



NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

PROF. DR. MARCELO RIBEIRO

UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS – UNIAD

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – UNIFESP



NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

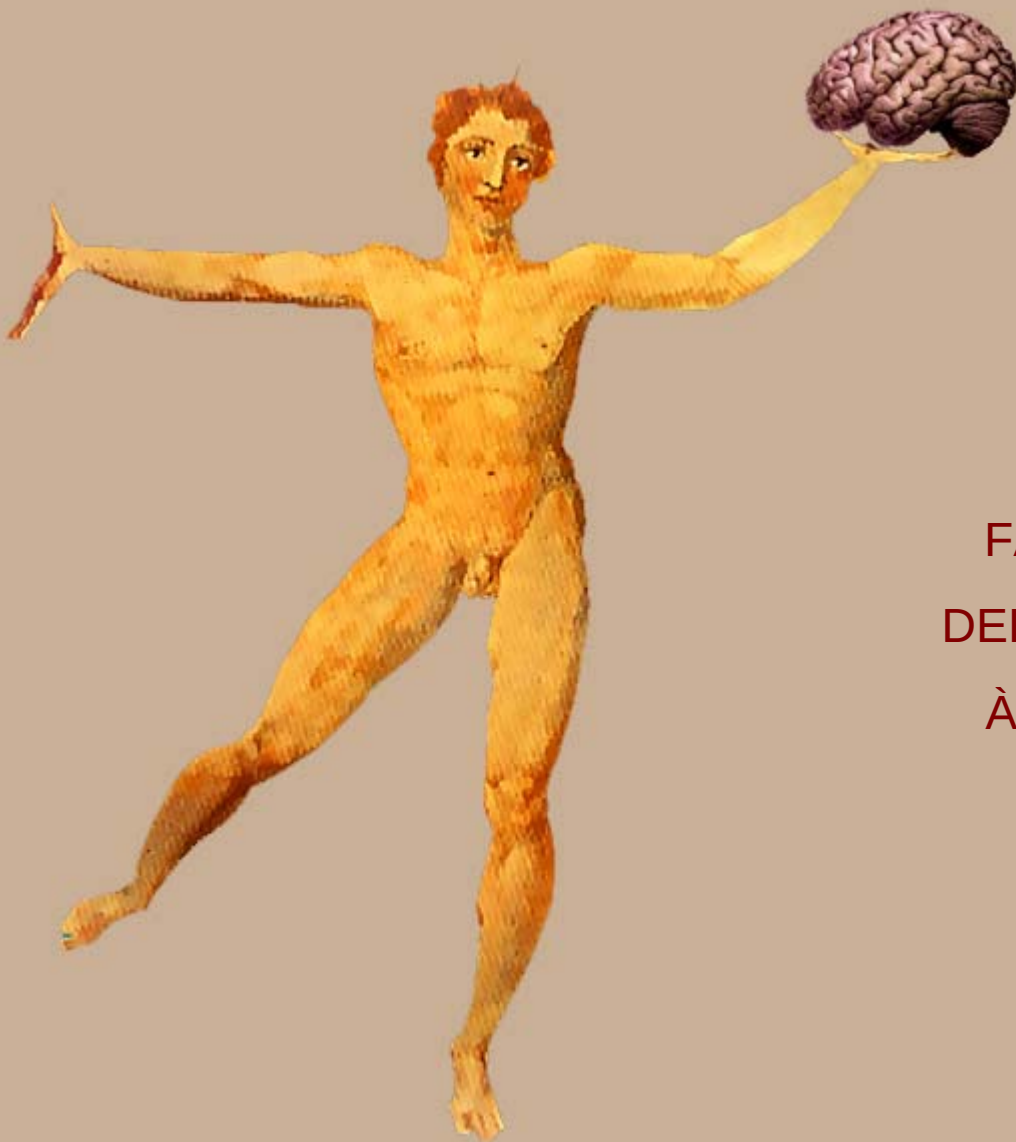
CRITÉRIOS DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

1. SENSACÃO SUBJETIVA DE COMPULSÃO
2. TOLERÂNCIA
3. SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA
4. ALÍVIO OU EVITAÇÃO DOS SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA
5. SALIÊNCIA DO CONSUMO
6. ESTREITAMENTO DO REPERTÓRIO
7. REINSTALAÇÃO DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA.

DEPENDÊNCIA QUÍMICA É UMA DOENÇA CRÔNICA E RECORRENTE, NA QUAL COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS DE BUSCA E CONSUMO PERSISTEM APESAR DE SÉRIAS CONSEQUÊNCIAS NEGATIVAS.

NA FASE INICIAL, AS SUBSTÂNCIAS CAUSADORAS DE DEPENDÊNCIA INDUZEM ESTADOS DE PRAZER OU ALIVIAM O ESTRESSE.

O USO CONTINUADO PROVOCA MUDANÇAS ADAPTATIVAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL QUE LEVAM À TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA, SENSITIZAÇÃO, CRAVING E RECAÍDA.



NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

FATORES CAUSADORES DE
DEPENDÊNCIA RELACIONADOS
À SUBSTÂNCIA PSICOATIVA

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.1. CADA TIPO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA POSSUI UM POTENCIAL PARA GERAR DEPENDÊNCIA.

Table 1 – Rates of last year use of five class and of dependence among last year users of each drug class.

Substance	% Used	N	% Dependent	N
Cigarettes	40	(26,593)	25	(11,298)
Alcohol	75	(26,593)	5	(19,949)
Marijuana	17	(26,593)	9	(4,962)
Cocaine	3	(26,593)	14	(956)
Heroin	.2	(26,593)	35	(76)

PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA NA POPULAÇÃO ENTRE 18 – 34 ANOS DOS ESTADOS UNIDOS, NO ANO 2000.

KANDELL, 2003.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS SUBSTÂNCIAS INFLUENCIAM A VIA DE ADMINISTRAÇÃO.

HIDROSSOLUBILIDADE

SUBSTÂNCIAS HIDROSSOLÚVEIS PODEM SER INJETADAS.

VOLATILIDADE

QUANTO MAIS VOLÁTIL, MAIOR A EFICÁCIA COM USO INALADO.

PONTO DE EVAPORAÇÃO / SUBLIMAÇÃO

QUANTO MAIS BAIXO O PONTO DE EVAPORAÇÃO / SUBLIMAÇÃO, MAIOR A EFICÁCIA COM USO FUMADO.

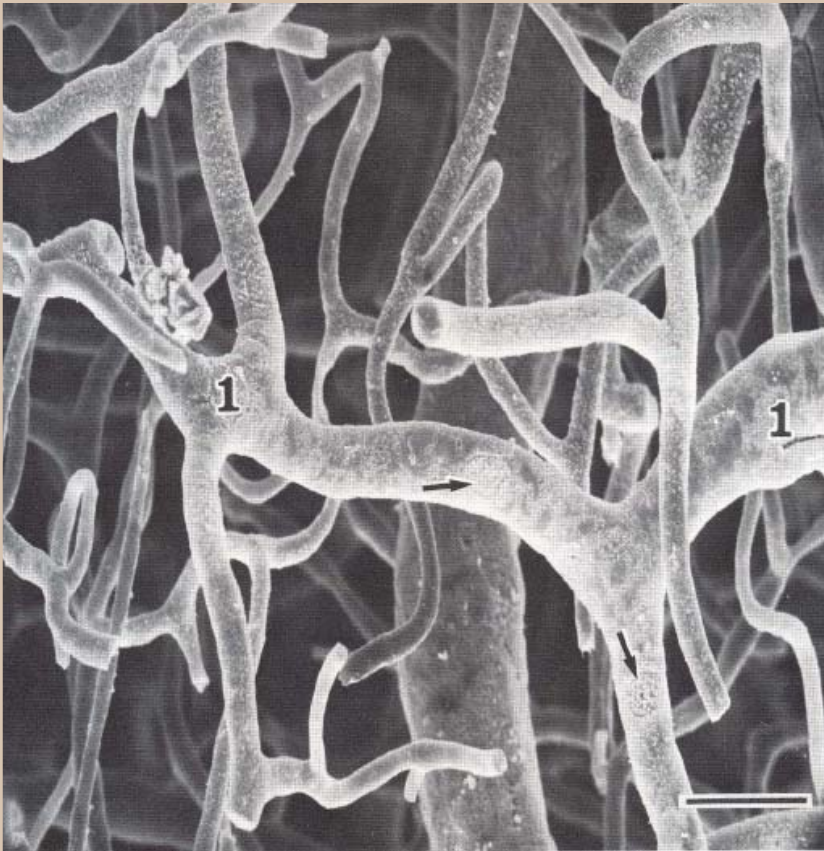
LIPOSSOLUBILIDADE

QUANTO MAIOR A LIPOSSOLUBILIDADE, MAIOR A PASSAGEM DE SUBSTÂNCIA ATRAVÉS DA BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS SUBSTÂNCIAS INFLUENCIAM A VIA DE ADMINISTRAÇÃO.



CAPILARES SANGUÍNEOS DO CÉREBRO

BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA

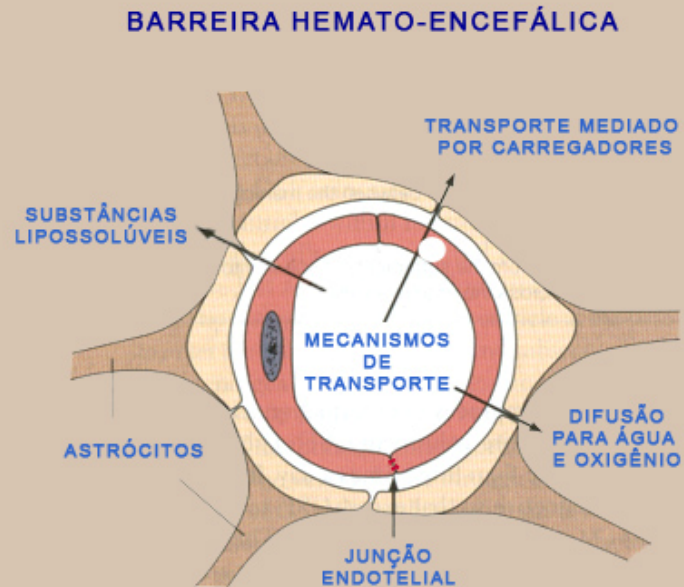
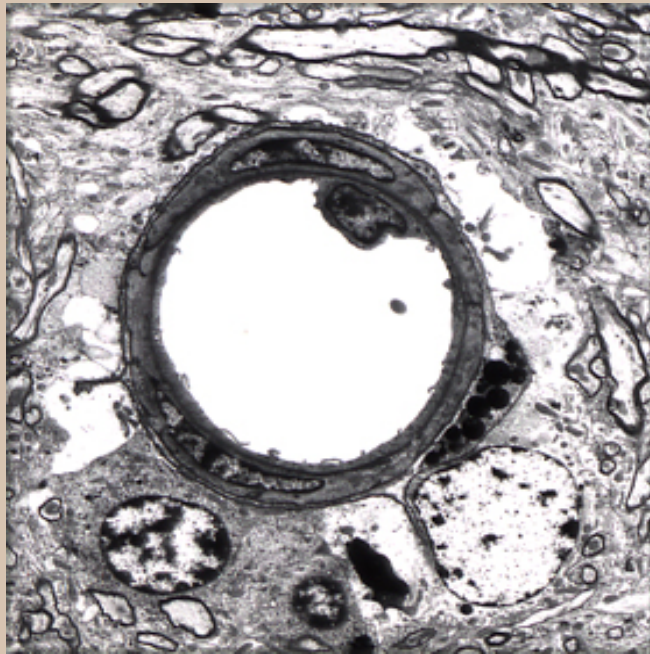
A BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA É FORMADA PELAS CÉLULAS ENDOTELIAIS DOS CAPILARES CEREBRAIS.

APESAR DE CORRESPONDER A 0,1% DO PESO TOTAL DO CÉREBRO, POSSUI 644 KM DE EXTENSÃO, COM UM ÁREA TOTAL DE 20 M².

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS SUBSTÂNCIAS INFLUENCIAM A VIA DE ADMINISTRAÇÃO.

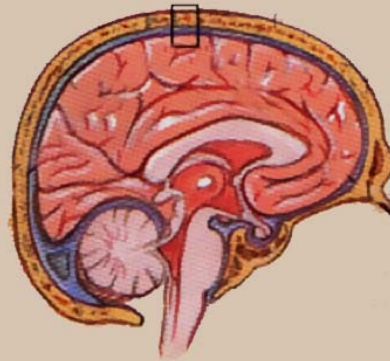
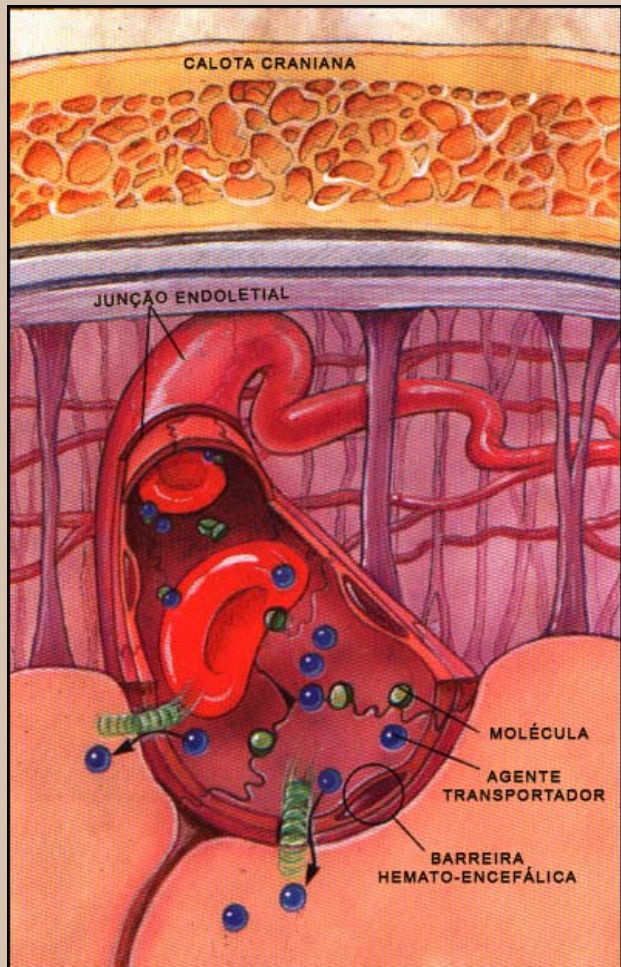


ENTRE ESSAS CÉLULAS HÁ JUNÇÕES COESAS QUE FAZEM COM QUE AS SUBSTÂNCIAS QUE PASSAM PARA O SISTEMA NERVOSO TENHAM QUE ATRAVESSAR POR DENTRO DA CÉLULA. A ÁGUA E O OXIGÊNIO TEM PASSAGEM LIVRE, SUBSTÂNCIAS LIPOSSOLÚVEIS, ACESSO FACILITADO, MOLÉCULAS MAIORES ATRAVESSAM APENAS LIGADAS A MEDIADORES OU QUANDO FAGOCITADAS ATIVAMENTE PELA CÉLULA.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS SUBSTÂNCIAS INFLUENCIAM A VIA DE ADMINISTRAÇÃO.



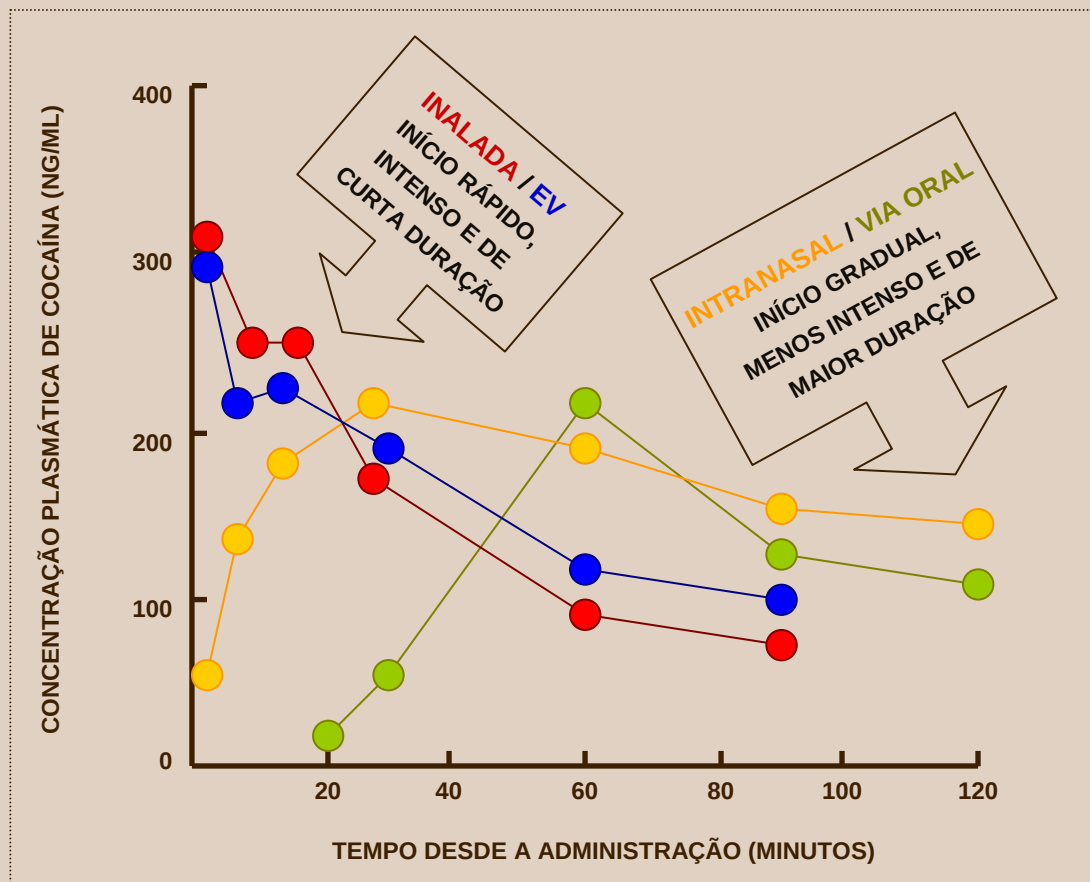
DESSE MODO, A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA REGULA O TRANSPORTE DE NUTRIENTES, METABÓLITOS E DROGAS PARA DENTRO DO CÉREBRO.

SUA FUNÇÃO É PROTEGER O CÉREBRO DE TOXINAS E OUTROS AGENTES LETAIS.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.3. A VIA DE ADMINISTRAÇÃO ESCOLHIDA É UM IMPORTANTE FATOR DE RISCO PARA DEPENDÊNCIA.



O RISCO DE DEPENDÊNCIA É DIRETAMENTE PROPORCIONAL AO INÍCIO E A INTENSIDADE DO EFEITO DA SUBSTÂNCIA.

O RISCO DE DEPENDÊNCIA É INVERSAMENTE PROPORCIONAL A DURAÇÃO DO EFEITO DA SUBSTÂNCIA.

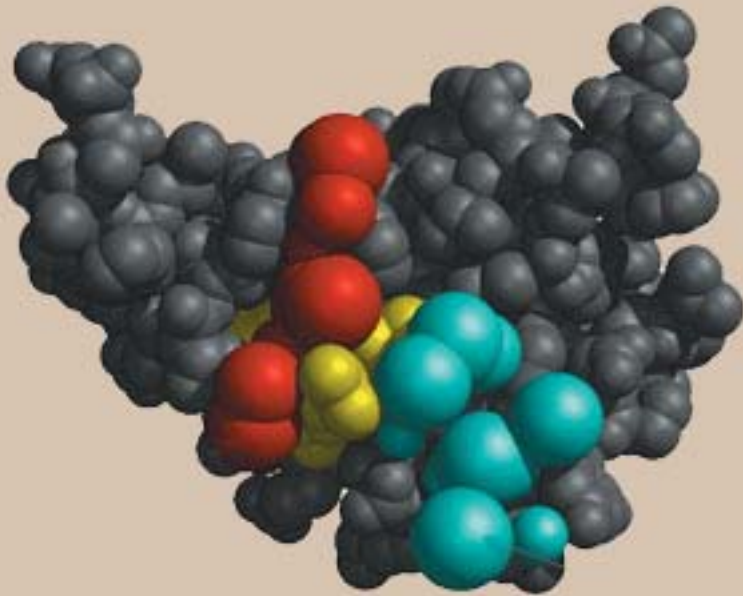
COMPORTAMENTO FARMACOCINÉTICO DA COCAÍNA A PARTIR DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO.

FIBIGER ET AL. NEUROBIOLOGY OF COCAINE ADDICTION; 1992.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.4. A AFINIDADE DA SUBSTÂNCIA PELO RECEPTOR.



MOLÉCULA DE HLA-DR10, DESENVOLVIDA PARA SE LIGAR A CÉLULAS DE LINFOMA NÃO-HODGKIN. OS ELEMENTOS COLORIDOS INDICAM A REGIÃO QUE DEVERÁ SE LIGAR AO RECEPTOR DAS CÉLULAS EM QUESTÃO.

A AFINIDADE PELO RECEPTOR ENVOLVE FATORES MORFOLÓGICOS E ELÉTRICOS.

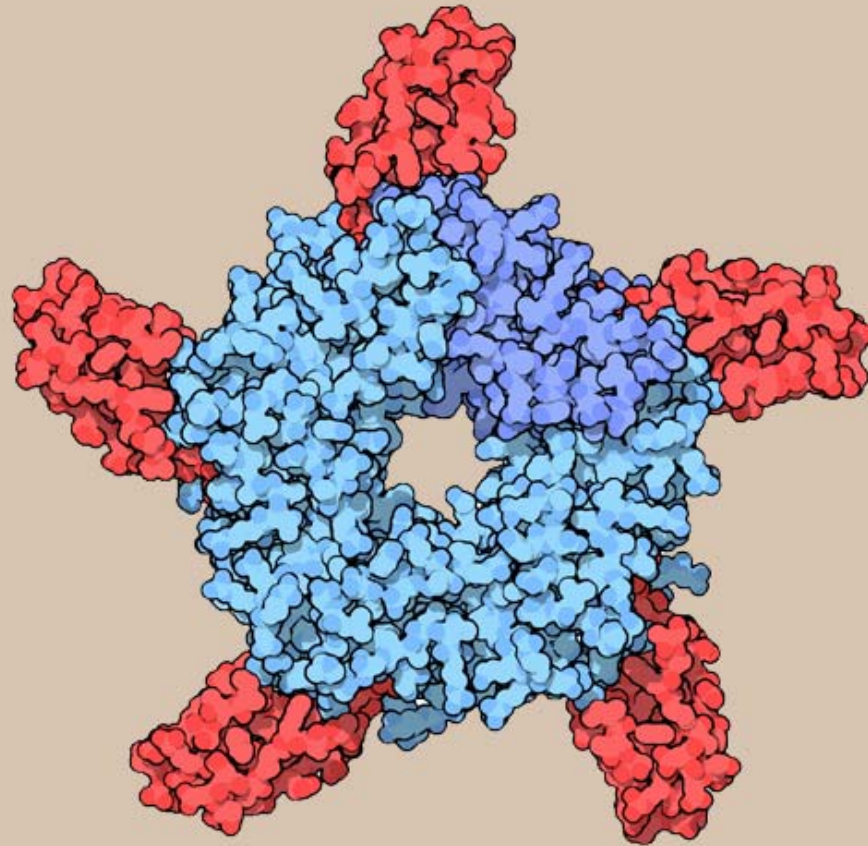
DESSE MODO, SUBSTÂNCIAS COM CONFIGURAÇÃO ANATÔMICA COMPÁTIVEL COM RECEPTOR E COM POLARIDADE ELÉTRICA OPOSTA APRESENTAM GRANDE AFINIDADE PELO RECEPTOR.

EXEMPLO: ENTRE OS BENZODIZEPÍNICOS O ALPRAZOLAM APRESENTA MAIOR AFINIDADE PELO RECEPTOR GABA-A DO QUE O DIAZEPAM.

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.4. A AFINIDADE DA SUBSTÂNCIA PELO RECEPTOR.

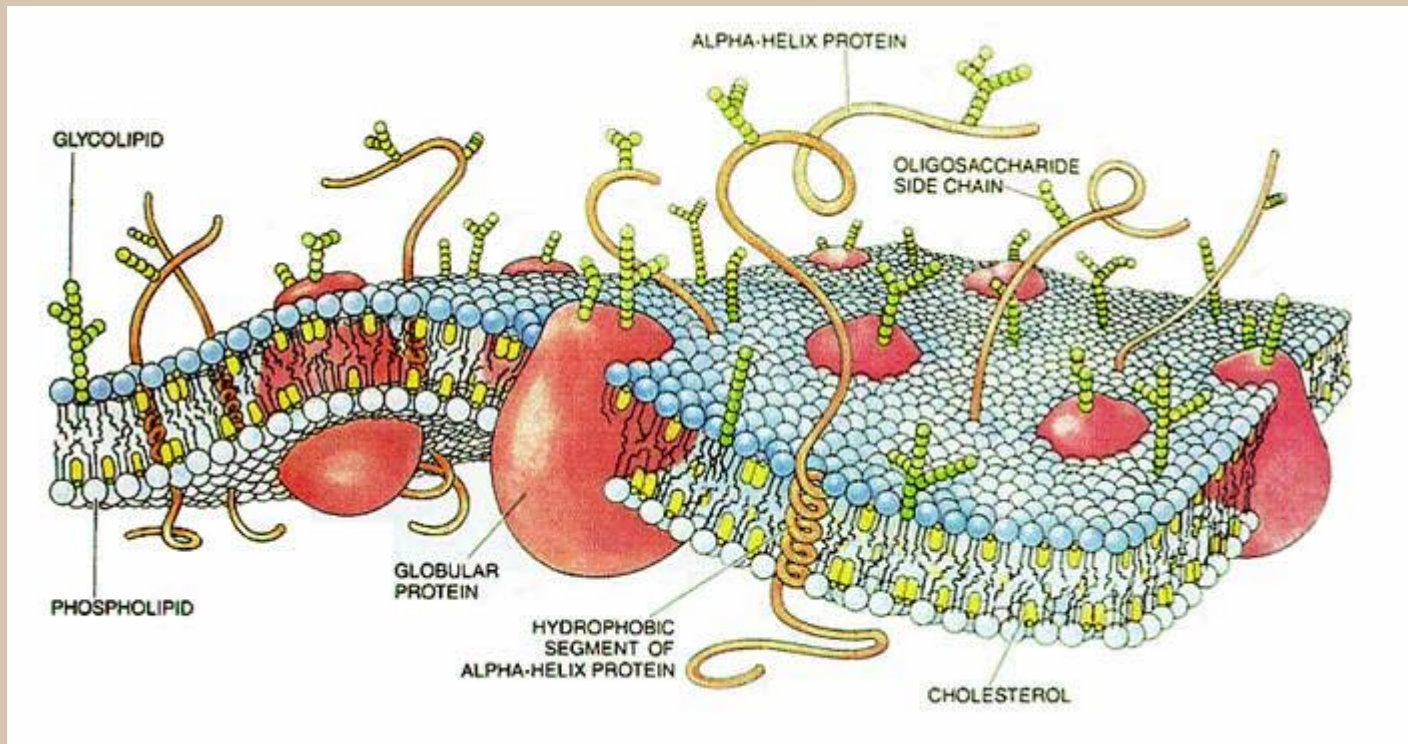


RECEPTOR DE ACETILCOLINA

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.4. A AFINIDADE DA SUBSTÂNCIA PELO RECEPTOR.

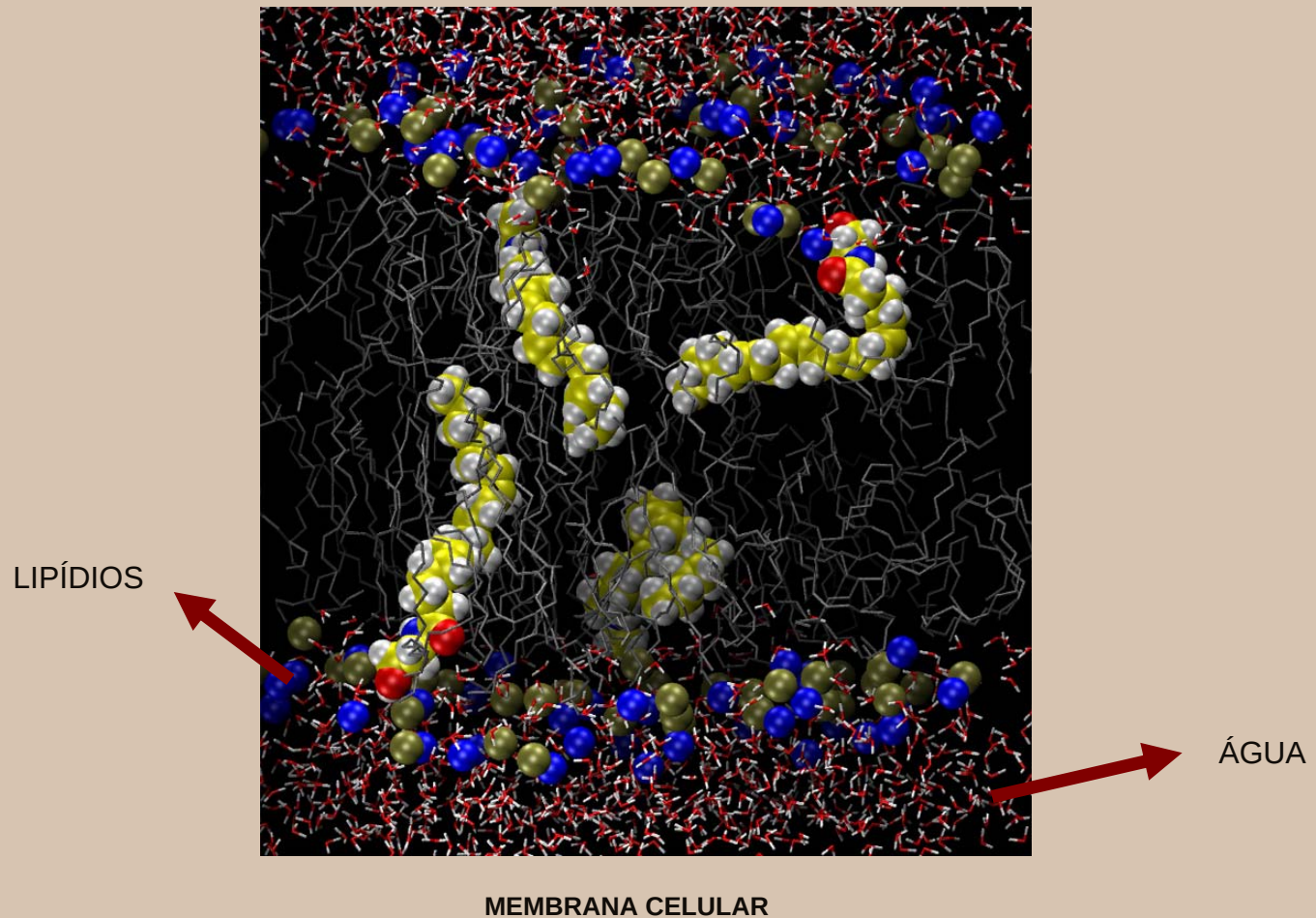


MEMBRANA CELULAR

FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.4. A AFINIDADE DA SUBSTÂNCIA PELO RECEPTOR.

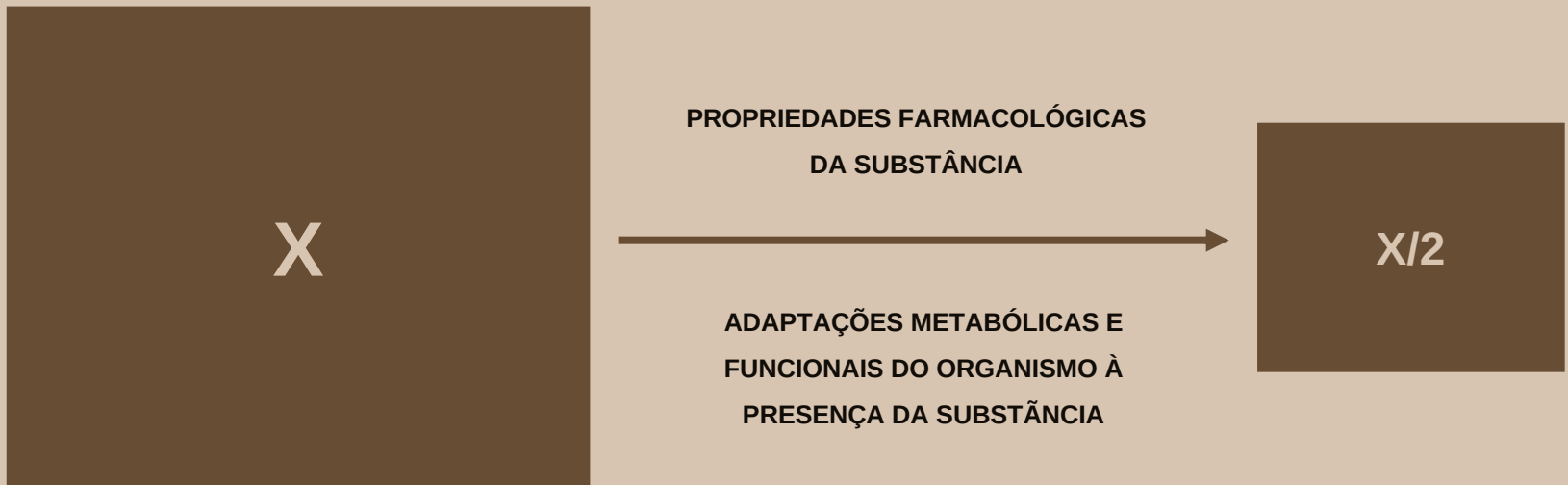


FATORES QUE INFLUENCIAM O ABUSO E A DEPENDÊNCIA

A. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E QUÍMICAS DAS DROGAS

A.5. MEIA-VIDA.

PERÍODO DE TEMPO NECESSÁRIO PARA QUE O ORGANISMO ELIMINE METADE DA SUBSTÂNCIA ADMINISTRADA.



QUANTO MENOR A MEIA-VIDA, MAIOR O RISCO DE DEPENDÊNCIA E MAIS RÁPIDO O INÍCIO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA.

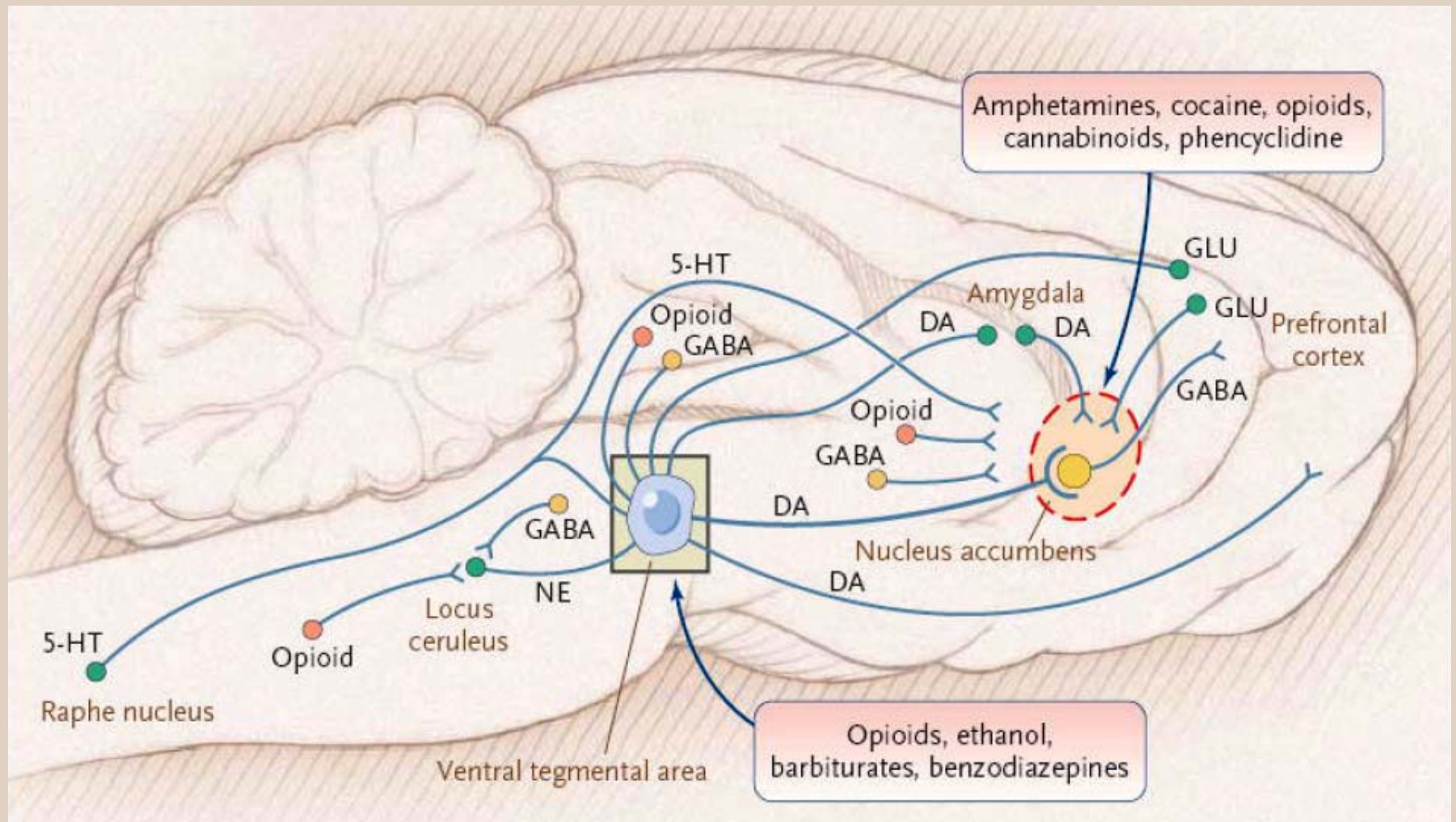


NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

O SISTEMA DE RECOMPENSA

ANATOMIA

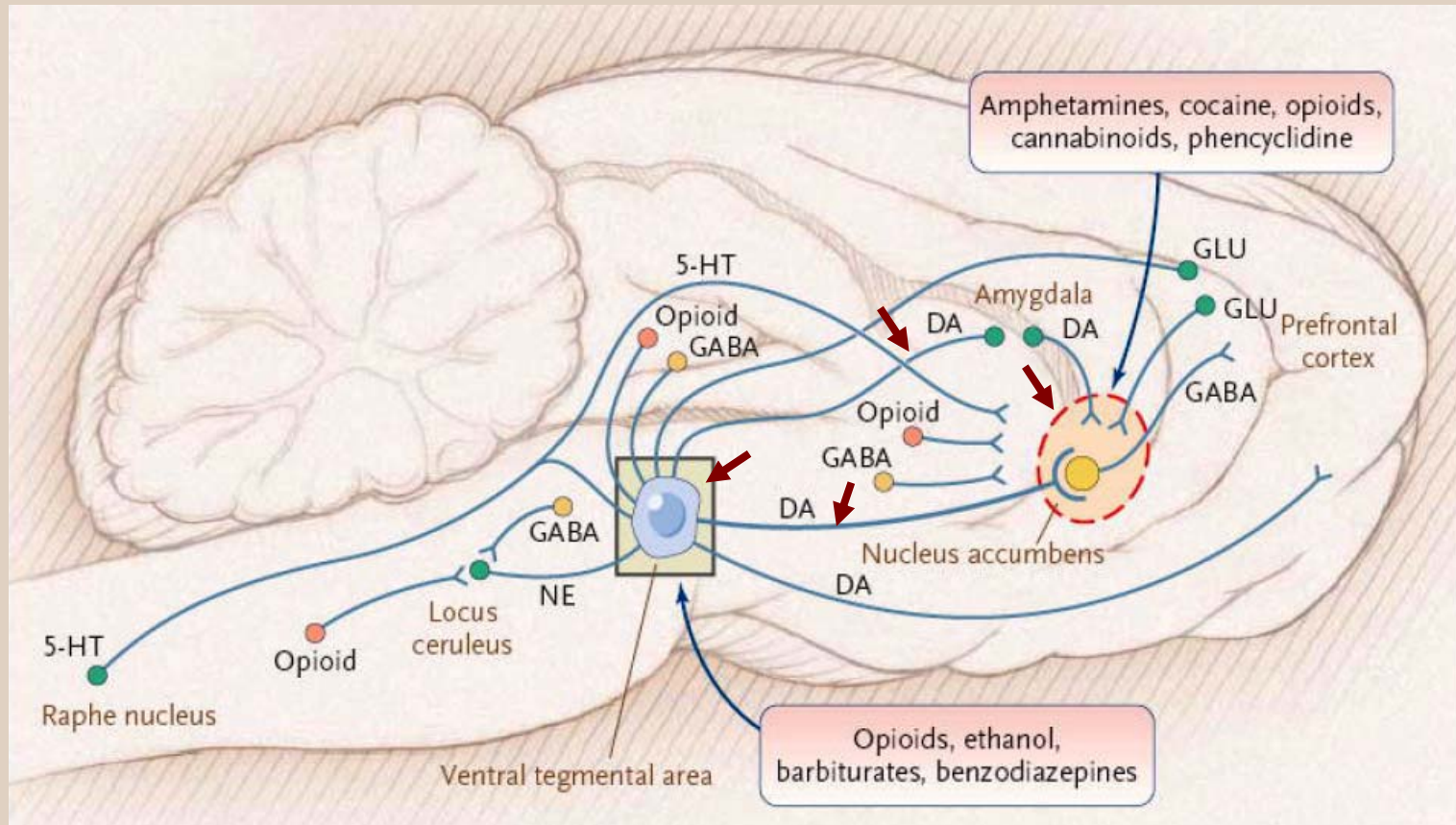
O SISTEMA MESOLÍMBICO-MESOCORTICAL



TODAS AS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS CAUSADORAS DE DEPENDÊNCIA AGEM NESSE SISTEMA DE ALGUMA FORMA E EM ALGUM NÍVEL.

O SISTEMA MESOLÍMBICO-MESOCORTICAL

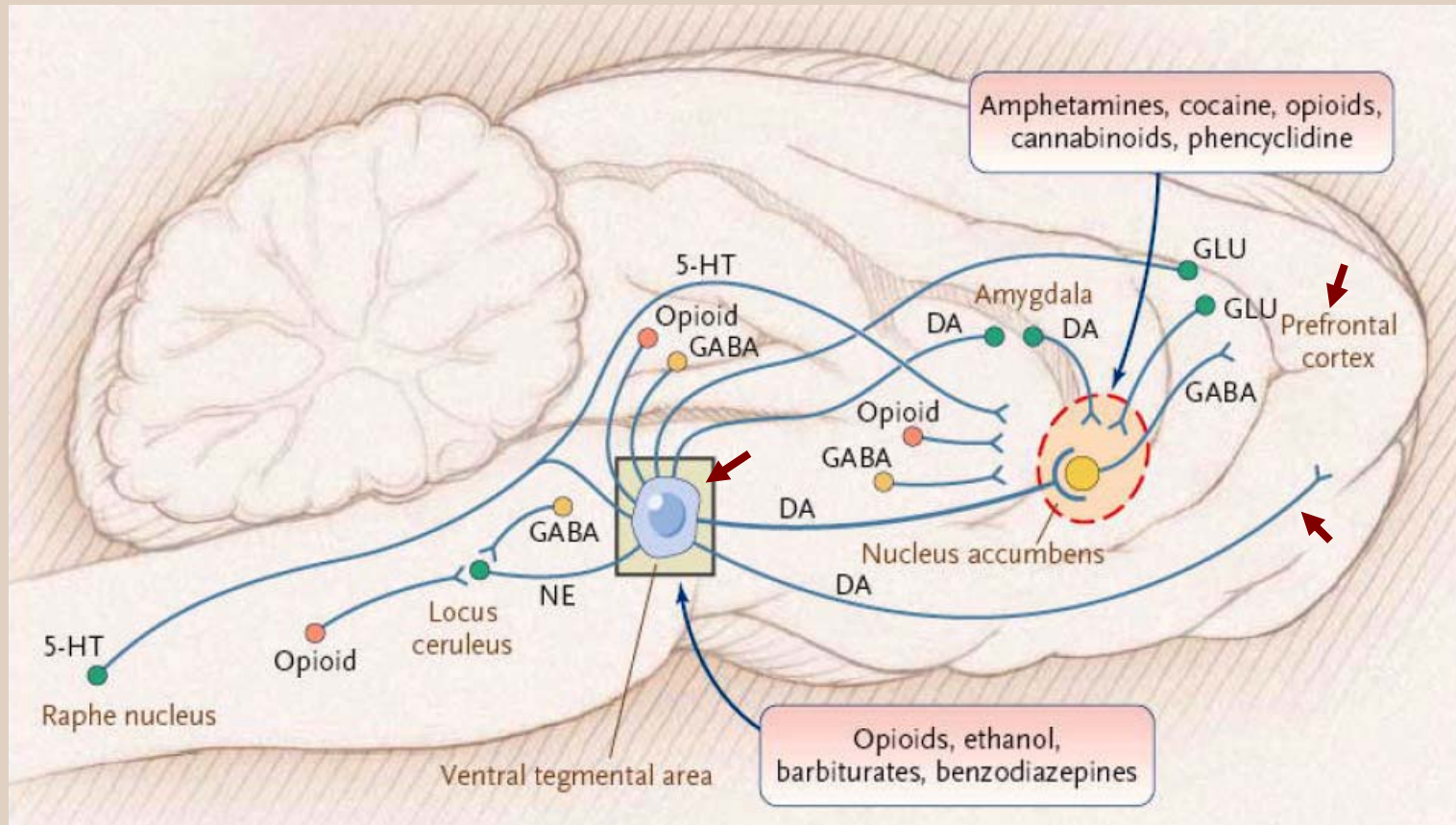
O **SISTEMA MESOLÍMBICO** COMPREENDE OS CORPOS NEURONAIS DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL E SUAS EXTENSÕES PARA ESTRUTURAS LÍMBICAS, COMO O NÚCLEO ACCUMBENS, AMÍGDALA E HIPOCAMPO.



O CIRCUITO PARECE SER RESPONSÁVEL PELO MECANISMO DE REFORÇO AGUDO DAS SUBSTÂNCIAS, MEMÓRIA E RESPOSTAS CONDICIONADAS RELACIONADAS À FISSURA E ÀS MUDANÇAS EMOCIONAIS E MOTIVACIONAIS DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA.

O SISTEMA MESOLÍMBICO-MESOCORTICAL

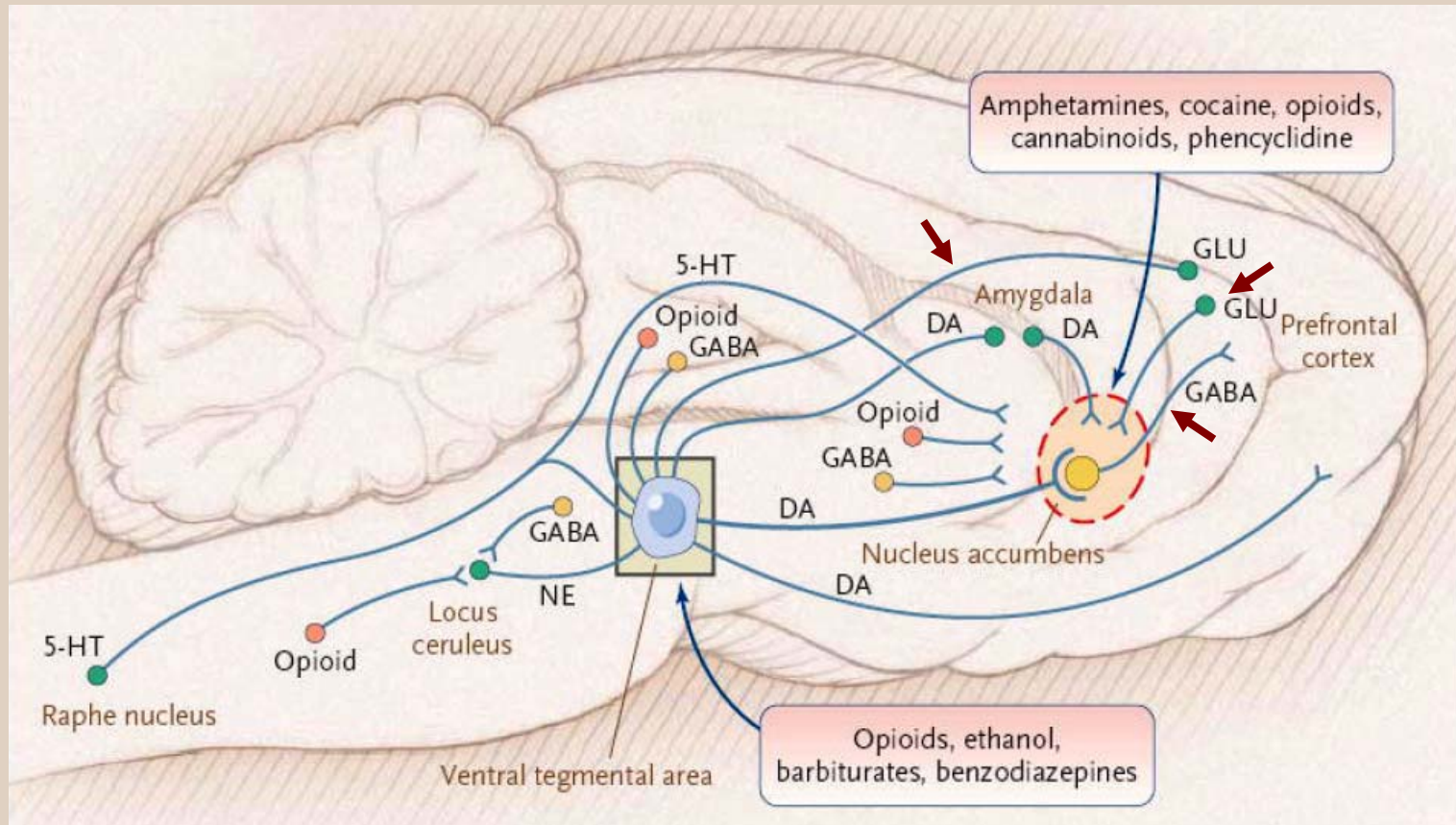
O **SISTEMA MESOCORTICAL** COMPREENDE OS CORPOS NEURONAIS DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL E SUAS EXTENSÕES PARA O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL – GIRO DO CÍNGULO ANTERIOR E CÓRTEX ÓRBITO-FRONTAL.



O CIRCUITO PARECE SER RESPONSÁVEL PELA **EXPERIÊNCIA CONSCIENTE** DOS EFEITOS DAS SUBSTÂNCIAS, FISSURA E COMPULSÃO PELO CONSUMO.

O SISTEMA MESOLÍMBICO-MESOCORTICAL

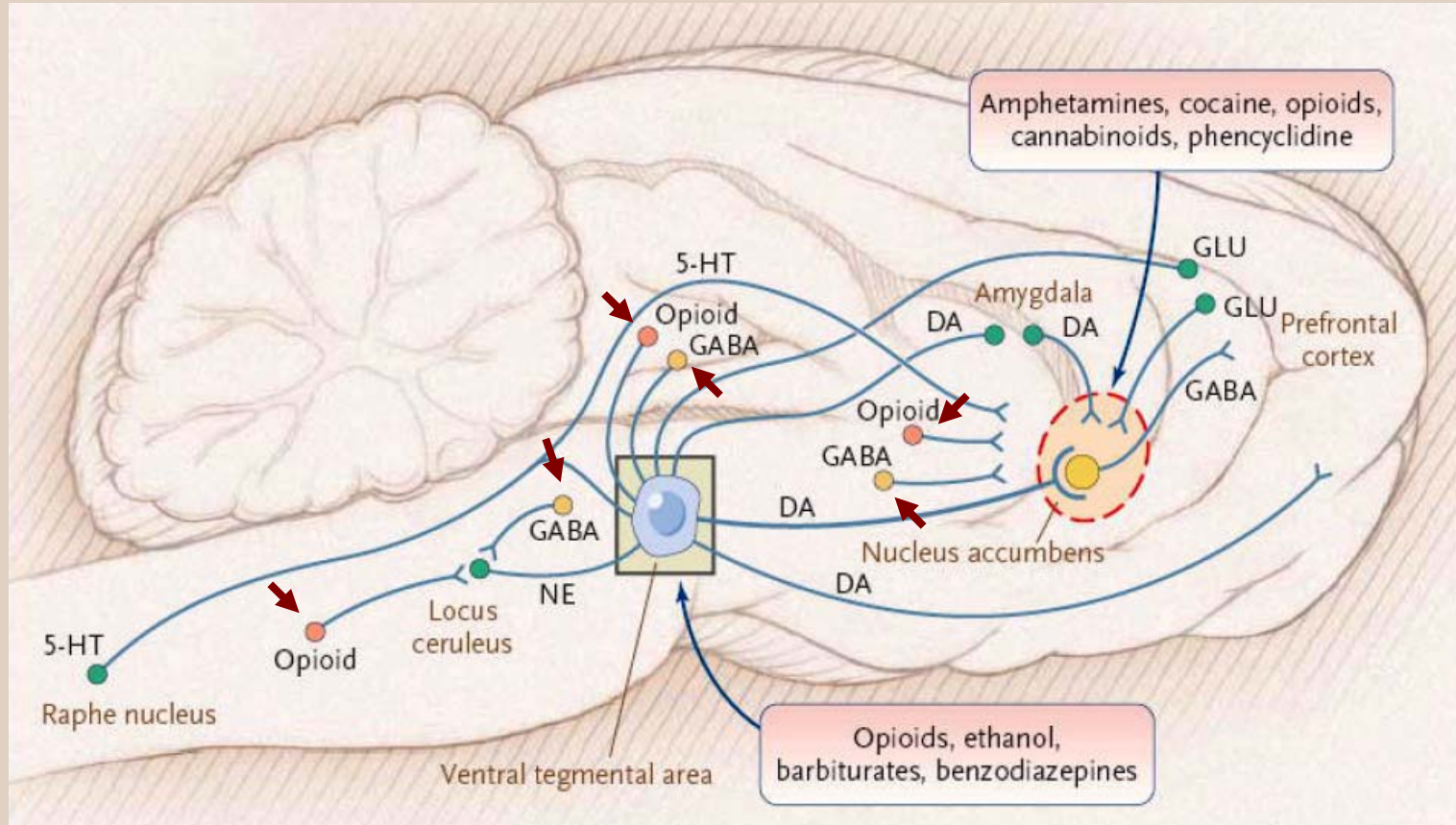
OS CIRCUITOS MESOLÍMBICO E MESOCORTICAL OPERAM EM PARALELO E INTERAGEM ENTRE SI E COM OUTRAS ÁREAS.



POR MEIO DE PROJEÇÕES GABAÉRGICAS DO NUCLEUS ACCUMBENS PARA O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL E DE PROJEÇÕES GLUTAMATÉRGICAS DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL PARA O NUCLEUS ACCUMBENS E ÁREA TEGMENTAL VENTRAL.

O SISTEMA MESOLÍMBICO-MESOCORTICAL

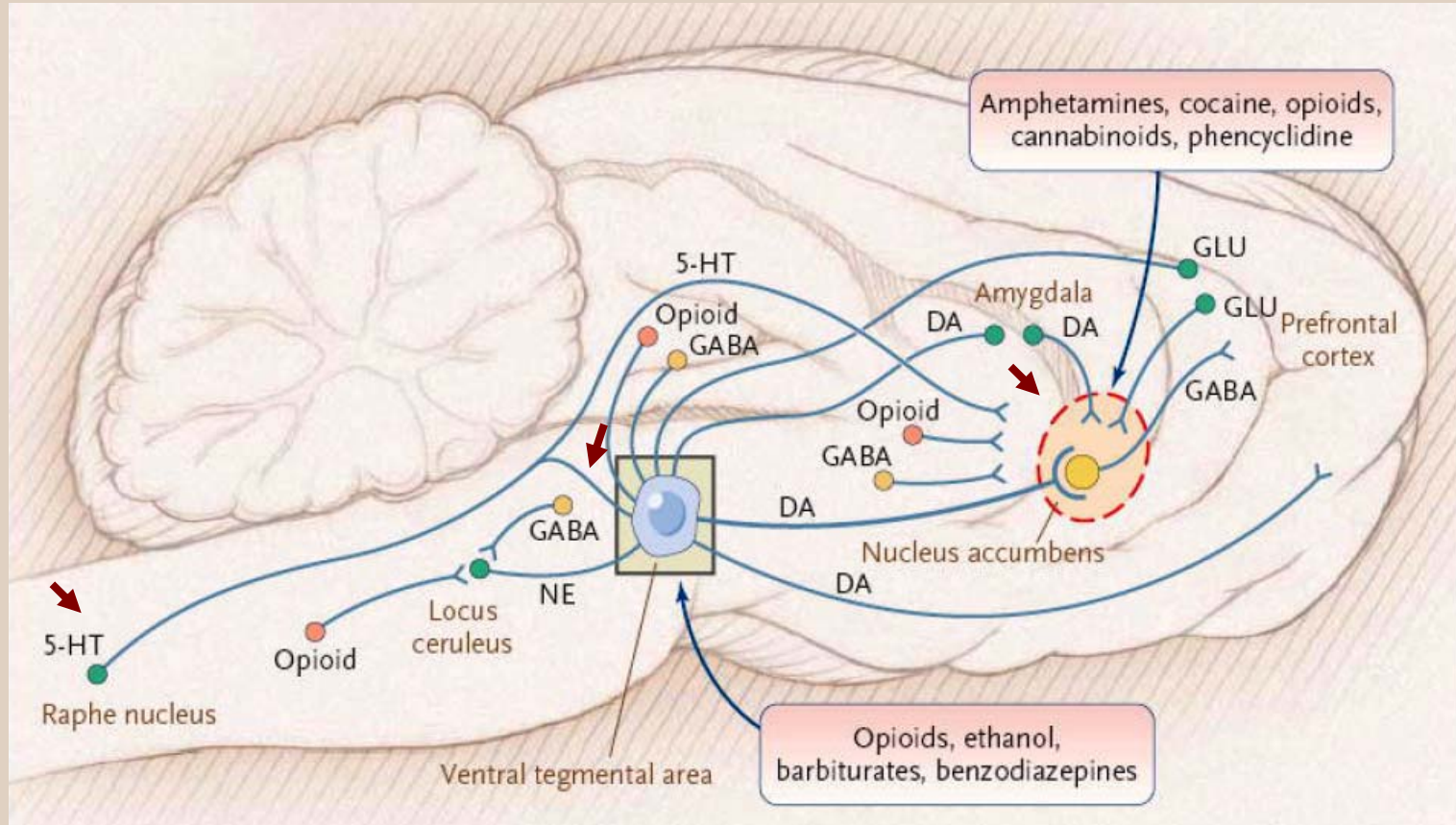
INTERNEURÔNIOS OPIÓIDES MODULAM A AÇÃO INIBITÓRIA GABA NA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL E NUCLEUS ACCUMBENS.



AMBOS IGUALMENTE MODULAM A INTENSIDADE DE AÇÃO NO LOCUS COERULEUS, O NÚCLEO CENTRAL DO SISTEMA NORADRENÉRGICO.

O SISTEMA MESOLÍMBICO-MESOCORTICAL

INTERNEURÔNIOS OPIÓIDES MODULAM A AÇÃO INIBITÓRIA GABA NA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL E NUCLEUS ACCUMBENS.



AMBOS IGUALMENTE MODULAM A INTENSIDADE DE AÇÃO NO LOCUS COERULEUS, O NÚCLEO CENTRAL DO SISTEMA NORADRENÉRGICO.



NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

O SISTEMA DE RECOMPENSA

FUNCIONAMENTO NORMAL

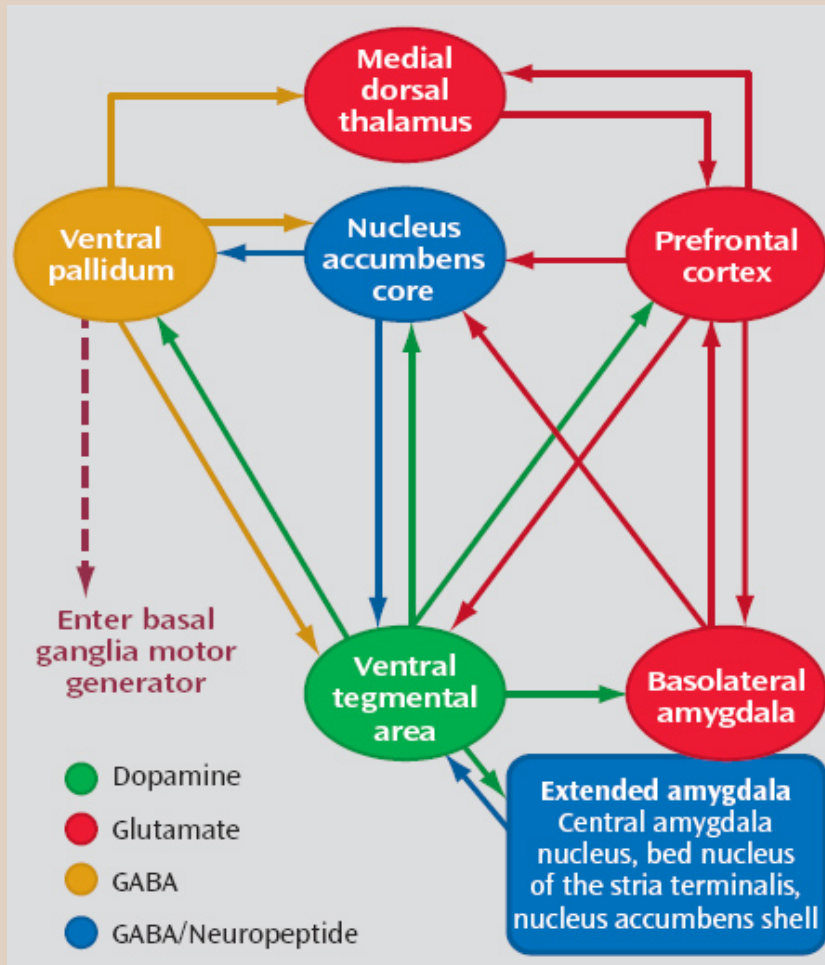
FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

O SISTEMA DE RECOMPENSA, PRESENTE NA ESCALA EVOLUTIVA EM TODOS OS MAMÍFEROS, É UM SISTEMA QUE VISA À PRESERVAÇÃO DO SER E SUA ESPÉCIE.

DESSE MODO, TODAS AS SITUAÇÕES CAPAZES DE PROPORCIONAR TAIS CONDIÇÕES ESTIMULAM A LIBERAÇÃO DE DOPAMINA PELA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL, GERANDO SENSAÇÃO DE PRAZER, BEM-ESTAR E FUNCIONANDO COMO UMA MEMÓRIA POSITIVA DO OCORRIDO – REFORÇO DO COMPORTAMENTO.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA

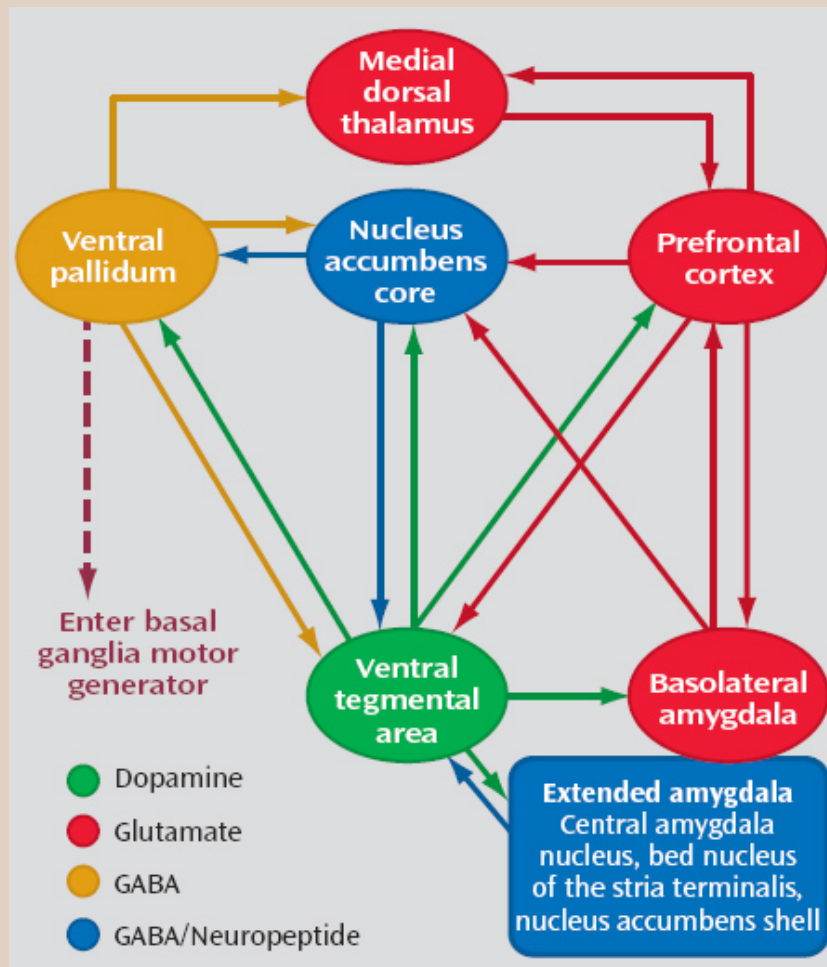


O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL REGULA A SALIÊNCIA MOTIVACIONAL E DETERMINA A INTENSIDADE DA RESPOSTA COMPORTAMENTAL.

CABE A AMIGDALA E AO NUCLEUS ACCUMBENS DETERMINAR SE O ESTÍMULO É POSITIVO OU NEGATIVO.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA

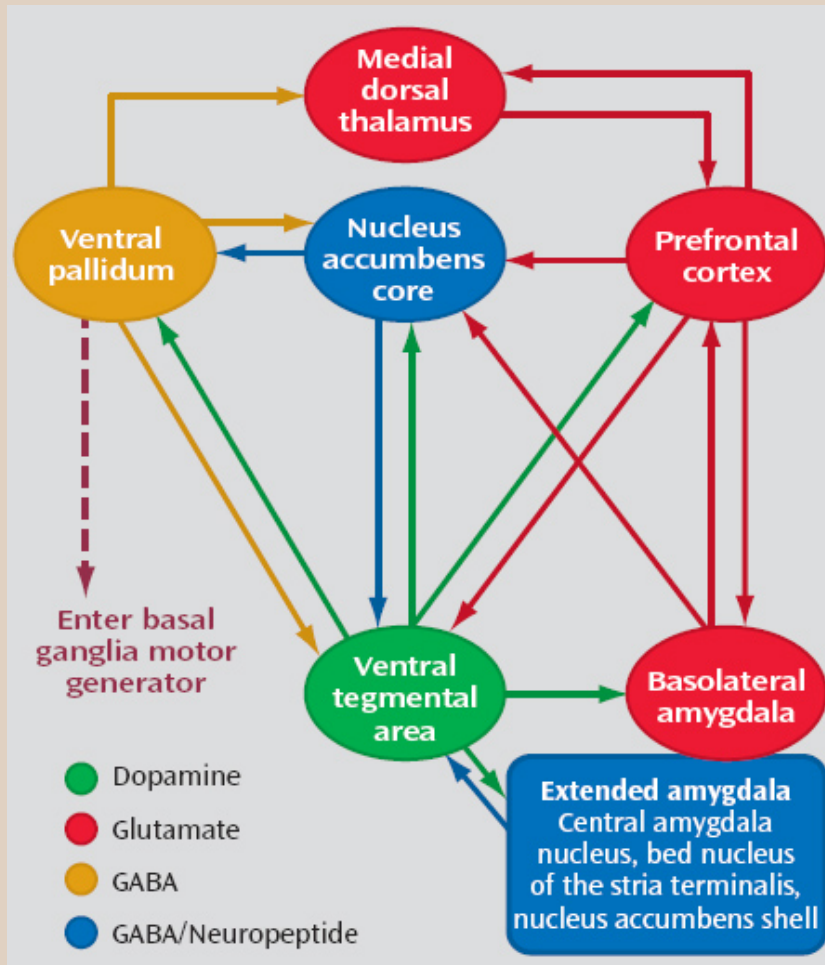


O **NUCLEUS ACCUMBENS** TEM RICAS CONEXÕES GABA. ELE POSSUI DUAS SUBESTRUTURAS: A CONCHA DO NUCLEUS ACCUMBENS (**SHELL**) E O NÚCLEO CENTRAL (**CORE**). ESSE ÚLTIMO ESTÁ ENVOLVIDO NOS PROCESSOS DE REFORÇO, ENQUANTO O PRIMEIRO INTEGRA A CHAMADA AMÍGDALA ESTENDIDA, RESPONSÁVEL PELA DETECÇÃO DE ESTÍMULOS AMBIENTAIS ESTRESSORES.

AS INERVAÇÕES PROVENIENTES DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL MODULA A SALIÊNCIA MOTIVACIONAL E ESTABELECE AS ASSOCIAÇÕES APRENDIDAS ENTRE O EVENTO E OS ESTÍMULOS AMBIENTAIS A ELE ASSOCIADOS.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA

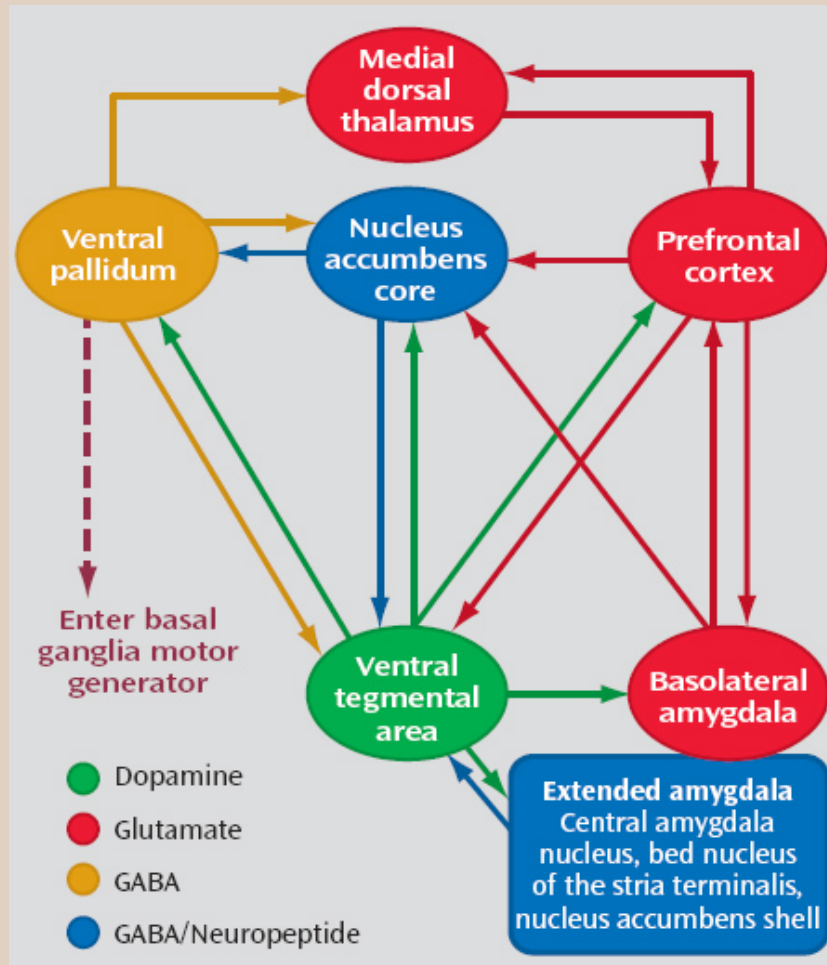


NA PRESENÇA DE UM ESTÍMULO MOTIVACIONAL RELEVANTE, A **ÁREA TEGMENTAL VENTRAL** SECRETA DOPAMINA, QUE PODERÁ SER DIRIGIDA A TODAS AS ESTRUTURAS DO SISTEMA DE RECOMPENSA.

A LIBERAÇÃO DE DOPAMINA SINALIZA PARA O SISTEMA DE RECOMPENSA INICIAR UMA RESPOSTA COMPORTAMENTAL ADAPTATIVA AO EVENTO MOTIVACIONAL, FACILITANDO O SURGIMENTO DE ASSOCIAÇÕES APRENDIDAS ACERCA DO EVENTO.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA



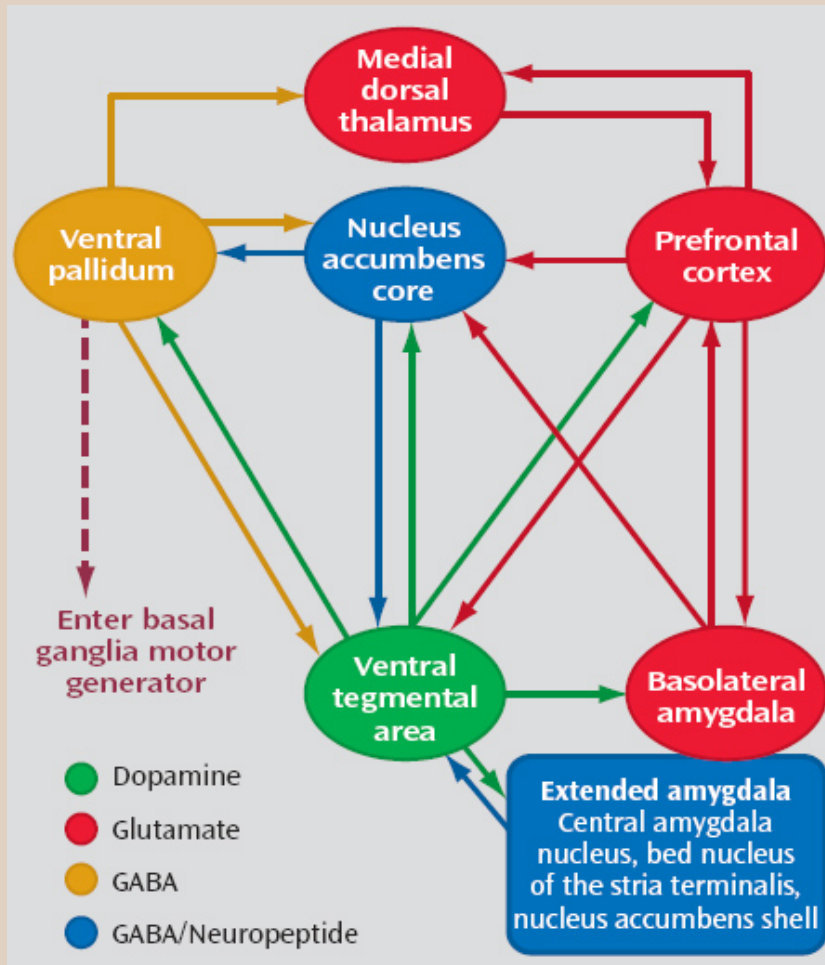
COM A REPETIÇÃO DO COMPORTAMENTO, HÁ UM RÁPIDA MUDANÇA ADAPTATIVA DO SNC, A **HABITUAÇÃO**. A PARTIR DE ENTÃO, TAL COMPORTAMENTO NÃO SERÁ MAIS SUCEDIDO POR LIBERAÇÃO DE DOPAMINA. APENAS NOVAS E / OU INEXPERADAS REAÇÕES DE PRAZER DESENCADearÃO ESSE PROCESSO NOVAMENTE.

DESSE MODO, EMBORA O COMPORTAMENTO APRENDIDO CONTINUE VOLTADO PARA O CUMPRIMENTO DE UM OBJETIVO – SUBSISTÊNCIA – ESSE NÃO DESENCADearIA MAIS A LIBERAÇÃO DE DOPAMINA.

NO ENTANTO, ESTÍMULOS CONDICIONADOS, CAPAZES DE PREDIZER O COMPORTAMENTO, CONTINUAM CAPAZES DE LIBERÁ-LA.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA

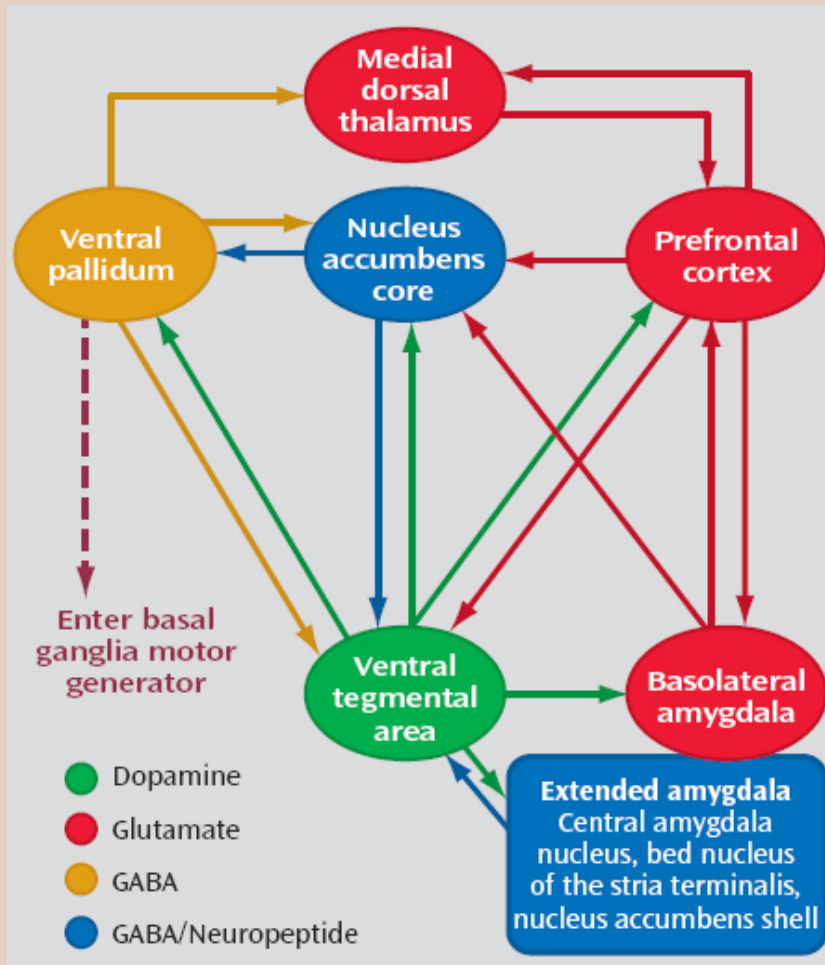


DESSE MODO, CABE À ÁREA TEGMENTAL VENTRAL:

1. ALERTAR O ORGANISMO ACERCA DE UM NOVO ESTÍMULO SALIENTE, PROMOVENDO ASSIM NEUROPLASTICIDADE (APRENDIZADO).
2. ALERTAR O ORGANISMO ACERCA EVENTOS MOTIVACIONAIS FAMILIARES PENDENTES, A PARTIR DE ESTÍMULOS AMBIENTAIS A ELE RELACIONADOS.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA



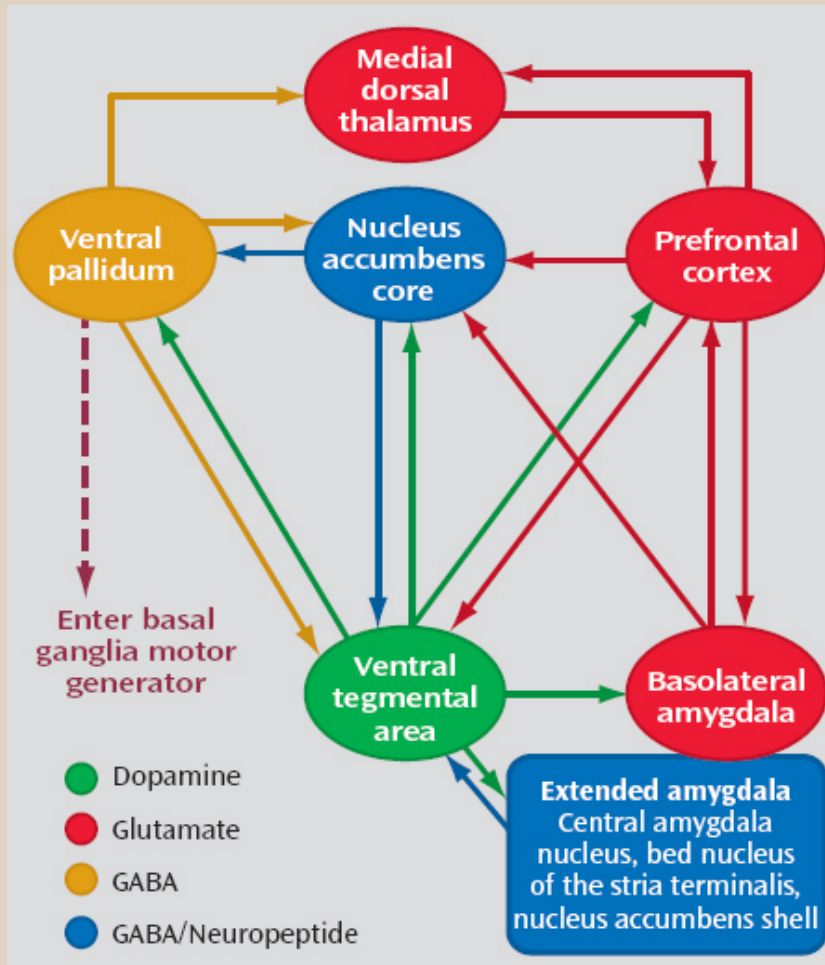
A **AMIGDALA** ESTÁ ESPECIALMENTE RELACIONADO AO ESTABELECIMENTO DE ASSOCIAÇÕES ENTRE O EVENTO MOTIVACIONAL E ESTÍMULOS AMBIENTAIS INICIALMENTE NEUTROS, QUE PASSAM A SE TORNAR PREDITORES DO PRIMEIRO.

INTERAÇÕES ENTRE A AMIGDALA BASOLATERAL E DO NÚCLEO CENTRAL DA AMIGDALA ENVOLVEM ASSOCIAÇÕES AUTÔNOMICAS E ENDÓCRINAS POR MEIO DE PROJEÇÕES DO NÚCLEO CENTRAL PARA O HIPOCAMPO E ÁREA TEGMENTAL VENTRAL.

AS PROJEÇÕES GLUTAMATÉRGICAS DA AMIGDALA BASOLATERAL PARA O NUCLEUS ACCUMBENS E CÓRTEX PRÉ-FRONTAL SÃO NECESSÁRIAS PARA QUE A ASSOCIAÇÃO APRENDIDA VENHA OCASIONAR RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS MAIS COMPLEXAS.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA

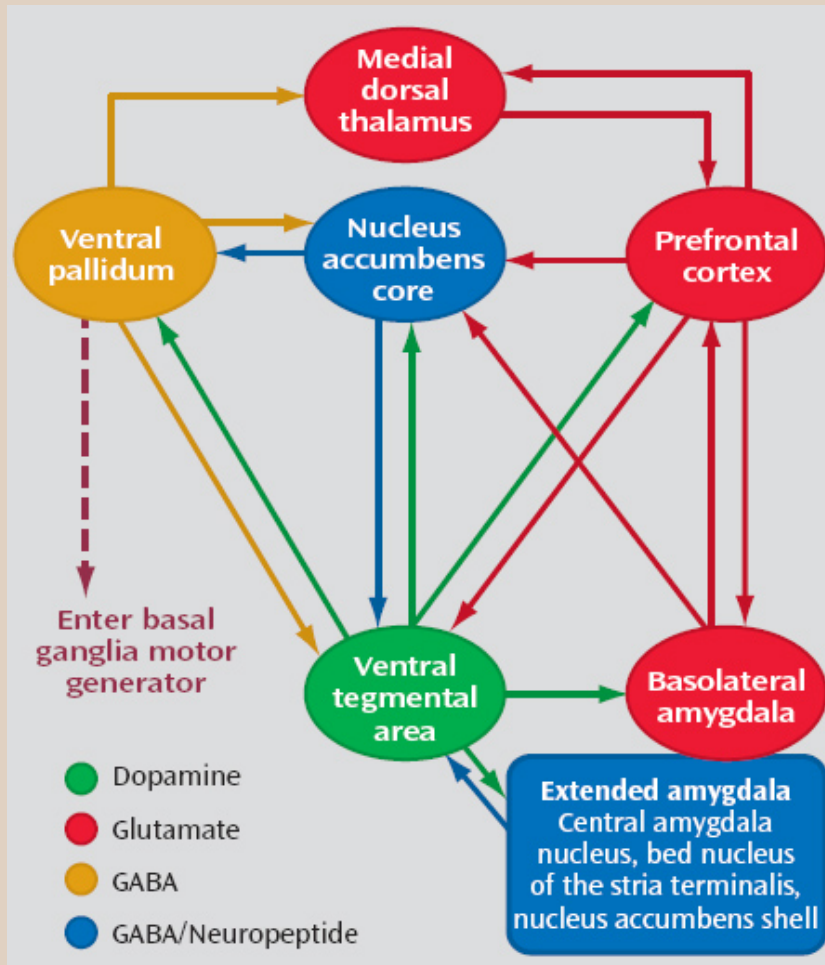


AS REGIÕES DO CÍNGULO ANTERIOR E CÓRTEX ORBITAL VENTRAL DO **CÓRTEX PRÉ-FRONTAL** SÃO ATIVADAS POR EVENTOS MOTIVACIONAIS RELAVANTES, BEM COMO POR ESTÍMULOS CAPAZES DE ANTEVÊ-LOS.

SUA FUNÇÃO É DEFINIR QUANDO A RESPOSTA MOTIVACIONAL SERÁ EMITIDA E A INTENSIDADE DA MESMA.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

A. ATIVAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA

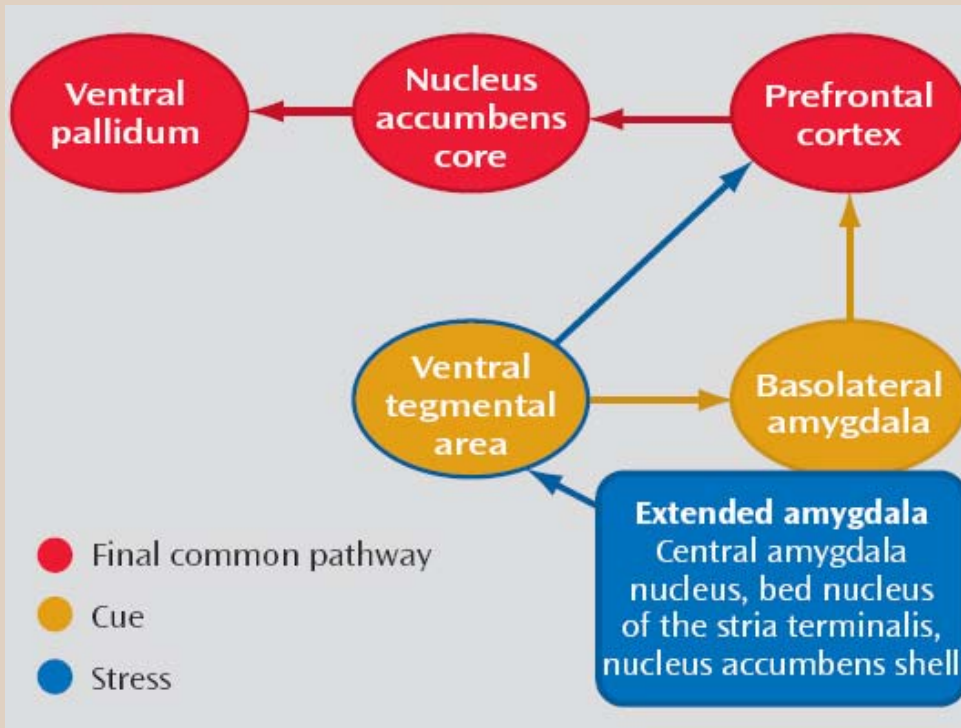


AS REGIÕES DO CÍNGULO ANTERIOR E CÓRTEX ORBITAL VENTRAL DO **CÓRTEX PRÉ-FRONTAL** SÃO ATIVADAS POR EVENTOS MOTIVACIONAIS RELAVANTES, BEM COMO POR ESTÍMULOS CAPAZES DE ANTEVÊ-LOS.

SUA FUNÇÃO É DEFINIR QUANDO A RESPOSTA MOTIVACIONAL SERÁ EMITIDA E A INTENSIDADE DA MESMA.

FUNCIONAMENTO NORMAL DO SISTEMA DE RECOMPENSA

B. DIREÇÃO DO COMPORTAMENTO



NÃO SE SABE EXATAMENTE COMO O SISTEMA DE RECOMPENSA ESCOLHE E DIRECIONA O COMPORTAMENTO DE BUSCA MAIS ADEQUADO PARA ATINGIR SEUS OBJETIVOS, BEM COMO DECIDE A INTENSIDADE DO MESMO.

NO ENTANTO, AMBOS PARECEM ESTAR RELACIONADAS A CONEXÕES DOPAMINÉRGICAS E GLUTAMATÉRGICAS NO NÚCLEUS ACCUMBENS.

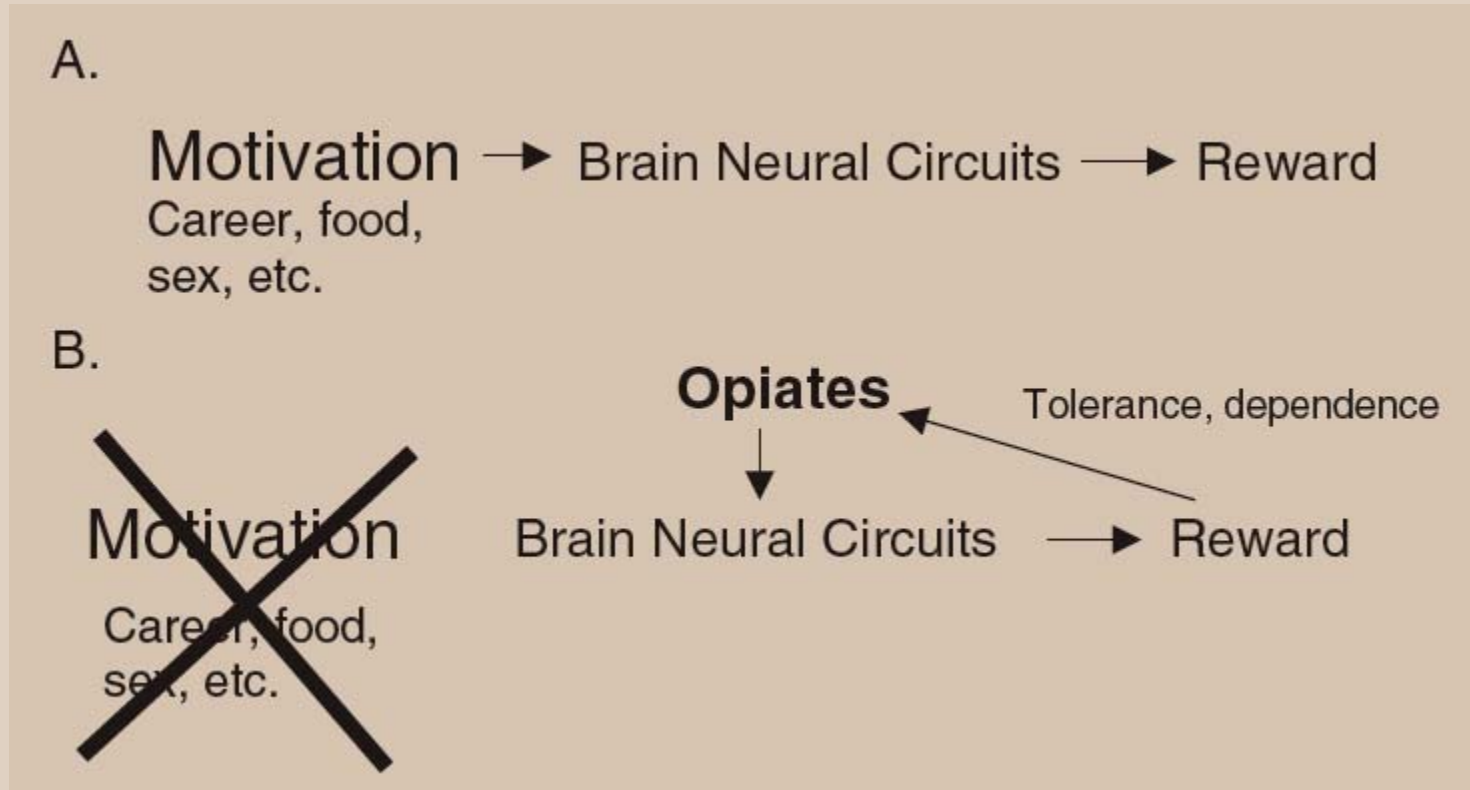


NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

O SISTEMA DE RECOMPENSA

FUNCIONAMENTO & DEPENDÊNCIA QUÍMICA

FUNCIONAMENTO DO SISTEMA DE RECOMPENSA & DEPENDÊNCIA QUÍMICA



O USO CONTINUADO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS INDUZ UMA REORGANIZAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA, VISANDO AO ESTABELECIMENTO DE COMPORTAMENTOS RELACIONADOS À DEPENDÊNCIA.

AO CONTRÁRIO DA SITUAÇÃO NORMAL, O USO CONTINUADO DE SUBSTÂNCIAS NÃO PRODUZ HABITUAÇÃO.

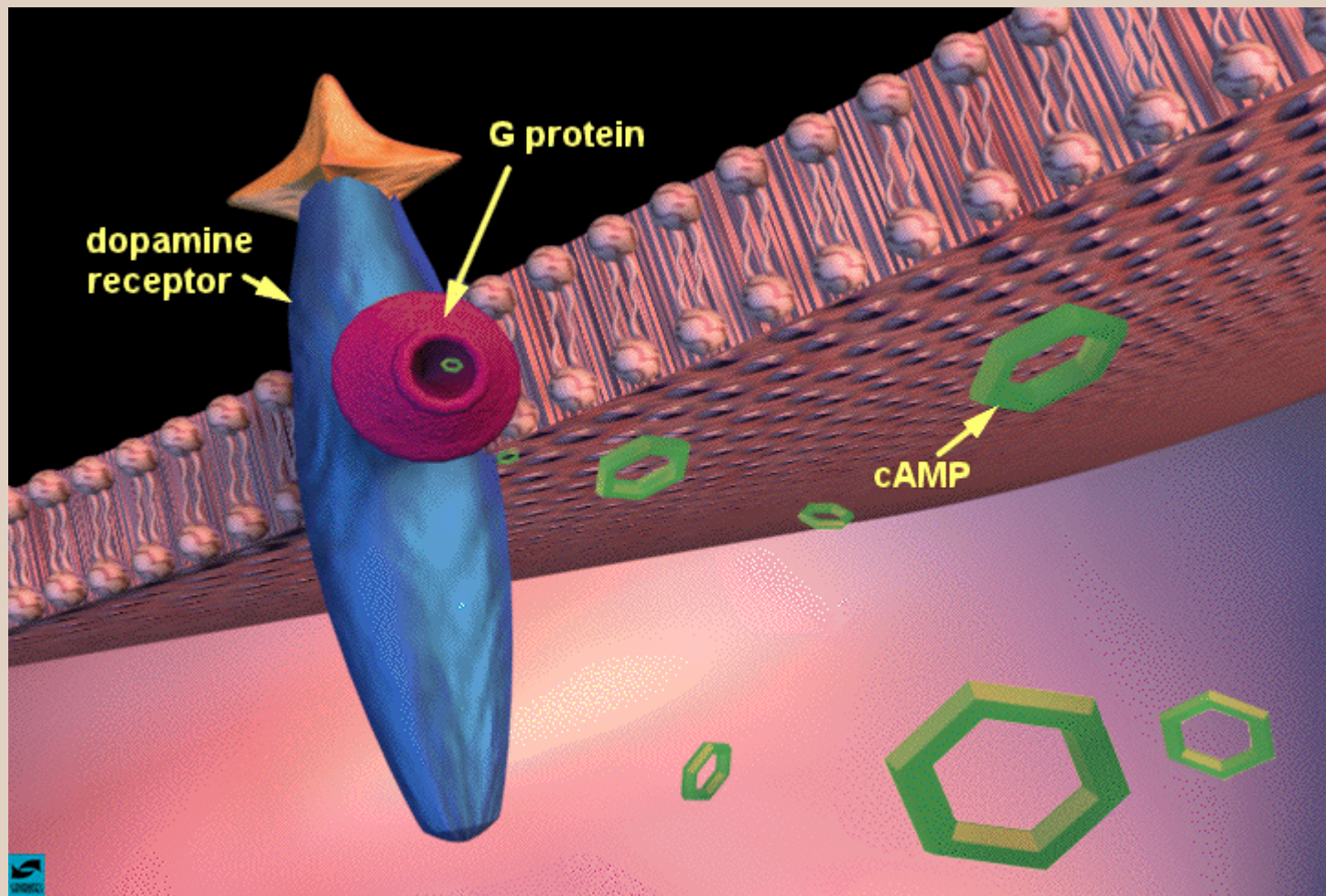
FUNCIONAMENTO DO SISTEMA DE RECOMPENSA & DEPENDÊNCIA QUÍMICA

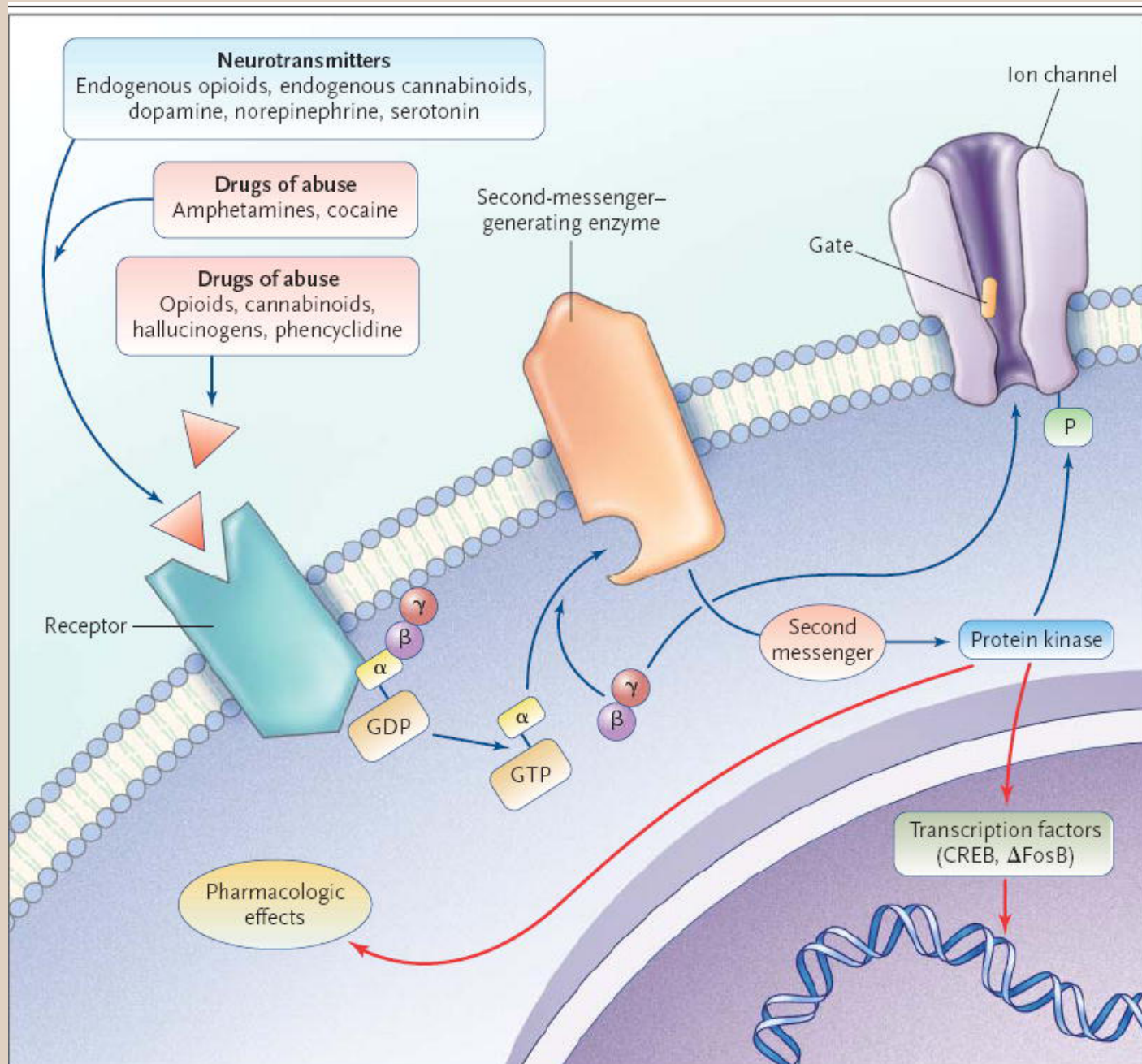
FASES DA DEPENDÊNCIA

1. EFEITOS AGUDOS

OS EFEITOS AGUDOS DO CONSUMO DE DROGAS RESULTAM NA LIBERAÇÃO DE QUANTIDADES SUPRAFISIOLÓGICAS DE DOPAMINA NO CIRCUITO DE RECOMPENSA, QUE PROMOVEM MUDANÇAS NA SINALIZAÇÃO DA CÉLULA.

AO SE LIGAR AOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS TIPO 1, A DOPAMINA DESENCADEIA UMA CASCATA DE REAÇÕES NO INTERIOR DA CÉLULA, INDUZINDO A PRODUÇÃO DE PRODUTOS GÊNICOS QUE ALTERAM A CONFORMAÇÃO DENDRÍTICA E A RESPOSTA A AÇÃO DAS DROGAS POR ALGUMAS HORAS.





FUNCIONAMENTO DO SISTEMA DE RECOMPENSA & DEPENDÊNCIA QUÍMICA

FASES DA DEPENDÊNCIA

2. TRANSIÇÃO PARA A DEPENDÊNCIA

PRODUÇÃO DE FATORES GÊNICOS COM MEIA-VIDA PROLONGADA, CAPAZ DE ESTABILIZAR AS MODIFICAÇÕES ESTABELECIDAS NAS FASES AGUDAS.

FUNCIONAMENTO DO SISTEMA DE RECOMPENSA & DEPENDÊNCIA QUÍMICA

FASES DA DEPENDÊNCIA

3. ESTÁGIO FINAL DE DEPENDÊNCIA

PRODUÇÃO DE FATORES GÊNICOS COM MEIA-VIDA PROLONGADA, CAPAZ DE ESTABILIZAR AS MODIFICAÇÕES ESTABELECIDAS NAS FASES AGUDAS.

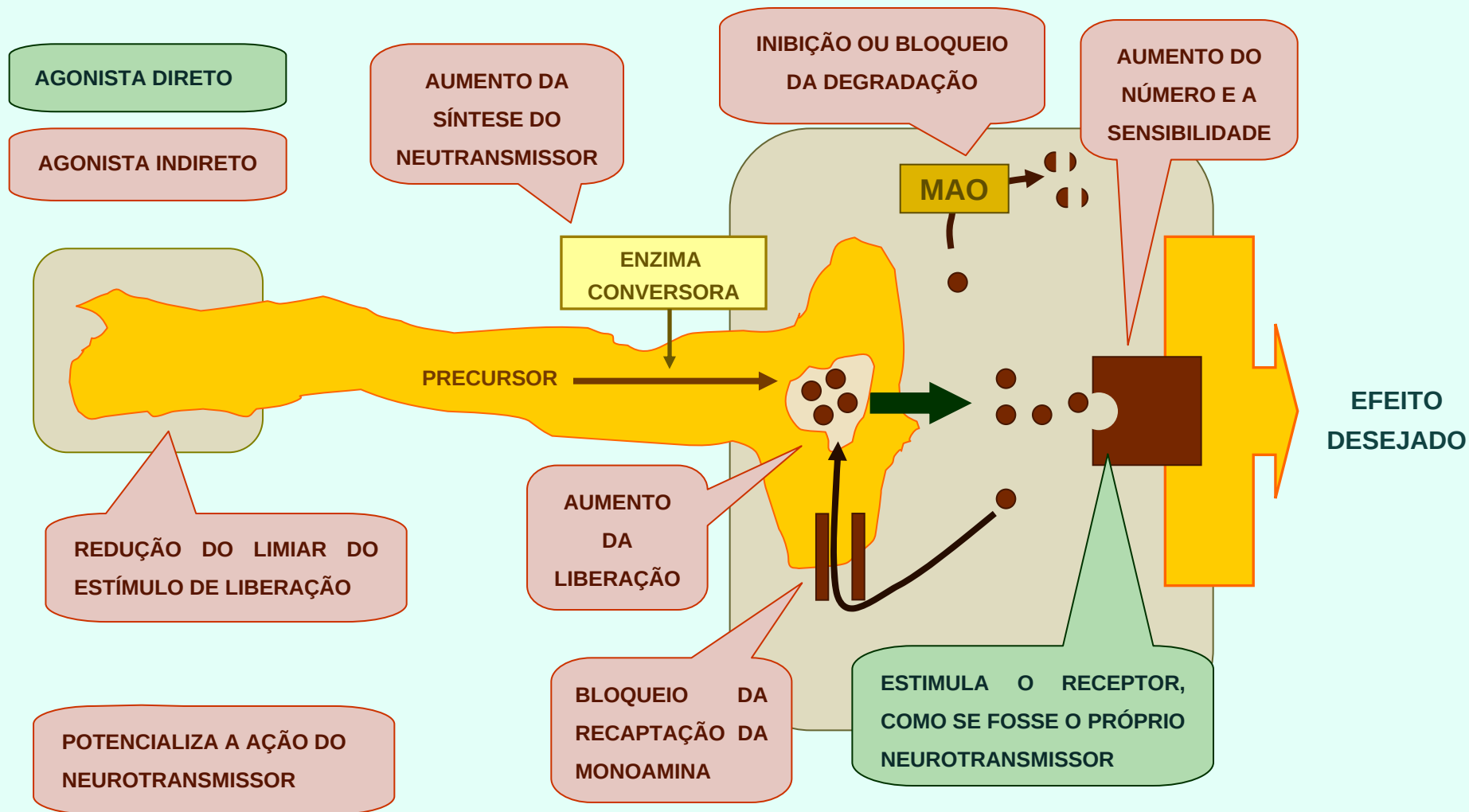


NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

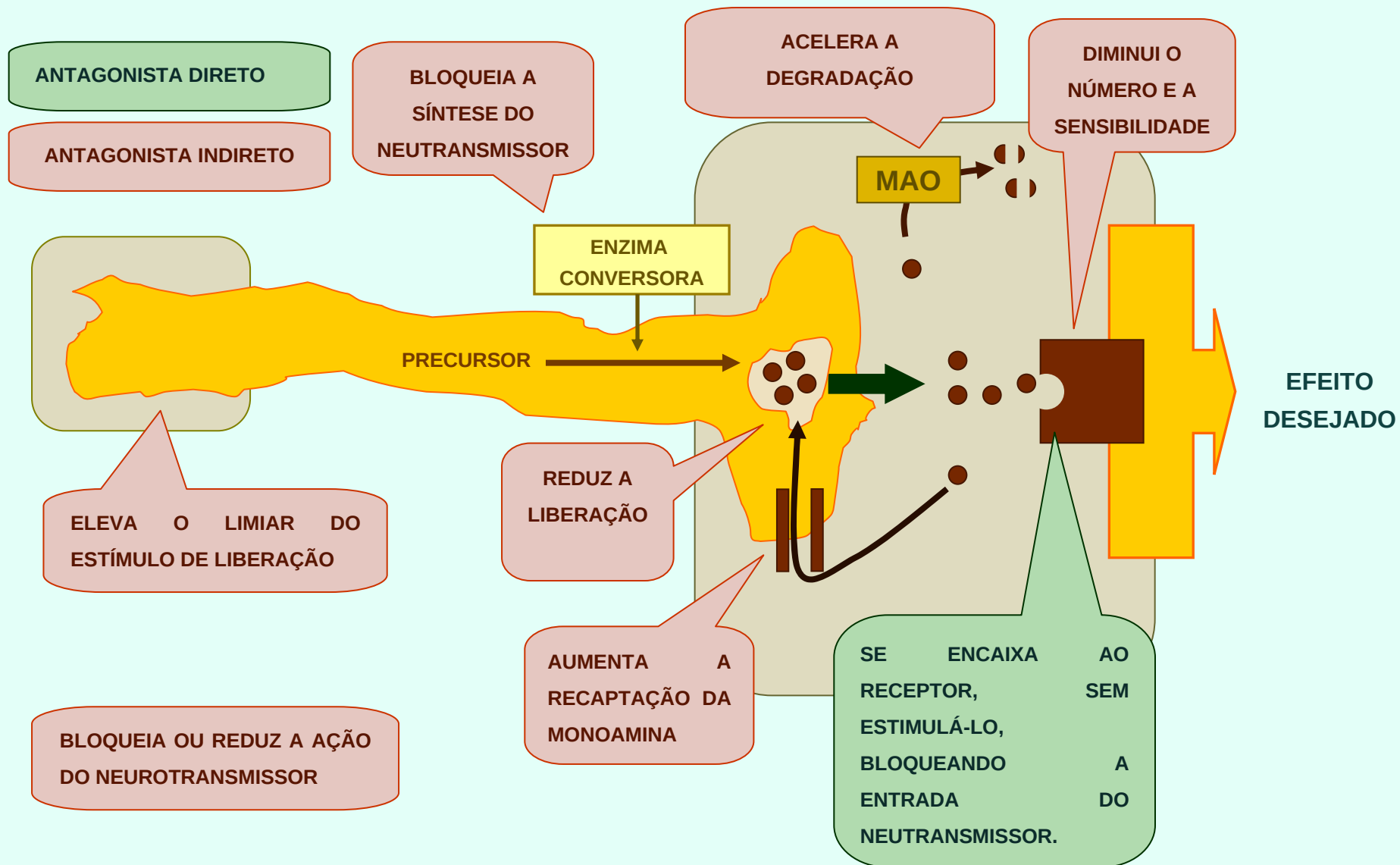
DOPAMINA
&
SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

OPIÁCEOS

MECANISMO DE AÇÃO AGONISTA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL



MECANISMO DE AÇÃO ANTAGONISTA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL



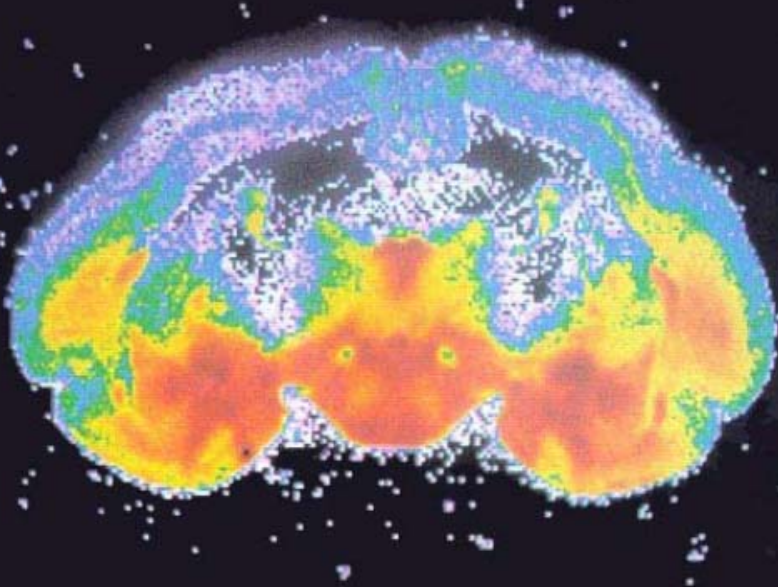
O SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO

A DESCOBERTA DOS OPIÁCEOS ABRIU CAMINHO PARA A DESCOBERTA DE UM SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

DESSE MODO, O ORGANISMO HUMANO POSSUI UM SISTEMA DE NEUROTRANSMISSÃO COMPOSTO POR SUBSTÂNCIAS SEMELHANTES AOS OPIÁCEOS E RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA A LIGAÇÃO COM ESSAS.

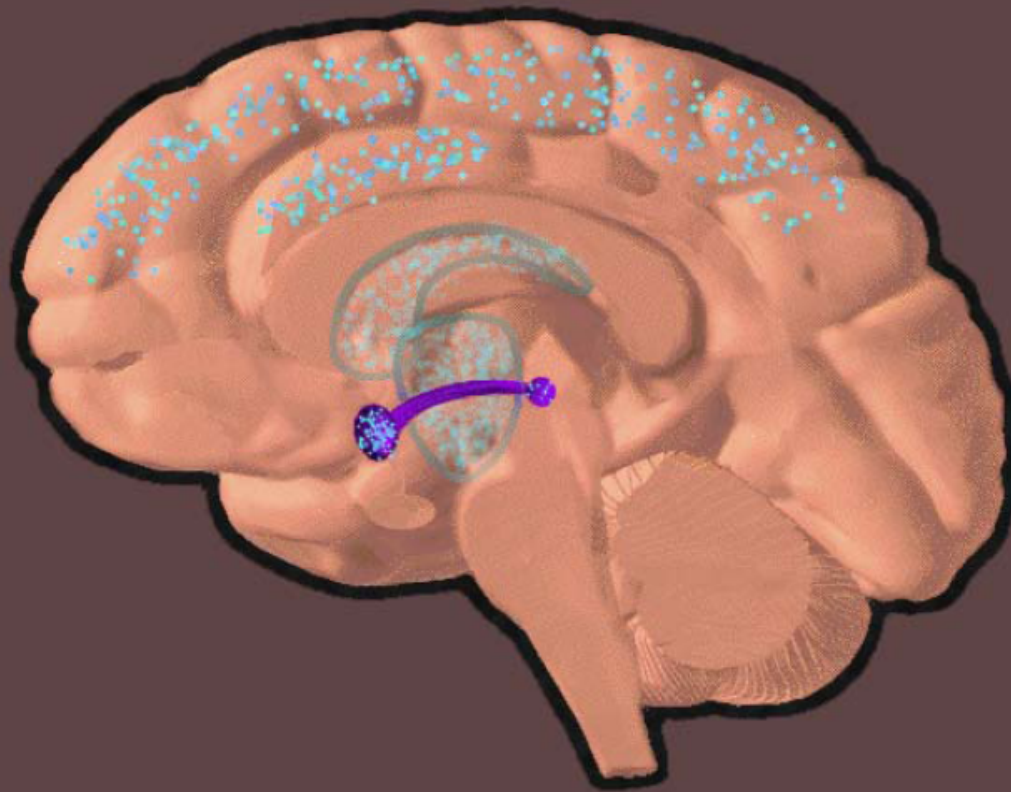
OPIÓIDES = NEUTRANSMISSORES DO SNC.

OPIÁCEOS = COMPOSTOS SEMELHANTES, SEJAM ESSES ENCONTRADOS NA NATUREZA OU SINTÉTICOS.



CÉREBRO DE COBAIA

REGIÕES VERMELHA E ALARANJADA POSSUEM ALTAS CONCENTRAÇÕES DE RECEPTORES OPIÓIDES; REGIÃO AMARELA, CONCENTRAÇÕES MODERADAS E AS REGIÕES AZUL, ROXA E BRANCA, BAIXA CONCENTRAÇÕES.



O SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO

COMPOSIÇÃO

O SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO ESTÁ DIFUSAMENTE DISTRIBUÍDO NO SNC, PORÉM, MAIS CONCENTRADO AO REDOR DO SISTEMA LÍMBICO, CÓRTEX FRONTAL E MEDULA ESPINHAL.

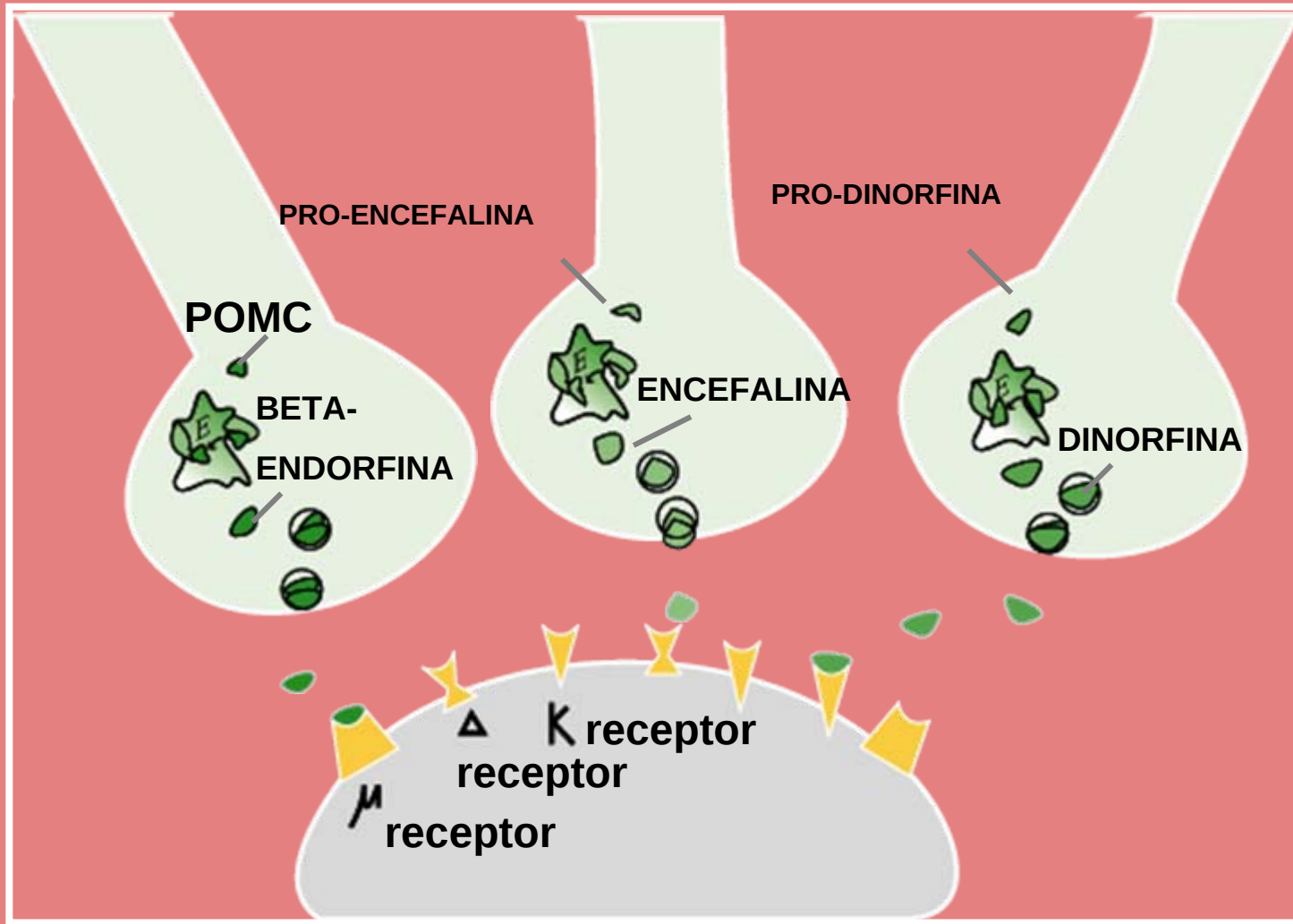
NEUROTRANSMISSORES

ENDORFINAS, ENCEFALINAS E DINORFINAS

RECEPTORES

MU, DELTA E KAPPA

O SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO



A BETA-ENDORFINA, ENCEFALINA E DINORFINA SÃO OS NEUROTRANSMISORES DO SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO, QUE POSSUI TRÊS TIPOS DE RECEPTORES: UM, KAPPA E DELTA.

DOPAMINA E SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

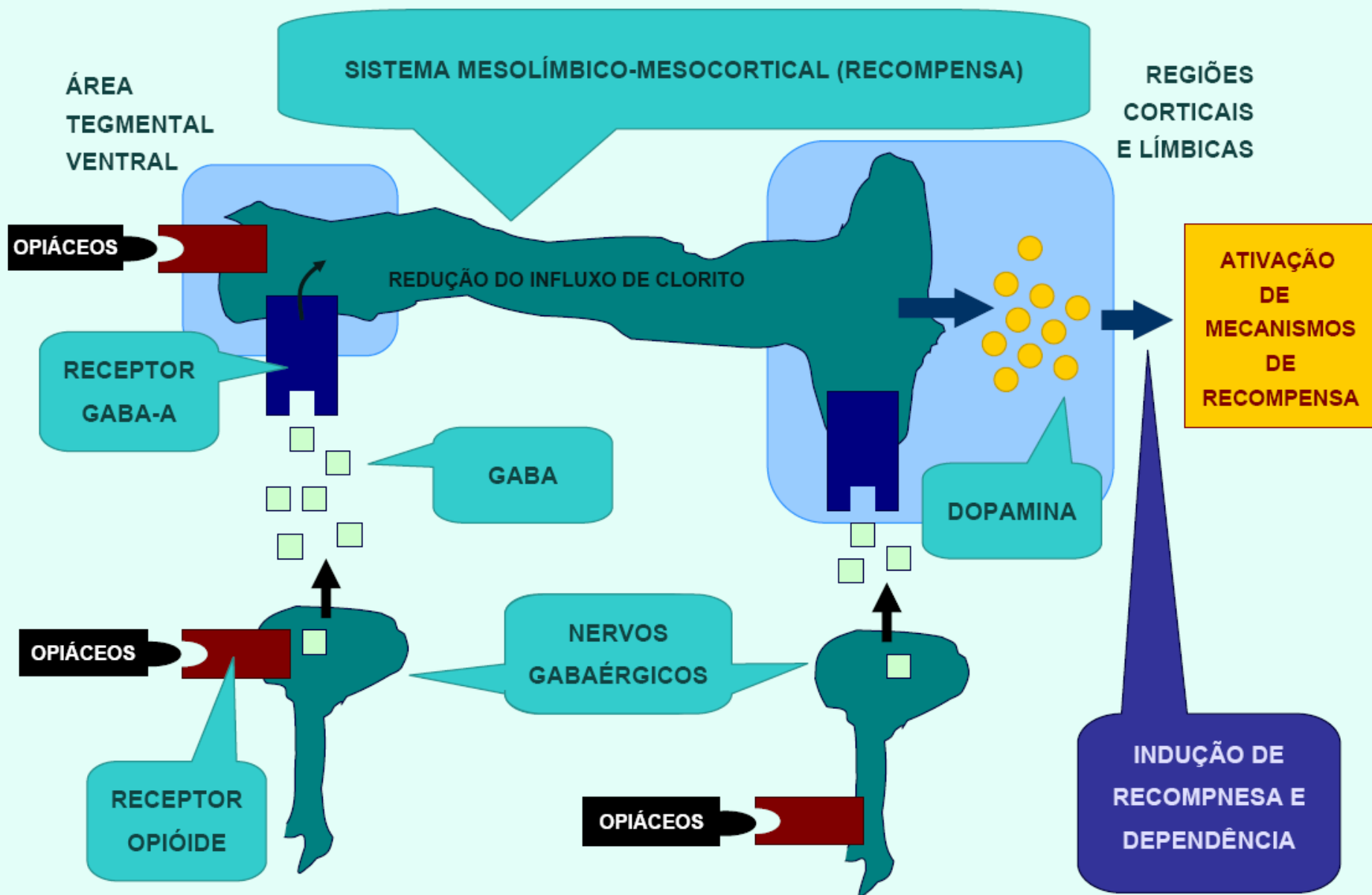
A. OPIÁCEOS

OS OPIÁCEOS AUMENTAM A SECREÇÃO DE DOPAMINA POR MECANISMO INDIRETO, BLOQUEANDO OS INTERNEURÔNIOS GABA-INIBITÓRIOS NA REGIÃO DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL E NUCLEUS ACCUMBENS.

DESSE MODO, DEIXA AS ESTRUTURAS DO SISTEMA DE RECOMPENSA LIVRES PARA DISPARAR E LIBERAR MAIS DOPAMINA NA FENDA SINÁPTICA.

O **RECEPTORES MU** SÃO OS RESPONSÁVEIS POR ESSE FENÔMENO.

1. ROEDORES SE AUTO-ADMINISTRAM AGONISTAS DE RECEPTORES MU MESMO NA VIGÊNCIA DE LESÕES DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO OU APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE ANTAGONISTAS.
2. ROEDORES DESPROVIDOS DE RECEPTORES MU NÃO APRESENTAM COMPORTAMENTO DE BUSCA OU DE AUTO-ADMINISTRAÇÃO CONTINUADA APÓS RECEBEREM UMA DOSE DE OPIÁCEOS.
3. ROEDORES TEM REAÇÕES AVERSIVAS QUANDO OS RECEPTORES KAPPA SÃO ESTIMULADOS.



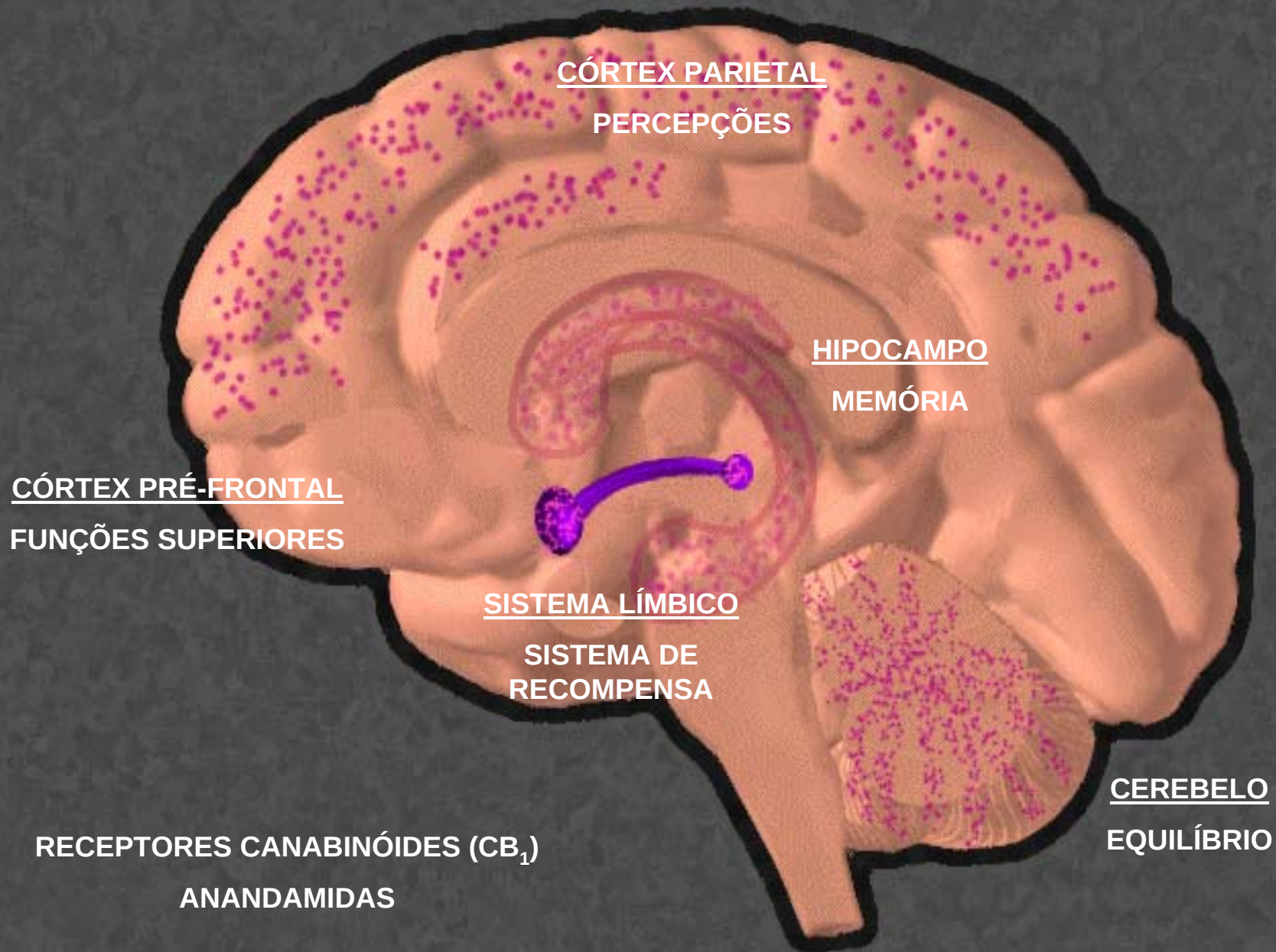


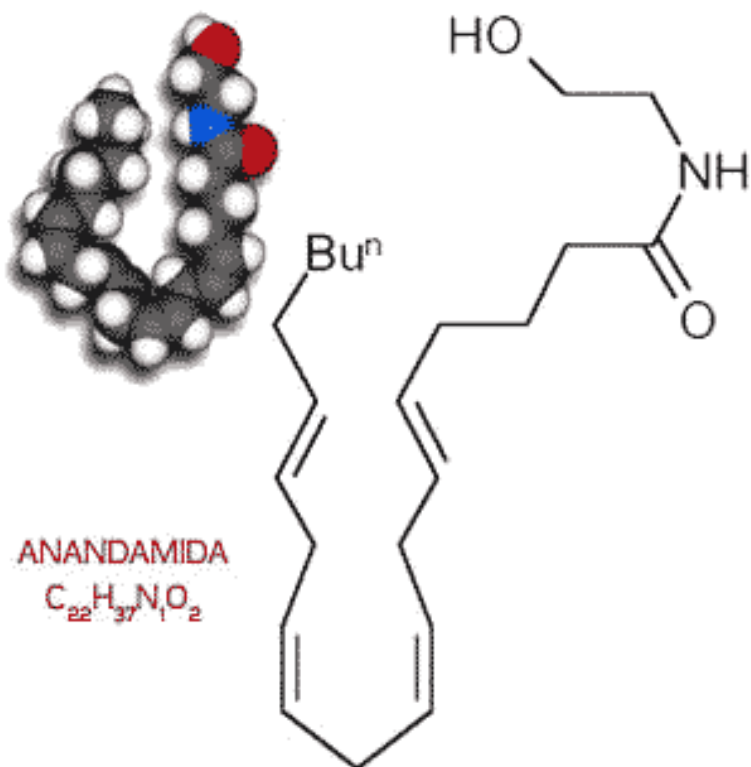
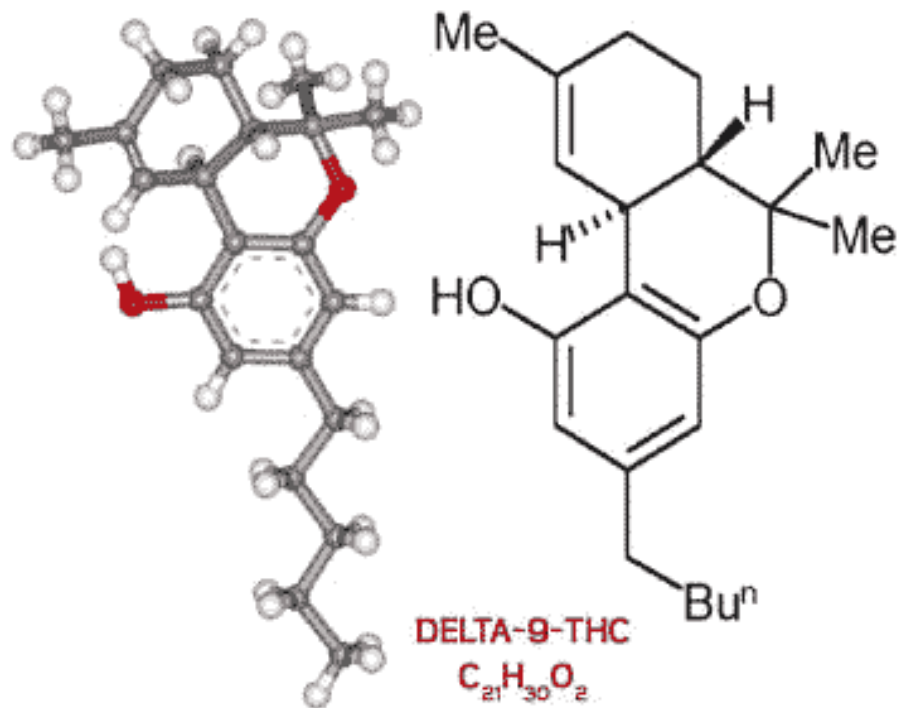
NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

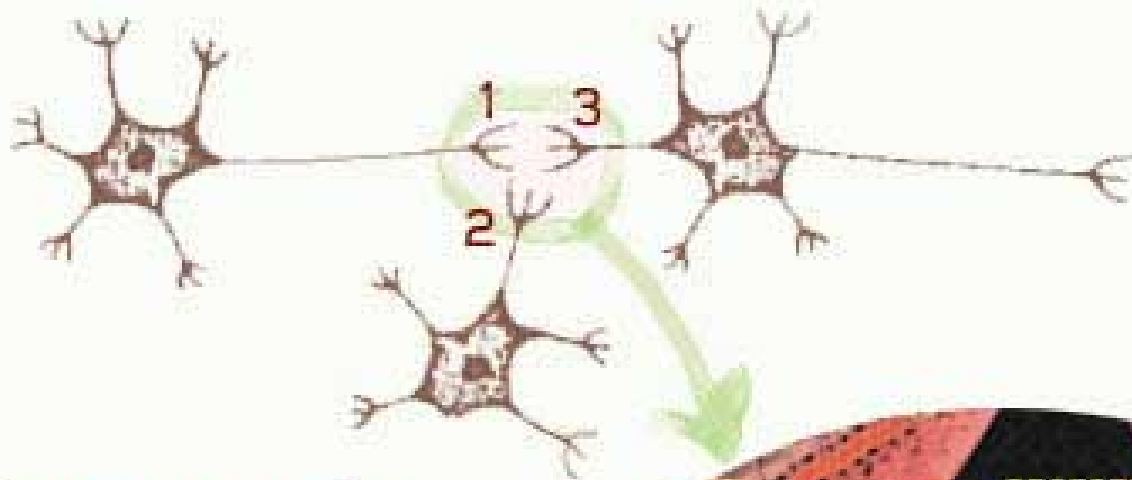
DOPAMINA
&
SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

CANABINÓIDES

SISTEMA DE NEUROTRANSMISSÃO CANABINÓIDE



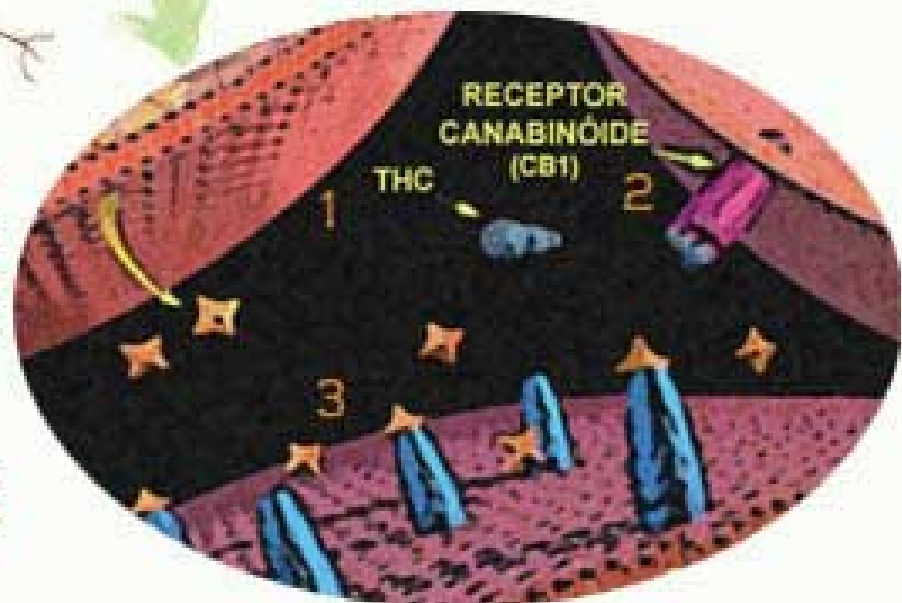


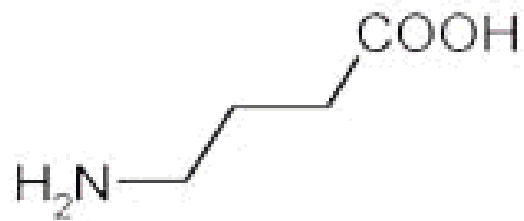
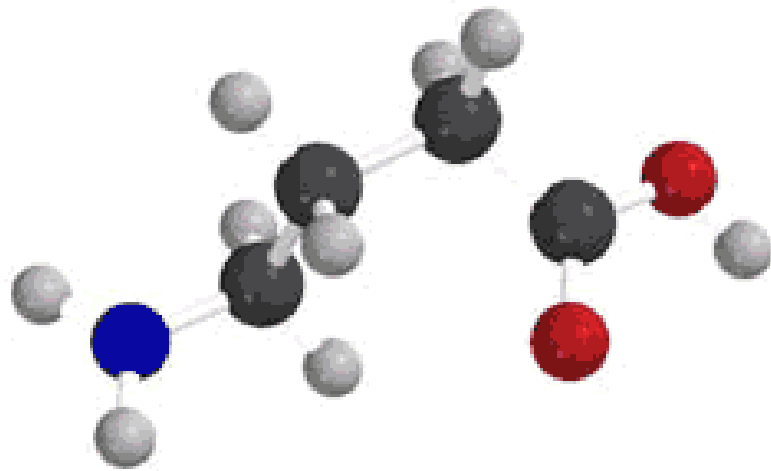


A AÇÃO DO SISTEMA CANNABINÓIDE:

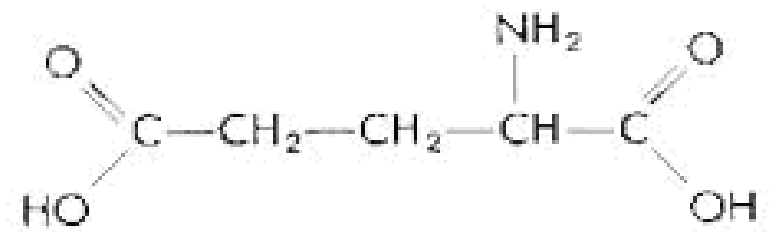
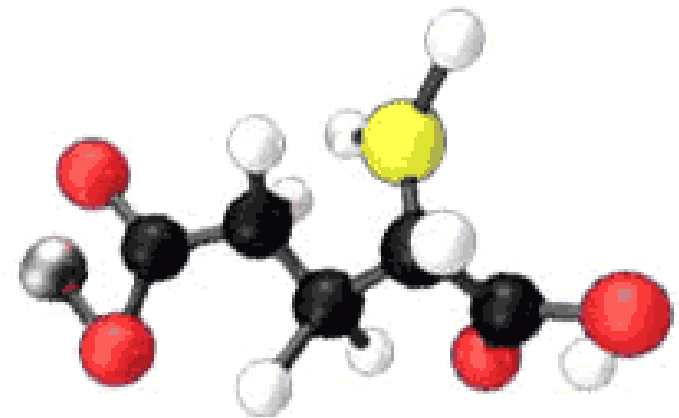
LOCALIZADO NAS JUNÇÕES ENTRE AS TERMINAÇÕES NERVOSAS (SINAPSES) DE OUTROS SISTEMAS, MODULA A LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES PRODUZIDOS POR ESTES.

AS TERMINAÇÕES QUE ANTECEDEM A SINAPSE [1 E 2] SÃO DENOMINADAS MEMBRANAS PRÉ-SINÁPTICAS.

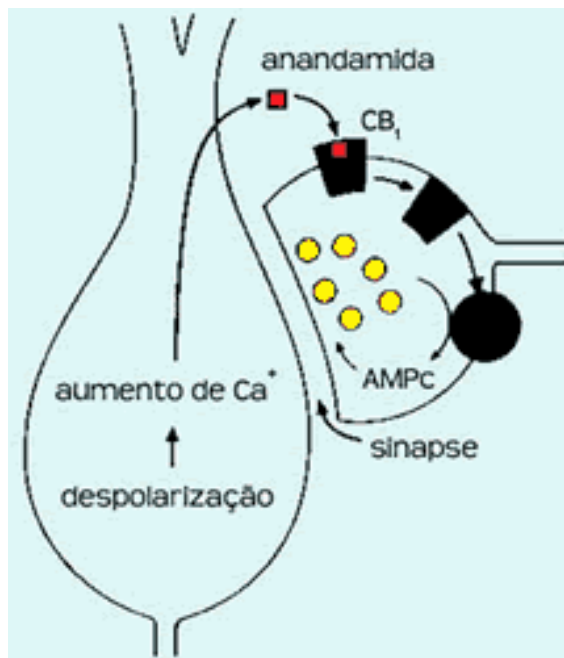




GABA



GLUTAMATO



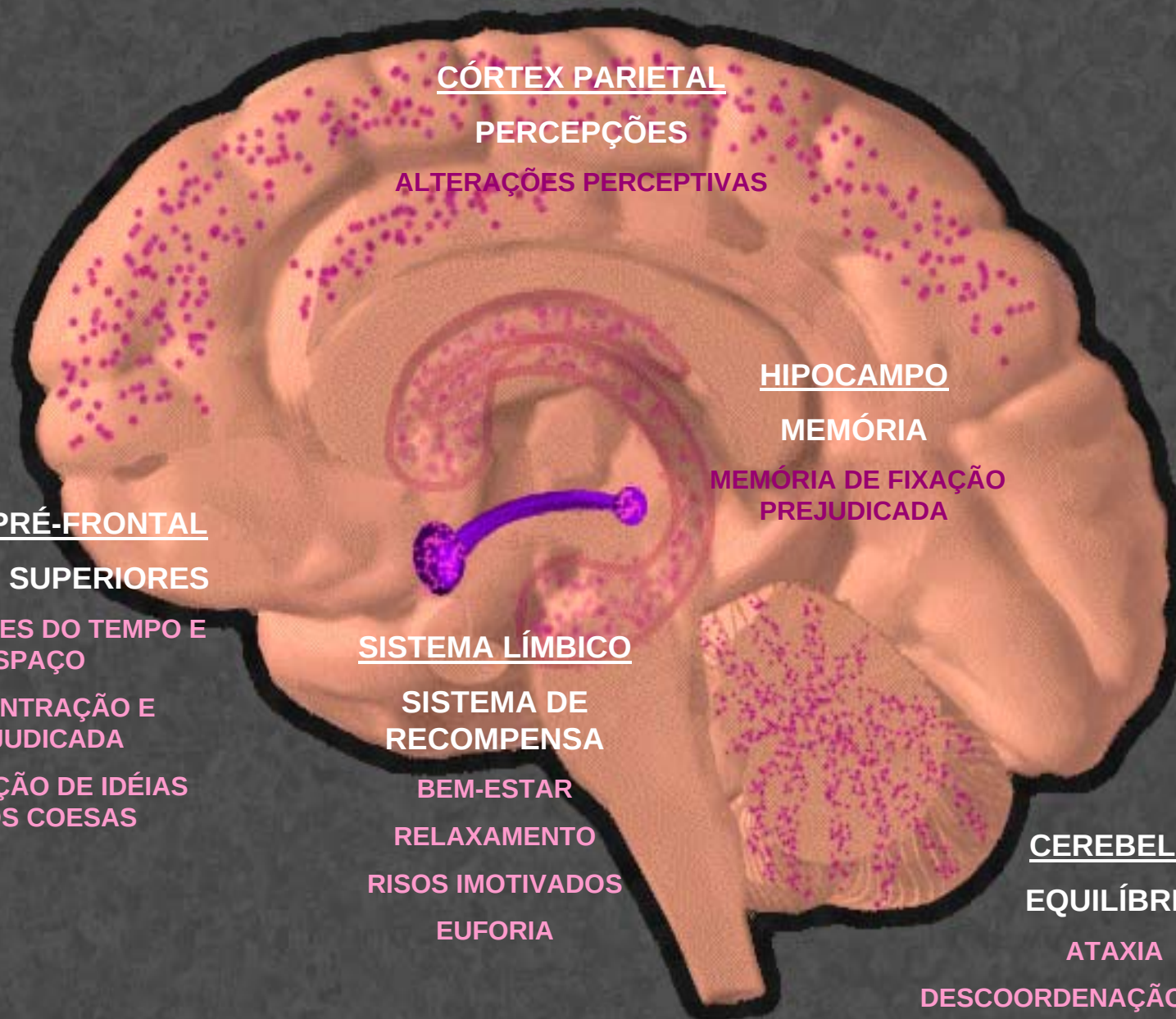
Depolarization-induced suppression of inhibition (DSI)

A supressão do sistema inibitório do cérebro - GABA - induzida pela despolarização (DSI) é um processo de sinalização retrógrada rápida dos neurônios pós-sinápticos para as células inibitórias (GABA) que os inervam.

A despolarização leva a um aumento do fluxo de íons cálcio (Ca^{2+}), que por sua vez provocam a liberação de anandamida para fora da sinapse. Essa por sua vez alcança receptores canabinóides tipo 1 (CB_1) na membrana pré-sináptica, inibindo a síntese de AMPc (energia) e a liberação de GABA na sinapse.



SISTEMA DE NEUROTRANSMISSÃO CANABINÓIDE



CÓRTEX PARIETAL

PERCEPÇÕES

ALTERAÇÕES PERCEPTIVAS

HIPOCAMPO

MEMÓRIA

MEMÓRIA DE FIXAÇÃO
PREJUDICADA

CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

FUNÇÕES SUPERIORES

ALTERAÇÕES DO TEMPO E
ESPAÇO

CONCENTRAÇÃO E
PREJUDICADA

ASSOCIAÇÃO DE IDÉIAS
MENOS COESAS

SISTEMA LÍMBICO

SISTEMA DE
RECOMPENSA

BEM-ESTAR

RELAXAMENTO

RISOS IMOTIVADOS

EUFORIA

CEREBELO

EQUILÍBRIO

ATAXIA

DESCOORDENAÇÃO MOTORA

DOPAMINA E SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

B. CANABINÓIDES

OS CANABINÓIDES AUMENTAM A SECREÇÃO DE DOPAMINA POR MECANISMO INDIRETO, POR SUA ATUAÇÃO TANTO NOS INTERNEURÔNIOS GABAÉRGICOS E GLUTAMATÉRGICOS NA REGIÃO DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL E NUCLEUS ACCUMBENS.

1. ROEDORES NÃO SE AUTO-ADMINISTRAM THC EM LABORATÓRIO E NÃO APRESENTAM SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA APÓS A INTERRUPÇÃO.
2. AMBOS OS FENÔMENOS, PORÉM, PODEM SER OBSERVADOS COM SUBSTÂNCIAS CANABINÓIDES SINTÉTICAS MAIS POTENTES.

OS MESMOS TAMBÉM PARECEM SER CAPAZES DE ESTIMULAR O SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO.

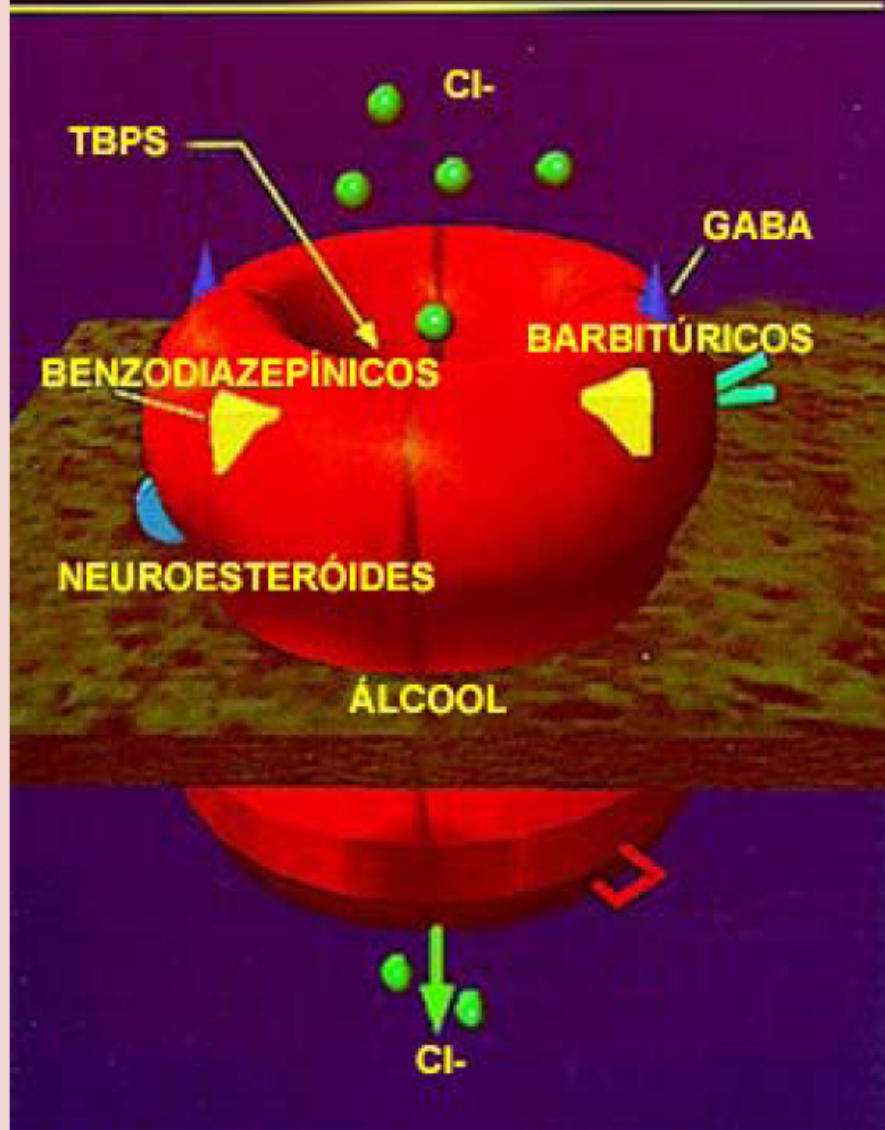


NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

DOPAMINA
&
SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

ÁLCOOL

SÍTIOS DE LIGAÇÃO DO RECEPTOR GABA-A



ÁLCOOL

NEUROBIOLOGIA

AGONISTA DOS RECEPTORES GABA-A

AÇÃO AGUDA

REDUÇÃO DA ANSIEDADE

SEDAÇÃO

ALTERAÇÕES MOTORAS

PREJUÍZO DA MEMÓRIA & CONCENTRAÇÃO

REFORÇO PARA O CONSUMO

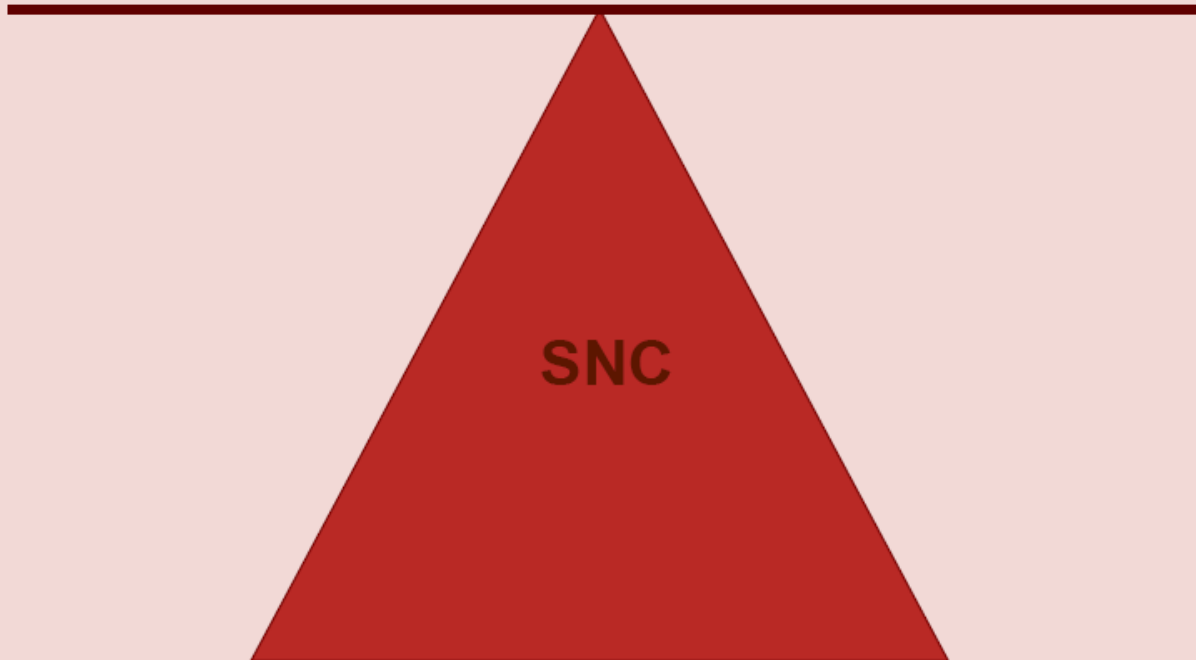
CRONICAMENTE

TOLERÂNCIA

NEUROBIOLOGIA DO ÁLCOOL

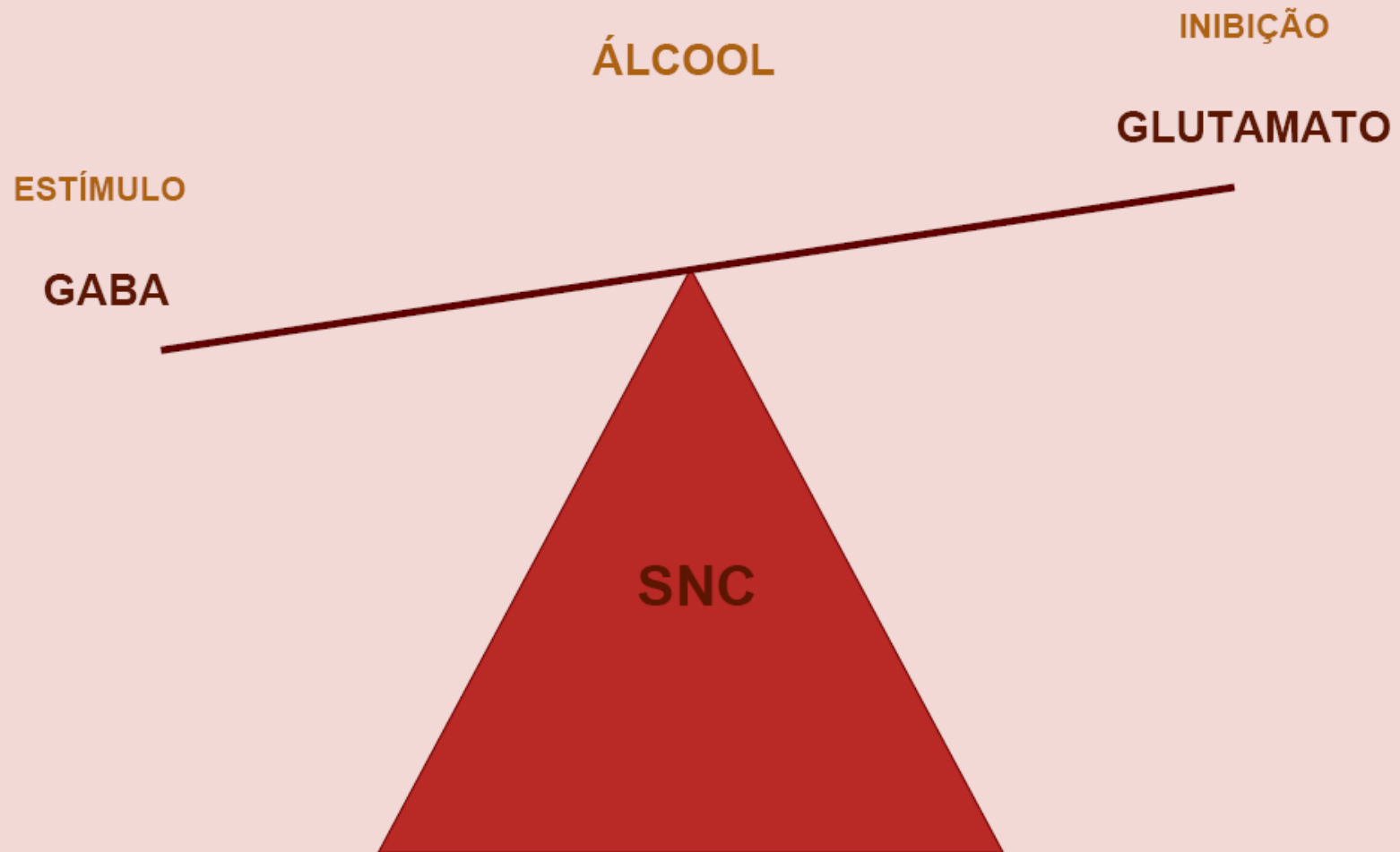
GABA

GLUTAMATO



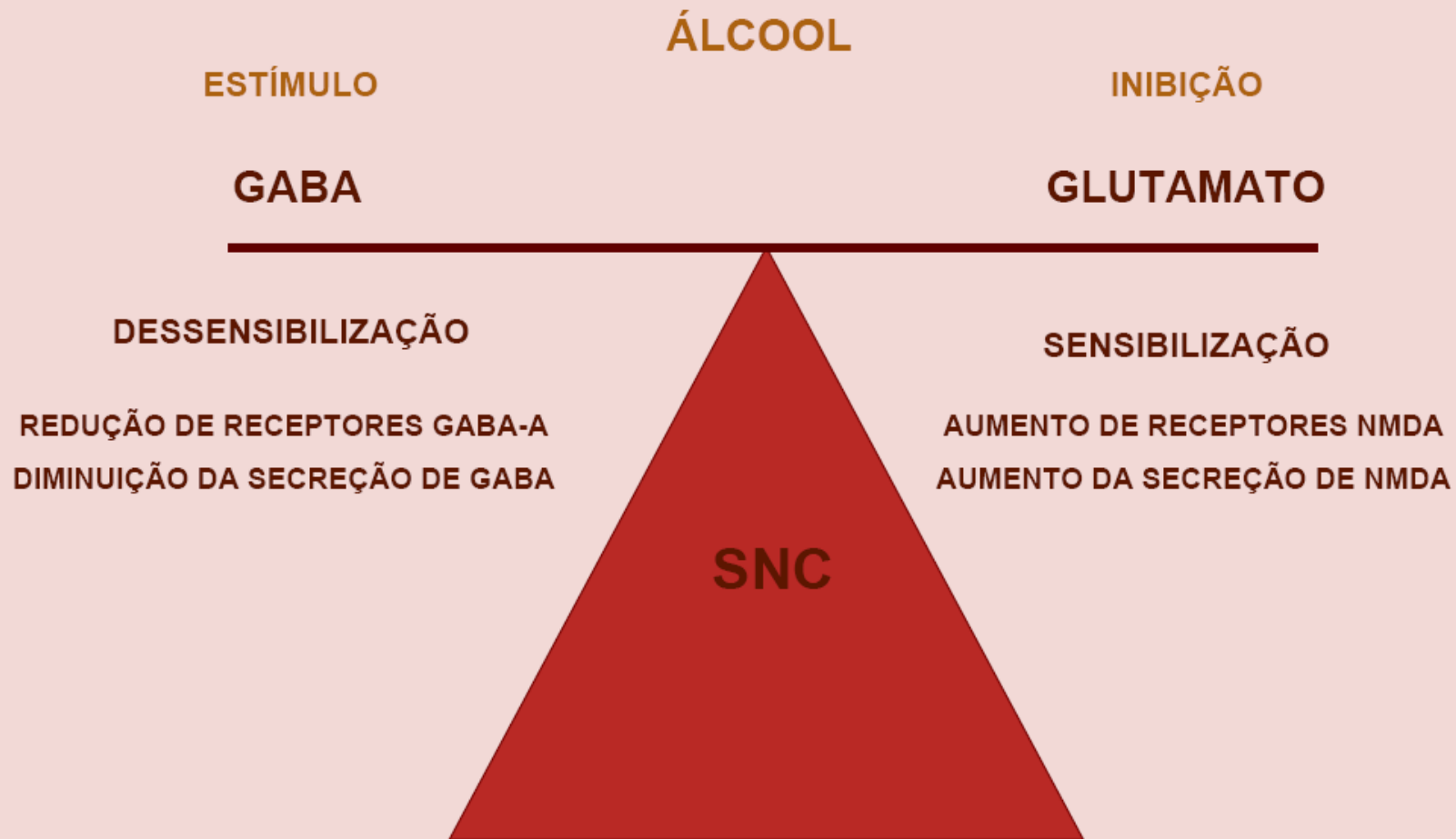
O EQUILÍBRIO FUNCIONAL DO SNC É REGULADO A PARTIR DA AÇÃO INIBITÓRIA DO SISTEMA GABA E EXCITATÓRIA DO SISTEMA GLUTAMATO.

NEUROBIOLOGIA DO ÁLCOOL



O EQUILÍBRIO FUNCIONAL DO SNC É QUEBRADO PELA PRESENÇA DO ÁLCOOL, QUE ESTIMULA GABA E INIBE O SISTEMA GLUTAMATO.

NEUROBIOLOGIA DO ÁLCOOL



A FIM DE RESTAURAR O EQUILÍBRIO FRENTE AO USO CRÔNICO, O ORGANISMO LANÇA MÃO DE MECANISMO DE NEUROADAPTAÇÃO DE PREJUÍZO (DESENSIBILIZAÇÃO GABAÉRGICA) E OPOSIÇÃO (SENSIBILIZAÇÃO GLUTAMATÉRGICA).

REDUÇÃO / ABSTINÊNCIA ABRUPTAS

GABA

DESSENSIBILIZAÇÃO

REDUÇÃO DE RECEPTORES GABA-A
DIMINUIÇÃO DA SECREÇÃO DE GABA

GLUTAMATO

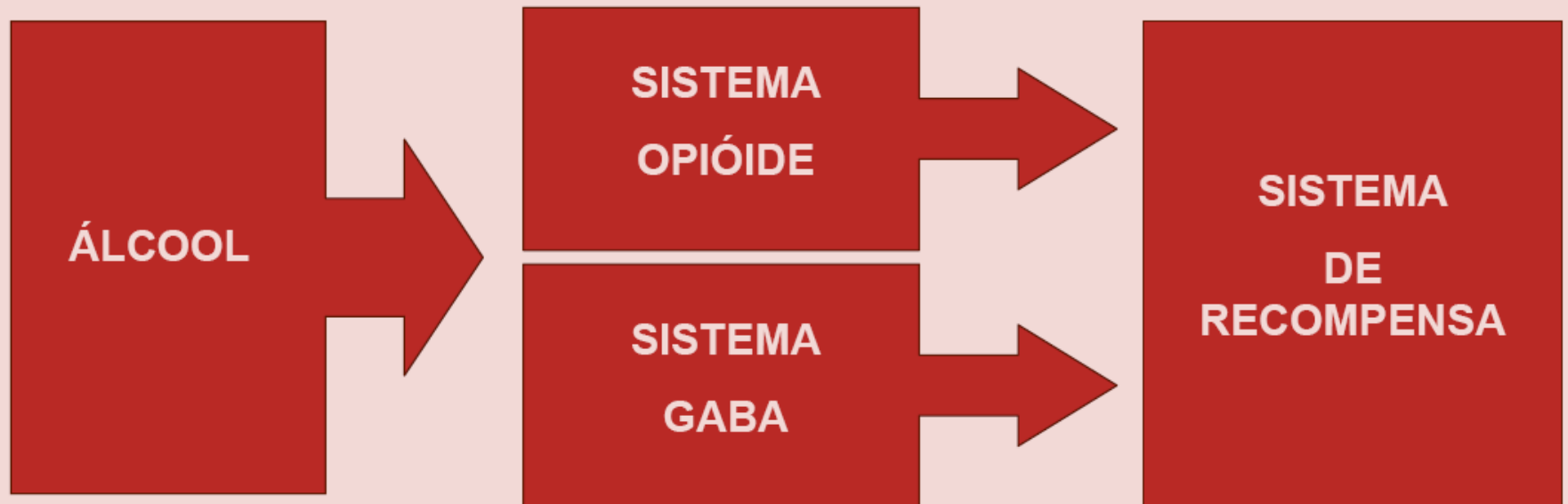
SENSIBILIZAÇÃO

AUMENTO DE RECEPTORES NMDA
AUMENTO DA SECREÇÃO DE NMDA

SNC

A REDUÇÃO OU INTERRUPTÃO ABRUPTA LEVA AO DESEQUILÍBRIO A PARTIR DAS NEUROADAPTAÇÕES E AO SURGIMENTO DOS SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA.

NEUROBIOLOGIA DO ÁLCOOL



O ÁLCOOL ESTIMULA O SISTEMA DE RECOMPENSA POR DOIS MECANISMOS INDIRETOS, POR MEIO DO ESTÍMULO DOS SISTEMAS GABA E OPIÓIDE ENDÓGENO.

DOPAMINA E SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

C. ÁLCOOL

O ÁLCOOL AUMENTA A SECREÇÃO DE DOPAMINA NO NUCLEUS ACCUMBENS POR MECANISMO INDIRETO, ATIVANDO OS INTERNEURÔNIOS GABAÉRGICOS E INIBINDO OS GLUTAMATÉRGICOS NA REGIÃO DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL.

OS SISTEMAS OPIÓIDE E SEROTONINÉRGICO TAMBÉM SÃO ATIVADOS PELO ÁLCOOL E TAMBÉM SÃO CAPAZES DE ESTIMULAR A SECREÇÃO DE DOPAMINA NO SISTEMA DE RECOMPENSA.



NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

DOPAMINA
&
SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

COCAÍNA

DOPAMINA E SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

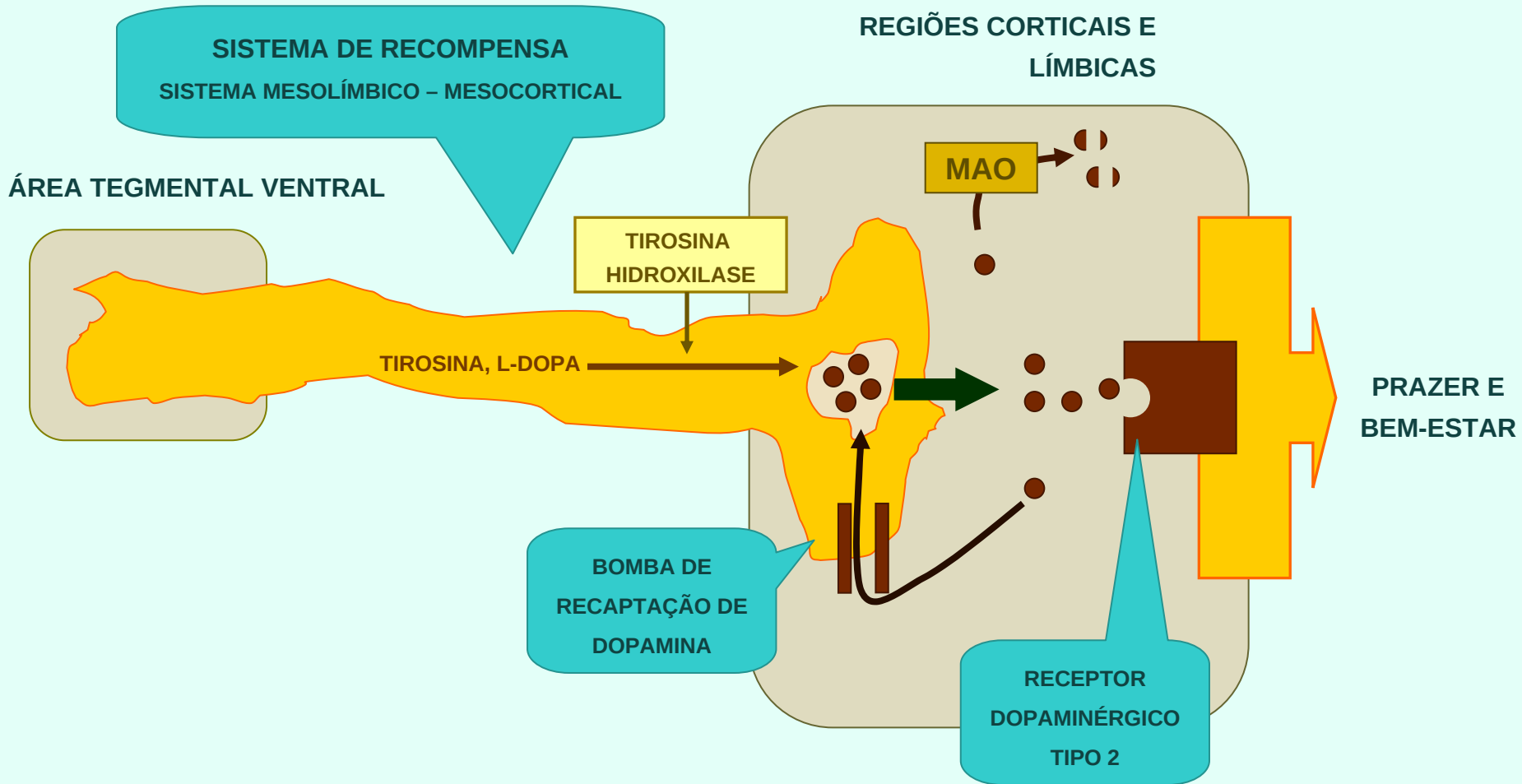
D. COCAÍNA & ANFETAMINAS

A COCAÍNA AUMENTA A SECREÇÃO DE DOPAMINA NO NUCLEUS ACCUMBENS POR MECANISMO INDIRETO, BLOQUEANDO A RECAPTAÇÃO DO NEUTRANSMISSOR.

AS ANFETAMINAS, ALÉM DE BLOQUEAREM MODERADAMENTE A RECAPTAÇÃO, TAMBÉM ESTIMULA A LIBERAÇÃO DE DOPAMINA NA FENDA SINÁPTICA E BLOQUEIA A METABOLIZAÇÃO DA MESMA PELA ENZIMA MAO.

MECANISMO DE AÇÃO DA COCAÍNA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

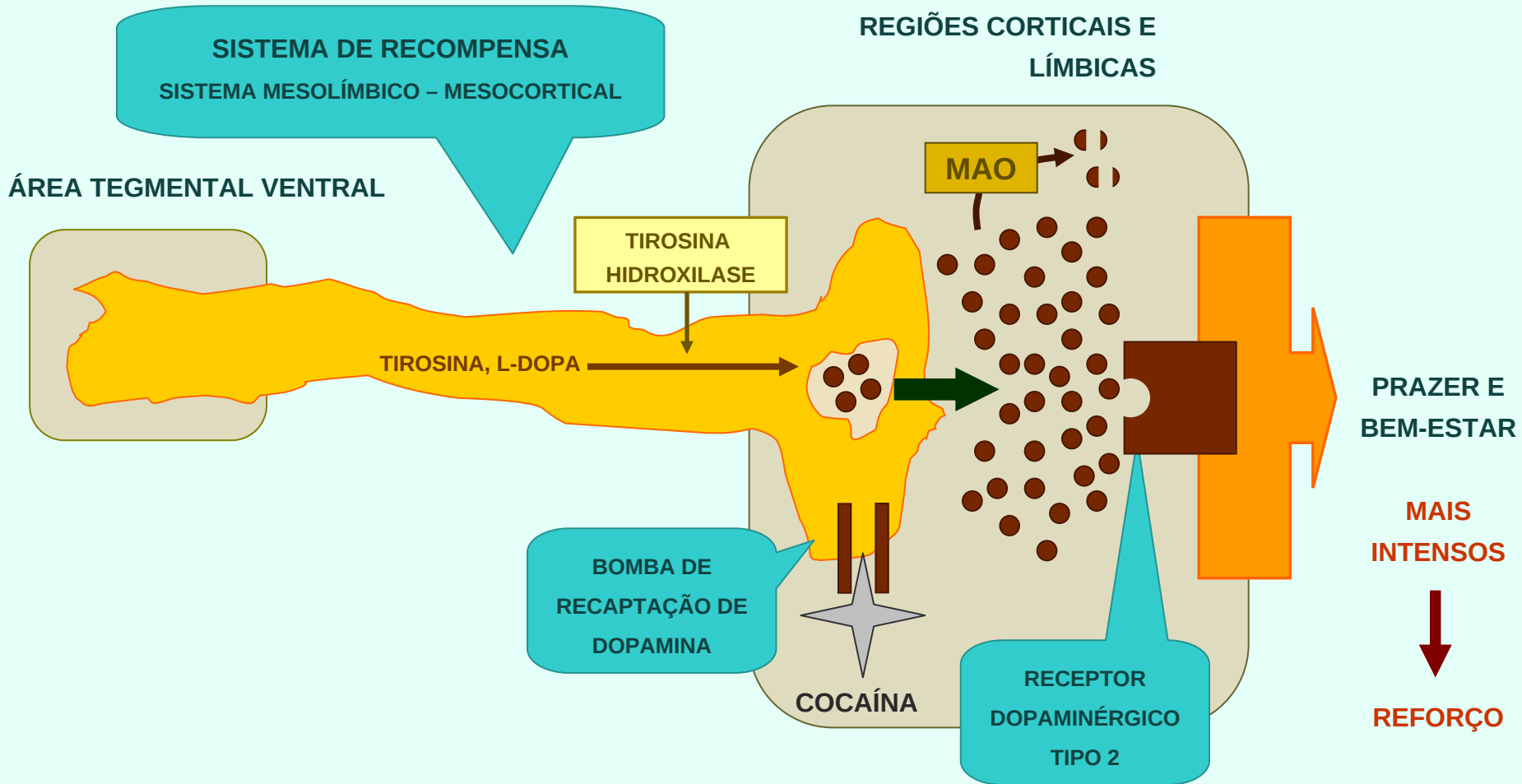
O SISTEMA DE RECOMPENSA



SISTEMA DA NATUREZA DOPAMINÉRGICA ATIVADO POR ESTÍMULOS RELACIONADOS À MANUTENÇÃO DA VIDA / ESPÉCIE.

MECANISMO DE AÇÃO DA COCAÍNA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

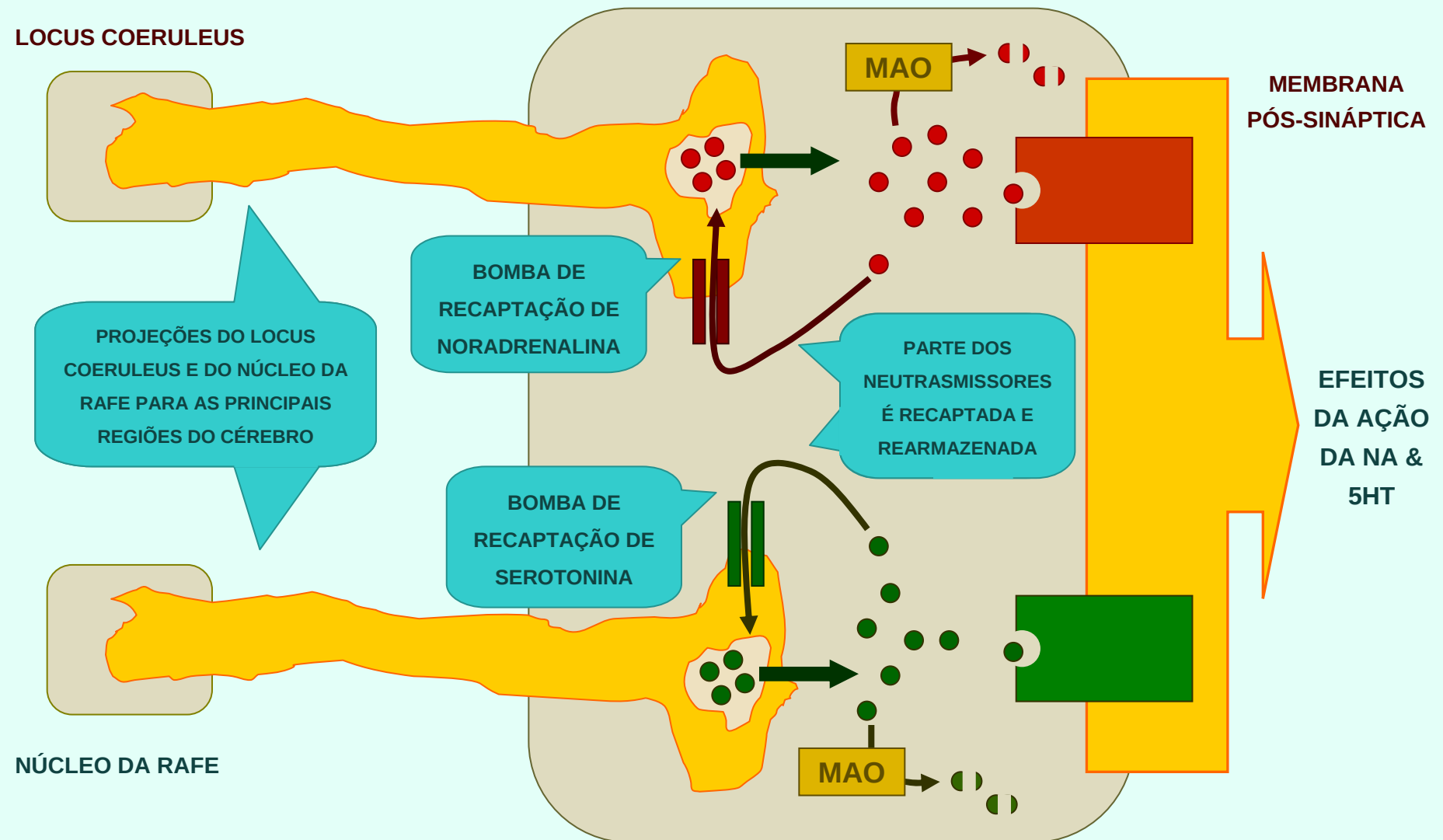
O SISTEMA DE RECOMPENSA



A COCAÍNA BLOQUEIA A RECAPTAÇÃO DE DOPAMINA, AUMENTANDO AINDA MAIS A SENSÇÃO DE PRAZER E BEM-ESTAR.

MECANISMO DE AÇÃO DA COCAÍNA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

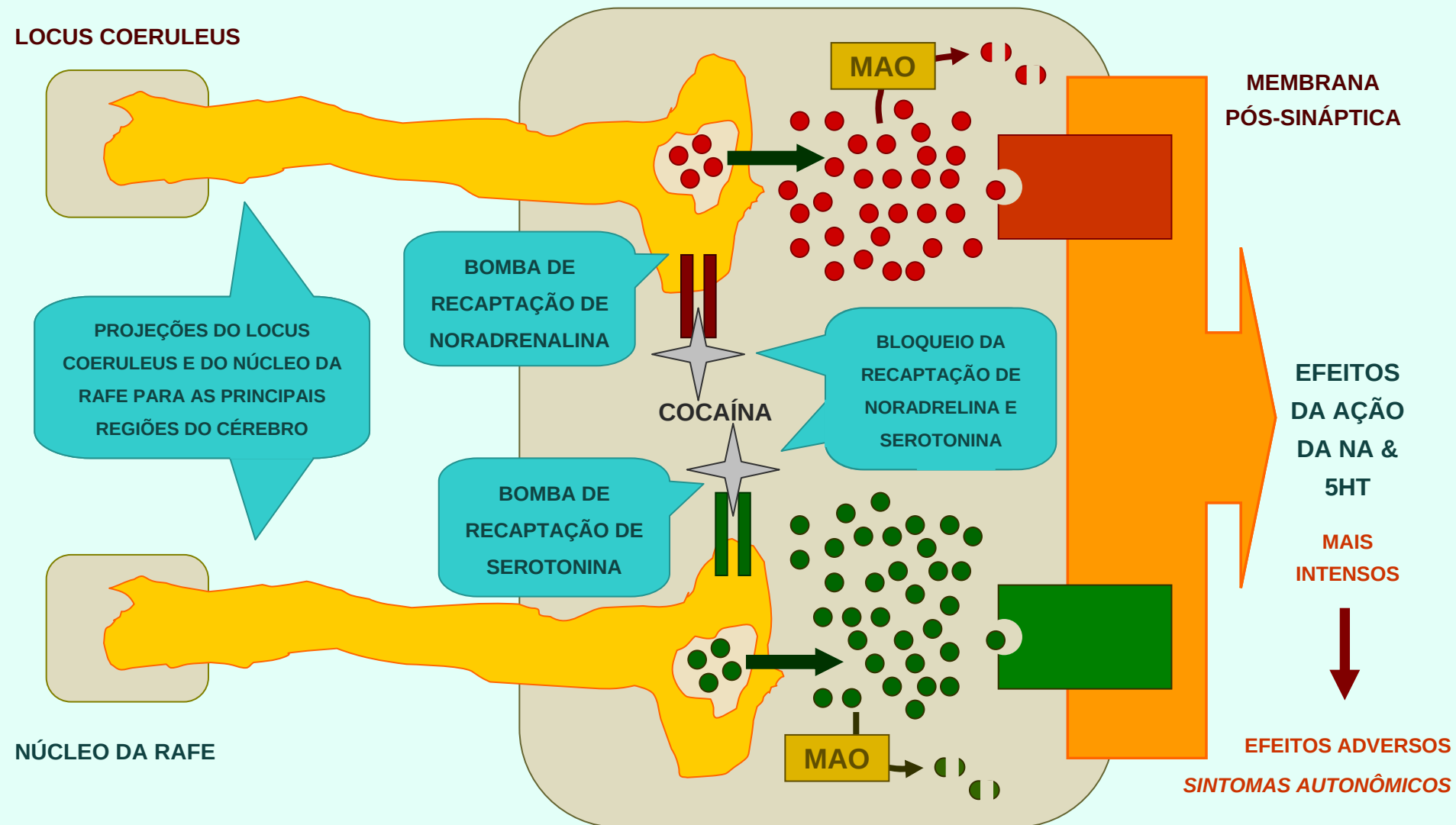
O SISTEMA NOREDRENÉRGICO E SEROTONINÉRGICO



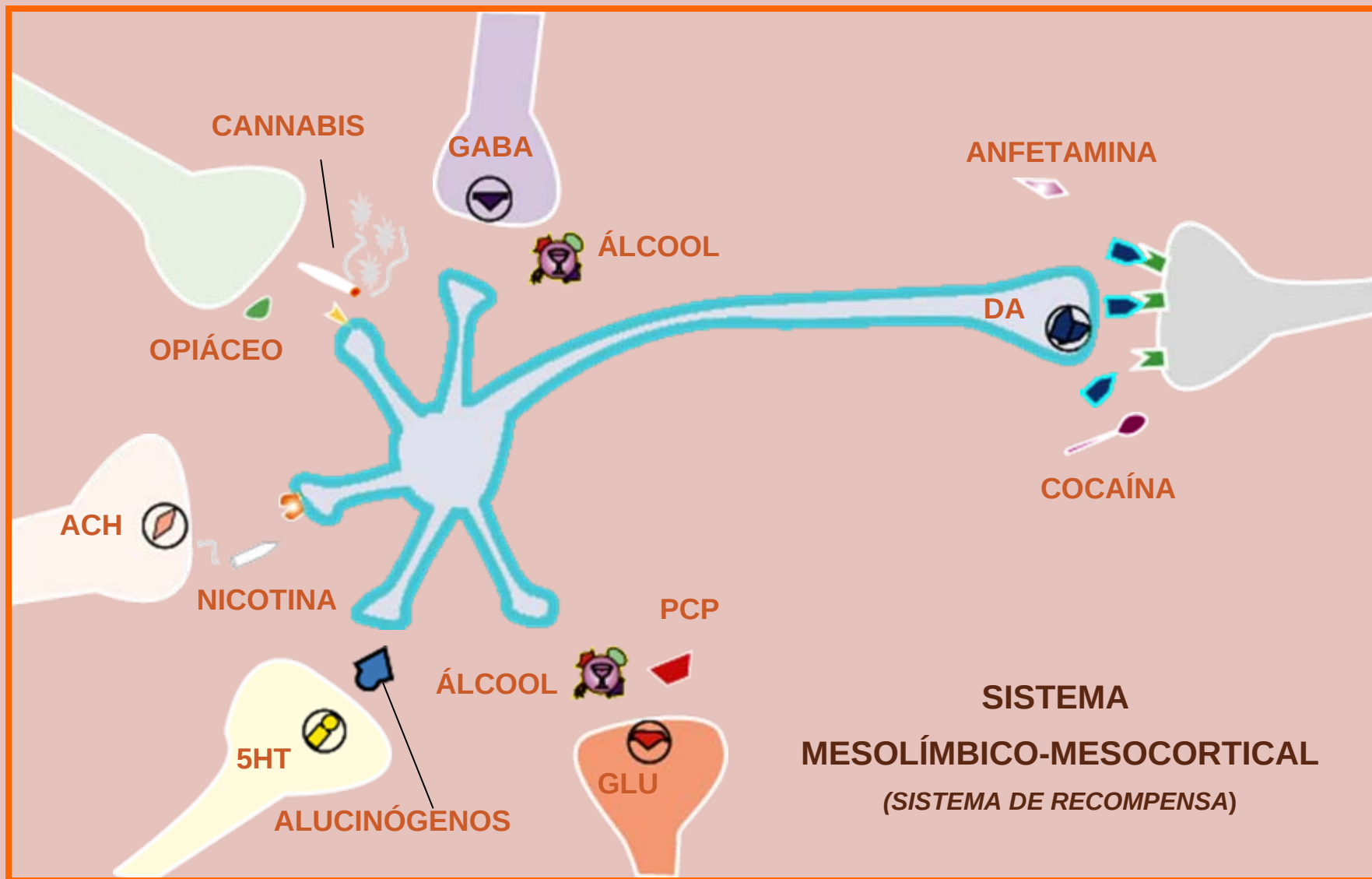
SISTEMAS ENVOLVIDOS NO HUMOR E CONTROLE DOS IMPULSOS (5HT) E NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (NA)

MECANISMO DE AÇÃO DA COCAÍNA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O SISTEMA NOREDRENÉRGICO E SEROTONINÉRGICO



A COCAÍNA BLOQUEIA A REAÇÃO DE AMBOS, GERANDO UMA SÍNDROME AUTONÔMICA, COM EUFORIA E IMPULSIVIDADE.



O SISTEMA MESOLÍMBICO-MESOCORTICAL (RECOMPENSA) ESTÁ SEMPRE RELACIONADO À DEPENDÊNCIA.



NEUROBIOLOGIA DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA

DOPAMINA
&
SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

NICOTINA

DOPAMINA E SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

E. NICOTINA

A NICOTINA AUMENTA A SECREÇÃO DE DOPAMINA A PARTIR DA ESTIMULAÇÃO DE RECEPTORES COLINÉRGICOS TIPO NICOTÍNICOS, PRESENTES NAS MEMBRANAS DOS NEURÔNIOS DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL.

OS MESMOS RECEPTORES TAMBÉM PARECEM SER CAPAZES DE ESTIMULAR O SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO.