

BASES NEUROBIOLÓGICAS DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA



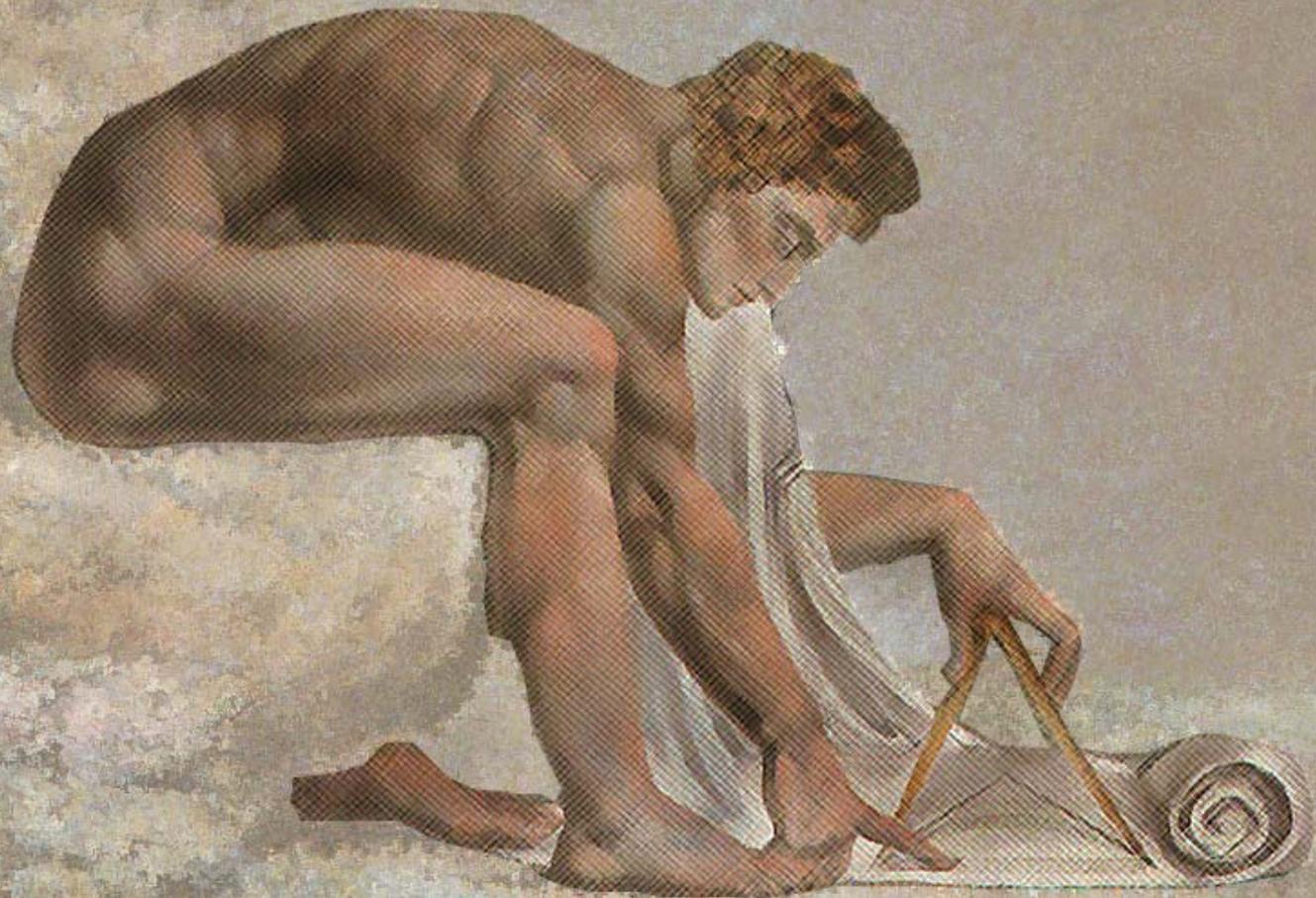
MARCELO RIBEIRO, MSc

UNIDADE DE PESQUISAS EM ÁLCOOL E DROGAS (UNIAD)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO ~ ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

Neurobiologia & dependência

Entendendo a diferença entre síndrome e doença





PONTO DE PARTIDA:

Dependência química é uma síndrome psiquiátrica

CONCEITO DE SÍNDROME

CONJUNTO DE SINAIS E SINTOMAS OBSERVADOS EM INDIVÍDUOS ACOMETIDOS POR UMA DETERMINADA PATOLOGIA, MAS CUJA ORIGEM É INCERTA OU DESCONHECIDA.



DOR
POSIÇÃO ANTÁLGICA
ICTERÍCIA



SÍNDROME
ICTÉRICA
[FÍGADO]

A SÍNDROME PERMITE APENAS UMA ANÁLISE DESCRITIVA E DETECÇÃO GROSSEIRA DO ÓRGÃO ENVOLVIDO NA GÊNESE DA PATOLOGIA.

CONCEITO DE DOENÇA

1.
CAUSA
&
MODO DE
TRANSMISSÃO
[ETIOLOGIA]



2.
MECANISMO DA
ALTERAÇÃO NA
FUNÇÃO DO ÓRGÃO
[PATOGENIA &
FISIOPATOLOGIA]



3.
ANATOMIA DA
LESÕES
[ANATOMIA
PATOLOGIA]



4.
SINAIS
&
SINTOMAS
[SEMIOLOGIA]



Doença é um processo dinâmico, onde uma determinada causa [etiologia], por meio de algum mecanismo [patogenia], provoca alterações no funcionamento do corpo [fisiopatologia] e eventualmente causa lesões reversíveis ou irreversíveis [anatomia patológica]. Essas alterações se manifestam sob a forma de sinais e sintomas [semiologia]. Todo esse processo possui uma evolução dentro das características de cada doença.

FATORES SOCIAIS

BAIXA ESCOLARIDADE, EXCLUSÃO SOCIAL, FAMÍLIA DESESTRUTURADA,
AMBIENTES PERMISSIVOS, ESTÍMULO AO CONSUMO



FATORES PSICOLÓGICOS

ABUSO NA INFÂNCIA, DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS
ASSOCIADAS (COMORBIDADES), CONSUMO COMO
FORMA DE RESOLUÇÃO DE CONFLITOS, APREÇO
PELOS EFEITOS VIVENCIADOS

FATORES BIOLÓGICOS

PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA, SISTEMA DE
RECOMPENSA DO SNC, RESISTÊNCIA AOS
EFEITOS DA SUBSTÂNCIA

parte 2

A ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO

DIVISÕES DO SISTEMA NERVOSO

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

CÉREBRO

CEREBELO

TRONCO ENCEFÁLICO

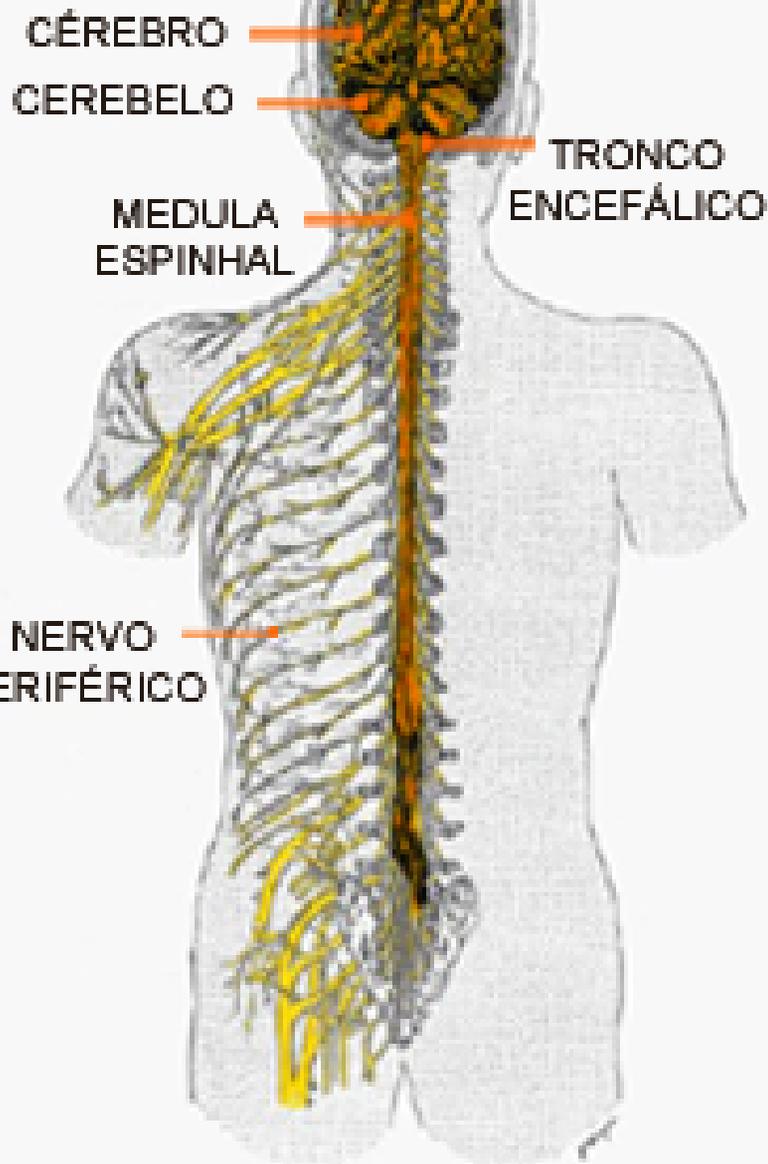
MEDULA ESPINHAL

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

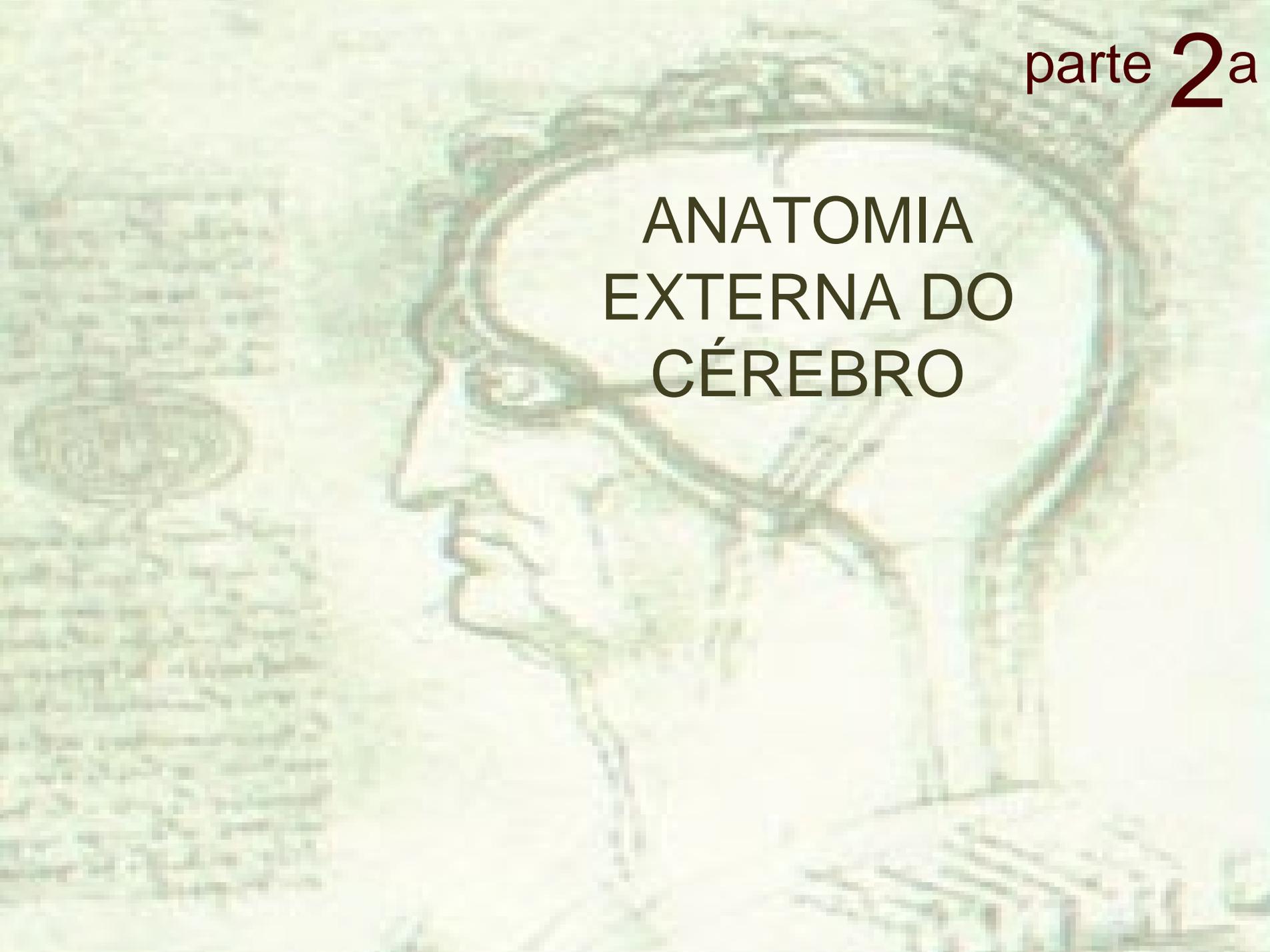
FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO

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

Informação: eis a unidade monetária do sistema nervoso.



parte 2ª



ANATOMIA EXTERNA DO CÉREBRO

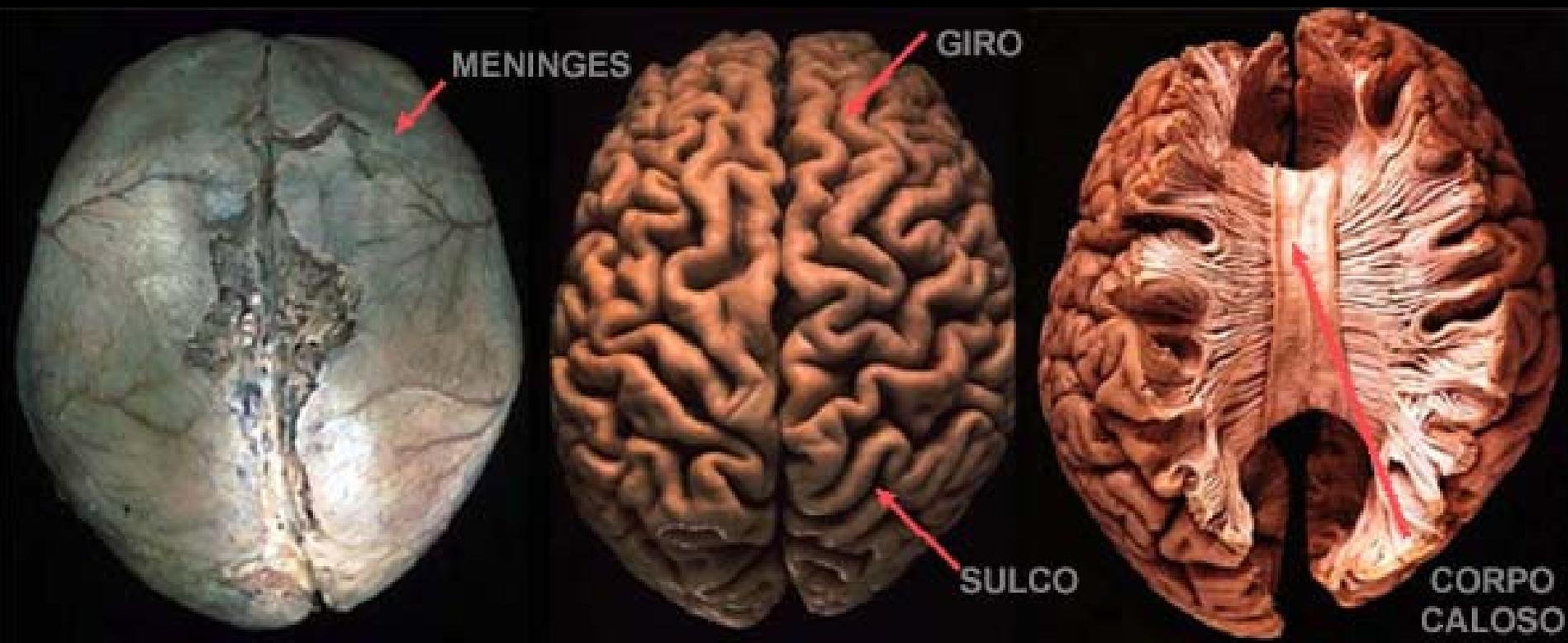
cranial

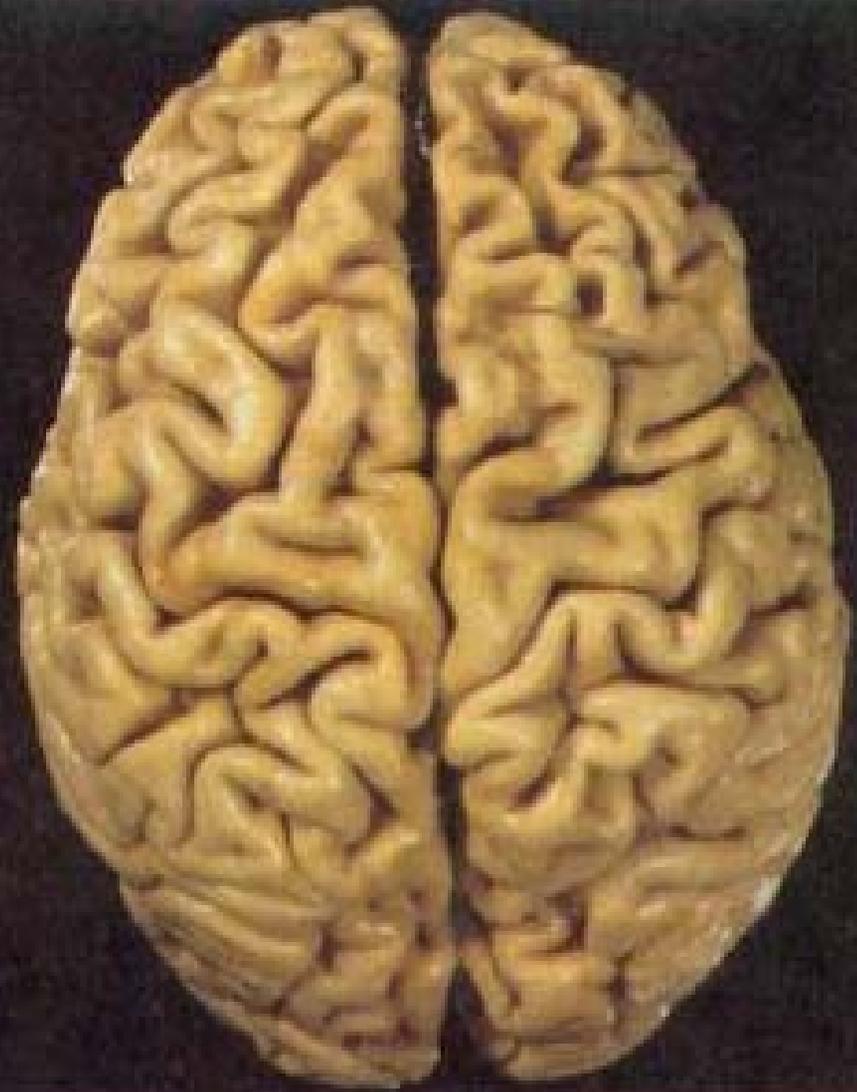
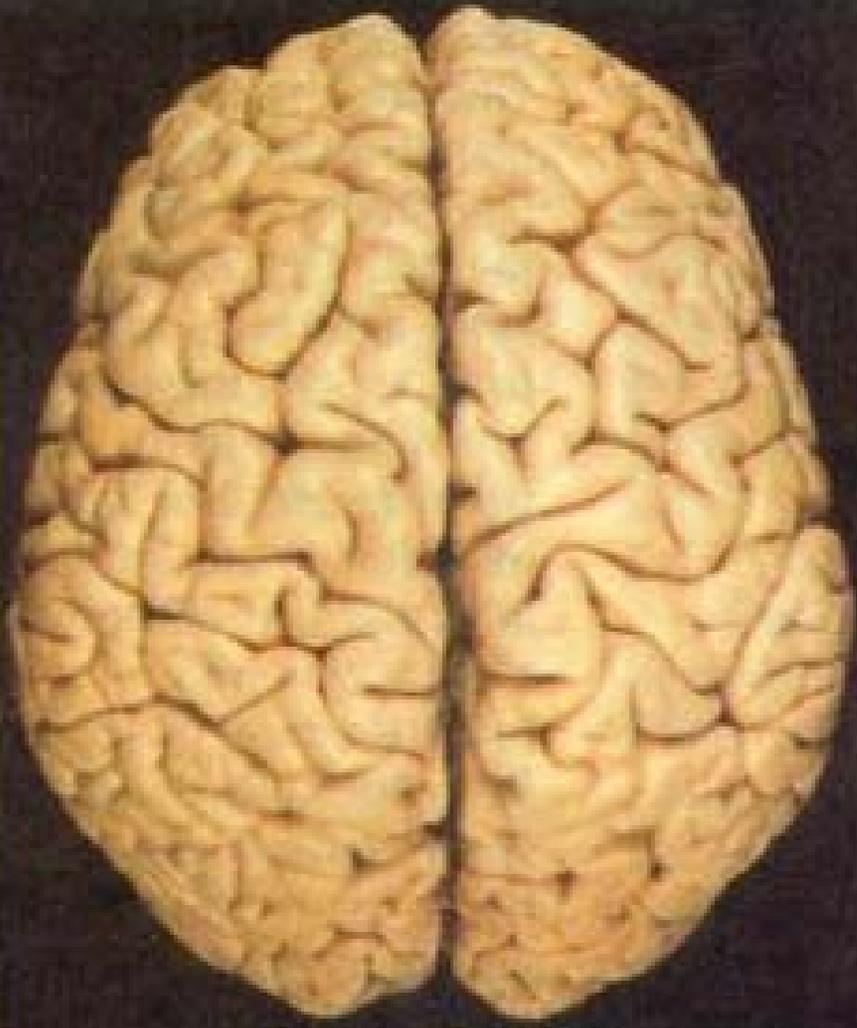


frontal

dorsal

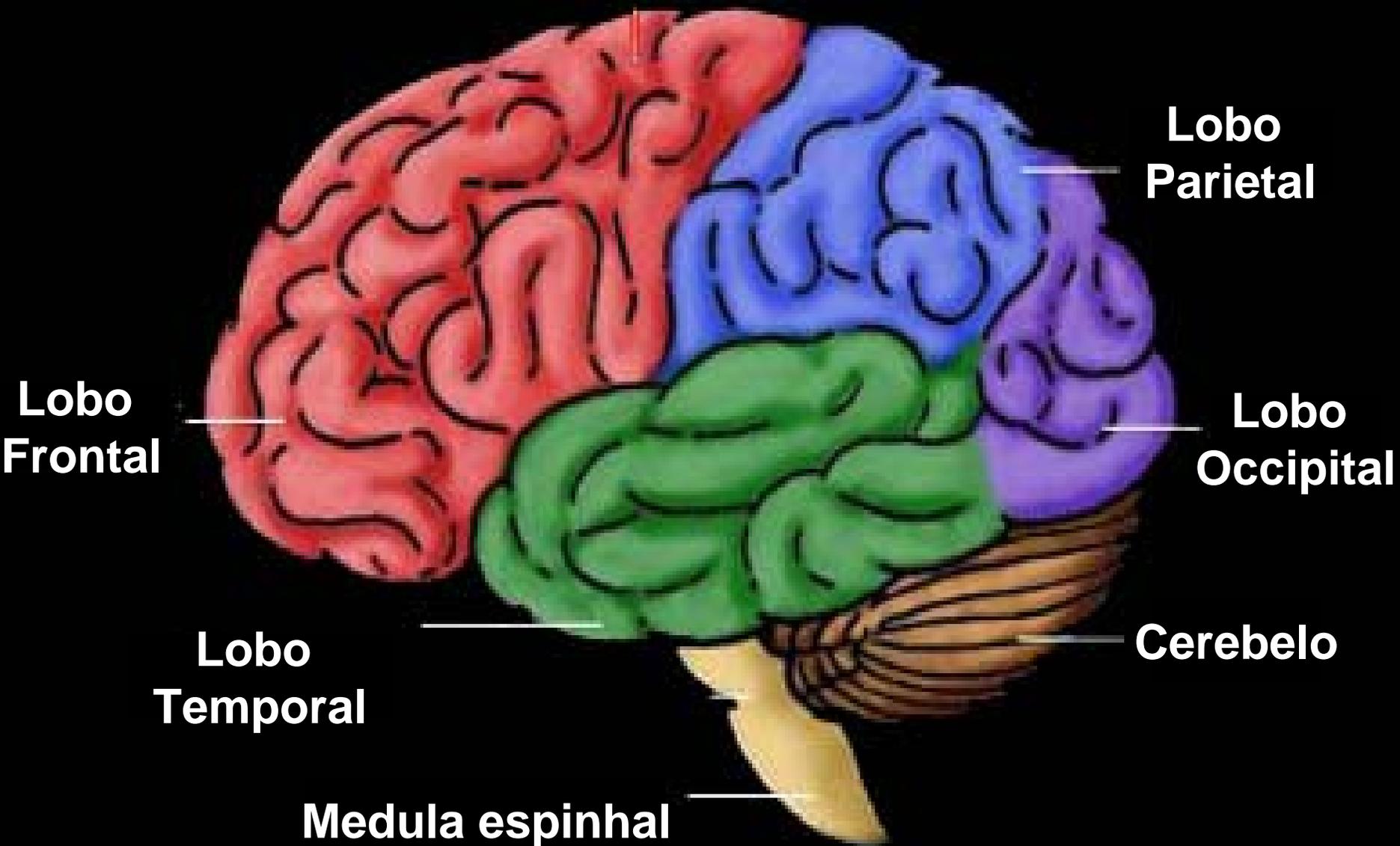
caudal







Divisões anatômicas do cérebro



Anatomia cerebral & funções psíquicas

Lobo Frontal

funções superiores, tomada de decisões, solução de problemas, planejamento

Lobo Parietal

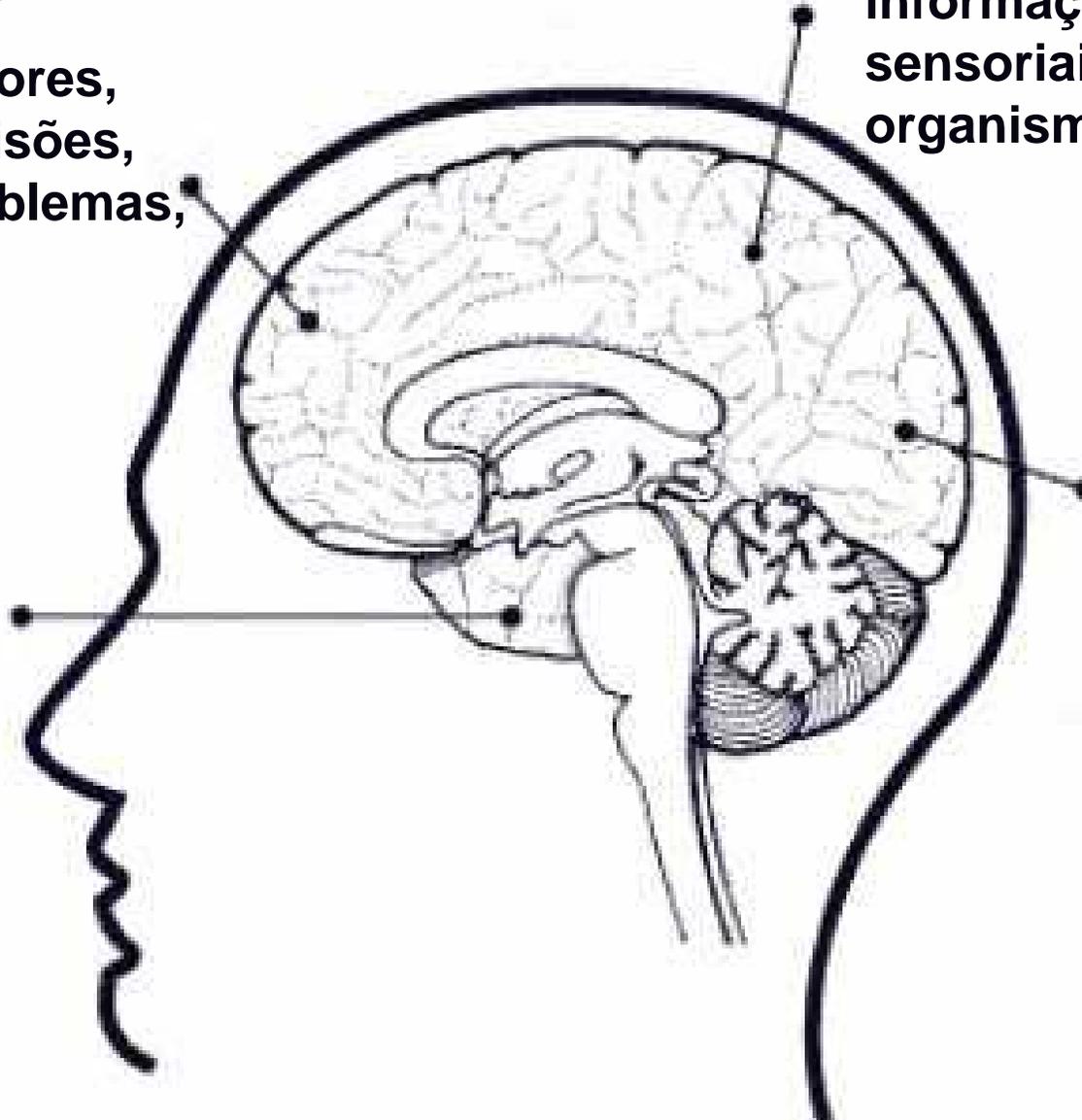
recepção e processamento das informações sensoriais do organismo

Lobo Temporal

memória, emoção, audição e linguagem

Lobo Occipital

visão





corde lateral

**SUBSTÂNCIA
BRANCA**
AXÔNIOS



corde axial

**SUBSTÂNCIA
CINZENTA**
CÓRTEX
*CORPOS
NEURONAIS*

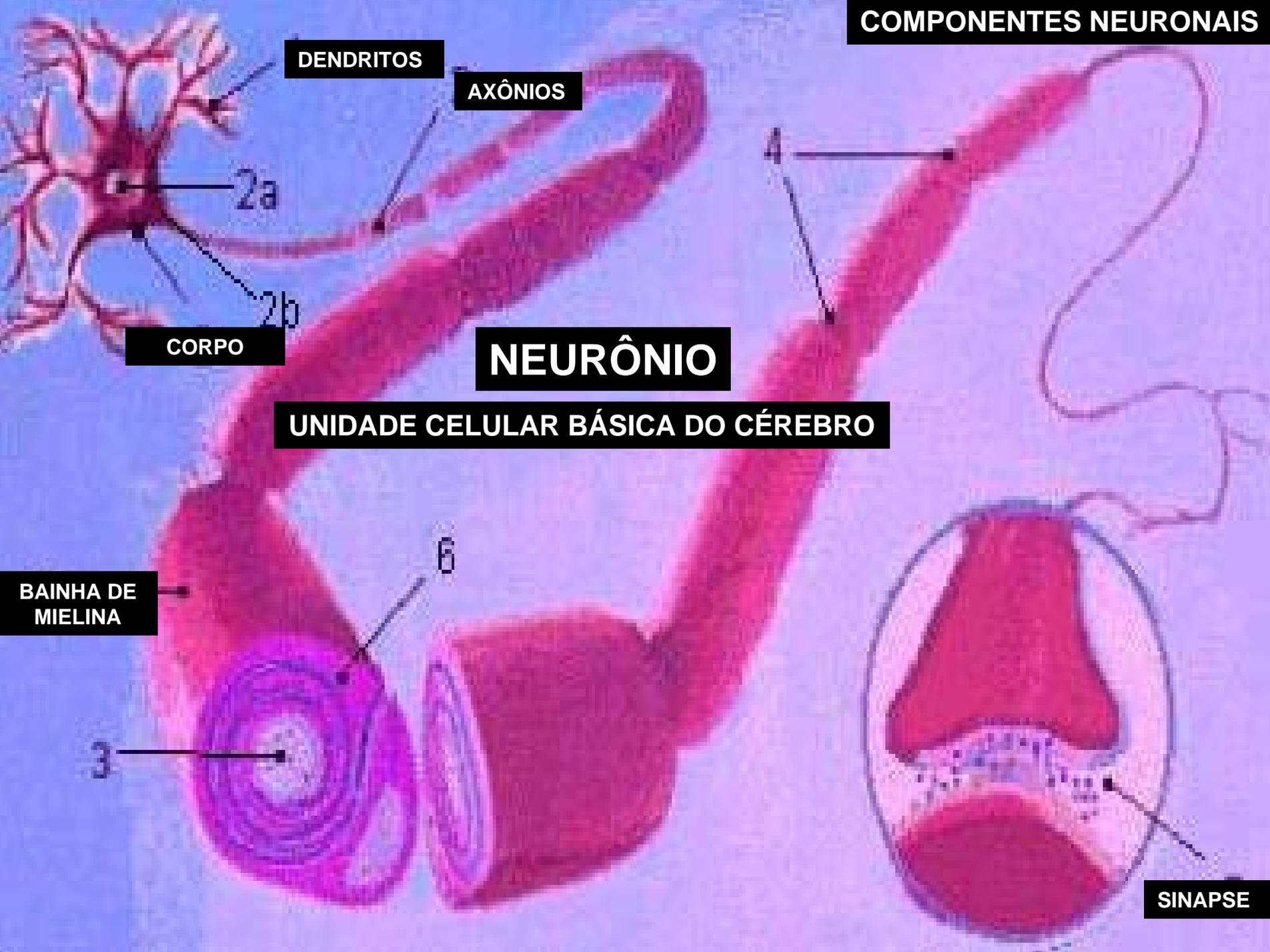


corde coronal

parte 2b

ANATOMIA MICROSCÓPICA DO CÉREBRO

COMPONENTES NEURONAIS



DENDRITOS

AXÔNIOS

2a

2b

CORPO

NEURÔNIO

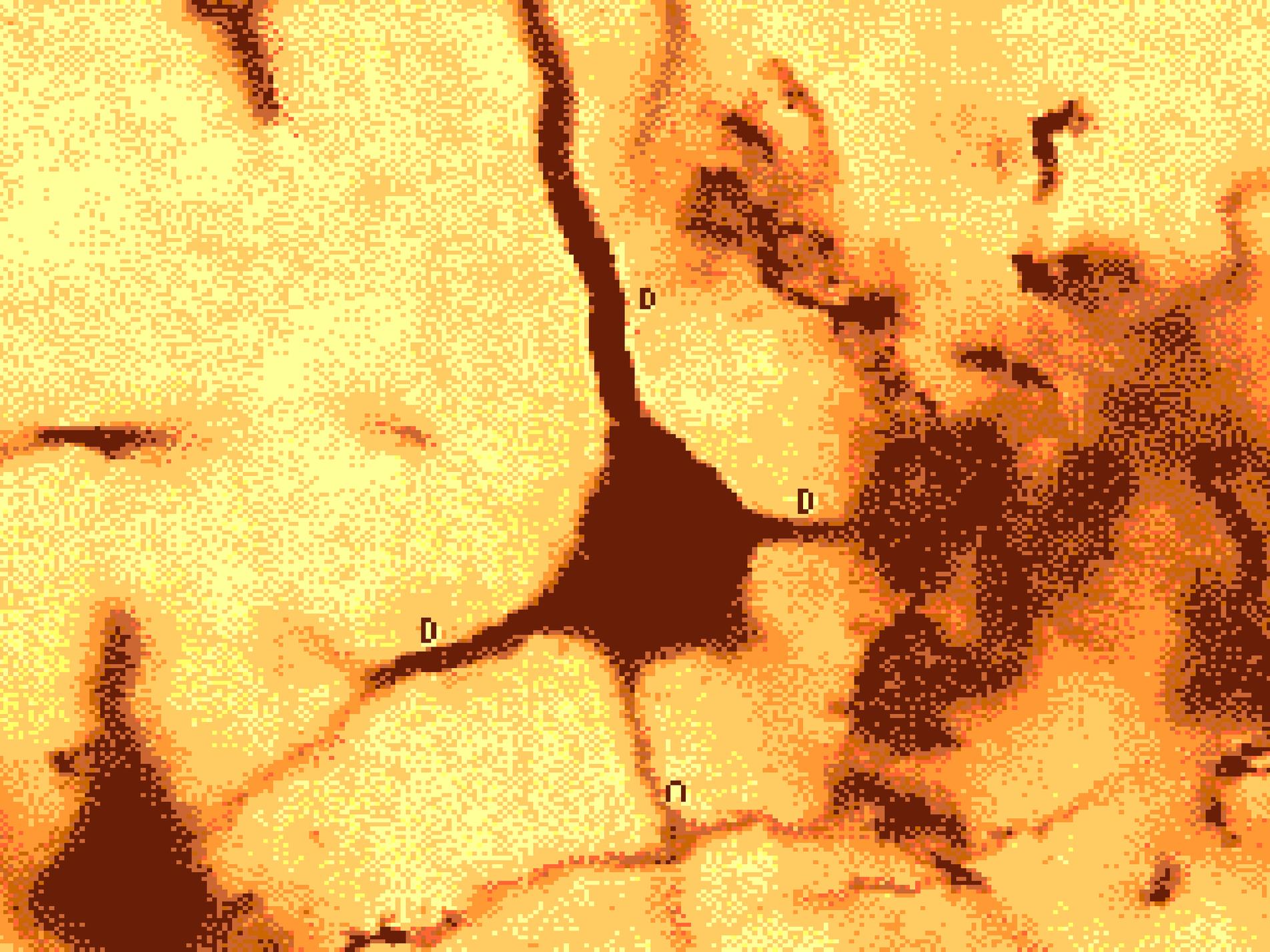
UNIDADE CELULAR BÁSICA DO CÉREBRO

BAINHA DE MIELINA

6

3

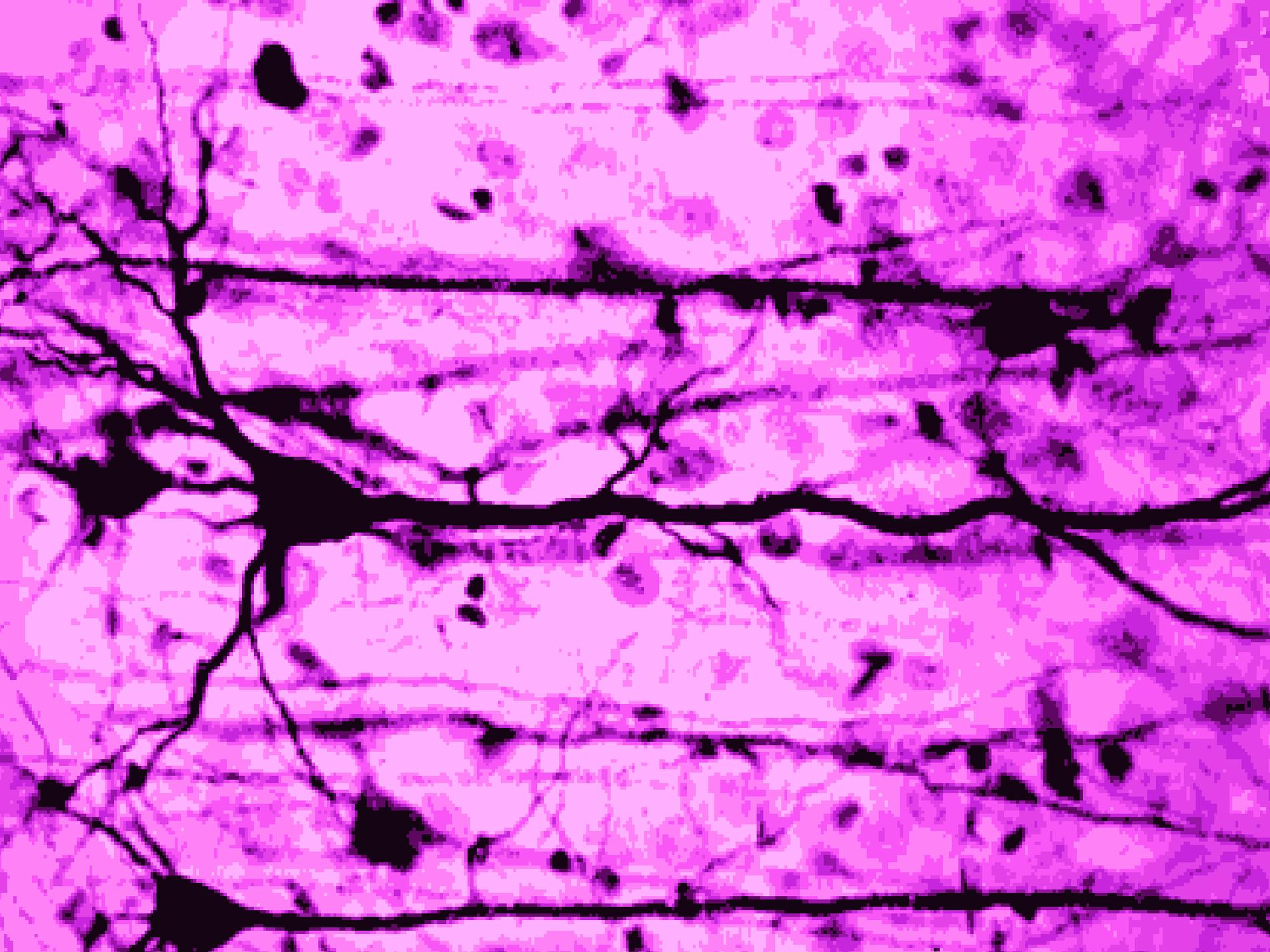
SINAPSE

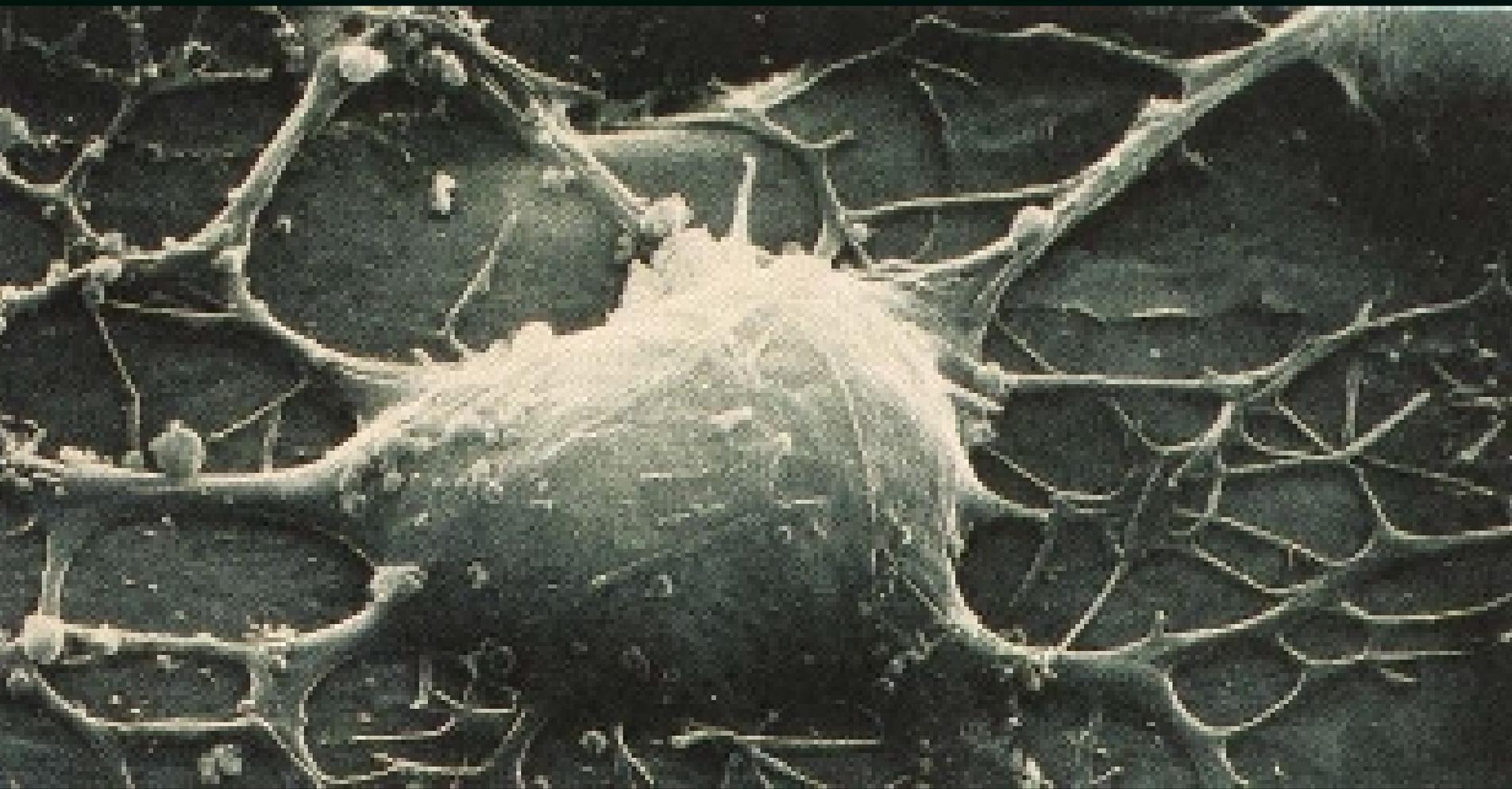




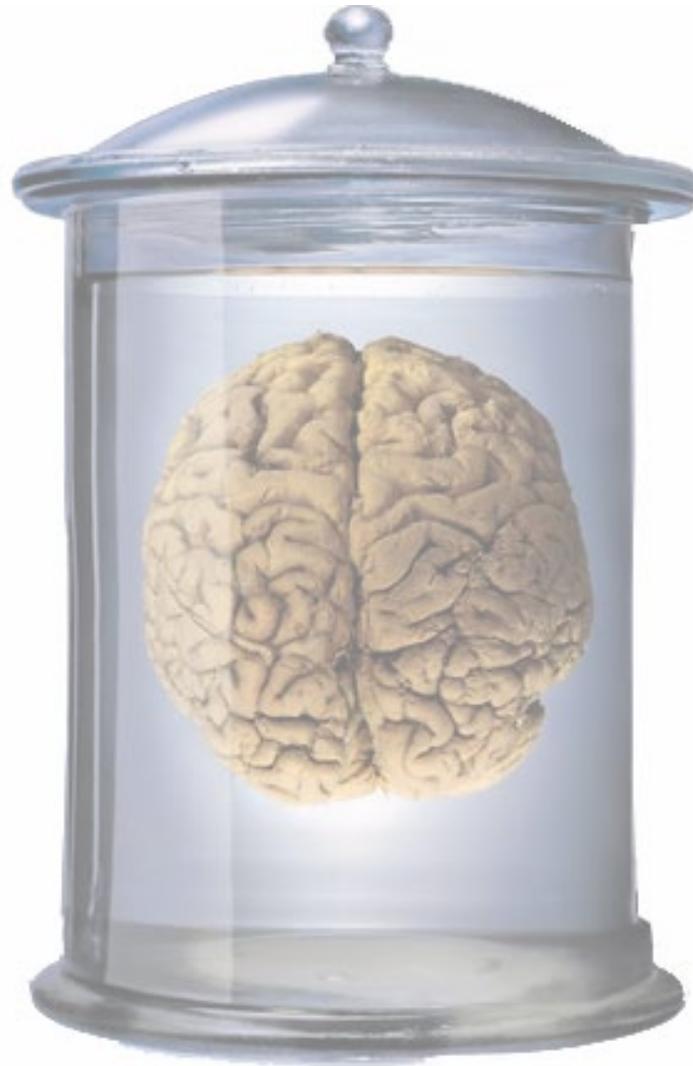




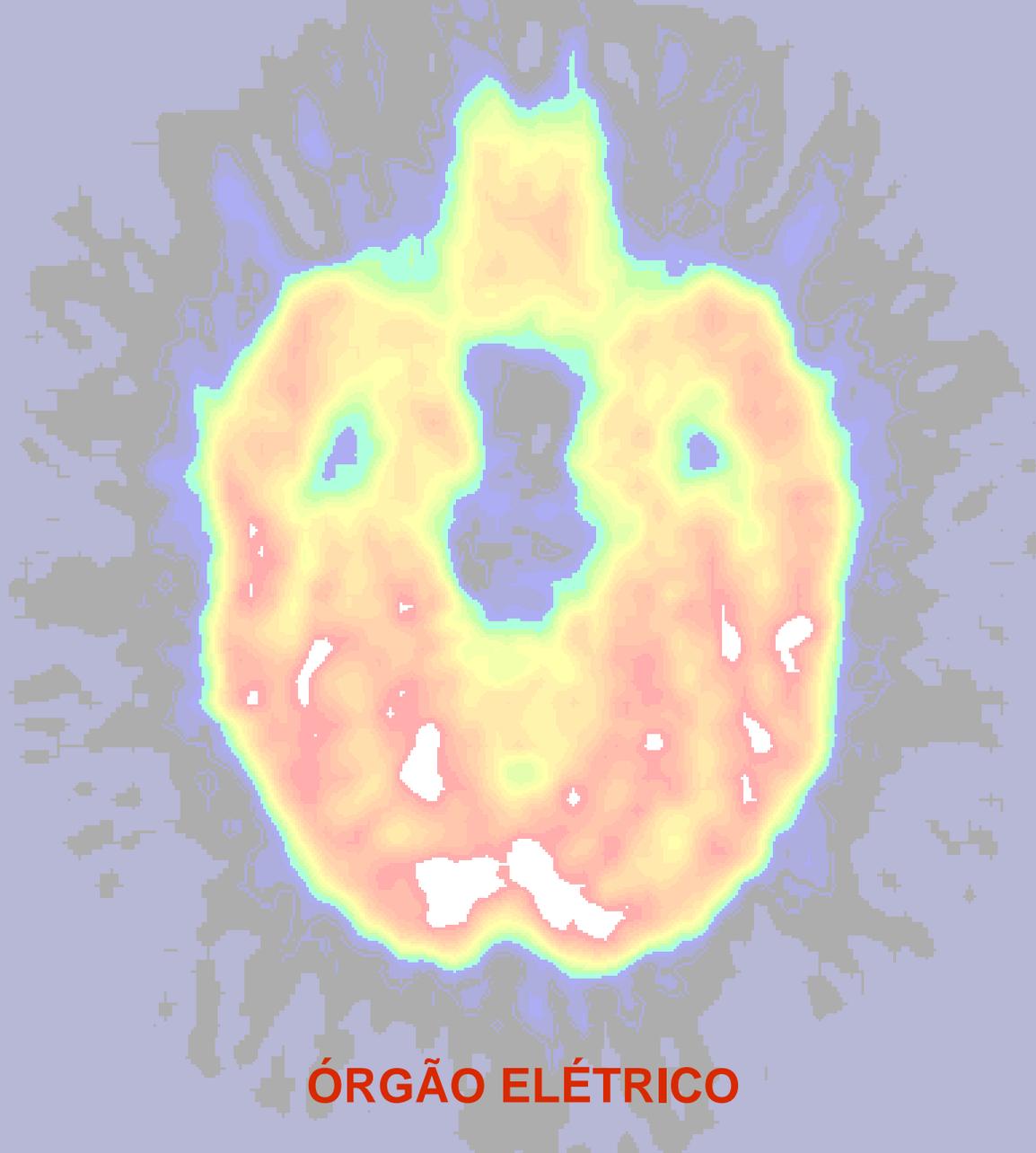




FISIOLOGIA DO CÉREBRO



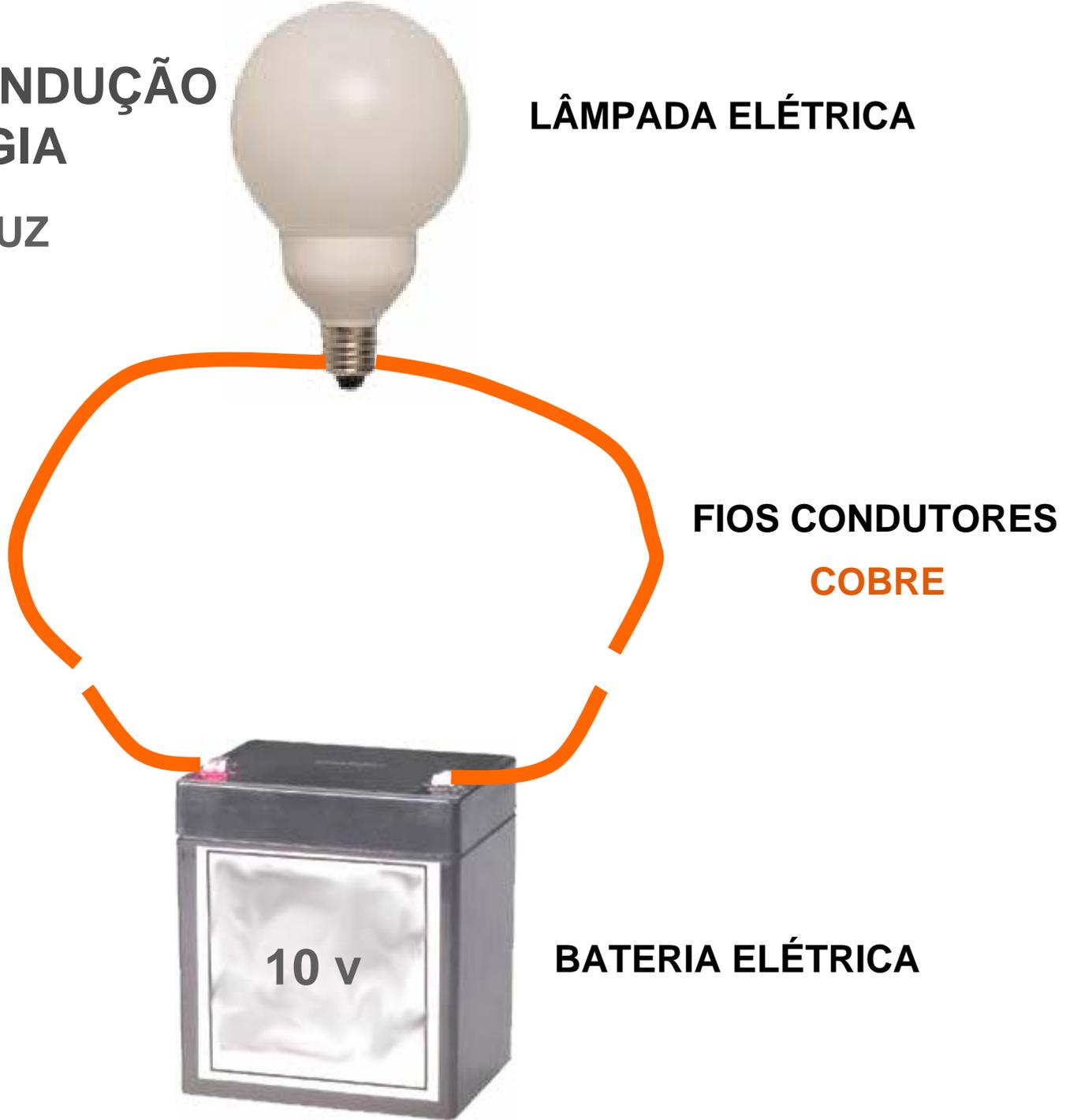
O CÉREBRO É UM



ÓRGÃO ELÉTRICO

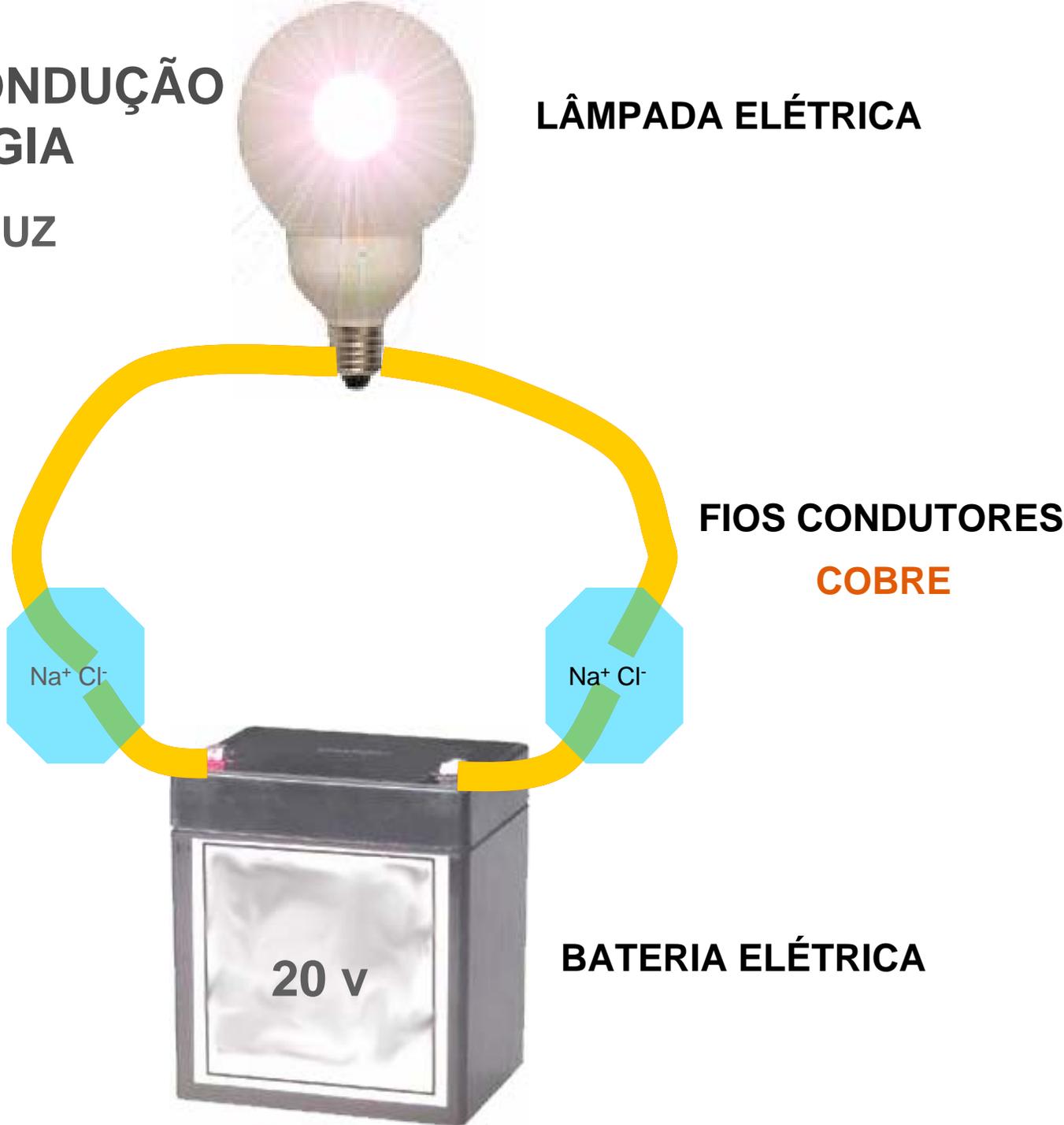
MODELO DE CONDUÇÃO DE ENERGIA

1. COMO OBTER LUZ



MODELO DE CONDUÇÃO DE ENERGIA

1. COMO OBTER LUZ



MODELO DE CONDUÇÃO DE ENERGIA

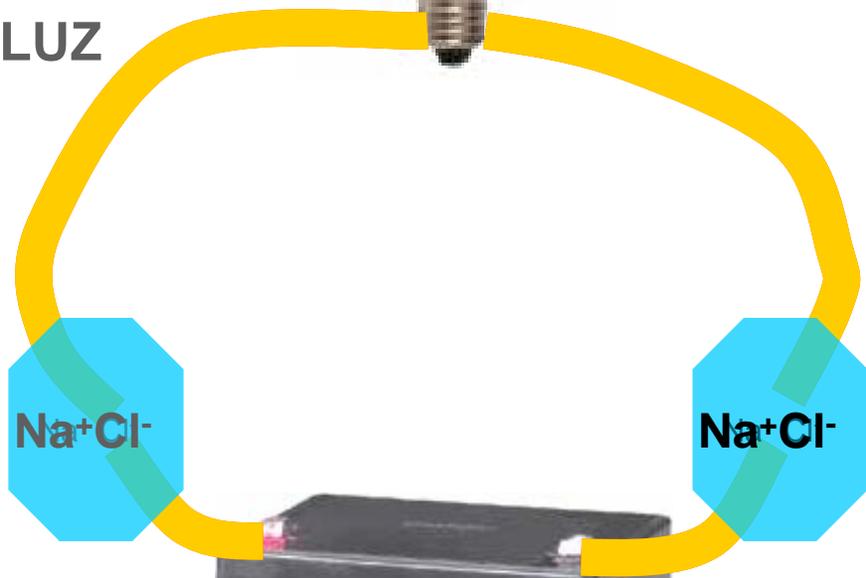
1. COMO OBTER LUZ

2. COMO AUMENTAR A INTENSIDADE DA LUZ

- concentração do soluto
- carga da bateria
- calibre do fio
- natureza do fio



LÂMPADA ELÉTRICA



FIOS CONDUTORES

OURO



BATERIA ELÉTRICA

20 v

MODELO DE CONDUÇÃO DE ENERGIA

- 1. COMO OBTER LUZ
- 2. COMO AUMENTAR A INTENSIDADE DA LUZ



ÓRGÃO-ALVO

- CONCENTRAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES
- ESTÍMULO NEURONAL
- NÚMERO DE RECEPTORES
- SENSIBILIDADE DO RECEPTOR

AXÔNIOS

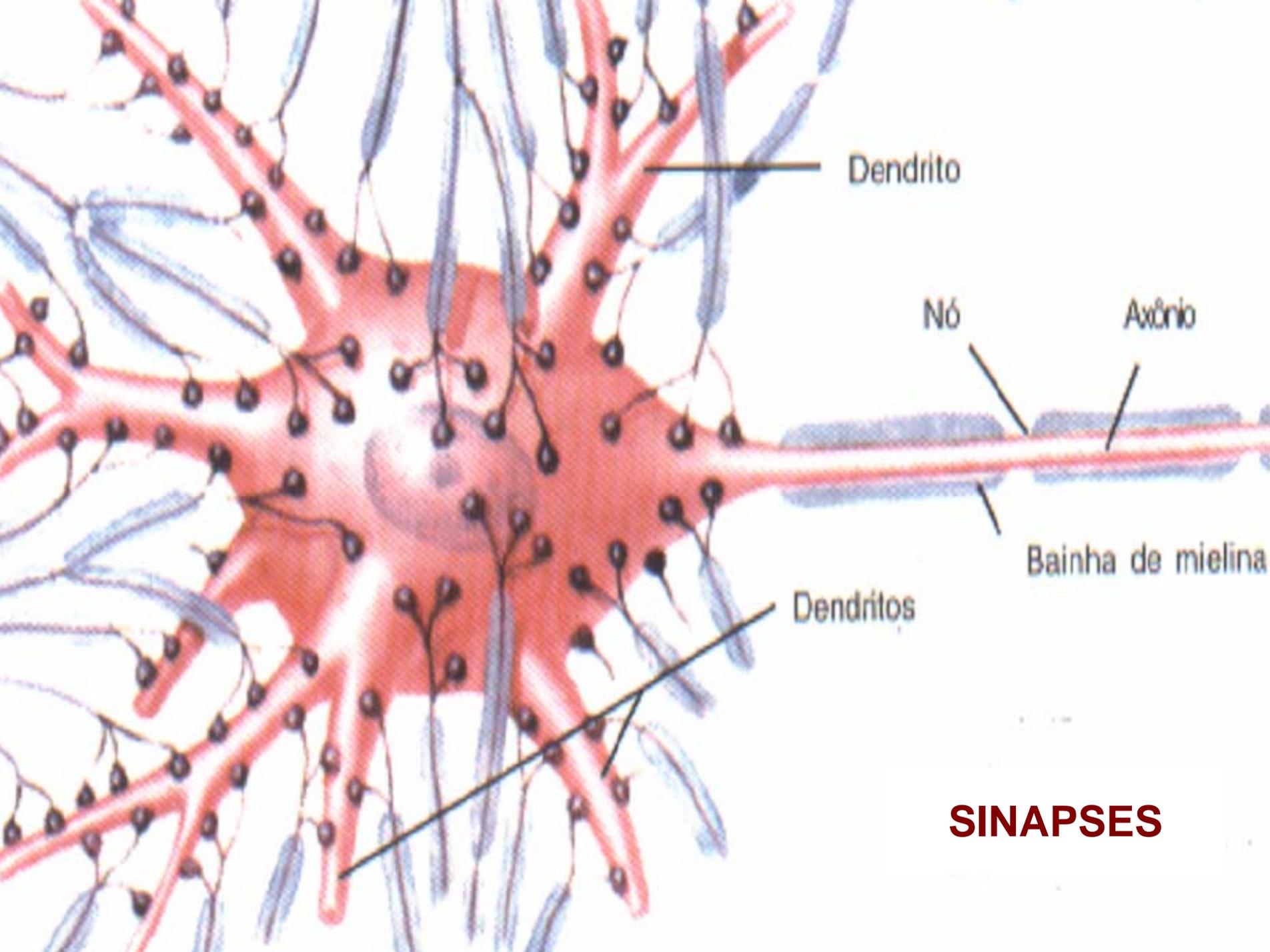
SINAPSES



NEUROTRANSMISSORES



CORPO NEURONAL



Dendrito

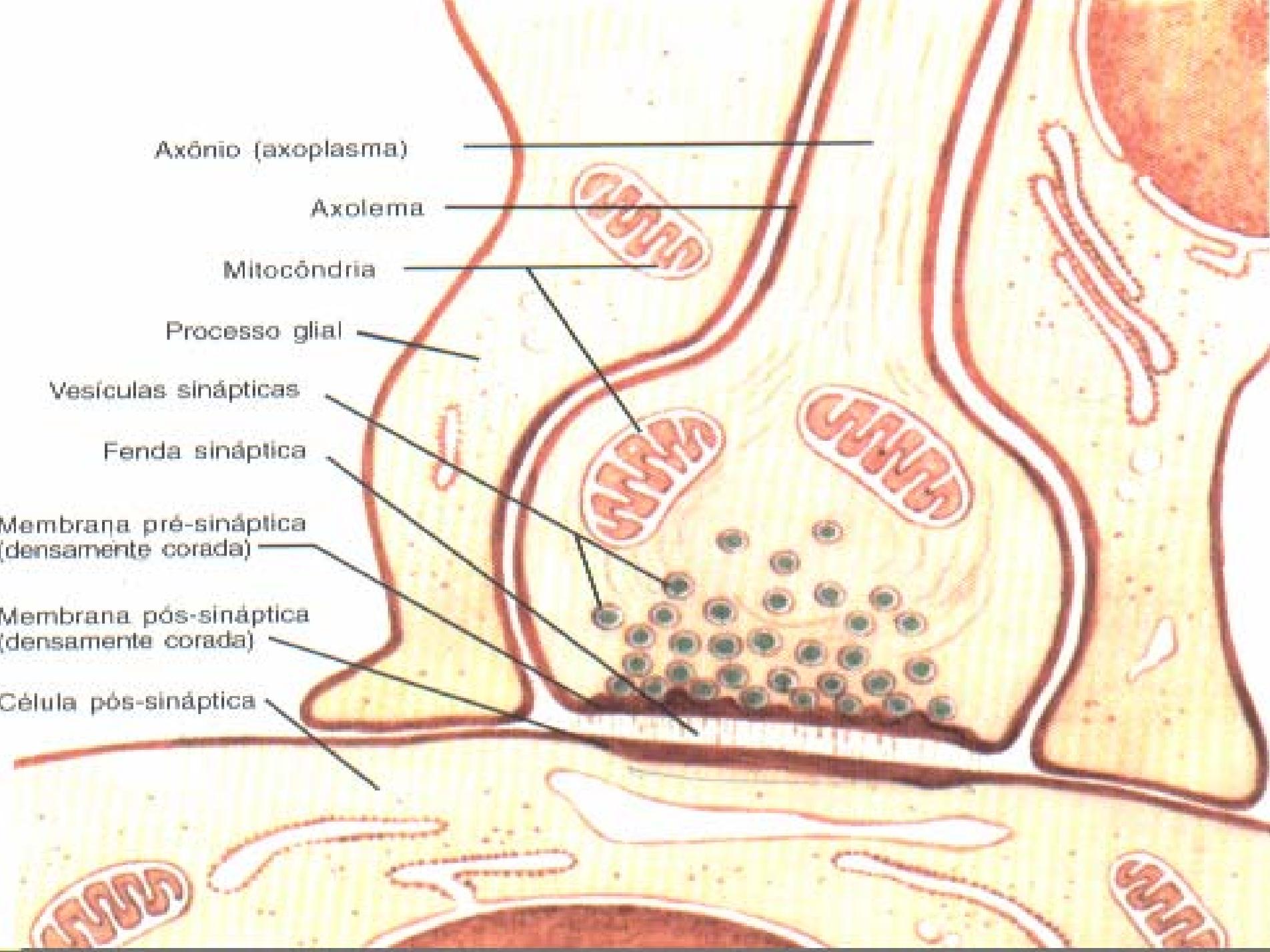
Nó

Axônio

Bainha de mielina

Dendritos

SINAPSES



Axônio (axoplasma)

Axolema

Mitocôndria

Processo glial

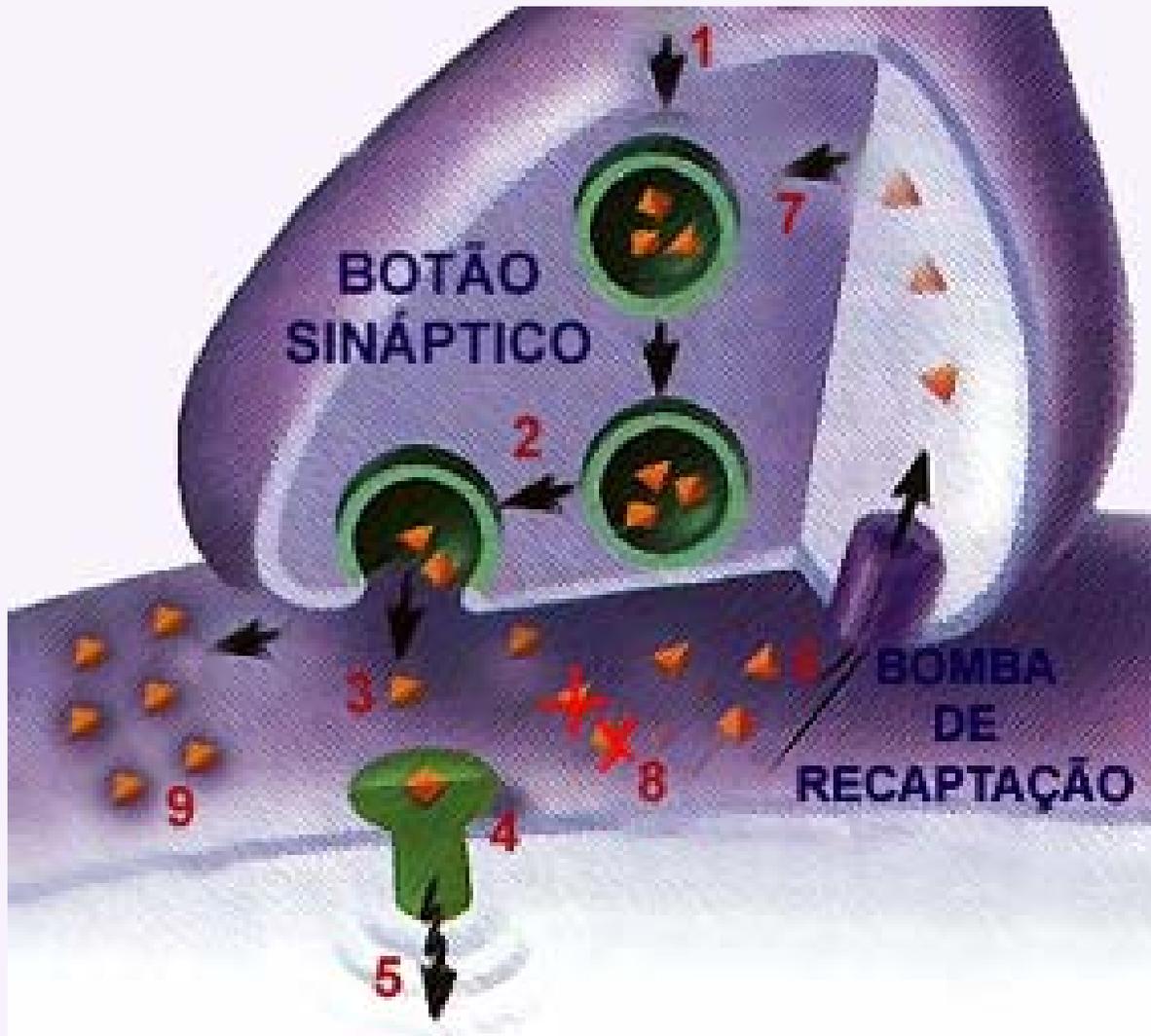
Vesículas sinápticas

Fenda sináptica

Membrana pré-sináptica
(densamente corada)

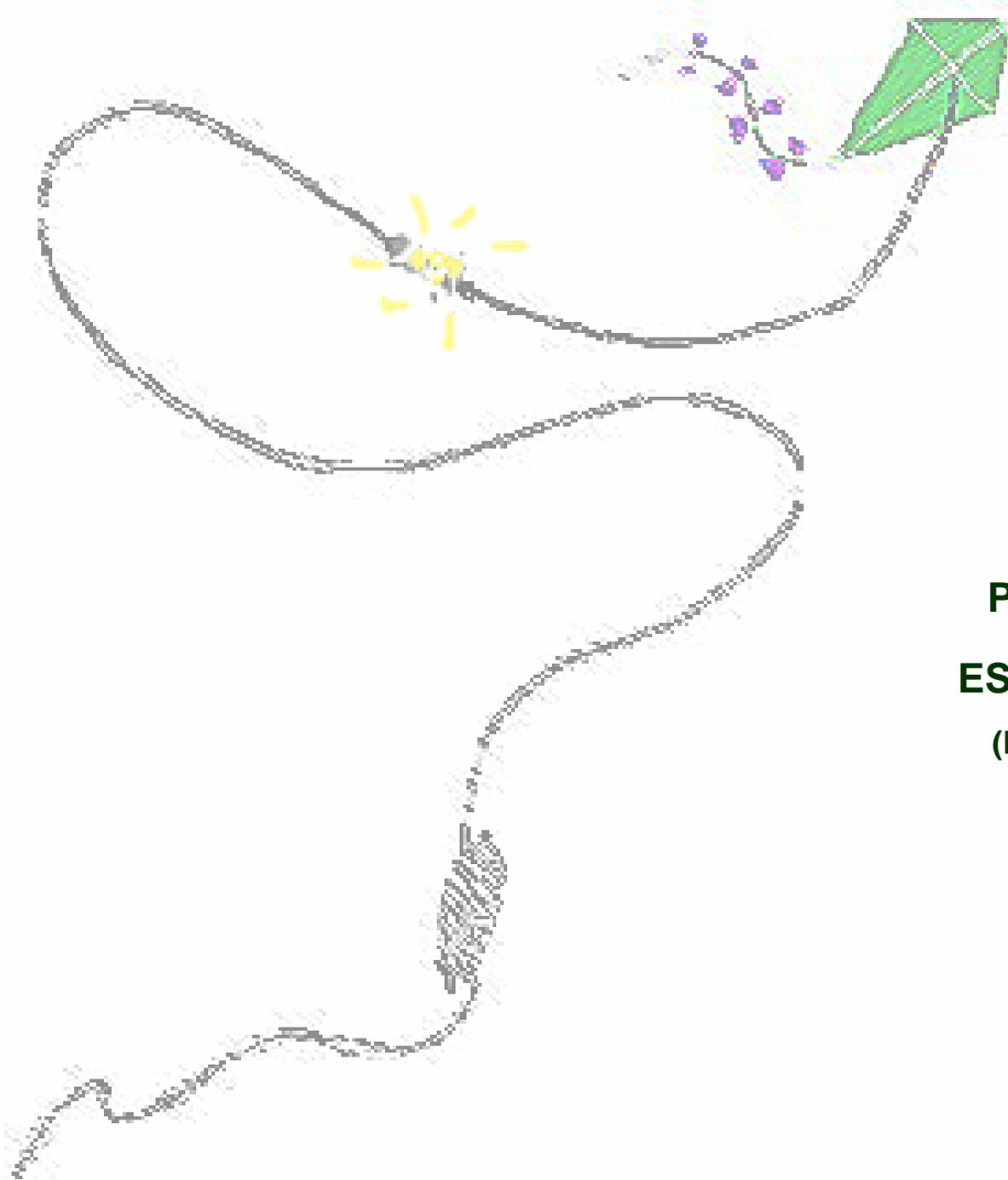
Membrana pós-sináptica
(densamente corada)

Célula pós-sináptica



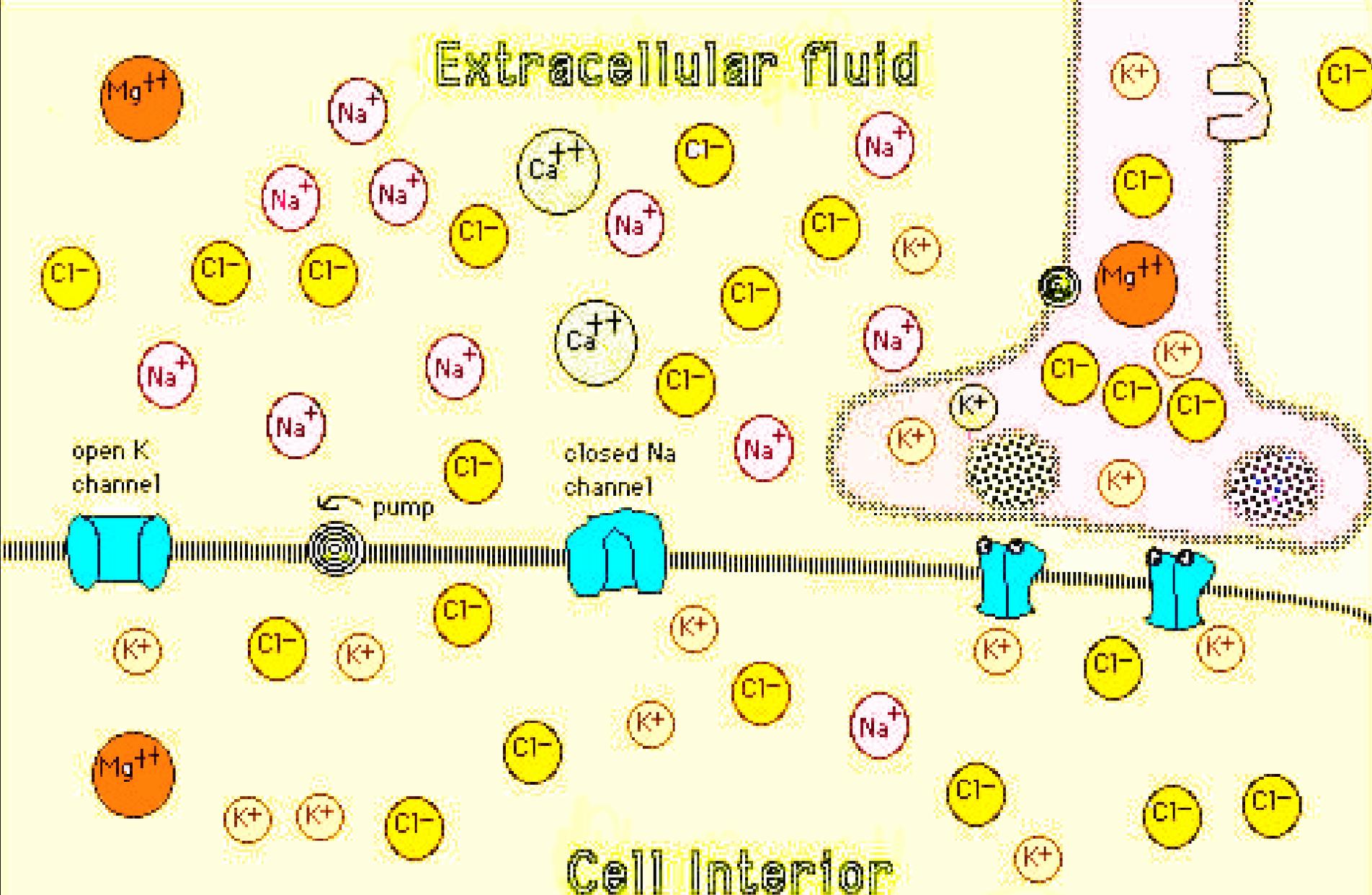
FUNIONAMENTO DA SINAPSE

1. ESTÍMULO ELÉTRICO
2. FUSÃO DAS VESÍCULAS
3. LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES
4. LIGAÇÃO AOS RECEPTORES
5. PROPAGAÇÃO DO ESTÍMULO
6. RECAPTAÇÃO
7. REARMAZENAMENTO
8. DESTRUÇÃO POR ENZIMAS
9. DIFUSÃO PARA FORA DA SINAPSE



**PROPAGAÇÃO DO
ESTÍMULO ELÉTRICO
(POTENCIAL DE AÇÃO)**

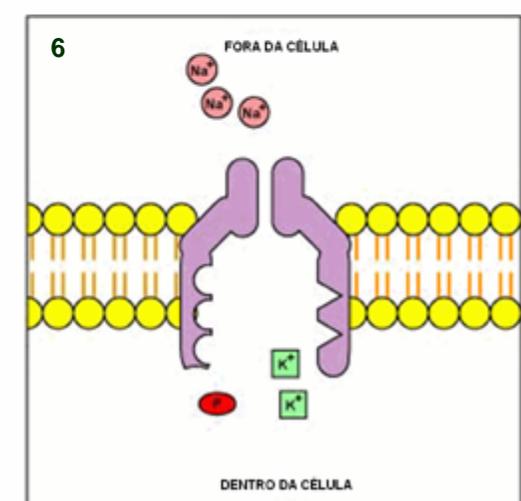
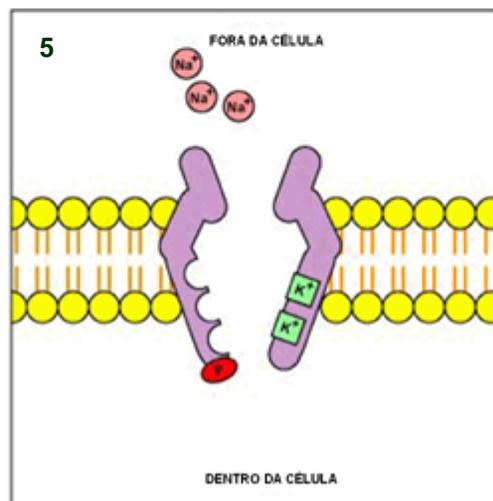
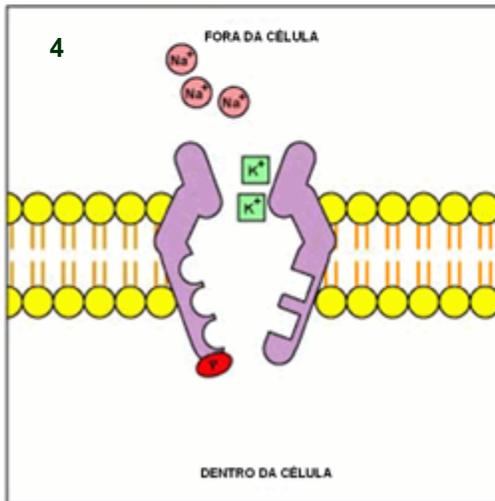
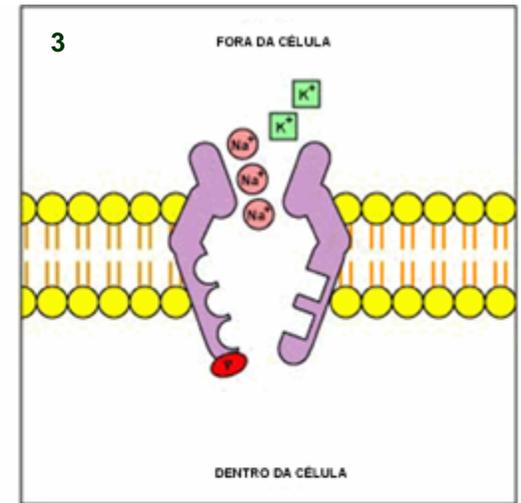
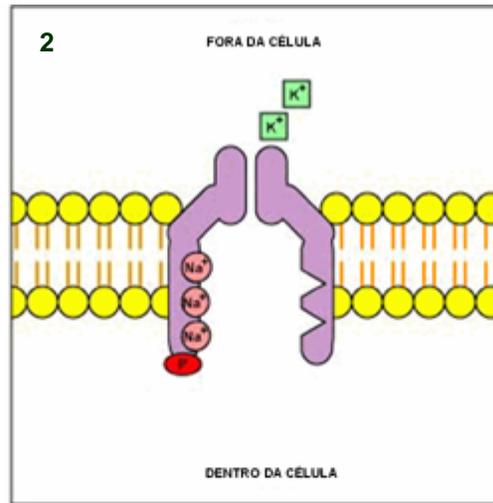
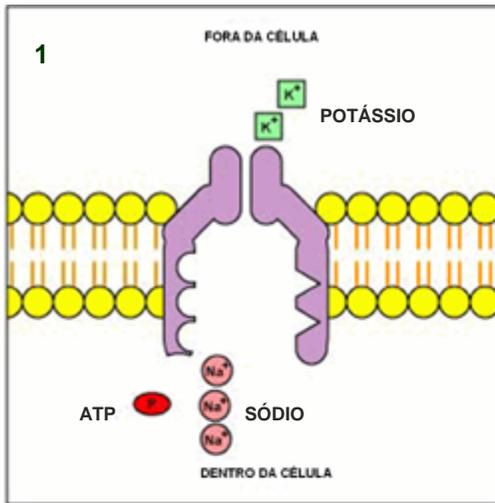
Extracellular fluid



Cell Interior

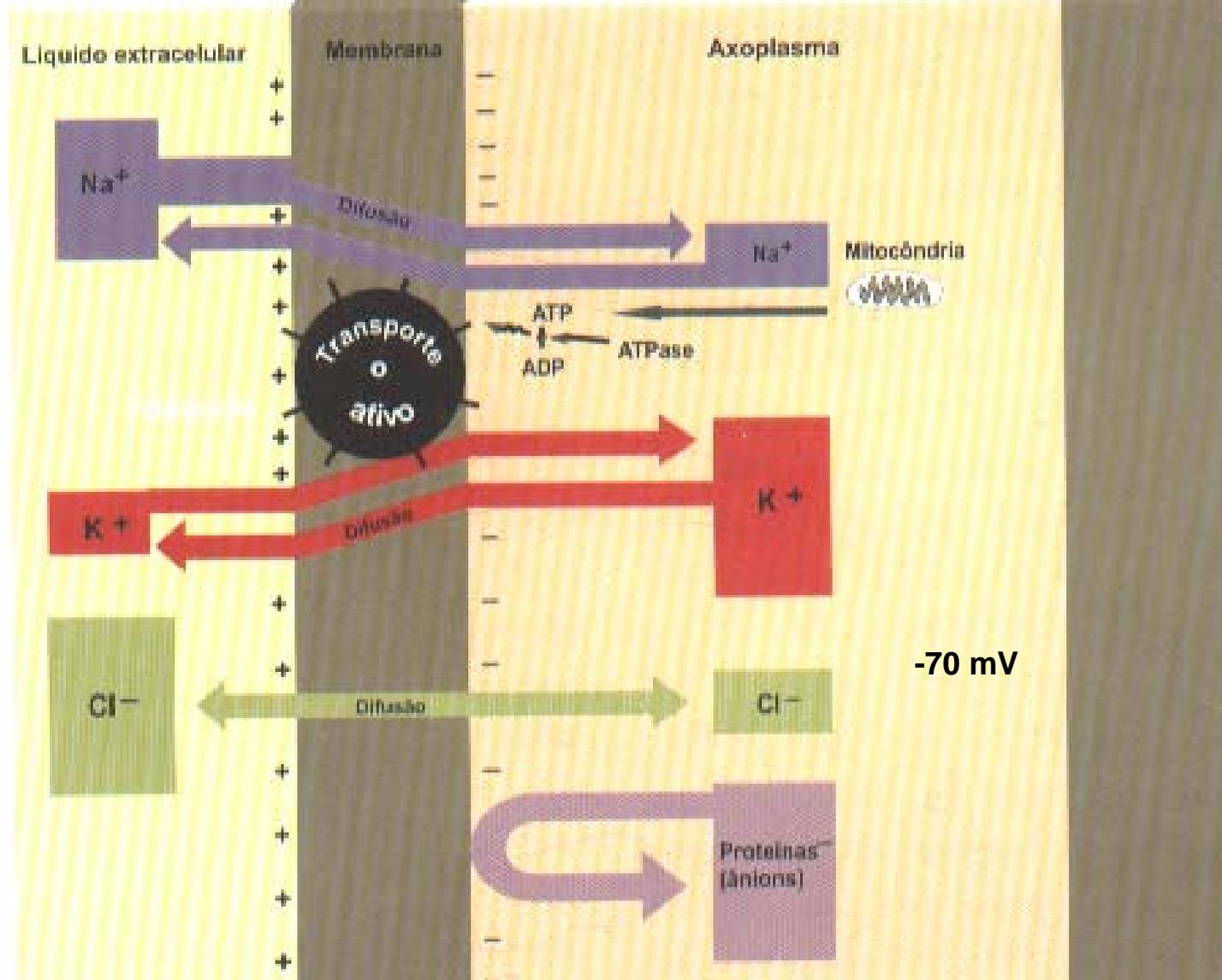
≈ .08 Volts negative, relative to the blood, in a resting cell

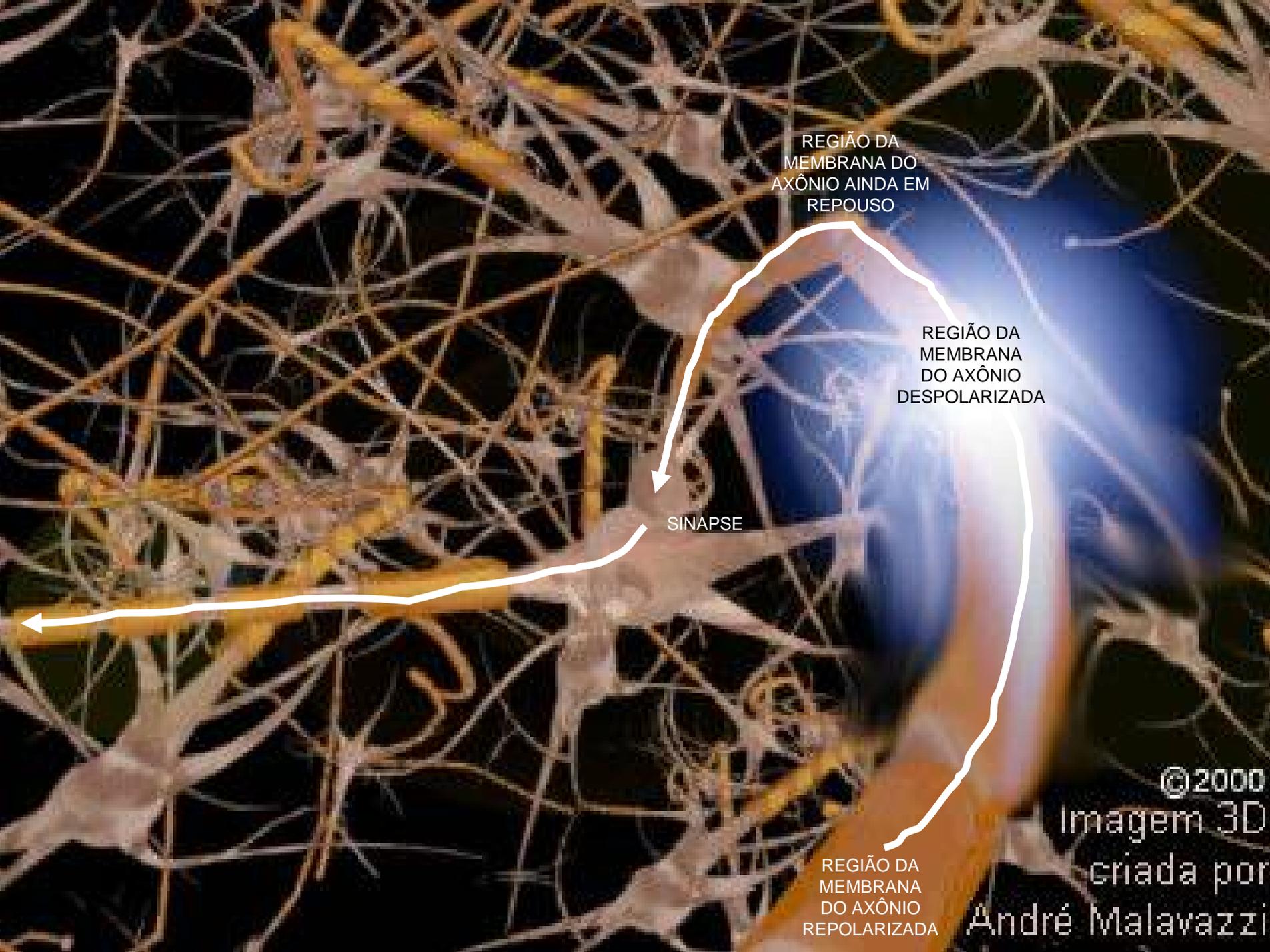
BOMBA DE SÓDIO E POTÁSSIO



AÇÃO CONTRÁRIA À DIFUSÃO REALIZADA À CUSTA DE ENERGIA (ATP)

Potencial de Repouso da Membrana (PRM)





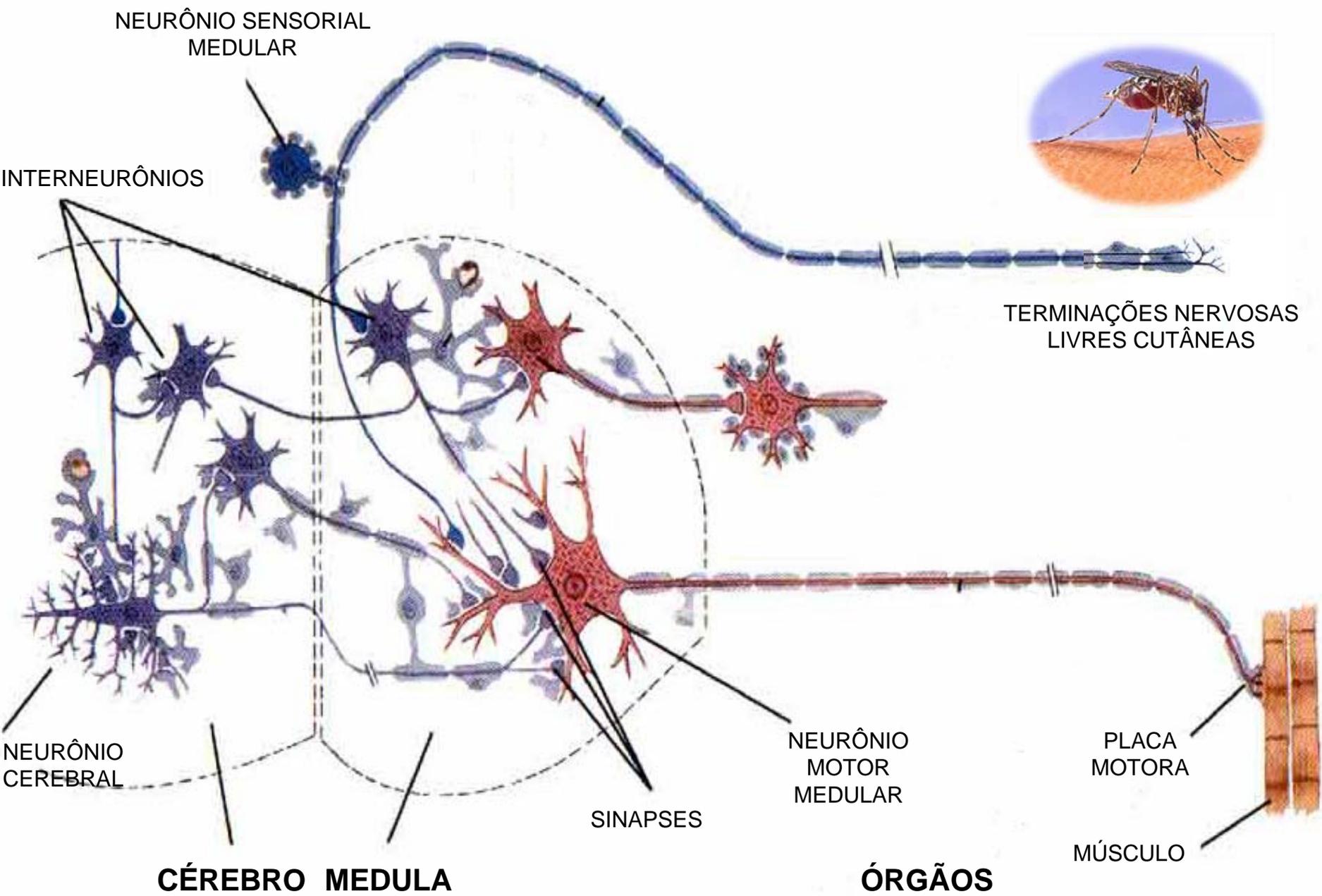
REGIÃO DA
MEMBRANA DO
AXÔNIO AINDA EM
REPOUSO

REGIÃO DA
MEMBRANA
DO AXÔNIO
DESPOLARIZADA

SINAPSE

REGIÃO DA
MEMBRANA
DO AXÔNIO
REPOLARIZADA

©2000
Imagem 3D
criada por
André Malavazzi



NEURÔNIO SENSORIAL
MEDULAR



INTERNEURÔNIOS

TERMINAÇÕES NERVOSAS
LIVRES CUTÂNEAS

NEURÔNIO
CEREBRAL

NEURÔNIO
MOTOR
MEDULAR

PLACA
MOTORA

CÉREBRO MEDULA

ÓRGÃOS

SINAPSES

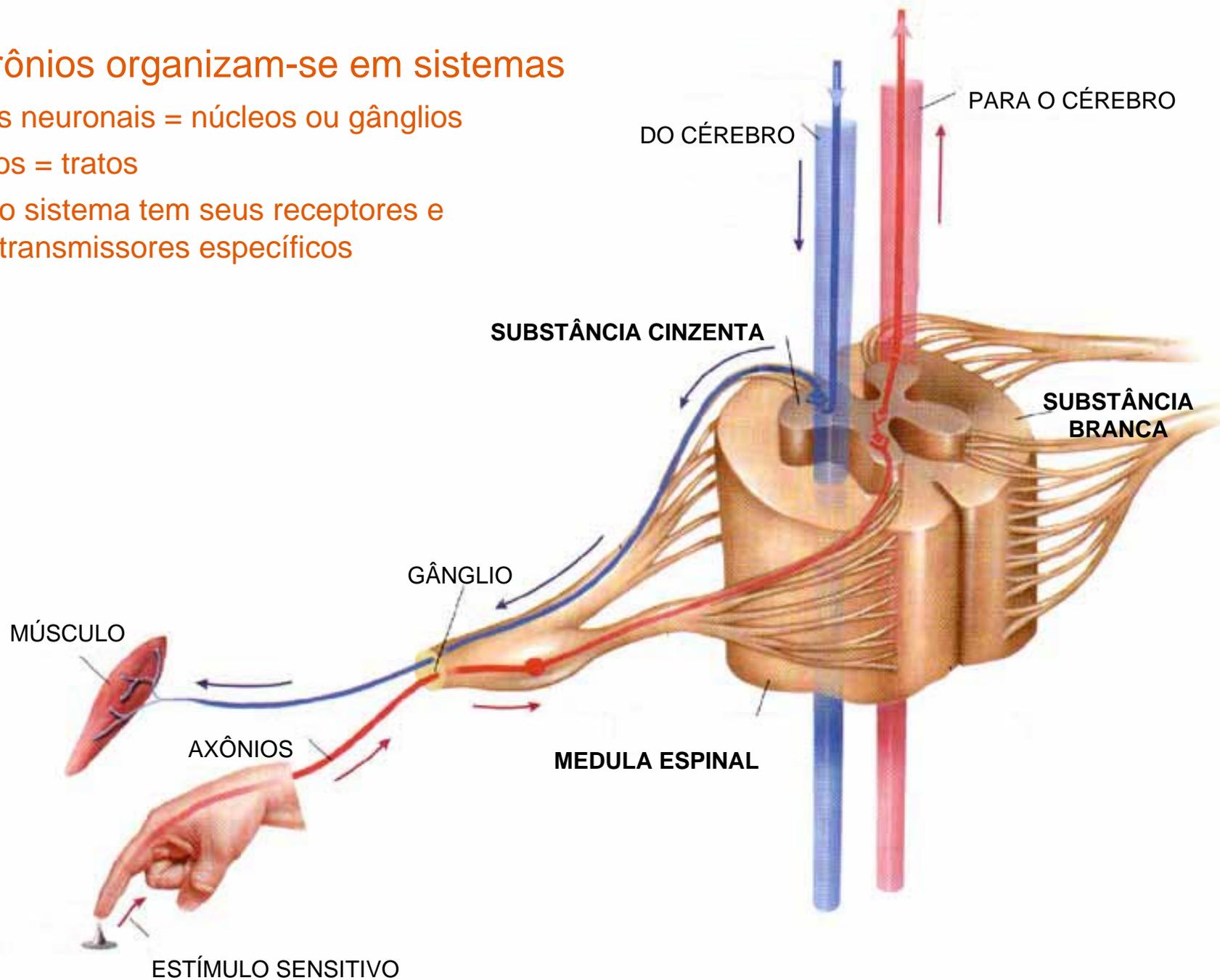
MÚSCULO

Neurônios organizam-se em sistemas

corpos neuronais = núcleos ou gânglios

axônios = tratos

Todo o sistema tem seus receptores e neurotransmissores específicos



MECANISMOS
DA



DEPENDÊNCIA
QUÍMICA

Uma recompensa acidental para James Olds

Psiquiatra, doutorado em psicologia pela Universidade de Harvard, James Olds (1922 – 1976) interessou-se desde cedo pelas neurociências do comportamento, em especial pela motivação. Trabalhando em seu pós-doutorado, então na Universidade de McGill – Canadá (1953 – 1955), começou a estudar as áreas de controle do sono em ratos. Para tal experimento, eletrodos eram introduzidos na região do sistema reticular médio do cérebro destes animais, sem que houvesse a preocupação de posicioná-los em um local específico. Olds guiava-se pelos estudos de H. R. Delgado, W. W. Roberts, e N. E. Miller (Universidade de Yale), que haviam posicionado eletrodos em ratos em algum local da mesma região cerebral e notaram que os animais evitavam os lugares onde recebiam estímulos elétricos.

Para a surpresa de Olds, o rato, ou contrário do que se esperaria, buscava o lugar da caixa onde o cientista aplicava os choques elétricos. Pensando que os estímulos provocavam curiosidade no animal, mudou o canto da caixa onde este era aplicado. Em cerca de cinco minutos, o animal passou a preferir aquele canto. Posteriormente, foi dado ao animal a chance de auto-estimular dentro de uma *caixa de Skinner*. O rato logo aprendeu e buscava constantemente o estímulo elétrico. Ele se estimulava repetidas vezes e tentava mesmo após a eletricidade ter sido desligada. O comportamento observado era semelhante ao de ratos famintos que aprendiam a maneira de obter comida dentro da caixa.

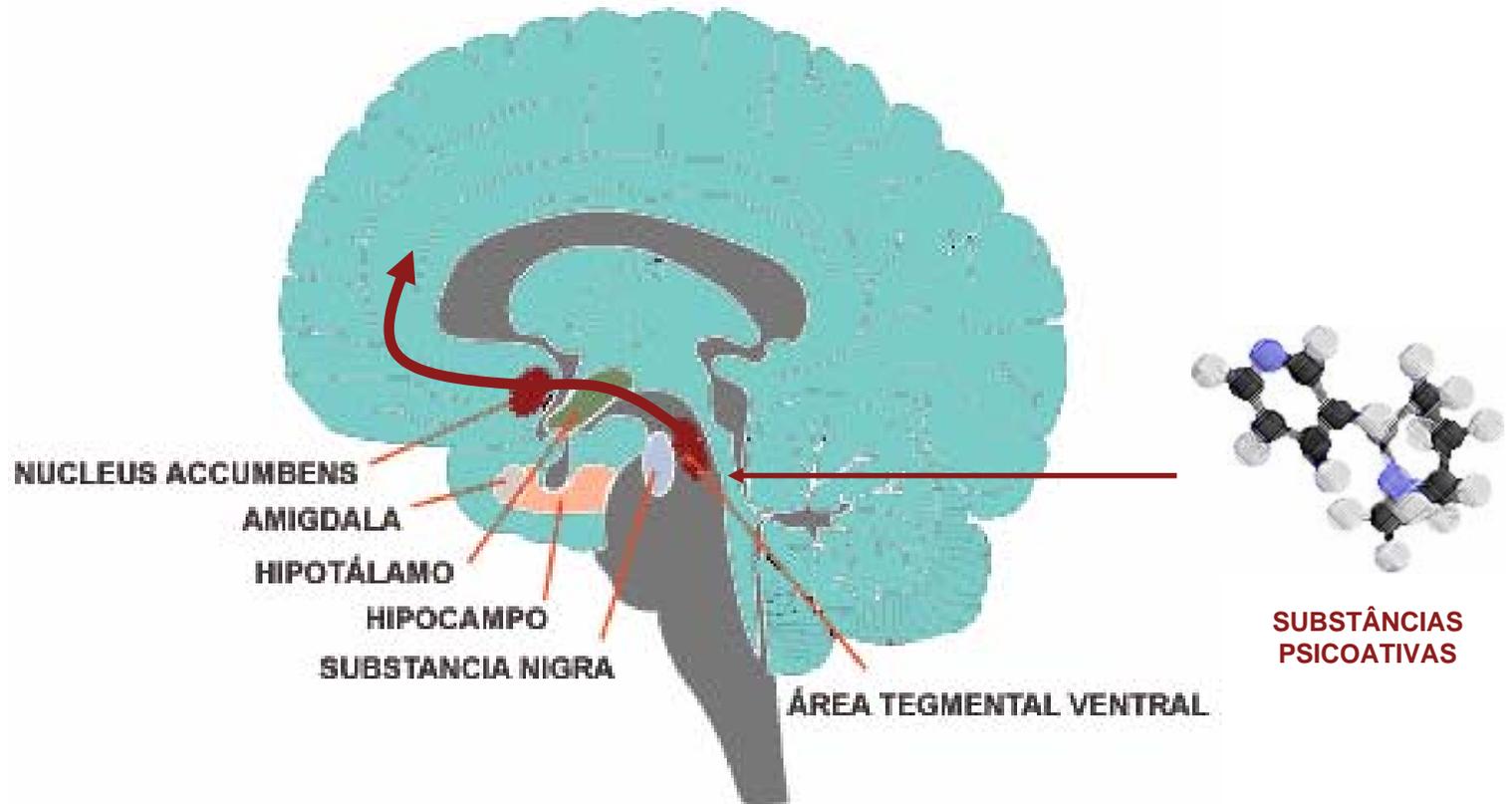
James Olds viu-se acidentalmente diante da descoberta do **sistema de recompensa do sistema nervoso central (SNC)**, um sistema dopaminérgico, conhecido também por sistema mesolímbico-mesocortical. A descoberta de Olds foi um dos tópicos mais estudados nas décadas subseqüentes. Olds é considerado um dos mais importantes cientistas do século XX. Sua descoberta do sistema de recompensa foi talvez o achado isolado mais importante do século, no que diz respeito aos substratos neurobiológicos ligados ao comportamento. Tal descoberta aumentou significativamente o entendimento das bases neurobiológicas e os mecanismos do uso nocivo de substâncias psicoativas pelo homem.

Fontes:

1. Olds, J. Pleasure center in the brain. *Sci Am* 1956; 195: 105-16.
(<http://www.wireheading.com/james-olds.html>)
2. National Academy of Sciences. James Olds - biographical memoirs.
(<http://stills.nap.edu/readingroom/books/biomems/jolds.html>)

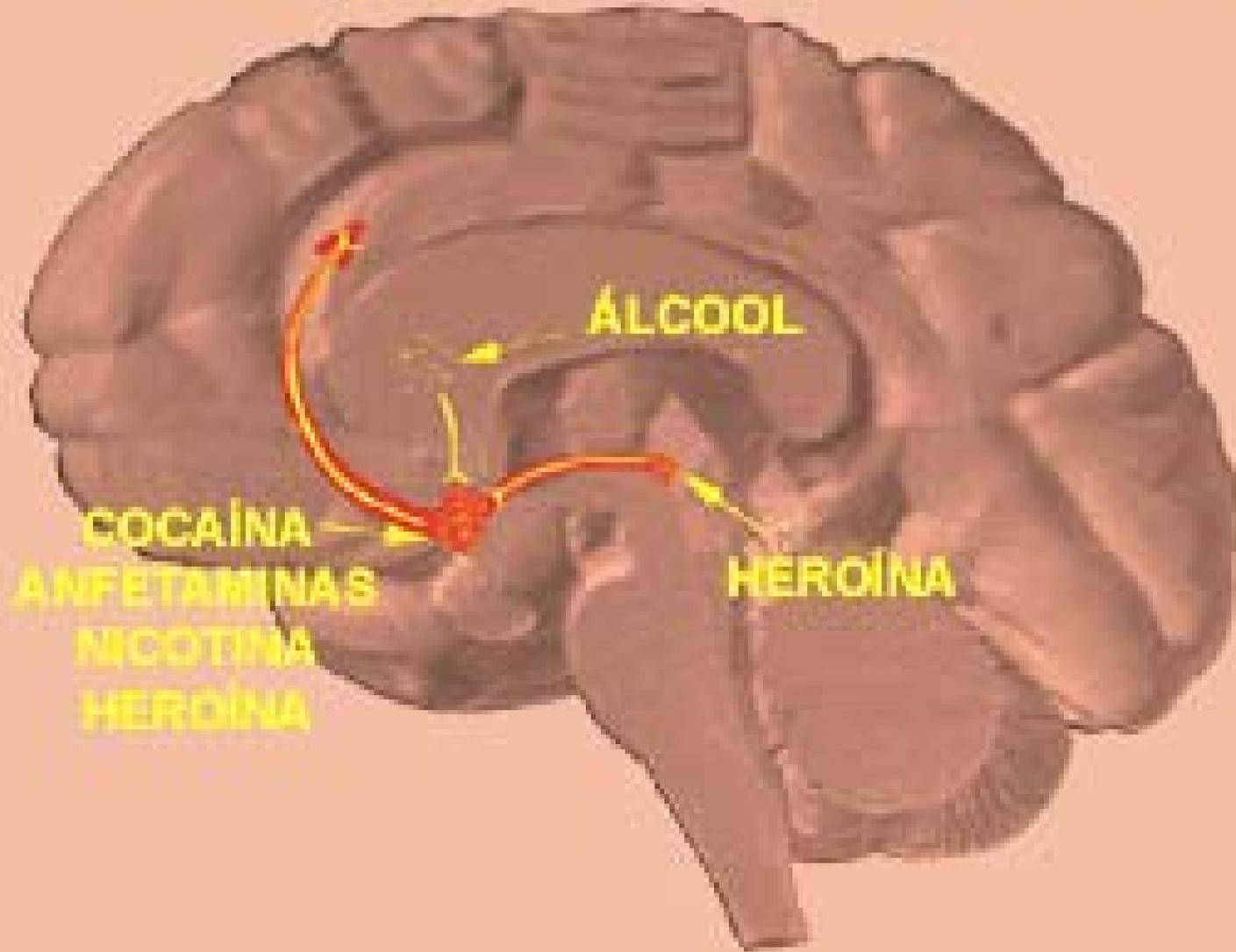


SISTEMA DE RECOMPENSA



O SISTEMA DE RECOMPENSA ESTÁ INSERIDO NO SISTEMA LÍMBICO.

ATIVACÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA PELAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS



Mecanismo da dependência

Consumo de substâncias



**Sistema de recompensa do SNC
(dopamina)**



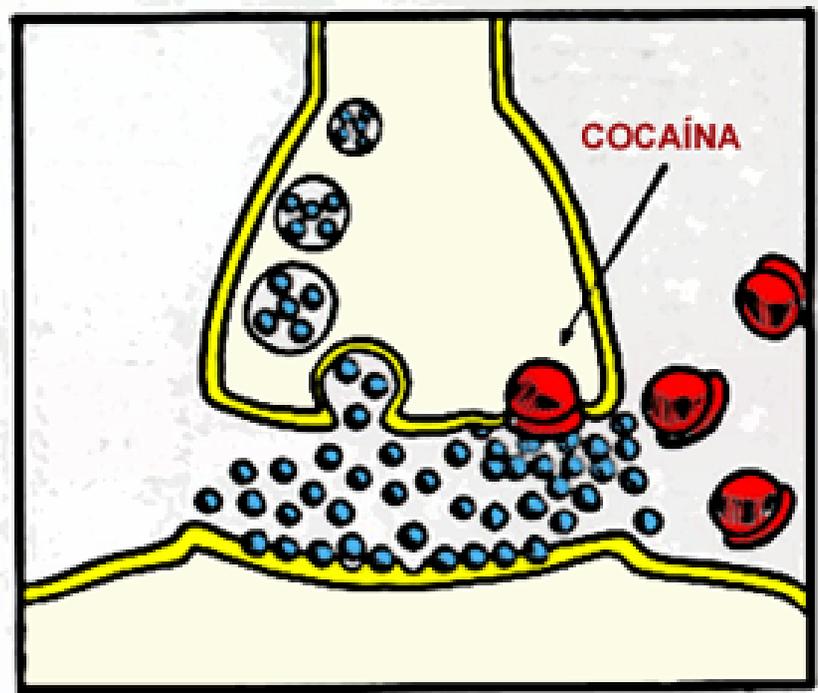
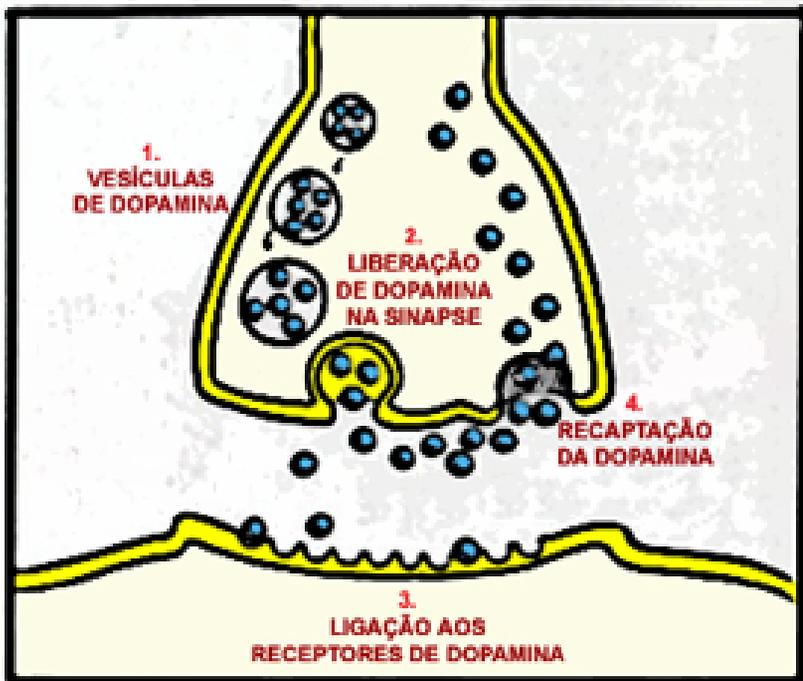
Euforia e bem-estar



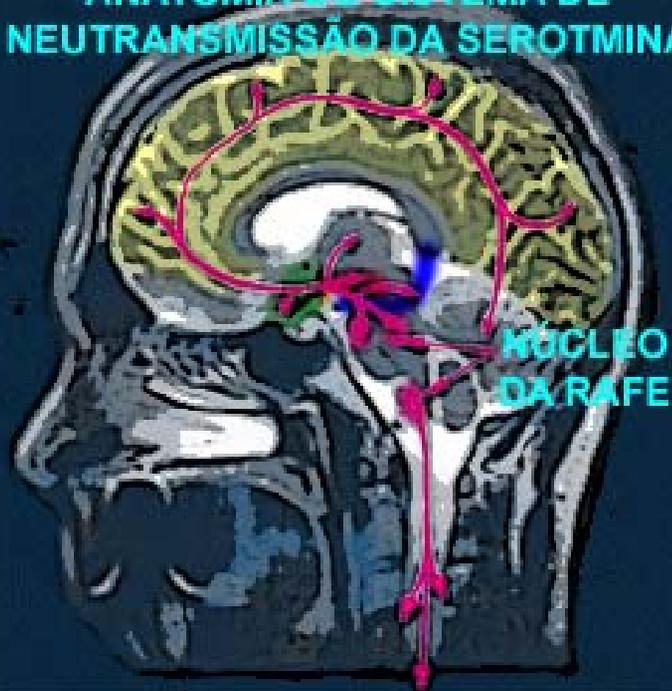
Propensão a repetir o consumo

A close-up photograph of a hand holding a small, clear, rectangular object, possibly a pill or a small container, against a dark, textured background. The hand is positioned in the center-left of the frame, with the thumb and index finger gripping the object. The object is held between the thumb and index finger, and its surface appears to have some internal structure or a small opening. The background is dark and has a fine, grid-like texture, possibly a piece of fabric or a screen. The lighting is focused on the hand and the object, creating a strong contrast with the dark background.

ESTIMULANTES



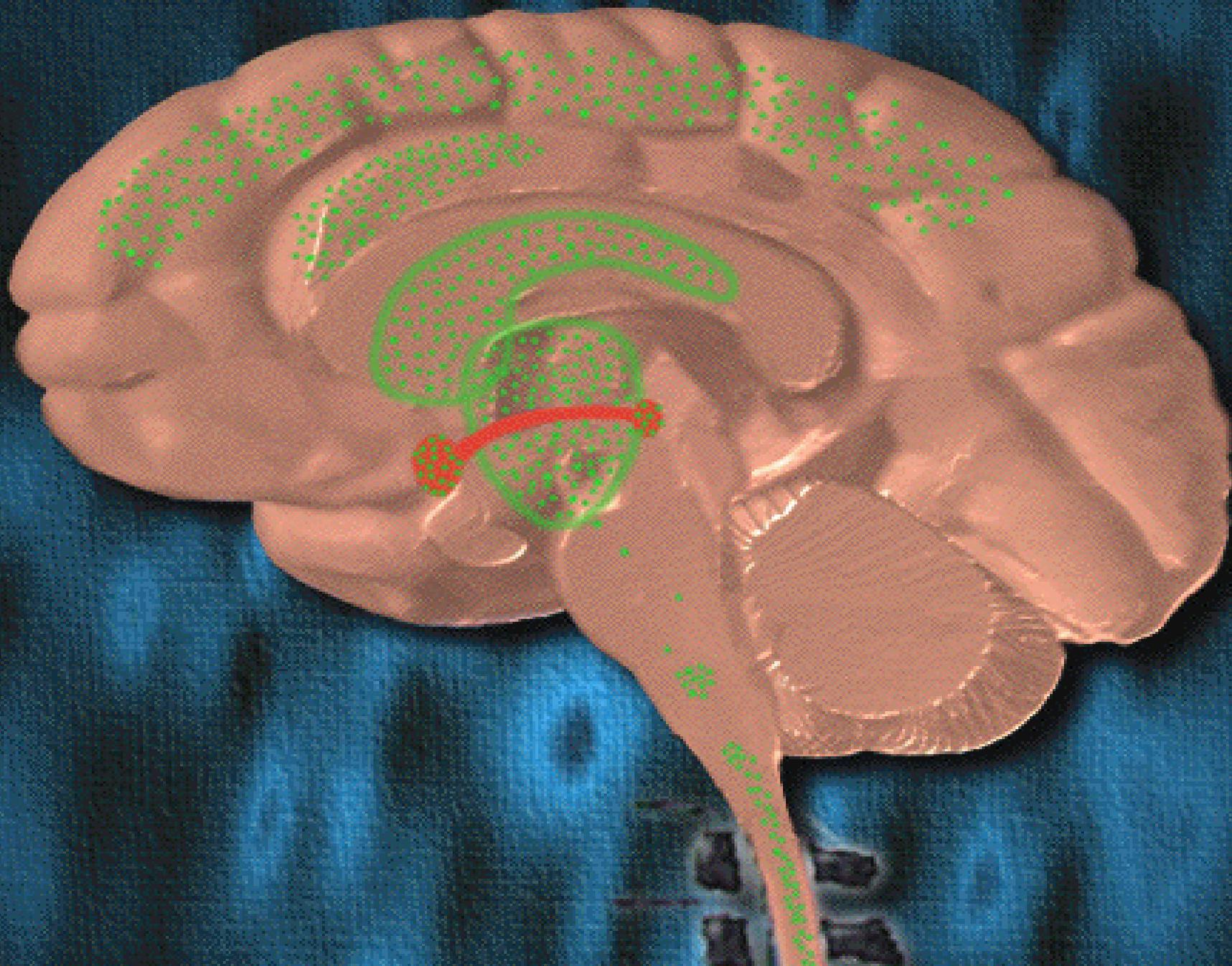
**ANATOMIA DO SISTEMA DE
NEUTRANSMISSÃO DA SEROTMINA**

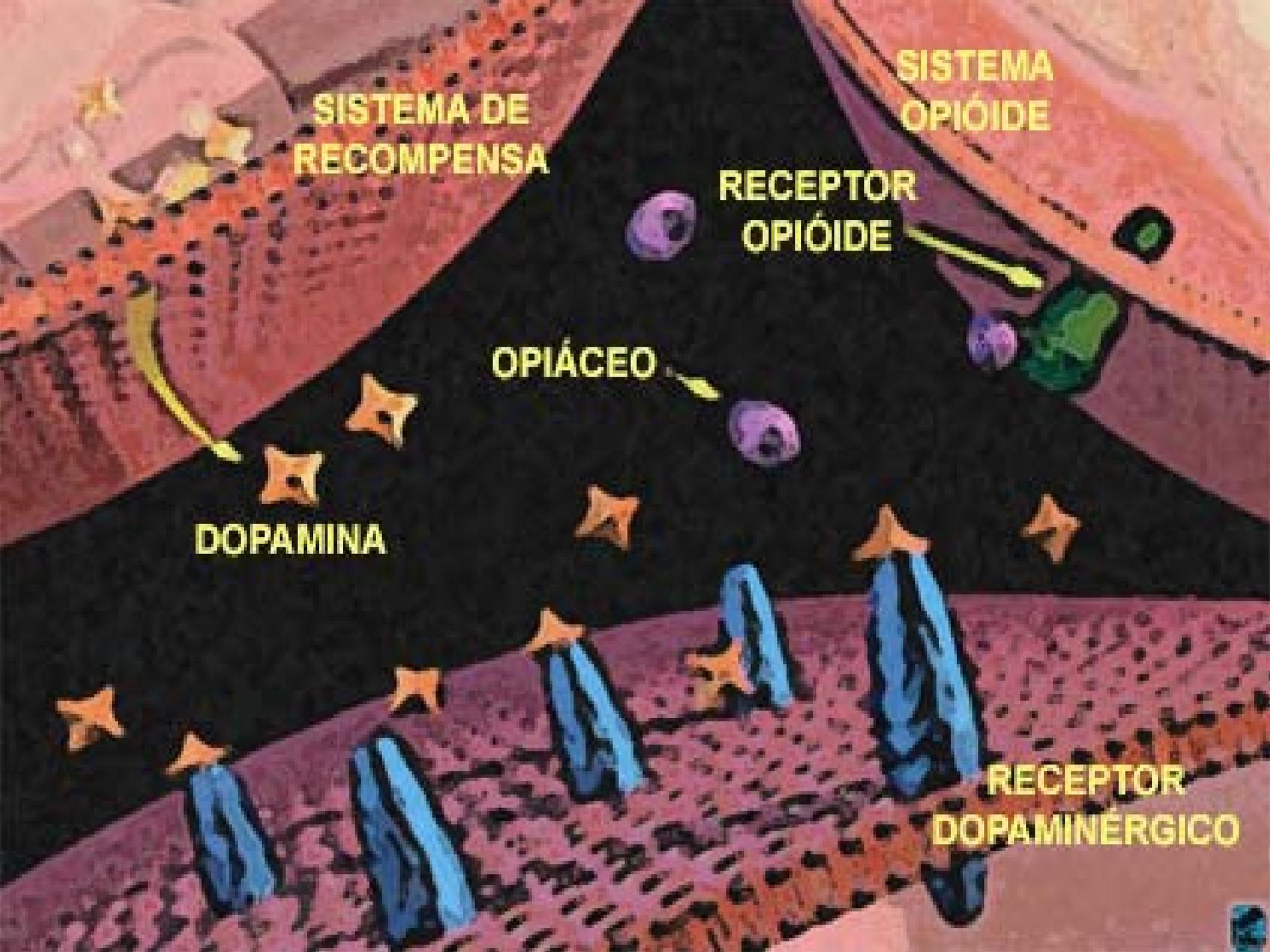


**OS ESTIMULANTES, ALÉM DE ATUAREM DIRETAMENTE SOBRE O SISTEMA DE RECOMPENSA,
ESTIMULAM TAMBÉM O SISTEMA DE SEROTONINA.**



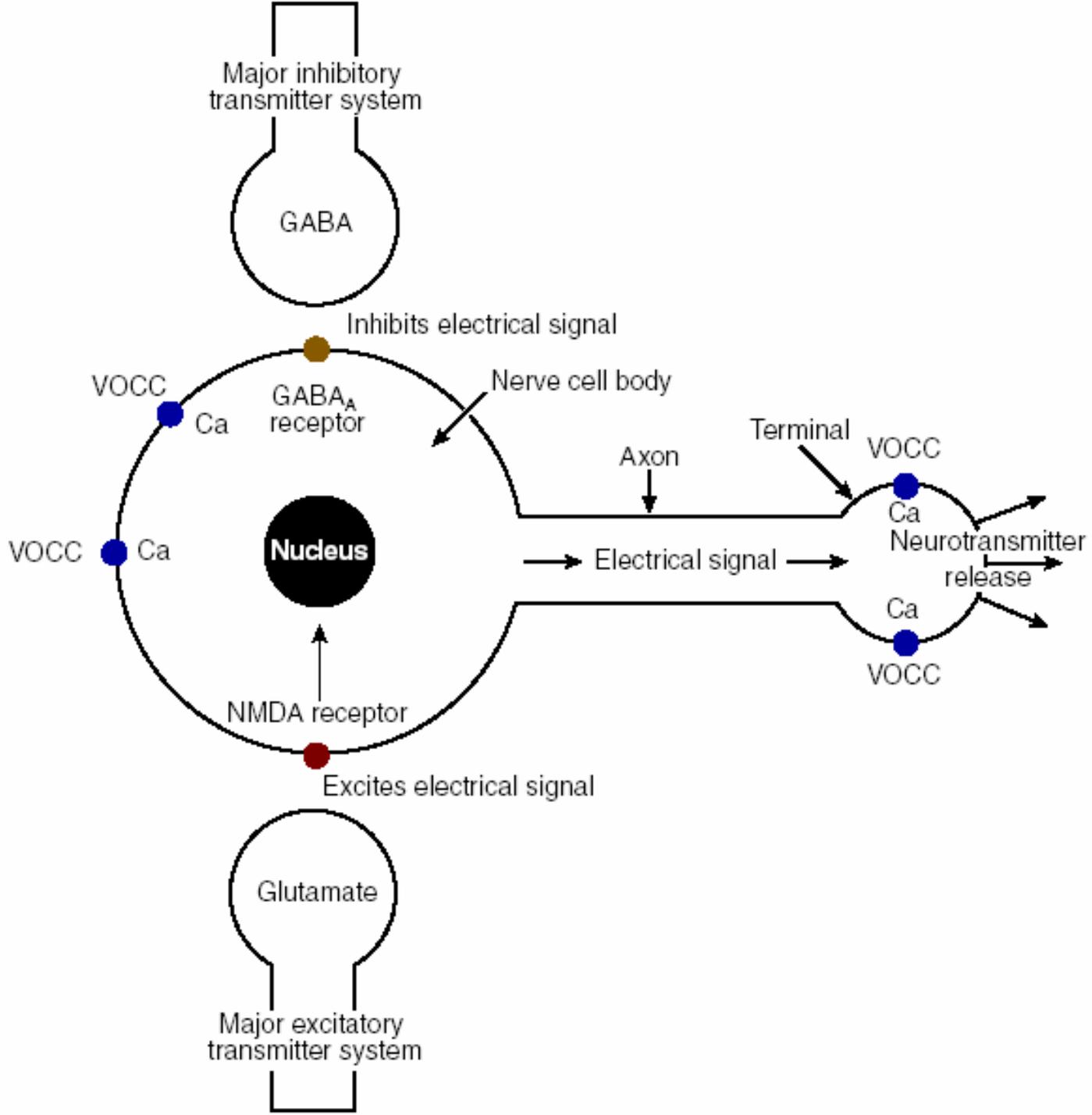
ΟΠΙΆCEOS



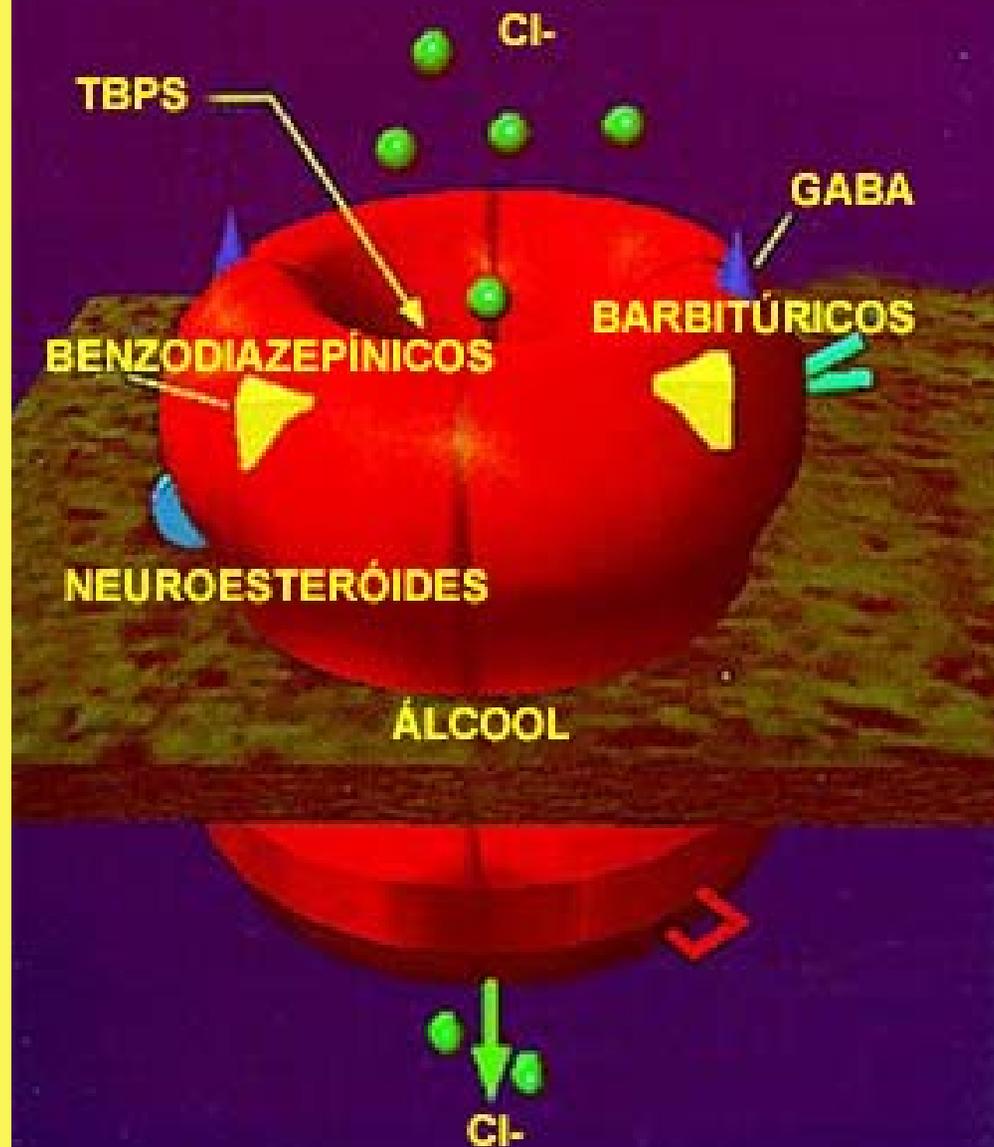




ÁLCOOL
&
BENZODIAZEPÍNICOS

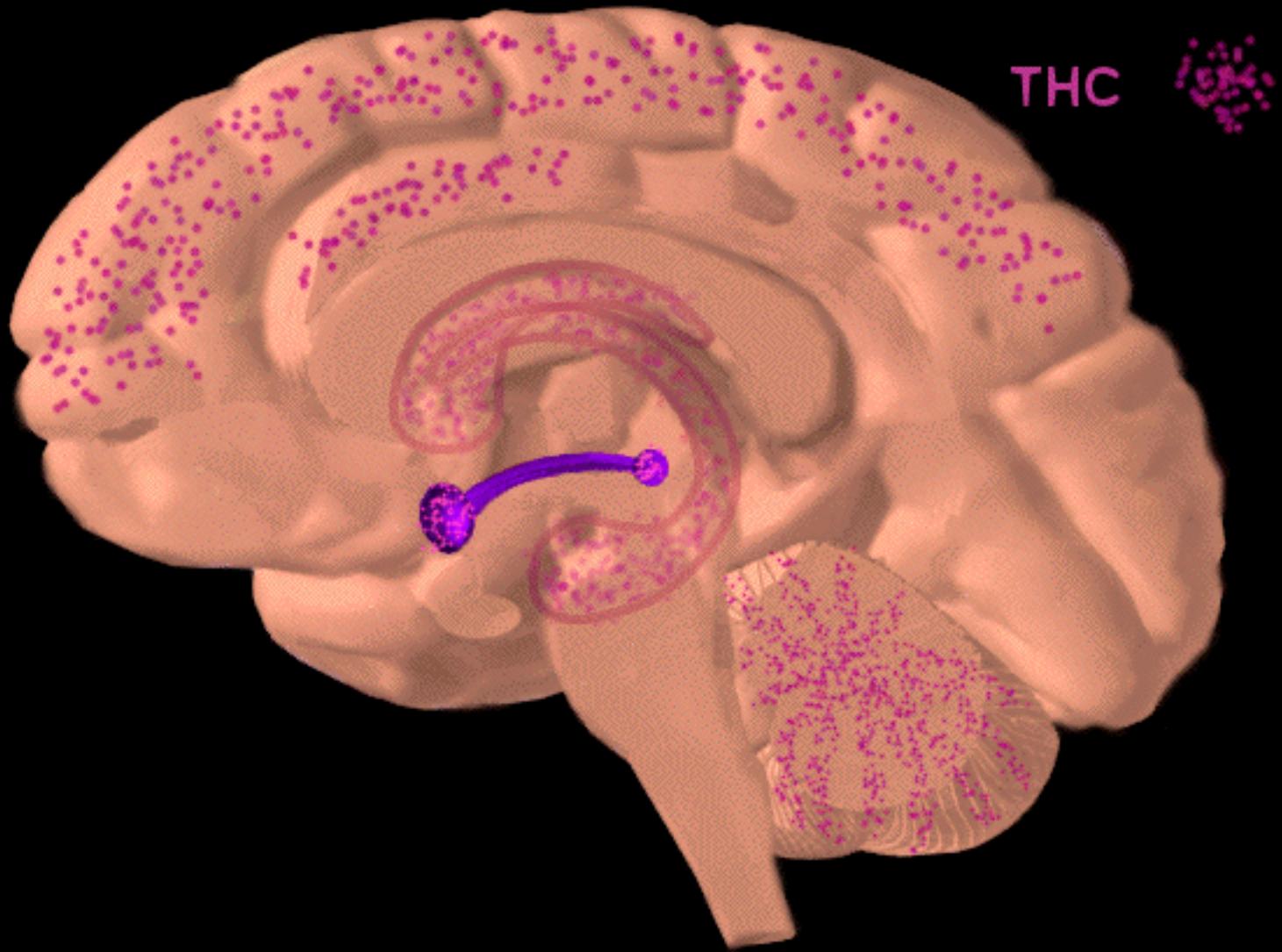


SÍTIOS DE LIGAÇÃO DO RECEPTOR GABA_A



MACONHA





THC

SISTEMA DE RECOMPENSA

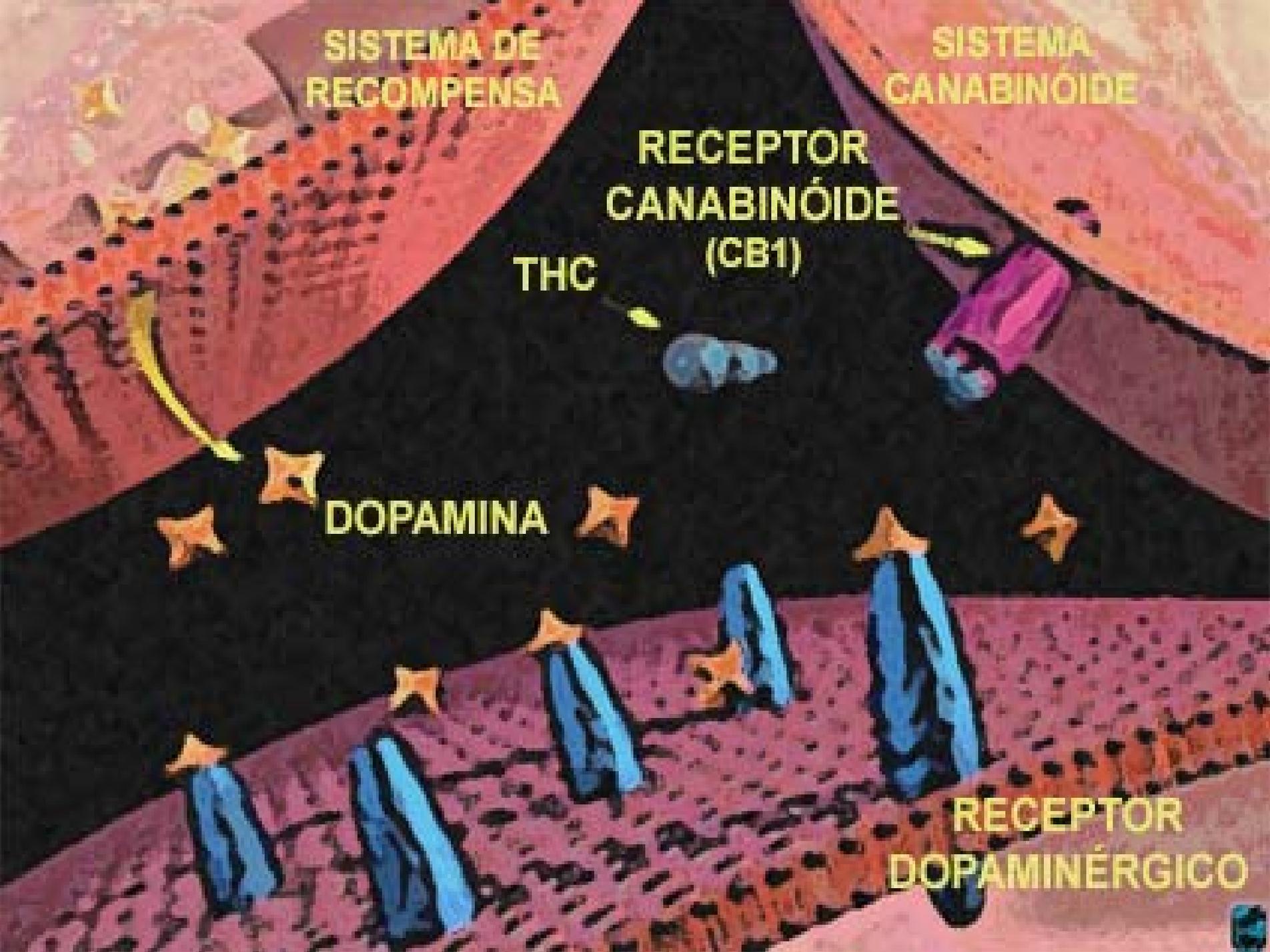
SISTEMA CANABINOIDE

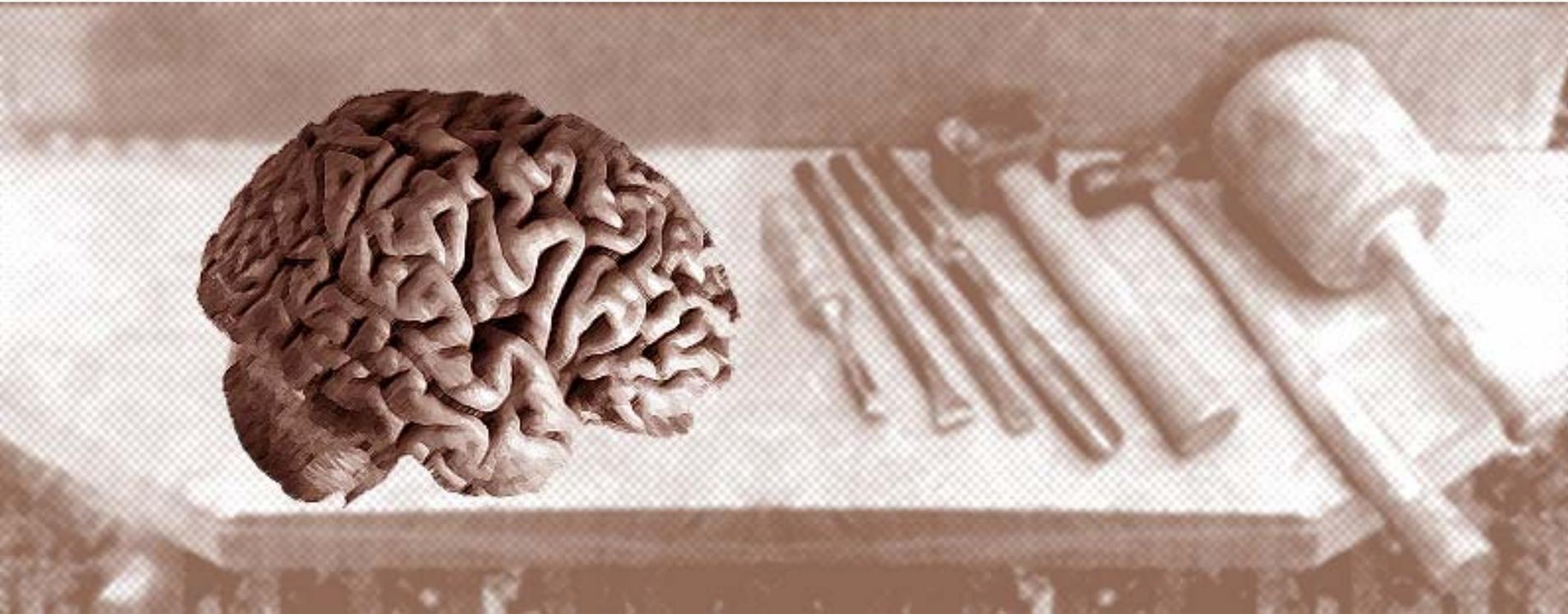
RECEPTOR
CANABINOIDE
(CB1)

THC

DOPAMINA

RECEPTOR
DOPAMINÉRGICO





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

HIPÓTESE DE HIMMELSBACH



Neuroadaptações

ADAPTAÇÕES DE PREJUÍZO

[TOLERÂNCIA]

ADAPTAÇÕES DE OPOSIÇÃO

[SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA]

Neuroadaptações

Tolerância

A necessidade de doses crescentes para se obter a sensação de euforia habitual.

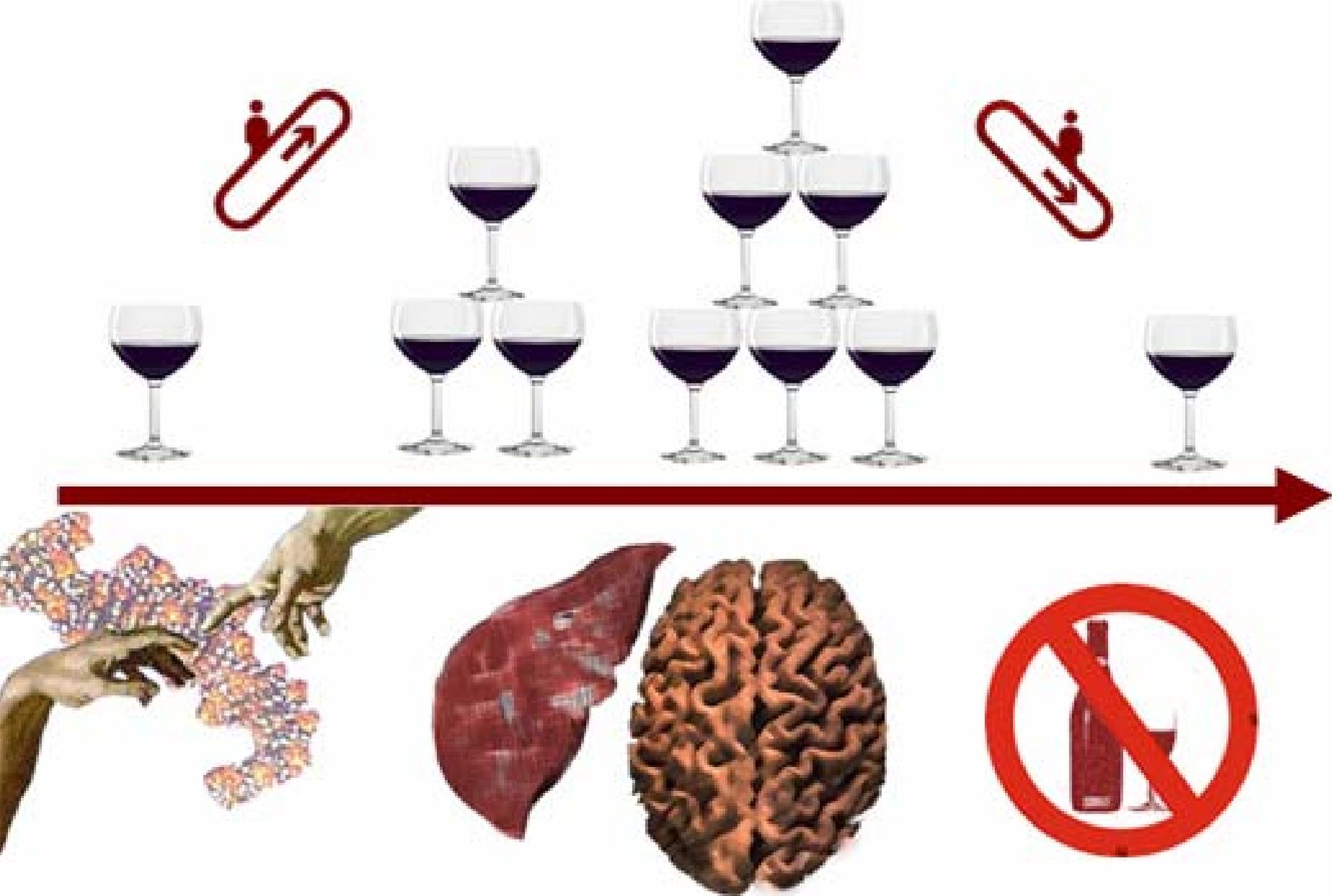
Há dois tipos de tolerância

Metabólica & Funcional

No primeiro caso, o organismo metaboliza com mais rapidez a substância. No segundo, aumenta a resistência a ação da substância, por exemplo, reduzindo receptores nos quais as mesmas agem.

Tolerância cruzada

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



Há predisposição genética para a tolerância. Lesões nos órgãos-alvo ou metabolizadores da substância podem diminuir a tolerância. A tolerância diminui com a abstinência.

