



Toxicologia

Toxicologia Social

Prof. M.Sc. Yuri Albuquerque



O que é a Toxicologia Social

É a dependência física e psicológica de drogas, considerada um transtorno crônico, sujeito a recaídas, caracterizado pela compulsão de buscar e receber drogas, pela incapacidade de controlar a ingestão de drogas e pelo surgimento de um estado emocional negativo de irritabilidade, ansiedade e disforia (inquietação), quando seu acesso é impedido.

Drogadição

Dentro da toxicologia social, a origem da palavra **drogadição** está na tradução da palavra em inglês **drug addiction**, que também pode ser traduzida como **adição às drogas**.



Drogadição

A palavra adição significa “**submissão a um dono**”, que, nesse caso, é a **droga**. A adição é uma espécie de relação de escravidão, de exclusividade entre o indivíduo e outro objeto qualquer. Por exemplo, se alguém consome demasiadamente comida, pode ser classificado como adicto a ela. A drogadição é um tipo de adição que está associada com uma relação de submissão, de escravidão do indivíduo exclusivamente com a droga.





Drogadição

O **sistema de recompensa** também é conhecido como sistema **meso-límbico–mesocortical**. O sistema de recompensa tem como função principal manter a sobrevivência do indivíduo. Dessa forma, algumas recompensas naturais, como alimento, água, sexo e maternidade, são associadas à sensação de felicidade no encéfalo. Esse estado de felicidade, por sua vez, funciona como um reforçador, induzindo o indivíduo a repetir o comportamento de busca desses mesmos fatores. A maioria das drogas e fármacos pode ativar esse mesmo sistema.



Neuroadaptação

As **neuroadaptações** são modificações no sistema nervoso que acontecem por consequência do uso prolongado de qualquer substância. Tais modificações acabam repercutindo no surgimento dos comportamentos de busca, assim como nos sintomas de abstinência. A neuroadaptação é um mecanismo fisiológico que busca o equilíbrio ou homeostase, e tem como objetivo retomar o funcionamento original do sistema nervoso, tornando-o mais resistente à presença constante da droga ou fármaco.



Como consequência das neuroadaptações estão o desenvolvimento da tolerância e da síndrome de abstinência associada à substância que é utilizada frequentemente. O processo de modificação neuroadaptativa pode ser de prejuízo ou de oposição, acompanhe.



Neuroadaptação

Neuroadaptação de prejuízo – envolve mecanismos que dificultam a ação da droga/fármaco nas células, repercutindo em uma redução dos seus efeitos. Esse processo acontece a partir da redução do número ou da sensibilidade dos receptores (downregulation), ou então devido ao aumento da metabolização e eliminação da substância. Com essas alterações, a quantidade habitual de droga/fármaco consumida não causará mais os efeitos positivos esperados pelo usuário, que necessitará de doses maiores que ultrapassem as barreiras neurobiológicas impostas pelo organismo. O aumento da dose induzirá uma nova neuroadaptação, resultando em outro aumento de dose, e assim sucessivamente.



Neuroadaptação

Neuroadaptação de oposição – embora também possa causar tolerância, a neuroadaptação de oposição está associada à síndrome de abstinência nos dependentes de drogas/fármacos de abuso. Ela é baseada em um mecanismo que tenta derrotar os efeitos da droga/fármaco por meio de forças de oposição celulares. Essa modificação leva a um desequilíbrio no sistema nervoso central (SNC) com a retirada da droga/fármaco, que causa um tipo de desconforto oposto ao efeito da droga utilizada. Esses sintomas permanecem até que o organismo consiga recuperar o equilíbrio original, sem a presença da droga.



Exemplos

Os efeitos originais dos sedativos incluem a redução da ansiedade e agressividade, sedação e indução do sono, redução do tônus muscular e da coordenação; no entanto, usuários com síndrome de abstinência para esses fármacos apresentam inquietação, insônia, aceleração do pensamento e confusão mental.

Os efeitos originais dos estimulantes são dilatação da pupila, aceleração dos batimentos cardíacos, aumento da pressão arterial e perda do sono; usuários com síndrome de abstinência para esses fármacos apresentam quadros depressivos, lentidão psicomotora e aumento do sono.



Os principais fármacos ou drogas que estão associados à dependência são classificados da seguinte maneira:

- **Opiáceos:** heroína, morfina e codeína.
- **Estimulantes:** cocaína, anfetamina, cafeína.
- **Depressores do SNC:** barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol e inalantes.
- **Tabaco:** nicotina.
- **Cannabis:** delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC).
- **Psicodélicos (alucinógenos):** dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina, mescalina.

Essa classificação considera apenas a capacidade de a droga/fármaco induzir dependência, então as substâncias no mesmo grupo apresentam características comuns de mecanismos e efeitos. Geralmente, é usada a expressão drogas de abuso para designar essas substâncias, mas essa é uma expressão equivocada, pois nessa classificação também estão incluídas drogas e fármacos lícitos (etanol, cafeína e nicotina).



Dependência de drogas

O uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas é um grande problema mundial, sendo classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma patologia crônica e recorrente, com consequências pessoais e sociais devastadoras. O uso abusivo de substâncias, sejam lícitas, sejam ilícitas, causa alterações que podem causar prejuízos à saúde assim como causar dependência e destruição física, psicológica e social na vida do usuário e de seus familiares.

A dependência de drogas e/ou de fármacos é considerada uma síndrome comportamental que acontece quando o indivíduo perde a capacidade de controlar, de forma voluntária, o consumo dessas substâncias. O indivíduo perde a capacidade de consumir apenas ocasionalmente e de forma controlada o fármaco/droga e passa a usar essas substâncias compulsivamente. A dependência acontece por consequência de modificações cerebrais causadas por essas substâncias. No entanto, a dependência varia entre os indivíduos, por isso nem todo usuário de fármacos ou drogas de abuso necessariamente irá se tornar dependente.



Dependência de drogas

A dependência não depende da escolha, da vontade ou da moral, ela é uma doença crônica, incurável, sujeita à recaída e que induz o indivíduo ao uso compulsivo e sem controle da droga de abuso. A compulsão e a falta de controle podem levar o dependente a não ter medo de contrair outras patologias, como HIV. O objetivo de vida do dependente passa a ser obter e consumir o fármaco/droga.



Critérios para o diagnóstico de dependência

O diagnóstico de dependência acontece baseado em alguns critérios estabelecidos pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10), elaborada pela OMS, e pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA).

Esses critérios foram criados para auxiliar os profissionais da saúde a classificar os problemas relacionados ao uso de substâncias. No Brasil, o critério adotado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é a CID-10, que contempla todas as doenças, incluindo os transtornos mentais.



Critérios para o diagnóstico de dependência

Segundo a CID-10, um indivíduo somente pode ser diagnosticado definitivamente como dependente quando apresentar três ou mais dos seguintes critérios, ocorrendo em qualquer momento no período de 12 meses.

- Forte desejo ou compulsão para consumir a substância.
- Dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância, em termos de início, término e níveis de consumo.
- Estado de abstinência fisiológica quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, evidenciado pela síndrome de abstinência de uma substância específica, ou quando se faz o uso da mesma substância com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência.
- Evidência de tolerância, quando o uso de doses crescentes da substância psicoativa é requerido para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas.



Critérios para o diagnóstico de dependência

- Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos em favor do uso da substância psicoativa. Aumento, também, da quantidade de tempo necessário para obter ou ingerir a substância, assim como para se recuperar de seus efeitos.
- Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências nocivas, como danos ao fígado por consumo excessivo de bebidas alcoólicas; estados de humor depressivos; períodos de consumo excessivo da substância; comprometimento do funcionamento cognitivo etc. Nesse caso, deve-se fazer esforço para determinar se o usuário estava realmente (ou se poderia esperar que estivesse) consciente da natureza e extensão do dano.



Critérios para o diagnóstico de dependência

O DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) contempla apenas os transtornos mentais e é mais utilizado em centros de pesquisa. Segundo o DSM-5, o indivíduo pode ser classificado como dependente se manifestar pelo menos dois dos seguintes critérios no período de 12 meses.

- Tolerância causada pela necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para atingir a intoxicação ou o efeito desejado, ou pela acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de substância.
- Síndrome de abstinência manifestada pela síndrome de abstinência característica para a substância, ou a mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência.



Critérios para o diagnóstico de dependência

- Desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância.
- A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
- Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização ou na recuperação de seus efeitos.
- Problemas legais recorrentes relacionados ao uso de substâncias.
- Uso recorrente da substância, resultando no fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa.
- Uso continuado da substância, apesar de problemas sociais e interpessoais persistentes ou recorrentes, causados ou exacerbados por seus efeitos.
- Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.



Critérios para o diagnóstico de dependência

- Uso recorrente da substância em situações nas quais representa perigo para a integridade física.
- O uso da substância é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente, que tende a ser causado ou exacerbado por esse uso.



Critérios diagnósticos da CID-10 e do DSM-5

CID-10	DSM-5
A tolerância acontece quando doses crescentes da substância são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas (tolerância).	A tolerância é definida como: <ul style="list-style-type: none">■ Necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para atingir intoxicação ou o efeito desejado.■ Grande redução do efeito com o uso continuado da mesma dose da substância.
Forte desejo ou compulsão para consumir a substância (compulsão).	Fissura, forte desejo ou necessidade de usar a substância.
Dificuldade em controlar o comportamento de consumir a substância, no início e no término, e os níveis de consumo (perda de controle).	A substância é frequentemente consumida em grandes quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido. Existe um esforço persistente ou esforços malsucedidos no sentido de controlar o uso da substância (perda de controle).



Critérios diagnósticos da CID-10 e do DSM-5

CID-10	DSM-5
Estado de abstinência fisiológico quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por síndrome de abstinência para a substância ou uso da mesma substância (ou de uma semelhante) com a intenção de aliviar ou evitar os sintomas de abstinência (síndrome de abstinência).	A síndrome de abstinência é manifestada por: <ul style="list-style-type: none">■ Síndrome de abstinência exclusiva para a substância.■ A mesma substância (ou substância semelhante) é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência (síndrome de abstinência).
Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos em favor do uso da substância psicotrópica, aumento da quantidade de tempo necessário para se recuperar dos efeitos (negligência de atividades e tempo gasto).	Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas devido ao uso da substância (negligência de atividades). Muito tempo gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização da substância ou na recuperação de seus efeitos (tempo gasto).



Toxicologia Social



Critérios diagnósticos da CID-10 e do DSM-5

CID-10	DSM-5
Persistência no uso da substância, a despeito de evidência clara de consequências claramente nocivas. Deve-se fazer esforços para determinar se o usuário estava realmente consciente da natureza e extensão do dano (uso apesar de prejuízo).	O uso da substância continua apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado por ela (por exemplo, consumo continuado de bebidas alcoólicas, embora o indivíduo reconheça que uma úlcera piorou pelo consumo de álcool (uso apesar de prejuízo)).



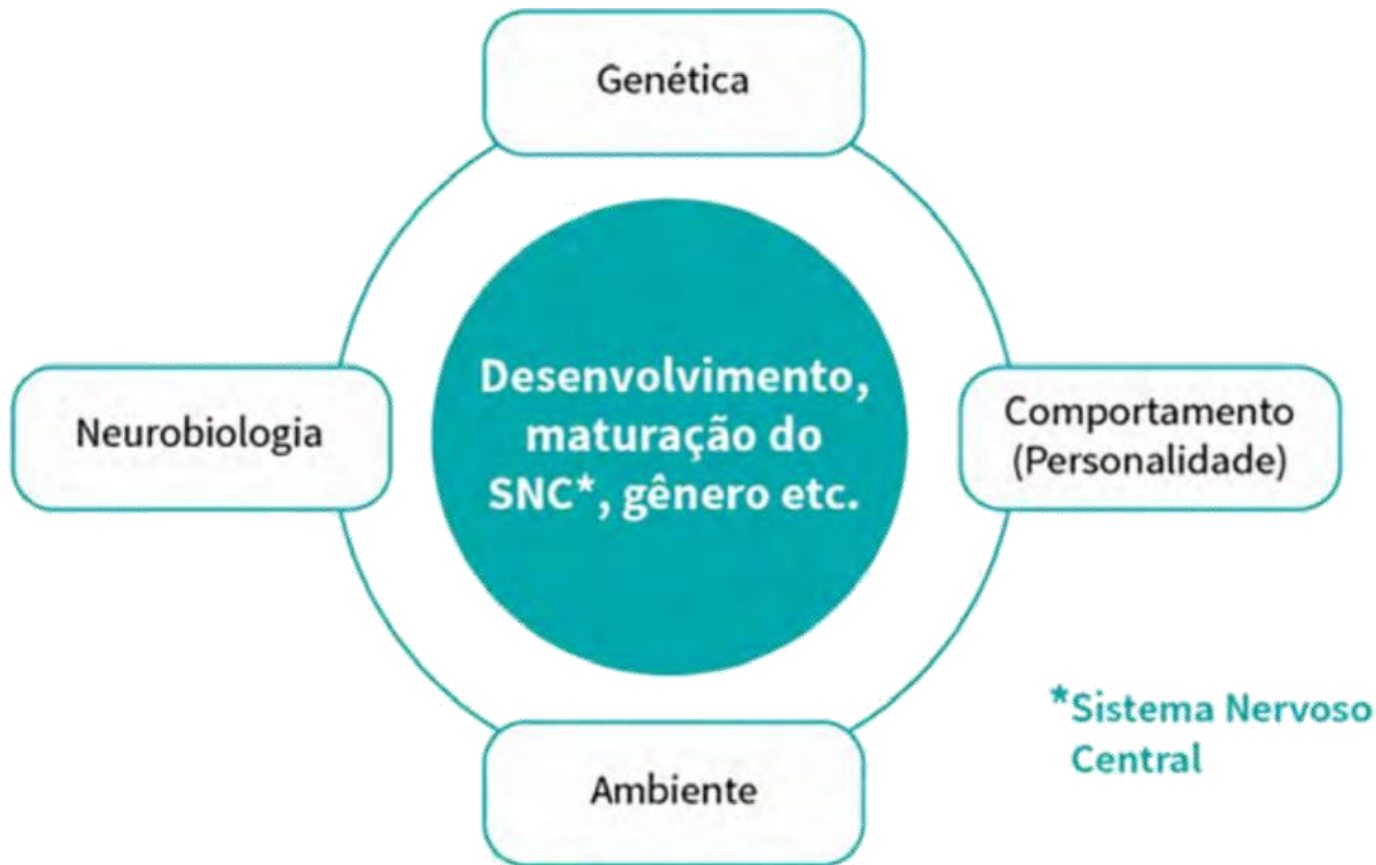
Fatores que influenciam no desenvolvimento da dependência de drogas e fármacos

A dependência de drogas/fármacos acontece por alterações cerebrais provocadas por essas substâncias. Tais alterações podem ser influenciadas por questões multifatoriais, ambientais, sociais, culturais, educacionais, comportamentais e genéticas

Evidências têm mostrado que esse transtorno tem forte influência do fator genético: cerca de 40 a 60% da propensão à dependência está associada a ele. Estudos ressaltam que a chance de um indivíduo que tem familiares dependentes se tornar dependente pode ser quatro vezes maior quando comparado à população geral.



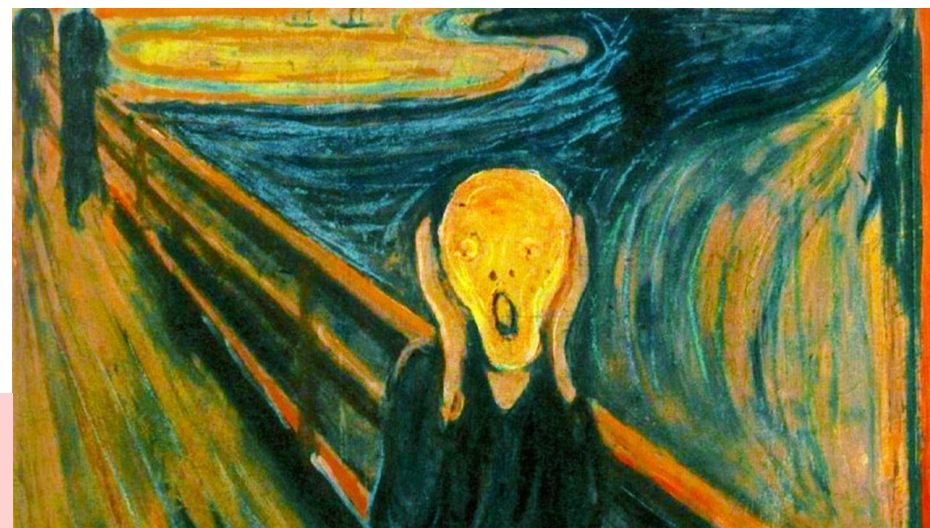
Fatores que influenciam no desenvolvimento da dependência de drogas e fármacos



Filhos de pais alcoólicos têm maior probabilidade de desenvolver alcoolismo, mesmo quando adotados ao nascer por pais não alcoólicos. Estudos envolvendo a adoção mostram que a prevalência de alcoolismo é maior em filhos cujos pais biológicos apresentam o mesmo problema.

Fatores que influenciam no desenvolvimento da dependência de drogas e fármacos

Outro fator que pode definir o grau de propensão à dependência são os traços de **personalidade**. Existe uma grande correlação entre traços de personalidade de “busca de novidade” e “busca de sensação impulsiva” com a dependência. Esses traços são reconhecidos em indivíduos que constantemente buscam novidade, sensações intensas e que estão dispostos a correr riscos físicos, sociais, legais e financeiros associados à impulsividade.

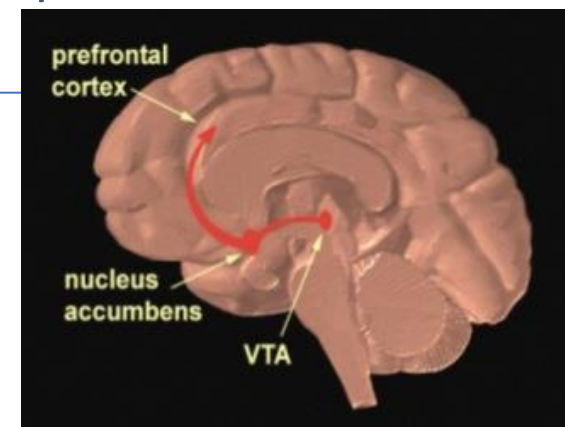


Obra O Grito, de Edvard Munch, 1893
Crédito: Wikimedia Commons.



Fatores que influenciam no desenvolvimento da dependência de drogas e fármacos

A **disponibilidade** do fármaco/droga é o fator ambiental que mais tem influência no desenvolvimento da dependência, então, quanto maior a disponibilidade dessas substâncias, maior o grau de dependência. Nesse sentido, as classes econômicas menos favorecidas e o menor suporte familiar também são considerados fatores que influenciam no uso de drogas/fármacos. Outro fator ambiental associado ao uso de drogas de abuso é o **estresse**. Fisiologicamente, o estresse agudo e crônico induz a uma liberação aumentada de glicocorticoides, que, por sua vez, induzem a maior liberação de dopamina pelo núcleo *accumbens*.





Potencial de reforço de drogas e fármacos

O potencial de reforço de uma droga ou fármaco pode influenciar no desenvolvimento da dependência. A autoadministração de um fármaco/droga de forma repetida, sem que existam mecanismos externos (personalidade, psicopatologia preexistente, situação socioeconômica e pressão de companheiros de grupo) que induzam ao uso, é chamada de **potencial de reforço**.

Cada fármaco/droga apresenta um potencial diferente de produzir prazer. Aqueles que produzem de forma mais rápida e intensa têm maior potencial de reforço e de causar dependência, por estimularem a autoadministração repetida.



Potencial de reforço de drogas e fármacos

Experimentos com a administração de drogas em animais observaram que, entre os fármacos classificados com grande potencial de reforço, estão nicotina, cocaína, heroína e morfina, seguidos de anfetamina, etanol, solventes e barbitúricos. Os benzodiazepínicos, a metaqualona e a glutetimida têm resposta moderada. Os canabinoides (Δ^9 -THC) têm potencial de reforço menor. O LSD e a mescalina são considerados aversivos e não causam autoadministração. Quanto mais rápido o fármaco fornecer efeito reforçador, maior a chance de se desenvolver consumo repetido.



Potencial de reforço de drogas e fármacos

A via de administração também influencia na velocidade do reforço. Fármacos administrados por via intravenosa (IV) atingem rapidamente o encéfalo, enquanto os administrados por via pulmonar (nicotina e $\Delta 9$ -THC), após inalados, atingem rapidamente a circulação e o cérebro.

Fármacos e drogas inalados têm uma intensidade de reforço menor do que os administrados por via IV, pois parte é exalada junto à fumaça. Quando a droga/fármaco é administrada por via intranasal (cocaína) o efeito é menos intenso do que a administração intravenosa ou pulmonar, por apresentar absorção nas mucosas nasais antes de atingir a circulação.

A via oral é a mais lenta, por demorar para atingir a circulação e também porque o fármaco passa por processos de biotransformação pelas enzimas estomacais, intestinais e hepáticas.



Relação entre dependência e síndrome de abstinência

A dependência e a síndrome de abstinência são manifestações diferentes e, portanto, não podem ser confundidas. Na dependência, o indivíduo perde a capacidade de controlar voluntariamente o consumo de drogas e fármacos, passando a usar esses compostos de forma compulsiva, voltada ao alívio ou para evitar sintomas de abstinência. Por outro lado, a síndrome de abstinência é caracterizada por manifestações físicas causadas pela falta da droga ou fármaco. Nesse contexto, é possível que o indivíduo seja dependente sem que tenha síndrome de abstinência, assim como é possível que tenha a síndrome sem ter a dependência.



Relação entre dependência e síndrome de abstinência

Exemplo – É possível ser dependente de cocaína ou etanol e não apresentar sintomas de abstinência entre as ocasiões de uso. Pacientes dependentes que passaram por tratamentos em clínicas de reabilitação e que estão há muito tempo sem usar drogas ou fármacos podem ter episódios de recaída mesmo sem ter nenhum sintoma de abstinência.

De forma inversa, o uso em longo prazo da morfina ou de benzodiazepínicos pode causar sintomas de abstinência quando seu uso é interrompido; no entanto, os pacientes não podem ser classificados como dependentes a esses fármacos, por não apresentarem comportamento compulsivo para consumi-los.

Interessantemente, alguns fármacos que não induzem à dependência podem causar síndrome de abstinência. O propranolol, por exemplo, é um medicamento bastante eficaz, usado para tratar a hipertensão; entretanto, sabe-se que, quando sua administração é interrompida bruscamente, ocorre uma elevação na pressão arterial maior do que a do início do tratamento.



Relação entre dependência e síndrome de abstinência

A administração de drogas e fármacos de forma prolongada induz a adaptações no cérebro e em outros tecidos. Essas adaptações são moduladas pelo estímulo de processos fisiológicos que contrapõem os efeitos causados por esses compostos, processo conhecido como contra adaptação. Sabe-se que o etanol, os barbitúricos e os benzodiazepínicos, por exemplo, são caracterizados por serem depressores da excitabilidade neuronal, por provocarem mudanças no fluxo de íons e causarem prejuízos na liberação de neurotransmissores.



Relação entre dependência e síndrome de abstinência

No caso de um processo de adaptação, para contrabalançar os efeitos desses fármacos, podem ocorrer alterações na membrana celular, que causam um aumento da excitabilidade neuronal e, por consequência, um maior fluxo de íons e uma maior facilidade na liberação de neurotransmissores. No entanto, com a retirada desses fármacos, essas alterações podem persistir e dar origem a uma hiperexcitabilidade de rebote, que consiste em uma síndrome de abstinência. Essas manifestações físicas podem incluir desde tremores, sonolência, irritabilidade e alucinações até convulsões.



Estágios da dependência





Estágios da dependência

Estudos mostram que o início da dependência é caracterizado pela liberação de dopamina no NAc. O uso repetido de drogas ou fármacos causa o recrutamento gradual do córtex pré-frontal e de seus eferentes glutamatérgicos para o *accumbens*. Essa transição da dopamina para o glutamato mostra que o desenvolvimento da drogadição ocorre por meio de uma sequência cronológica, em que diferentes partes do circuito se tornam proeminentes, assim como as adaptações celulares também acontecem em uma sequência cronológica.





Estágios da dependência

- 1. Efeito agudo das drogas:** os efeitos agudos de recompensa da droga estão relacionados com a liberação exacerbada da dopamina através do circuito ATV-Nac (área tegmental ventral-núcleo de *accumbens*), causando modificações na sinalização celular. Ao se ligar ao seu receptor D1, a dopamina ativa o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc - segundo mensageiro), que ativa a proteína cinase A (PKA). A PKA se mobiliza para o núcleo da célula e fosforila o CREB, que induz a transcrição de genes como o cFos (gene de ativação imediata como marcador neural de nocicepção). Essa indução do cFos promove alterações neuroplásticas que persistem por horas ou dias, não mediando alterações comportamentais mais duradouras associadas à dependência.





Estágios da dependência

2. **Transição do uso recreativo para padrões de dependência (vício):** essa transição está relacionada com o efeito cumulativo de mudanças na função neuronal, em resposta à exposição repetida a drogas/fármacos, e diminuem após dias ou semanas sem o uso dessas substâncias. Essa adaptação acontece quando a ação da dopamina em seu receptor (D1) sinaliza para a estimulação de proteínas de meia-vida longas, como a Δ FosB. A proteína Δ FosB regula a síntese de subunidades dos receptores ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) de glutamato e de enzimas na ATV após poucos dias da descontinuação no uso de cocaína, o que está relacionado ao desenvolvimento da dependência.





Estágios da dependência

3. Estágio final da dependência, caracterizado pela vontade excessiva de obter a droga, diminuída capacidade de controlar a busca e reduzido prazer ou recompensa: a maior vulnerabilidade a recaídas observada no estágio final da dependência perdura por anos, como consequência das alterações celulares causadas pelo uso repetido de drogas. Interessantemente, as alterações no conteúdo e na função de proteínas nesse estágio se tornam maiores com o passar do tempo; quanto maior o período de intensos os comportamentos abstinência, mais de busca pelas drogas.

Essa característica possivelmente está associada às mudanças de expressão de proteínas que medeiam o estágio anterior (transição para dependência), pois essas proteínas podem converter a vulnerabilidade a recaídas da forma reversível para irreversível. Por isso, esse comportamento perdura por anos e décadas.



REFERÊNCIAS

- MOREAU, Regina Lúcia de Moraes. **Ciências Farmacêuticas - Toxicologia Analítica**. 2ª edição. Rio de Janeiro, 2015.
- MARCÃO, Renato. **Tóxicos**. 11ª edição. São Paulo, 2016.
- KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange)**. 2ª edição. Porto Alegre, 2012.

DOWNLOAD DO
CONTEÚDO DA AULA

<https://yurialb.github.io>



CONTATOS



E-mail: yuri.albuquerque@outlook.com

