



apresentam

DEPENDÊNCIA QUÍMICA: O QUE A APS PRECISA SABER

Dr. Ubirajara Duarte dos Santos

Entre 10 e 15% da população mundial desenvolve adição (dependência química) a drogas durante a vida...

No entanto, a maior parte dos indivíduos que entra em contato com drogas de abuso não desenvolve a adição...

Você é adicto?

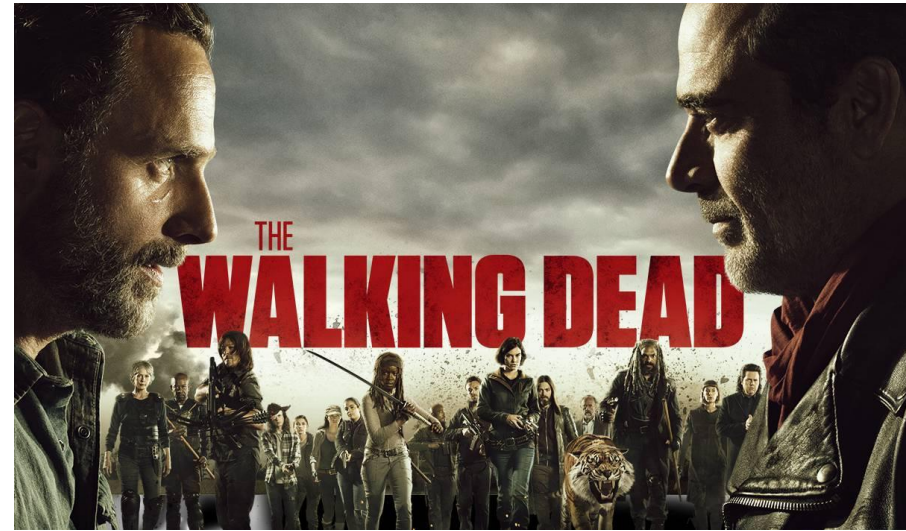


Qual é o seu vício?



WhatsApp

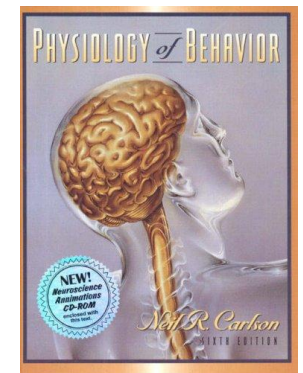
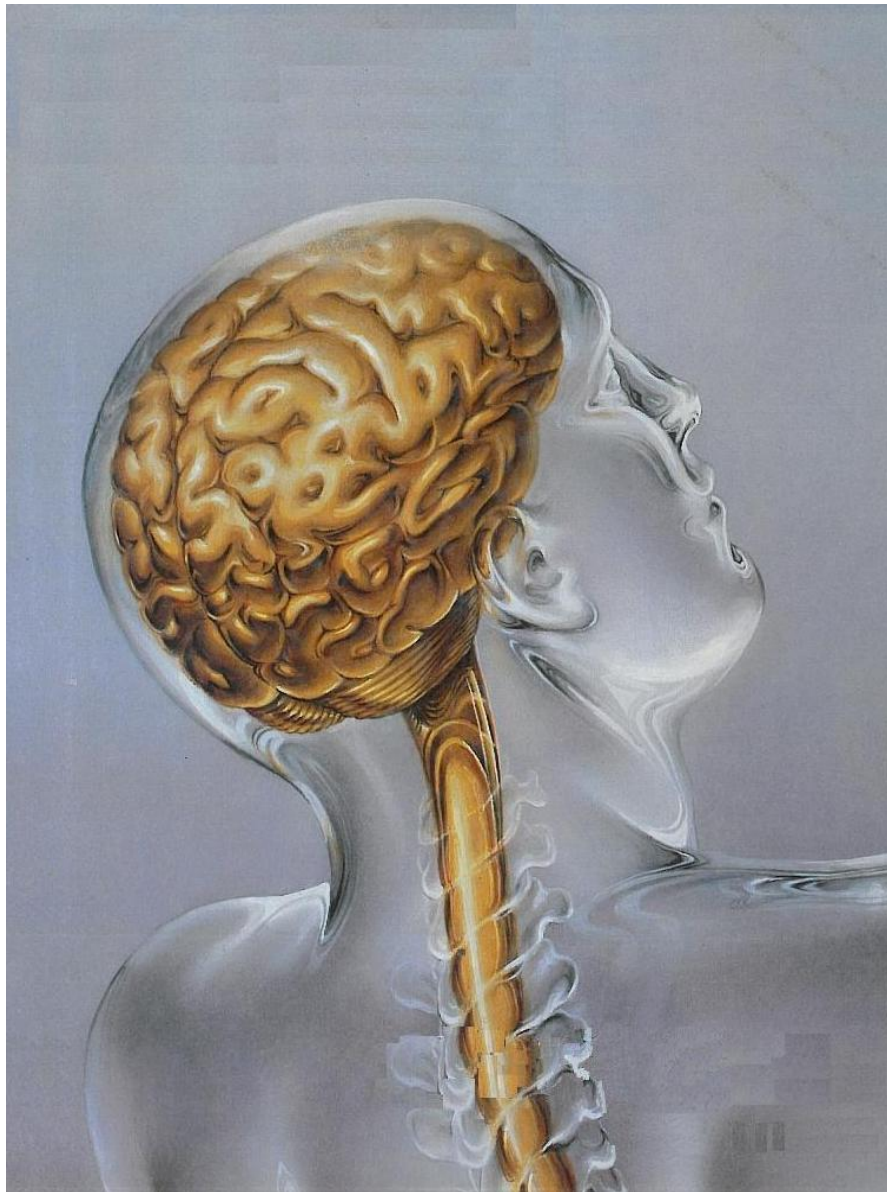




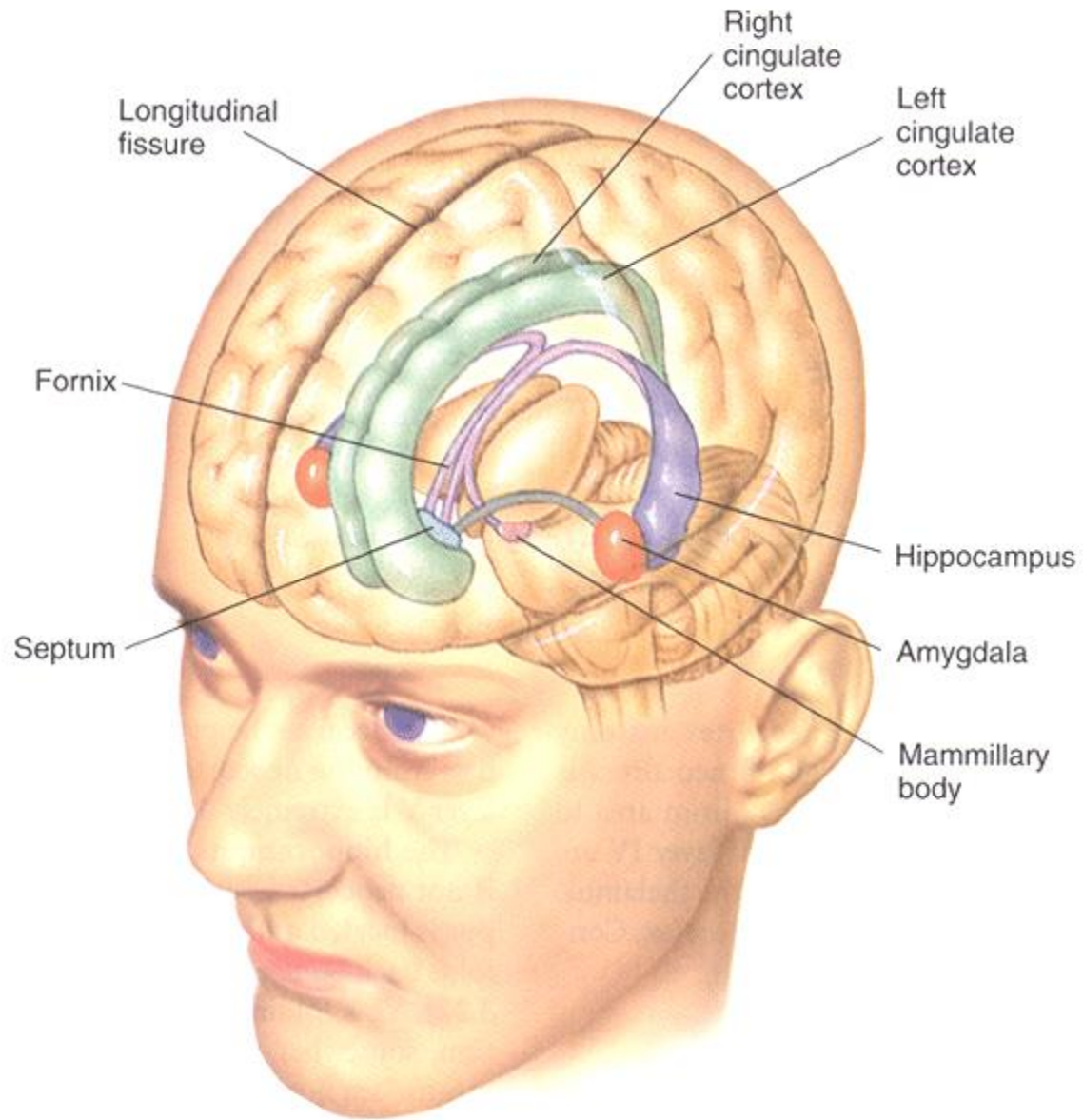
Critérios do DSM-IV

- Tolerância;
- Abstinência;
- A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido;
- Existe um desejo persistente ou esforços mal-sucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância;
- Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização, ou na recuperação de seus efeitos;
- O uso da substância continua, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela substância .

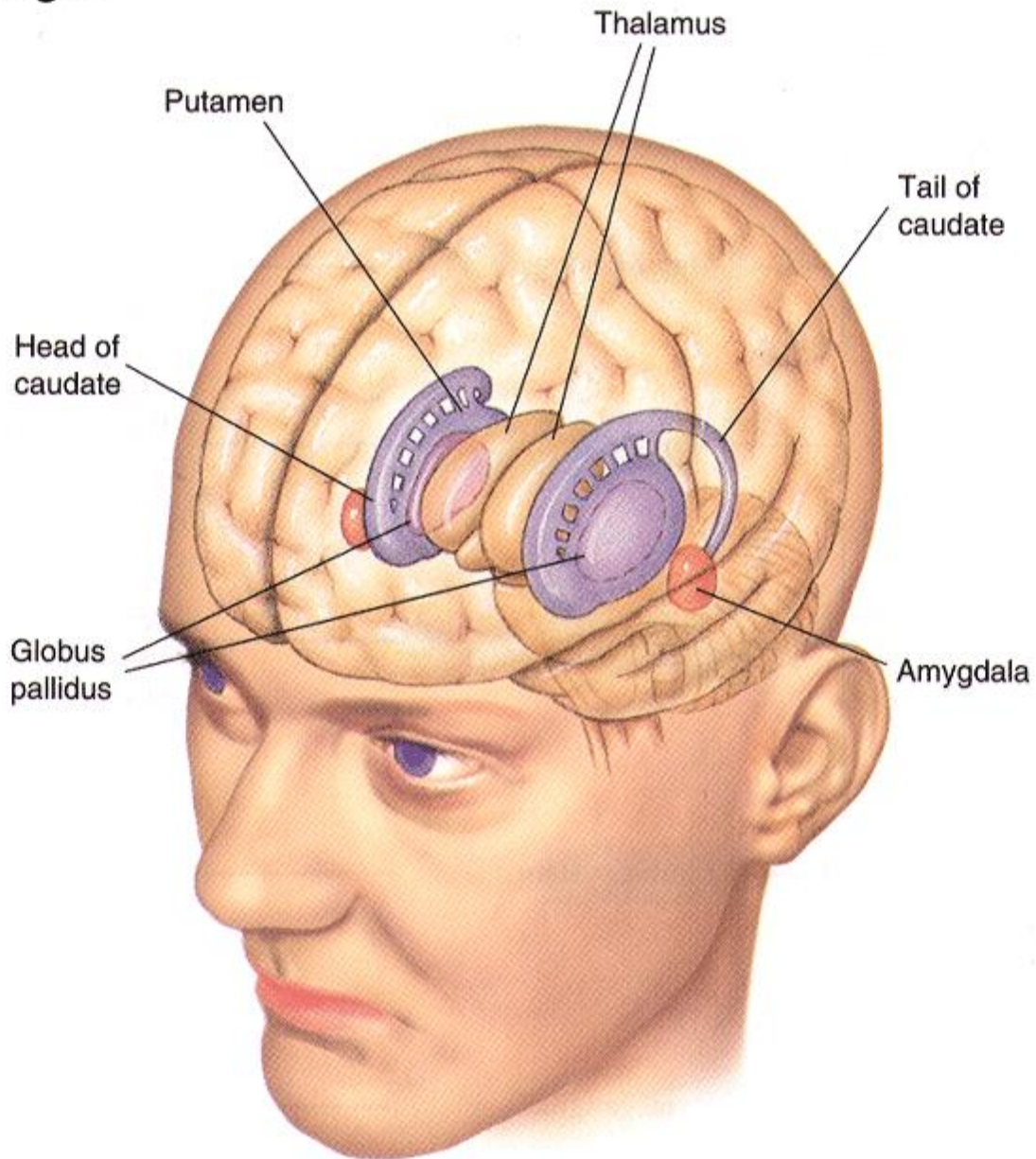
Vamos passear por ele?



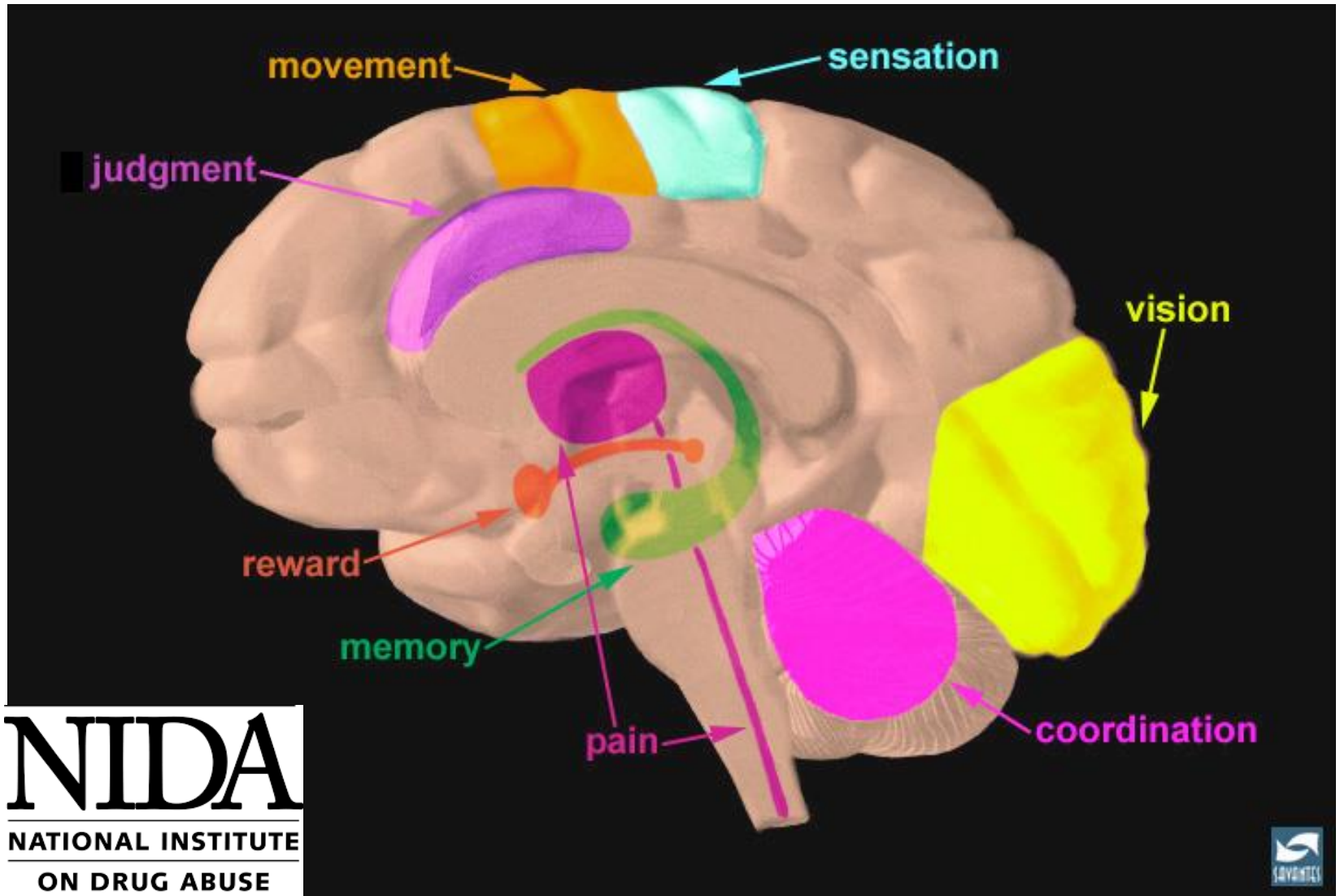
► The Major Structures of the Limbic System



► The Basal Ganglia



Localização de algumas funções

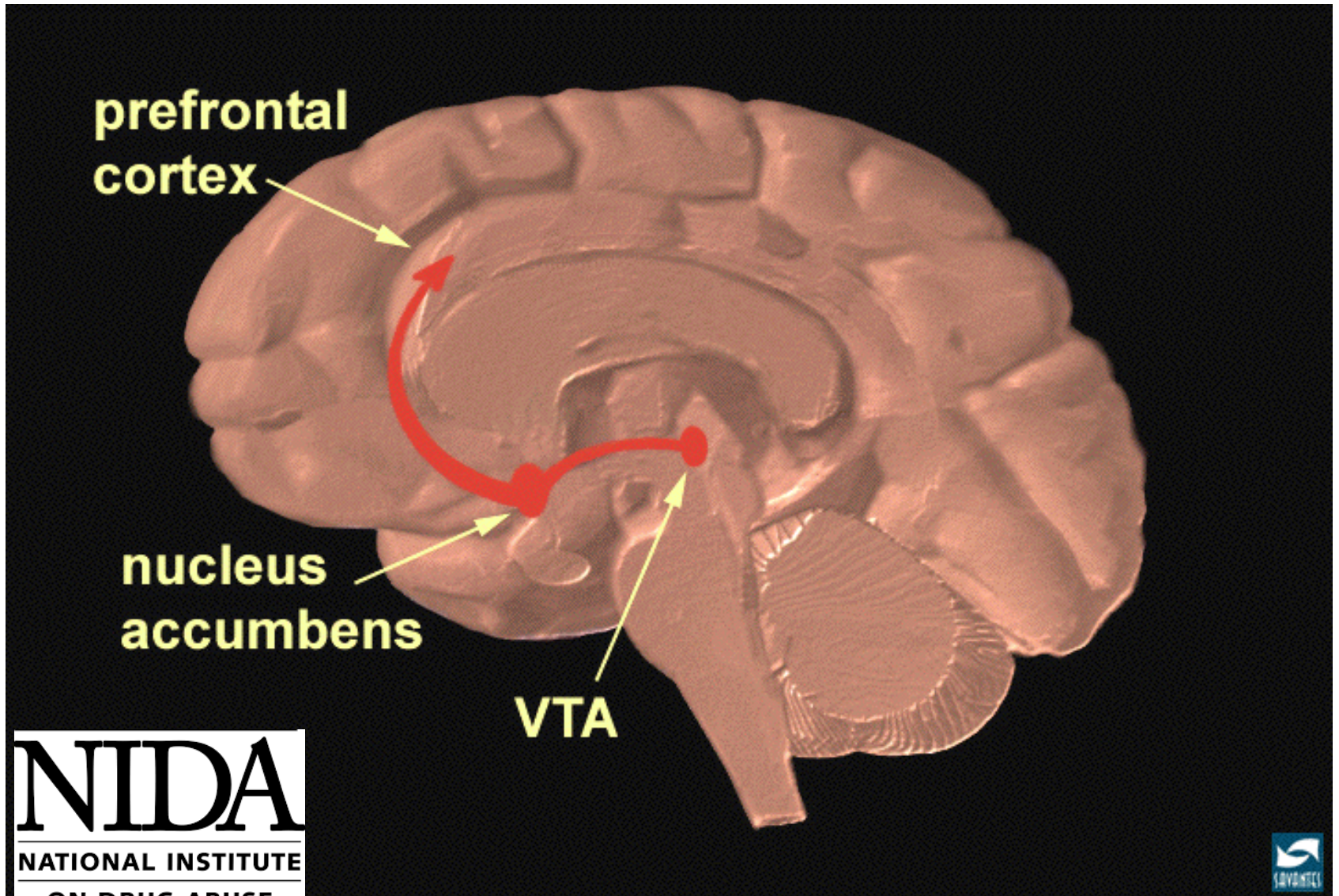


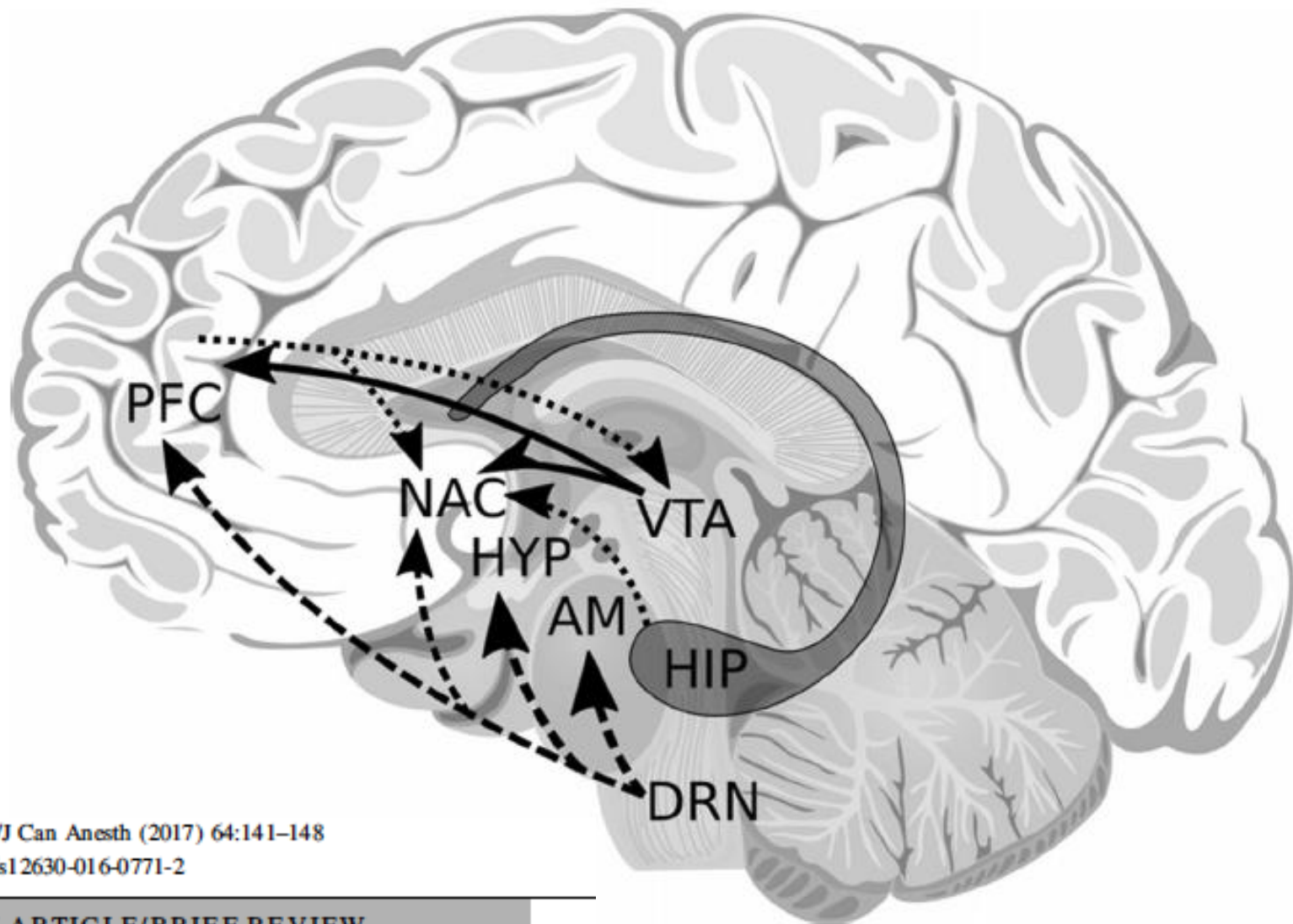
Via da recompensa e prazer

prefrontal
cortex

nucleus
accumbens

VTA






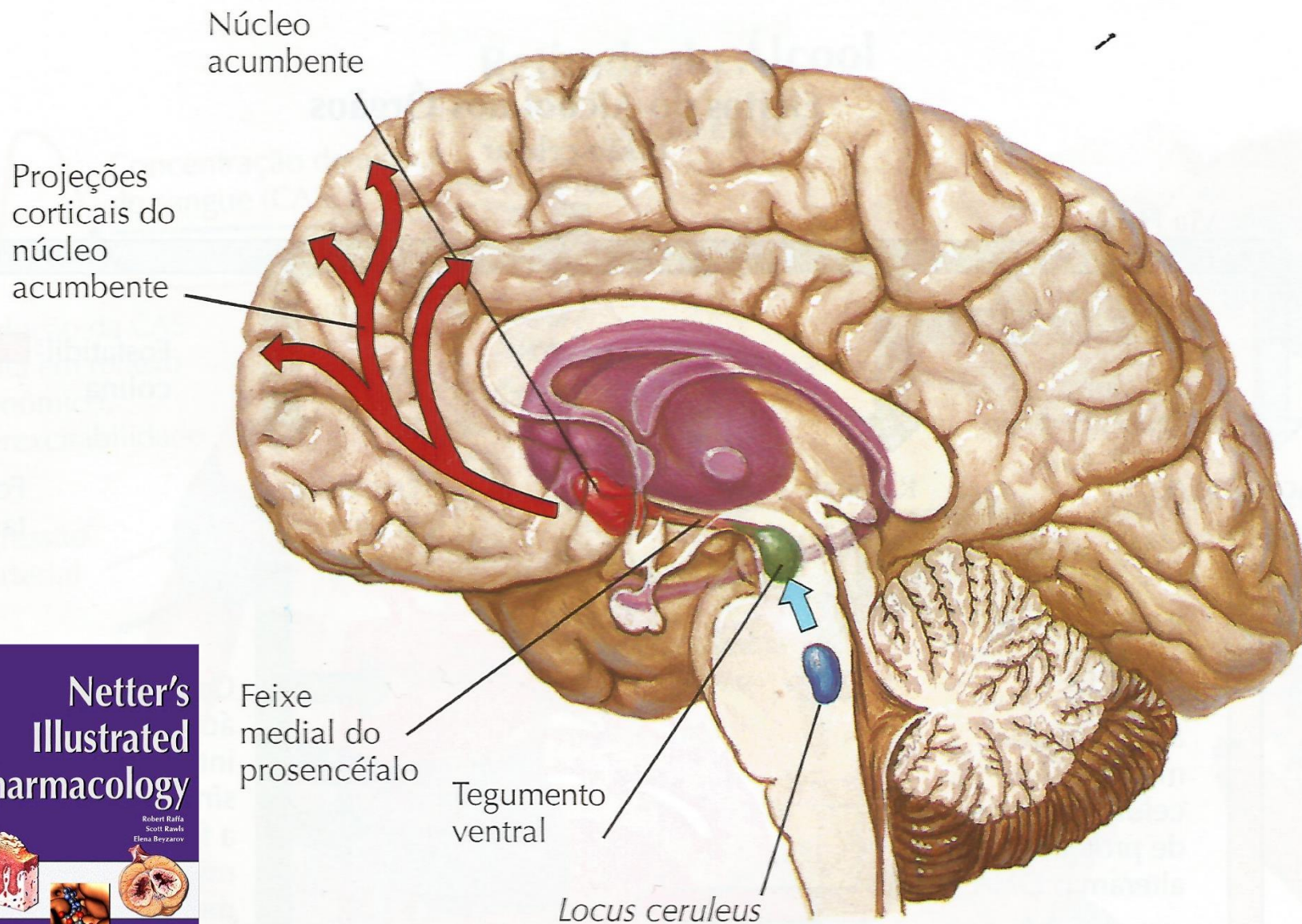
Can J Anesth/J Can Anesth (2017) 64:141–148
DOI 10.1007/s12630-016-0771-2

REVIEW ARTICLE/BRIEF REVIEW

The biology of addiction Biologie de la dépendance

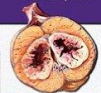
Brent MacNicol, MD, FRCPC 

Via da recompensa



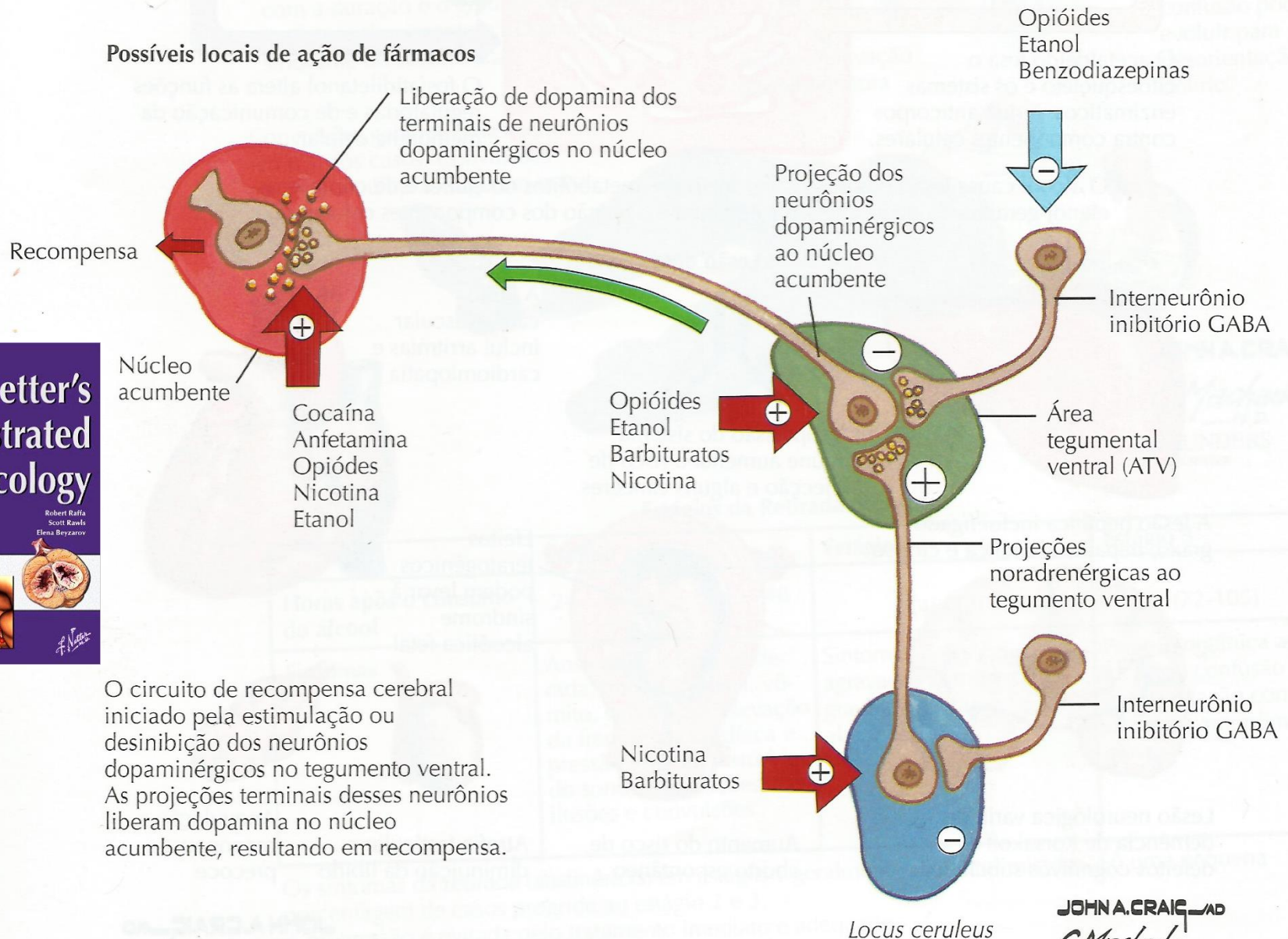
Netter's
Illustrated
Pharmacology

Robert Raffa
Scott Rawls
Elena Bezarov

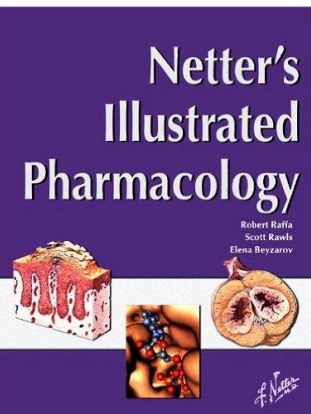


Netter

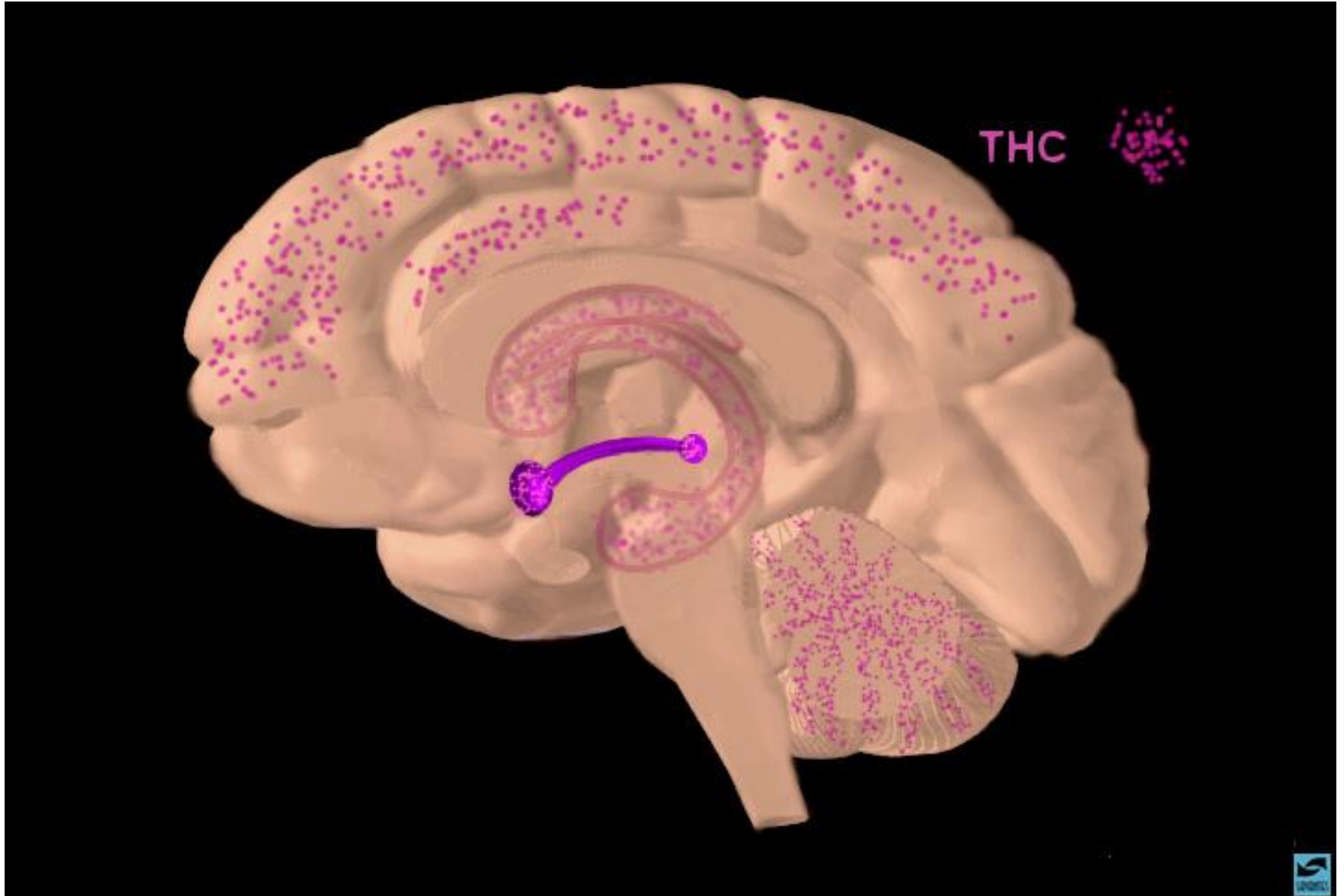
Detalhando a via da recompensa



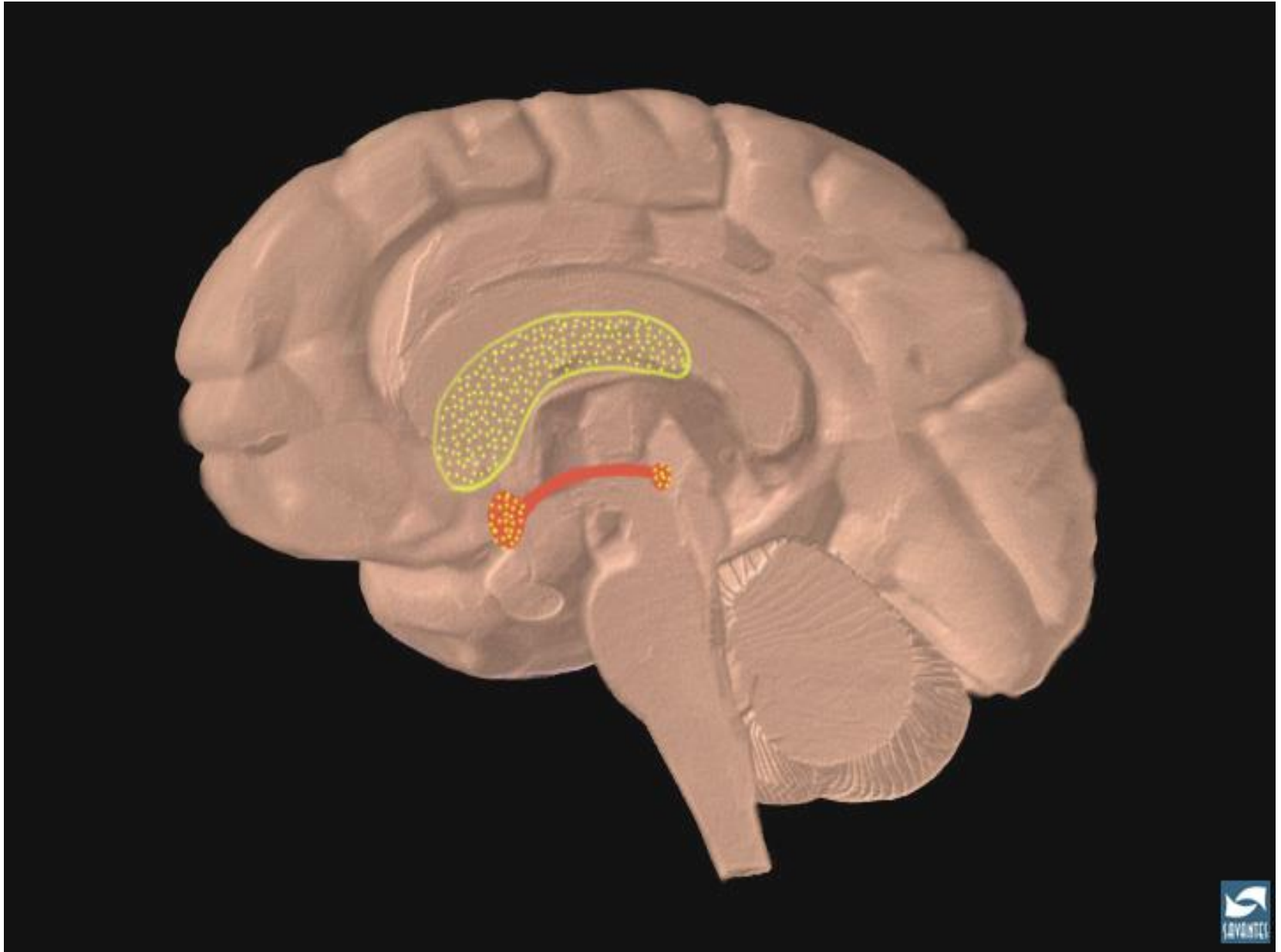
O circuito de recompensa cerebral iniciado pela estimulação ou desinibição dos neurônios dopaminérgicos no tegumento ventral. As projeções terminais desses neurônios liberam dopamina no núcleo acumbente, resultando em recompensa.



Os locais de ligação da maconha



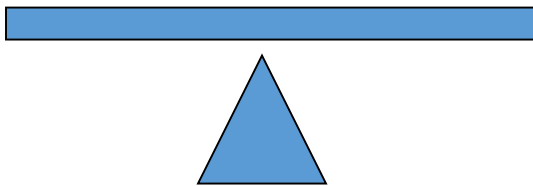
Cocaína



TOLERÂNCIA

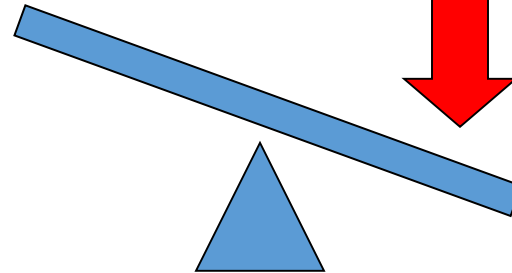
1

SNC em equilíbrio



2

DROGA

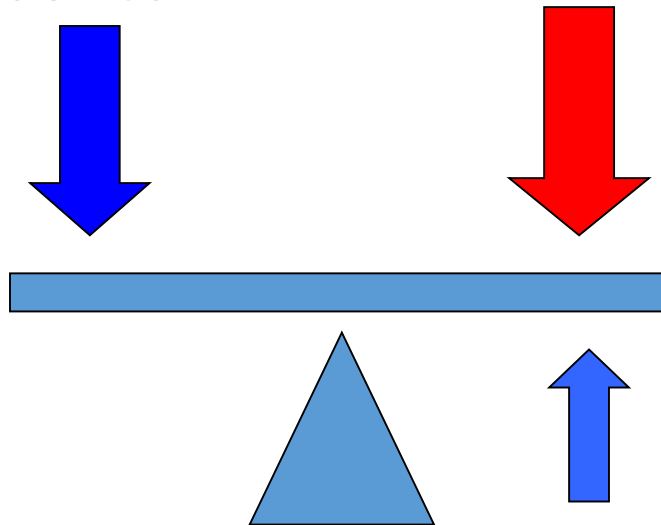


A administração aguda da substância psicoativa provoca um desequilíbrio que é prejudicial ao funcionamento do SNC

**Adaptação
neuronal e
metabólica**

DROGA

3



- Tolerância metabólica
- Tolerância funcional
- Tolerância cruzada
- Tolerância reversa (sensibilização)

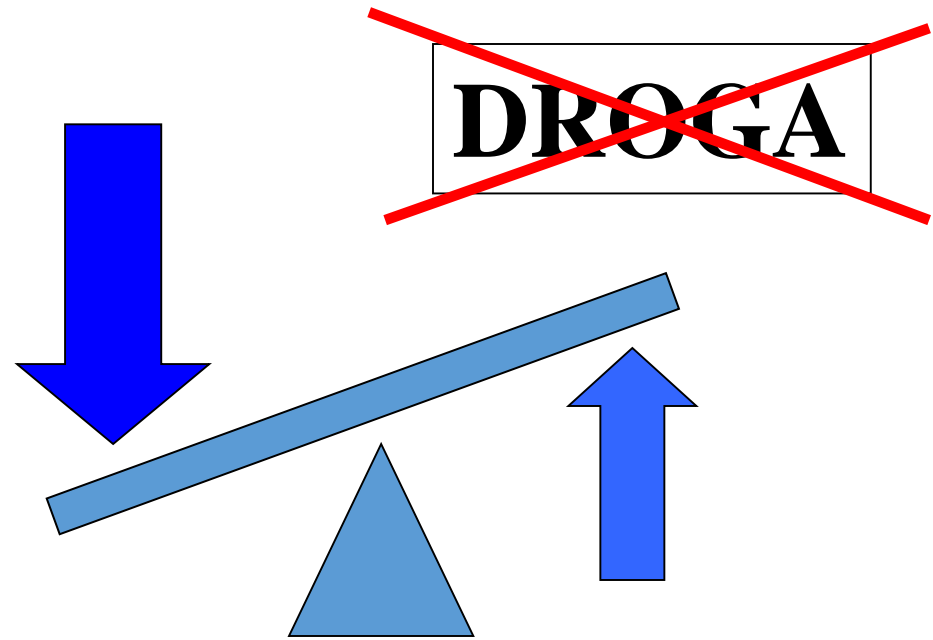
EQUILÍBRIO

A exposição repetida pode levar à adaptação do SNC de modo a contrabalançar os efeitos da droga

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

4

Com a retirada abrupta da droga uma nova situação de desequilíbrio se estabelece, levando aos sintomas da síndrome de abstinência.



**SITUAÇÃO DE
DESEQUILÍBRIO**

Mecanismos neurais da tolerância

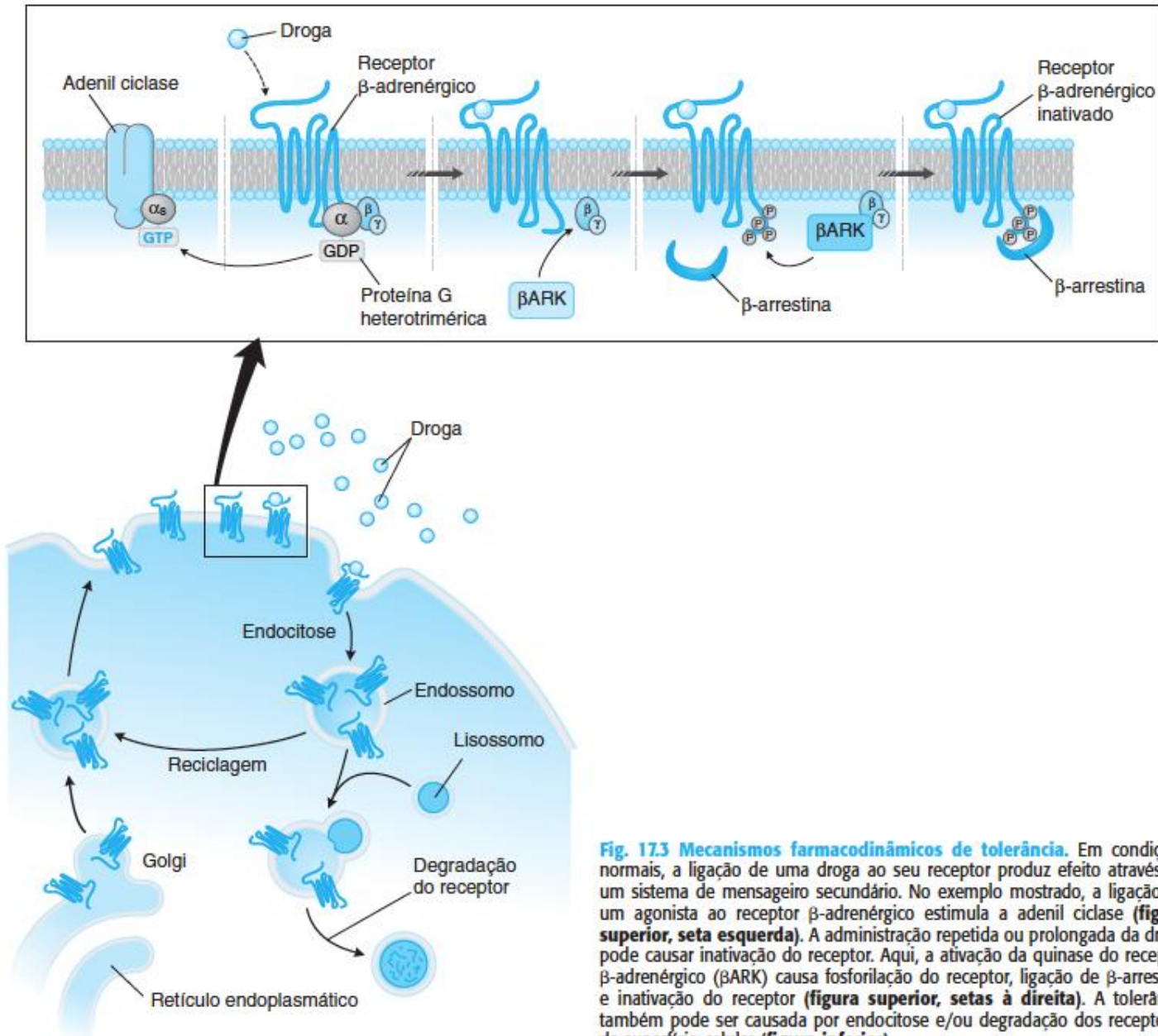
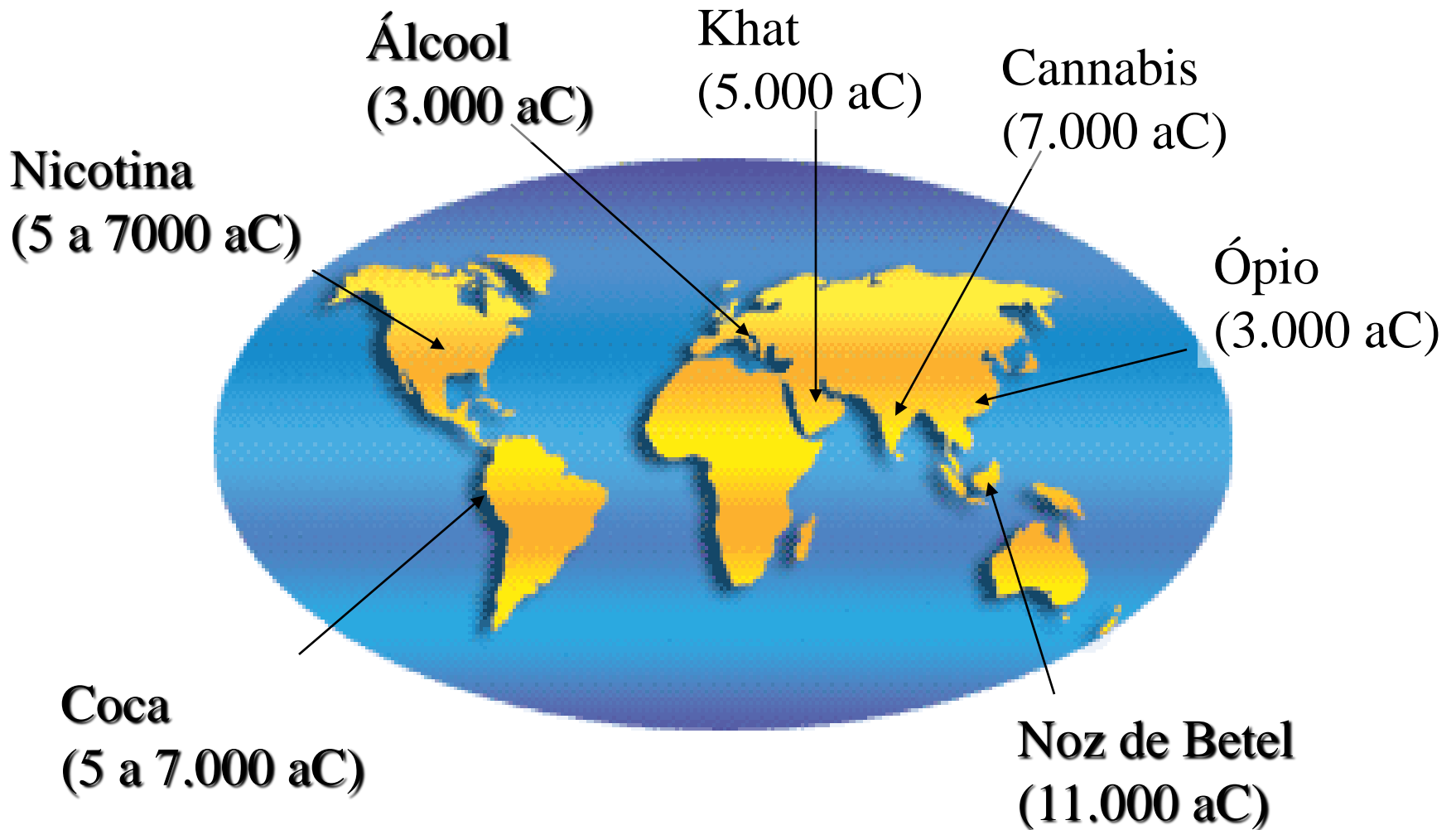


Fig. 17.3 Mecanismos farmacodinâmicos de tolerância. Em condições normais, a ligação de uma droga ao seu receptor produz efeito através de um sistema de mensageiro secundário. No exemplo mostrado, a ligação de um agonista ao receptor β -adrenérgico estimula a adenil ciclase (**figura superior, seta esquerda**).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

PRÉ-HISTÓRIA

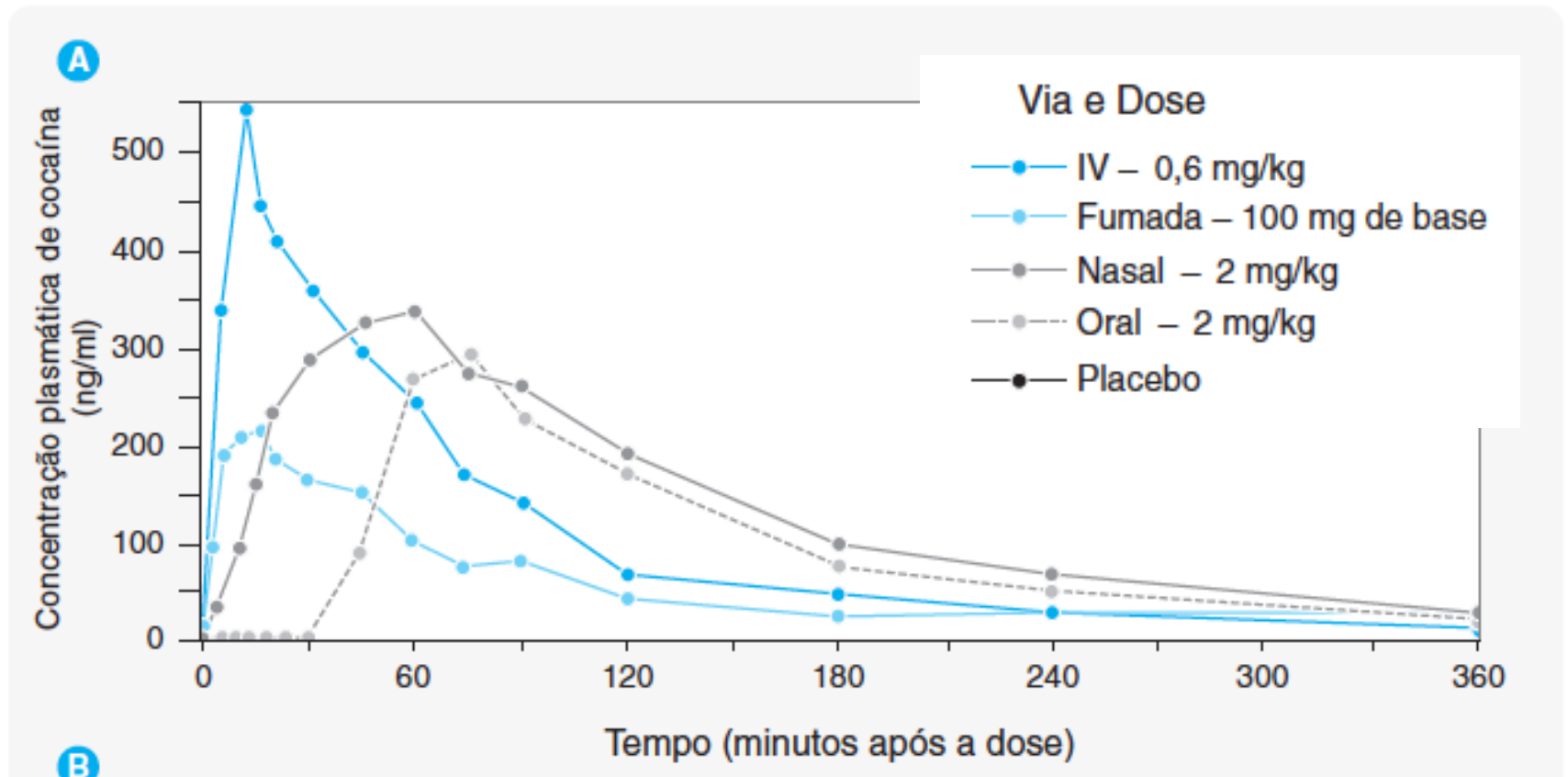


QUADRO 17.1 Principais Drogas de Abuso

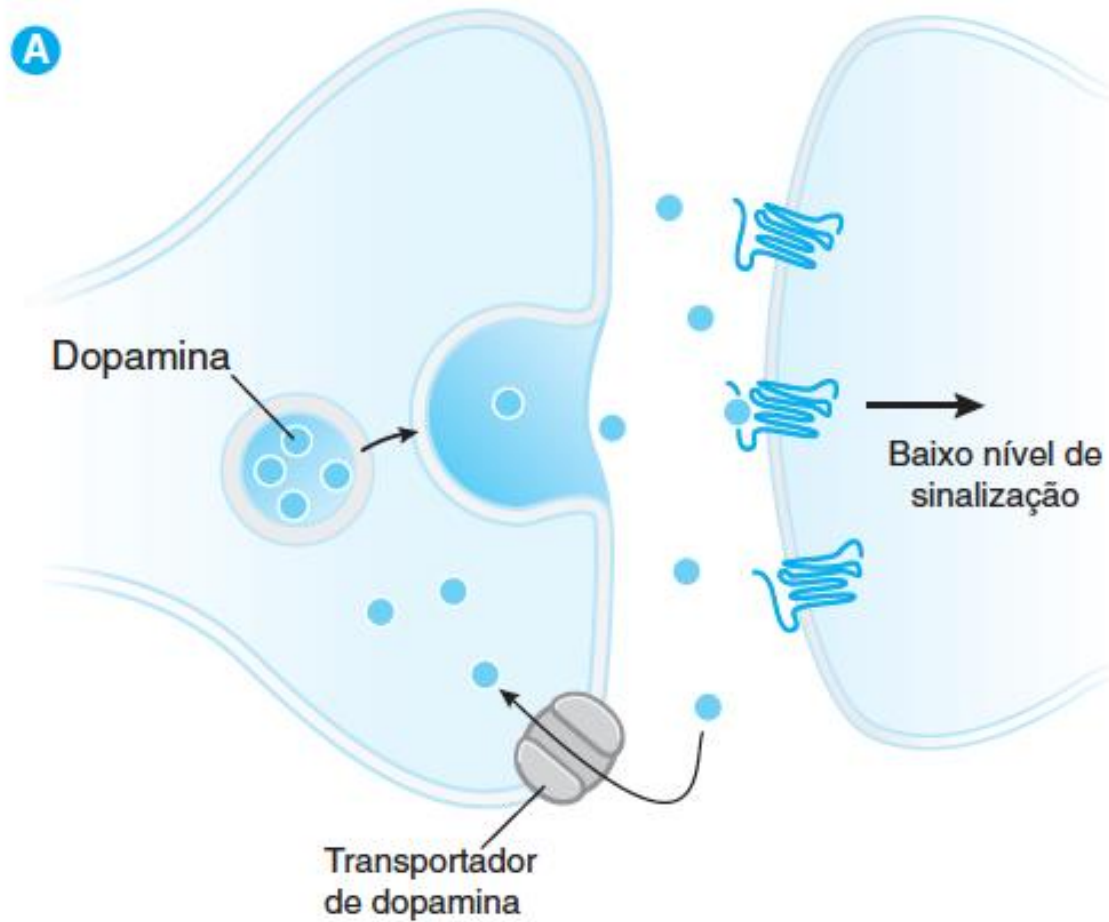
CLASSE DA DROGA	EXEMPLOS	RECEPTOR (AÇÃO)	SINAIS CLÍNICOS	OBSERVAÇÕES
Opióides	Morfina Heroína Codeína Oxicodona	μ -opióide (agonista)	Euforia, seguida por sedação, depressão respiratória	Usados terapeuticamente como analgésicos (com exceção da heroína)
Benzodiazepínicos	Triazolam Lorazepam Diazepam	GABA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

MDMA, metilendioximetanfetamina; MDA, metilendioxianfetamina; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; DMT, dimetiltryptamina; NMDA, N-metil-D-aspartato.

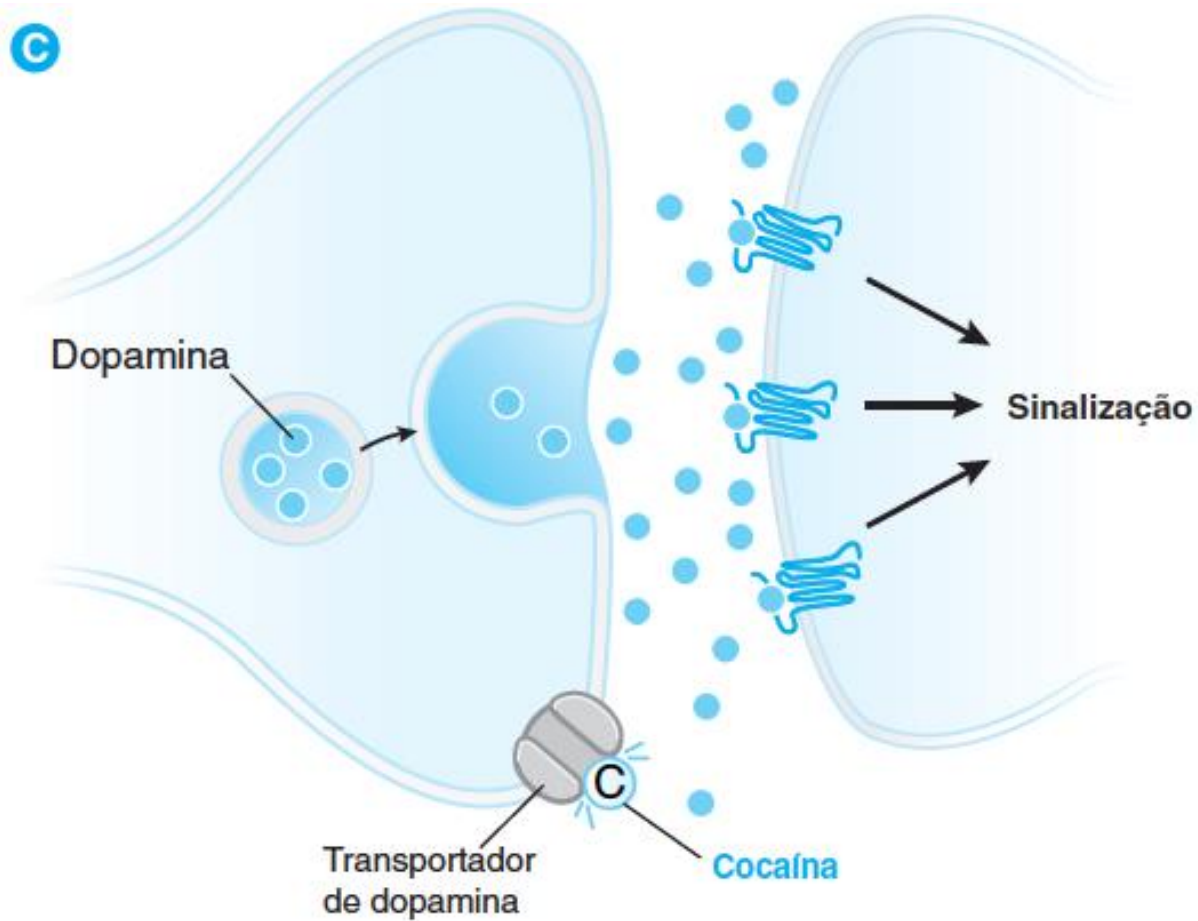
COCAÍNA



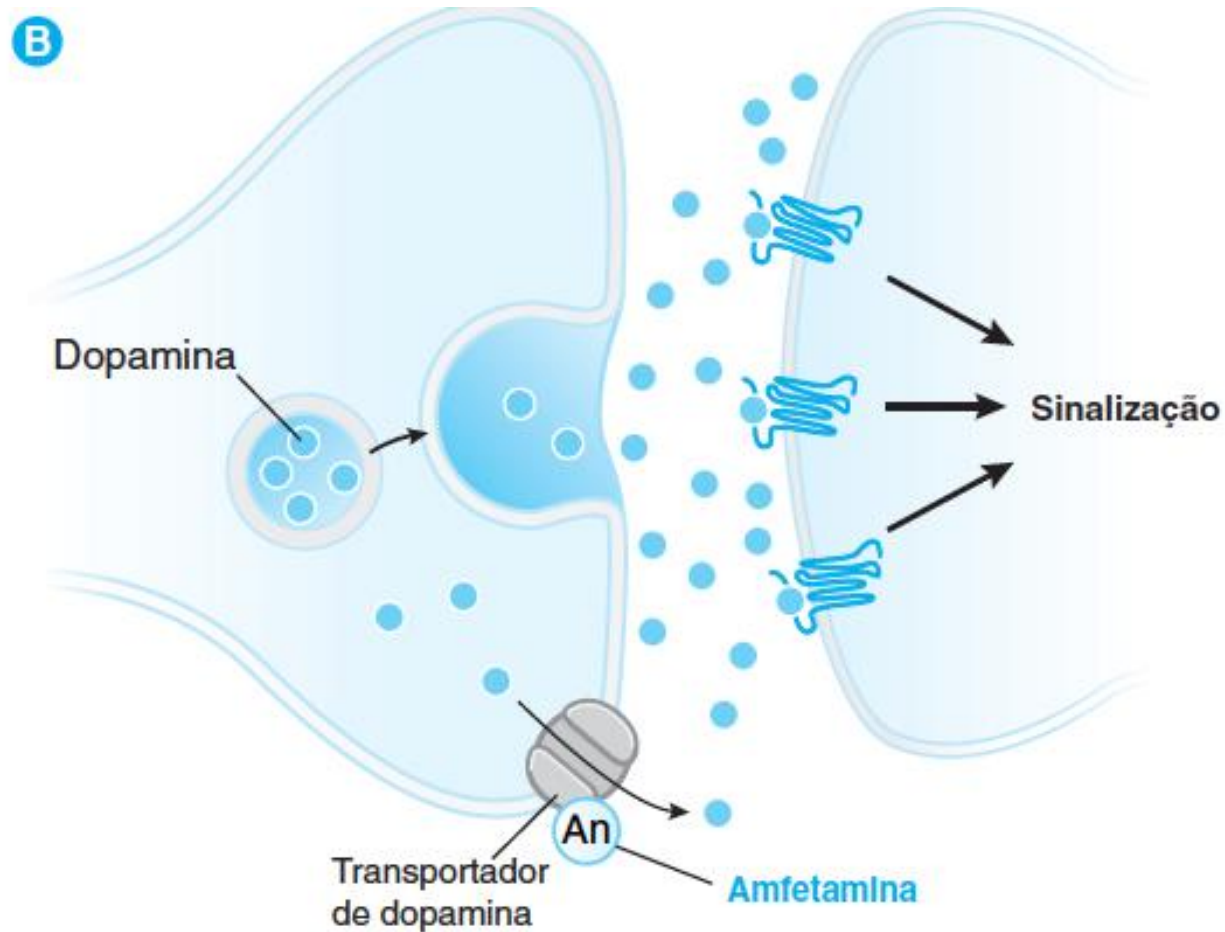
MECANISMO DE AÇÃO DA COCAÍNA



MECANISMO DE AÇÃO DA COCAÍNA



MECANISMO DE AÇÃO DA ANFETAMINA

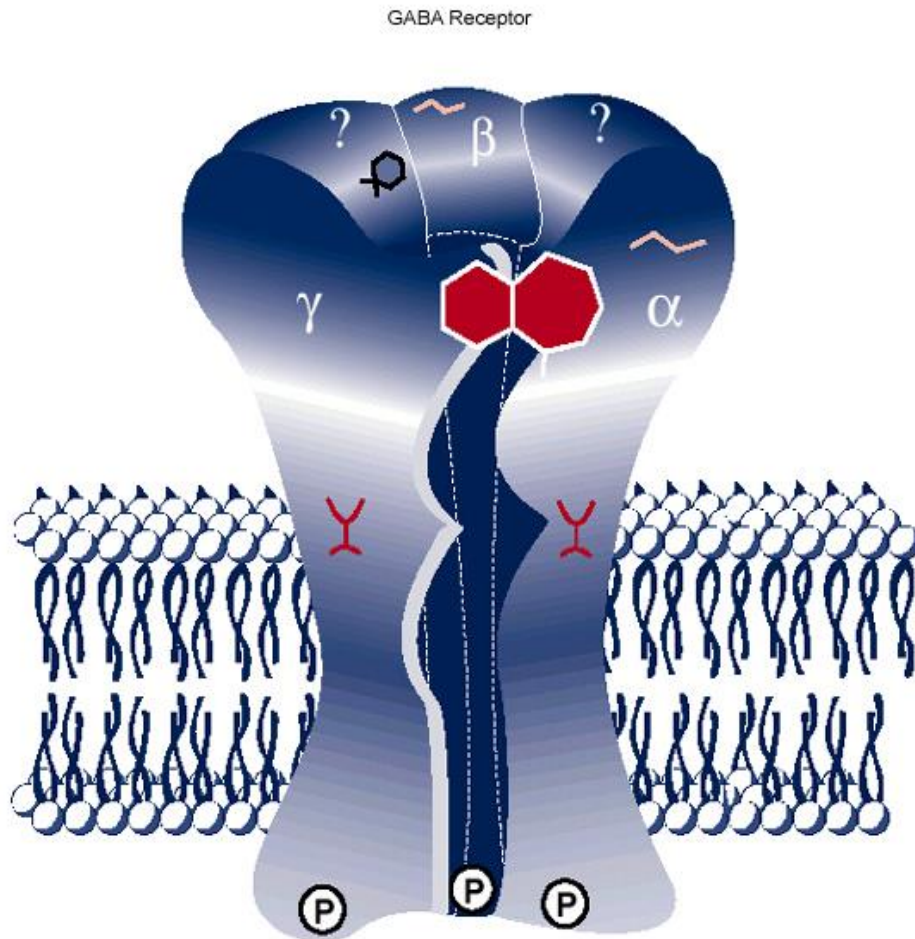


ÁLCOOL



- Preparado a partir da fermentação de açúcares, é a droga que causa dependência mais consumida no mundo.
- Molécula simples que atua em muitos receptores, incluindo para ACh, DA, GLU, 5-HT, NO, Adenosina, CB1 e GABA.
- O receptor GABA-A parece ser o principal mediador dos efeitos comportamentais.

EFEITOS DO ÁLCOOL



- até 50 mg/dl - efeito estimulante
- 50 - 100 mg/dl - distúrbios no equilíbrio, concentração e tempo de resposta.
- 100 - 150 mg/dl - incoordenação motora, fala arrastada, prejuízo cognitivo, distúrbios de memória.
- 150 - 300 mg/dl - amnésia, náusea, perda dos sentidos.
- 400 mg/dl - coma
- 500 mg/dl - morte por parada respiratória

Síndrome de abstinência do álcool

- Sudorese
- Tremores
- Hipertermia
- Irritabilidade
- Hipertensão
- Insônia
- Forte desejo por álcool
- *Delirium tremens*
 - alucinações
 - confusão mental
 - agitação severa
 - convulsões
 - óbito

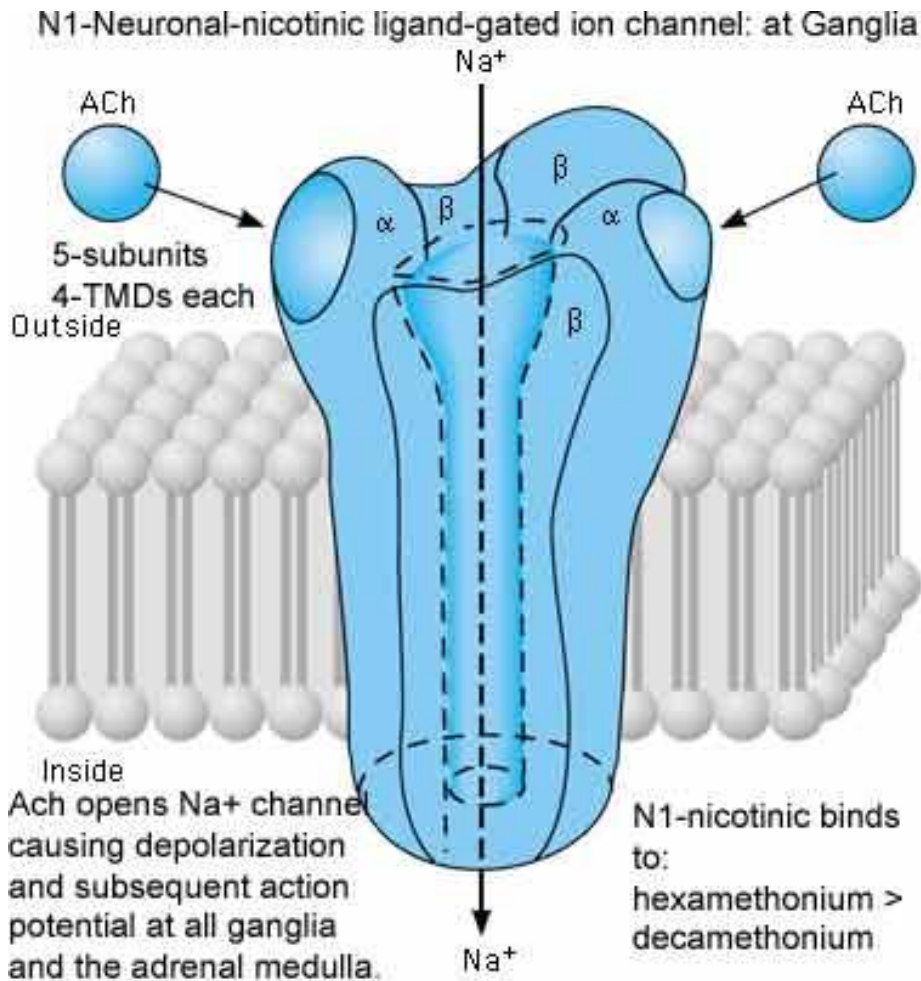


NICOTINA



- É a terceira droga de abuso mais consumida, depois da cafeína e do álcool.
- Atua nos receptores nicotínicos para ACh, produzindo ação muito semelhante à da cocaína e anfetaminas, porém de menor intensidade.
- A forma mais comum de administração é o fumo.

Efeitos



- A nicotina promove a abertura do receptor nicotínico, resultando no influxo de Na⁺ e despolarização do neurônio.
- Devido a rápida absorção, ocorre a liberação de DA no Acc em cada tragada, reforçando o hábito de fumar.
- O consumo resulta na redução do apetite, ampliação da cognição e elevação do humor

Tolerância à nicotina

- Normalmente a primeira experiência com a nicotina é aversiva
- Fumantes tendem a aumentar o número de cigarros consumidos com o tempo.
- O primeiro cigarro da manhã é o que mais causa prazer.



Consumo crônico

- Probabilidade em causar dependência muito alta (dos 80 % de fumantes que tentam parar a cada ano, menos de 5 % conseguem).
- Produtos da combustão causam sérios danos à saúde. A dependência da nicotina é a maior causa de mortes preveníveis no mundo.



Sabe aquele cowboy da propaganda de cigarro?



Morreu de câncer.

A maconha

O termo maconha (marijuana) refere-se à todas as partes da Planta *Cannabis sativa*, além disso refere-se também à resina extraída da qualquer parte da planta.

Cannabis sativa: é uma planta de florescência anual que cresce em qualquer parte do planeta - é cultivada para uso comercial também.

Até hoje já foram identificados 493 compostos diferentes na planta *Cannabis sativa*.

O principal constituinte psicoativo da planta é o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC).

Folhas 1-10% de THC.

O haxixe (resina) - 15% de THC

Geneticamente modificados por entrecruzamento - + de 20% de THC

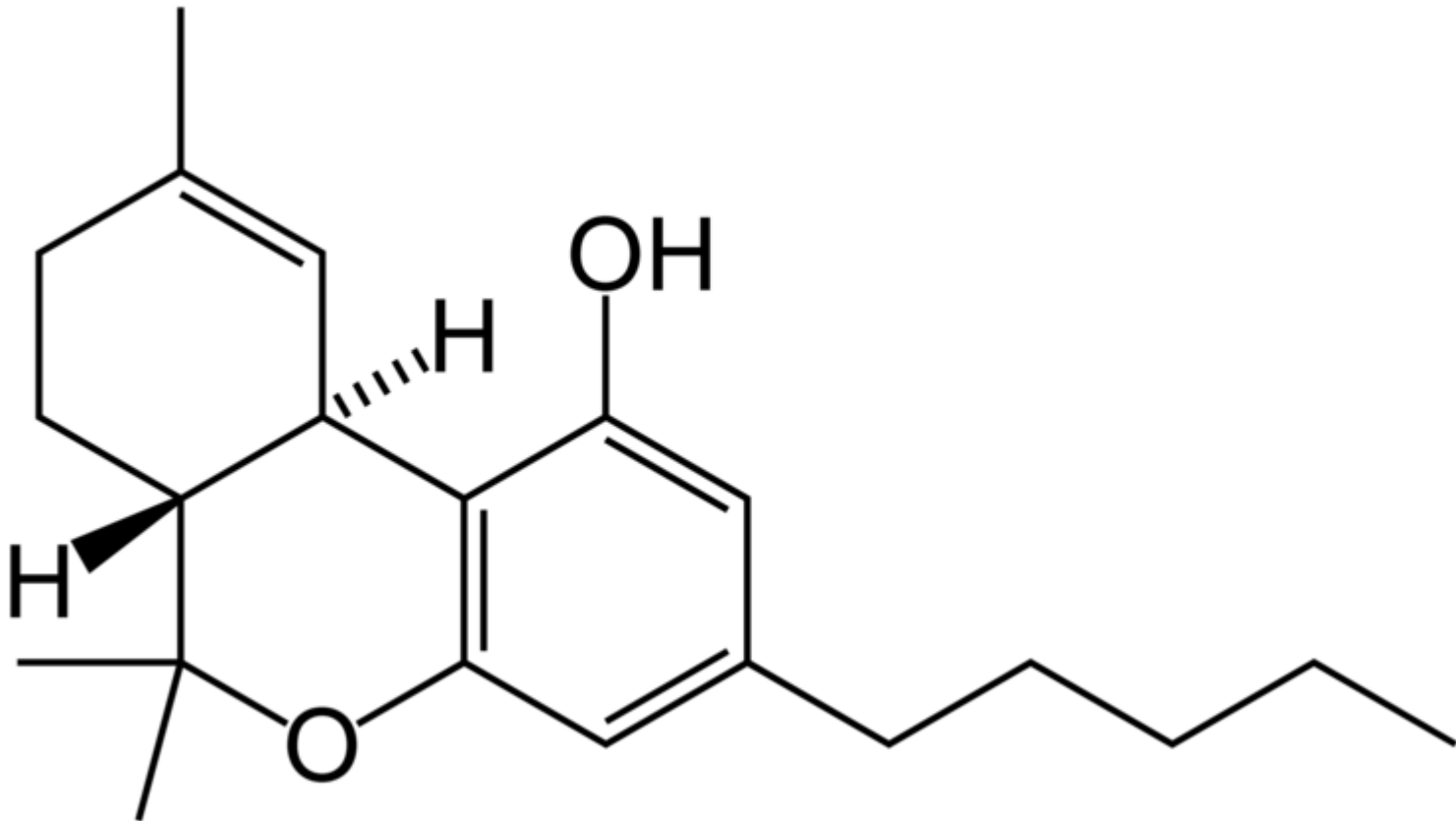
Maconha



A maconha é tipicamente fumada ou ingerida via oral em doses de 5-20 mg. Ela produz uma variedade de efeitos farmacológicos incluindo sedação, euforia, alucinações e distorção temporal. Além disso, o THC possui atividade sobre receptores benzodiazepínicos, opióides e canabinóides, e também exerce efeitos sobre a síntese de prostaglandinas e sobre o DNA e RNA e sobre o metabolismo de proteínas.

Maconha

Vamos começar pelo *6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol*: este é o nome IUPAC do THC. Principal constituinte da maconha.



Metabolismo da maconha

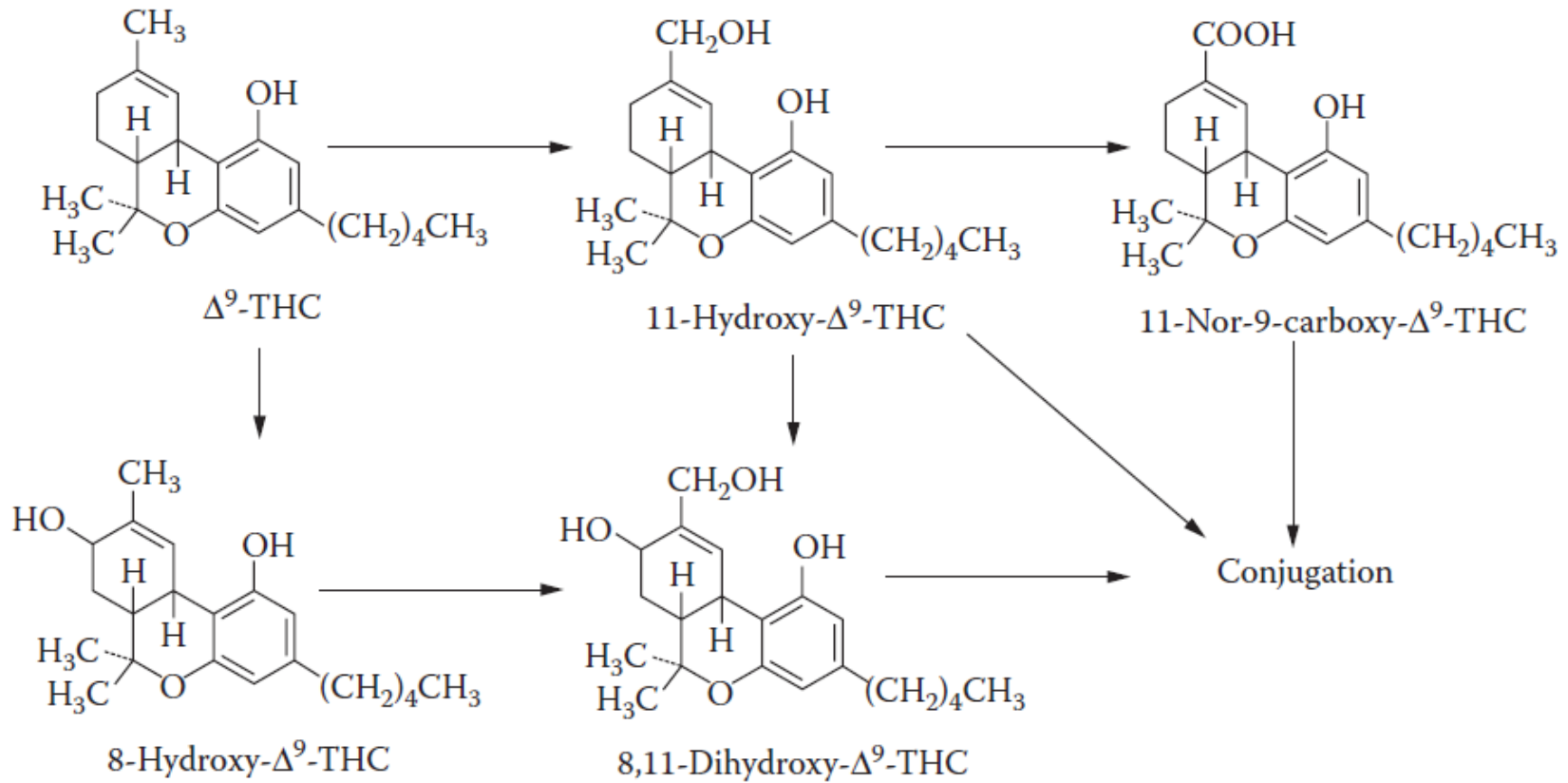
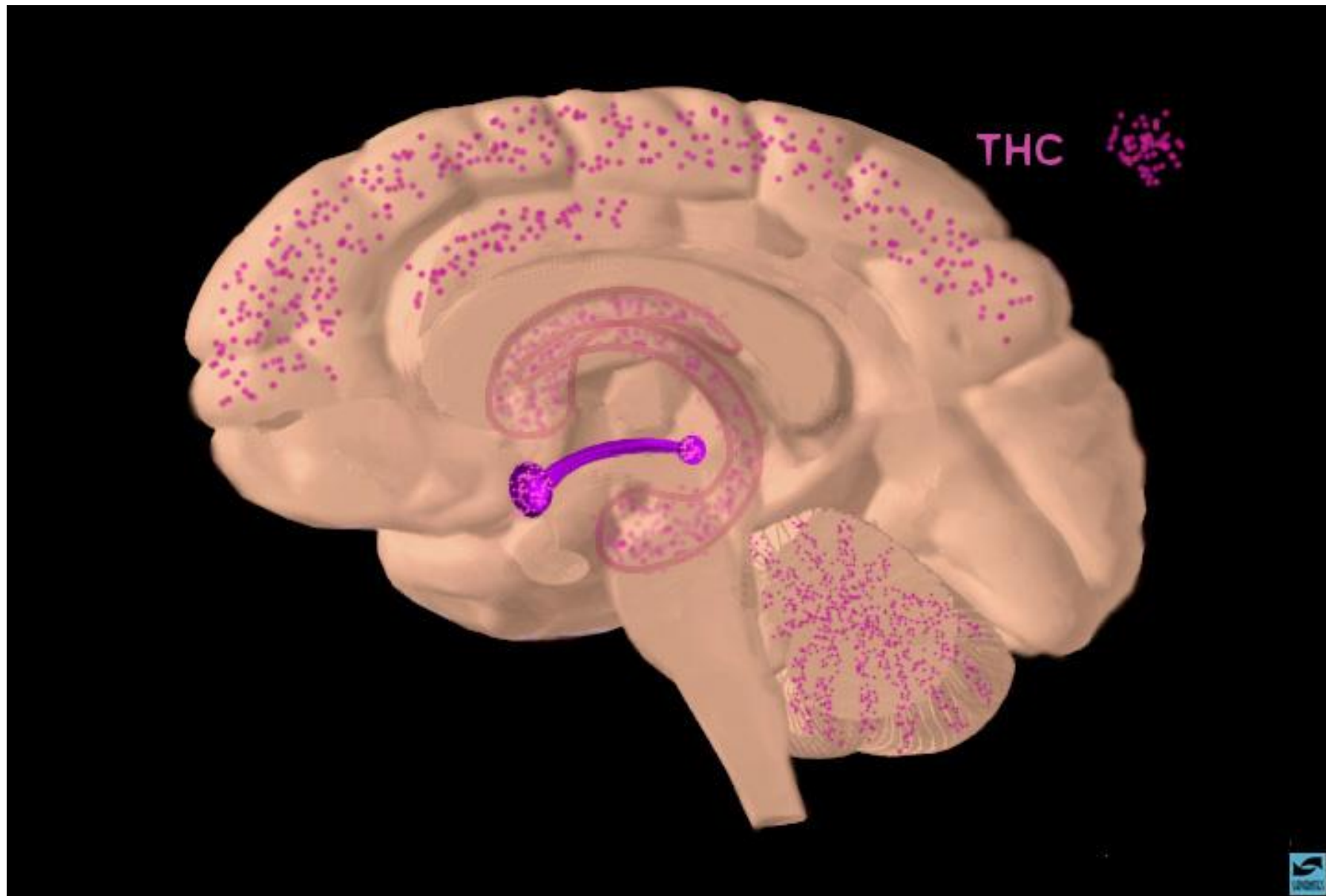


Figure 3.6.7 Metabolic pathway of delta-9-THC.

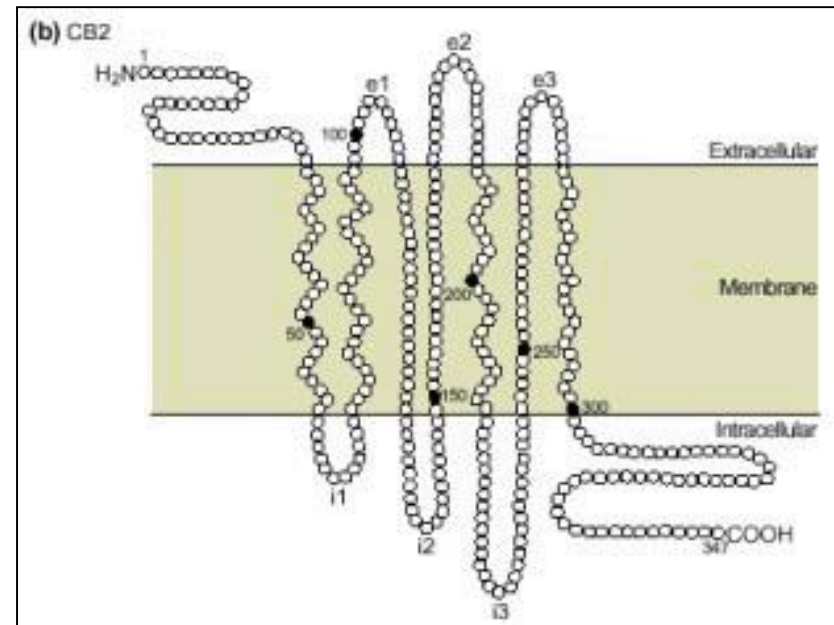
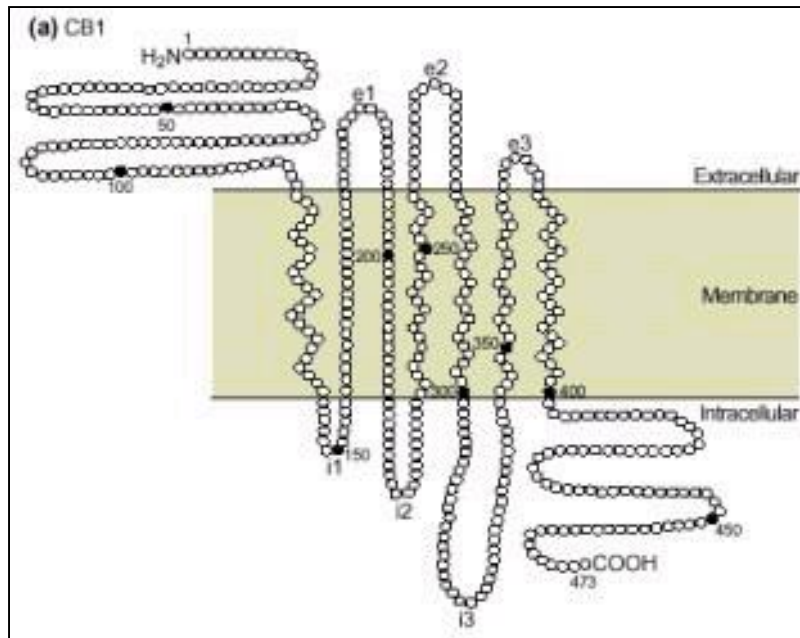
Os locais de ligação da maconha



Os receptores

CB-1

CB-2



Acoplados à proteína Gi
~ 68 % de homologia

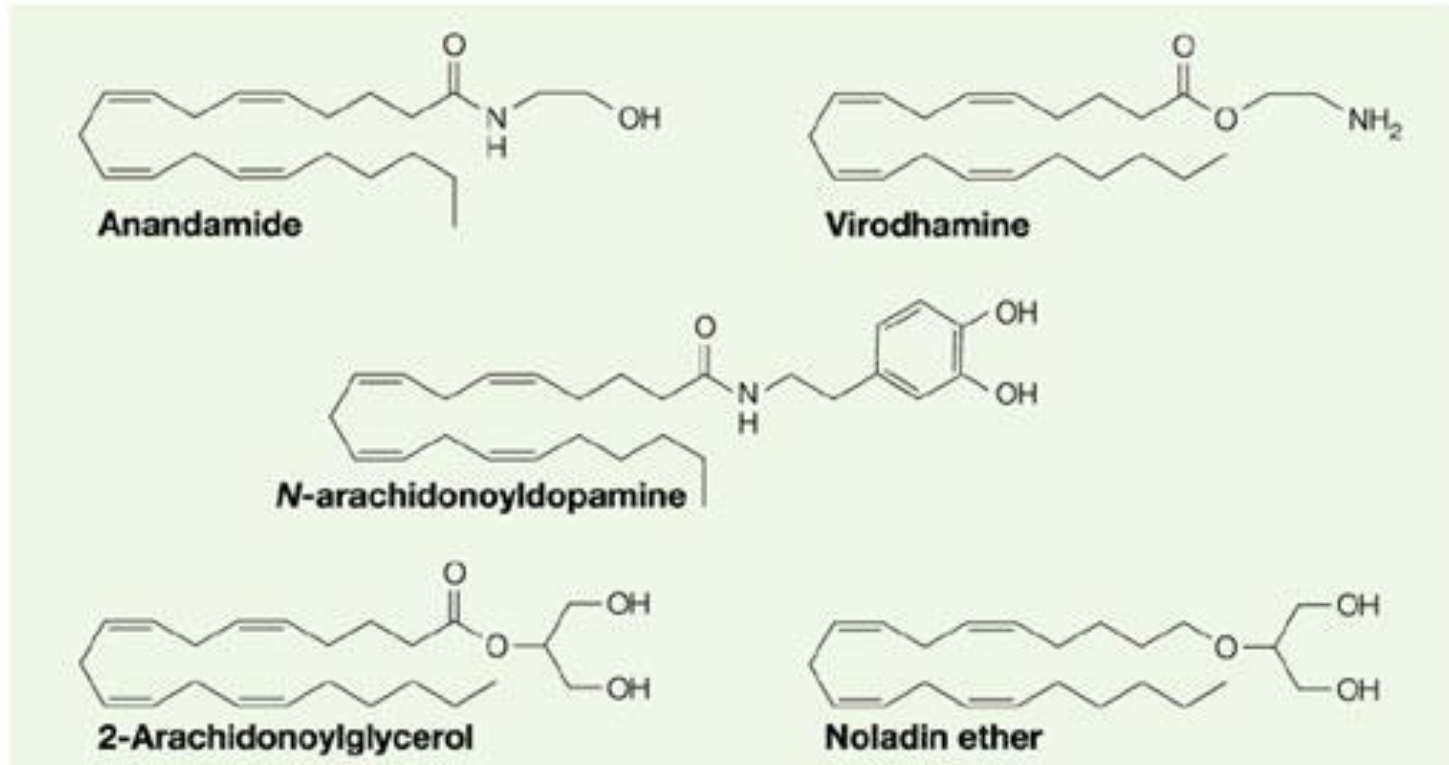
Os receptores

Os receptores canabinóides, ligados a proteína G, estão envolvidos no controle de muitos processos, incluindo a regulação metabólica, a fissura, a dor, a ansiedade, o crescimento ósseo e a função imune.

Os canabinóides exógenos podem exercer seus efeitos via proteínas G(i/o), modulando negativamente os níveis de AMP cíclico e ativando os canais retificadores de K⁺.

Os canabinóides medeiam a queda da pressão arterial e podem suprimir a contratilidade cardíaca na hipertensão – agonista CB1 - rimonabant (AcompliatTM).

Endocannabinóides ou “endoconchas”

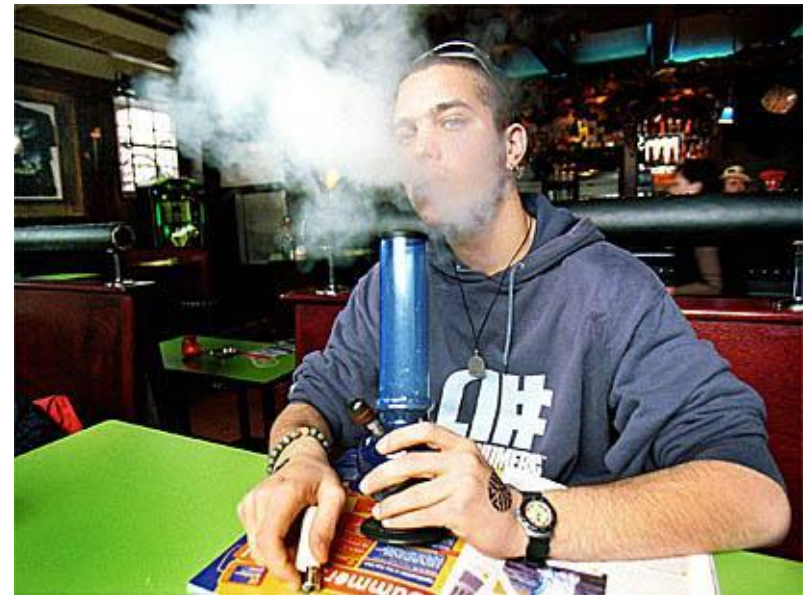


Nature Reviews | **Neuroscience**

Causaram um certo furor na mídia quando identificados em 1992

Efeitos

- Sensação de bem-estar
- Sociabilidade
- Relaxamento
- ***Insights***
- Perda da noção do tempo
- Prejuízo cognitivo e da memória de curto prazo



- Pânico (viagem ruim)
- *Delirium tóxico*
- Psicose

Uso crônico

- Probabilidade em causar dependência.
- Síndrome de abstinência.
- Prejuízos cognitivos podem prejudicar usuários em idade escolar.
- Pode provocar síndrome amotivacional.

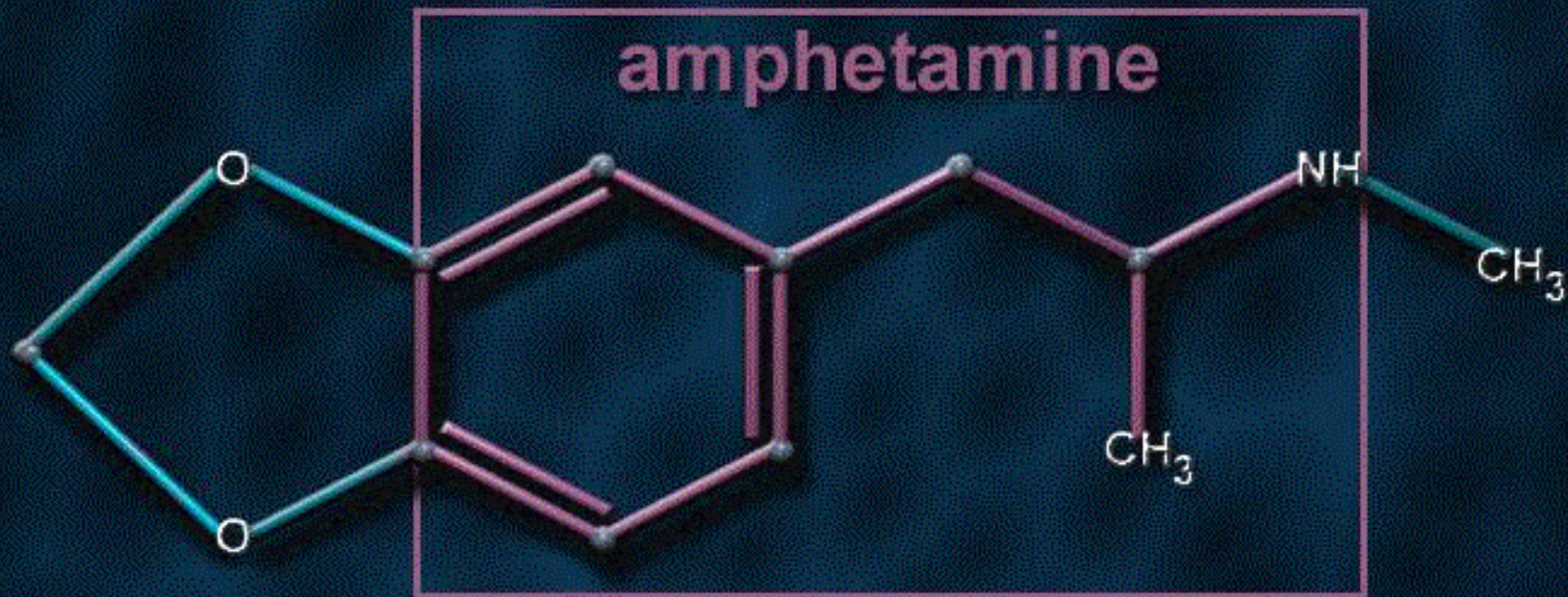
ECSTASY



MDMA – metil-dioxi-meta-anfetamina
Conhecida como BALA

Defining Ecstasy

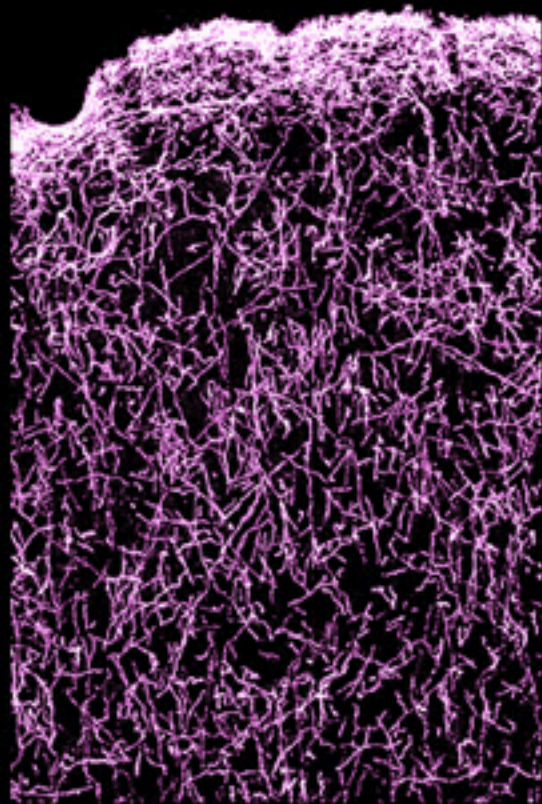
A derivative of amphetamine



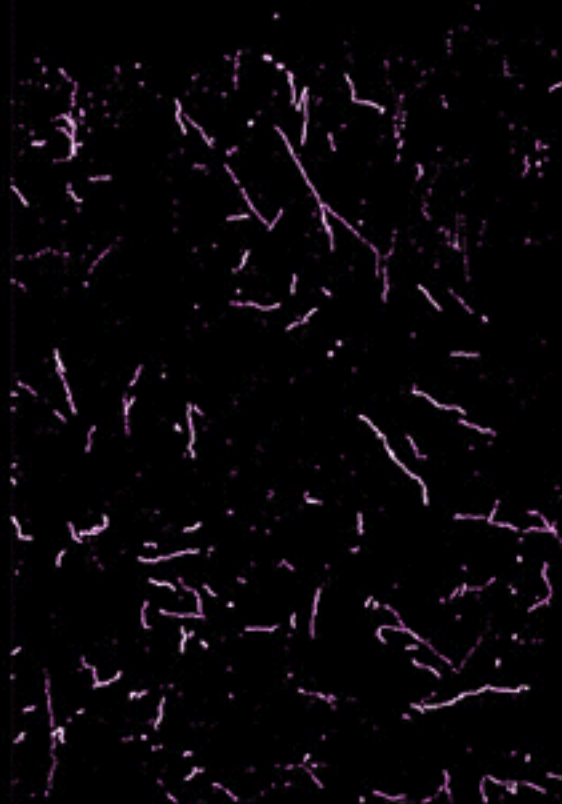
MDMA, XTC, E, essence, Adam

Serotonin Present in Cerebral Cortex Neurons

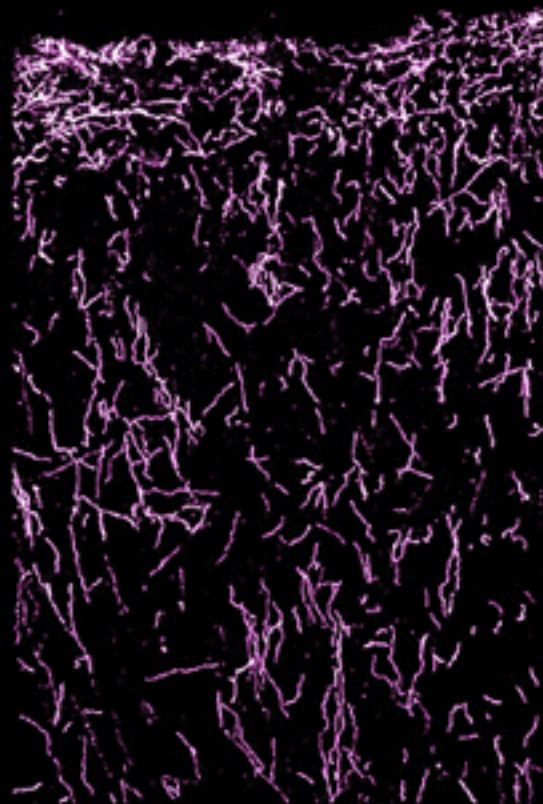
Control



2 weeks after Ecstasy



7 years after Ecstasy



Intoxicação hídrica por ecstasy

- Excesso de serotonina no hipotálamo – hipertermia.
- Excesso de liberação de ADH com aumento do consumo de água.
- Convulsões e êmese.

Que tal ativar as vias de recompensa de outra forma?



Muito obrigado!

Instagram:

@drubirajaraduarte

Perguntas e respostas