

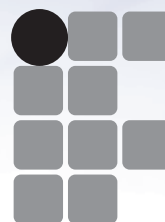


e-Tec^{rede}
Brasil

Farmacologia Aplicada à Dependência

Evelise Fernandes Pietrovski

Bárbara Mayer



INSTITUTO FEDERAL
PARANÁ

Curitiba-PR
2012

Presidência da República Federativa do Brasil

Ministério da Educação

Secretaria de Educação a Distância

© INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA - PARANÁ -
EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

Este Caderno foi elaborado pelo Instituto Federal do Paraná para o Sistema Escola
Técnica Aberta do Brasil - e-Tec Brasil.

Prof. Irineu Mario Colombo
Reitor

Prof.ª Mara Christina Vilas Boas
Chefe de Gabinete

Prof. Ezequiel Westphal
Pró-Reitoria de Ensino - PROENS

Prof. Gilmar José Ferreira dos Santos
Pró-Reitoria de Administração - PROAD

Prof. Silvestre Labiak
**Pró-Reitoria de Extensão, Pesquisa e Inovação -
PROEPI**

Neide Alves
**Pró-Reitoria de Gestão de Pessoas e Assuntos
Estudantis - PROGEPE**

Bruno Pereira Faraco
**Pró-Reitoria de Planejamento e Desenvolvimento
Institucional - PROPLAN**

Prof. José Carlos Ciccarino
Diretor Geral do Câmpus EaD

Prof. Ricardo Herrera
**Diretor de Planejamento e Administração do
Câmpus EaD**

Prof.ª Mércia Freire Rocha Cordeiro Machado
**Diretora de Ensino, Pesquisa e Extensão –
DEPE/EaD**

Prof.ª Cristina Maria Ayroza
**Assessora de Ensino, Pesquisa e Extensão –
DEPE/EaD**

Prof.ª Márcia Denise Gomes Machado Carlini
**Coordenadora de Ensino Médio e Técnico do
Câmpus EaD**

Prof. Rubens Gomes Corrêa
Coordenador do Curso

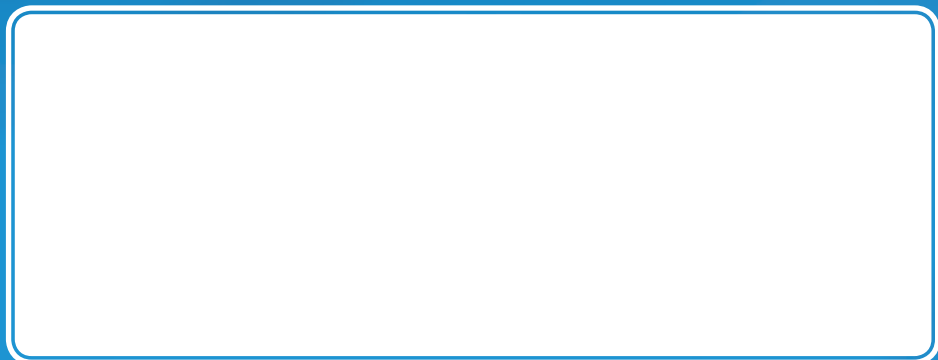
Adriana Valore de Sousa Bello
Cassiano Luiz Gonzaga da Silva
Denise Glovaski Faria Souto
Jéssica Brísola Stori
Assistência Pedagógica

Prof.ª Ester dos Santos Oliveira
Prof.ª Sheila Cristina Mocellin
Prof.ª Walnny Vianna
Prof.ª Telma Lobo Dias
Revisão Editorial

Diogo Araujo
Diagramação

e-Tec/MEC
Projeto Gráfico

Catálogo na fonte pela Biblioteca do Instituto Federal de Educação,
Ciência e Tecnologia - Paraná



Apresentação e-Tec Brasil

Prezado estudante,

Bem-vindo ao e-Tec Brasil!

Você faz parte de uma rede nacional pública de ensino, a Escola Técnica Aberta do Brasil, instituída pelo Decreto nº 6.301, de 12 de dezembro 2007, com o objetivo de democratizar o acesso ao ensino técnico público, na modalidade a distância. O programa é resultado de uma parceria entre o Ministério da Educação, por meio das Secretarias de Educação a Distância (SEED) e de Educação Profissional e Tecnológica (SETEC), as universidades e escolas técnicas estaduais e federais.

A educação a distância no nosso país, de dimensões continentais e grande diversidade regional e cultural, longe de distanciar, aproxima as pessoas ao garantir acesso à educação de qualidade, e promover o fortalecimento da formação de jovens moradores de regiões distantes, geograficamente ou economicamente, dos grandes centros.

O e-Tec Brasil leva os cursos técnicos a locais distantes das instituições de ensino e para a periferia das grandes cidades, incentivando os jovens a concluir o ensino médio. Os cursos são ofertados pelas instituições públicas de ensino e o atendimento ao estudante é realizado em escolas-polo integrantes das redes públicas municipais e estaduais.

O Ministério da Educação, as instituições públicas de ensino técnico, seus servidores técnicos e professores acreditam que uma educação profissional qualificada – integradora do ensino médio e educação técnica, – é capaz de promover o cidadão com capacidades para produzir, mas também com autonomia diante das diferentes dimensões da realidade: cultural, social, familiar, esportiva, política e ética.

Nós acreditamos em você!

Desejamos sucesso na sua formação profissional!

Ministério da Educação
Janeiro de 2010

Nosso contato
etecbrasil@mec.gov.br



Indicação de ícones

Os ícones são elementos gráficos utilizados para ampliar as formas de linguagem e facilitar a organização e a leitura hipertextual.



Atenção: indica pontos de maior relevância no texto.



Saiba mais: oferece novas informações que enriquecem o assunto ou “curiosidades” e notícias recentes relacionadas ao tema estudado.



Glossário: indica a definição de um termo, palavra ou expressão utilizada no texto.



Mídias integradas: sempre que se desejar que os estudantes desenvolvam atividades empregando diferentes mídias: vídeos, filmes, jornais, ambiente AVEA e outras.



Atividades de aprendizagem: apresenta atividades em diferentes níveis de aprendizagem para que o estudante possa realizá-las e conferir o seu domínio do tema estudado.



Sumário

Palavra dos professores-autores	11
Aula 1 - Sistema Nervoso	13
1.1. Funções do Sistema Nervoso.....	13
1.2. Divisões do Sistema Nervoso.....	14
1.3. Sistema Nervoso Central.....	14
1.4. Sistema Nervoso Periférico.....	15
1.5. A Unidade Básica do Sistema Nervoso: O Neurônio.....	16
1.6. Sistema Nervoso Periférico (SNP) X Sistema Nervoso Central (SNC):.....	19
1.7. O Cérebro.....	19
Aula 2 - Sinapses Nervosas	23
2.1. Mecanismo da Neurotransmissão Química.....	24
Aula 03 - Neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos na dependência química: opióides	29
3.1. Introdução aos Neurotransmissores e Neuromoduladores Envolvidos na Dependência Química.....	29
3.2. Opióides.....	31
Aula 04 - Neurotransmissores e Neuromoduladores envolvidos na dependência química: Gaba e Glutamato	37
4.1. Ácido Gama-Aminobutírico (GABA).....	37
4.2. Glutamato.....	38
Aula 05 - Neurotransmissores e Neuromoduladores envolvidos na dependência química: Serotonina	43
5.1. 5-Hidroxitriptamina (5-HT): Serotonina.....	43
Aula 06 - Neurotransmissores e Neuromoduladores envolvidos na dependência química: Dopamina	47
6.1. Dopamina.....	47
Aula 07 - Farmacologia: Noções de Farmacocinética	51
7.1. Absorção.....	52
7.3. Metabolismo ou Biotransformação.....	54
7.4. Eliminação das drogas.....	55

Aula 08 - Farmacologia: Noções de Farmacodinâmica	59
8.1. Agonistas e Antagonistas	60
8.2. Alvos para a ação das drogas	61
Aula 09 - Introdução às drogas de abuso	67
9.1. Conceitos	67
9.2. Mecanismo neurobiológico comum entre as drogas	69
Aula 10 - Drogas de abuso - Etanol	73
10.1. Farmacocinética do Etanol	73
10.2. Fatores genéticos	76
10.3. Tolerância e dependência	76
Aula 11 - Drogas de abuso: benzodiazepínicos	79
11.1. Efeitos farmacológicos	79
11.2. Farmacocinética	80
11.3. Tolerância e dependência	81
11.4. Uso abusivo dos Benzodiazepínicos	82
Aula 12 - Drogas de abuso: Maconha	85
12.1. Mecanismo de Ação da Maconha	86
12.2. Farmacocinética	89
12.3. Tolerância e dependência	90
Aula 13 - Psicoestimulantes - anfetaminas e drogas correlatas	93
13.2. Farmacocinética	96
Aula 14 - Drogas de abuso: Cocaína e Crack	99
14.1. Efeitos farmacológicos	100
14.2. Farmacocinética	102
14.3. Crack	102
Aula 15 - Drogas de abuso: Opióides	107
15.1. Farmacocinética	107
15.2. Mecanismo de Ação	108
15.3. Opiáceos e Dor	109
15.4. Tolerância e Dependência	109
Aula 16 - Drogas de abuso solventes e inalantes	113
16.1. Efeitos no cérebro	115
Aula 17 - Introdução aos Tratamentos Farmacológicos da Adição e Farmacoterapia do Alcoolismo	117
17.1. Tratamento Farmacológico da Adição	117
17.2. Farmacoterapia do Alcoolismo	118
17.2.1. Desintoxicação	118

Aula 18 - Farmacoterapia da dependência de benzodiazepínicos	125
18.1. Tratamento da Dependência dos Benzodiazepínicos	126
18.2. Abuso De Benzodiazepínicos	127
Aula 19 - Farmacoterapia da dependência de Maconha e Cocaína	131
19.1. Farmacoterapia da Dependência de Maconha	131
19.2. Farmacoterapia da Dependência de Cocaína	132
Aula 20 - Farmacoterapia da dependência de Opióides, Solventes e Inalantes	135
20.1. Farmacoterapia da dependência de opióides	135
20.2. Farmacoterapia da dependência de solventes e inalantes	137
Referências	141
Atividades autoinstrutivas	151
Currículo das professoras-autoras	165



Palavra das professoras-autoras

Caro estudante,

Seja bem vindo à disciplina de Farmacologia Aplicada à Dependência.

Iniciaremos a nossa caminhada rumo ao estudo das bases farmacológicas visando o entendimento lógico das principais drogas que ocasionam dependência e as intervenções farmacológicas empregadas no tratamento do uso abusivo dessas drogas.

É importante que o estudante relembre os conteúdos aprendidos anteriormente neste curso para que haja uma melhor compreensão dos conteúdos apresentados neste módulo.

Este material didático é uma ferramenta útil de aprendizado sobre os fenômenos farmacológicos de dependência e tolerância, as principais drogas de abuso, bem como todas as características das intervenções farmacológicas utilizadas no tratamento da dependência

Sua dedicação e participação serão importantes para o seu processo de aprendizagem sobre a farmacoterapêutica aplicada as diferentes drogas de abuso.

Bom estudo!

Professores



Aula 1 - Sistema Nervoso

Nesta aula veremos que as funções orgânicas, bem como a integração do animal no meio ambiente, estão na dependência de um sistema especial denominado sistema nervoso. Este sistema controla e coordena as funções de todos os sistemas do organismo e ainda, recebendo estímulos aplicados à superfície do corpo animal, é capaz de interpretá-los e desencadear, eventualmente, respostas adequadas a estes estímulos. Assim, muitas funções do sistema nervoso dependem da vontade (caminhar, por exemplo, é um ato voluntário) e muitas outras ocorrem sem que delas tenhamos consciência (a secreção da saliva, por exemplo, ocorre independentemente da nossa vontade).



Figura 1.1: Sistema Nervoso Central

Fonte: <http://www.culturamix.com/cultura/ciencia/neurologia>

1.1. Funções do Sistema Nervoso

Atentem para as três funções fundamentais do SN:

- 1ª. Detectar estímulos do meio (externo e interno)
- 2ª. Organizar respostas reflexas e movimentos voluntários
- 3ª. Realizar funções cognitivas superiores (aprendizado, memória e pensamento)

1.2. Divisões do Sistema Nervoso

O sistema nervoso é anatomicamente subdividido em **sistema nervoso central** e **sistema nervoso periférico**, sendo este funcionalmente dividido em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo ou visceral.

1.3. Sistema Nervoso Central

O sistema nervoso central é dividido em duas partes principais: o **encéfalo** (o qual contém o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico) e a **medula espinhal**. Vejam só que dados interessantes: no adulto humano comum, o cérebro pesa 1.3 a 1.4 kg. O cérebro contém aproximadamente 100 bilhões de células nervosa (neurônios) e trilhões de células de apoio, chamadas glia.

Saiba Mais

O tecido nervoso apresenta outras células auxiliares que dão suporte ao funcionamento do sistema nervoso: são as células da glia ou glias. Elas diferem em forma e função, cada uma desempenha um papel diferente na estrutura e no funcionamento do tecido nervoso. Os astrócitos dão suporte mecânico e fornecem alimento à complexa e delicada rede de circuitos nervosos. Os oligodendrócitos desempenham função equivalente à das células de Schwann, formando bainhas protetoras sobre os neurônios que ficam no encéfalo e na medula espinhal. As micróglias são um tipo especializado de macrófago cuja função é fagocitar detritos e restos celulares presentes no tecido nervoso

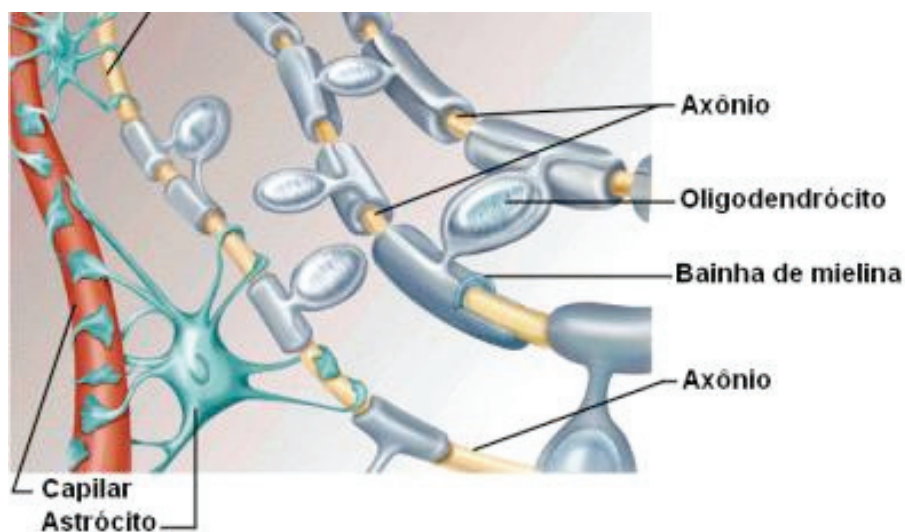


Figura 1.2: Tecido nervoso

Fonte: <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Histologia/epitelio28.php>

Observem na imagem a seguir o esquema que mostra o sistema nervoso central (SNC) mostrando sua composição: o encéfalo e a medula. O encéfalo fica encapsulado dentro do crânio, enquanto a medula espinhal está localizada no centro da medula óssea. O sistema nervoso periférico (SNP) consiste dos nervos que emergem do cérebro (chamados nervos cranianos) e da medula espinhal (chamados nervos espinhais), os gânglios e as terminações nervosas.



- 1: Encéfalo
- 2: Medula Espinhal

Figura 1.3: Sistema Nervoso Central

Fonte: <http://www.buzzle.com/articles/central-nervous-system-function.html>

A porção periférica está constituída pelas vias que conduzem os estímulos ao SNC ou que levam até os órgãos efetadores as ordens emanadas da porção central.

1.4. Sistema Nervoso Periférico

O sistema nervoso periférico é dividido em três partes principais: o sistema nervoso somático; sistema nervoso autônomo e uma terceira parte chamada de sistema nervoso entérico.

1.4.1. Sistema Nervoso Somático

O sistema nervoso somático consiste em fibras nervosas periféricas que enviam informações sensoriais ao sistema nervoso central e fibras nervosas motoras (neurônio motor somático) que projetam para o músculo do esqueleto.

1.4.2. Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo é dividido em duas partes: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso autônomo controla os músculos lisos das vísceras (órgãos internos) e das glândulas.

1.4.3. Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso entérico apresenta neurônios que se estendem por todo o trato gastrointestinal (TGI).

1.5. A Unidade Básica do Sistema Nervoso: O Neurônio

É preciso deixar claro que o principal constituinte do sistema nervoso é o neurônio, um tipo altamente especializado de célula, capaz de conduzir mensagens na forma de impulsos elétricos (impulsos nervosos).

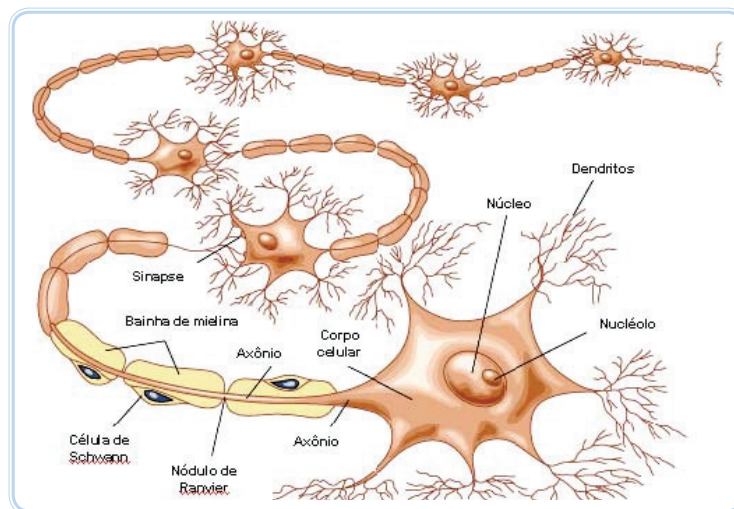


Figura 1.4: Neurônios

Fonte: <http://www.algarvedoctorpool.com/>

Há grande variedade de neurônios que diferem quanto ao tamanho, à forma e também quanto à função, mas todos apresentam um corpo celular e expansões filamentosas chamadas fibras nervosas. Metade do volume do encéfalo humano é constituída por neurônios, a outra metade é formada por células gliais (ou células da glia), cuja função é sustentar e proteger os neurônios, em alguns casos nutrindo-os e auxiliando seu funcionamento.



Figura 1.5: Neurônios

Fonte: <http://www.algarvedoctorpool.com/>

Acompanhem na imagem ao lado os componentes existentes nos neurônios:

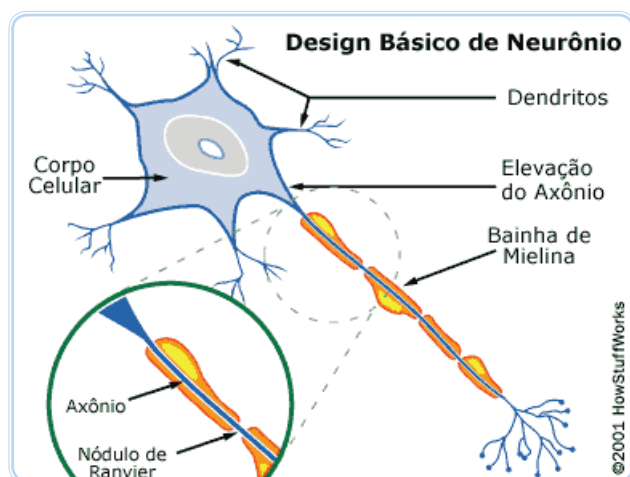


Figura 1.6: Componentes do Neurônio

Fonte da imagem: <http://www.poderdasmaos.com>

- O **corpo celular** é a parte mais volumosa do neurônio e nele se localizam o núcleo e a maioria das estruturas citoplasmáticas. Do corpo celular partem as fibras nervosas que podem ser de dois tipos: dendritos e axônios.
- Os **dendritos** (do grego dendron, árvore), geralmente curtos e ramificados, têm a função de receber a informação de outras células, em geral de outros neurônios e passá-las ao corpo celular.
- O **axônio**, na maioria dos neurônios, é mais longo que os dendritos, sendo ramificado apenas na extremidade; sua função é transmitir para outras células as informações provenientes do corpo celular.

Os corpos celulares dos neurônios localizam-se no encéfalo, na medula espinhal e em pequenas estruturas globulares espalhadas pelo corpo, conhecidas como gânglios nervosos. Um gânglio é uma região dilatada da via nervosa, sendo o único local do sistema nervoso periférico em que há corpos celulares.

Os dendritos e os axônios formam feixes de fibras nervosas que no interior da medula espinhal são chamados de tratos nervosos. Fora do encéfalo e da medula espinhal, os feixes de fibras nervosas constituem os **nervos**, que atingem todas as partes do corpo, sendo responsáveis pela comunicação entre elas e o sistema nervoso central. Além de fibras nervosas (dendritos e/ou axônios), um nervo contém células gliais, vasos sanguíneos e envoltórios de tecido conjuntivo. Certos nervos podem apresentar gânglios nervosos, que parecem como regiões dilatadas onde se concentram corpos celulares de neurônios.

Os axônios de muitos neurônios estão cobertos por uma substância gordurosa conhecida como mielina. A mielina tem várias funções. Uma das mais importantes é aumentar o ritmo dos impulsos nervosos que viajam ao longo do axônio. O ritmo de condução de um impulso nervoso ao longo de um pesado axônio com mielina viaja cerca de 120 metros/segundos.

A-Z

As células da glia, também denominadas de neuróglia, desempenham as funções de sustentar, nutrir e proteger os neurônios.

Em contraste, um impulso de nervoso sem mielina pode viajar aproximadamente 2 metros/segundo ao longo de um axônio. A espessura da mielina que cobre um axônio é ligada à função daquele axônio. Por exemplo, axônios que viajam uma longa distância, tais como aqueles que partem da espinha dorsal ao pé, geralmente contêm uma grossa cobertura de mielina para facilitar transmissão mais rápida do impulso de nervoso.

Saiba Mais

Uma pergunta bastante curiosa nos leva a pensar: O que faz os neurônios serem diferentes de outras células? Vamos ler para descobrir a resposta?

[...] Assim com as outras células, os neurônios se alimentam, respiram, têm os mesmos genes, os mesmos mecanismos bioquímicos e as mesmas organelas. Então, o que faz o neurônio diferente?

Neurônios diferem de outras células em um aspecto importante: eles processam informação. Eles devem desencadear informações sobre o estado interno do organismo e seu ambiente externo, avaliar esta informação e coordenar atividades apropriadas à situação e às necessidades correntes das pessoas.

A informação é processada através de um evento conhecido como impulso nervoso. O impulso nervoso é a transmissão de um sinal codificado de um dado estímulo ao longo da membrana do neurônio, a partir do ponto em que ele foi estimulado.

Dois tipos de fenômenos estão envolvidos no processamento do impulso nervoso: elétrico e químico.

Eventos elétricos propagam um sinal dentro do neurônio, e processos químicos transmitem o sinal de um neurônio a outro ou a uma célula muscular. Processos químicos sobre interações entre neurônios ocorrem no final do axônio, chamado sinapse. Tocando intimamente com o dendrito de outra célula (mas sem continuidade material entre ambas as células), o axônio libera substâncias químicas chamadas neurotransmissores, os quais se unem a receptores químicos na membrana do neurônio seguinte.

Fonte: <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-sistema-nervoso/neuronios-3.php>

1.6. Sistema Nervoso Periférico (SNP) X Sistema Nervoso Central (SNC):

- No SNC, as coleções de neurônios são chamadas de núcleos e no SNP, as coleções de neurônios são chamadas gânglios.
- No SNC as coleções de axônios são chamadas tratos e no SNP são chamados nervos.
- No sistema nervoso periférico os neurônios podem ser divididos de três modos:
 1. Sensorial aferente – via que traz as informações sensoriais para o SNC, ou Motor eferente – leva a informação do SNC para os órgãos efetadores (para controle dos músculos)
 2. Nervo Craniano – conecta o cérebro com os periféricos, ou Nervo Espinhal – conecta a espinha dorsal com os periféricos.
 3. Somático – conecta a pele ou os músculos com o SNC, ou Visceral – conecta os órgãos internos com o SNC.

1.7. O Cérebro

O cérebro é formado por diferentes áreas, com funções diferentes. Exemplo: funções como a percepção, as funções motoras superiores, a cognição, a memória e a emoção.

Analise com atenção a imagem a seguir e responda:

O que sugere essa imagem?

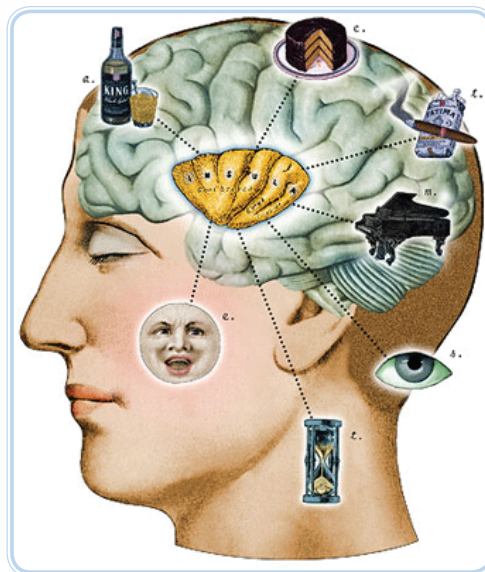


Figura 1.7: Cérebro

Fonte: http://www.dennishollingsworth.us/archives/2007_02.html

Você sabia que as drogas de abuso ativam neurônios das áreas cerebrais tegmental ventral (VTA), córtex cerebral e do núcleo accumbens (áreas envolvidas no sistema de recompensa, na qual o sistema límbico, que está envolvido no controle das emoções, apresenta envolvimento) e é por isso que as drogas produzem sensações de prazer ao usuário?

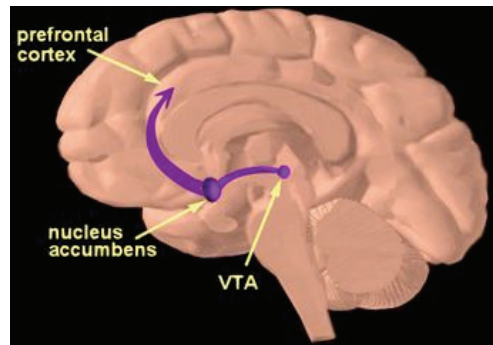


Figura 1.8: Sistema límbico

Fonte: http://drogasdeabuso.no.sapo.pt/cocaina_comum_accao_cerebro.html

Devido a essa sensação, o indivíduo quer continuar experimentando o prazer que ele ou ela sentiu após a utilização da droga. O sistema límbico está envolvido no sistema de recompensa.

Uma das razões pelas quais o abuso de drogas exerce tão poderoso controle sobre nosso comportamento é que elas atuam diretamente em uma das estruturas primitivas mais revolucionárias do tronco cerebral, as estruturas límbicas, que podem anular o córtex no controle de nosso comportamento. Na verdade, elas eliminam a parte mais humana de nosso cérebro que é o controle de nosso comportamento.

Resumo

Nesta aula estudamos a visão geral do sistema nervoso. As três funções do sistema nervoso são: 1) detectar estímulos do meio; 2) organizar respostas reflexas e movimentos voluntários e 3) realizar funções cognitivas superiores (aprendizado, memória e pensamento). As duas principais divisões do sistema nervoso são o sistema nervoso central (SNC), constituído pelo encéfalo e pela medula e o sistema nervoso periférico (SNP), o qual inclui os demais tecidos nervosos. O SNP também é subdividido em sistema nervoso somático (SNS), sistema nervoso autônomo (SNA) e sistema nervoso entérico (SNE). O SNS transmite as informações sensoriais ao SNC e para os músculos esqueléticos. O SNA apresenta 2 divisões: simpática e parassimpática, os quais transmitem os impulsos para os órgãos e glândulas. O SNE se estende por todo o trato gastrointestinal (TGI). A unidade básica celular do sistema ner-

voso são os neurônios, constituídos de dendritos, corpo celular e axônios. Os neurônios conduzem os impulsos nervosos. As drogas de abuso ativam regiões específicas do sistema nervoso (como o sistema límbico), conferindo sensação de prazer ao usuário.

Atividades de Aprendizagem

Com base na imagem a seguir produza um texto explicativo sobre o Sistema nervoso periférico de forma a mostrar entendimento sobre o conteúdo trabalhado nesta aula.

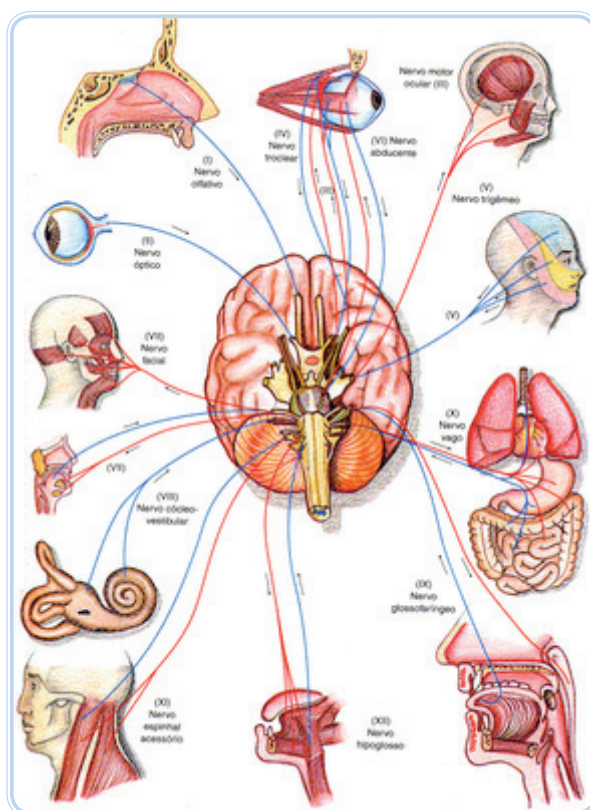


Figura 1.9: Sistema Nervoso Periférico

Fonte: <http://www.afh.bio.br/nervoso/img/nervos%20cranianos.gif>



Aula 2 - Sinapses Nervosas

Nesta aula iremos abordar a questão de como se dá a neurotransmissão, isto é, aprendendo que por meio de trocas eletroquímicas entre neurônios é que o cérebro analisa e transmite toda a informação necessária para a perfeita funcionalidade de nosso organismo.

Primeiramente precisamos saber que nosso sistema nervoso é formado por uma complexa rede de neurônios interligados. É a estrutura altamente elaborada dessa rede nervosa que garante a comunicação eficiente entre todas as partes do corpo e o sistema nervoso central.

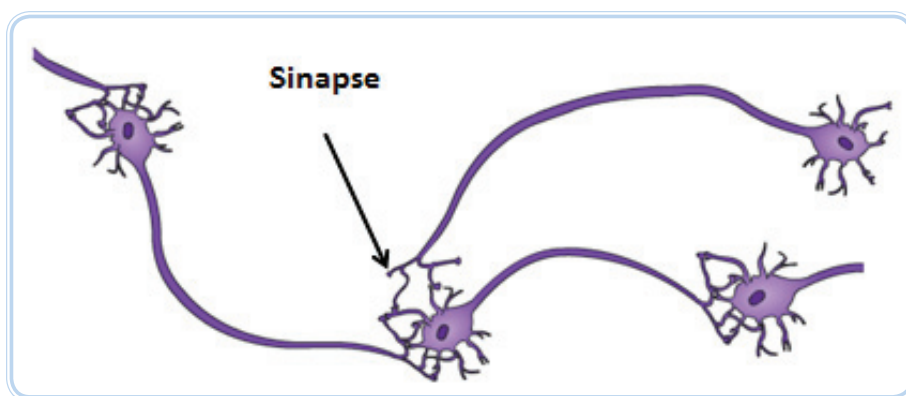


Figura 2.1: Neurotransmissão

Fonte: Adaptado de: <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>



Você poderá ver essas imagens em movimento no site: <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>

A transferência de uma mensagem do axônio de uma célula nervosa para os dendritos de outra é conhecida como **neurotransmissão**. Embora os axônios e dendritos fiquem extremamente perto um do outro, a transmissão de uma mensagem de um axônio para um dendrito não ocorre por contato direto, ao invés, a comunicação entre células nervosas, no espaço entre o axônio e o dendrito. Esse espaço é conhecido como a sinapse. O tipo mais comum de sinapse é a química, na qual no axônio são liberadas moléculas chamadas neurotransmissoras (NT).

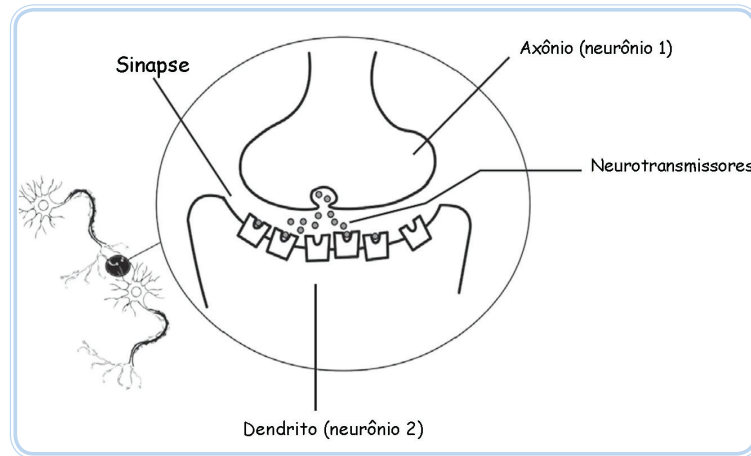


Figura 2.2: Sinapse

Fonte: Adaptado de <http://science.education.nih.gov/supplements/nih2/Addiction/guide/pdfs/Entire.pdf>



Entenderam o processo? Que tal ler mais no link a seguir: <http://www.unirio.br/farmacologia/aulas%20fisiologia/2.%20sistema%20nervoso/INTRODU%C3%87%C3%83O/APOSTILA%20sinapse%20-%20UNESP.pdf>



Assistam ao vídeo a seguir e observem especialmente a transmissão de sinais por meio da despolarização da membrana. http://www.youtube.com/watch?v=KdFSdOrBRiM&feature=player_embedded



Exocitose: processo de secreção de moléculas pelas células.

Observando e analisando a imagem vemos que os neurotransmissores são difundidos pela **sinapse** e ligam as moléculas especiais, chamadas receptoras, que ficam situadas dentro das membranas das células dos dendritos da célula nervosa adjacente. Em troca, isso estimula ou inibe uma resposta elétrica no recebimento dos neurônios dos dendritos. Assim, os neurotransmissores agem como mensageiros químicos, levando a informação de um neurônio para outro.

2.1. Mecanismo da Neurotransmissão Química

2.1.1. Liberação dos neurotransmissores

Vamos acompanhar passo a passo as indicações da figura a seguir procurando entender como se dá o processo: com a chegada do potencial de ação (PA) no terminal (1), os canais de Ca^{++} voltagem dependentes abrem-se e ocorre a difusão de Ca^{++} para o interior do terminal (2). O aumento de Ca^{++} intracelular estimula a **exocitose** dos neurotransmissores (NT) para a fenda sináptica (3,4). Os NT ligam-se aos receptores da membrana pós-sináptica (5) e causam mudanças de permeabilidade iônica. O fluxo resultante de íons muda o potencial de membrana pós-sináptico transitoriamente, causando uma resposta pós-sináptica. Os NT por outro lado, são inativados por enzimas específicas (6).

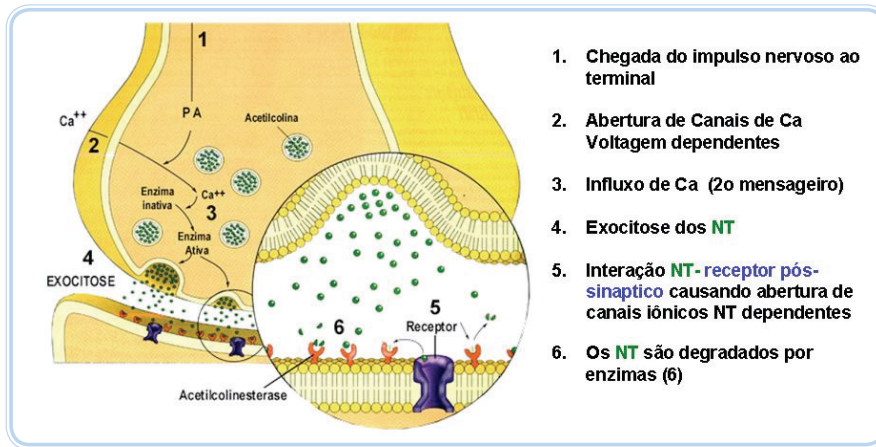


Figura 2.3: Mecanismo da Neurotransmissão Química

Fonte: Adaptado de <http://www.unirio.br/farmacologia/aulas%20fisiologia/2.%20sistema%20nervoso/INTRODU%C3%87%C3%83O/APOSTILA%20sinapse%20-%20UNESP.pdf>

Atente a isso: O potencial de ação é um fenômeno das células excitáveis, como as nervosas e as musculares e consiste numa rápida despolarização, seguida por uma repolarização do potencial de membrana (diferença entre as cargas elétricas através da membrana). Os potenciais de ação são os mecanismos básicos para a transmissão da informação (impulsos nervosos) no sistema nervoso (COSTANZO, 2004).



2.1.2. Os neurotransmissores causam alterações no potencial de membrana

Procure entender como isso acontece: os NT liberados para a fenda difundem-se até a membrana pós-sináptica e ligam-se, reversivelmente, às **moléculas receptoras**. Essas moléculas são de natureza protéica e se ligam especificamente ao seu mediador químico promovendo eventos elétricos. Conforme o tipo de NT, a interação causa uma mudança na condutância iônica da membrana pós-sináptica e um fluxo resultante de íons que pode levar a uma **despolarização** ou **hiperpolarização**. Essas respostas elétricas da membrana pós-sináptica são chamadas de **potenciais pós-sinápticos** e propagam-se passivamente a distâncias bem curtas.

Você sabia que em cada vesícula sináptica há centenas de moléculas de NT?

Pois bem, quando o impulso de um único potencial de ação chegar ao terminal, certo número de vesículas é esvaziado. Se a frequência do potencial de ação aumentar, proporcionalmente, mais vesículas são liberadas, pois o aumento da atividade nervosa no terminal manterá os canais de Ca^{2+} abertos por mais tempo. Por outro lado, se a frequência do potencial de ação se mantiver alta por muito tempo, poderá ocorrer falta de vesículas e a neurotransmissão poderá falhar até que o estoque de NT seja repostado.

A-Z

Neuromoduladores são substâncias que atuam na célula pré-sináptica alterando a quantidade liberada de neurotransmissor em resposta à estimulação. De modo alternativo, um neuromodulador pode ser cosecretado com um neurotransmissor e alterar a resposta da célula pós-sináptica ao neurotransmissor (COSTANZO, 2004).

Os NT (ou os **neuromoduladores**) excitados (liberados do neurônio pré-sináptico) não podem permanecer ligados aos receptores permanentemente. O sistema de recepção precisa voltar rapidamente ao seu estado de repouso, prontificando-se para receber novas mensagens.

Importante você saber que existem três maneiras de inativar os mediadores químicos:

- a) difusão lateral;
- b) degradação enzimática e
- c) recaptção pela membrana pré-sináptica via proteínas específicas de transporte (com consumo de adenosina trifosfato - ATP)

Se o NT causar despolarização na membrana pós-sináptica, o NT e a sinapse são chamados de **excitatórios**. Mas, se causarem hiperpolarização são chamados de **inibitórios**. Há vários tipos de NT excitatórios e inibitórios.

Resumo

A transmissão do impulso nervoso de um neurônio a outro (neurotransmissão) é realizada por meio de uma região especializada denominada sinapse. O tipo mais comum de sinapse é a química. As membranas das suas células ficam separadas por um espaço chamado fenda sináptica. O impulso nervoso proporciona a liberação de vesículas que contém mediadores químicos denominados neurotransmissores (NT). Estes são liberados na fenda sináptica e dão origem ao impulso nervoso na célula seguinte. Os NT ligam-se a moléculas receptoras no neurônio pós-sináptico desencadeando uma resposta. Após, os NT podem ser inativados por meio de 3 processos: difusão lateral, degradação enzimática ou recaptção. Este sistema de transmissão dos estímulos nervosos permite a comunicação entre as diferentes partes do organismo.



Atividades de Aprendizagem

1. Esquematize um desenho sobre uma sinapse. Utilize este esquema para explicar a neurotransmissão.



Aula 03 - Neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos na dependência química: opióides

A partir desta aula, iremos conhecer os principais neurotransmissores envolvidos na dependência química. Vocês aprenderão que existem muitos tipos diferentes de neurotransmissores, cada um desempenha um papel no funcionamento do cérebro. A primeira família de mediadores que serão abordados são os peptídeos. Estes neurotransmissores encontram-se amplamente distribuídos pelo organismo e apresentam diferentes propriedades importantes.

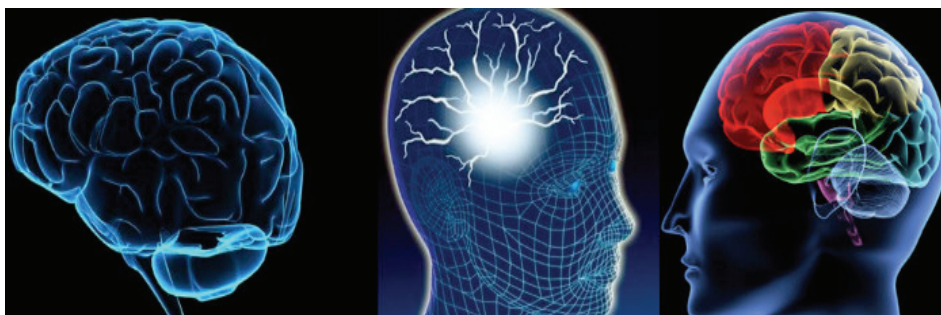


Figura 3.1: Funcionamento do cérebro

Fonte: <http://clinicadralexandreazeiro.webnode.com.br/news/dor-neuropatica/>

3.1. Introdução aos Neurotransmissores e Neuromoduladores Envolvidos na Dependência Química

Geralmente, cada neurotransmissor se liga a um receptor semelhante, muito específico. Quando um neurotransmissor se junta a um receptor, é como ajustar uma chave em uma fechadura. Esta junção produz um efeito cascata na superfície do dendrito da célula receptora e também dentro dela. Desta maneira, a mensagem levada pelo neurotransmissor é recebida e processada pela célula nervosa receptora. Uma vez isto ocorrido o neurotransmissor é desativado principalmente em um de dois modos: ou é quebrado por uma enzima ou reabsorvido na célula nervosa que o liberou.

A reabsorção (conhecida como recaptação) é realizada pelo transportador de moléculas. O transportador de moléculas reside nas membranas das células dos axônios que liberam os neurotransmissores. Eles apanham os neurotransmissores específicos da sinapse e os levam para membrana da célula dentro do axônio. Os neurotransmissores ficam então disponíveis para uso

posterior. Os axônios transmitem as mensagens, que estão na forma de impulsos elétricos para outros neurônios ou tecidos do corpo.



Conheça mais sobre a adrenalina: <http://super.abril.com.br/saude/adrenalina-lutar-ou-amarelar-442996.shtml>

Você já deve ter visto alguns desses nomes, não é mesmo?

Entre os inúmeros neurotransmissores já conhecidos, destacam-se a **acetilcolina**, a **adrenalina** (ou epinefrina), **noradrenalina** (ou norepinefrina), **dopamina** e a **serotonina**.



Figura 3.2: Neurotransmissores

Fonte: <http://www.infoescola.com/neurologia/neurotransmissores/>

Geralmente, um neurônio produz apenas um tipo de NT, excitatório ou inibitório. Não raro, entretanto, ele pode sintetizar e secretar dois tipos de mediadores químicos: um **neurotransmissor** e outro **neuromodulador**.

- **Neurotransmissores:** liberados por terminações nervosas pré-sinápticas e produzem respostas excitatórias ou inibitórias rápidas nos neurônios pós-sinápticos.
- **Neuromoduladores:** Liberados por neurônios e produzem respostas pré ou pós-sinápticas mais lentas, mediadas principalmente por receptores acoplados a proteína G.

3.1.1. Classes de Neurotransmissores e Mecanismos de Ação

Tanto os efeitos inibitórios quanto os efeitos excitatórios podem ser causados não só por um tipo exclusivo de NT, mas por vários tipos diferentes. Além disso, um mesmo NT possui não só um tipo de receptor pós-sináptico, mas vários subtipos. Todas essas características da neurotransmissão química conferem às sinapses nervosas, uma enorme diversidade e plasticidade.

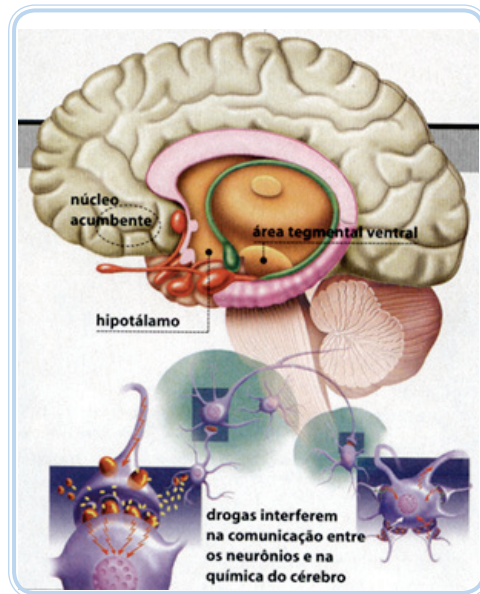


Figura 3.3: Química do Cérebro

Fonte: http://www.antidrogas.com.br/outros_vicios.php
(Revista Galileu Especial nº3 - Agosto/2003)

Os NT são sintetizados a partir dos sistemas enzimáticos presentes nos terminais axônicos ou no corpo celular.

Os principais neurotransmissores envolvidos na dependência química são:

- Dopamina
- Opióides
- GABA
- Glutamato
- Serotonina

Vamos agora conhecer melhor cada um desses neurotransmissores e também saber sobre onde encontrá-los.

3.2. Opióides

Em 1975, Hughes & Kosterlitz conseguiram isolar do cérebro dois pentapeptídeos, que competem fortemente com drogas semelhantes à morfina pela sua ligação a receptores no cérebro e que possuem ações farmacológicas estreitamente semelhantes às da própria morfina. Essa descoberta mostrou que as ações até então misteriosas da morfina baseavam-se na sua capacidade de imitar as ações de uma família de mediadores endógenos, denominados peptídeos opióides.

A-Z

Opiáceos são substâncias derivadas do ópio, o qual é extraído dos frutos de várias espécies de papoulas. Um exemplo de opiáceo é a morfina.

Os peptídeos **opióides** são definidos como peptídeos que exercem efeitos farmacológicos semelhantes aos dos opiáceos. Os mediadores mais bem conhecidos são a α -endorfina, a metionina-encefalina (met-encefalina), a leucina-encefalina (leu-encefalina) e a dinorfina.

No cérebro, esses peptídeos encontram-se amplamente distribuídos. Na medula espinhal, a dinorfina ocorre principalmente nos interneurônios, enquanto as encefalinas são encontradas principalmente nas vias descendentes longas que se estendem do mesencéfalo até o corno dorsal. Os peptídeos opióides também são produzidos por muitas células não neuronais, incluindo glândulas endócrinas e exócrinas e células do sistema imune, tem função reguladora em muitos sistemas fisiológicos diferentes, refletindo-se nas propriedades farmacológicas bastante complexas dos opiáceos.

As endorfinas são os neuropeptídeos analgésicos naturais do corpo. Essas substâncias também têm sido relacionadas à melhoria da memória e da aprendizagem e aos sentimentos de prazer e euforia.

Você sabia que a acupuntura pode produzir efeito analgésico pelo aumento da liberação de endorfinas?

A acupuntura, na aplicação da ciência ocidental, funciona em caso de dor porque ela ajuda o cérebro a liberar endorfina, o analgésico natural do organismo. Isto foi comprovado experimentalmente mediante a punção de amostra sanguínea de um sujeito após tratamento de acupuntura, a qual evidenciou presenças de endorfinas, como no caso das experiências da Dra. Maria Lico na USP-Ribeirão Preto, estimulando a polpa dentária de ratos.

Fonte: [http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista1/volume1_a_dor\(II\)/cap10_1.htm](http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista1/volume1_a_dor(II)/cap10_1.htm)

3.2.1. Receptores opióides

Existem três tipos de receptores opióides, denominados, μ , κ e δ , que medeiam os principais efeitos farmacológicos dos opiáceos.

Os receptores opióides, que pertencem à família dos receptores acoplados a proteína G, inibem a adenilato ciclase, reduzindo assim o conteúdo intracelular de Adenosina 3',5'-Monofostato Cíclico (AMPc). Todos os três subtipos de receptores exercem esse efeito, além de exercerem efeitos sobre canais iônicos através de um acoplamento direto da proteína G ao canal. Através deste mecanismo, os opióides promovem a abertura dos canais de potássio

e inibem a abertura dos canais de cálcio regulados por voltagem, que constituem os principais efeitos observados ao nível da membrana. Esses efeitos sobre a membrana reduzem tanto a excitabilidade neuronal (aumento da condutância do potássio provoca hiperpolarização da membrana) quanto a liberação de transmissores (inibição da entrada de cálcio). Por conseguinte, o efeito global é **inibitório** ao nível celular.



Muito interessante o conteúdo apresentado no site a seguir. Você poderá ampliar ainda mais seus conhecimentos sobre os opióides/opiáceos: http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/opiaceos.htm

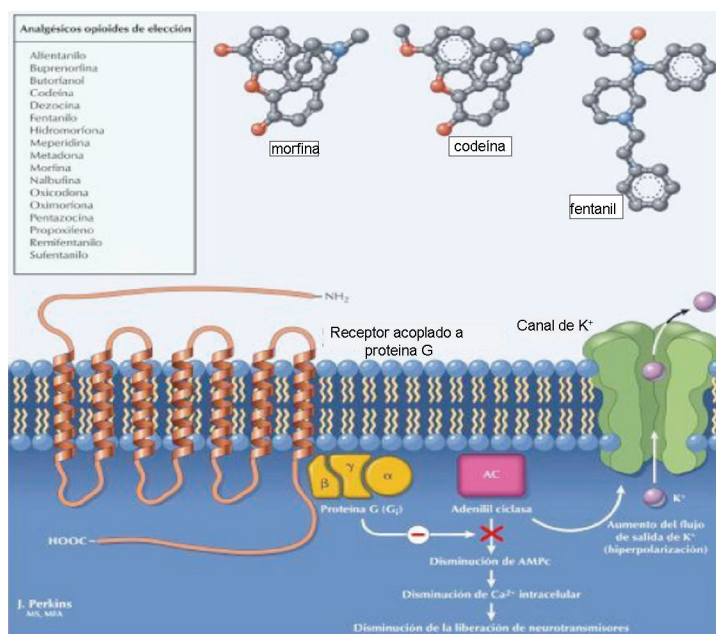


Figura 3.4: Receptor Opióide

Fonte: Adaptado de Raffa. R.B., et al. Farmacologia Ilustrada de Netter. Elsevier, 2008.

Resumo

Os neurônios comunicam-se com outros neurônios, em uma série de eventos conhecidos como transmissão sináptica. Em uma sinapse, um neurotransmissor é liberado pelo neurônio pré-sináptico na fenda sináptica e depois liga aos receptores localizados na membrana plasmática do neurônio pós-sináptico. Os neurotransmissores principais envolvidos na dependência são: Dopamina, Opióides, GABA, Glutamato e Serotonina. Os opióides exercem efeitos farmacológicos semelhantes aos dos opiáceos, como a morfina. Um exemplo de mediador opióides são as endorfinas, as quais exercem importantes propriedades no organismo.



Atividades de Aprendizagem

1. Leia o texto a seguir:

Veja a seguir recomendações para estimular seu organismo a aumentar a produção dos neurotransmissores relacionados ao bem-estar:

EXERCITE-SE: Atividade física sempre ajuda, diz o clínico geral Gilberto Uru-rahya, especializado em medicina preventiva. Neste caso, o exercício ajudará a estimular a produção de serotonina.

AGRADEÇA: Estudos compilados pela Universidade de Harvard mostram que agradecer a alguém por algo de bom que lhe tenha feito aumenta a sensação de felicidade tanto de quem faz quanto de quem recebe o cumprimento — e, de quebra, fortalece o relacionamento.

REZE: Quem é religioso pode usar o momento da oração para agradecer a Deus. E a Organização Mundial de Saúde lista a espiritualidade como um dos componentes da saúde.

MEDITE: Isso significa focar no momento presente, sem julgá-lo, procurando respirar profundamente — o que, por si só, já ajuda a acalmar o corpo. Você pode também pensar em algo que lhe seja caro, como o calor do sol ou o som das risadas de um bebê.

REGISTRE: Quem começa a anotar as coisas boas que lhe acontecem pode se surpreender ao constatar quantas delas permeiam seu dia.

RELEMBRE: Se estiver se sentindo deprimido, e não encontrar no momento presente motivos para se animar, procure lembrar-se de ocasiões que lhe trouxeram alegria.

SEJA GENEROSO, OU SOLIDÁRIO: Não estamos falando só de caridade. Quem ajuda outra pessoa é tomado por uma profunda sensação de bem-estar, garantem pessoas como a dona de casa Ana Lúcia Fraga, que todos os anos se veste de Papai Noel para alegrar as crianças da creche Novo Palmares, em Vargem Grande.

RELAXE: Reserve, em sua rotina, tempo para fazer algo de que goste, sozinho ou acompanhado da família e de amigos. Desta vez é a neurociência que atesta: quem sente prazer estimula a ação dos neurotransmissores do



Aula 04 - Neurotransmissores e Neuromoduladores envolvidos na dependência química: Gaba e Glutamato

Continuaremos a estudar os diferentes tipos de neurotransmissores envolvidos na dependência química. Nesta aula vamos conhecer os neurotransmissores aminoácidos GABA e Glutamato.

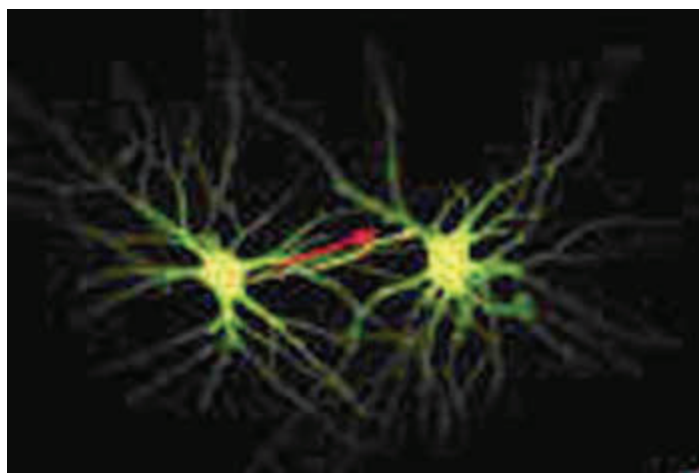


Figura 4.1: Gaba e Glutamato

Fonte: <http://www.alzheimermed.com.br/imagens/conceitos/neuroq6.jpg>

4.1. Ácido Gama-Aminobutírico (GABA)

O GABA é o principal transmissor inibitório no cérebro, particularmente abundante em todo o cérebro, mas há muito pouco dele nos tecidos periféricos.

O GABA é formado a partir do glutamato pela ação do ácido glutâmico descarboxilase (GAD), uma enzima encontrada somente em neurônios que sintetizam GABA no cérebro.

Atua como transmissor inibitório em muitas vias diferentes do SNC. É liberado principalmente por interneurônios curtos, sendo os únicos tratos GABAérgicos longos aqueles que seguem seu trajeto até o cerebelo e o estriado. A ampla distribuição do GABA e o fato de que praticamente todos os neurônios são sensíveis, os seus efeitos inibitórios sugerem que a sua função está presente em todo o cérebro. Foi estimado que o GABA atua como transmissor em cerca de 30% de todas as sinapses no cérebro.

4.1.1. Receptores de GABA

O GABA atua em dois tipos distintos de receptores:

- GABA_A: canal regulado por ligante
- GABA_B: receptor acoplado a proteína G

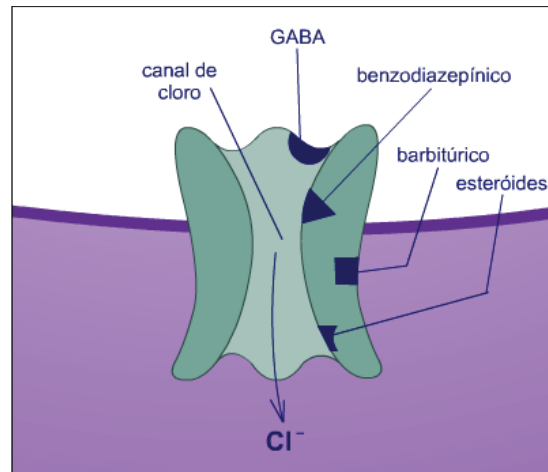


Figura 4.2: Receptor GABA

Fonte: Adaptado de <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/bzd.swf>

Os receptores GABA_A possuem localização pós-sináptica e medeiam a inibição pós-sináptica rápida. O canal associado é seletivamente permeável a íons cloreto. Como o potencial de membrana em equilíbrio para os íons de cloreto é, em geral, ligeiramente negativo em relação ao potencial de repouso da célula, o aumento da permeabilidade ao cloreto hiperpolariza a célula, reduzindo assim a sua excitabilidade.

Os receptores GABA_A são pentâmeros compostos de três subunidades diferentes (α, β, γ), que formam uma série de α-hélices em torno de um poro central (o canal iônico), com uma grande porção extracelular que incorpora o sítio de ligação do GABA.



Você sabia que drogas ansiolíticas, como o diazepam (Valium®), reforçam a ação do GABA? Leia sobre o perigo do uso desses tranquilizantes no site: <http://www.galenoalvarenga.com.br/medicamentos/benzodiazepinicos-o-perigo-por-tras-dos-tranquilizantes>

Os receptores GABA_B possuem localização pré e pós-sináptica e exercem seus efeitos ao inibir os canais de cálcio regulados por voltagem (reduzindo, assim, a liberação de transmissor) e ao abrir os canais de potássio (reduzindo, dessa maneira, a excitabilidade sináptica); essas ações resultam da inibição da adenilato ciclase.

4.2. Glutamato

O glutamato tem uma distribuição ampla e bastante uniforme no SNC, onde sua concentração é muito maior que a observada em outros tecidos. O glutamato nos neurônios do SNC provém principalmente da glicose, através do

ciclo de Krebs ou da glutamina, que é sintetizada por células gliais e captada pelos neurônios. Ocorrem reações de síntese em praticamente todas as células e de modo semelhante a outros transmissores, o glutamato é armazenado em vesículas sinápticas e liberado por exocitose cálcio-dependente, ou seja, a sua liberação depende das concentrações dos íons cálcio. Existem proteínas transportadoras específicas responsáveis pela sua captação por neurônios e outras células e pelo seu acúmulo nas vesículas sinápticas. A ação do glutamato é interrompida principalmente pela sua recaptação mediada por transportador nas terminações nervosas e nas células vizinhas da glia.

Você sabia que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do encéfalo?

A atuação do glutamato é fundamental no processo de memória. Entretanto, o glutamato também está envolvido no processo de morte celular, uma vez que o excesso de glutamato é neurotóxico devido ao excesso de influxo de íons cálcio.

4.2.1. Receptores de glutamato

Existem quatro subtipos principais de receptores de glutamato: NMDA, AMPA, cainato e metabotrópicos.

Os três primeiros (NMDA, AMPA e cainato), denominados receptores ionotrópicos, consistem em canais iônicos regulados por ligantes, e possuem **estrutura pentamérica**.

A-Z

Estrutura pentamérica:
estrutura formada por 5 subunidades.

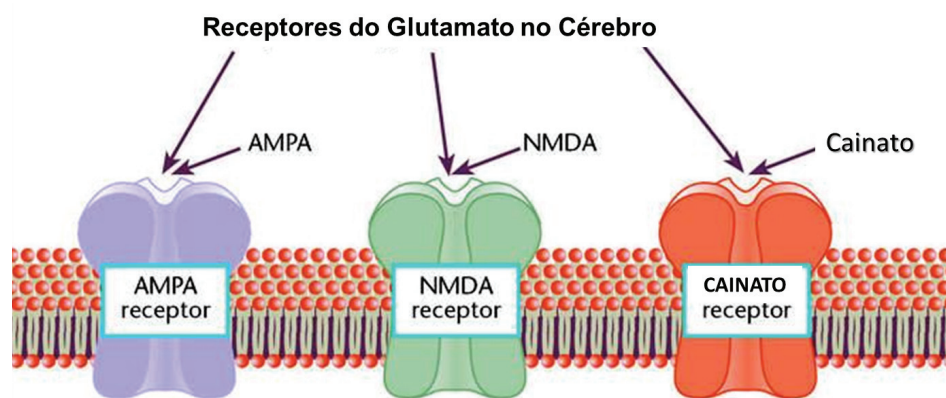


Figura 4.3: Receptores de Glutamato

Fonte: Adaptado de http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13086782

Os receptores metabotrópicos são receptores monoméricos acoplados a proteína G, ligados a sistemas de segundos mensageiros intracelulares. São peculiares por não exibirem nenhuma homologia de sequência com outros receptores acoplados à proteína G e por apresentarem uma grande cauda

N-terminal extracelular que contém o sítio de ligação do glutamato, ao contrário da maioria dos receptores de aminas, nos quais o sítio de ligação de agonistas encontra-se mergulhado entre as hélices transmembrana.

Os receptores de glutamato são mais abundantes no córtex, nos gânglios da base e nas vias sensoriais.

A-Z

A **Glicina** é um transmissor inibitório principalmente na medula espinhal, que age em seu próprio receptor, estruturalmente e funcionalmente similar ao receptor GABA_A.



O glutamato também está envolvido no Mal de Alzheimer. Para saber mais, acesse este link: <http://www.alzheimermed.com.br/tratamento/antagonista-dos-receptores-de-glutamato>

Tanto os receptores NMDA quanto os receptores AMPA são passíveis de facilitação por moduladores que atuam em locais (sítios) distintos do local de ligação do glutamato. Nos casos dos receptores NMDA, a abertura do canal requer **glicina**, bem como glutamato. O sítio de ligação para a glicina é distinto do sítio de ligação do glutamato e ambos precisam estar ocupados para a abertura do canal.

Resumo

Alguns dos neurotransmissores do SNC são: o transmissor excitatório glutamato e o transmissor inibitório GABA. Estudamos a estrutura dos receptores aminoácidos e os mecanismos de sinalização que representam um papel na função cerebral e em seus prováveis envolvimentos nas doenças do SNC. Há dois tipos de receptores GABA: GABA_A e GABA_B. Os receptores GABA_A, que ocorrem, sobretudo, pós-sinápticamente, estão diretamente acoplados a canais de cloreto, cuja abertura reduz a excitabilidade da célula. Os tranquilizantes benzodiazepínicos facilitam a ação do GABA. Para o glutamato, há quatro principais subtipos de receptores: NMDA, AMPA, Cainato e Metabotrópico. Os receptores NMDA, AMPA e Cainato são receptores ionotrópicos que regulam canais de íons. O glutamato está envolvido nos processos de memória e neurotoxicidade celular.



Atividades de Aprendizagem

Elabore uma pesquisa sobre as drogas e medicamentos que interferem na atuação dos neurotransmissores GABA e GLUTAMATO.

Alguns sites podem lhe ser úteis nessa pesquisa:

<http://www.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Farmacologia%20da%20neurotransmissao%20gabaergica%20e%20glutamatergica.pdf>

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000300011



Aula 05 - Neurotransmissores e Neuromoduladores envolvidos na dependência química: Serotonina

Nessa aula discutiremos mais um tipo de mediador que tem função como neurotransmissor no cérebro e na periferia: a Serotonina. Atualmente existem inúmeras substâncias que têm ações nas vias centrais da serotonina. Vamos conhecer este neurotransmissor?

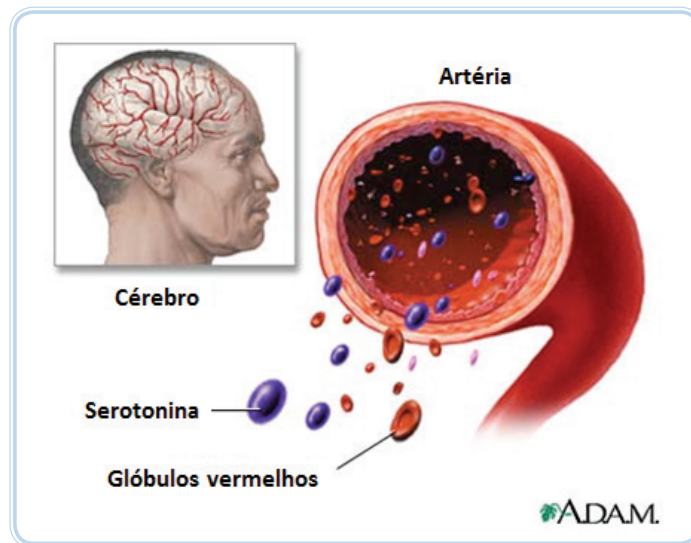


Figura 5.1: Serotonina

Fonte: Adaptado de http://www.encyclopedia.com.pt/images/9877_seroitann.jpg

5.1. 5-Hidroxitriptamina (5-HT): Serotonina

O interesse pela serotonina (5-HT) como possível transmissor do SNC data de 1953, quando Gaddum descobriu que a dietilamina do ácido lisérgico (LSD), uma droga conhecida por ser um poderoso alucinógeno, atuava de forma similar a 5-HT nos tecidos periféricos, tendo sugerido que seus efeitos centrais poderiam também estar relacionados com essa ação. A presença da 5-HT no cérebro foi demonstrada alguns anos mais tarde. Embora o cérebro seja responsável por apenas 1% do conteúdo corporal total de 5-HT, trata-se de um importante transmissor do SNC.

A 5-HT é formada a partir do triptofano da dieta e existem sete tipos de receptores da serotonina, que incluem subtipos em cada um. Todos são receptores acoplados à proteína G, exceto o 5-HT₃, que é um canal iônico controlado pelo ligante.

5.1.1. Vias da 5-HT no Sistema Nervoso Central

A distribuição dos neurônios que contém 5-HT é muito disseminada e assemelha-se à dos neurônios noradrenérgicos (neurônios de noradrenalina). As células formam vários agrupamentos grandes na ponte e na porção superior do bulbo, que se situam próximo à linha média (rafe) e são frequentemente denominados núcleos da Rafe. Os núcleos projetam-se, através do feixe prosencéfalo medial, para muitas partes do córtex, hipocampo, gânglios da base, sistema límbico e hipotálamo. As células de localização caudal projetam-se para o cerebelo, o bulbo e a medula espinhal.

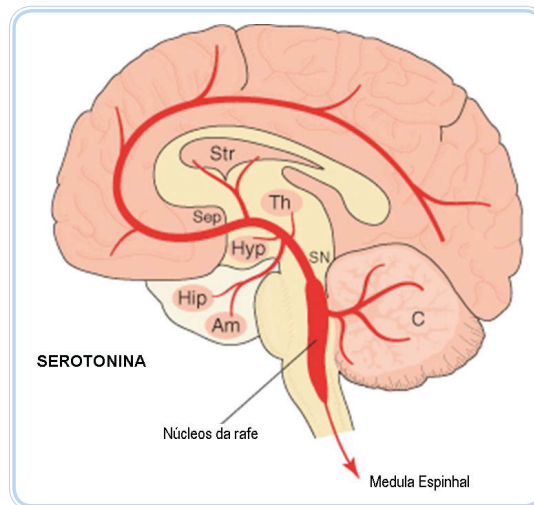


Figura 5.2: Vias da Serotonina no SNC

Fonte: Adaptado de Rang, H.P., et al. Farmacologia. 5ª Edição. Elsevier, 2006.

5.1.2. As funções associadas às vias de 5-HT incluem:

- Várias respostas comportamentais (por exemplo, comportamento alucinatório)
- Comportamento de alimentação
- Controle do humor e da emoção
- Controle do sono/vigília
- Controle das vias sensoriais, incluindo **nociceção**
- Controle da temperatura corporal
- Vômito
- As condições clínicas associadas a distúrbios da função da 5-HT incluem enxaqueca, distúrbios do humor e da ansiedade.

A-Z

Nociceção é o processo de percepção da dor.

Saiba mais

Diversas drogas de importância terapêutica bloqueiam seletivamente a receptação de neurotransmissores específicos. Por exemplo, a droga Fluoxetina (Prozac®) é um inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS). Bloqueando a recaptação de serotonina, a Fluoxetina prolonga a atividade desse neurotransmissor nas sinapses, no encéfalo. Os ISRSs proporcionam alívio para os que sofrem de algumas formas de depressão.

Fonte: Tortora & Grabowski, 2006.

5.1.3. Efeitos alucinatórios

Muitos análogos da 5-HT de ação central (p.ex. LSD) são alucinógenos e deprimem a deflagração dos neurônios de 5-HT no tronco cerebral. Esses neurônios exercem uma influência inibitória sobre os neurônios corticais, tendo sido sugerido que a perda da inibição cortical, resultante da supressão da atividade nesses neurônios, constitui a base do efeito alucinógeno.

Resumo

A serotonina (5-HT) é formada pelo triptofano da dieta e existem sete tipos de receptores de serotonina. As ações da serotonina são numerosas e complexas. Algumas das ações importantes são: respostas comportamentais (por exemplo, comportamento alucinatório e de alimentação); controle do humor e da emoção; controle do sono/vigília; da dor; vômito e condições clínicas associadas a distúrbios da função da 5-HT (enxaqueca, distúrbios do humor e da ansiedade). Muitas drogas têm ações sobre as vias serotoninérgicas. O LSD apresenta ações similares à serotonina e age centralmente como um potente alucinógeno.

Atividades de Aprendizagem

Leia o texto abaixo para, a seguir, responder a atividade descrita:

Todo mundo que tem desfrutado da confortante descontração de uma boa refeição tem experimentado o efeito do alimento sobre o temperamento (ou, mais especificamente, sobre o estado de humor). Os neurônios produzem os neurotransmissores a partir de substâncias químicas provenientes dos alimentos. Muitos neurotransmissores são compostos de aminoácidos, que são os blocos constituintes básicos das proteínas. Por exemplo, o neurotransmissor serotonina é feito do aminoácido triptofano, assim como a dopamina e a noradrenalina são sintetizadas a partir do aminoácido tirosina. A serotonina parece ter um efeito importante no estado de humor, uma vez



Quem já não ouviu falar numa droga chamada Ecstasy, não é mesmo? Você sabe como se dá sua ação no cérebro e os riscos que seus usuários correm ao utilizá-la? Assista ao vídeo e aprenda ainda mais sobre os perigos de seu uso: <http://www.youtube.com/watch?v=SN3J3DxNq7Y>

Leia também a Revista Superinteressante 2000/set



Leia mais no link: <http://super.abril.com.br/ciencia/puro-ecstasy-441601.shtml>



que induz sensações de descontração e sonolência. O consumo de alimentos ricos em carboidratos, como pães, massa, batatas ou doces, está associado a um aumento na síntese e liberação de serotonina no encéfalo.

Fonte: Adaptado de Tortora & Grabowski, 2006

Com base no texto e com o que você estudou responda qual a relação da serotonina com a imagem a seguir?



Figura 5.3: Chocolate

Fonte: <http://www.sempretops.com/saude/serotonina-alimentos/>

Anotações

Aula 06 - Neurotransmissores e Neuromoduladores envolvidos na dependência química: Dopamina

A dopamina é um importante neurotransmissor envolvido na dependência química que será estudado neste capítulo. Observaremos que a dopamina está envolvida em vários distúrbios comuns da função cerebral. Muitos dos fármacos usados clinicamente para tratar as situações de disfunção do SNC agem influenciando a transmissão da dopamina.

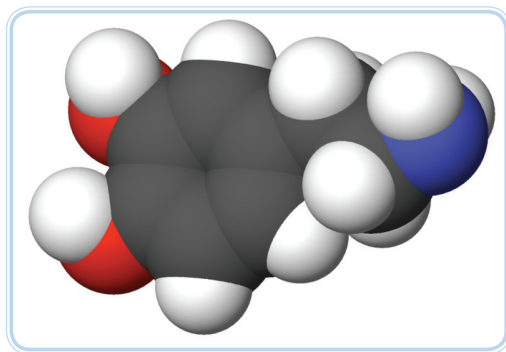


Figura 6.1: Dopamina

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Dopamine-3d-CPK.png>

6.1. Dopamina

Os neurônios que contêm o neurotransmissor dopamina (DA) são ativos durante as respostas emocionais, comportamentos de dependência (aditivos) e experiências prazerosas. Além disso, os neurônios liberadores de dopamina ajudam a regular o tônus muscular esquelético e alguns aspectos do movimento devido à contração dos músculos esqueléticos.

Há cinco subtipos de receptores de dopamina: D1, D2, D3, D4 e D5. Muitas das funções conhecidas da dopamina parecem ser mediadas principalmente pelos receptores da família D2.

Uma grande proporção do conteúdo de dopamina no cérebro é encontrada no corpo estriado, uma parte no sistema motor extrapiramidal relacionada com a coordenação do movimento. Pode-se encontrar dopamina também em uma alta concentração em certas partes do sistema límbico e do hipotálamo.

6.1.1. Vias dopaminérgicas no SNC

Os neurônios dopaminérgicos formam três sistemas principais no sistema nervoso central:

- Via nigroestriatal. Esta via, que contém cerca de 75% da dopamina no cérebro, consiste em corpos celulares que se situam na substância negra e cujos axônios terminam no corpo estriado. Essas fibras seguem o seu trajeto no feixe prosencéfalo medial, juntamente com muitas fibras contendo noradrenalina e 5-HT.
- Vias mesolímbica/mesocortical O segundo sistema importante é a via mesolímbica/mesocortical, cujos corpos celulares ocorrem em grupos no mesencéfalo com fibras que se projetam também através do feixe prosencefálico medial, para partes do sistema límbico, particularmente o núcleo accumbens e o núcleo amigdalóide, bem como para o córtex.
- Via túbero-hipofisária é um grupo de neurônios curtos que seguem seu trajeto do núcleo arqueado do hipotálamo para a eminência mediana e a hipófise, cujas secreções são por eles reguladas.

As funções das vias dopaminérgicas podem ser amplamente divididas em:

- controle motor (sistema nigroestriatal)
- efeitos comportamentais (sistemas mesolímbico e mesocortical)
- controle endócrino (sistema túbero-hipofisário)

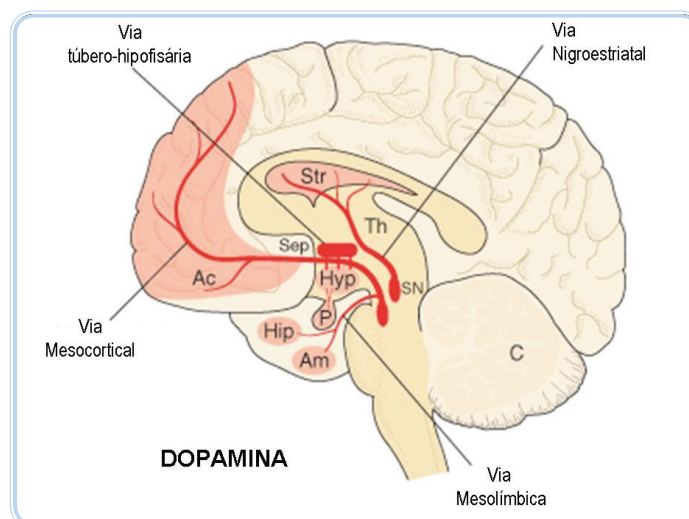


Figura 6.2: Vias dopaminérgicas no SNC

Fonte: Adaptado de Rang, H.P., et al. Farmacologia. 5ª Edição. Elsevier, 2006.

Saiba Mais

A dopamina é particularmente importante para a neurofarmacologia, porque ela está envolvida em vários distúrbios comuns da função cerebral, notadamente a doença de Parkinson, a esquizofrenia e o distúrbio de déficit de atenção, bem como na dependência de drogas e em certos distúrbios endócrinos. Uma forma de esquizofrenia é devida ao acúmulo excessivo de dopamina na região mesolímbica/mesocortical. A doença de Parkinson está associada à deficiência dos neurônios dopaminérgicos na região nigroestriatal.

Fonte: Adaptado de Rang & Dale, 2007.

Resumo

A dopamina é um neurotransmissor que é principalmente liberado durante as respostas emocionais, comportamentos de dependência (aditivos) e experiências prazerosas. Há cinco subtipos de receptores de dopamina: D1, D2, D3, D4 e D5. A distribuição da dopamina no cérebro é mais restrita. Há três principais vias dopaminérgicas: via nigroestriada (importante no controle motor); vias mesolímbicas/mesocorticais (envolvidas na emoção e no sistema de recompensa induzida pelos fármacos) e via túbero-hipofisária (envolvida no controle das secreções da hipófise). A dopamina está envolvida em vários distúrbios comuns da função cerebral.

Atividades de Aprendizagem

Com base no diagrama apresentado abaixo descreva as ações de cada neurotransmissor e as suas interrelações.

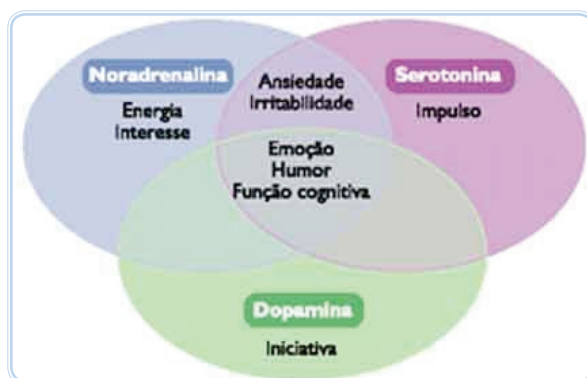


Figura 6.4: Diagrama

Fonte: <http://www.ecologiamedica.net/2011/12/como-se-beneficiar-da-acao-dos.html>



Você gosta de ouvir música? Saiba por que ouvir música confere uma sensação de prazer lendo o conteúdo que saiu nessa reportagem da revista Veja: <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/ouvir-musica-libera-dopamina-e-da-prazer>

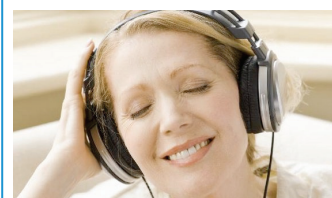


Figura 6.3: Sensação de prazer

Fonte: <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/ouvir-musica-libera-dopamina-e-da-prazer>



Aula 07 - Farmacologia: Noções de Farmacocinética

Para compreendermos melhor como as drogas e o tratamento farmacológico da dependência atuam no organismo, estudaremos duas divisões muito importantes da Farmacologia que são a Farmacocinética e a Farmacodinâmica. Os processos farmacocinéticos determinam a rapidez, a concentração e o tempo em que a droga estará presente no órgão alvo.



Figura 7.1: Farmacocinética

Fonte: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7a/Ritalin-SR-20mg-full.jpg/200px-Ritalin-SR-20mg-full.jpg>

“Todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja veneno. A dose correta diferencia um veneno de um remédio.”

Paracelsus – Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541)

A farmacocinética estuda os processos metabólicos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação das drogas.



Lendo o trabalho monográfico indicado a seguir você poderá ampliar seus conhecimentos no tema a ser tratado nesta aula. http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g60_aminoglicosideos/farmac.html

7.1. Absorção

É a passagem do fármaco do local em que foi administrado para a circulação sistêmica.

As drogas entram no nosso organismo de diferentes maneiras:

A mesma quantidade ou dose de uma droga pode levar a efeitos mais brandos ou mais severos dependendo de como elas entram no organismo.

Uma droga que é inalada (fumada) alcança o cérebro muito rapidamente. A droga inalada vai diretamente dos pulmões para o lado esquerdo do coração onde entra na circulação arterial que a carrega até o cérebro. A maconha, o crack e a nicotina são exemplos de drogas que são comumente administradas por inalação (fumadas). A intensidade do efeito das drogas inaladas pode ser levemente menor que as drogas injetáveis porque menos droga é administrada para dentro do organismo; algumas drogas serão exaladas com o resto dos componentes da fumaça.

Uma droga que é administrada por via intravenosa também viaja rapidamente para o cérebro onde pode exercer seus efeitos. A rápida passagem da heroína injetada, por exemplo, leva a um grande risco de overdose. A heroína no sangue pode atingir níveis letais tão rápidos que muitas vezes a ajuda médica não consegue interferir.

Uma terceira via de administração é a aspiração pelo nariz. Uma droga aspirada pelo nariz (cheirada) é absorvida pelas membranas mucosas que revestem as cavidades nasais. Os efeitos das drogas por esta via são menos intensos que pelas vias inalatória ou injetável porque leva mais tempo para a droga atingir a corrente sanguínea.

A quarta via de administração é a via oral. É a via mais comum, pois a maioria dos medicamentos é administrada pela boca, como comprimidos e soluções. As drogas de abuso mais comumente administradas por esta via são os estimulantes e depressores do SNC. Drogas tomadas pela via oral entram na corrente sanguínea mais lentamente do que qualquer outra via anteriormente discutida. As drogas devem passar pelo trato gastrointestinal até alcançarem o estômago e o intestino, onde são absorvidas na corrente sanguínea. Não apenas demoram mais para agir, como o organismo começa a metabolizá-las antes mesmo de atingirem o cérebro. As enzimas estomacais, do intestino e do fígado começam a degradar a droga na tentativa de eliminá-la do organismo.

Assim, a via de administração das drogas causa diferenças dramáticas no tempo de início da ação, intensidade e duração dos efeitos.

Saiba Mais

A metanfetamina, por exemplo, pode ser fumada, cheirada, ingerida oralmente ou injetada. Se a droga é fumada ou injetada, o indivíduo experimenta quase imediatamente uma sensação de intensa agitação que permanece por alguns minutos. Cheirar metanfetamina produz sensação de euforia dentro de 3 a 5 minutos, enquanto a ingestão oral produz efeitos dentro de 15 a 20 minutos. O resultado quando a droga é cheirada ou ingerida não é tão intenso como quando a droga é fumada ou injetada.

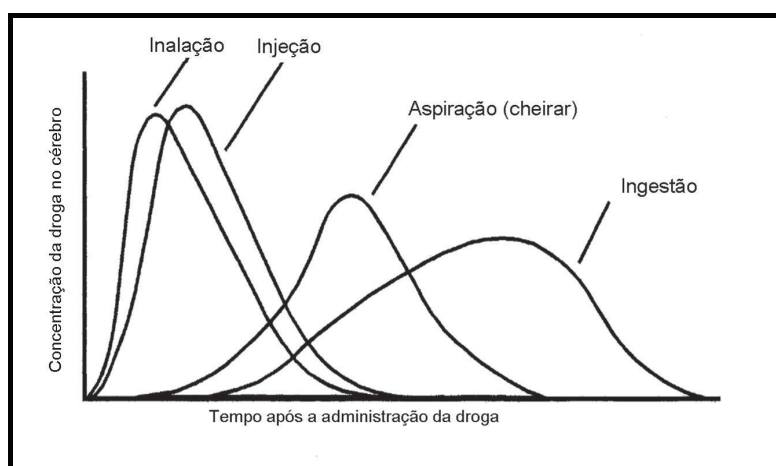


Figura 7.2: Diferentes vias para as drogas de abuso

Fonte: adaptado de <http://science.education.nih.gov/supplements/nih2/Addiction/guide/pdfs/Entire.pdf>

7.2. Distribuição

É a passagem das drogas da corrente sanguínea para os tecidos (local de ação).

Após a absorção da droga pela corrente sanguínea, esta atinge vários tecidos do organismo. As variações individuais de cada paciente podem alterar a distribuição da droga no organismo.

7.2.1. A barreira hematoencefálica

A barreira hematoencefálica protege os neurônios e células da glia no cérebro de substâncias que podem prejudicá-los. Células endoteliais que formam capilares e vênulas compõem esta barreira formando junções impermeáveis.

Diferente dos vasos sanguíneos em outras partes do corpo que são relativamente permeáveis a uma variedade de moléculas, a barreira hematoencefálica mantém várias substâncias, incluindo toxinas, longe dos neurônios e células da glia. Gases presentes no sangue, como o oxigênio, e pequenas moléculas nutricionais conseguem penetrar no cérebro. Além disso, as drogas de abuso conseguem penetrar na barreira hematoencefálica. O fato de a maioria das drogas serem lipossolúveis contribui para elas conseguirem ultrapassar a barreira hematoencefálica. A barreira hematoencefálica é importante na manutenção da integridade dos neurônios no cérebro, porém também representa problemas para os cientistas que investigam novas drogas para o tratamento de desordens relacionadas ao cérebro. Se um medicamento não consegue ultrapassar a barreira e penetrar no cérebro, não será efetiva.

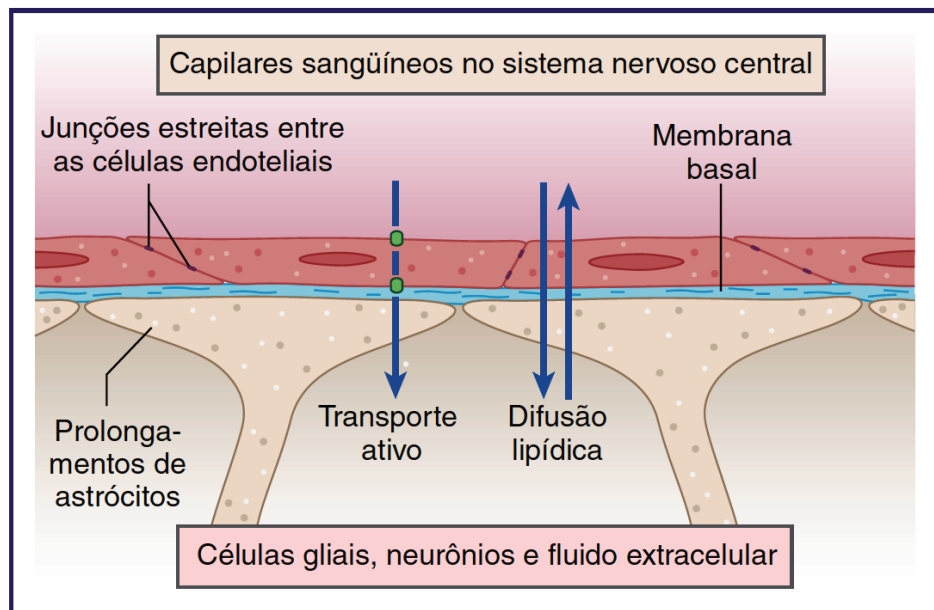


Figura 7.3: Barreira Hematoencefálica

Fonte: Kester. Farmacologia. 2008

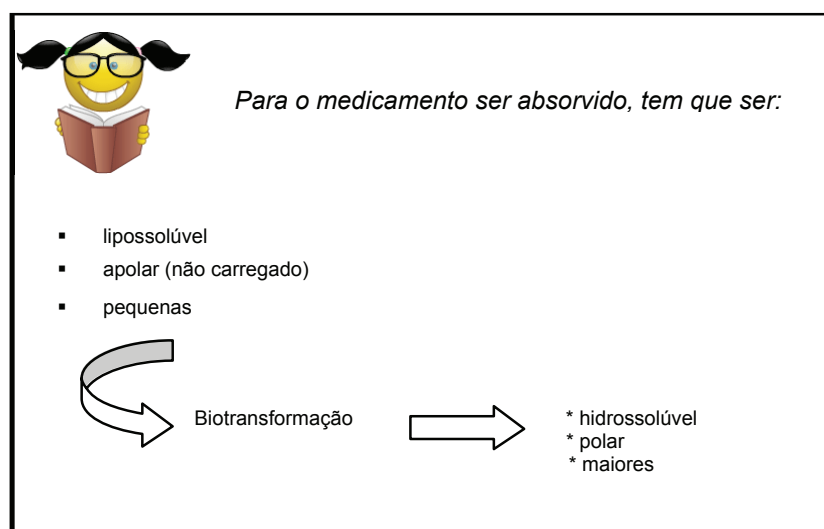
7.3. Metabolismo ou Biotransformação

Muitas drogas são metabolizadas no fígado e excretadas pelos rins. Disfunções hepáticas podem afetar o metabolismo das funções do fígado. Em pacientes com disfunção hepática, o metabolismo da droga pode ser aumentado, diminuído ou inalterado. Para maior segurança, as funções renais devem estar adequadas, ou a droga pode se acumular, causando efeito tóxico. Algumas drogas podem alterar o efeito e a excreção de outra droga. Uma droga pode estimular ou inibir o metabolismo das enzimas hepáticas, alterando o desempenho metabólico, o que muda o efeito da droga. Algumas drogas podem bloquear ou aumentar a excreção de outra droga, causando acúmulo e aumentando seu efeito; se causar rápida excreção diminuirá seu efeito.

Algumas eliminações podem ocorrer através da transpiração, da saliva e do leite materno. Certos anestésicos voláteis, como o halotano, podem ser eliminados pela expiração. A velocidade com que a droga é metabolizada varia de um indivíduo para outro.

7.3.1. Tempo de meia vida

Tempo que leva para que a concentração plasmática da droga seja reduzida pela metade (50%). Quanto maior a metabolização, menor o tempo de meia vida e vice-versa.



Fonte: slide de ppt autora

7.4. Eliminação das drogas

A excreção envolve a perda da droga quimicamente inalterada ou após a metabolização. As principais vias através das quais as drogas e seus metabólitos são removidos do corpo são:

- os rins
- o sistema hepatobiliar
- os pulmões

As drogas são, em sua maioria, removidas do corpo pela urina, na forma inalterada ou como metabólitos polares. Algumas drogas são secretadas na bile através do fígado, porém a maioria é reabsorvida através do intestino. Entretanto, existem casos em que a perda fecal é responsável pela eliminação de uma fração significativa da droga inalterada em indivíduos sadios e, em pacientes com insuficiência renal em evolução, a eliminação fecal de

drogas normalmente excretadas pela urina, torna-se progressivamente mais importante.

A excreção pelos pulmões só ocorre com agentes altamente voláteis ou gasosos. As drogas são também excretadas em secreções, como o leite ou o suor. A eliminação por essas vias é quantitativamente desprezível se comparada à excreção renal, embora a excreção do leite possa ser algumas vezes importante, em virtude de seus efeitos sobre o lactente.

7.4.1. Excreção Biliar e circulação Êntero-hepática

As células hepáticas transferem diversas substâncias, incluindo drogas, do plasma para a bile através de sistemas de transporte que se assemelham àqueles do túbulo renal e que também envolvem a glicoproteína P. Vários conjugados de fármacos hidrofílicos (particularmente glicuronídeos) concentram-se na bile e são levados até o intestino, onde o glicuronídeo é habitualmente hidrolisado, liberando mais uma vez o fármaco ativo; o fármaco livre pode ser então reabsorvido, repetindo-se o ciclo (circulação êntero-hepática). O efeito desse processo consiste em criar um “reservatório” do fármaco recirculante, que pode atingir cerca de 20% do fármaco total no corpo, além de prolongar a sua ação (Ex: morfina e etinilestradiol. Este último presente em anticoncepcionais).

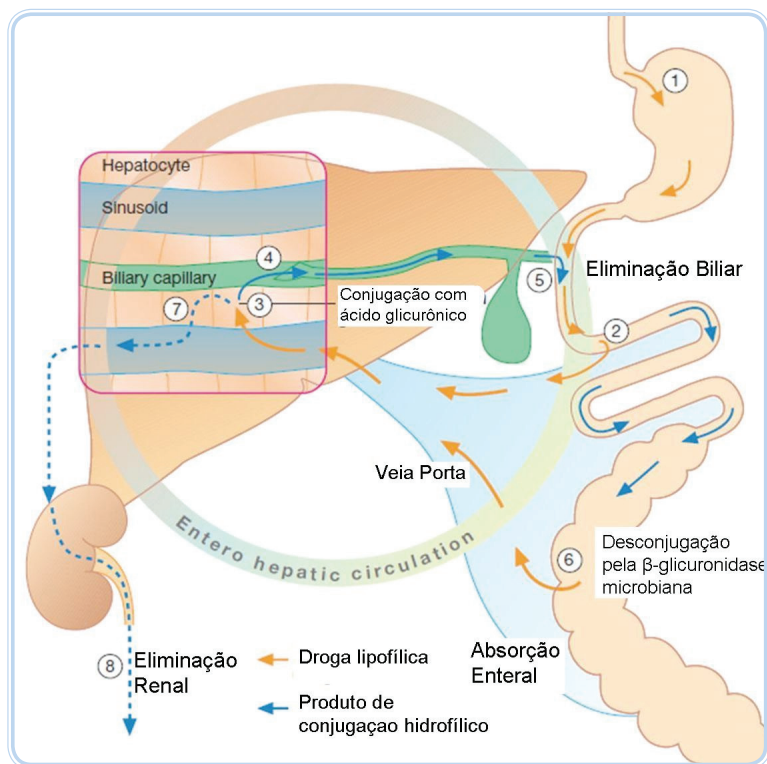


Figura 7.4: Circulação Êntero-Hepática

Fonte: Adaptado de Lüllmann, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. 2ª Edição. Thieme, 2000.

Resumo

A farmacocinética estuda o movimento de um fármaco no organismo durante um determinado período. A farmacocinética estuda quatro processos: absorção, distribuição, biotransformação e eliminação das drogas. A absorção é definida como a passagem do fármaco do local de administração (entrada) para o plasma. Posteriormente, o fármaco pode sair da circulação sanguínea e distribuir-se nos líquidos intersticiais e tecidos (processo de distribuição). O fármaco pode ser biotransformado no fígado (principal), nos rins ou em outros tecidos. Finalmente, o fármaco e seus metabólitos são eliminados do organismo (saída) na urina, na bile ou nas fezes (processo de excreção ou eliminação). Estes processos influenciam na concentração da droga que alcança os tecidos alvos.

Atividades de Aprendizagem

Observe com atenção e depois procure elaborar uma descrição para a figura abaixo com base nos processos farmacocinéticos.

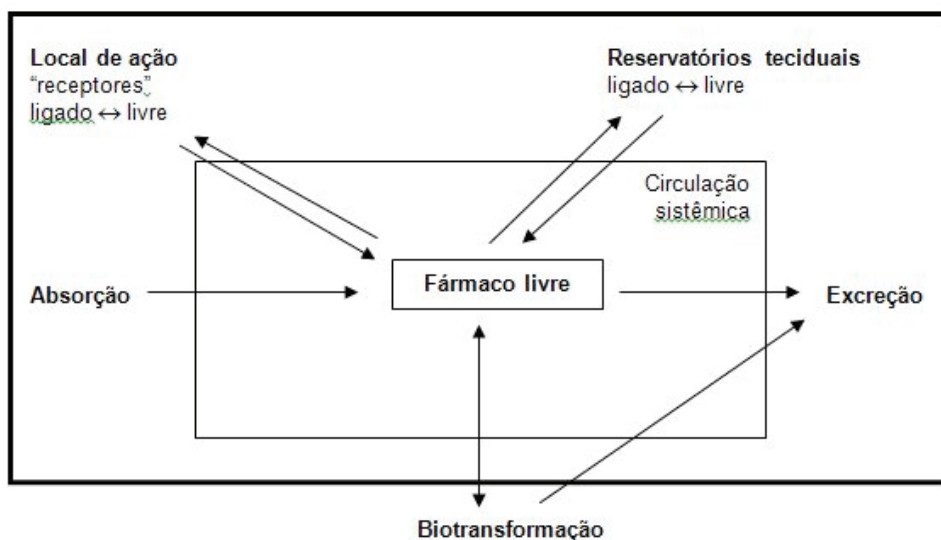


Figura 7.5: Farmacocinética

Fonte: Adaptado de Goodman & Gilman (2010).



Aula 08 - Farmacologia: Noções de Farmacodinâmica

Outra divisão importante da Farmacologia é a Farmacodinâmica, a qual será abordada neste capítulo. A droga também atua no organismo por meio de uma interação com o órgão alvo, desencadeando mecanismos de ação e produção de efeitos fisiológicos. Estes conceitos podem ser compreendidos pelo estudo da Farmacodinâmica.

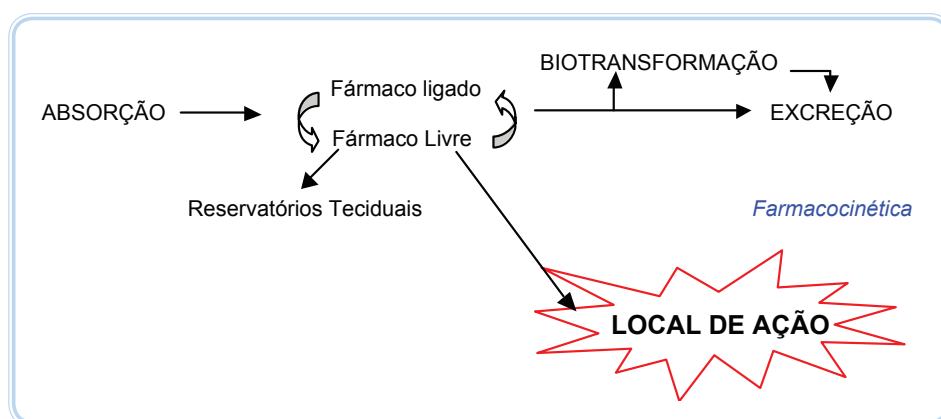


Figura 8.1: Farmacocinética e Farmacodinâmica

Fonte: Elaborado pelos autores

Um dos princípios básicos da farmacologia declara que as moléculas de uma droga devem exercer alguma influência química em um ou mais constituintes das células para produzir resposta farmacológica.

Os efeitos farmacológicos exigem, em geral, a distribuição não uniforme da molécula da droga no organismo ou no tecido, isto é, as moléculas de uma droga devem estar “ligadas” a constituintes particulares das células e dos tecidos para que possam produzir algum efeito.

“Uma droga não irá funcionar, a não ser que esteja ligada.”

(Paul Erlich)

Conceito de farmacodinâmica: O estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e de seus mecanismos de ação.



Para que uma droga seja de algum modo útil como instrumento terapêutico ou científico, ela deve atuar seletivamente sobre determinadas células e tecidos. Em outras palavras, deve exibir um elevado grau de especificidade de sítio de ligação. Por outro lado, as proteínas receptoras que funcionam como alvos para drogas demonstram geralmente um elevado grau de especificidade de ligante; reconhecem apenas os ligantes de um tipo preciso e ignoram moléculas estreitamente relacionadas.

Porém, nenhuma droga é totalmente específica nas suas ações. Em muitos casos, o aumento na sua dose afeta outros alvos diferentes do principal e causa efeitos colaterais.

8.1. Agonistas e Antagonistas

Um **agonista** tem afinidade pelo seu receptor e altera a proteína receptora de tal maneira a gerar um estímulo que altera a função celular (atividade intrínseca). O efeito biológico do agonista, por exemplo, a mudança na função celular, depende da eficiência da transdução dos sinais iniciada pela ativação do receptor. Alguns agonistas atingem um efeito máximo quando ocupam apenas uma pequena fração de receptores. Outros ligantes, possuindo igual afinidade pelo receptor, porém baixa capacidade de ativação (baixa atividade intrínseca) são incapazes de produzir uma resposta máxima mesmo quando todos os receptores estão ligados (eficácia baixa). Este agonista é chamado “**agonista parcial**”.

O **antagonista** atenua o efeito do agonista, ou seja, sua ação é anti agonista.

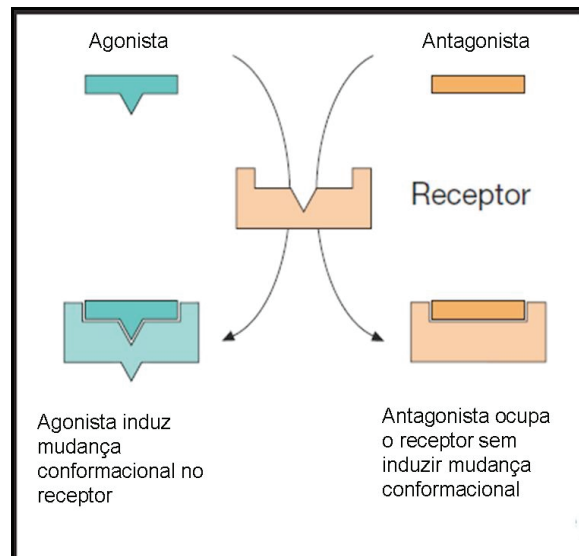


Figura 8.2: Agonista e Antagonista

Fonte: Adaptado de Lullmann, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. 2ª Edição. Thieme, 2000.

8.2. Alvos para a ação das drogas

Os alvos protéicos para a ação das drogas nas células podem ser amplamente divididos em:

- Receptores
- Canais iônicos
- Enzimas
- Moléculas transportadoras

Você sabia que a maioria das drogas liga-se a alvos proteicos denominados Receptores?

8.2.1. Receptores

Receptores são estruturas moleculares altamente especializadas que têm no organismo afinidade de integrar-se com **substâncias endógenas** com função fisiológica e que podem também reagir com **substâncias exógenas**, que tenham características químicas e estruturais comparáveis às substâncias que ocorrem naturalmente no organismo.

8.2.2. Tipos de receptores

A) Receptores ligados a canais iônicos

Estes receptores são também conhecidos como receptores ionotrópicos. Trata-se de receptores de membrana, que são acoplados diretamente a um canal iônico. São os receptores sobre os quais atuam os neurotransmissores rápidos. Os exemplos incluem o receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), o receptor GABA_A (receptor do neurotransmissor GABA) e o receptor de glutamato.

Os receptores deste tipo controlam eventos sinápticos mais rápidos no sistema nervoso, onde um neurotransmissor atua sobre a membrana pós-sináptica de uma célula nervosa ou muscular, aumentando transitoriamente sua permeabilidade a determinados íons.

A-Z

Substância endógena:
produzida no interior do organismo.

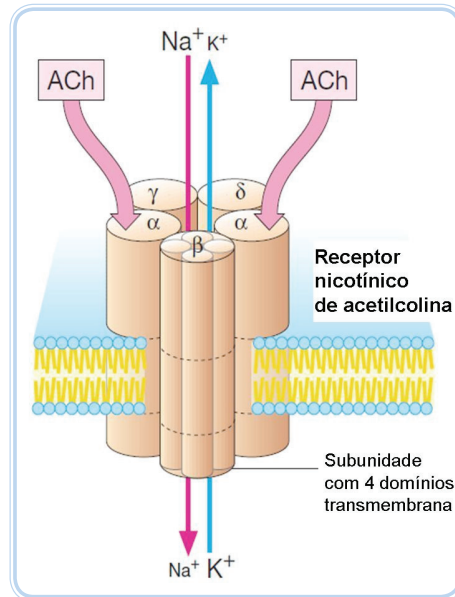


Figura 8.3.: Receptores ligados a Canais Iônicos

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

A-Z

Sete domínios transmembrana: estruturas em forma de hélices que atravessam sete vezes a membrana celular.

B) Receptores acoplados à proteína G

São também conhecidos como receptores metabotrópicos ou receptores de **7 domínios transmembrana** (7 TM). São receptores de membrana que estão acoplados a sistemas efetores intracelulares através de uma proteína G. Nesta classe estão incluídos receptores para muitos hormônios e transmissores lentos, como por exemplo, os receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) e os receptores adrenérgicos (receptores da adrenalina).

Como ocorre o fato de os receptores acoplados a proteína G produzirem efeitos diferentes nas células?

O principal motivo é a variação molecular existente na família da proteína G. Essas variantes dão origem a três classes principais de proteína G (Gs, Gi e Gq) que apresentam seletividade em relação aos receptores e aos efetores com os quais se acoplam, exibindo domínios de reconhecimento específicos na sua estrutura, que reconhecem domínios específicos de ligação da proteína G nas moléculas de receptor e efetor; Gs e Gi produzem, respectivamente, estimulação e inibição da enzima adenilato ciclase, e um controle bidirecional semelhante opera em outros efetores, como a fosfolipase C.

Alvos para as proteínas G

Após o acoplamento receptor-efetor ocorre a regulação de uma enzima-chave de membrana, a adenilato ciclase, que é ativada por catecolaminas

(noradrenalina, adrenalina e dopamina) em muitas células diferentes. Sabe-se que outras enzimas da membrana, como a fosfolipase C e a fosfolipase A2, bem como uma variedade de canais iônicos, são também controlados de maneira semelhante.

Três desses sistemas efetores acoplados à proteína G são:

- o sistema da adenilato ciclase/AMPC
- o sistema da fosfolipase C/fosfato de inositol
- a regulação de canais iônicos

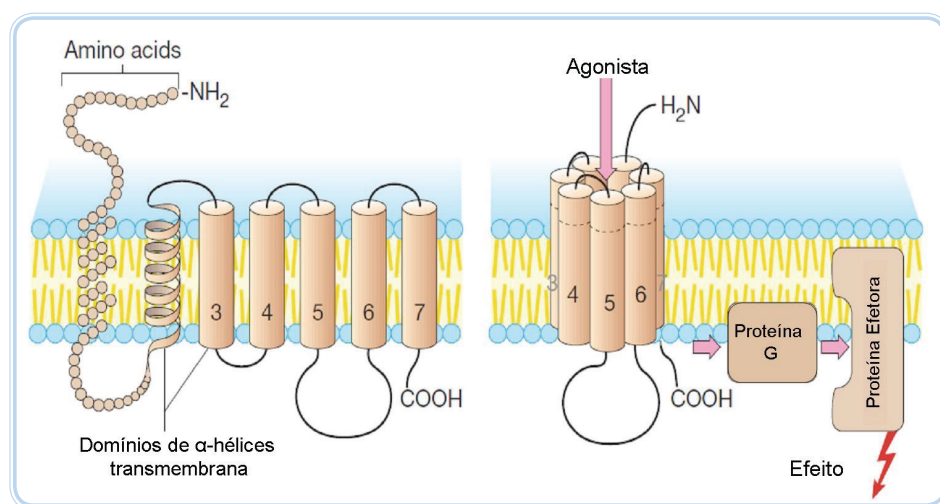


Figura 8.4: Receptores Acoplados à Proteína G

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

C) Receptores ligados a quinases

Um exemplo de receptor ligado a quinase é o receptor de insulina. Quando a insulina se liga ao sítio de ligação extracelular, a atividade da tirosina quinase é iniciada na porção intracelular. A fosforilação protéica leva a uma alteração na função celular através da ativação de uma via de proteínas. Receptores para hormônios do crescimento também pertencem a esta classe.



A insulina é o hormônio responsável pela redução da glicemia (diminuição da taxa de glicose no sangue). Leia mais sobre esse hormônio no site: <http://cyberdiet.terra.com.br/insulina-e-o-hormonio-da-saude-2-1-1-518.html>

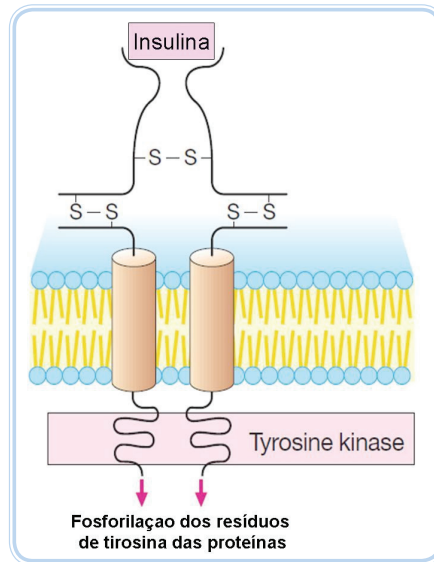


Figura 8.5: Receptores ligados a quinases

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

D) Receptores que regulam a transcrição de genes (nuclear)

Exemplos deste tipo de receptores são os receptores para esteróides, hormônios da tireóide e ácido retinóico. Estes receptores são encontrados no citosol e no núcleo da célula. A ligação do hormônio expõe um domínio de ligação do receptor que normalmente fica escondido, permitindo assim, a ligação com uma sequência específica de nucleotídeos de um gene e regular a sua transcrição. A transcrição é geralmente iniciada ou aumentada, raramente bloqueada.

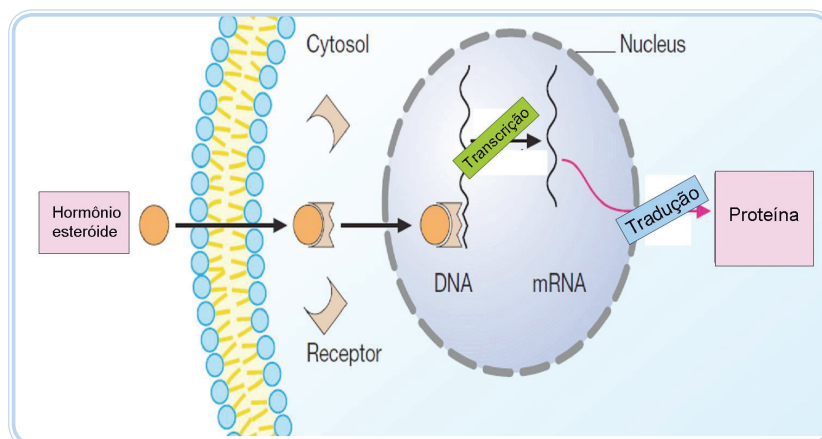


Figura 8.6: Receptores Nucleares

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

Resumo

A farmacodinâmica estuda a interação das drogas com os organismos vivos. As drogas podem ser agonistas ou antagonistas. Agonistas têm afinidade pelo receptor e ocasionam uma alteração na função celular. Os antagonistas reduzem os efeitos dos agonistas. As drogas podem interagir com diferentes alvos celulares (receptores, canais iônicos, enzimas e moléculas transportadoras). Geralmente, as drogas ligam-se a receptores, os quais são macromoléculas protéicas que transformam essa ligação em um efeito. Os receptores diferem na sua estrutura e na forma que conduzem a resposta celular. Existem 4 tipos de receptores: receptores ligados a canais iônicos, receptores acoplados a proteína G, receptores ligados a quinases e receptores nucleares.

Atividades de Aprendizagem

Leia a afirmação a seguir e depois justifique respondendo se a mesma está correta ou incorreta. Produza um texto explicativo.



“Os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos não ocorrem separadamente no organismo, há influência de um processo sobre o outro”.

Anotações



Aula 09 - Introdução às drogas de abuso

Existem muitas drogas que o ser humano consome por conta própria, e não por aconselhamento médico. A sociedade em geral desaprova, visto que, na maioria dos casos, há um custo social; no caso de algumas substâncias, esse custo ultrapassa os benefícios individuais, sendo o seu uso proibido em muitos países. Essas são as drogas de abuso que discutiremos a partir deste capítulo.



Figura 9.1: Campanha contra uso de drogas

Fonte: <http://blogs.atrevida.com.br/superatres/files/2012/03/As-drogas-como-tema-da-cancao-popular1.gif>

Começamos os estudos desta aula trazendo uma imagem, dentre muitas já realizadas, de campanha do combate às drogas.

9.1. Conceitos

Droga: Substância química ou mistura de substâncias que altera a função biológica e possivelmente a sua estrutura (OMS, 1981).

Droga psicoativa: São as drogas que alteram o comportamento, humor e cognição, agindo nos neurônios e assim afetando o sistema nervoso central (OMS, 1981).



Sempre é bom refletir e ler muito sobre o assunto. Para tanto, que tal começarmos lendo uma reportagem da revista Veja? http://veja.abril.com.br/especiais/jovens_2003/p_034.html

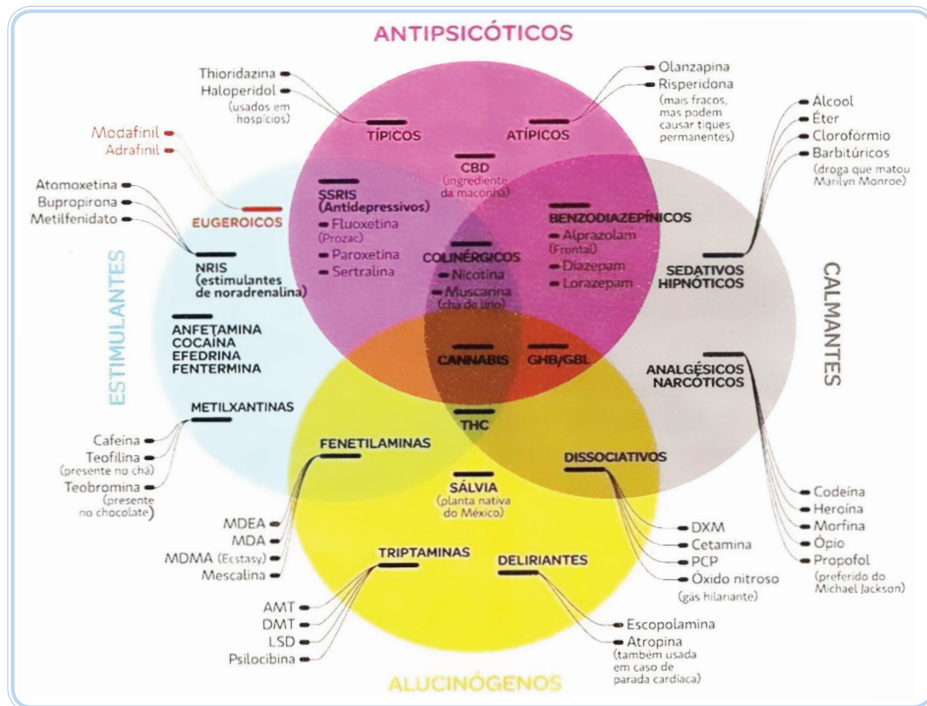


Figura 9.2: Classes de Drogas

Fonte: Adaptado de Revista Superinteressante. Editora abril, 2009.

Drogas psicotrópicas: São as drogas que alteram o comportamento, humor e cognição, possuindo propriedade reforçadora sendo, portanto, passíveis de autoadministração. (OMS, 1981).

Em outras palavras, essas drogas podem levar ao abuso e à dependência.

A **dependência de fármacos** = tomada do fármaco se torna compulsiva (fissura), ocorrendo prioridade sobre as outras necessidades.

A **tolerância** = quantidades progressivamente maiores da substância para adquirir o efeito desejado ou a acentuada redução do efeito com o uso contínuo da mesma quantidade de substância.

A **síndrome da abstinência** = desenvolvimento de uma síndrome específica à substância devido à cessação (ou redução) do uso prolongado da substância, causando sofrimento ou comprometimento clinicamente significativo em áreas importantes da vida do indivíduo.

Você sabe o que são Drogas de Abuso?

Drogas de abuso são genericamente classificadas em diferentes categorias, incluindo:

- Narcóticos (por exemplo, os opióides),
- Canabinóides (por exemplo, a maconha),
- Estimulantes (por exemplo, nicotina, anfetamina e cocaína),
- Alucinógenos (por exemplo, dietilamina de ácido lisérgico e ecstasy)
- Inalantes (por exemplo, tolueno e óxido nitroso).

Apesar de estas drogas terem a capacidade comum de produzir sensações de prazer e alívio em estados negativos, as drogas de abuso têm propriedades altamente diferentes tanto comportamentais como neurofarmacológicas.

9.2. Mecanismo neurobiológico comum entre as drogas

O prazer, que os cientistas chamam recompensa, é uma força biológica muito poderosa para nossa sobrevivência. Se fizer algo prazeroso, isso é registrado no cérebro de tal modo que tende a fazer isto novamente.

De um modo geral, as áreas de recompensa do cérebro correspondem às áreas relacionadas com a fome, a sede e o sexo.

As atividades de subsistência de vida, como comer, ativam um circuito de células nervosas especializadas voltadas a produzir e regular o prazer. Um aspecto importante destas células nervosas é que elas liberam a dopamina e estão situadas no topo do tronco cerebral na área tegumentar ventral (VTA). Estes neurônios que liberam dopamina retransmitem mensagens de prazer através de suas fibras nervosas para células nervosas numa estrutura do sistema límbico chamado de núcleo accumbens. Enquanto que outras fibras alcançam uma parte relacionada à região frontal do córtex cerebral. Assim, o circuito de prazer, que é conhecido como o sistema de dopamina do mesolímbico, espalma a sobrevivência orientada pelo tronco cerebral, o sistema límbico emocional, e o córtex cerebral frontal.

Todas as drogas aditivas ativam o circuito do prazer no cérebro. A adição de drogas é um processo biológico, patológico e que altera o funcionamento do centro de prazer, como também outras partes das funções do cérebro.

Para entender este processo, é necessário examinar os efeitos das drogas na neurotransmissão.



Quer aprender mais sobre o sistema de recompensa cerebral? Veja a animação disponível no link: <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/cerebro.swf>

O uso prolongado de drogas provoca mudança no cérebro de maneira duradoura. Essa mudança duradoura é o maior componente da adição, em si. É como se houvesse uma “tomada” figurativa, no cérebro, que liga em algum ponto, toda vez que a droga é usada. O ponto no qual esse fenômeno ocorre varia de indivíduo, mas o efeito dessa mudança é a transformação de um abusador para um adicto ou dependente.

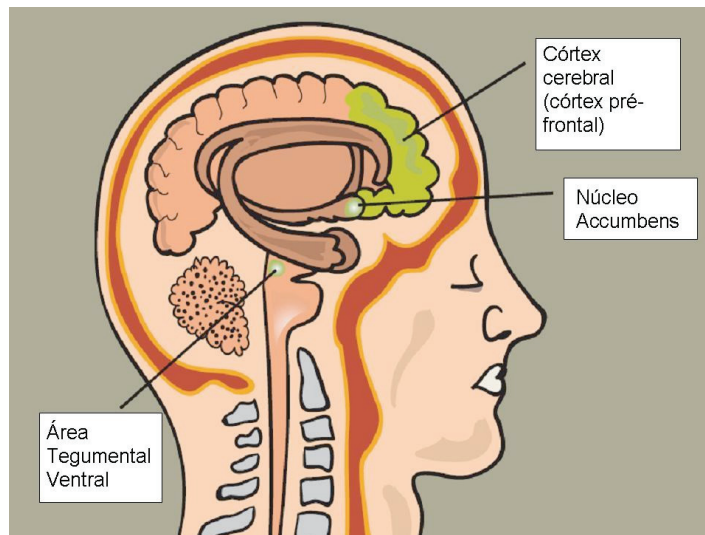


Figura 9.3: Circuito de Recompensa Cerebral

Fonte: <http://science.education.nih.gov/supplements/nih2/Addiction/guide/pdfs/Entire.pdf>

Resumo

Importante destacar que droga de abuso é qualquer substância ou preparação, usada primariamente pelos seus efeitos prazerosos, exóticos ou estimulantes. As mais conhecidas como tabaco e o álcool, que são drogas sociais por excelência; os inalantes, a maconha, a cocaína, o LSD e outros alucinógenos que são drogas ilícitas, substâncias que só devem ser usadas sob receita médica, como moderadores do apetite, estimulantes, calmantes, entre outras que também passam a ser drogas de abuso, quando utilizada para outros fins ou em excesso. Devemos ter claro que o abuso de drogas ocorre quando um indivíduo usa repetidamente uma droga, apesar de saber do problema social, de trabalho ou de saúde gerado pelo uso da droga. E atenção: o uso frequente de drogas em situações perigosas, como dirigir ou operar máquinas quando intoxicado também caracteriza abuso de drogas.

Atividades de Aprendizagem

Observe todas as indicações no corte da imagem do cérebro e depois descreva as estruturas envolvidas no circuito de recompensa.

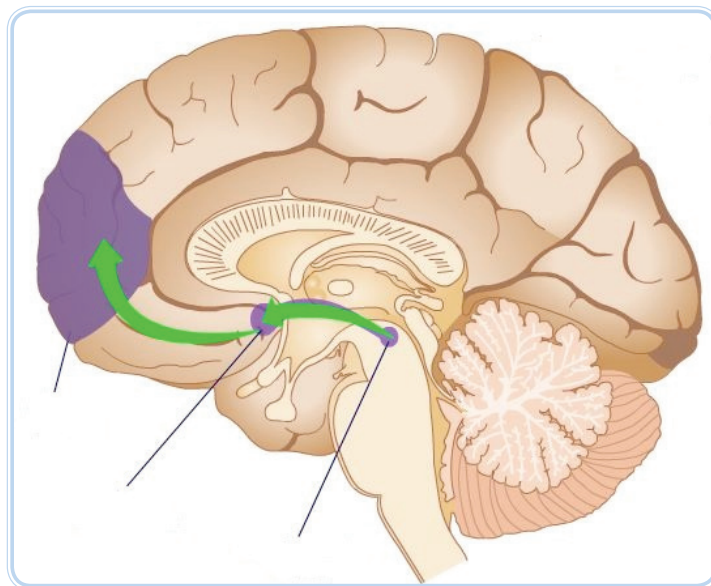


Figura 9.4: Circuito de Recompensa

Fonte: Adaptado de <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/cerebro.swf>

Anotações



Aula 10 - Drogas de abuso - Etanol

A primeira droga de abuso que estudaremos é o etanol, o qual é muito consumido em nossa sociedade. O consumo de etanol é quase universal, sendo alta a prevalência do uso abusivo de etanol. Esta substância promove muitos efeitos fisiológicos, sendo frequentemente usada em combinação com outras drogas.

Vamos começar nossos estudos refletindo sobre o gráfico a seguir? Qual o significado das diferenças do consumo de álcool entre os estados brasileiros?

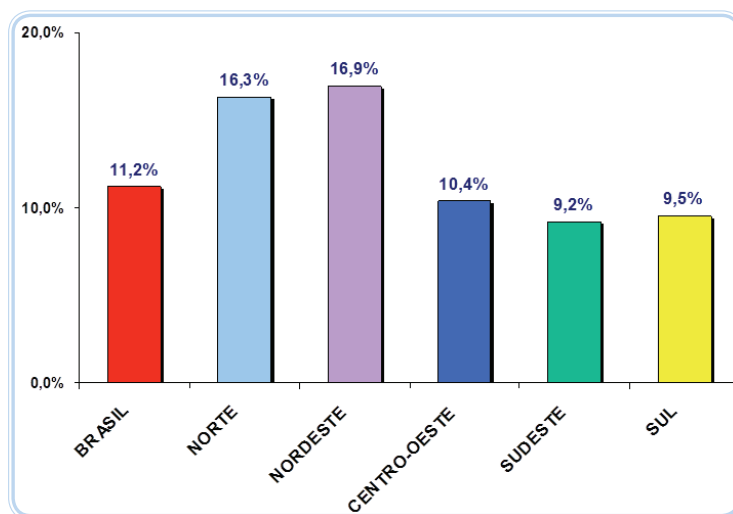


Figura 10.1: Levantamento sobre o Consumo de Álcool entre os Estados Brasileiros

Fonte: Primeiro Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas (2002) CEBRID- UNIFESP

10.1. Farmacocinética do Etanol

O etanol, por ser altamente lipossolúvel e por não apresentar nenhuma carga é rapidamente absorvido, com absorção de uma quantidade considerável no estômago. Uma fração substancial é removida do sangue da veia porta pelo metabolismo hepático de primeira passagem. Uma característica do metabolismo do etanol é que à medida que aumenta a concentração de etanol que chega ao fígado, a fração removida diminui. Por conseguinte, quando a absorção de etanol é rápida e a concentração na veia porta é elevada, a maior parte do etanol escapa para a circulação sistêmica, ao passo que, no caso de sua absorção lenta, uma maior quantidade é removida pelo metabolismo de primeira passagem.

Este é um dos motivos pelos quais a ingestão de etanol com o estômago vazio produz efeito farmacológico muito maior. O etanol distribui-se rapidamente por toda a água corporal, dependendo a velocidade de sua redistribuição principalmente do fluxo sanguíneo para os tecidos periféricos, como no caso dos anestésicos voláteis.

Observe a imagem a seguir e analise os percentuais.

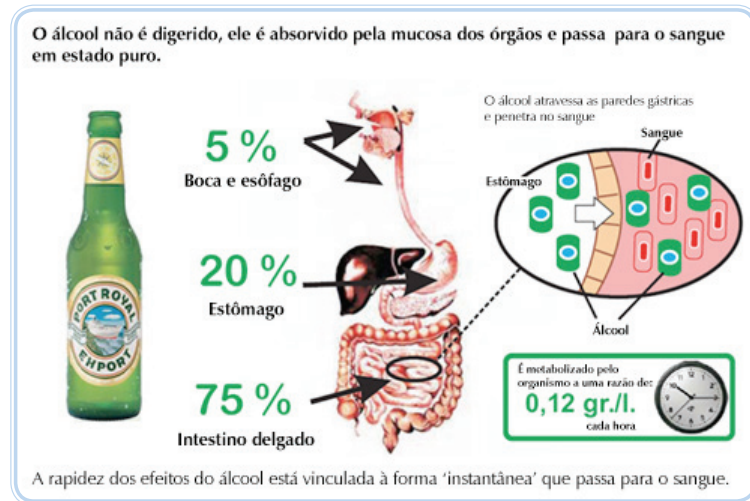


Figura 10.2: Etanol

Fonte: <http://4.bp.blogspot.com>

Cerca de 90% do etanol é metabolizado, enquanto 5-10% são excretados de modo inalterado no ar expirado e na urina. Essa fração não é significativa em termos farmacológicos, porém fornece a base para a estimativa das concentrações sanguíneas de etanol a partir de dosagens feitas na respiração ou na urina.

O metabolismo do etanol ocorre quase totalmente no fígado, principalmente por uma via que envolve oxidações sucessivas, inicialmente a acetaldeído e, em seguida, a ácido acético. Como o etanol é frequentemente consumido em grandes quantidades, oferece uma carga substancial para os sistemas oxidativos hepáticos.

O metabólito intermediário, acetaldeído, é um composto reativo e tóxico, podendo contribuir para a hepatotoxicidade. Além disso, ocorre um pequeno grau de esterificação do etanol com vários ácidos graxos nos tecidos, podendo esses ésteres contribuir também para a toxicidade em longo prazo.

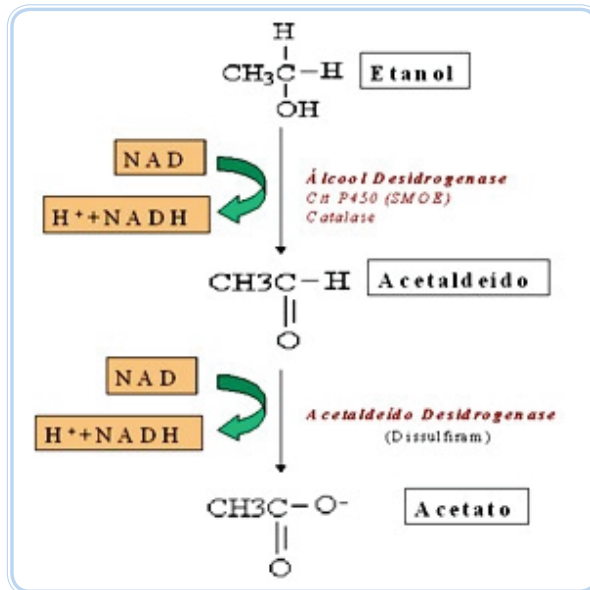


Figura 10.3: Metabolismo do Etanol

Fonte: <http://www.psiquiatriageral.com.br/tratamento/interacoes11.htm>

Uma enzima chamada álcool desidrogenase, restrita principalmente aos hepatócitos, encontra-se dissolvida no citoplasma e oxida o etanol. Normalmente, uma quantidade trivial de etanol é metabolizada pelo sistema enzimático dos hepatócitos, porém a indução desse sistema ocorre em indivíduos dependentes de álcool. O etanol pode afetar o metabolismo de outras drogas metabolizadas por este sistema de enzimas, com efeito inibitório inicial produzido por competição, seguido de potencialização devido à indução enzimática.

Quase todo o acetaldeído produzido é convertido em acetato no fígado pela aldeído desidrogenase. Normalmente apenas uma pequena quantidade de acetaldeído escapa do fígado. Em geral, o acetaldeído circulante tem pouco ou nenhum efeito, porém a sua circulação pode tornar-se muito mais elevada em certas circunstâncias, produzindo efeitos tóxicos.

Os principais efeitos do etanol são observados no sistema nervoso central, onde suas ações depressoras assemelham-se às dos anestésicos voláteis. Apesar de o etanol, em concentrações farmacológicas efetivas, produzir um aumento detectável no distúrbio estrutural (isto é, aumento da fluidez) das membranas lipídicas, é provável que suas ações dependam, basicamente, de seus efeitos sobre canais iônicos e receptores específicos de membrana. Em nível celular, o efeito do etanol é puramente depressor, embora aumente a atividade dos impulsos, presumivelmente por desinibição, em algumas partes do SNC, sobretudo nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos envolvidos na via de recompensa.

As principais teorias sobre a ação do etanol são:

- Potencialização da inibição mediada pelo GABA, semelhante à ação dos benzodiazepínicos.
- Inibição da entrada de cálcio através dos canais de cálcio regulados por ligantes.
- Inibição da função dos receptores NMDA.

O etanol potencializa a ação do GABA ao atuar sobre os receptores GABAA, de maneira semelhante aos benzodiazepínicos. O etanol inibe a liberação de transmissores em resposta à despolarização das terminações nervosas ao inibir a abertura dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem nos neurônios.

Os efeitos excitatórios do glutamato são inibidos pelo etanol em concentrações que produzem efeitos depressores sobre o SNC in vivo. Outros efeitos produzidos pelo etanol incluem potencialização dos efeitos excitatórios produzidos pela ativação dos receptores nicotínicos de acetilcolina e receptores 5-HT₃.

10.2. Fatores genéticos

Em 50% dos asiáticos, verifica-se a expressão de uma variante genética inativa de uma das isoformas da aldeído desidrogenase (ALDH-1); esses indivíduos experimentam uma reação extremamente desagradável após o consumo de álcool e a incidência de dependência é extremamente baixa nesse grupo. Por outro lado, uma isoforma da álcool desidrogenase com atividade reduzida é também comum em asiáticos e a sua presença está associada a um comportamento de consumo excessivo de etanol.

10.3. Tolerância e dependência

A administração crônica de etanol produz várias alterações nos neurônios do SNC, que tendem a opor-se aos efeitos celulares agudos que produz. Verifica-se uma pequena redução no número dos receptores GABAA, e ocorre uma proliferação dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem e dos receptores NMDA. O efeito agudo do etanol consiste em reduzir o ingresso de cálcio através dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, reduzindo-se assim a liberação de transmissores. Durante a exposição crônica ao etanol, ocorre recuperação da entrada de Ca^{2+} induzida pela despolarização e a liberação de transmissores aumenta acima do normal, estando esse fato possivelmente associado aos sintomas de abstinência física.

Verifica-se o desenvolvimento de uma síndrome bem definida de abstinência física em resposta à suspensão do etanol. A exemplo da maioria das outras drogas produtoras de dependência, essa síndrome provavelmente é importante como fator em curto prazo na perpetuação do hábito da droga, porém outros fatores (principalmente psicológicos) são mais importantes em longo prazo. A síndrome da abstinência física geralmente desaparece em poucos dias, porém o desejo mórbido de etanol e a tendência à recaída persistem por um tempo muito maior.

A síndrome de abstinência física no homem, em sua forma grave, desenvolve-se depois de cerca de 8 horas. No primeiro estágio, os principais sintomas consistem em tremor, náusea, sudorese, febre e, algumas vezes, alucinações. Esses sintomas persistem por cerca de 24 horas. Essa fase pode ser acompanhada de convulsões. Nos dias que se seguem, surge o quadro de “delirium tremens”, em que o paciente torna-se confuso, agitado e frequentemente agressivo, podendo sofrer alucinações muito mais intensas.



Para compreender melhor as ações do etanol e suas interações com os diferentes sistemas, acesse o seguinte link: <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/alcool.swf>

Analise o cartaz a seguir:

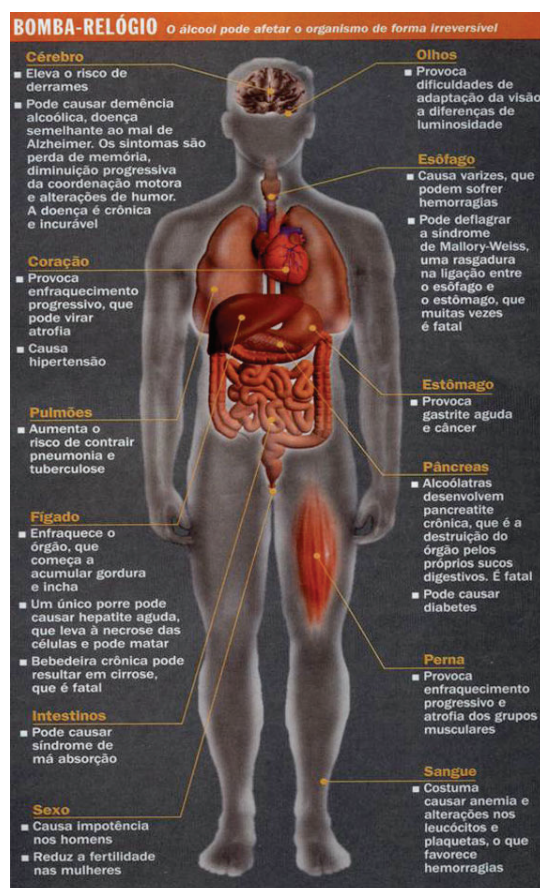


Figura 10.4: Alterações ocasionadas pelo álcool
 Fonte: <http://avnutrition.webnode.com.br>



Você poderá assistir a um filme que retrata muito bem o problema da dependência ao álcool. O filme Despedida em Las Vegas (Nicolas Cage ganhou o Oscar por seu alcoólatra, que após perder o emprego, vai para Las Vegas com intenção de beber até morrer. Deprimente e poderoso, um alerta para quem acha que álcool não é droga.

Resumo

O etanol ou o álcool é uma droga de abuso encontrada em bebidas como cerveja, vinhos, entre outros. O etanol é um depressor do sistema nervoso central que é rapidamente absorvido pelo estômago e pelo intestino para a corrente circulatória. O etanol é metabolizado principalmente pelo fígado, primeiramente pela álcool desidrogenase a acetaldeído e depois pela aldeído desidrogenase a acetato. O acetaldeído pode produzir efeitos tóxicos. O consumo excessivo de etanol causa hepatotoxicidade. Pequenas quantidades de etanol são eliminadas na urina e no ar expirado. São postulados vários mecanismos celulares: inibição da abertura dos canais de cálcio, aumento da ação do GABA e ação inibitória dos receptores de glutamato do tipo NMDA. Tolerância, dependência física e dependência psicológica ocorrem com o etanol.



Atividades de Aprendizagem

1. Leia o caso clínico abaixo e responda a questão apresentada a seguir:

M. R. T, 50 anos, alcoólatra há 10 anos, chega ao hospital com os seguintes sintomas: vômito, dor epigástrica, perda de peso, febre, desconforto abdominal ao ingerir alimento. Devido à alta ingestão álcool, o médico suspeitou de cirrose, sendo o diagnóstico confirmado posteriormente com exames.

- Com base no metabolismo do etanol, explique o aparecimento da hepatotoxicidade.

Aula 11 - Drogas de abuso: benzodiazepínicos

A próxima droga de abuso que vamos conhecer são os benzodiazepínicos. Estes foram amplamente prescritos no tratamento dos transtornos ansiosos durante toda a década de 70, como uma opção segura e de baixa toxicidade. A empolgação inicial deu lugar à preocupação com o consumo ao final da mesma década: pesquisadores começavam a detectar potencial de uso nocivo, risco de dependência entre os usuários de tais substâncias. Atualmente, os benzodiazepínicos ainda possuem indicações precisas para controle da ansiedade e como tratamento adjuvante dos principais transtornos psiquiátricos, mas continuam sendo prescritos de modo indiscriminado, tanto por psiquiatras quanto por médicos de outras especialidades.



Figura 11.1: benzodiazepínicos

Fonte: <http://vidasemdrogas.org/imagens/benzo.jpg>

11.1. Efeitos farmacológicos

Os benzodiazepínicos possuem cinco propriedades farmacológicas. São sedativos, hipnóticos (indutores do sono), ansiolíticos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Apesar de presentes em qualquer tipo de benzodiazepínicos, algumas propriedades são mais notórias dependendo da substância química.

Exemplos de drogas benzodiazepínicas são: diazepam, midazolam, lorazepam, clordiazepóxido, flurazepam, temazepam, entre outros.

Medicamentos Alostéricos:

Ligam-se em outro local do receptor e regulam a ação do agonista. No caso dos benzodiazepínicos, o agonista é o neurotransmissor GABA.

Os benzodiazepínicos atuam de modo muito seletivo sobre os receptores de GABA_A, que medeiam a resposta sináptica inibitória rápida produzida pela atividade nos neurônios GABAérgicos. O efeito dos benzodiazepínicos consiste em potencializar a resposta ao GABA, facilitando a abertura dos canais de cloreto ativados pelo GABA. Os benzodiazepínicos ligam-se especificamente a um sítio regulador no receptor, distinto do sítio de ligação do GABA, e atuam de modo **alostérico**, aumentando a afinidade do GABA pelo receptor. Os benzodiazepínicos não afetam os receptores de outros aminoácidos, como glicina ou glutamato.

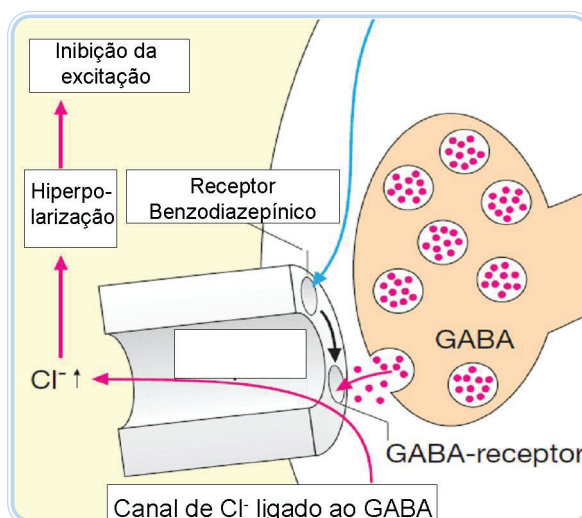


Figura 11.2: Mecanismo de Ação dos Benzodiazepínicos

Fonte: Adaptado de Lüllmann, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. 2ª Edição. Thieme, 2000.

Os benzodiazepínicos se ligam em maior quantidade aos receptores presentes no córtex cerebral, em menor quantidade no sistema límbico e mesencéfalo e ainda menor no tronco cerebral e medula espinhal.

11.2. Farmacocinética

Os benzodiazepínicos são altamente lipossolúveis, o que lhes permite uma absorção completa e penetração rápida no SNC, após a ingestão oral. A lipossolubilidade é variável entre os benzodiazepínicos; o midazolam e o lorazepam também possuem boa hidrossolubilidade e são agentes seguros para a administração intramuscular. Já o diazepam e o clordiazepóxido são altamente lipossolúveis e, por isso, têm distribuição errática, ou seja, desviando-se da distribuição comum, quando administrados por essa via.

Ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e muitos se acumulam gradualmente na gordura corporal em virtude de sua elevada lipossolubilidade.

Normalmente são administrados via oral, mas podem ser administrados por via intravenosa. Todos os benzodiazepínicos são metabolizados e, por fim, excretados na urina. Variam acentuadamente na sua duração de ação e podem ser divididos em: compostos de ação rápida, média e prolongada.

Vários são convertidos em metabólitos ativos, como o N-desmetildiazepam (nordazepam), que possui meia-vida de cerca de 60 horas e é responsável pela tendência de muitos benzodiazepínicos a produzir efeitos cumulativos e longas ressacas quando são administrados a intervalos irregulares.

A idade avançada afeta a velocidade das reações oxidativas hepáticas mais do que a das reações de conjugação. Por conseguinte, o efeito dos benzodiazepínicos de ação prolongada, que podem ser utilizados regularmente como hipnóticos ou como agentes ansiolíticos durante muitos anos, tende a aumentar com a idade, razão pela qual é comum observar o aparecimento de sonolência ou confusão.

11.3. Tolerância e dependência

Ocorre tolerância com todos os benzodiazepínicos, bem como dependência, que é sua principal desvantagem. Compartilham essas propriedades com outros agentes hipnóticos e sedativos. A tolerância é menos pronunciada do que a observada com os barbitúricos (drogas que são também sedativas), que produzem tolerância farmacocinética devido à indução das enzimas hepáticas de metabolização de drogas – o que não ocorre com os benzodiazepínicos. Essa tolerância, quando ocorre, parece representar uma alteração nos receptores.

A dependência de benzodiazepínicos é um importante problema na atualidade. Em indivíduos normais e pacientes, a interrupção do tratamento com benzodiazepínicos depois de várias semanas ou meses provoca aumento nos sintomas de ansiedade, juntamente com tremor e vertigem. Após vários meses de uso, a proporção de pacientes que se tornam tolerantes aumenta e a redução da dose ou a parada da tomada do medicamento pode provocar sintomas de abstinência. Pode ser difícil distinguir os sintomas da abstinência com a volta dos sintomas da ansiedade para os quais o benzodiazepínico foi prescrito inicialmente. Alguns pacientes podem aumentar a dose com o tempo porque a tolerância afeta os efeitos sedativos do medicamento. Muitos pacientes e seus médicos, entretanto, concordam que os efeitos ansiolíticos continuam mesmo após o desenvolvimento da tolerância aos efeitos sedativos. Neste caso, esses pacientes continuam tomando a medicação por anos de acordo com a indicação médica sem aumentar a

dose. O grau do desenvolvimento da tolerância para os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos é assunto controverso. Há, entretanto, evidências de que uma tolerância significativa não se desenvolve para todas as ações dos benzodiazepínicos, pois alguns efeitos de doses agudas na memória persistem em pacientes que tomam o medicamento por anos.

Pacientes com histórico de abuso de álcool e outras drogas tem um risco elevado para o desenvolvimento de abuso de benzodiazepínicos e não devem ser tratados com benzodiazepínicos em longo prazo.



Conheça agora uma combinação letal: quando os benzodiazepínicos são tomados com outros depressores do SNC (incluindo álcool e anticonvulsivantes), a consequência é a intensificação dos efeitos sedativos e depressores do SNC, incluindo redução do nível de consciência, redução da coordenação muscular, depressão respiratória e morte.

Fonte: Lippincott Williams & Wilkins, 2006

11.4. Uso abusivo dos Benzodiazepínicos

Enquanto relativamente poucos pacientes que receberam benzodiazepínicos por indicação médica fazem uso abusivo, há indivíduos que buscam os benzodiazepínicos especificamente pela sua capacidade de deixar “alto”. Entre esses indivíduos, há diferença de popularidade dos benzodiazepínicos; os benzodiazepínicos que possuem rápido início de ação, como o diazepam e o alprazolam, tendem a ser os mais desejados. As drogas são obtidas simulando uma condição médica, enganando os médicos ou simplesmente obtidas por meios ilícitos. O uso não supervisionado pode levar à autoadministração de grandes doses e desenvolver assim tolerância aos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos. Os indivíduos que fazem abuso podem também combinar benzodiazepínicos com outras drogas para aumentar o efeito. Por exemplo, diazepam e metadona (narcótico do grupo opióide).

Enquanto há o uso ilícito dos benzodiazepínicos como primeira droga de abuso, a maioria do uso não supervisionado tende a ser de usuários de outras drogas que buscam se automedicar contra os sintomas da abstinência da droga principal de abuso. Assim, dependentes de cocaína geralmente utilizam diazepam para aliviar a irritabilidade e agitação produzidas pelo uso da cocaína; dependentes de opióides utilizam diazepam e outros benzodiazepínicos para aliviar alguns sintomas de ansiedade da síndrome de abstinência quando eles não conseguem obter a droga de preferência.

A mortalidade nos dependentes de benzodiazepínicos é três vezes maior que na população geral, porém não se observa aumento significativo da mortalidade em pacientes dependentes de benzodiazepínicos quando comparados com pacientes com similar grau de morbidade.

Os benzodiazepínicos não devem ser utilizados por mais de 4 meses.



Leia também a matéria disponível neste link <http://super.abril.com.br/saude/nacao-rivotril-587755.shtml> sobre o medicamento benzodiazepínico Rivotril®.

Resumo

Os benzodiazepínicos possuem cinco propriedades farmacológicas: sedativos (redução da ansiedade), hipnóticos (indutores do sono), ansiolíticos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Estas drogas atuam ligando-se a um sítio regulador específico no receptor GABAA e intensificam o efeito inibitório do GABA no SNC. Os benzodiazepínicos apresentam diferenças no perfil farmacológico, principalmente em relação à duração de ação. Exemplos de agentes de ação longa são o diazepam e o nordazepam. Os benzodiazepínicos apresentam desvantagens como efeitos de “ressaca” de longa duração, sintomas de abstinência, tolerância e desenvolvimento de dependência. Em geral, o uso abusivo de benzodiazepínicos faz parte de uma dependência mista que envolve álcool, opióides e cocaína. A interação com o álcool é potencialmente fatal podendo levar a um quadro de depressão respiratória e morte.

Atividades de Aprendizagem

Nas imagens a seguir vamos apresentar embalagens de medicamentos: uma de um medicamento benzodiazepínico e outra de um medicamento não-benzodiazepínico. Que diferenças fundamentais podemos destacar entre esses medicamentos além da que está evidenciada na embalagem? Aponte-as a seguir.



Figura 11.3: Diazepam

Fonte: <http://www.onofre.com.br/BackOffice/uploads//Produto/Normal/109630.jpg>

Aula 12 - Drogas de abuso: Maconha

Neste capítulo você aprenderá sobre a Farmacologia de uma droga de abuso muito conhecida: A Maconha. Esta é a droga ilícita mais usada mundialmente. O uso da maconha geralmente é intermitente e limitado: os jovens param por volta dos seus 20 anos e poucos entram num consumo diário por anos seguidos. Entretanto, esta droga pode causar tolerância e dependência.



Figura 12.1: Folhas de Maconha

Fonte: <http://www.areaseg.com/toxicos/maconha.html>

A *Cannabis sativa* é um arbusto da família das *Moraceae*, conhecido pelo nome de "cânhamo" da Índia, que cresce livremente nas regiões tropicais e temperadas. Os seus efeitos medicinais e euforizantes são conhecidos há mais de 4 mil anos. Na China existem registros históricos das suas ações medicinais desde o século III a.C. No início do século passado, passou a ser considerada um "problema social", sendo banida legalmente na década de 30.

O seu uso médico declinou lentamente, pois pesquisadores não conseguiram isolar os seus princípios ativos em função da rápida deterioração da planta. Alguns países começaram a relacionar o abuso da maconha à degeneração psíquica, ao crime e à marginalização do indivíduo. Nas décadas de 60 e 70, o seu consumo voltou a crescer significativamente, chegando ao ápice no biênio 1978/1979.



Dizem que a maconha é a droga ilícita mais consumida no mundo e estima-se que um em cada 25 adultos com idades entre 15 e 64 anos já fez uso da droga. Leia mais no site: http://www.uniad.org.br/v2/master/imgAlbum/%7B5368BB3C-FA99-4424-85F5-352DD9FE38B6%7D_Maconha.pdf

A-Z

Psicomiméticos

Drogas que causam distúrbio da percepção (alucinações visuais) e do comportamento.

A *Cannabis sativa* contém aproximadamente 400 substâncias químicas, entre as quais se destacam pelo menos 60 alcalóides conhecidos como canabinóides. Eles são os responsáveis pelos seus efeitos psíquicos e classificados em dois grupos: os canabinóides psicoativos (por ex., Delta-8-THC, Delta-9-THC e o seu metabólico ativo, conhecido como 11-hidróxi-Delta-9-THC) e os não psicoativos (por ex., *canabidiol* e *canabino*). O Δ^9 -tetraidrocanabinol (Delta-9-THC) é o mais abundante e potente destes compostos.

Maconha é o nome dado às folhas e flores secas preparadas como mistura para fumo, enquanto haxixe é a resina extraída.

12.1. Mecanismo de Ação da Maconha

O Delta-9-THC (ou THC) é bastante lipossolúvel e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Atua principalmente sobre o sistema nervoso central, produzindo uma mistura de efeitos **psicomiméticos** e depressores, além de vários efeitos autônomos periféricos mediados centralmente.

Os principais efeitos subjetivos no ser humano consistem em:

- Sensação de relaxamento e bem-estar, semelhante ao efeito do etanol, porém sem agressão concomitante.
- Sensação de aguçamento da percepção sensorial, em que os sons e as visões parecem ser mais intensos.

Os efeitos centrais que podem ser diretamente medidos em estudos com o ser humano e os animais incluem:

- Comprometimento da memória em curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples – as sensações subjetivas de confiança e aumento da criatividade não são refletidas por um desempenho efetivo;
- Comprometimento da coordenação motora (p.ex.: desempenho na direção de automóveis)
- Catalepsia (estado em que ficam temporariamente suspensos os movimentos voluntários e a sensibilidade exterior)
- Analgesia
- Ação antiemética (diminuição do vômito)
- Aumento do apetite

Os principais efeitos periféricos da maconha são:

- Taquicardia, que pode ser evitada por drogas que bloqueiam a transmissão sináptica;
- Vasodilatação, que é particularmente acentuada nos vasos da esclerótica e conjuntiva, produzindo um aspecto característico de olhos “injetados de sangue” dos fumantes de maconha;
- Redução da pressão intraocular
- Broncodilatação

A princípio acreditou-se que os canabinóides, por serem altamente lipossolúveis, atuassem de modo semelhante aos agentes anestésicos gerais, porém a identificação de receptores específicos de canabinóides no cérebro e na periferia afastou essa ideia.

Os receptores canabinóides são receptores acoplados à proteína G, ligados à inibição da adenilato ciclase. Os receptores também estão acoplados à ativação dos canais de potássio e à inibição dos canais de cálcio e, portanto, exercem efeito inibitório sobre a liberação de transmissores.

A distribuição dos receptores de canabinóides no cérebro (receptores CB1) corresponde aos efeitos farmacológicos principais. Ocorrem particularmente no hipocampo (comprometimento da memória), no cerebelo e na substância negra (distúrbio motor) e nas vias dopaminérgicas mesolímbicas (recompensa), bem como no córtex.

O receptor de canabinóides periférico (receptor CB2) é diferente do receptor CB1 e localiza-se principalmente no sistema imune, o que pode explicar os efeitos inibitórios sobre a função imunológica relatados com a maconha. A descoberta de receptores de canabinóides específicos no cérebro levou naturalmente à pesquisa de um mediador químico endógeno e resultou na descoberta da anandamida (nome proveniente do sânscrito e que significa felicidade), que produz efeitos semelhantes aos dos canabinóides.

Os efeitos da maconha estão associados a uma ação agonista nos receptores canabinóides, em especial o Delta-9-THC, nos receptores CB1 presentes no cérebro. A localização pré-sináptica dos receptores CB1 sugere uma ação moduladora deste sobre a liberação de neurotransmissores. Sabe-se que os canabinóides interferem na liberação de diferentes neurotransmissores e neuromoduladores tais como glutamato, GABA, norepinefrina, dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina, prostaglandinas, e peptídeos opióides.

Na intoxicação aguda por maconha ocorre sedação, prejuízos cognitivos que envolvem dificuldade de consolidação de memória de curto prazo, alteração na avaliação do tempo, prejuízo nas funções executivas, alterações da sensopercepção e alterações na coordenação. Acredita-se que a maior parte desses sintomas sejam devido à ação agonista do Delta-9-THC nos receptores CB1 e consequente modulação dos diversos sistemas de neurotransmissão.

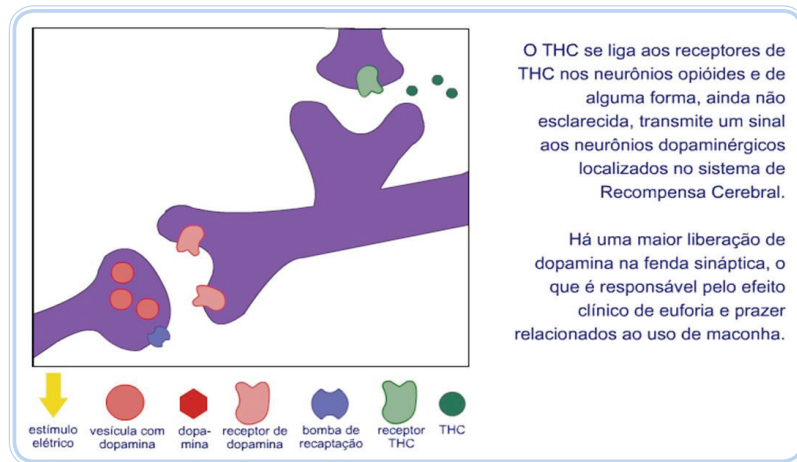


Figura 12.2: Mecanismo de Ação da Maconha (Parte I)

Fonte: adaptado de <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>

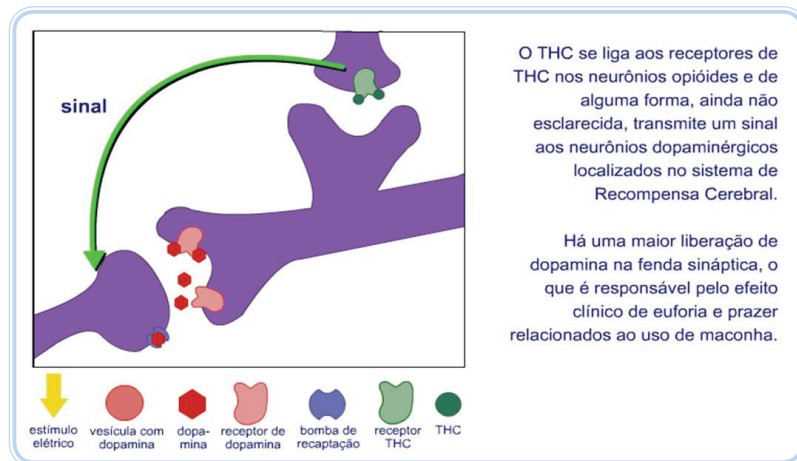


Figura 12.3: Mecanismo de Ação da Maconha (Parte II)

Fonte: adaptado de <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>

Os déficits de memória imediata parecem estar relacionados à redução na liberação de glutamato no hipocampo, o que resultaria em prejuízo nos fenômenos neurofisiológicos que medeiam a consolidação de memória. A partir da constatação de que a maior parte dos interneurônios neocorticais que expressam elevados níveis de CB1 são GABAérgicos, pode-se inferir que a mediação de efeitos como sedação e prejuízos de funções frontais estejam relacionados, pelo menos em parte, à modulação deste sistema. Já os efeitos motores agudos dos canabinóides parecem ser mediados por neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos localizados nos núcleos da base e cerebelo. Efeitos de intoxicação aguda tais como taquicardia e xerostomia (boca seca) são mediados pela ação do Delta-9-THC na liberação de acetilcolina; ao passo que efeitos em quadros de espasticidade (contração muscular) relacionam-se com interações com múltiplos sistemas, incluindo GABAérgico, glutamatérgico e dopaminérgico.

Os efeitos da maconha sobre a pressão intraocular, o músculo liso brônquico, a sensação de dor e o reflexo do vômito têm valor terapêutico potencial. Foram desenvolvidos alguns derivados canabinóides, por exemplo, a nabilona, como agentes terapêuticos. Entretanto os efeitos centrais pronunciados produzidos por esses compostos, incluindo suas possíveis propriedades de dependência, limitam sua utilidade.

12.2. Farmacocinética

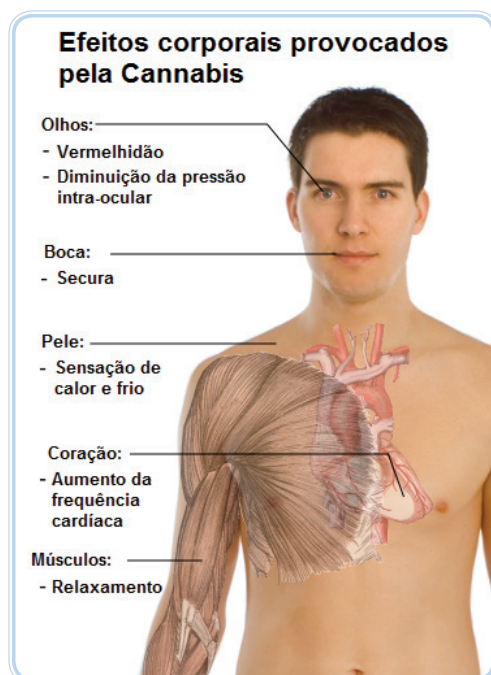


Figura 12.4: Efeitos da Maconha

Fonte: <http://saude.divulgueconteudo.com/>

A-Z

“Downregulation”

ou Dessensibilização - fenômeno que ocorre quando os receptores são submetidos a uma estimulação excessiva que pode ser nociva, sendo estes suscetíveis a alterações adaptativas que os torna menos sensíveis às superestimulações, de modo que o efeito se torna cada vez menor.

Os efeitos da maconha, quando fumada, levam cerca de uma hora para desenvolver-se plenamente e duram 2 a 3 horas. Uma pequena fração é convertida em 11-hidroxi-THC, que é mais ativo que o próprio THC, enquanto a maior parte é convertida principalmente em metabólitos inativos. É parcialmente conjugado e sofre recirculação êntero-hepática. O THC e seus metabólitos, por serem altamente lipofílicos, são sequestrados na gordura corporal e sua excreção continua por vários dias após a administração de uma única dose.

12.3. Tolerância e dependência

A tolerância à maioria dos efeitos da maconha desenvolve-se rápido, mas também desaparece rapidamente. Tal fenômeno se deve principalmente a alterações farmacodinâmicas baseadas em “downregulation” e/ou dessensibilização de receptores. Também tem sido consistentemente descrita uma síndrome de abstinência após interrupção abrupta de uso prolongado de maconha, caracterizada por inquietação, irritabilidade e insônia, sudorese, rinorreia (fluxo de mucosidades do nariz), anorexia, diarreia e soluços.

Resumo

O principal constituinte ativo da maconha é o Delta9-tetraidrocanabinol (THC), embora metabólitos farmacologicamente ativos possam ser importantes. Os principais efeitos são euforia e sensação de relaxamento, com consciência sensitiva aguçada. Há também um comprometimento da aprendizagem, da memória e do desempenho motor. As ações periféricas incluem vasodilatação, redução da pressão intraocular e broncodilatação. Os receptores canabinóides pertencem à família de receptores acoplados à proteína G, ligados à inibição da adenilato ciclase e efeitos sobre a função dos canais de cálcio e potássio, causando efeito inibitório da transmissão sináptica. O receptor cerebral (CB1) apresenta diferenças em relação ao receptor periférico (CB2), que está principalmente presente em células do sistema imune. Têm sido desenvolvidas drogas para estes receptores. A anandamida é um ligante endógeno para o receptor CB1. A nabilona, um análogo do THC, foi desenvolvida para ter ação antiemética. A tolerância à maioria dos efeitos da maconha desenvolve-se rápido, mas também desaparece rapidamente. Uma síndrome de abstinência após interrupção abrupta pode surgir.



Aula 13 - Psicoestimulantes - anfetaminas e drogas correlatas

Neste capítulo, serão descritas substâncias que têm efeito principalmente estimulante sobre o sistema nervoso central. Essas substâncias têm acentuado efeito sobre a função mental e o comportamento, produzindo excitação e euforia, diminuição da sensação de cansaço e estimulação locomotora.



Figura 13.1: Anfetaminas

Fonte: <http://www.sabetudo.net/wp-content/uploads/2010/12/Anfetaminas.jpg>

As anfetaminas foram sintetizadas na década de 30. O propósito era o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, então denominado hiperatividade ou disfunção cerebral mínima. Atualmente, existem indicações para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, da narcolepsia (sono súbito e incontrolável). Já não são usadas como supressores do apetite em razão do risco de hipertensão pulmonar. Nos últimos 20 anos, anfetaminas modificadas têm sido sintetizadas em laboratórios clandestinos para serem utilizadas para fins não terapêuticos.

A mais conhecida e utilizada no Brasil é a 3,4-metilenedioxi-metanfetamina (MDMA), o *ecstasy*, uma metanfetamina inicialmente identificada com os *clubbers* e suas festas, conhecidas por *raves*.

Os efeitos da anfetamina são devido à liberação de catecolaminas no cérebro, especialmente noradrenalina e dopamina. Os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamino oxidase (MAO) potencializam os efeitos da



Atualmente verifica-se um consumo bastante grande pelas mulheres, provavelmente com o intuito de perder peso. Desse modo, nota-se a existência de diferentes tipos de usuários, cujo consumo de anfetamina tem propósitos diversos. Leia mais sobre a anorexia no site: <http://brasilmelhor.net/anorexia-um-mal-silencioso/>

anfetamina, presumivelmente ao bloquear a recaptção ou o metabolismo da noradrenalina. Os efeitos comportamentais da anfetamina são provavelmente devidos, em grande parte, à liberação de dopamina mais do que de noradrenalina.



Os principais efeitos centrais das drogas semelhantes à anfetamina são:

- Estimulação locomotora
- Euforia e excitação
- Comportamento estereotipado
- Anorexia

Algumas anfetaminas são capazes de atuar no sistema serotoninérgico, aumentando a liberação do neurotransmissor na sinapse ou atuando como agonista direto. Essa propriedade parece ser a responsável pelos efeitos alucinógenos de algumas anfetaminas: o *ecstasy* (MDMA) e similares têm grande afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT e 5-HT₂. O uso endovenoso (pouco frequente no Brasil) produz um quadro de intenso prazer (*rush* ou *flash*), sensação de poder, hiperexcitabilidade, euforia e aumento da libido (desejo sexual). Comportamentos agressivos podem aparecer.

A tolerância e fissura pelo *flash* levam a um padrão de uso compulsivo por um longo período, seguido de exaustão e períodos prolongados de descanso. Sintomas paranóides podem surgir durante a intoxicação.

Os cristais de metanfetaminas, como o *ice* ou o *crystal*, são fumados em cachimbos de vidro, podendo também ser injetados ou inalados. O efeito é prolongado (2 a 24 horas) e os sintomas euforizantes e estimulantes são intensos. Sintomas psicóticos podem aparecer. Há ocorrência de bruxismo, tiques e anorexia. O *ecstasy* (MDMA) é habitualmente consumido em tabletes ou cápsulas, contendo cerca de 120mg da substância. Produz um quadro de euforia e bem-estar, sensação de intimidade e proximidade com os outros. Outros efeitos são a anorexia, taquicardia, tensão maxilar, bruxismo e sudorese.

A duração dos efeitos é 4 a 6 horas e o desenvolvimento de tolerância rápida impede o uso compulsivo e aditivo. Crises hipertensivas, precordialgias (dor na região do coração), arritmias cardíacas, hepatites tóxicas, hipertermia (aumento da temperatura corporal), convulsões, rabdomiólise (lesão muscular) e morte já foram relatadas. Sintomas ansiosos e psicóticos agudos e crônicos (em indivíduos predispostos) podem aparecer.

A fadiga, tanto física quanto mental, é reduzida pela anfetamina, e muitos estudos demonstraram melhora do desempenho tanto mental quanto físico em indivíduos fatigados, mas não em indivíduos bem descansados. O desempenho mental melhora para tarefas simples e tediosas muito mais que para tarefas difíceis. As drogas semelhantes à anfetamina produzem melhora pequena, porém significativa, no desempenho atlético, particularmente em eventos de resistência. Seu uso é proibido em eventos esportivos e sua presença é facilmente detectada na urina.

As drogas semelhantes à anfetamina causam anorexia acentuada, entretanto, com a sua administração contínua, esse efeito diminui em poucos dias, de modo que a ingestão de alimentos retorna ao normal.

As principais complicações ameaçadoras à vida na overdose por anfetaminas são a hipertemia, hipertensão, convulsões, colapso cardiovascular e traumas. Edemas pulmonares cardiogênico são possíveis. A síndrome de abstinência chega a atingir cerca de 87% dos usuários de anfetamina.

Sintomas depressivos e exaustão podem suceder períodos prolongados de uso ou abuso. Sintomas mais pronunciados de abstinência foram observados em usuários de metanfetaminas pela via inalatória (*ice* e *crystal*).

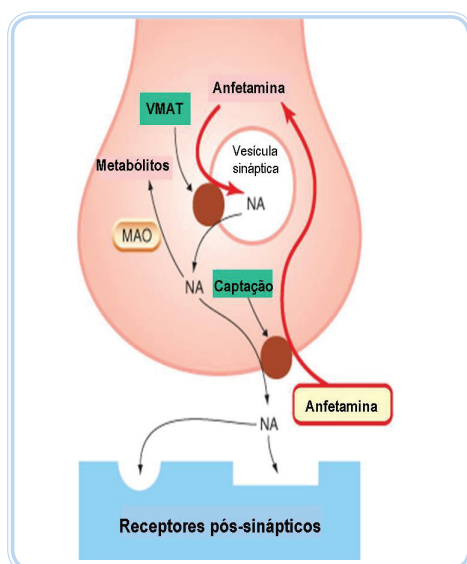


Figura 13.2: Mecanismo de Ação das Anfetaminas

Fonte: Adaptado de Rang, H.P., et al. Farmacologia. 5ª Edição. Elsevier, 2006.

13.1. Tolerância e Dependência

Se a anfetamina for tomada repetidamente durante alguns dias, o que ocorre quando usuários procuram manter o estado de euforia produzido por uma única dose, pode-se verificar o desenvolvimento de um estado de psicose

por anfetamina, que se assemelha estreitamente a uma crise esquizofrênica aguda, com alucinações acompanhadas de sintomas paranóides e comportamento agressivo. Ao mesmo tempo, pode surgir um comportamento estereotipado repetitivo. Quando se suspende a droga depois de alguns dias, observa-se habitualmente um período de sono profundo e, ao acordar, o indivíduo sente-se extremamente letárgico, deprimido e ansioso (algumas vezes, até com tendência suicida) e, frequentemente, com muita fome. Até mesmo uma única dose de anfetamina, que produz euforia mais do que sintomas psicóticos agudos, geralmente deixa o indivíduo cansado e depressivo. Esses pós-efeitos podem resultar da depleção das reservas normais de noradrenalina e dopamina.

A tolerância aos efeitos anorexígenos e simpaticomiméticos (devido ao aumento da liberação de noradrenalina e ativação do sistema nervoso autônomo simpático) da anfetamina desenvolve-se rapidamente, porém é mais lenta para os outros efeitos (como estimulação locomotora e comportamento estereotipado).

A dependência da anfetamina parece constituir uma consequência do pós-efeito desagradável que produz e da insistente lembrança da euforia, que leva ao desejo de se obter uma dose repetida. Não existe nenhuma síndrome de abstinência física bem definida, como a que ocorre com os opiáceos. Estima-se que apenas cerca de 5% dos usuários evoluem para uma dependência total, sendo o padrão habitual o aumento da dose com o desenvolvimento de tolerância; a seguir ocorrem “orgias” incontrolláveis, em que o usuário toma repetidamente a droga durante um período de um dia ou mais, permanecendo continuamente intoxicado. Podem ser consumidas grandes doses nessas orgias, com alto risco de toxicidade aguda, em que a necessidade da droga substitui todas as outras considerações.

13.2. Farmacocinética

A anfetamina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e penetra livremente na barreira hematoencefálica. Faz isso mais prontamente do que as outras aminas simpaticomiméticas de ação indireta, como a efedrina ou a tiramina, o que provavelmente explica a razão pela qual produz efeitos centrais mais pronunciados do que essas drogas. Além disso, é rapidamente absorvida pela mucosa nasal, sendo frequentemente cheirada. A anfetamina é excretada principalmente de modo inalterado na urina, havendo aumento da taxa de excreção quando a urina torna-se ácida. A meia-vida plasmática da anfetamina varia de cerca de 5 horas a 20-30 horas, dependendo do fluxo urinário e do seu pH.



É fundamental que vocês ampliem o conhecimento sobre o assunto, pois atualmente o uso indiscriminado dessas drogas vem crescendo assustadoramente. Leia mais sobre as anfetaminas no site: http://www.uniad.org.br/v2/master/imgAlbum/%7B1AA6F184-7F23-494C-8043-FBD788B3C144%7D_Anfetaminas.pdf

Resumo

Os principais efeitos das anfetaminas são: aumento da atividade motora, euforia e excitação, anorexia e com a administração prolongada, comportamento estereotipado e psicótico. Os efeitos devem-se principalmente à liberação de catecolaminas, especialmente noradrenalina e dopamina. O efeito estimulante dura algumas horas e é seguido por depressão e ansiedade. As tolerâncias aos efeitos estimulantes desenvolvem-se rapidamente, embora possam persistir os efeitos similares aos da noradrenalina na periferia. A psicose por anfetamina, que se assemelha muito à esquizofrenia, pode desenvolver-se depois do uso prolongado.

Atividades de Aprendizagem

Observem a imagem a seguir. Você consegue imaginar quantos tipos diferentes de *Ecstasy* existem?

Elabore um folheto informativo sobre o Ecstasy com o objetivo de divulgação entre estudantes.



Figura 13.3: Tipos de *Ecstasy*

Fonte: <http://destrave.cancaonova.com/wp-content/uploads/2011/10/ecstasy-pill-collage-i2007h0004.jpg>



Um filme que trata dessa dependência e que pode mostrar todos esses problemas é Réquiem para um Sonho (um jovem casal não consegue estruturar seus sonhos por conta do vício em heroína. A mãe do rapaz vicia-se em remédios para emagrecer). Um filme asfíxiante de Darren Aronofsky.





Aula 14 - Drogas de abuso: Cocaína e Crack

Continuaremos a estudar drogas que são estimulantes do sistema nervoso central que são a Cocaína e o Crack. Sendo que este último tem os mesmos efeitos da cocaína, porém mais intensos. Estas duas drogas produzem forte dependência e trazem alto risco de reações adversas graves.



Figura 14.1: Crack
Fonte: <http://jorgemanaia.com.br>

A cocaína ressurgiu em nosso cotidiano nos últimos 20 anos. Desde lá, novos padrões de consumo e apresentações da substância foram introduzidos. O consumo da cocaína atinge hoje todos os níveis sociais. A cocaína e o crack são consumidos por 0,3% da população mundial. A maior parte dos usuários concentra-se nas Américas (70%). A população de usuários é extremamente jovem, variando dos 15 aos 45 anos, com predomínio da faixa etária dos 20 aos 30 anos.

Você sabia que a cocaína é um alcaloide extraído das folhas da coca (*Erythroxylon coca*), planta originária dos altiplanos andinos?

Genericamente, a obtenção da cocaína passa por duas etapas e origina diversos subprodutos. A maceração das folhas, misturada a determinados produtos químicos, produz uma pasta de natureza alcalina, denominada pasta base de cocaína. O refino da pasta origina a cocaína em pó (cloridrato de cocaína), apresentação mais conhecida em nosso meio. O *crack* e a *merla* são a cocaína em sua forma de base livre. Ambas apareceram em nosso meio a partir de meados dos anos 80 e permanecem até os dias de hoje.



Muitos filmes atualmente retratam com muita propriedade o problema das drogas. Alguns podem ser assistidos e debatidos nos bancos escolares. Na questão das drogas abordadas nessa aula vale a pena assistir: Traffic onde Steven Soderbergh cria um painel de histórias paralelas que se entrelaçam, mostrando o negócio das drogas e suas ramificações, envolvendo inclusive policiais e juízes. Outro filme interessante que aborda o assunto é Christiane F (13 anos, drogada e prostituída... uma adolescente alemã conta sua história do álcool às drogas pesadas e à prostituição em Berlim; uma história real em um filme que causou polêmica em todo mundo)

O consumo da substância pode se dar por qualquer via de administração, com rápida e eficaz absorção pelas mucosas oral e nasal e pela via pulmonar. A euforia desencadeada reforça e motiva, na maioria dos indivíduos, o desejo por um novo episódio de consumo, porém quanto mais rápido o início da ação, quanto maior a sua intensidade e quanto menor a sua duração, maior será a chance de o indivíduo evoluir para situações de uso nocivo e dependência. Esses fenômenos são todos influenciados pela via de administração escolhida. Desse modo, a via de administração é um importante fator de risco para o uso nocivo e para dependência.

Observe a seguir o processo de refino da cocaína apresentado no esquema.

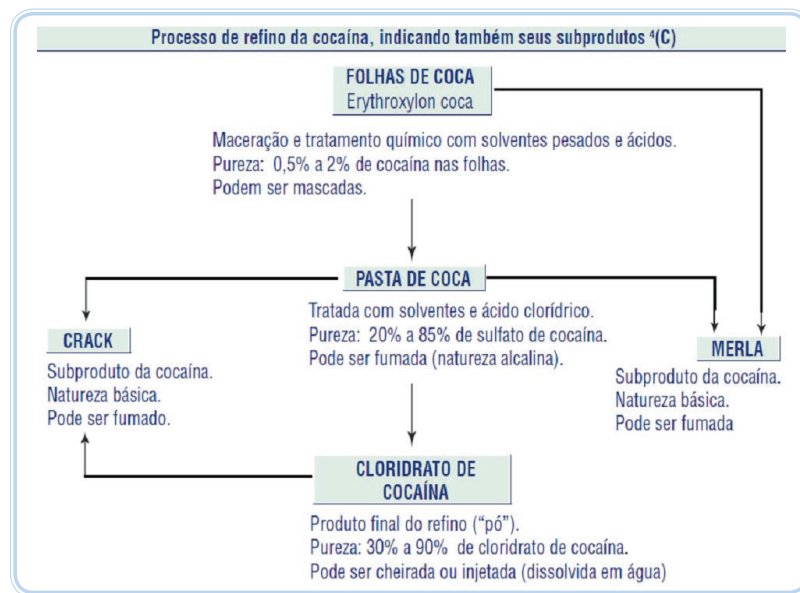


Figura 14.2: Processo de refino da cocaína

Fonte: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/005.pdf

14.1. Efeitos farmacológicos

A cocaína é um potente inibidor da recaptação de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina e dopamina) pelas terminações nervosas noradrenérgicas e potencializa acentuadamente os efeitos periféricos da atividade nervosa simpática. Exerce acentuado efeito estimulante psicomotor, causando euforia, loquacidade, aumento da atividade motora e exagero do prazer, semelhante aos efeitos da anfetamina. Esses efeitos são devidos principalmente à inibição da recaptação neuronal de dopamina, apesar de a cocaína também inibir a recaptação de noradrenalina e 5-HT. Portanto, a cocaína atua inibindo a captura de catecolaminas (especialmente dopamina) pelas terminações nervosas.

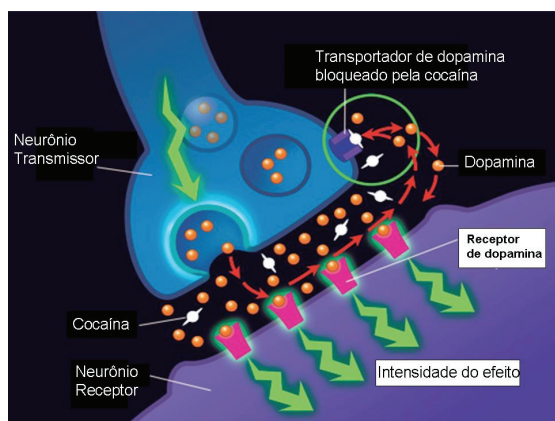


Figura 14.3: Mecanismo de Ação da Cocaína

Fonte: Adaptado de <http://m.drugabuse.gov>

A cocaína tem menos tendência que as anfetaminas de produzir comportamento estereotipado, delírios, alucinações e paranoia. Em doses excessivas, podem ocorrer tremores e convulsões, seguidos de depressão respiratória e vasomotora. As ações simpaticomiméticas periféricas, devido a ativação do sistema nervoso autônomo simpático, resultam em taquicardia, vasoconstrição e elevação de pressão arterial. A temperatura corporal pode aumentar, devido à maior atividade motora aliada a uma redução da perda de calor.

Da mesma forma que a anfetamina, a cocaína não produz nenhuma síndrome de dependência física bem definida, mas tende a causar depressão e **disforia**, juntamente com desejo mórbido pela droga, após o efeito estimulante inicial. A interrupção da cocaína após sua administração durante alguns dias provoca acentuada deterioração do desempenho motor e do comportamento aprendido, que são restabelecidos pela retomada da droga. Por conseguinte, existe um considerável grau de dependência psicológica.

O padrão de dependência, que evolui desde o uso ocasional, passando pelo escalonamento da dose até "orgias" compulsivas, é idêntico àquele observado com as anfetaminas.

A-Z

Disforia: Manifestação emocional de desconforto geral, mal estar, ansiedade.



Figura 14.4: Consumo Cocaína

Fonte: <http://www.guardian.co.uk>

A duração da ação da cocaína (cerca de 30 minutos quando administrada por via intravenosa) é muito mais curta que a da anfetamina.

14.2. Farmacocinética

A cocaína é rapidamente absorvida por diversas vias. Durante muitos anos, os suprimentos ilícitos consistiam no sal cloridrato, que podia ser administrado por inalação nasal ou por via intravenosa. Esta última via produz euforia intensa e imediata, ao passo que a inalação nasal provoca sensação menos dramática, mas tende a causar atrofia e necrose da mucosa nasal e do septo.

O uso da cocaína aumentou drasticamente quando a forma de base livre (crack) tornou-se disponível como droga de rua. Ao contrário do sal, esta forma pode ser fumada, produzindo um efeito intenso e muito rápido, com menor risco e inconveniência em comparação com a administração intravenosa ou nasal. As consequências sociais, econômicas e até mesmo políticas dessa pequena mudança na formulação têm sido amplas.

Os efeitos tóxicos são comumente observados em indivíduos que fazem uso de cocaína. Os principais perigos agudos consistem em disritmias cardíacas e trombose coronariana ou cerebral. Além disso, pode ocorrer lesão do miocárdio de desenvolvimento lento, resultando em insuficiência cardíaca, mesmo na inexistência de efeitos cardíacos agudos.

A cocaína pode prejudicar seriamente o desenvolvimento do cérebro in útero. O tamanho do cérebro apresenta-se significativamente reduzido em bebês expostos à cocaína durante a gravidez. Verifica-se também o aumento na incidência de malformações neurológicas e dos membros. A incidência de lesões cerebrais isquêmicas e hemorrágicas e de morte súbita em lactentes também é maior em bebês expostos à cocaína.

14.3. Crack

Atualmente um dos grandes problemas sociais no Brasil é a grande e crescente utilização de crack. A droga atingiu todas as camadas sociais e transformou-se em uma grande epidemia junto à juventude.

O crack resulta da mistura de cocaína com bicarbonato de sódio, pode ser produzido tanto da pasta básica da coca, quanto do pó já refinado. Em sua fórmula há elementos corrosivos como solução de bateria e solvente e também pó de vidro e medicamentos. É uma droga estimulante do sistema nervoso central (SNC), seus efeitos são de intensa euforia, exaltação da energia e da libido, sensação de onipotência. Há diferentes vias de administração

quando comparado com a cocaína e os efeitos e riscos de complicações podem variar, o crack é mais potente do que as outras formas de uso. A administração é realizada através de cachimbos onde o usuário inala a fumaça resultante da queima da pedra. A droga recebeu esse nome, devido ao fato de quando “queima”, estala fazendo “crack...crack...crack...”

O crack é uma das drogas com maior potencial de dependência e de destruição. Está intimamente relacionado com todos os tipos de criminalidade.



Figura 14.5: Crack

Fonte: <http://ctviva.com.br>

A absorção do crack no organismo é instantânea, alcança o pulmão e cai imediatamente na circulação sanguínea cerebral; esse processo leva em torno de 8 a 12 segundos e o efeito da droga perdura de 5 a 10 minutos. Em pouco tempo de uso o indivíduo passa a sentir a fissura, vontade incontrollável de sentir os efeitos da droga, que no caso do crack é uma compulsão avassaladora, fazendo com que o usuário chegue a fumar de vinte a trinta pedras por dia.

Saiba Mais

Leia mais sobre o tema no site: <http://rsemfoco.blogspot.com.br/2009/05/epidemia-do-crack-assola-o-estado.html>



Figura 14.5

Fonte: <http://rsemfoco.blogspot.com.br/>

Além da euforia e do prazer, esta potente droga causa também insônia, perda da sensação de cansaço e falta de apetite, em menos de um mês a pessoa pode perder de oito a dez quilos e em um tempo menor de uso perde as noções básicas de higiene, ficando em um estado deplorável. Em longo prazo pode acarretar problemas cardíacos, pulmonares, convulsões, distúrbios neurológicos como isquemias e desordens motoras e até transtornos psiquiátricos induzidos pela substância, como transtorno psicótico, alucinações e delírios.

As substâncias psicoativas presentes no crack atuam diretamente no sistema de recompensa cerebral (córtex pré-frontal, núcleo accumbens e área tegumentar ventral). O principal neurotransmissor atuante no circuito de recompensa é a dopamina, com o uso do crack o funcionamento dos neurônios vai alterar totalmente, porque a cocaína inibe a recaptação da dopamina, necessária durante a sinapse. Esse excesso neuroquímico na fenda sináptica proporciona a sensação de prazer, por isso a cocaína causa uma recompensa “não natural” alterando o sistema de recompensa cerebral.

Com o tempo esse circuito começa a necessitar da droga para poder executar suas funções normalmente, passando a produzir menos dopamina e gerando ansiedade, humor alterado. Numa comparação simples, é como um elástico que, esticado além do limite, não volta mais ao normal. Essa falta de sensibilidade do sistema de recompensa gera uma insatisfação em relação à vida, distúrbio conhecido como **anedonia**. Na memória, sobra apenas a sensação de prazer gerada pela droga. Sem sentir prazer por nada, o usuário passa a viver em função da droga, ou fica mais propenso a recair no vício.

A-Z

Anedonia

é a perda da capacidade de sentir prazer, próprio dos estados gravemente depressivos. Também é encontrada na neurastenia e em alguns tipos de esquizofrenias e no transtorno de personalidade esquizoide.

Saiba Mais

Tem muitos sites que discutem o problema de drogas atualmente. Mas sempre é bom tomarmos cuidado e apenas aceitarmos os confiáveis e seguros. Conheça mais sobre estas drogas nos sites que indico a seguir: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/005.pdf e http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/abuso_e_dependencia_crack.pdf

Resumo

A cocaína atua inibindo a captura de catecolaminas (especialmente dopamina) pelas terminações nervosas. Os efeitos comportamentais da cocaína são muito semelhantes aos das anfetaminas (comportamento estereotipado, delírios, alucinações e paranoia), embora a duração seja mais curta. A cocaína usada na gravidez compromete o desenvolvimento fetal e pode produzir malformações fetais. O crack resulta da mistura de cocaína e outras substâncias. A administração é realizada através de cachimbos onde o usuário inala a fumaça resultante da queima da pedra. Da mesma forma que a cocaína, é uma droga estimulante do sistema nervoso central, porém o crack é uma das drogas com maior potencial de dependência e de destruição. As substâncias psicoativas presentes no crack atuam diretamente no sistema de recompensa cerebral.

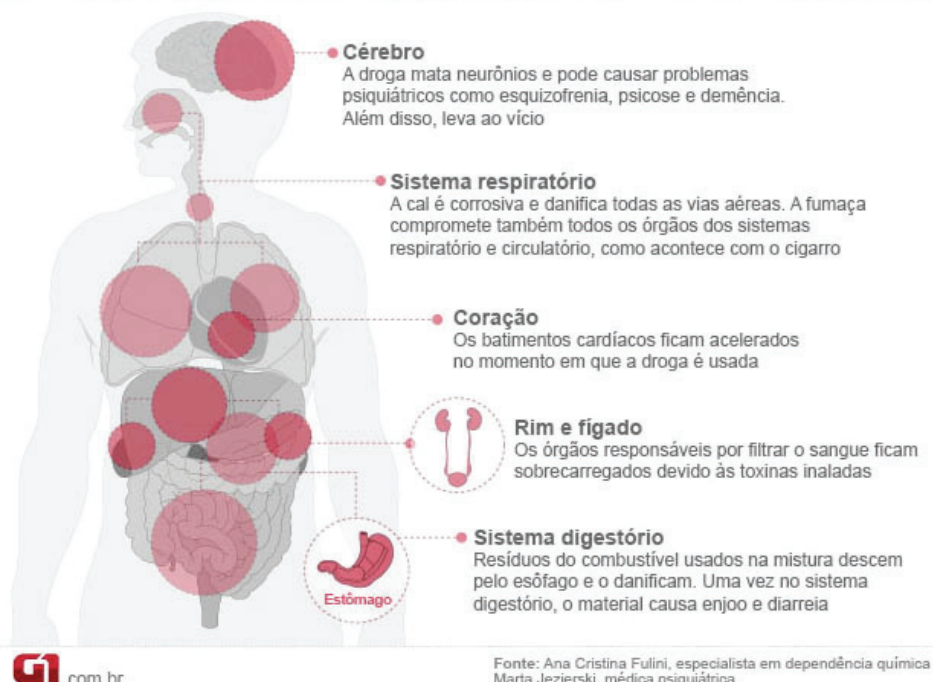
Atividades de Aprendizagem

A médica psiquiátrica Marta Jezierski, diretora do Centro de Referência de Álcool, Tabaco e Outras Drogas (Cratod), órgão ligado à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, explicou o que o Oxi, versão potente da Cocaína, faz no organismo.



Veja abaixo:

Efeitos no corpo



G1.com.br

Figura 14.6: Efeitos do Oxi

Fonte: <http://www.anitamulher.com.br>

Agora pesquise e faça o mesmo na figura abaixo, representativa do corpo humano, descrevendo sobre todos os efeitos produzidos no organismo pela Cocaína e pelo Crack:

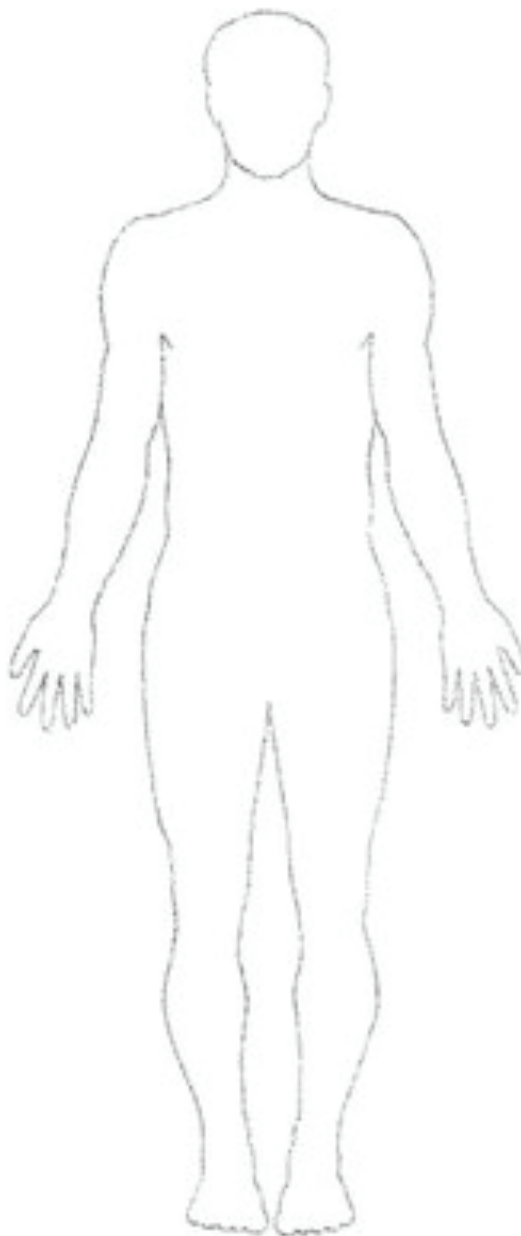


Figura 14.7: Corpo Humano

Fonte: <http://comunicandomatematica.blogspot.com.br>

Aula 15 - Drogas de abuso: Opióides

Agora vamos conhecer os opióides, denominação que se refere a todas as substâncias com efeitos semelhantes à morfina, uma droga principalmente analgésica e que ocasiona dependência. Devemos lembrar que já estudamos em aulas anteriores os neurotransmissores opióides, que desempenham papel chave nos processos de transmissão do sistema nervoso central.



Figura 15.1: Ópio

Fonte: <http://www.mundoeducacao.com.br>

Atenção - "Conceitos Importantes"

- Opióides - são todas as drogas, naturais e sintéticas, com propriedades semelhantes à morfina, incluindo peptídeos endógenos.
- Opiáceos - são substâncias (alcalóides) derivadas do ópio, como a morfina e algumas semissintéticas como a codeína.

15.1. Farmacocinética

A absorção dos congêneres da morfina por via oral é variável. A própria morfina sofre absorção lenta e errática, sendo geralmente administrada por injeção intravenosa ou intramuscular no tratamento da dor aguda intensa; entretanto, utiliza-se frequentemente a morfina oral no tratamento da dor crônica e dispõe-se de preparações de liberação lenta para aumentar a duração de sua ação. A codeína é bem absorvida e normalmente administrada por via oral. A maioria dos fármacos semelhantes à morfina sofre considerável metabolismo de primeira passagem, sendo, portanto, acentuadamente menos potente quando administrados por via oral do que quando injetados.

A meia-vida plasmática da maioria dos análogos da morfina é de 3 a 6 horas. O metabolismo hepático constitui o principal modo de inativação desses fármacos, geralmente por conjugação com o glicuronídeo. A morfina 6-glicuronídeo é mais ativa como analgésico do que a morfina propriamente dita, e contribui substancialmente para o efeito farmacológico produzido.

Os glicuronídeos da morfina são excretados na urina. Eles também alcançam o intestino através de sua excreção biliar, onde são hidrolisados, sendo a maior parte da morfina reabsorvida (circulação êntero-hepática).

15.2. Mecanismo de Ação

Os opiáceos demonstram seus efeitos poderosos ativando os receptores opióides que estão distribuídos amplamente no cérebro e corpo. Quando alcança o cérebro ativa os receptores opióides que se encontram distribuídos e produz um efeito rápido com a área correlata envolvida.

Três tipos de receptores opióides foram caracterizados: μ , δ , e κ . Todos eles são receptores típicos acoplados à proteína G e medeiam os principais efeitos farmacológicos dos opiáceos (analgesia, sedação, euforia, depressão respiratória e dependência).

Dois efeitos importantes produzidos por opiáceos como a morfina são prazer (ou recompensa) e alívio de dor. Quando os opiáceos são prescritos para o tratamento da dor são levadas em consideração as dosagens prescritas, o que assegura a pouca probabilidade de causar dependência. Porém, quando abusados pode causar dependência.

Quando uma pessoa, injeta, inala ou ingere heroína (outra droga opióide) ou a morfina, a droga chega rapidamente ao cérebro pela circulação sanguínea. Uma vez no cérebro a heroína é convertida rapidamente em morfina, que ativa os receptores opióides localizados no cérebro, inclusive, dentro do sistema de recompensa.

Devido a sua estrutura química, a heroína penetra no cérebro mais rapidamente que os outros opiáceos, motivo pelo qual muitos preferem a heroína. Dentro do sistema de recompensa a morfina ativa os receptores opióides na área tegumental ventral (VTA), no núcleo accumbes e no córtex cerebral. Pesquisas sugerem que a estimulação dos receptores opióides pela morfina resulta no sistema de recompensa e ativa o circuito do prazer pelo aumento da quantidade de dopamina liberada dentro do núcleo accumbes. Isto causa uma intensa euforia (ou *rush*) momentânea seguida de algumas horas de re-

laxamento seguido de bem-estar. Esta liberação excessiva de dopamina que excita o sistema de recompensa pode conduzir à dependência.

Os opiáceos também agem no sistema de respiração do tronco cerebral causando diminuição das atividades. Quantias excessivas de opiáceos (overdose) como a heroína, podem causar coma e falência respiratória.

15.3. Opiáceos e Dor

Sensações de dor são produzidas quando certos nervos são ativados por trauma em alguma parte do corpo ou mesmo através de um ferimento ou doença. Estes nervos especializados situados ao longo do corpo levam a mensagem de dor à espinha dorsal e ao cérebro. Depois de chegar à espinha dorsal, a mensagem é retransmitida a outros neurônios, alguns dos quais a levam ao cérebro.

Os opiáceos ajudam a aliviar a dor atuando na espinha dorsal e no cérebro. Com relação à espinha dorsal os opiáceos interferem com a transmissão das mensagens de dor entre os neurônios e então os impedem de alcançar o cérebro. Este bloqueio protege a pessoa de experimentar muita dor. Isto é conhecido como analgesia. Os opiáceos também agem no cérebro para ajudar aliviar a dor, mas o modo no qual isso é realizado é diferente do da espinha dorsal.

No cérebro, várias áreas estão envolvidas na interpretação das mensagens de dor com respostas subjetivas de doer. Estas regiões do cérebro são as que permitem a uma pessoa expressar que a dor que está sentindo é desagradável. Os opiáceos também agem nestas regiões do cérebro, mas não bloqueiam as mensagens de dor por si mesmas. Até certo ponto, mudam a experiência subjetiva da dor. Isto é porque uma pessoa recebendo morfina por causa da dor pode-se dizer que ela ainda sente a dor, mas que não a aborrece mais.

15.4. Tolerância e Dependência

A tolerância aos opiáceos desenvolve-se rapidamente acompanhada pela síndrome de abstinência física. A dependência física, associada à síndrome de abstinência, dura alguns dias e a dependência psicológica, associada ao desejo compulsivo, dura meses ou anos. Raramente ocorre dependência psicológica em pacientes que estejam recebendo opióides como analgésicos.

Saiba Mais

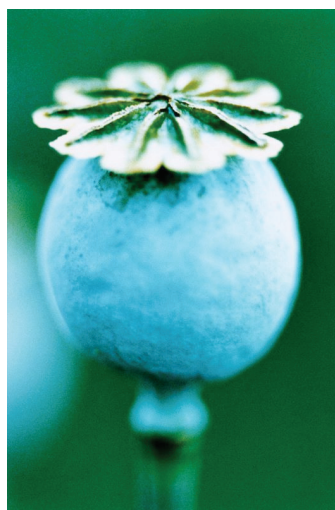


Figura 15.2: Papoula

Fonte: <http://www.gabrielmatarazzo.com.br>

Muitas substâncias com grande atividade farmacológica podem ser extraídas de uma planta chamada **Papaver somniferum**, conhecida popularmente com o nome de “Papoula do Oriente”. Ao se fazer cortes na cápsula da papoula, quando ainda verde, obtém-se um suco leitoso, o ópio (a palavra ópio em grego quer dizer “suco”). Quando seco, esse suco passa a se chamar pó de ópio. Nele existem várias substâncias com grande atividade. A mais conhecida é a morfina, palavra que vem do deus da mitologia grega Morfeu, o deus dos sonhos. Fonte: <http://www.denarc.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=25>

Quer conhecer mais a respeito dos opióides? Acesse este link: http://www.uniad.org.br/v2/master/imgAlbum/%7B673D9358-96A6-43A8-8AFF-4D905D925C5E%7D_Opiaceos.pdf

Resumo

Os opióides incluem os compostos relacionados e com efeitos semelhantes à morfina. A maioria dos fármacos semelhantes à morfina sofre considerável metabolismo de primeira passagem, sendo, portanto, acentuadamente menos potente quando administrados por via oral do que quando injetados. Os opiáceos demonstram seus efeitos poderosos ativando os receptores opióides que estão distribuídos amplamente no cérebro e corpo. Três tipos de receptores opióides foram caracterizados: μ , δ , e κ . Todos eles são receptores típicos acoplados à proteína G e medeiam os principais efeitos farmacológicos dos opiáceos (analgesia, sedação, euforia, depressão respiratória e dependência). Dois efeitos importantes produzidos por opiáceos como a



Aula 16 - Drogas de abuso solventes e inalantes

A maioria dos solventes ou inalantes não apresentam finalidade médicas e apesar da maioria ser vendida livremente, seu consumo é proibido para fins recreacionais. O consumo dessas substâncias ocorre em várias partes do mundo, sobretudo entre crianças e adolescentes de países subdesenvolvidos ou por populações marginalizadas de países industrializados, por isso é importante o conhecimento sobre estas substâncias.



Figura 16.1: Inalantes

Fonte: <http://www.clinicaarthurguerra.com.br>

Um número enorme de produtos comerciais, como esmaltes, colas, tintas, thinners, propelentes, gasolina, removedores, vernizes, etc, contém solventes. Eles podem ser aspirados tanto involuntariamente (por exemplo, trabalhadores de indústrias de sapatos ou de oficinas de pintura, o dia inteiro expostos ao ar contaminado por estas substâncias) ou voluntariamente (por exemplo, a criança de rua que cheira cola de sapateiro; o menino que cheira em casa acetona ou esmalte, ou o estudante que cheira o corretivo Carbex, etc). Todos estes solventes ou inalantes são substâncias pertencentes a um grupo químico chamado de hidrocarbonetos, tais como o tolueno, xilol, n-hexana, acetato de etila, tricloroetileno, etc.

No Brasil, o cheirinho ou loló é bastante utilizado e conhecido. É produzido clandestinamente à base de clorofórmio e éter só para fins de abuso. Porém, devido à clandestinidade da produção, não se sabe ao certo quais substâncias são adicionadas para fazer o loló. O que complica quando ocorrem intoxicações agudas por esta mistura.

Outra substância importante no Brasil é o lança-perfume. O lança perfume é à base de cloreto de etila e sua produção está proibida no Brasil.



Figura 16.2: Lança-perfume

Fonte: <http://2.bp.blogspot.com/>

O quadro a seguir mostra as substâncias químicas utilizadas como inalantes.

Substâncias químicas comumente encontradas nos solventes ^{3(C)}	
Produto	Substâncias químicas
Adesivos e colas	
<ul style="list-style-type: none"> cola de avião cimento de borracha cimento de PVC 	<ul style="list-style-type: none"> tolueno, etilacetato tolueno, acetona, metiletilquetona tricloroetileno
Aerossóis	
<ul style="list-style-type: none"> sprays de tinta, cabelo, desodorantes 	<ul style="list-style-type: none"> butano, propano, fluorocarbonos, tolueno, hidrocarbonetos
Anestésicos	
<ul style="list-style-type: none"> gasosos líquidos locais 	<ul style="list-style-type: none"> óxido nítrico halotano cloridrato de etila
Produtos de limpeza	
<ul style="list-style-type: none"> fluidos para limpeza a seco, removedores de manchas, detergentes 	<ul style="list-style-type: none"> tetracloroetileno, tricloroetano, cloridrato de metila
Solventes	
<ul style="list-style-type: none"> removedores gases combustíveis gás de isqueiros 	<ul style="list-style-type: none"> acetona, tolueno, cloridrato de metila, metanol butano butano, isopropano

Figura 16.3: Substâncias Químicas Encontradas nos Solventes

Fonte: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/009.pdf

16.1. Efeitos no cérebro

O início dos efeitos, após a aspiração, é bastante rápido (segundos) e em 15-40 minutos desaparecem, assim, o usuário repete as aspirações várias vezes para que as sensações durem mais tempo. Essas substâncias também interagem com o sistema de recompensa, vejam na figura abaixo:



Figura 16.4: Inalantes e o Sistema de Recompensa

Fonte: <http://www.uniad.org.br>

De acordo com o aparecimento dos efeitos após inalação de solventes, eles foram divididos em quatro fases:

Primeira fase: é a chamada **fase de excitação e é a desejada**, pois a pessoa fica eufórica, aparentemente excitada, ocorrendo tonturas e perturbações auditivas e visuais. Mas pode também aparecer náuseas, espirros, tosse, muita salivação e as faces podem ficar avermelhadas.

Segunda fase: a **depressão** do cérebro começa a predominar, com a pessoa ficando em confusão, desorientada, voz meio pastosa, visão embaçada, perda do autocontrole, dor de cabeça, palidez; a pessoa começa a ver ou ouvir coisas.

Terceira fase: a **depressão se aprofunda** com redução acentuada do alerta, incoordenação ocular (a pessoa não consegue mais fixar os olhos nos objetos), incoordenação motora com marcha vacilante, a fala “engrolada”, reflexos deprimidos; já podem ocorrer evidentes processos alucinatórios.

Quarta fase: **depressão tardia**, que pode chegar à inconsciência, queda da pressão, sonhos estranhos, podendo ainda a pessoa apresentar surtos de convulsões (“ataques”). Esta fase ocorre com frequência entre aqueles



Essas substâncias podem ser melhores compreendidas no link: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/009.pdf
Assista também ao vídeo explicativo sobre inalantes; <http://www.youtube.com/watch?v=8w0fWCPLRw>

cheiradores que usam saco plástico e após certo tempo já não conseguem afastá-lo do nariz e assim a intoxicação torna-se muito perigosa, podendo mesmo levar ao coma e morte

Finalmente, sabe-se que a aspiração repetida, crônica, dos solventes pode levar à destruição de neurônios (as células cerebrais) causando lesões irreversíveis do cérebro. Além disso, pessoas que usam solventes cronicamente apresentam-se apáticas, têm dificuldade de concentração e déficit de memória.

Resumo

Os inalantes são hidrocarbonetos altamente voláteis. Usualmente são empregados como solventes e combustíveis presentes em aerossóis, vernizes, tintas, propelentes, colas, esmaltes e removedores. Um dos inalantes mais conhecidos, o lança-perfume, é uma mistura de cloreto de etila, éter, clorofórmio e uma essência aromatizante. Doses iniciais conferem uma sensação de euforia e desinibição, associada a alterações auditivas e da fala, incoordenação motora e risos. Com a continuação do uso, surgem manifestações de depressão do SNC, como confusão mental, alucinações visuais e auditivas. A terceira etapa acentua a depressão central, com redução do estado de alerta, piora da incoordenação motora e das alucinações. A última fase pode alcançar níveis ainda mais profundos, com estado de inconsciência, convulsões, coma e morte.



Atividades de Aprendizagem

O éter, o clorofórmio e o halotano são utilizados na clínica médica como anestésicos gerais, enquanto que as demais substâncias não apresentam nenhum emprego clínico.

Faça uma busca em que condições estas substâncias são utilizadas, como é o seu armazenamento e quais as complicações que podem ocorrer decorrentes do uso.

Aula 17 - Introdução aos Tratamentos Farmacológicos da Adição e Farmacoterapia do Alcoolismo

Atualmente, vários fatores facilitam o progresso do desenvolvimento de medicamentos para tratar a dependência. Novas pesquisas estão elucidando o mecanismo das drogas de abuso no cérebro e estão oferecendo novas abordagens farmacológicas para o tratamento da adição. Concomitantemente, avanços no desenvolvimento de novos compostos, incluindo imunoterapias e a descoberta de novas ações dos medicamentos já disponíveis, estão permitindo a evolução das farmacoterapias para essas desordens. Além disso, os avanços recentes na compreensão das bases genéticas da adição e da farmacogenética da segurança e/ou eficácia dos medicamentos utilizados para o tratamento podem permitir o desenvolvimento de farmacoterapias mais individualizadas.

17.1. Tratamento Farmacológico da Adição

Dentre os principais objetivos da intervenção farmacológica destaca-se:



Figura 17.1: Dependência do Álcool

Fonte: <http://naotembulameuremedio.wordpress.com/>



Figura 17.2: Terapia em grupo

Fonte: www.drugabuse.com

O auxílio na aquisição da abstinência;

- Controle dos estados de intoxicação;
- Tratamento de comorbidades psiquiátricas;
- Controle sobre a fissura ou "craving";
- Auxílio na recuperação do controle sobre os impulsos (ou compulsão) para iniciar o comportamento de busca e de uso da substância, os quais muitas vezes leva o indivíduo a recaídas frequentes.

17.2. Farmacoterapia do Alcoolismo

A dependência do álcool é comum (4 a 5% da população) e é difícil de tratar eficazmente. As principais abordagens farmacológicas são as seguintes:

- Para aliviar a síndrome da abstinência aguda durante a abstinência, os benzodiazepínicos são eficazes; a clonidina e o propranolol também são úteis (diminuem a ansiedade). Acredita-se que a clonidina (agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos) atua ao inibir a exagerada liberação de transmissores que ocorre durante a abstinência, enquanto o propranolol (antagonista dos receptores β -adrenérgicos) bloqueia os efeitos da atividade simpática excessiva.
- Para tornar o consumo de álcool desagradável, administra-se dissulfiram
- Para reduzir a recompensa induzida pelo álcool, a naltrexona (antagonista dos opiáceos) mostra-se eficaz por razões que ainda não estão bem esclarecidas.
- Para reduzir o desejo mórbido, utiliza-se acamprosato. Este composto recentemente introduzido exerce efeitos complexos sobre a transmissão de aminoácidos. Vários estudos clínicos demonstraram que a droga melhora o índice de êxito em manter a abstinência do álcool, com poucos efeitos indesejáveis.

17.2.1. Desintoxicação

Apesar de a maioria dos casos de abstinência alcoólica branda não requerem intervenção médica, casos severos requerem intervenção, além de uma avaliação generalizada; especial atenção à hidratação e eletrólitos; vitaminas e deve-se especialmente fazer a administração de alta dose de tiamina; e um medicamento sedativo que tem tolerância cruzada com o álcool.

Para bloquear ou diminuir os sintomas da síndrome de abstinência, uma dose de benzodiazepínicos de ação curta pode ser utilizada na dose de 15 a 30 mg a cada 4 a 6 horas de acordo com a severidade e estágio da síndrome de abstinência; algumas autoridades recomendam benzodiazepínico de ação longa, a menos que o fígado esteja comprometido.

Anticonvulsivantes como a carbamazepina têm demonstrado ser eficaz na síndrome de abstinência do álcool, apesar de não aliviar sintomas subjetivos como os benzodiazepínicos.

A desintoxicação é apenas o primeiro passo do tratamento. A abstinência completa é o objetivo do tratamento em longo prazo e é acompanhado principalmente por abordagens comportamentais. Medicamentos que auxiliam no impedimento de recaídas estão sob desenvolvimento.

Atualmente, três drogas estão aprovadas para o tratamento do alcoolismo: dissulfiram, naltrexona e acamprosato.

Nomes comerciais: Antietanol®, Revia® e Topamax®



Figura 17.3: Drogas para tratamento do alcoolismo

Fonte: <http://1.bp.blogspot.com/>

Dissulfiram tem uma longa história de uso, porém apresenta pontos contra devido aos seus efeitos colaterais e problemas na adesão do paciente ao tratamento. A Naltrexona e o Acamprosato foram introduzidos mais recentemente. O ponto a favor desses medicamentos é que eles auxiliam o paciente na manutenção da abstinência.

17.2.3. Naltrexona

A Naltrexona foi utilizada inicialmente no tratamento da overdose por opióides. Experimentos em animais sugeriram que a naltrexona reduz o consumo de álcool e o craving, o que foi confirmado posteriormente por testes clínicos.

A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides e bloqueia algumas das propriedades reforçadoras do álcool. Além disso, a naltrexona ajuda a manter a abstinência pela redução do desejo de beber e pelo aumento do controle quando um “deslize” ocorre. Não é a cura do alcoolismo e não impede a recaída nos pacientes.

A naltrexona funciona melhor quando associada a alguma forma de terapia psicossocial, como terapia de comportamento cognitivo.

Ela é tipicamente administrada após a desintoxicação na dose de 50 mg/dia por vários meses.

O efeito adverso mais comum da naltrexona é a náusea, a qual é mais comum em mulheres que em homens e diminui se o paciente se abstém do álcool. Quando administrada em doses excessivas, a naltrexona pode causar danos hepáticos. É contraindicada em pacientes com falência hepática ou hepatite aguda e deve ser usada apenas após cuidadosa consideração em pacientes com doenças hepáticas.

17.2.4. Dissulfiram

O Dissulfiram, quando administrado isoladamente, é uma substância relativamente atóxica, porém inibe a atividade da enzima aldeído-desidrogenase (ALDH) e causa a elevação de 5 a 10 vezes na concentração sanguínea de acetaldeído acima do nível atingido quando o etanol é administrado a um indivíduo não tratado previamente com dissulfiram.

O acetaldeído, produzido como resultado da oxidação do etanol pela álcool-desidrogenase, não se acumula no organismo em situações normais, pois é rapidamente oxidado depois de formado pela ALDH. Após a administração de dissulfiram, ambas as formas citosólicas e mitocondriais de ALDH são irreversivelmente inativadas e a concentração de acetaldeído aumenta. Além da inibição provocada pelo dissulfiram, seus metabólitos também são capazes de inativar a ALDH.

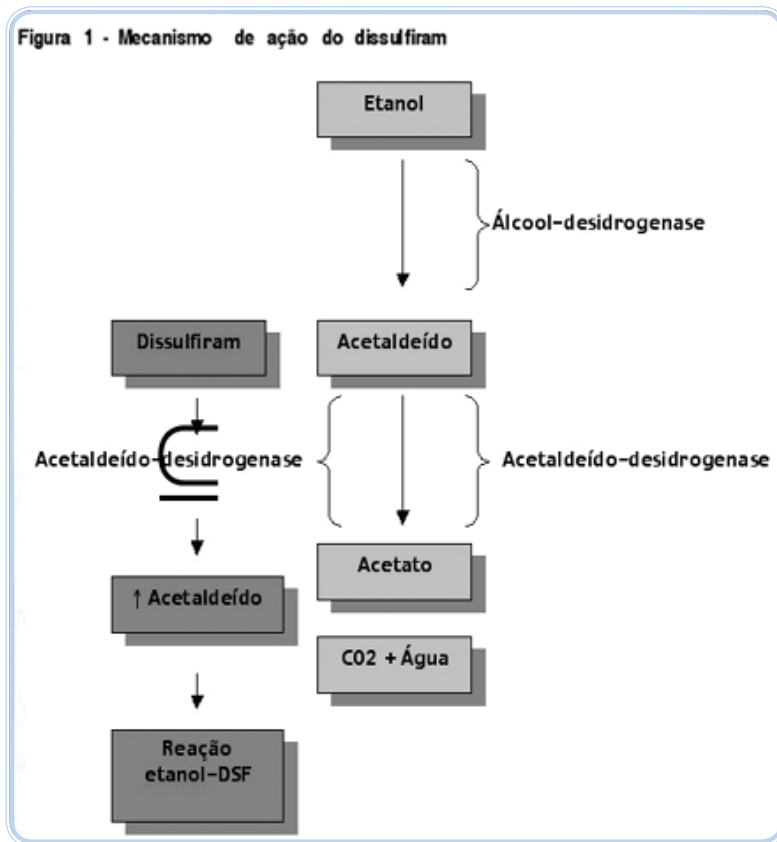


Figura 17.4.: Mecanismo de Ação do Dissulfiram

Fonte: <http://www.scielo.br>

A ingestão de álcool por indivíduos previamente tratados com dissulfiram gera sinais e sintomas característicos das intoxicações pelo acetaldeído. Dentro de 5 a 10 minutos, sente-se a face ardente e logo fica avermelhada. Conforme a vasodilatação vai se espalhando pelo corpo inteiro, palpitações intensas são sentidas na cabeça e pescoço e uma dor de cabeça pulsátil pode se desenvolver. Dificuldade respiratória, náusea, vômitos, sudorese, sede, dor no peito, hipotensão considerável, síncope ortostática, inquietação, fraqueza, vertigem, visão borrada e confusão são observados. O rubor facial é substituído por palidez e a pressão sanguínea pode cair a níveis de choque.

Reações alarmantes podem resultar da ingestão até mesmo de pequenas quantidades de álcool em pessoas que estão sendo tratadas com o dissulfiram. O uso do dissulfiram como agente terapêutico não é imune de perigos e deve ser tomado apenas sob orientação médica e supervisão da enfermagem. Pacientes devem ser alertados que enquanto estiverem tomando dissulfiram, a ingestão de qualquer tipo de álcool os fará se sentirem mal e pode colocar suas vidas em risco. Os pacientes devem também ser orientados a evitar formas de álcool “disfarçadas” como em molhos, vinagres fermentados, xaropes para tosse e até mesmo loções pós-barba.

A droga nunca deve ser administrada até o paciente se abster do álcool por pelo menos 12 horas. Na fase inicial do tratamento, uma dose máxima diária de 500 mg é administrada por 1 a 2 semanas. Dose de manutenção variam de 125 a 500 mg diários dependendo da tolerância aos efeitos colaterais. A menos que a sedação seja proeminente, a dose diária deve ser administrada pela manhã, período no qual a força de vontade para “não beber” está mais forte. A sensibilidade ao álcool pode durar até 14 semanas após a última dose de dissulfiram devido a lenta taxa de restabelecimento da ALDH.

O dissulfiram e/ou seus metabólitos podem inibir muitas enzimas, entre elas enzimas hepáticas e, assim, interferem no metabolismo da fenitoína (anti-convulsivante), clordiazepóxido (ansiolítico), barbitúricos (ansiolíticos/sedativos), warfarina (anticoagulante) e outras drogas.

O dissulfiram por si é usualmente inócuo, porém pode causar erupções em forma de acne, urticária, cansaço, tremor, dificuldade de descansar, dor de cabeça, tontura, um gosto de alho ou metálico na boca e alguns distúrbios gastrointestinais.

17.2.3. Acamprosato

O acamprosato é um inibidor competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA, que é indicado para normalizar a neurotransmissão desregulada associada ao consumo crônico de etanol e, desse modo, atenuar um dos mecanismos que leva a recidiva. Estudos demonstraram que o acamprosato diminui a frequência da ingestão do álcool e reduz as recaídas pela bebida em pacientes dependentes abstinentes. Atua de maneira dose dependente (1,3 a 2 g/dia) e parece ter eficácia similar à naltrexona. Acamprosato é geralmente bem tolerado pelos pacientes, sendo a diarreia o principal efeito colateral.

A droga sofre um metabolismo pequeno no fígado, é excretada principalmente pelos rins e tem uma meia vida de eliminação de 19 horas após a administração oral. O uso concomitante de dissulfiram parece aumentar a efetividade do acamprosato, sem causar interações medicamentosas adversas.

Saiba mais:

Procure saber mais sobre o assunto tratado nesta aula. Para isso acesse: http://www.uniad.org.br/images/stories/publicacoes/outros/Tratamento_Farmacologico_da_Sindrome_de_Dependencia_do_Alcool.pdf

Resumo

O tratamento farmacológico pode apresentar um papel importante na diminuição do consumo de álcool, do craving e manutenção da abstinência. Os fármacos usados para tratar a dependência do álcool incluem a naltrexona (antagonista dos receptores opióides), o dissulfiram (inibidor da aldeído desidrogenase) e o acamprosato (antagonista do receptor NMDA). A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides e bloqueia algumas das propriedades reforçadoras do álcool. O dissulfiram inibe a aldeído desidrogenase responsável pela segunda etapa do metabolismo do etanol e produz uma reação desagradável de ruborização quando o indivíduo ingere o álcool. O acamprosato é um inibidor competitivo do receptor NMDA que é indicado para normalizar a neurotransmissão desregulada associada ao consumo crônico de etanol e, desse modo, atenuar um dos mecanismos que leva à recidiva.

Atividades de Aprendizagem

Após ler o artigo científico disponível neste link: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s1516-44462004000500011&script=sci_arttext,



complete as lacunas em branco da tabela apresentada abaixo:

	Dissulfiram	Naltrexona	Acamprosato
Definição	Sensibilizante ao álcool		Co-agonista de receptores de glutamato (NMDA)
Mecanismo de ação	Inibidor da enzima aldeído-desidrogenase	Bloqueio dos receptores de opióides	
Posologia		Inicial: 25 mg/dia durante dois dias Dose manutenção: 50 mg/dia	Dose para pacientes com mais de 60 Kg: 1998 mg/dia Dose para pacientes com menos de 60 Kg: 999 mg/dia
Contra-indicações	Cirrose, insuficiência hepática, epilepsia, gravidez	Cirrose, insuficiência hepática, dependência de opióides, gravidez	Insuficiência hepática Child Pugh C, gravidez
Efeitos adversos		Náusea, vômitos, cefaléia, perda de peso	Cefaléia, diarreia, <i>rush</i> cutâneo, náuseas
Recomendações	Monitorização da função hepática Introdução apenas após um período de abstinência de 24 a 48 horas. Evitar fontes de álcool (inclusive de uso tópico)	Monitorização da função hepática	

Fonte: Adaptado do site: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s1516-44462004000500011&script=sci_arttext



Aula 18 - Farmacoterapia da dependência de benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos têm potencial de abuso: 50% dos pacientes que usam benzodiazepínicos por mais de 12 meses evoluem com síndrome de abstinência. Os sintomas começam progressivamente dentro de 2 a 3 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida curta e de 5 a 10 dias após a parada de benzodiazepínicos de meia-vida longa, podendo também ocorrer após a diminuição da dose. No caso de pacientes tratados com benzodiazepínicos por longos períodos será necessário algum tipo de intervenção, as quais serão descritas nesta aula.



Figura 18.1: Benzodiazepínicos

Fonte: http://3.bp.blogspot.com/_ZhS2nkRdUw/S31fdg4ZQEI/AAAAAAAAA6w/b1HpokppAjU/s320/benzodiazepinicos.jpg

Portanto, numa pequena minoria de usuários de benzodiazepínicos pode ocorrer o que se chama de síndrome de abstinência protraída ou pós-abstinência. Os sintomas são similares aos da retirada dos benzodiazepínicos, porém em menor número e intensidade, podendo durar alguns meses. A retirada gradual e um acompanhamento psicológico mais frequente e prolongado colaboram no alívio desses sintomas.

18.1. Tratamento da Dependência dos Benzodiazepínicos

Não se justifica o uso de benzodiazepínicos por longos períodos, exceto em situações especiais. Apesar do desconforto inicial, devido à presença da síndrome de abstinência, pacientes que conseguem ficar livres de benzodiazepínicos por pelo menos cinco semanas apresentam redução nas medidas de ansiedade e melhora na qualidade de vida.

Não se deve esperar que o paciente preencha todos os critérios da síndrome de dependência para começar a retirada, uma vez que o quadro típico de dependência química – com marcada tolerância, escalonamento de doses e comportamento de busca pronunciado – não ocorre na maioria dos usuários de benzodiazepínicos, a não ser naqueles que usam altas dosagens. É importante salientar que mesmo doses terapêuticas podem levar à dependência.

18.1.1. A retirada dos benzodiazepínicos

A melhor técnica e a mais amplamente reconhecida como a mais efetiva é a retirada gradual da medicação, sendo recomendada mesmo para pacientes que usam doses terapêuticas.

Além das vantagens relacionadas ao menor índice de sintomas e maior possibilidade de sucesso, essa técnica é facilmente exequível e de baixo custo.

Alguns médicos preferem reduzir um quarto da dose por semana. Já outros “negociam” com o paciente um prazo. Este gira em torno de 6 a 8 semanas. Os 50% iniciais da retirada são mais fáceis e plausíveis de serem concluídos nas primeiras duas semanas, ao passo que o restante da medicação pode requerer um tempo maior para a retirada satisfatória.

18.1.2. Substituição por benzodiazepínicos de meia-vida longa

Pacientes que não conseguem concluir o plano de redução gradual podem se beneficiar da troca para um agente de meia-vida mais longa, como o diazepam ou clonazepam. Comparado a outros benzodiazepínicos e barbitúricos, o diazepam mostrou ser a droga de escolha para tratar pacientes com dependência, por ser rapidamente absorvido e por ter um metabólito de longa duração – o desmetildiazepam – o que o torna a droga ideal para o esquema de redução gradual, pois apresenta uma redução mais suave nos níveis sanguíneos.

Se os pacientes que receberam benzodiazepínicos por um longo período por prescrição médica desejarem parar com a medicação, o processo pode demorar meses de redução gradual da dose. Sintomas de abstinência podem ocorrer durante esta desintoxicação, porém na maioria dos casos os sintomas são brandos. Se os sintomas de ansiedade retornarem, um não benzodiazepínico como a Buspirona pode ser indicado, mas este agente é geralmente menos efetivo que os benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade nestes pacientes. Algumas autoridades recomendam transferir o paciente para um benzodiazepínico de tempo de meia vida maior durante a desintoxicação; outras medicações recomendadas incluem a carbamazepina e o fenobarbital (fármacos anticonvulsivantes).

O antagonista específico de receptor benzodiazepínico Flumazenil é útil no tratamento da overdose e na reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos de longa ação utilizados na anestesia. Tem sido testada no tratamento de sintomas persistentes de abstinência após o término do tratamento com benzodiazepínicos de ação longa.

O tratamento da dependência dos benzodiazepínicos envolve uma série de medidas não farmacológicas e de princípios de atendimento que podem aumentar a capacidade de lidar com a síndrome de abstinência e manter-se sem os benzodiazepínicos.

Suporte psicológico deve ser oferecido e mantido tanto durante quanto após a redução da dose, incluindo informações sobre os benzodiazepínicos, reasseguramento, promoção de medidas não farmacológicas para lidar com a ansiedade.

Na fase de manutenção sem benzodiazepínicos, o paciente deve receber reasseguramento da capacidade de lidar com estresse sem os benzodiazepínicos, bem como ênfase na melhora da qualidade de vida. Deve-se oferecer apoio psicossocial, treinamento de habilidades para sobrepular a ansiedade, psicoterapia formal e psicofarmacoterapia de estados depressivos subjacentes. Ajudá-lo a distinguir entre os sintomas de ansiedade e abstinência e oferecer suporte por longo prazo.

18.2. Abuso De Benzodiazepínicos

Indivíduos que fazem uso abusivo de benzodiazepínicos geralmente necessitam ser internados para uma desintoxicação. Frequentemente, o abuso de benzodiazepínicos é parte de uma dependência combinada envolvendo álcool, opióides e cocaína. A desintoxicação pode ser um complexo problema

clínico farmacológico, pois requer o conhecimento da farmacocinética de cada droga. O histórico do paciente pode ser incerto, não apenas pelas mentiras, mas também porque o paciente geralmente não conhece a verdadeira identidade das drogas adquiridas na rua. A medicação para desintoxicação não deve ser prescrita como uma “receita de bolo”, mas com uma cuidadosa avaliação e observação do paciente.

Uma abordagem para a desintoxicação completa é focar nas drogas depressoras do SNC e segurar temporariamente o componente opióide com uma dose baixa de metadona. A desintoxicação dos opióides pode começar mais tarde. Um benzodiazepínico de ação longa como o diazepam ou clorazepato ou um barbitúrico de ação longa como o fenobarbital pode ser utilizado para bloquear os sintomas da abstinência relacionados à sedação. A dose de fenobarbital deve ser determinada por uma série de doses teste e observação subsequente para determinar o nível de tolerância. Desintoxicações mais complexas podem ser realizadas utilizando esta estratégia de dose de fenobarbital. Após a desintoxicação, o impedimento de recaídas requer um programa intenso de reabilitação ambulatorial similar ao tratamento do alcoolismo. Não há nenhuma medicação específica para ser utilizada na reabilitação de abusadores de medicamentos sedativos, mas, claro, distúrbios psiquiátricos específicos como depressão e esquizofrenia, se presentes, requerem medicação apropriada.



Será que é possível promovermos o uso racional de benzodiazepínicos? A resposta está na leitura a seguir. Saiba como: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/289.pdf>
Outro site interessante para ser lido: <http://psiquiatriaetoxicoddependencia.blogspot.com.br/2010/02/higiene-dosono.html>

Curiosidades

Marilyn Monroe e Elvis Presley morreram de uma overdose de barbitúricos, mais recente, Heath Ledger (que interpretou o Coringa) era viciado também em benzodiazepínicos, Michael Jackson consumia 10 comprimidos de alprazolam para dormir!

Resumo

Se os pacientes tratados por longos períodos com benzodiazepínicos desejarem interromper o tratamento, o processo de redução gradativa da dose pode demorar vários meses. Os sintomas de abstinência podem ocorrer durante a desintoxicação. Se os sintomas de ansiedade recorrerem, pode ser indicado um ansiolítico não benzodiazepínico como a buspirona, mas este geralmente é menos eficaz. Alguns especialistas recomendam a substituição por um benzodiazepínico de meia-vida longa; outra recomendação são os fármacos anticonvulsivantes carbamazepina e fenobarbital. O antagonista específico dos receptores benzodiazepínicos flumazenil tem sido útil no tratamento de overdoses e para reverter os efeitos dos benzodiazepínicos de ação prolongada usados em anestesia.



Aula 19 - Farmacoterapia da dependência de Maconha e Cocaína

Neste capítulo descrevemos a farmacoterapêutica de duas substâncias que não têm lugar na terapêutica, mas são consumidas em grandes quantidades: a Maconha e a Cocaína. Agora vamos conhecer quais são as intervenções farmacológicas para o tratamento da dependência dessas substâncias.

19.1. Farmacoterapia da Dependência de Maconha

Até recentemente, pouca pesquisa vinha sendo focalizada no tratamento do abuso ou da dependência de maconha; muito embora as desordens relacionadas a essa droga tenham recebido crescente atenção e interesse. Dois fatores principais podem ter contribuído para a falta de pesquisas clínicas focalizadas neste transtorno. Primeiro, havia uma convicção comum que o abuso de maconha raramente acontecia como um problema primário, sendo observado somente na presença simultânea de álcool ou abuso de outra droga. Segundo, muitos acreditavam que o uso de maconha não produzia uma verdadeira síndrome de dependência, conseqüentemente o tratamento para auxiliar a abandonar o uso da droga nunca havia sido planejado.

O manejo medicamentoso para usuários de maconha permanece focado nos estados de intoxicação aguda por essa droga, nas psicoses induzidas por maconha e na busca por comorbidades psiquiátricas associadas ao uso dessa droga, como por exemplo, depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e esquizofrenia.

Alguns estudos sugerem a utilização de medicamentos antidepressivos, outras linhas de evidência sugerem que a maconha possa ter efeitos antidepressivos. Assim, muitos pacientes podem usar maconha como “auto-medicação” de seus sintomas depressivos. Outras pesquisas, no entanto, sugerem que alguns pacientes usuários de maconha desenvolvem sintomas depressivos ao longo do uso pesado e prolongado dessa droga. Portanto, sendo benéfico o uso de antidepressivos.

Os ansiolíticos também estão sendo estudados quando o uso da maconha está relacionado a transtornos mentais, como esquizofrenia e ansiedade.



Para conhecer mais sobre o tratamento farmacológico da dependência da maconha, acesse: <http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/?dep=6¬=86>

Outra intervenção farmacológica provável de receber atenção futura é o uso de um antagonista canabinóide que bloqueia os efeitos da maconha. O Rimonabanto, antagonista de receptores CB1, bloqueia os efeitos agudos da maconha quando fumada, porém ainda não há consenso sobre sua utilização no tratamento da dependência.

19.2. Farmacoterapia da Dependência de Cocaína

O maior problema do tratamento da dependência de cocaína não é a desintoxicação, mas ajudar o paciente a evitar a recaída e voltar ao consumo da droga. Numerosas medicações foram testadas em testes clínicos controlados por placebos em dependentes de cocaína, porém ainda não se encontrou um medicamento que melhore os resultados da terapia comportamental.

Para boa parte das admissões nas salas de emergência, o diagnóstico psiquiátrico é sintomático. Em primeiro, a abordagem está voltada para a complicação psiquiátrica que trouxe o indivíduo à atenção médica. Em segundo, a questão temporal: há escassez de tempo e a necessidade de uma história mais elaborada, raramente ocorre nesse ambiente. Por último, o quadro apresentado é muitas vezes mascarado ou potencializado pela presença do consumo de drogas ou pela síndrome de abstinência dessas.

Desse modo, medicar os sintomas que nos apresentam, dar suporte clínico e tranquilizar o paciente com abordagens voltadas para a realidade que demonstrem segurança profissional são as melhores condutas.



Figura 19.1: Cocaína

Fonte: <http://blogdomeireles.com.br>

Quadros de inquietação de natureza ansiosa responde bem à administração de benzodiazepínicos por via oral. Um comprimido de diazepam 10mg ou clordiazepóxido 25mg pode ser eficaz. Casos de extrema agitação podem requerer a administração de benzodiazepínicos mais sedativos pela via intramuscular (midazolam 15mg). A presença de sintomas psicóticos (delírios paranóides, alucinações) pode desaparecer espontaneamente após algumas horas (ao final da ação da cocaína). Agitações extremas, decorrentes desses sintomas, podem necessitar de sedação.

Os benzodiazepínicos intramusculares (midazolam 15mg) são os mais indicados. O haloperidol 5mg (antipsicótico - utilizado para o tratamento da esquizofrenia) pode ser utilizado nessas ocasiões.

Modelos animais sugerem que um aumento na inibição GABAérgica pode reduzir a reinstalação da autoadministração de cocaína. Estes achados instigaram ao estudo clínico controlado do Topiramato (utilizado no tratamento da epilepsia), o qual demonstrou que diminui a taxa de recaída em dependentes de álcool, levando a estudos em dependentes conjuntos de álcool e cocaína.

O Baclofeno, um agonista GABA_B, reduz a recaída em dependentes de cocaína e continua sendo atualmente estudado. Uma abordagem diferente foi obtida utilizando modafinil, uma medicação que aumenta o estado de alerta e é aprovada para a utilização na narcolepsia. Essa medicação reduz a euforia produzida pela cocaína e alivia os sintomas de abstinência da cocaína. Também foi demonstrada sua eficácia na redução da recaída e continua sob investigações.

Resumo

O uso abusivo de maconha não tem tratamento específico. Os usuários de grandes quantidades podem ter depressão associada e, por essa razão podem responder aos agentes antidepressivos. Alguns estudos mostram que o antagonista do receptor CB1 Rimonabanto bloqueia os efeitos agudos da maconha, porém ainda não há consenso sobre sua utilização no tratamento da dependência. Tem sido difícil encontrar uma substância que melhore consistentemente a dependência da cocaína. Estudos sugerem que um aumento na inibição GABAérgica pode reduzir a reinstalação da auto-administração de cocaína. Portanto, drogas como o Topiramato e Baclofeno seriam úteis. Medicamentos benzodiazepínicos e antipsicóticos também podem ser úteis como intervenções farmacológicas nos casos de abuso de cocaína.



Muito interessante esse link: A dependência da cocaína em foco. <http://cienciahoje.uol.com.br/colunas/bilhoes-de-neuronios/a-dependencia-de-cocaina-em-foco>

Aula 20 - Farmacoterapia da dependência de Opióides, Solventes e Inalantes

A farmacoterapia da dependência dos opióides, solvente e inalantes serão abordadas neste último capítulo. A farmacoterapêutica para todas as drogas de abuso é extensa, por isso continue com os estudos após o término do curso. Novas abordagens terapêuticas também são necessárias para um tratamento ideal e com poucos efeitos adversos.

20.1. Farmacoterapia da dependência de opióides

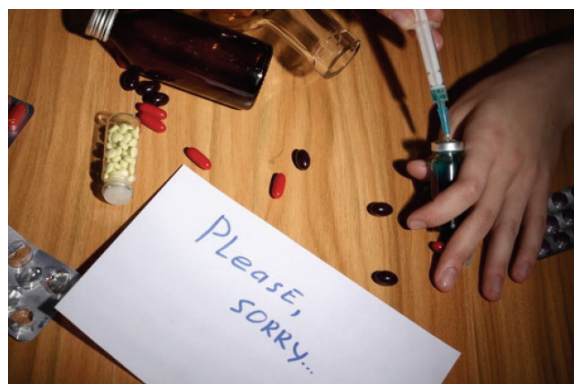


Figura 20.1: Drogas de abuso

Fonte:<http://br.freepik.com>

No tratamento da dependência de opiáceos, deve-se levar em conta a baixa eficácia do tratamento psicoterapêutico, os importantes sintomas da síndrome de abstinência, o estilo de vida caótico de boa parte dos pacientes, a busca intensa de modelos farmacológicos eficazes e a fase de desintoxicação que parece ser mais complexa do que nas outras farmacodependências, embora a psicoterapia apresente melhores resultados que o aconselhamento ao final de seis meses.

O tratamento das intoxicações agudas deve ser feito em unidades de emergência médica, a fim de proporcionar suporte ventilatório adequado, correção da hipotensão e tratamento do edema pulmonar. O edema pulmonar está relacionado ao vazamento dos capilares pulmonares, e não por sobrecarga de fluidos. Desta forma, diuréticos são contraindicados. O coma e a depressão respiratória são achados comuns nestes casos. O uso da naloxona é proposto para todos os casos em que há suspeita de superdosagem de opiáceos.

De uma forma geral, há duas maneiras de se fazer o tratamento da síndrome de dependência de opiáceos:

- **Desintoxicação** – que pode ser curta (até 30 dias de tratamento farmacológico) ou longa (de 30 a 60 dias de tratamento farmacológico); e
- **Manutenção** – cujo tempo de tratamento farmacológico varia de 6 meses a 24 meses.

20.1.1. Desintoxicação

Nesta fase, podem ser utilizados os próprios fármacos abusados com retirada progressiva, drogas que produzem tolerância cruzada com o fármaco abusado, medicações que melhoram os sintomas de retirada ou drogas que afetam os mecanismos que produzem os sintomas de abstinência.

As medicações que podem ser utilizadas nesta fase, desde que os sintomas de abstinência apareçam e justifiquem o uso, são: metadona (opióide), buprenorfina (opióide), clonidina (anti-hipertensivo/ansiolítico).

A metadona continua sendo a droga mais administrada nos casos de síndrome de abstinência a opiáceos. Constitui em uma mistura racêmica agonista do receptor mu (μ) apresentando um pico de concentração plasmática de 4 horas. Os tratamentos com metadona constituem o modelo de tratamento da dependência de opiáceos mais avaliado e estudado. As justificativas para o uso da metadona são: possibilidade da administração oral, a meia-vida longa, menor possibilidade de variações na concentração plasmática o que representa prevenção de sintomas de abstinência, maior aderência dos pacientes inseridos nos programas de manutenção com metadona, redução significativa do consumo de opiáceos não prescritos e de atividades delitivas, diminuição dos episódios de “overdose”, redução dos comportamentos de risco para doenças infectocontagiosas.

A clonidina, uma agonista α_2 , é eficaz na redução da transmissão de noradrenalina e dos efeitos de sudorese, piloereção, formigamentos, náuseas e vômitos, dores musculares. Entretanto, não tem qualquer ação na redução da fissura ou “craving” pelo opiáceo.

A buprenorfina, um agonista parcial de receptores opiáceos do tipo mu (μ), vem apresentando resultados promissores no tratamento da síndrome de abstinência a opiáceos. A buprenorfina é mais potente do que a meperidina, com administração sublingual, com meia-vida longa e não é utilizada de forma abusiva. A dose recomendada é de 8 a 16 mg/ dia.

20.1.2. Manutenção

O tratamento de manutenção de pacientes dependentes de opiáceos consiste no uso de medicações maior do que 180 dias. Após pelo menos 10 dias de abstinência de qualquer opiáceo, a naltrexona pode ser introduzida. É essencial ressaltar que em todo período de tratamento, os pacientes deverão estar inseridos em outra abordagem terapêutica, como grupos de mútua ajuda, psicoterapias ou suporte psicossocial.

O tratamento de manutenção com metadona deve ser realizado de modo criterioso. Apesar de ser uma forma de tratamento ainda controversa, pois a metadona também é um opiáceo, esta abordagem constitui um dos principais modelos de tratamento farmacológico utilizado e estudado.

Mulheres grávidas não devem passar pelo tratamento de desintoxicação de opiáceos antes da 14ª semana de gestação, em virtude do risco de indução de aborto, ou após a 32ª semana de gestação, em virtude do risco de parto prematuro.

O naltrexona, antagonista opióide específico, pode ser utilizado em pacientes dependentes de opióide, desde que os mesmos estejam, pelo menos, abstinentes de qualquer opióide por 10 dias. Acredita-se que o uso de naltrexona possa reduzir o reforço positivo relacionado ao consumo de opióides, já que os receptores estarão bloqueados. Estudos têm mostrado baixa aderência ao tratamento com naltrexona, exceto em pacientes apenados.



Leia o artigo científico sobre as Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil e aprenda ainda mais sobre esse tema fundamental em nossos estudos. Acesse: : <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n4/a11v26n4.pdf>

20.2. Farmacoterapia da dependência de solventes e inalantes

- As intoxicações graves, com depressão respiratória, coma, arritmias cardíacas e convulsões, são emergências médicas e devem receber tratamento imediato. Reidratação, reposição de glicose, eletrólitos.
- Descontaminação das roupas e da pele, hidratação com salina e observação são medidas de suporte indicadas.
- Exame físico deve ser detalhado especialmente para os sinais vitais cardiorrespiratórios, estado mental e neurológico.
- Rotina laboratorial: saturação do oxigênio, ureia, contagem sanguínea, glicose e urinálise, raio X e eletrocardiograma para manifestações cardíacas e pulmonares.

- O usuário de inalantes difere dos demais. Frequentemente apresentam múltiplos problemas como: são poliusuários, vida familiar caótica, baixa autoestima, baixo nível educacional, distúrbios de personalidade, diminuição das funções cognitivas e deficiências neurológicas. Assim o tratamento é mais complicado e requer mais recursos do que pessoas que abusam outras drogas.
- Como os usuários consomem vários tipos de inalantes é necessário exame físico para identificar o tipo de inalante, efeito físico e tratamento medicamentoso específico para a condição apresentada.
- Os inalantes podem durar semanas no organismo, portanto o período da detoxificação pode se estender por meses. Geralmente os abusadores não fazem a detoxificação completa e assim necessitam de terapia por longo prazo (ex.: 2 anos).
- Envolvimento familiar é muito importante principalmente para os jovens.
- Uma vez que o abuso de inalantes é uma atividade grupal os usuários necessitam formar grupos novos diferentes dos que usam drogas.
- Educação sobre os efeitos e os danos dos inalantes podem ajudar os jovens a abster-se das drogas.



Veja os dados estatísticos de usuários de solventes e inalantes que estão apresentados no site: http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Dados_Estatisticos/populacao_brasileira/II_levantamento_nacional/Substancia/326836.pdf

Resumo

Os sintomas da abstinência de opióides podem ser tratados por duas principais abordagens. A primeira, a qual é a mais comum, consiste na substituição por um fármaco opióide fornecido sob prescrição e, depois, na redução progressiva das doses. A metadona continua sendo a droga mais administrada nos casos de síndrome de abstinência a opiáceos. Constitui em uma mistura racêmica agonista do receptor μ (μ) apresentando um pico de concentração plasmática de 4 horas.

A segunda abordagem envolve a utilização por via oral de clonidina que é um agonista α_2 -adrenérgico que reduz a neurotransmissão de noradrenalina. Entretanto, a clonidina não diminui o desejo por utilizar a droga. Como as substâncias inalantes pertencem a várias categorias de compostos químicos voláteis é necessário identificar o tipo de substância para adequação da conduta. Medidas como Reidratação, reposição de glicose, eletrólitos, descontaminação das roupas e da pele são exemplos de medidas indicadas.



Referências

BRUNTON, L.L, et al. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª Edição. McGraw-Hill, 2007.

CASTRO, L.A.; BALTIERI, D.A. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 26 (suplemento), pgs. 43-46, 2004;

CITRI, A.; MALENKA, R.C. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. Neuropsychopharmacology Reviews, v. 33, pg.18 a 41, 2008.

ELKASHEF, A.; VOCCI, F.; HANSON, G. et al. Pharmacotherapy of Methamphetamine Addiction: An Update. Substance Abuse, v. 29 , pgs. 31-49, 2008

FELTENSTEIN, M.W.; SEE, R.E. The neurocircuitry of addiction: an overview. British Journal of Pharmacology, v. 154 pgs. 261 a 274, 2008.

HOWLAND, R.D.; MYCEK, M.J. Farmacologia Ilustrada. 3 ed. ED. Artmed, Porto Alegre, 2007.

KLAASSEN, C.D. Casarett and Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons. 7ª Edição. Mc-Graw-Hill, 2008.

MONTOYA, I.D.; VOCCI, F. Novel Medications to Treat Addictive Disorders. Current Psychiatry Reports, v. 10, pgs. 392 – 398, 2008.

NOBACK, C.R., et al. The human nervous system: structure and function. 6ª Edição. Human Press Inc., 2005.

RANG, H. P., et al. Farmacologia. 6ª Edição. Elsevier, 2007.

TORTORA, GRABOWSKI, Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Documentos consultados on-line

BALTIERI, D.A. et al. Abuso e dependência de opiáceos. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2008. Disponível em: <www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em 15/02/2010.

NASTASY, H.; RIBEIRO, M.; MARQUES, A.C.P.R. et al. Abuso e dependência de benzodiazepínicos. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2008. Disponível em: <www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em 15/02/2010.

NEUROCIÊNCIA. UNIAD- Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas. Disponível em: <www.uniad.org.br> Acesso em: 28/01/2010

RIBEIRO, M.; MARQUES, A.C.P.R. et al. Abuso de dependência de solventes. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2008. Disponível em: <www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em 15/02/2010.

RIBEIRO, M.; MARQUES, A.C.P.R. et al. Abuso e Dependência – Anfetamina. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002. Disponível em: <www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em 15/02/2010.

ROMANO, M., RIBEIRO, M., MARQUES, A.C.P.R. et al. Abuso e Dependência da cocaína. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002. Disponível em: <www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em 15/02/2010.

THE BRAIN: Understanding Neurobiology Through the Study of Addiction. National Institute on Drug Abuse. Disponível em: <www.drugabuse.gov> Acesso em 20/02/2010.

Referências das imagens Farmacologia

Figura 1.1: Sistema Nervoso Central

Fonte: <http://www.culturamix.com/cultura/ciencia/neurologia>

Figura 1.2: Tecido nervoso

Fonte: <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Histologia/epitelio28.php>

Figura 1.3: Sistema Nervoso Central

Fonte: <http://www.buzzle.com/articles/central-nervous-system-function.html>

Figura 1.4: Neurônios

Fonte: http://www.algarvedoctorpool.com/spedromar/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=114&Itemid=172

Figura 1.5: Neurônios

Fonte da imagem: <http://fotolog.terra.com.br/brooking:130>

Figura 1.6: Componentes do Neurônio

Fonte da imagem: <http://www.poderdasmaos.com/site/?p=Neur%F3nio10010>

Figura 1.7: Cérebro

Fonte: http://www.dennishollingsworth.us/archives/2007_02.html

Figura 1.8: Sistema límbico

Fonte: http://drogasdeabuso.no.sapo.pt/cocaina_comum_accao_cerebro.html

Figura 1.9: Sistema Nervoso Periférico

Fonte: <http://www.afh.bio.br/nervoso/img/nervos%20cranianos.gif>

Figura 2.1: Neurotransmissão

Fonte: Adaptado de: <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>

Figura 2.2: Sinapse

Fonte: Adaptado de <http://science.education.nih.gov/supplements/nih2/Addiction/guide/pdfs/Entire.pdf>

Figura 2.3: Mecanismo da Neurotransmissão Química

Fonte: Adaptado de <http://www.unirio.br/farmacologia/aulas%20fisiologia/2.%20sistema%20nervoso/INTRODU%3%87%3%83O/APOSTILA%20sinapse%20-%20UNESP.pdf>

Figura 3.1: Funcionamento do cérebro

Fonte: <http://clnicadralalexandreazeiro.webnode.com.br/news/dor-neuropatica/>

Figura 3.2: Neurotransmissores

Fonte: <http://www.infoescola.com/neurologia/neurotransmissores/>

Figura 3.3: Química do Cérebro

Fonte: http://www.antidrogas.com.br/outros_vicios.php (Revista Galileu Especial nº3 - Agosto/2003)

Figura 3.4: Receptor Opióide

Fonte: Adaptado de Raffa. R.B., et al. Farmacologia Ilustrada de Netter. Elsevier, 2008.

Figura 4.1: Gaba e Glutamato

Fonte: <http://www.alzheimermed.com.br/imagens/conceitos/neuroq6.jpg>

Figura 4.2: Receptor GABA

Fonte: Adaptado de <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/bzd.swf>

Figura 4.3: Receptores de Glutamato

Fonte: Adaptado de http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13086782

Figura 5.1: Serotonina

Fonte: http://www.encyclopedia.com.pt/images/9877_seroittan.jpg

Figura 5.2: Vias da Serotonina no SNC

Fonte: Adaptado de Rang, H.P., et al. Farmacologia. 5ª Edição. Elsevier, 2006.

Figura 5.3: Chocolate

Fonte: <http://www.sempretops.com/saude/serotonina-alimentos/>

Figura 6.1: Dopamina

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Dopamine-3d-CPK.png>

Figura 6.2: Vias dopaminérgicas no SNC

Fonte: Adaptado de Rang, H.P., et al. Farmacologia. 5ª Edição. Elsevier, 2006.

Figura 6.3: Sensação de prazer

Fonte: <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/ouvir-musica-libera-dopamina-e-da-prazer>

Figura 6.4: Diagrama

Fonte: <http://www.ecologiamedica.net/2011/12/como-se-beneficiar-da-acao-dos.html>

Figura 7.1: Farmacocinética

Fonte: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7a/Ritalin-SR-20mg-full.jpg/200px-Ritalin-SR-20mg-full.jpg>

Figura 7.2: Diferentes vias para as drogas de abuso

Fonte: adaptado de <http://science.education.nih.gov/supplements/nih2/Addiction/guide/pdfs/Entire.pdf>

Figura 7.3: Barreira Hematoencefálica

Fonte: Kester. Farmacologia. 2008

Figura 7.4: Circulação Êntero-Hepática

Fonte: Adaptado de Lüllmann, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. 2ª Edição. Thieme, 2000.

Figura 7.5: Biotransformação

Fonte: Adaptado de Goodman & Gilman (2010).

Figura 8.1: Farmacocinética e Farmacodinâmica

Fonte: Elaborado pelos autores

Figura 8.2: Agonista e Antagonista

Fonte: Adaptado de Lüllmann, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. 2ª Edição. Thieme, 2000.

Figura 8.3.: Receptores ligados à Canais Iônicos

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

Figura 8.4: Receptores Acoplados à Proteína G

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

Figura 8.5: Receptores ligados a quinases

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

Figura 8.6. Receptores Nucleares

Fonte: Adaptado de Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

Figura 9.1: Campanha contra uso de drogas

Fonte: <http://blogs.atrevida.com.br/superatres/files/2012/03/As-drogas-como-tema-da-cancao-popular1.gif>

Figura 9.2: Classes de Drogas

Fonte: Adaptado de Revista Superinteressante. Editora abril, 2009.

Figura 9.3: Circuito de Recompensa Cerebral

Fonte: <http://science.education.nih.gov/supplements/nih2/Addiction/guide/pdfs/Entire.pdf>

Figura 9.4: Corte Cérebro

Fonte: <http://www.virtual.epm.br/material/depquim/4flash.htm>

Figura 10.1: Etanol

Fonte: http://4.bp.blogspot.com/_OUfDHU7XZzI/S_Vde1R1VII/AAAAAAAAACE/ZrtZYjFnVVk/s400/Imagem+po+blogue+alcool+marioneta.png

Figura 10.2: Etanol

Fonte: http://4.bp.blogspot.com/-pfy74aLy33M/TWbAJDYmPqI/AAAAAAAAAxA/Nqx6-iDOPJ4/s1600/alcool_no_sangue.jpg

Figura 10.3: Metabolismo do Etanol

Fonte: <http://www.psiquiatriageral.com.br/tratamento/interacoes11.htm>

Figura 10.4: Bomba-relógio

Fonte: <http://avnutrition.webnode.com.br/news/efeitos-do-alcool-no-organismo-/>

Figura 11.1: benzodiazepínicos

Fonte: <http://vidasemdrogas.org/imagens/benzo.jpg>

Figura 11.2: Mecanismo de Ação dos Benzodiazepínicos

Fonte: Adaptado de Lüllmann, H. et al. Color Atlas of Pharmacology. 2ª Edição. Thieme, 2000.

Figura 11.3: Diazepam

Fonte: <http://www.onofre.com.br/BackOffice/uploads//Produto/Normal/109630.jpg>

Figura 11.4: Paracetamol

Fonte: <http://www.drogariaeduardo2.com.br/572-628-large/paracetamol-200mg-ml-15-ml-gotas-cimed.jpg>

Figura 12.1: Folhas de Maconha

Fonte: <http://www.areaseg.com/toxicos/maconha.html>

Figura 12.2: Mecanismo de Ação da Maconha (Parte I)

Fonte: adaptado de <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>

Figura 12.3. Mecanismo de Ação da Maconha (Parte II)

Fonte: adaptado de <http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>

Figura 12.4: Efeitos

Fonte: <http://static.hsw.com.br/gif/addiction-2b.jpg>

Figura 13.1: Anfetaminas

Fonte: <http://www.sabetudo.net/wp-content/uploads/2010/12/Anfetaminas.jpg>

Figura 13.2: Mecanismo de Ação das Anfetaminas

Fonte: Adaptado de Rang, H.P., et al. Farmacologia. 5ª Edição. Elsevier, 2006.

Figura 14.1: Crack

Fonte: <http://jorgemanaia.com.br/portal/wp-content/uploads/2010/06/crack1.jpg>

Figura 14.2: Processo de refino da cocaína

Fonte: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/005.pdf

Figura 14.3: Mecanismo de Ação da Cocaína

Fonte: Adaptado de <http://m.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine-abuse-addiction/how-does-cocaine-produce-its-effects>

Figura 14.4: Consumo Cocaína

Fonte: <http://www.guardian.co.uk/society/2009/nov/08/cocaine-alcohol-mixture-health-risks>

Figura 14.5: Crack

Fonte: <http://ctviva.com.br/blog/crack-e-a-segunda-maior-caoa-de-atendimento-medico/>

Figura 14.6: Efeitos Cocaína

Fonte: <http://www.anitamulher.com.br/anita/wp-content/efeitos-do-oxi-300x234.jpg>

Figura 14.7: Corpo Humano

Fonte: <http://comunicandomatematica.blogspot.com.br/2010/09/seja-criativo.html>

Figura 15.1: Ópio

Fonte: <http://www.mundoeducacao.com.br/drogas/opio.htm>

Figura 15.2: Papoula

Fonte: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/87/Opium_poppy.jpg/300px-Opium_poppy.jpg

Figura 16.1: Inalantes

Fonte: http://www.clinicaarthurguerra.com.br/clientes/cag/images/drogas_inalantes.gif

Figura 16.2: Lança-perfume

Fonte: http://2.bp.blogspot.com/_alQ24hi8ehc/TSKfklUCds/AAAAAAAAAY/XI1sxMOWXEw/s1600/i_1vhfx8w5cqcxg_obgdh14o.jpg

Figura 16.3: Substâncias Químicas Encontradas nos Solventes

Fonte: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/009.pdf

Figura 16.4: Inalantes e o Sistema de Recompensa

Fonte: <http://www.uniad.org.br/images/stories/publicacoes/ensino/aulas/Solventes%20&%20inalantes.pdf>

Figura 17.1: Dependência do Álcool

Fonte: <http://naotembulameuremedio.wordpress.com/>

Figura 17.2: Terapia em grupo

Fonte: www.drugabuse.com

Figura 17.3: Drogas para tratamento do alcoolismo

Fonte: http://1.bp.blogspot.com/_jOSx2tnixxc/S2aqr5uNsVI/AAAAAAAAAOyg/-75qD7VWAI4/s400/contralcool.jpg

Figura 17.4.: Mecanismo de Ação do Dissulfiram

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s1516-44462004000500011&script=sci_arttext

Figura 18.1: benzodiazepínicos

Fonte: http://3.bp.blogspot.com/_ZhS2nkKRdUw/S31fdg4ZQEI/AAAAAAAAA6w/b1HpokppAjU/s320/benzodiazepinicos.jpg

Figura 19.1: Cocaína

Fonte: <http://blogdomeireles.com.br/wp-content/uploads/2011/06/COCA%C3%8DNA.jpg>

Figura 20.1: Drogas de abuso

Fonte: http://br.freepik.com/fotos-gratis/viciados-em-drogas-a-dependencia-a-dose-narcomaniac_472435.htm

Referências de sites

<http://www.uniad.org.br/images/stories/blogs/thc.swf>

<http://www.unirio.br/farmacologia/aulas%20fisiologia/2.%20sistema%20nervoso/INTRODU%C3%87%C3%83O/APOSTILA%20sinapse%20-%20UNESP.pdf>

<http://super.abril.com.br/saude/adrenalina-lutar-ou-amarelar-442996.shtml>

http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/opiaceos.htm

<http://cyberdiet.terra.com.br/insulina-e-o-hormonio-da-saude-2-1-1-518.html>

http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/005.pdf e http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/abuso_e_dependencia_crack.pdf
http://www.uniad.org.br/v2/master/imgAlbum/%7B673D9358-96A6-43A8-8AFF-4D905D925C5E%7D_Opiaceos.pdf

<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/289.pdf>.



Atividades autoinstrutivas

1. Em relação à divisão do sistema nervoso, assinale a alternativa **CORRETA**:

- a) O sistema nervoso divide-se em sistema nervoso central e sistema nervoso periférico
- b) O sistema nervoso periférico abrange o encéfalo e a medula.
- c) O sistema nervoso central divide-se em sistema nervoso autônomo, somático e entérico.
- d) Apenas o cérebro constitui o encéfalo e faz parte do sistema nervoso central.
- e) O sistema nervoso central é o único constituinte do sistema nervoso.

2. Quais as áreas do cérebro envolvidas no sistema de recompensa?

- a) córtex cerebral - tronco cerebral – medula espinhal
- b) área tegumentar ventral – núcleo accumbens - córtex cerebral
- c) medula espinhal – área tegumentar ventral – córtex cerebral
- d) núcleo accumbens – área tegumentar ventral – cerebelo.
- e) área tegumentar ventral – medula espinhal - córtex cerebral

2. Sobre a neurotransmissão, assinale a alternativa **CORRETA**:

- a) Neurotransmissão é o nome dado a transferência de uma mensagem do axônio de uma célula nervosa para o axônio de outra.
- b) Sinapse é o nome dado ao espaço entre os neurônios. Nas sinapses ocorre a liberação de substâncias químicas responsáveis pela transmissão da informação de uma célula a outra.
- c) As substâncias químicas (neurotransmissores) liberadas nas sinapses agem em qualquer lugar do neurônio pós-sináptico.
- d) Os neurotransmissores agem como mensageiros químicos e estimulam uma resposta no neurônio pós-sináptico.
- e) Neurotransmissão é o nome dado a transferência de uma mensagem do dendrito de uma célula nervosa para o dendrito de outra.

2. Sobre o mecanismo de liberação dos neurotransmissores, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A entrada de Ca^{2+} no terminal sináptico não interfere na condução do estímulo.
- b) Os neurotransmissores liberados na fenda sináptica continuam sempre atuantes e ativos.
- c) Os neurotransmissores ligam-se a receptores no neurônio pós-sináptico, causando mudanças na permeabilidade iônica.
- d) Os neurotransmissores ligam de forma covalente, ou seja, irreversivelmente aos receptores do neurônio pós-sináptico.
- e) O fluxo resultante de íons muda o potencial de membrana pós-sináptico de forma permanente.

5. Para um impulso nervoso ser transmitido por meio de uma sinapse é necessário que ocorra:

- a) ligação do neurotransmissor com o receptor do neurônio pós-sináptico.
- b) liberação do neurotransmissor pelo dendrito
- c) contato direto entre o neurônio pré-sináptico com o pós-sináptico
- d) liberação do neurotransmissor pelo neurônio pós-sináptico
- e) captação do neurotransmissor pelo neurônio pré-sináptico

6. Assinale a alternativa que apresenta os principais neurotransmissores envolvidos na dependência química:

- a) dopamina, morfina, GABA, glutamato e serotonina.
- b) dopamina, opióides, GABA, glutamato e serotonina.
- c) adrenalina, serotonina, acetilcolina e dopamina.
- d) noradrenalina, serotonina, acetilcolina e dopamina.
- e) adrenalina, acetilcolina, morfina e glutamato.

7. Sobre o GABA, assinale a alternativa CORRETA:

- a) O ácido gama-aminobutírico (GABA) atua em dois tipos de receptores: GABA_A e GABA_B .
- b) O GABA é um neurotransmissor excitatório em várias vias do SNC.
- c) O GABA apresenta uma distribuição pequena no cérebro.
- d) O receptor GABA_B é um canal regulado por ligante e o GABA_A é acoplado a proteína G.
- e) O ácido gama-aminobutírico (GABA) atua apenas nos receptores GABA_A .

8. Sobre o glutamato, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A concentração de glutamato é maior nos outros tecidos do que no cérebro.
- b) Existem três tipos de receptores de glutamato: AMPA, NMDA e cainato.
- c) O glutamato é um neurotransmissor inibitório.
- d) Existem quatro tipos de receptores de glutamato.
- e) NMDA, AMPA e cainato são receptores metabotrópicos.

9. Sobre a serotonina, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A distribuição de serotonina no cérebro é restrita a poucas regiões.
- b) A serotonina tem apenas funções no sistema nervoso periférico.
- c) A serotonina não está envolvida no controle das emoções e do humor.
- d) A substância alucinógena LSD é um análogo da serotonina, ou seja, possui estrutura semelhante a ela, o que possibilita que atue nos mesmos receptores que a serotonina.
- e) A maioria dos receptores da serotonina são do tipo canal iônico controlado pelo ligante.

10. Sobre as vias da serotonina (5-HT), assinale a alternativa CORRETA:

- a) A distribuição dos neurônios que contém 5-HT é bem restrita.
- b) O núcleo da Rafe não apresenta neurônios 5-HT.
- c) A distribuição dos neurônios que contém 5-HT assemelha-se à dos neurônios noradrenérgicos.
- d) O cérebro é responsável por 100% do conteúdo corporal total de 5-HT.
- e) A distribuição dos neurônios que contém 5-HT não é semelhante aos neurônios noradrenérgicos.

11. Sobre a dopamina, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Quantidades substanciais de dopamina são encontradas apenas no sistema límbico, pois a dopamina está relacionada com sensações de prazer.
- b) Entre as funções da dopamina estão o controle motor e endócrino e os efeitos comportamentais.
- c) Os neurônios que liberam dopamina formam apenas duas vias no SNC: A via nigroestriatal e a via mesolímbica/mesocortical .
- d) A via envolvida nas sensações de prazer, e conseqüentemente, na dependência química é a via nigroestriatal, responsáveis pelo controle dos efeitos comportamentais.
- e) Há quatro subtipos de receptores de dopamina.

12. Assinale a via dopaminérgica que está envolvida no controle das emoções:

- a) via nigroestriada
- b) vias mesolímbicas/mesocorticais
- c) via túbero-hipofisária
- d) via estriatal
- e) via nigroestriatal

13. Sobre o processo da absorção, assinale a alternativa CORRETA:

- a) As diferentes maneiras como as drogas podem entrar no nosso organismo não afetam a absorção.
- b) Absorção é a passagem da droga da corrente sanguínea para os tecidos.
- c) A via de administração das drogas não influencia no tempo de início da ação, intensidade e duração dos efeitos da droga.
- d) As enzimas estomacais não interferem na absorção pela via oral.
- e) Absorção é a passagem da droga do local onde foi administrada para a corrente sanguínea.

14. Em relação a distribuição das drogas no organismo, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Distribuição é a passagem das drogas do local de administração para os tecidos (local de ação).
- b) As variações individuais de cada paciente não alteraram a distribuição da droga no organismo.
- c) A Barreira hemato-encefálica permite a passagem de todos os tipos de drogas, não sendo suficientemente impermeável.
- d) As drogas de abuso conseguem penetrar na barreira hemato-encefálica.
- e) Após a absorção da droga pela corrente sanguínea, esta atinge poucos tecidos do organismo.

15. Sobre a biotransformação das drogas, assinale a alternativa CORRETA:

- a) O fígado é o local onde ocorre a maioria das biotransformações das drogas.
- b) A biotransformação torna o fármaco mais lipossolúvel para ser eliminado.
- c) A biotransformação torna a droga menor para que esta possa ser eliminada.
- d) A biotransformação não é afetada pela presença de doenças hepáticas.
- e) Os rins são responsáveis pela maioria das biotransformações das drogas.

16. Assinale a alternativa CORRETA com relação a excreção de drogas no organismo:

- a) A única via pela qual a droga pode ser excretada do organismo é a renal, ou seja, pela urina.
- b) As drogas são geralmente excretadas do organismo na forma inalterada ou como metabólitos apolares pela urina.
- c) A circulação êntero-hepática é importante para a diminuição da ação do fármaco.
- d) A circulação êntero-hepática faz com que as drogas sejam levadas novamente até o intestino e reabsorvidas.
- e) Para a morfina não ocorre a circulação êntero-hepática.

17. Sobre a Introdução a Farmacodinâmica, assinale a alternativa CORRETA:

- a) As moléculas das drogas não precisam estar ligadas em estruturas das células para produzir algum efeito
- b) A Farmacodinâmica esta relacionada com mecanismo de ação e efeitos das drogas.
- c) Grau de especificidade significa que a droga pode-se ligar a qualquer célula do organismo.
- d) Os lipídios funcionam como os principais ligantes das drogas nas células.
- e) A Farmacodinâmica esta relacionada com os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção.

18. Sobre agonistas e antagonistas, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Um antagonista altera a atividade celular (atividade intrínseca).
- b) Um agonista pode ser total ou parcial.
- c) O antagonista aumenta o efeito do agonista, ou seja, sua ação é pró-agonista.
- d) Os agonistas parciais produzem sempre uma resposta máxima.
- e) Os antagonistas produzem sempre uma resposta máxima nas células.

19. Sobre os alvos para as ações das drogas, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Alvos para a ação das drogas são locais inespecíficos nas células onde as drogas se ligam.
- b) Apenas os receptores são alvos para a ação das drogas
- c) Receptores são estruturas celulares altamente especializadas, onde se ligam tanto substâncias endógenas quanto exógenas.
- d) Os tipos de receptores apresentam a mesma estrutura e desencadeiam respostas iguais nas células.
- e) Receptores são estruturas celulares altamente especializadas, onde se ligam apenas substâncias exógenas.

20. Sobre os conceitos empregados no estudo da natureza da dependência de drogas é CORRETO afirmar que:

- a) A dependência não ocasiona o desejo impetuoso e quase compulsivo para buscar e consumir uma droga.
- b) A síndrome de abstinência descreve os efeitos adversos dos tratamentos empregados na suspensão do uso de uma substância psicoativa.
- c) As drogas são substâncias químicas ou misturas de substâncias químicas que alteram as funções biológicas.
- d) Algumas drogas aditivas podem ativar o circuito do prazer no cérebro.
- e) As drogas psicoativas são passíveis de auto-administração.

21. Com base no estudo das drogas de abuso assinale a alternativa CORRETA:

- a) As drogas psicoativas podem levar ao abuso e à dependência.
- b) A tolerância é um fenômeno no qual há um acentuado aumento do efeito com o uso contínuo da mesma quantidade de substância.
- c) As drogas de abuso apresentam as mesmas propriedades, tanto comportamentais como neurofarmacológicas.
- d) Na fissura o desejo pela tomada do fármaco se torna menor.
- e) Drogas psicoativas e drogas psicotrópicas são as drogas que alteram o comportamento.

22. Com relação ao mecanismo neurobiológico comum entre as drogas, assinale a alternativa CORRETA:

- a) As células do sistema de recompensa liberam serotonina e assim, regulam o prazer.
- b) O circuito do prazer é o nome dado a ação da dopamina no sistema túbero-hipofisário.
- c) O sistema de recompensa ou circuito do prazer esta envolvido em sensações relacionadas com prazer ao comer, beber e ter relações sexuais.
- d) Apenas algumas drogas de abuso ativam o sistema de recompensa no cérebro.
- e) O circuito do prazer é o nome dado a ação da dopamina no sistema nigro-estriatal.

23. Sobre a farmacologia do etanol, assinale a alternativa CORRETA:

- a) O etanol é altamente hidrossolúvel, isso faz com que se dilua facilmente no sangue.
- b) O metabolismo de primeira passagem é importante no metabolismo do álcool. Uma fração substancial é removida logo no metabolismo de primeira passagem.
- c) À medida que aumenta a concentração de etanol no fígado, aumenta o metabolismo hepático de primeira passagem do etanol.
- d) Quando a absorção do etanol é rápida, uma quantidade maior de etanol é removida do organismo pelo metabolismo de primeira passagem.
- e) A ingestão de etanol após as refeições produz efeito farmacológico muito maior.

24. Leia as afirmativas abaixo relacionadas ao desenvolvimento de tolerância e dependência ao etanol e assinale a alternativa CORRETA:

- a) O consumo crônico de etanol não produz alterações significativas nos neurônios do SNC.
- b) Com o consumo crônico de etanol, os receptores de glutamato NMDA são alterados, porém os outros receptores permanecem com atividade igual.
- c) Os efeitos agudos do etanol estão relacionados com canais de Ca^{2+} regulados por ligantes, reduzindo-se assim a liberação de neurotransmissores.
- d) Na administração crônica de etanol, o ingresso de cálcio pelos canais de Ca^{2+} regulados por ligantes continua reduzido, como ocorre no consumo agudo.
- e) No quadro de "delirium tremens", o paciente apresenta sedação e raramente alucinações.

25. Após ler as afirmativas sobre os benzodiazepínicos, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Os benzodiazepínicos possuem apenas atividade farmacológica sedativa.
- b) Os benzodiazepínicos atuam em receptores GABA_A.
- c) Os benzodiazepínicos inibem a resposta ao GABA, facilitando a abertura dos canais de cloreto ativados pelo GABA.
- d) Os benzodiazepínicos ligam-se ao mesmo sítio de ligação do GABA nos receptores.
- e) Os benzodiazepínicos atuam em receptores GABA_B.

26. Levando em conta o desenvolvimento de tolerância e dependência dos benzodiazepínicos, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A dependência de benzodiazepínicos ocorre pouco e não é preocupante nos dias atuais.
- b) Os benzodiazepínicos podem ser utilizados por mais de 4 meses.
- c) Os sintomas de abstinência são diferenciados dos sintomas de ansiedade para os quais a droga foi inicialmente prescrita.
- d) Pacientes com histórico de abuso de álcool e drogas devem ser tratados com benzodiazepínicos por longos períodos.
- e) Após vários meses de uso, a parada brusca pode provocar sintomas de abstinência.

27. Com relação à farmacologia da maconha, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Apenas o Delta-9-THC é responsável pelos efeitos psicoativos da maconha.
- b) O Delta-9-THC é bastante lipossolúvel e atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica.
- c) Quando atua no SNC, o Delta-9-THC causa apenas efeitos depressores, semelhante aos efeitos do etanol.
- d) Comprometimento da memória a curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples não estão relacionados com o uso de maconha.
- e) O Delta-9-THC é bastante hidrossolúvel e atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica.

28. Sobre a maconha, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Os receptores canabinoídeos são do tipo canais iônicos regulados por voltagem, exercendo efeito estimulatórios na liberação de neurotransmissores.
- b) Os receptores canabinoídeos no cérebro são encontrados apenas no córtex.
- c) O receptor canabinoídeo CB1 é encontrado no cérebro, enquanto o CB2, na periferia.
- d) O receptor CB1 é encontrado principalmente no sistema imune e está relacionado com a função imunológica da maconha.
- e) O receptor canabinoídeo CB1 é encontrado na periferia, enquanto o CB2, no cérebro.

29. Assinale a alternativa que apresenta uma metanferamina:

- a) Ecstasy
- b) LSD
- c) Morfina
- d) Maconha
- e) Cocaína

30. Sobre as anfetaminas, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Os efeitos da anfetamina estão relacionados com a liberação de serotonina no cérebro.
- b) Algumas anfetaminas são capazes de atuar no sistema serotoninérgico, aumentando a liberação do neurotransmissor na sinapse ou atuando como agonista direto. Essa propriedade parece ser a responsável pelos efeitos alucinógenos de algumas anfetaminas.
- c) Os efeitos comportamentais da anfetamina são devido a liberação de norepinephrina, apenas.
- d) A anfetamina não pode ser utilizada pela via intravenosa.
- e) As anfetaminas são altamente indicadas como supressores do apetite.

31. Assinale a alternativa CORRETA sobre o mecanismo de ação das anfetaminas:

- a) Aumento da liberação de catecolaminas.
- b) Aumento da degradação de catecolaminas.
- c) Inibição da enzima que degrada catecolaminas.
- d) Interação com os receptores de catecolaminas.
- e) Aumento da enzima que degrada catecolaminas.

32. Sobre a cocaína, assinale a alternativa CORRETA:

- a) O consumo da cocaína pode se dar por qualquer via administração, porém sua absorção é lenta pelas mucosas oral e nasal.
- b) A via de administração escolhida não altera os efeitos da cocaína, nem as suas propriedades reforçadas e motivadoras.
- c) O crack e a merla não são derivados da cocaína.
- d) A euforia desencadeada reforça e motiva, na maioria dos indivíduos, o desejo por um novo episódio de consumo, porém quanto mais rápido o início da ação, quanto maior a sua intensidade e quanto menor a sua duração, maior será a chance de o indivíduo evoluir para situações de uso nocivo e dependência.
- e) A duração da ação da cocaína é mais longa que a das anfetaminas.

33. Assinale a alternativa CORRETA em relação ao crack:

- a) A administração é realizada através de cachimbos onde o usuário inala a fumaça resultante da queima da pedra.
- b) É uma droga inibidora das ações do SNC, e provoca efeitos semelhantes ao álcool.
- c) A absorção do crack no organismo é lenta, alcança o pulmão e cai posteriormente na circulação sanguínea cerebral em poucos segundos.
- d) O efeito do crack dura muitas horas, sendo seguido pela fissura de repetir a dose.
- e) Além da euforia e do prazer, esta potente droga causa também sonolência.

34. O crack se origina da mistura da cocaína com:

- a) morfina
- b) bicarbonato de sódio
- c) nada, apenas cocaína.
- d) Benzodiazepínicos
- e) anfetamina

35. Assinale a alternativa que apresenta exemplos de substâncias opioides:

- a) Morfina, cocaína e heroína
- b) Morfina, codeína e heroína
- c) Morfina, crack e cocaína
- d) Morfina, anfetamina e heroína
- e) Morfina, codeína e crack

36. Em relação aos opioides, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Chamam-se opiáceos todas as drogas, naturais e sintéticas, com propriedades semelhantes à morfina, incluindo peptídeos endógenos.
- b) Os opioides são substâncias (alcaloides) derivadas do ópio, como a morfina e algumas semi-sintéticas como a codeína.
- c) A morfina quando administrada via oral é rapidamente absorvida, portanto, seu uso intravenoso é desnecessário.
- d) A maioria dos fármacos semelhantes à morfina sofre considerável metabolismo de primeira passagem, sendo, portanto, acentuadamente menos potente quando administrados por via oral do que quando injetados.
- e) A absorção dos congêneres da morfina por via oral é constante (sem variações).

37. Em relação aos solventes e inalantes, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Os solventes e inalantes muito comuns no Brasil são apenas preparações contendo tolueno na formulação.
- b) A produção de todos os inalantes é permitida no Brasil
- c) O início dos efeitos, assim como a duração destes, são bastante lentos após a inalação.
- d) A exposição prolongada aos solventes e inalantes pode causar graves intoxicações.
- e) Estas substâncias somente são aspiradas voluntariamente e nunca de forma acidental.

38. Assinale a alternativa CORRETA em relação aos inalantes:

- a) Logo após a inalação da droga, a pessoa fica depressiva. Esta fase é chamada fase da depressão.
- b) Após passar os efeitos da fase de depressão segue-se a fase da excitação, com perda de autocontrole e dores de cabeça.
- c) A depressão causada por esses químicos é leve e não causa maiores problemas.
- d) Essas substâncias não interagem com o sistema de recompensa.
- e) Pessoas que usam solventes cronicamente apresentam-se apáticas, tem dificuldade de concentração e déficit de memória.

39. Assinale o sintoma que faz parte da fase 4 de intoxicação por inalantes:

- a) inco-ordenação motora
- b) alucinações
- c) queda da pressão
- d) euforia
- e) náuseas

40. Sobre a naltrexona, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A naltrexona bloqueia algumas das propriedades reforçadoras do álcool.
- b) O uso isolado de naltrexona já é suficiente para evitar recaídas no paciente.
- c) O efeito adverso mais comum é diarreia.
- d) Não há contra-indicações para a utilização da naltrexona.
- e) A naltrexona é um agonista dos receptores NMDA.

41. Em relação ao dissulfiram, assinale a alternativa CORRETA:

- a) O Dissulfiram tem os mesmo efeitos tanto em pessoas que fazem uso do álcool, como naquelas que não o utilizam.
- b) O dissulfiram ativa as formas citosólicas e mitocondriais de ADLH, e isso garante seu efeito no metabolismo do álcool.
- c) O dissulfiram ativa muitas enzimas, provocando assim, interações medicamentosas com vários medicamentos.
- d) A ingestão de álcool por indivíduos previamente tratados com dissulfiram gera sinais e sintomas característicos das intoxicações pelo acetaldeído.
- e) Reações alarmantes podem resultar da ingestão de somente grandes quantidades de álcool em pacientes com administração prévia de dissulfiram.

42. Assinale a alternativa CORRETA em relação ao acamprosato:

- a) O acamprosato modula as funções do receptores AMPA no cérebro.
- b) O acamprosato é um inibidor do receptor NMDA.
- c) O acamprosato interage com o dissulfiram, por isso sem uso conjunto é desaconselhado.
- d) O acamprosato não interfere na frequência de ingestão de bebidas, apenas evita recaídas.
- e) O acamprosato é um agonista do receptor de glutamato do tipo NMDA.

43. Sobre o tratamento farmacológico da dependência aos benzodiazepínicos, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Para se evitar sintomas de abstinência, deve-se fazer um aumento da dose da medicação, sendo recomendada mesmo para pacientes que usam doses terapêuticas.
- b) A troca por um benzodiazepínico de meia vida mais curta é indicado caso o individuo não consiga fazer a retirada gradual.
- c) O Diazepam é a droga de escolha no tratamento da dependência, pois é rapidamente absorvido e seu metabólito é de longa duração.
- d) Os benzodiazepínicos não apresentam um potencial de abuso muito significativo, e não parece ser um problema para a sociedade.
- e) Dependendo do caso, o uso de benzodiazepínicos por longos períodos é adequado.

44. Após o estudo da farmacoterapia dos benzodiazepínicos, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A Buspirona é um benzodiazepínico utilizado se os sintomas de ansiedade retornarem após a parada da utilização do benzodiazepínico.
- b) A carbamazepina e o fenobarbital não devem ser utilizados na dependência aos benzodiazepínicos, pois apresentam toxicidade elevada.
- c) O Flumazenil, antagonista de receptor benzodiazepínico, é indicado em casos de overdose.
- d) O Flumazenil é um agonista dos receptores benzodiazepínicos e por isso utilizado na overdose.
- e) Sintomas de abstinência podem ocorrer durante a desintoxicação, porém na maioria dos casos os sintomas são elevados.

45. Escolha a alternativa que apresenta a relação CORRETA de drogas que podem ser utilizadas nos casos de dependência por benzodiazepínicos:

- a) naltrexona, dissulfiram e flumazenil.
- b) diazepam, buspirona e morfina.
- c) acamprosato, buspirona e flumazenil.
- d) buspirona, morfina e flumazenil.
- e) fenobarbital, carbamazepina e flumazenil.

46. Após ler sobre a farmacoterapia da dependência da maconha, assinale a alternativa VERDADEIRA:

- a) O abuso da maconha raramente acontece, sendo observado apenas na presença simultânea com álcool ou outra droga.
- b) A maconha não produz síndrome de abstinência, nem física, nem psicológica.
- c) O uso abusivo da maconha é muito estudado, e, por isso, vários medicamentos já foram desenvolvidos com o intuito de tratá-lo.
- d) Apesar de todos os avanços em diversas linhas de pesquisas sobre a maconha, não se conhece muito sobre tratamento farmacológico para a síndrome de dependência de maconha.
- e) Alguns estudos mostram que o antagonista do receptor CB2 Rimonabanto bloqueia os efeitos agudos da maconha

47. Assinale a alternativa que apresenta um tratamento que pode ser utilizado em casos de dependência de maconha:

- a) Benzodiazepínicos
- b) Anticonvulsivantes
- c) Opioides
- d) Buspirona
- e) Rimonabanto

48. Quanto à farmacoterapia da dependência da cocaína, assinale a CORRETA:

- a) Clorpromazina e a levomepromazina são indicados na fase de desintoxicação da cocaína.
- b) Os benzodiazepínicos não devem ser administrados, pois potencializam os efeitos da cocaína.
- c) O Baclofeno, um antagonista GABAB, reduz a recaída em dependentes de cocaína e continua sendo atualmente estudado.
- d) Em casos de agitação extrema na fase de desintoxicação, recomenda-se a utilização de benzodiazepínicos pela via intravenosa ou haloperidol.
- e) O Topiramato promove diminuição da inibição GABAérgica.

49. Qual o medicamento de escolha no caso de overdose por opióides?

- a) metadona
- b) naloxona
- c) dissulfiram
- d) benzodiazepínicos
- e) anticonvulsivantes

50. Sobre a dependência de opioide, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A dependência de opiáceos é simples, e por isso, seu tratamento não apresenta complexidade.
- b) O tratamento das intoxicações agudas deve ser feito em unidades de emergência médica, a fim de proporcionar suporte ventilatório adequado, correção da hipotensão e tratamento do edema pulmonar.
- c) Os diuréticos são amplamente utilizados e recomendados na desintoxicação de opioides, pois aceleram a excreção da droga.
- d) Não se recomenda a utilização de naloxona em pacientes suspeitos de overdose de opioides.
- e) A naltrexona, agonista opioide específico, pode ser utilizado em pacientes dependentes de opioide.

Currículo das professoras-autoras

Evelise Fernandes Pietrovski

Farmacêutica pela Universidade Estadual de Ponta Grossa e Farmacêutica Industrial pela Universidade Federal do Paraná.

Doutora e Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná.

Professora Titular responsável pela disciplina de Farmacologia do Centro Universitário Campos de Andrade e Faculdades Santa Cruz.

Bárbara Mayer

Farmacêutica Industrial pela Universidade Positivo.

Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná.

