabela 12.** Vantagens e desvantagens das formas mais comuns de TRN (Adaptado de Meyer & Quenzer, 2005)

<i>Forma</i>	<i>Vantagens</i>	<i>Desvantagens</i>
<b>Goma para mascar</b>	Fácil de usar; Dosagem flexível; Absorção rápida	Necessidade de doses frequentes; Poucos efeitos colaterais excepto dor de garganta e tosse ligeira
<b>Pastilha</b>	Fácil de usar; Dosagem flexível; Absorção rápida	Necessidade de doses frequentes; Efeitos colaterais como dor na mandíbula ou má disposição quando o consumo é muito rápido
<b>Sistema transdérmico</b>	Fácil de usar; Desejo reduzido pela manhã quando utilizado durante a noite; Poucos efeitos adversos	Dosagem menos flexível; Absorção mais lenta; Aplicação durante a noite pode causar insónias;
<b>Spray nasal</b>	Dosagem flexível; Absorção rápida; Diminuição do desejo compulsivo	Necessidade de doses frequentes; Efeitos colaterais no início da terapêutica como irritação dos olhos e nariz

A comunidade científica está ainda em investigação para o desenvolvimento de uma potencial vacina de nicotina para estimular a produção de anticorpos que se ligem à molécula de nicotina impedindo a sua entrada no sistema cerebral. Finalmente, e relativamente aos cigarros electrónicos foi constatado que o mecanismo de vaporização produz substâncias químicas tóxicas e cancerígenas (formaldeído e acetaldeído), não sendo um método aprovado pela FDA (National Institute on Drug Abuse, 2014).

### **V.5. Tratamento Farmacológico da Dependência de *Cannabis***

A estratégia farmacológica adoptada para consumidores de cannabis foca-se sobretudo nos estados de intoxicação aguda, psicoses e comorbidades psiquiátricas desencadeados pelo seu uso, como depressão, ansiedade e défice de atenção. A evidência científica sugere que os medicamentos antidepressivos ou ansiolíticos possam desempenhar um importante papel no tratamento da dependência de cannabis. Para além disto, podem ser aplicados fármacos adjuvantes para o tratamento de sintomas de abstinência. Isto porque, não está estabelecido um tratamento específico (Diehl *et al.*, 2010)



## VI. Conclusão

O consumo de drogas de abuso, na sociedade actual, é a consequência de hábitos e costumes usados há milhares de anos e disseminados na cultura mundial. O uso de substâncias psicoactivas deve-se ao desenvolvimento de sensações de bem-estar e às influências sociais, além da associação a factores biológicos, genéticos, culturais e ambientais que desta forma, aumentam o risco de dependência.

O uso de drogas, legais ou ilegais, está associado a um conjunto de riscos e danos, que acarretam consequências drásticas, representando um grave problema de saúde pública. Esta problemática contribui para o desenvolvimento de doenças, lesões e problemas orgânicos e psicológicos. A situação vem-se tornando cada vez mais alarmante e com grande impacto social, exigindo maior atenção por parte de diversos profissionais de saúde, inclusivé farmacêuticos.

O tratamento da dependência integrada numa adequada gestão económica é uma solução apropriada para melhorar a saúde e reduzir os custos para a sociedade. No entanto, o tratamento eficaz implica mudanças no comportamento dos consumidores e a utilização de uma terapêutica de substituição. Por isso, o tratamento deve ser acessível a todos, pois o preconceito e a discriminação é uma das principais barreiras para o sucesso terapêutico.

Apesar dos avanços na área da neuroanatomia e neurofarmacologia, são necessárias mais pesquisas para a compreensão dos mecanismos neuronais. A convergência dos resultados da investigação nestas áreas poderá contribuir para a percepção das consequências do uso de substâncias de abuso e do processo de dependência, bem como melhorar as políticas para a reflexão do tratamento físico e psicológico.

Assim, e como já referido, torna-se imperativo os profissionais de saúde conhecerem e compreenderem os mecanismos de acção e possíveis consequências do uso de drogas de abuso, para que desta forma, possam alertar e aconselhar de modo efectivo, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

## Bibliografia

- Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., & Gasbarrini, G. (2005). Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: A review. *Addictive Behaviors*, 30(6), 1209–24. doi:10.1016/j.addbeh.2004.12.011
- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, 58(4), 315–48. PMID: 10368032
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (5ª Edição). Arlington, VA
- Amorim, R., Gomes, J. C., & Carvalho, M. D. (2000). *Toxicoddependência: Arte de cuidar*. (1ª Edição.). Coimbra
- Anagnostaras, S. G., & Robinson, T. E. (1996). Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behavioral Neuroscience*, 110(6), 1397–414. PMID: 8986341
- Anker, J. (2012). Drug Abuse , Dopamine , and the Brain ’ s Reward System, 10–11. Disponível em: <https://www.hazelden.org/web/public/researchupdates.page?printable=true&showlogo=true&callprint=true>
- Arias-Carrión, O., & Pöppel, E. (2007). Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 67, 481–488. PMID: 18320725
- Arora, H., & Kaur, R. (2009). Neural Correlates of Substance Abuse. *Delhi Psychiatry Journal*, 12(1). Disponível em: <http://medind.nic.in/daa/t09/i1/daat09i1p26.pdf>
- Ashton, C. H. (2001). UKCIA. *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review*. Disponível em: <http://www.ukcia.org/research/Pharm/index.php>
- Associação Humanidades. (s.d.). *Manual de Prevenção do Uso de Drogas para mediadores*. (1ª Edição.). Lisboa: Caminho

- Bailly, D., & Venisse, J. (1994). Evolution du discours sur l'addiction en Amérique du Nord. *Dépendance et conduites de dépendance*. Paris: Masson
- Baltieri, D. A., Strain, E. C., Dias, J. C., Scivoletto, S., Malbergier, A., Nicastri, S., ... Guerra de Andrade, A. (2004). Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. *Revista Brasileira Psiquiátrica*, 26(4), 259–269.
- Beaulieu, J.-M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The Physiology , Signaling , and Pharmacology of Dopamine Receptors. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 63(1), 182–217. doi:10.1124/pr.110.002642.182
- Benowitz, N. L. (2009). Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-induced Disease, and Therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 49, 57–71. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.Pharmacology
- Benowitz, N. L. (2010). Nicotine Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 362(24), 2295–2303. doi:10.1056/NEJMra0809890.Nicotine
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2011). Drug Addiction as Incentive Sensitization. *Addiction and Responsibility* (pp. 21–54).
- Biasi, M. De, & Dani, J. A. (2011). Reward, Addiction, Withdrawal to Nicotine. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 105–130. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113734.Reward
- Borg, L., Buonora, M., Butelman, E. R., Ducat, E., Ray, B. M., & Kreek, M. J. (2014). The Pharmacology of Opioids (pp. 135–150).
- Brands, B., Sproule, B., & Marshman, J. (1998). *Drugs & Drug abuse*. (3ª Edição). (pp. 5–7; 40–51; 54–58; 262, 263). Ontaria
- Brass, D. (2010). Controversial Feelings about Dopamine Receptors, 4, 8–10. Disponível em: <http://www.alomone.com/Article.aspx?Item=862>
- Brick, J. (2005). Alcohol Pharmacology. *Intoxikon International*, 1–2. Disponível em: <http://www.neurosoup.com/pdf/alcoholpharmacolgy.pdf>

- Britt, J. P., & Bonci, A. (2013). Optogenetic interrogations of the neural circuits underlying addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 539–45. doi:10.1016/j.conb.2013.01.010
- Camí, J., & Farré, M. (2003). Drug Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 975–986. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra023160>
- Carlezon, W., & Thomas, M. (2009). Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*, 56(Suppl 1), 122–132. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.075.Biological
- Carrera, M. R. A., Meijler, M. M., & Janda, K. D. (2004). Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(19), 5019–30. doi:10.1016/j.bmc.2004.06.018
- Casale, J. F., & Klein, R. F. (1993). Illicit Production of Cocaine. *Forensic Science Review*. Disponível em: <http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/cocaine.illicit.production.html>
- Castro, L. A., & Baltieri, D. A. (2004). Tratamento farmacológico da dependência do álcool. *Revista Brasileira Psiquiátrica*, 26, 43–46.
- Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol Metabolism. *Clinics in Liver Disease*, 16(4), 667–685. doi:10.1016/j.cld.2012.08.002.ALCOHOL
- Changeux, J.-P. (2010). Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(6), 389–401. doi:10.1038/nrn2849
- Ciccarone, D. (2011). Stimulant Abuse: Pharmacology, Cocaine, Methamphetamine, Treatment, Attempts at Pharmacotherapy. *Primary Care*, 38(1), 1–17. doi:10.1016/j.pop.2010.11.004.Stimulant
- Corrigan, D. (2008). The pharmacology of cannabis: issues for understanding its use A cannabis reader: global issues and local experiences, 1 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/cannabis>

- D'Souza, M. S., & Markou, A. (2011). Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments. *Addiction Science & Clinical Practice*, 6(1), 4–16. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3188825&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Daly, J. M., & Salloway, S. (1994). Dopamine Receptors in the Human Brain. *Psychiatric Times*, 1–5. Disponível em: <http://www.psychiatrictimes.com/neuropsychiatry/dopamine-receptors-human-brain>
- Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology*, 375(1-3), 13–30. PMID: 10443561
- Diehl, A., Cordeiro, D. C., & Ronaldo, L. (2010). *Tratamentos Farmacológicos para Dependência Química: da evidência científica à prática clínica*. Brasil: ARTMED
- Drug Use Around the World. (s.d.) (pp. 30–35). Disponível em: <http://www.gale.cengage.com/pdf/samples/sp65756X.pdf>
- Dubowski, K. M. (1985). Absorption , Distribution and Elimination of Alcohol: Highway Safety Aspects. *Journal of Studies on Alcohol*, 902(10), 98–108. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3862865>
- Edwards, R. H. (1992). The transport of neurotransmitters into synaptic vesicles. *Current Opinion in Neurobiology*, 2(5), 586–94. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1358297>
- Edwards, S., & Koob, G. F. (2011). Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurology*, 5(3), 393–401. doi:10.2217/fnl.10.14.Neurobiology
- Elsworth, J. D., & Roth, R. H. (1997). Dopamine Synthesis , Uptake , Metabolism , and Receptors : Relevance to Gene Therapy of Parkinson ' s Disease. *Experimental Neurology*, 9(144), 4–9. PMID: 9126143

- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363(1507), 3125–35. doi:10.1098/rstb.2008.0089
- Fernandes, J. (1997). *Actores e Territórios Psicotrópicos: Etnografia das Drogas numa Periferia Urbana* (Tese de Douturamento). Universidade do Porto.
- Gawin, F. H., & Kleber, H. D. (1986). Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. *Archives of General Psychiatry*, 43, 107–113. doi:10.1001/archpsyc.1986.01800020013003
- Genetic Science Learning Center. (2014). Beyond the Reward Pathway. *Learn.Genetics*. Disponível em: <http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/beyond/>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis : Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *The American Journal of Psychiatry*, (October), 1642–1652. PMID: 12359667
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11), 652–69. doi:10.1038/nrn3119
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327–360. PMID: 12648025
- Grotenhermen, F. (2004). Pharmacology of cannabinoids. *Neuroendocrinology Letters*, 25(1-2), 14–23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159677>
- Grueter, B. A., Rothwell, P. E., & Malenka, R. C. (2012). Integrating synaptic plasticity and striatal circuit function in addiction. *Current Opinion in Neurobiology*. doi:10.1016/j.conb.2011.09.009

- Hall, F. S., Sora, I., Drgonova, J., Li, X.-F., Goeb, M., & Uhl, G. R. (2004). Molecular mechanisms underlying the rewarding effects of cocaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025, 47–56. doi:10.1196/annals.1316.006
- Hall, H. C., Talbert, R. L., & Ereshefsky, L. (1990). Cocaine Abuse and Its Treatment. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 10(1), 47–65. PMID: 2179901
- Hearing, M. C., Zinc, A. N., & Wickman, K. (2012). Cocaine-induced adaptations in metabotropic inhibitory signaling in the mesocorticolimbic system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(4), 325–351. doi:10.1515/revneuro-2012-0045.Cocaine-induced
- Houezec, J. Le. (2003). Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy: a review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 7(9), 811–9. PMID: 12971663
- Huestis, M. A. (2009). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity Journal*, 4(8), 1770–1804. doi:10.1002/cbdv.200790152.Human
- Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). Addiction and the Brain: The Neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10), 695–703. doi:10.1038/35094560
- INSIGHT: Alcohol and Other Drug Training and Education Unit. (2013). Understanding Psychoactive Drugs, 2.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126(6), 1252–1270. doi:10.1093/brain/awg143
- Jain, R., & Mukherjee, K. (2003). Biological Basis of Nicotine Addiction. *Indian Journal of Pharmacology*, 35, 281–289. Disponível em: <http://medind.nic.in/ibi/t03/i5/ibit03i5p281.pdf>
- Jarrard, L. E. (1995). What does the hippocampus really do? *Behavioural Brain Research*, 71, 1–10. doi:10.1016/0166-4328(95)00034-8

- Jatlow, P. (1988). Cocaine: Analysis, Pharmacokinetics, and Metabolic Disposition. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 61(2), 105–13. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2590277&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Jones, A. W. (2007). Body Mass Index and Blood-Alcohol Calculations. *Journal of Analytical Toxicology*, 31(April), 177–178. PMID: 17598284
- Kalivas, P., & O'Brien, C. (2008). Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(1), 166–80. doi:10.1038/sj.npp.1301564
- Kalivas, P. W., & Stewart, J. (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Research Reviews*. doi:10.1016/0165-0173(91)90007-U
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *The American Journal of Psychiatry*, (August), 1403–1413. PMID: 16055761
- Kent, W. (2012). The Pharmacokinetics of Alcohol in Healthy Adults. *WebmedCentral PHARMACOLOGY*, 3(5), 1–8. PMID: WMC003291
- Kolbrich, E. A., Barnes, A. J., Gorelick, D. A., Boyd, S. J., Cone, E. J., & Huestis, M. A. (2006). Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. *Journal of Analytical Toxicology*, 30(8), 501–10. PMID: 17132243
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97–129. doi:10.1016/S0893-133X(00)00195-0
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–38. doi:10.1038/npp.2009.110

- Koob, G., & Nestler, E. (1997). The Neurobiology of Drug Addiction. *Journal of Neuropsychiatric*, 9(3). PMID: 9276849
- Kopnisky, K. L., & Hyman, S. E. (2002). Molecular and Cellular Biology of Addiction. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, & C. Nemeroff, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (pp. 1367–1379). American College of Neuropsychopharmacology.
- Kosten, T. R., & George, T. P. (2002). The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Science & Practice Perspectives*, 1(1), 13–20. PMID: 18567959
- Krupitsky, E. M., Masalov, D. V., Burakov, A. M., Didenko, T. Y., Romanova, T. N., Beshpalov, A. Y., ... Zvartau, E. E. (2002). A Pilot Study of Memantine Effects on Prolonged Withdrawal (Syndrome of Anhedonia) in Heroin Addicts. *Addictive Disorders & Their Treatment*. doi:10.1097/00132576-200211000-00006
- Leshner, A. (1997). Addiction Is a Brain Disease, and it Matters. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5335), 45–7. PMID: 9311924
- Lingford-Hughes, A., & Nutt, D. (2003). Neurobiology of addiction and implications for treatment. *The British Journal of Psychiatry*, 182(2), 97–100. doi:10.1192/bjp.182.2.97
- Lizasoain, I., Moro, M., & Lorenzo, P. (2002). Cocaína: aspectos farmacológicos \*. *Adicciones*, 13, 57–64. Disponible en: <http://www.adicciones.es/files/lizasoain.pdf>
- Lupica, C. R., Riegel, A. C., & Hoffman, A. F. (2004). Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *British Journal of Pharmacology*, 143(2), 227–34. doi:10.1038/sj.bjp.0705931
- Makris, N., Oscar-berman, M., Kim, S., Steven, M., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., ... Harris, G. J. (2008). Decreased Volume of the Brain Reward System in Alcoholism. *Biol Psychiatry*, 64(3), 617–638. doi:10.1016/j.biopsych.2008.01.018.Decreased

- Maldonado, R., & Rodrigues de Fonseca, F. (2002). Cannabinoid Addiction: Behavioral Models and Neural Correlates. *The Journal of Neuroscience*, 22(9), 3326–3331. PMID: 11978807
- Mann, K. (2004). Pharmacotherapy of Alcohol Dependence. *CNS DRUGS*, 18(8), 485–504. PMID: 15182219
- Mason, B. J. (2001). Treatment of Alcohol-Dependent Outpatients With Acamprosate: A Clinical Review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(20), 42–48. PMID: 11584875
- Mason, B. J., & Heyser, C. J. (2010). Acamprosate: A prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 9(1), 1–21. PMID: 20201812
- McDonald, J., & Lambert, D. (2005). Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 5(1), 22–25. doi:10.1093/bjaceaccp/mki004
- McKenna, T. (1992). *O Pão dos Deuses*. (1ª Edição, pp. 161–189). Via Optima
- Mendelson, J. H., & Mello, N. K. (1996). Management of Cocaine Abuse and Dependence. *The New England Journal of Medicine*, 334(15), 965–972. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199604113341507>
- Meyer, J., & Quenzer, L. (2005). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain and Behavior*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, 78(1), 189–225. PMID: 9457173
- Montoya, I. D., & Vocci, F. (2008). Novel Medications to Treat Addictive Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 10(5), 392–398. PMID: 18803912
- Muisener, P. P. (1994). *Understanding and treating adolescent substance abuse*. Londres: SAGE

Mumenthaler, M., Taylor, J. L., O'Hara, R., & Yesavage, J. ome A. (1999). Gender Differences in Moderate Drinking Effects. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 23(1), 55–64. PMID: 10890798

National Center for Biotechnology Information. (s.d.-a). PubChem Compound Database; CID=16078. Disponible em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=16078>

National Center for Biotechnology Information. (s.d.-b). PubChem Compound Database; CID=446220. Disponible em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/cocaine>

National Center for Biotechnology Information. (s.d.-c). PubChem Compound Database; CID=5288826. Disponible em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5288826#itabs-2d>

National Center for Biotechnology Information. (s.d.-d). PubChem Compound Database; CID=681. Disponible em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/dopamine#itabs-2d>

National Center for Biotechnology Information. (s.d.-e). PubChem Compound Database; CID=702. Disponible em: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=702#>

National Center for Biotechnology Information. (s.d.-f). PubChem Compound Database; CID=89594. Disponible em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=89594>

National Institute on Drug Abuse. (2010). Drugs, Brains and Behavior, 18. Disponible em: <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/sciofaddiction.pdf>

National Institute on Drug Abuse. (2011). How do opioids affect the brain and body? *Prescription Drug Abuse*. Disponible em: <http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/prescription-drugs/opioids/how-do-opioids-affect-brain-body>

- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2008). *Cocaine* (pp. 1–8). Disponível em: <http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine/what-treatments-are-effective-cocaine-abusers>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2010). *Tobacco / Nicotine. Research Report Series* (pp. 1–12). Disponível em: <http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/tobacco/letter-director>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2012a). Medication- Assisted Treatment for Opioid Addiction. *Topics in Brief*, (April). Disponível em: [http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/tib\\_mat\\_opioid.pdf](http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/tib_mat_opioid.pdf)
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2012b). Tobacco Addiction. *NIH Publication Number 12-4342*. Disponível em: <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/tobaccorrsv3.pdf>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2014). Cigarettes and Tobacco Products. *DrugFacts*, 5–9. Disponível em : <http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/cigarettes-other-tobacco-products>
- Nestler, E. J. (1997). Basic Neurobiology of Opiate Addiction. *The New Treatments for Opiate Dependence* (pp. 34–61). New York: The Guilfo
- Nestler, E. J. (2005a). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445–9. doi:10.1038/nm1578
- Nestler, E. J. (2005b). The neurobiology of cocaine addiction. *Science & Practice Perspectives*, 3(1), 4–10. PMID: 18552739
- Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and Cellular Basis of Addiction. *Science*, 278, 58–63. PMID: 9311927
- Nestler, E. J., Hope, B. T., & Widnell, K. L. (1993). Drug Addiction: A Model for the Molecular Basis of Neural Plasticity. *Neuron*, 11, 995–1006. PMID: 8274284

- Nevid, J. S., Rathus, S. A., & Greene, B. S. (2011). Substance Abuse and Dependence. N. J. . P. H. Upper Saddle River, *Abnormal Psychology* (8<sup>a</sup> ed., pp. 290–329)
- Nunes, L. M., & Jóluskin, G. (s.d.). O USO DE DROGAS : BREVE ANÁLISE HISTÓRICA E SOCIAL. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/449/1/230-237FCHS04-15.pdf>
- O'Brien, C. P. . (1997). A Range of Research-Based Pharmacotherapies for Addiction. *Science*, 278(5335), 66–70. doi:10.1126/science.278.5335.66
- Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA). (2012). *Relatório Anual 2012 - A evolução do fenómeno da droga na europa*. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2012>
- Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA). (2014). *Relatório Europeu sobre Drogas - Tendências e evoluções*. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2014>
- Oleson, E. B., & Cheer, J. F. (2012). A Brain on Cannabinoids : The Role of Dopamine Release in Reward Seeking. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. doi:10.1101/cshperspect.a012229
- Oscar-Berman, M., & Marinkovi, K. (2007). Alcohol: Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain. *Neuropsychology*, 17(3), 239–257. doi:10.1007/s11065-007-9038-6.Alcohol
- Pascual, F., Torres, M., & Calafat, A. (2001). Monografia Cocaína. *Delegación Del Gobierno Para El Plan Nacional Sobre Drogas*, 13(2).
- Paton, A. (2005). Alcohol in the body. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 330(7482), 85–7. doi:10.1136/bmj.330.7482.85
- Patrício, L. D. (1997). *Face à droga: como (re)agir ?* Lisboa: Figueirinhas.
- Perkinson, R. R. (2012). *Chemical Dependency Counseling: a Pratical Guide* (4<sup>a</sup> Edição, pp. 17–30). SAGE.

- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British Journal of Pharmacology*, 147 Suppl, S163–71. doi:10.1038/sj.bjp.0706406
- Pierce, R. C., & Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(2), 215–38. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.04.016
- Pirrona, A., & Hedrich, D. (2009). Treatment of problem cocaine use – a short update. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index40152EN.html>
- Rajmohan, V., & Mohandas, E. (2007). The limbic system. *Indian Journal of Psychiatry*, 49(2), 132–139. doi:10.4103/0019-5545.33264
- Reith, M. E. A., Xu, C., & Chen, N.-H. (1997). Pharmacology and regulation of the neuronal dopamine transporter. *European Journal of Pharmacology*, 324(1), 1–10. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9137907>
- Reyes-Montaña, E. A., & Reyes-Guzmán, E. A. (2001). Cocaine Addiction : Changes in Excitatory and Inhibitory Neurotransmission. *Addictions - From Pathophysiology to Treatment* (pp. 103 – 128).
- Ribeiro, J. (1995). Dependência ou Dependências? Incidências históricas na formalização dos conceitos. *Toxicodependências*, 3. Disponível em: [http://www.sicad.pt/BK/RevistaToxicodependencias/Lists/SICAD\\_Artigos/Attachments/448/artigo1pdf.pdf](http://www.sicad.pt/BK/RevistaToxicodependencias/Lists/SICAD_Artigos/Attachments/448/artigo1pdf.pdf)
- Robinson, T., & Berridge, K. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction, 8, 247–291. PMID: 8401595
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction (Abingdon, England)*, 95 Suppl 2(March), S91–117. PMID: 11002906
- Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2012). Transcriptional and Epigenetic Mechanisms of Addiction. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11), 623–637. doi:10.1038/nrn3111

- Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD);, & Secretaria Nacional de Segurança (SENASP); (2008). *Prevenção ao uso indevido de drogas*. Brasília.
- Shumate, S. (2002). Chemical dependency counseling (Book). *Journal of Rehabilitation*, 68, 68. Disponível em: <http://ezproxy.library.wisc.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=8556205&site=ehost-live>
- Silva, M., Araújo, F., Félix, F., António, S., Lobato, R., Sousa, F., ... Vasconcelos, S. (2010). Álcool e nicotina: mecanismos de dependência. *Revista Neurociências*, 18(4), 531–537.
- Smith, H. S. (2009). Opioid metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(7), 613–24. doi:10.1016/S0025-6196(11)60750-7
- Standaert, D. G., & Galanter, J. M. (2009). Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. NOVA GUANABARA (Ed.), *Princípios da Farmacologias - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia* (2ª Edição, pp. 166–171).
- Stoelting, R. K., & Hillier, S. C. (2005). Opioid Agonists and Antagonists. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice* (4ª Edição, pp. 87–101).
- Stotts, A. L., Dodrill, C. L., & Kosten, T. R. (2009). Opioid Dependence Treatment: Options in Pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(11), 1727–1740. doi:10.1517/14656560903037168.Opioid
- Sullivan, R. J., & Hagen, E. H. (2002). Psychotropic substance-seeking: evolutionary pathology or adaptation? *Addiction (Abingdon, England)*, 97(4), 389–400. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964056>
- Swift, R. M., & Lewis, D. C. (2009). Farmacologia da Dependência e Abuso de Drogas. NOVA GUANABARA (Ed.), *Princípios da Farmacologias - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia* (2ª Edição, pp. 260–278).
- Tarazi, F. (2001). Neuropharmacology of dopamine receptors: Implications in neuropsychiatric diseases. *SQU Journal for Scientific Research: Medical Sciences*, 3(2), 93–104. PMID: 24019715

- Taylor, S. B., Lewis, C. R., & Olive, M. F. (2013). The neurocircuitry of illicit psychostimulant addiction: acute and chronic effects in humans. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 4, 29–43. doi:10.2147/SAR.S39684
- Thomas, M. J., Beurrier, C., Bonci, A., & Malenka, R. C. (2001). Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. *Nature Neuroscience*, 4(12), 1217–23. doi:10.1038/nn757
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid Pharmacology. *Pain Physician*, 11(3), 133–154. PMID: 18443637
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2014, December). World Drug Report 2014. Vienna: United Nations. doi:10.1007/s12117-997-1166-0
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2012). Discussion Paper Cannabis A Short Review Cannabis: A Short Review. Disponível em: <http://www.unodc.org/unodc/pt/drug-prevention-and-treatment/index.html>
- United States Congress, O. of T. A. (2004). The Neuropharmacology of Drugs of Abuse. In University Press of the Pacific (Ed.), *Biological Components of Substance Abuse and Addiction* (pp. 19–35). Disponível em: <https://www.princeton.edu/~ota/disk1/1993/9311/931105.PDF>
- Valenzuela, C. F. (1997). Alcohol and Neurotransmitter Interactions. *Alcohol Health and Research World*, 21(2), 144–8. PMID: 15704351
- Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(1), 125–32. PMID: 10654668
- Vengeliene, V., Bilbao, A., Molander, A., & Spanagel, R. (2008). Neuropharmacology of alcohol addiction. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 299–315. doi:10.1038/bjp.2008.30
- Vogel-Sprott, M. (1997). Is Behavioral Tolerance Learned? *Alcohol Health & Research World*, 21, 161–176. PMID: 15704354

- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., ... Swanson, J. M. (2010). Cognitive Control of Drug Craving Inhibits Brain Reward Regions in Cocaine Abusers. *NeuroImage*, 49(3), 1–18. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.088.Cognitive
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15037–42. doi:10.1073/pnas.1010654108
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Ma, Y., Fowler, J. S., Wong, C., Ding, Y.-S., ... Kalivas, P. (2005). Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *The Journal of Neuroscience*, 25(15), 3932–9. doi:10.1523/JNEUROSCI.0433-05.2005
- Volkow, N., & Li, T.-K. (2005). The neuroscience of addiction. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1429–1430. doi:10.1038/nn1105-1429
- Vonghia, L., Leggio, L., Ferrulli, A., Bertini, M., Gasbarrini, G., & Addolorato, G. (2008). Acute alcohol intoxication. *European Journal of Internal Medicine*, 19(8), 561–7. doi:10.1016/j.ejim.2007.06.033
- Westbrook, A. L., Hannigan, D. A., Developer, C., Dougherty, M., College, H., Friedman, D., & Carolina, N. (2010). *The Brain: Understanding Neurobiology Through the Study of Addiction* (pp. 93–94). BSCS
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research (1993). Geneva.
- WHO. Lexicon of alcohol and drug terms (1994). Geneva. Disponível em: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/who\\_ladt/en/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_ladt/en/)
- WHO. (2004). *Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence* (pp. 13–14). Geneva.
- Wills, S. (2005). *Drugs of abuse*. (2ª Edição). P. Press

- Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51(1-2), 13–22. PMID:9716927
- Wise, R. A., & Rompre, P.-P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 219. doi:10.1146/annurev.ps.40.020189.001203
- WHO. (1997). *Cannabis : a health perspective and research agenda*. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO\\_msa\\_PSA\\_97.4.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_msa_PSA_97.4.pdf)
- WHO. (2014). Management of substance abuse. Disponível em: [http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)
- Yuan, Y., Zhu, Z., Shi, J., Zou, Z., Yuan, F., Liu, Y., ... Weng, X. (2009). Gray matter density negatively correlates with duration of heroin use in young lifetime heroin-dependent individuals. *Brain and Cognition*, 71(3), 223–8. doi:10.1016/j.bandc.2009.08.014
- Zakhari, S. (2006). Overview : How Is Alcohol Metabolized by the Body? *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 29(4). Disponível em: <http://pubs.niaa.nih.gov/publications/arh294/245-255.pdf>