



Centro Regional de Referência para
Formação em Políticas sobre Drogas da UFPR

III Módulo

DROGAS DE ABUSO: AS BASES DO TRATAMENTO

Prof^a. Dra. Roseli Boerngen de Lacerda

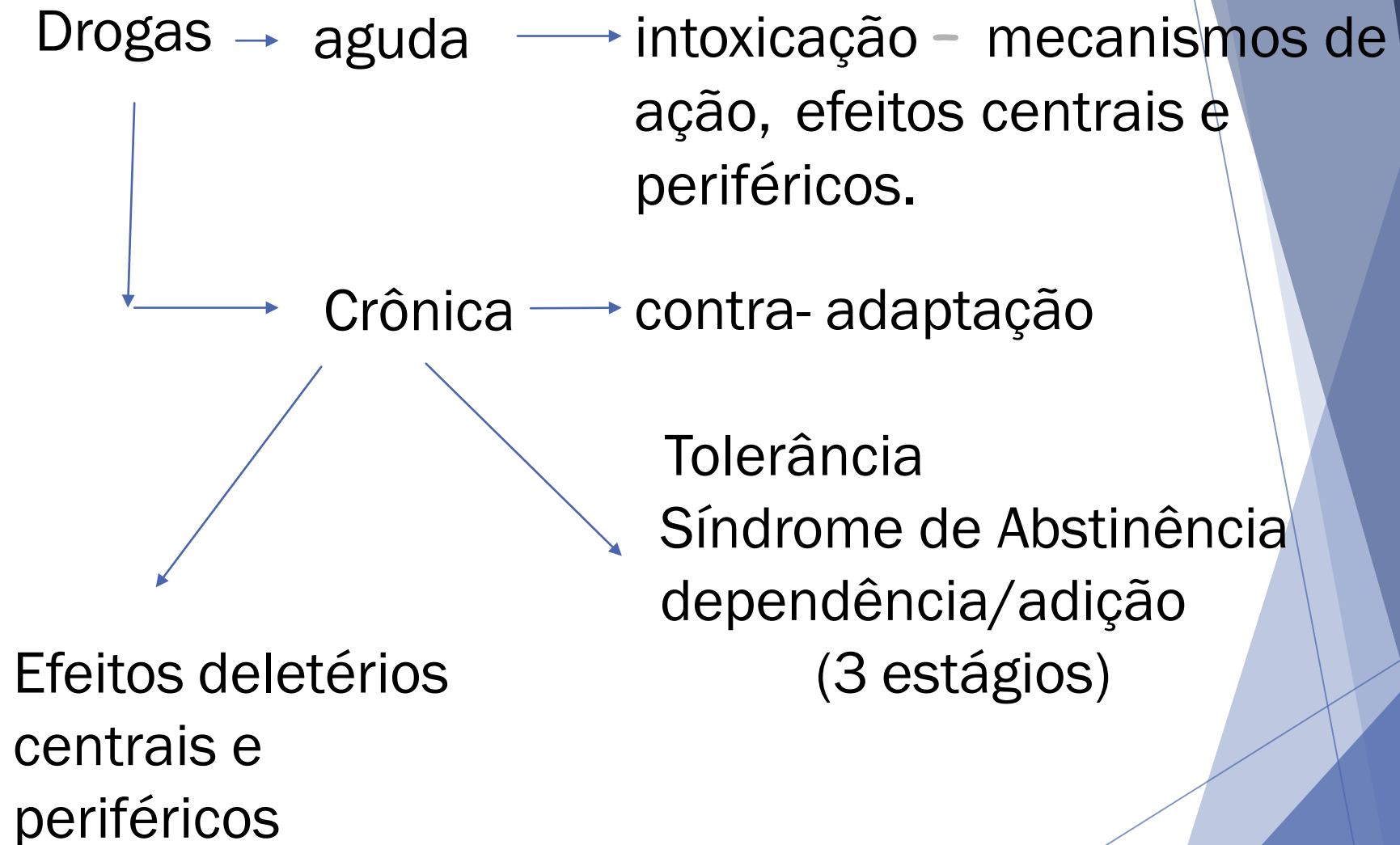
Prof^a Associada do Departamento de Farmacologia

Prof^a do Programa de Mestrado e Doutorado em Farmacologia

Coordenadora do Centro Paraná – Projeto ASSIST-WHO

Coordenadora no Paraná do Curso a distancia SUPERA – SENAD - UNIFESP





Critérios diagnósticos para intoxicação com drogas de abuso - Transtornos induzidos por substâncias (DSM-V, 2013)

- ❖ Evidência do consumo recente da substância;
- ❖ Presença de mudanças comportamentais, psicológicas (p.ex. agressividade, julgamento prejudicado, ansiedade, euforia) e fisiológicas (p.ex. coma, incoordenação, taquicardia) clinicamente relevantes;
- ❖ Presença de sinais característicos para cada substância.

GUIA DOS SINTOMAS E SINAIS DAS DROGAS

SINTOMA OU SINAL	REAÇÃO	POSSIVEL DROGA
↑ PA	tóxica	Estimulante ou LSD/PCP
	SA	depressor
↑ do pulso	tóxica	Estimulante
	SA	Depressor
Temperatura irregular	tóxica	Inalante
↑ temperatura	tóxica	Anticolinérgico, Estimulante, LSD
↓ temperatura	SA	Opióide, depressor

GUIA DOS SINTOMAS E SINAIS DAS DROGAS

SINTOMA OU SINAL	REAÇÃO	POSSIVEL DROGA
↓ respiração	tóxica	Opióide, depressor
Miose	tóxica	Opióide
Midriase reativa	tóxica	Alucinógenos, opióides
Midriase não reativa	tóxica	Anticolinérgico
Midriase lenta	tóxica	Glutetimida, estimulante
Esclera injetada	tóxica	Cannabis, inalante
Nistagmo	tóxica	Depressor, PCP

GUIA DOS SINTOMAS E SINAIS DAS DROGAS

SINTOMA OU SINAL	REAÇÃO	POSSIVEL
Rinorreia	AS	Droga Opióide
Nariz seco Ulcera	toxica	Anticolinérgico
na mucosa ou septo nasal	Uso cronico	Cocaína
Pele seca	toxica	Anticolinérgico
Pele úmida	toxica	Estimulante
Marcas injeção	Uso cronico	Opióides, estimulantes, depressores
Pele arrepiada	toxica SA	LSD Opióide

GUIA DOS SINTOMAS E SINAIS DAS DROGAS

SINTOMA OU SINAL	REAÇÃO	POSSIVEL DROGA
Fala pausada	tóxica	Opioide
Fala arrastada	tóxica	Depressor
Fala acelerada	tóxica	Estimulantes
Tremor fino das mãos	tóxica SA	Estimulantes, alucinogenos Opioides
Tremor intenso das mãos	SA	Depressores

GUIA DOS SINTOMAS E SINAIS DAS DROGAS

SINTOMA OU SINAL	REAÇÃO	POSSIVEL DROGA
↑Reflexos neurológicos	tóxica	Estimulantes
↓Reflexos neurológicos	tóxica	Depressores
Rigidez muscular, ataxia	tóxica	PCP
Convulsões	tóxica	Estimulantes, codeína, propoxifeno, metaqualona, PCP
Edema pulmonar	tóxica	Opioides, depressores

DROGAS DE ABUSO: INTOXICAÇÃO AGUDA E CRÔNICA

- ❖ Todas as drogas de abuso causam intoxicação;
- ❖ Cada classe ou tipo de droga possui seus próprios efeitos tóxicos, agudos ou crônicos;
- ❖ As principais reações tóxicas das drogas podem ser agrupadas como segue.....

TOXICOLOGIA DAS DROGAS DE ABUSO

COMSIGNIFICADO CLINICO (TRANSTORNOS INDUZIDOS POR SUBSTÂNCIAS DSM-V 2013)

	Overdose	SA	Delirium/ Demencia *	Psicose	Flash back	Depressão/ Ansiedade
Depressor #	+++	++	++ (I/W)	+ (I/W)	-	++ (I/W)
Estimulante	++	+	+ (I)	++ (I)	-	++ (I/W)
Opioide	++	++	+ (I/W)	-	-	+ (I/W)
Cannabis #?	+	+	+ (I)	++ (I)	+ ?	-/+ (I)
Alucinogeno	+	-	+ (I)	+ (I)	++	+ (I)
Inalante #	++	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)
Fenciclidina	+	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)

* Quadro confusional durante a intoxicação aguda (I) ou SA (W)

transtornos neurocognitivos na (I), (W) e persistente

OVERDOSE

- ❖ Quando a quantidade de droga foi tão grande que compromete as funções vitais do organismo;
- ❖ Clinicamente, a reação tóxica é mais frequente com depressores ou opióides, ou suas associações;
- ❖ Atender prioritariamente os **siniais vitais**. Os outros problemas relacionados a droga ficam para segundo plano no atendimento.

SINDROME DE ABSTINÊNCIA

- ❖ Manifestação **psicológica e fisiológica** quando a droga é suspensa abruptamente;
- ❖ Os sintomas geralmente são **opostos** aos efeitos agudos da droga;
- ❖ A duração da **SA** depende da meia-vida da droga e a sua intensidade depende da dose, do tempo de uso e do indivíduo;
- ❖ O tratamento consiste de uma boa avaliação medica (se usuário de 1 ou mais drogas, complicações clínicas), descanso, nutrição e fármaco substitutivo (retirando-o lentamente).

DELIRIUM, DEMÊNCIA, OUTROS TRANSTORNOS COGNITIVOS

- ❖ Confusão, desorientação e atividade intelectual reduzida, mas com sinais vitais estáveis e sem AS;
- ❖ • Confusão relativa a local, tempo, pessoa, porém mantém certo *insigh* gerando ansiedade e irritabilidade. Podem acompanhar alucinações;
- ❖ Qualquer tipo de droga pode causar confusão e desorientação em doses altas, porém abaixo da overdose. Algumas drogas (p.ex. inalantes, depressores e fenciclidina) causam confusão mesmo em doses baixas.

DELIRIUM, DEMÊNCIA, OUTROS TRANSTORNOS COGNITIVOS

- ❖ **Problemas clínicos debilitantes** podem predispor à confusão (hepatite, Alzheimer, traumatismo craniano, dependência prolongada);
- ❖ Fazer **diagnóstico diferencial** para outros problemas clínicos que podem ser a causa:
 - exame neurológico,
 - exames sanguíneos (nível de eletrólitos, hematócrito, hemoglobina, função renal e hepática),
 - raio X craniano (fratura, sangramento interno)
 - EEG.

PSICOSE

- ❖ **Alucinações ou delírios sem *insight*** num indivíduo acordado, alerta, bem orientado, sinais vitais estáveis e sem AS;
- ❖ Comum em usuários **crônicos de depressores ou estimulantes**;
- ❖ Início abrupto (horas ou dias), mudança radical no nível de funcionamento do indivíduo;
- ❖ **Sintomas típicos**: perda do contato com a realidade durante a intoxicação, mal estar e pressão elevada;
- ❖ Na maioria das vezes o quadro é reversível.

FLASHBACK

- ❖ **Recorrência dos efeitos** das drogas na ausência destas (cannabis e alucinógenos);
- ❖ O usuário pode apresentar **pânico** em reação ao flashback.

ANSIEDADE E DEPRESSÃO

- ❖ Intoxicações repetidas com depressores desencadeiam síndromes semelhantes a depressão, enquanto na SA ocorrem síndromes de ansiedade;
- ❖ Intoxicações com estimulantes causam síndromes de ansiedade e na SA observa-se depressão;
- ❖ Acompanham sintomas de hiperestimulação autonômica, inclusive com manifestações tipo pânico;
- ❖ As altas taxas de prevalência destes transtornos indicam a necessidade de se investigar o uso de substâncias quando um paciente se apresenta com ansiedade ou depressão;
- ❖ Esses quadros desaparecem sem intervenção após cerca de um mês da intoxicação ou AS.

ESTIMULANTES DO SNC

❖ Anfetaminicos

- Dietilpropiona ou Anfepramona, Fenproporex, Mazindol, Metanfetamina, Metilfenidato, metilenodioximetanfetamina (MDMA), 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (cápsula do vento)

❖ Cocaína

- Pasta, Pó (cocaina), Crack, Oxi, Merla, Pitilo/Mesclado/Cabral

❖ Xantinas

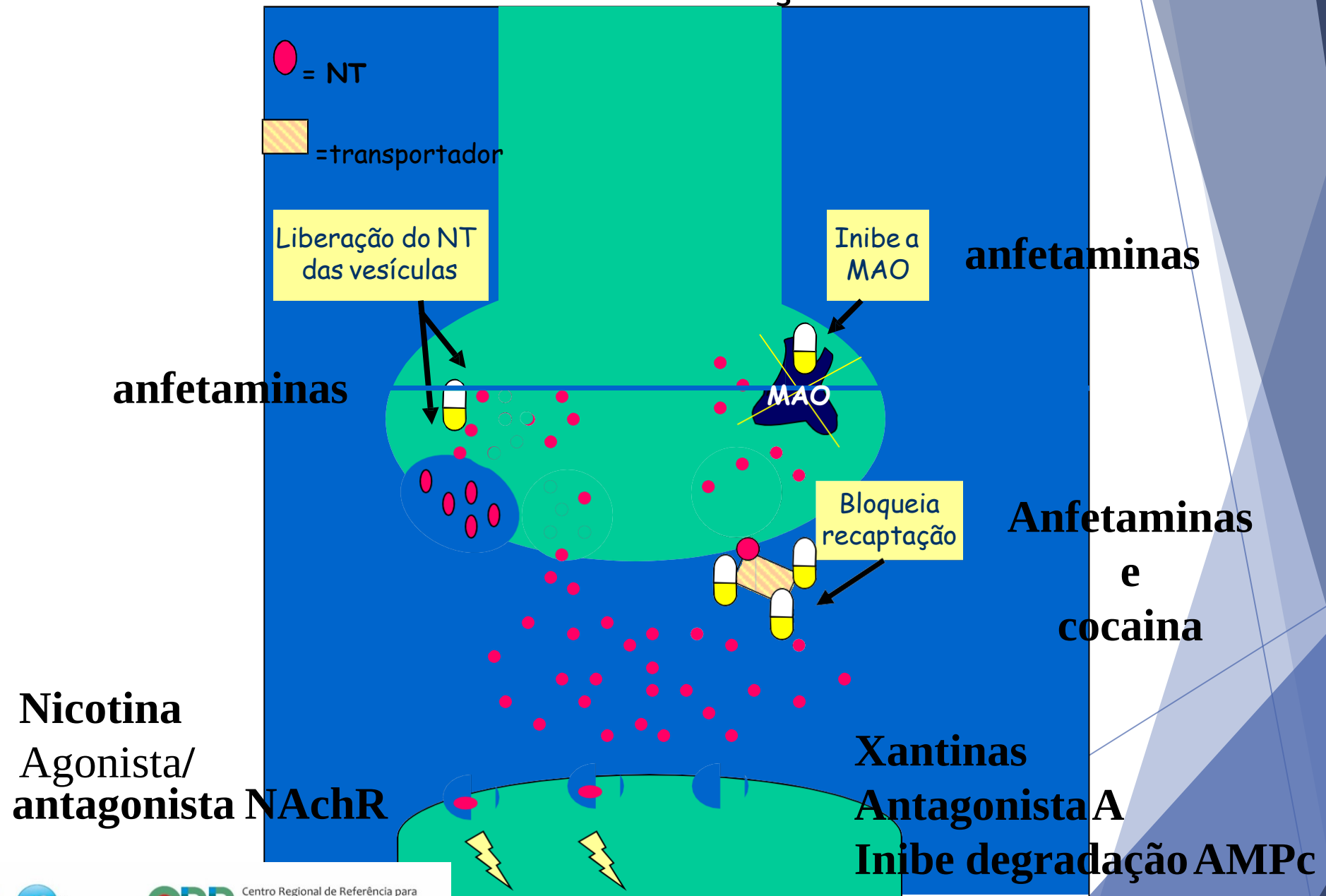
- Cafeína, teofilina, teobromina

❖ Nicotina



Centro Regional de Referência para
Formação em Políticas sobre
Drogas da UFPR

DROGAS _ AGUDA _ INTOXICAÇÃO DEPENDE DO MECANISMO DE AÇÃO DA DROGA



EFEITOS AGUDOS DOS ESTIMULANTES

- ❖ **SNC** – euforia, ↓fadiga e do sono, náusea, ↑ libido, ↓ apetite, ↑ atenção (crianças), convulsões
- ❖ **S.N.Periférico** – tremor das mãos, inquietação, ↑ temperatura, ↑ tensão muscular
- ❖ **S. Cardiovascular** – taquicardia, arritmias, ↑PA.

EMERGÊNCIA – QUADRO SUSPEITO COCAÍNA/ANFETAMINICOS

- ❖ Midríase, taquicardia, boca seca, reflexos aumentados, hipertermia, sudorese intensa;
- ❖ Estado de inquietação e super- alerta;
- ❖ Crise de ansiedade (nervosismo e pulso rápido);
- ❖ Instabilidade emocional e irritabilidade;
- ❖ Descargas violentas e de agressividade;
- ❖ Paranóia ou delírio persecutório;
- ❖ Alucinações (auditiva e tátil);
- ❖ Depressão / Letargia;
- ❖ Evidência de uso injetável (marca de agulha, abscessos na pele);
- ❖ Anormalidades nasais (septo, mucosa);
- ❖ Dentes gastos ou destruídos (aquecimento e bruxismo)

TOXICOLOGIA DAS DROGAS DE ABUSO COM SIGNIFICADO CLÍNICO

(Transtornos induzidos por substâncias DSM-V – 2013)

	Overdose	SA	Delirium/ Demencia *	Psicose	Flash back	Depressão/ Ansiedade
Depressor #	+++	++	++ (I/W)	+ (I/W)	-	++ (I/W)
Estimulante	++	+	+ (I)	++ (I)	-	++ (I/W)
Opioide	++	++	+ (I/W)	-	-	+ (I/W)
Cannabis #?	+	+	+ (I)	++ (I)	+ ?	-/+ (I)
Alucinogeno	+	-	+ (I)	+ (I)	++	+ (I)
Inalante #	++	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)
Fenciclidina	+	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)

* Quadro confusional durante a intoxicação aguda (I) ou SA (W)

transtornos neurocognitivos na (I), (W) e persistente

OVERDOSE SINTOMAS E SINAIS

(100-200mg não tolerante; + de 1g tolerante, relatos até de 10g)

- ❖ Hiperatividade autonômica;
- ❖ Risco de choque, dor intensa no peito, ↑ PA, ↑ temperatura (41° C);
- ❖ Infarto, fibrilação, AVC;
- ❖ Convulsões tipo grande mal;
- ❖ Inquietação, irritabilidade, insônia, falante;
- ❖ Podendo evoluir: paranóia, bruxismo, comportamento estereotipado;
- ❖ Estereotipia (*touching and picking*).

OVERDOSE: TRATAMENTO

Depende da condição clínica do paciente.

❖ Medidas de suporte geral:

- Tratar o $\uparrow \uparrow$ PA e do choque (se necessário);
- Tratar hipertermia (gelo, cobertor térmico);
- Diazepam iv (5-20mg) para convulsões;
- Respiração mecânica (dzp $\rightarrow$ apnéia)
- Se agitação for muito intensa considerar o uso oral do haloperidol;
- Lavagem gástrica (oral);
- Aumentar a excreção acidificando a urina (amônia);
- Repouso e ambiente tranquilo.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

- ❖ Não existe SA óbvia, mas o indivíduo não está normal dores musculares e anedonia
- ❖ 30 min a 14 dias --> “crash” : fissura e agitação intensas, perda do apetite, sentimentos de depressão, insônia --> fadiga, depressão, aumento do apetite, necessidade de sono;
- ❖ 1 a 10 semanas --> normaliza o sono, o apetite e diminui a fissura, mas continua fadiga, ansiedade e anedonia (depressão grave);
- ❖ Após 10 semanas --> melhora geral mas fissura continua até anos após o último uso (recaída). Presença persistente de tremor nas mãos e prejuízo na memória e atenção.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA:

❖ Tratamento:

- Controle dos sintomas;
- Melhor manejo com hospitalização;
- Avaliações física e neurológica cuidadosas;
- Avaliar presença de outros transtornos psiquiátricos;
- Avaliar SA de droga depressora também;
- Ambiente tranquilo que permita o sono;
- Monitorar tendências suicidas (depressão);
- Alertar para riscos futuros de recaída.

Delirium, Demência, Outros Transtornos Cognitivos

- ❖ Confusão, desorientação e atividade intelectual reduzida principalmente sob efeito agudo da droga. Este efeito desaparece após dias ou semanas.
- ❖ Há evidências que drogas estimulantes que agem no sistema serotoninérgico causam dano cerebral permanente em animais.

PSICOSE

- ❖ Alucinações (táteis e visuais – “insetos andando por baixo da pele”) ou delírios persecutórios, aterrorizantes *sem insight* num indivíduo acordado, alerta, bem orientado, sinais vitais estáveis e sem SA. Mimetiza uma crise aguda de esquizofrenia (porém esta tem início lento);
- ❖ Desaparece após dias da suspensão do uso. Em seguida, o indivíduo passa a dormir mais e apresenta depressão;
- ❖ Usar **antipsicóticos somente** quando o comportamento estiver pondo em risco o paciente;
- ❖ **Não administrar BZD** desinibição, violência.

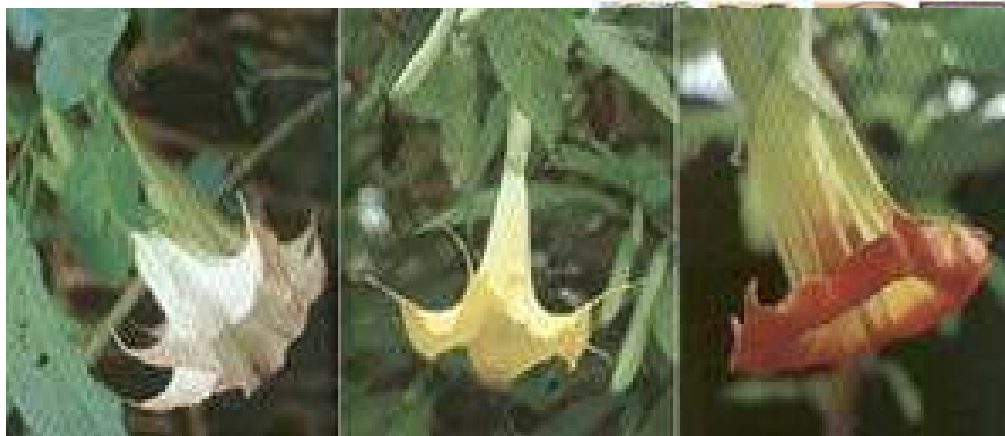
ANSIEDADE E DEPRESSÃO

- ❖ Mesmo em doses usuais o indivíduo experimenta quadro de ansiedade (taquicardia, ansiedade, nervosismo, hiperventilação);
- ❖ Na **intoxicação** apresenta quadro semelhante a TOC, ataques de pânico;
- ❖ Na **SA** normalmente aparecem sintomas depressivos (humor alterado, sono aumentado, aumento do apetite).

ESTIMULANTES: OUTROS PROBLEMAS MÉDICOS

- ❖ Usuários por **injeção**: hepatite, AIDS, tétano, abscessos, trombose venosa, necrose (artéria) com amputação;
- ❖ Usuários que **cheiram** o pó: destruição de septo;
- ❖ Usuários que **fumam**: problemas respiratórios;
- ❖ Hemorragia cerebral;
- ❖ Fibrilação cardíaca, parada respiratória, infarto;
- ❖ Agressividade, irritabilidade;
- ❖ Bruxismo, lesões na pele;
- ❖ Não usar na **gravidez** (malformação, aborto) e **ADHD**.

INTOXICAÇÃO POR DROGAS ALUCINÓGENAS



ALUCINÓGENOS

❖ Naturais e sintéticos:

- Indolicos: LSD, DMT, psilocibina, Santo Daime
Feniletilaminicos: mescalina, MDMA Canabinoides:
THC (maconha), *spice*;
- Anticolinérgicos: escopolamina, biperideno e
triexifenidil, *Datura*;
- Glutamatergicos: fenciclidina, quetamina.

ALUCINÓGENOS

Diferentes moléculas, diferentes mecanismos de ação, diferentes efeitos.

SNC – depende do mecanismo de ação, do estado emocional e do “setting”.

S.N.Periferico – depende do mecanismo de ação.

TOXICOLOGIA DAS DROGAS DE ABUSO COM SIGNIFICADO CLÍNICO

(Transtornos induzidos por substâncias DSM-V – 2013)

	Overdose	SA	Delirium/ Demencia *	Psicose	Flash back	Depressão/ Ansiedade
Depressor #	+++	++	++ (I/W/P)	+ (I/W)	-	++ (I/W)
Estimulante	++	+	+ (I)	++ (I)	-	++ (I/W)
Opioide	++	++	+ (I/W)	-	-	+ (I/W)
Cannabis #?	+	+	+ (I)	++ (I)	+ ?	-/+ (I)
Alucinogeno	+	-	+ (I)	+ (I)	++	+ (I)
Inalante #	++	-	++ (I/P)	+ (I)	-	+ (I)
Fenciclidina	+	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)

* Quadro confusional durante a intoxicação aguda (I) ou SA (W)

transtornos neurocognitivos na (I), (W) e persistente (P)

INTOXICAÇÃO POR MACONHA: MECANISMO DE AÇÃO

- ❖ receptores CB1 (SNC) e CB2 (periférico):
 - AC e canais de Ca^{++} tipo N;
 - liberação de ácido aracdônico e a cascata da MAPkinase
 - libera NE e DA (inclusive no NAcc) interfere com o sistema opióide.
- ❖ Canabinoides endógenos:
 - anandamida e N-palmitoetanolamida.

INTOXICAÇÃO POR MACONHA: EFEITOS CENTRAIS E PERIFÉRICOS

- ❖ Problemas graves raros (forma de uso --> haxixe) função cognitiva (noção de tempo e espaço, tarefas complexas, problemas de memória); pânico, ansiedade, confusão;
- ❖ Psicose temporária (paranóia e alucinações) (precipita em predispostos e intensifica em pré-existentes);
- ❖ Tremores, leve hipotermia, boca seca, diminuição da força muscular, taquicardia, congestão da conjuntiva, convulsão em epilépticos.

INTOXICAÇÃO POR MACONHA: TRATAMENTO

- ❖ Observação cuidadosa (inclusive uso outras drogas);
- ❖ Controle dos sintomas;
- ❖ Manejo da ansiedade induzida (medo de ficar louco, pânico, duração de 5 a 8 horas);
- ❖ Local tranquilo e contato com pessoas para acalmar.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DA MACONHA

Síndrome de Abstinência após suspensão de **uso pesado e prolongado**. Não está clara a presença de uma SA com significado clínico relevante.

- ❖ Alguns sintomas que podem ocorrer listados no **CID-10**:
 - náusea;
 - cefaléia;
 - mal estar listados;
- ❖ No **DSM-V**:
 - irritabilidade/ raiva/ agressão;
 - nervosismo/ ansiedade;
 - insônia/ sonho perturbador;
 - perda do apetite/ do peso;
 - inquietação;
 - humor deprimido;
 - dor abdominal/ tremores/ sudorese/ febre/ arrepios/ cefaléia.

OUTROS TRANSTORNOS INDUZIDOS PELA MACONHA

- ❖ Transtorno psicótico (espectro esquizofrênico);
- ❖ Transtornos de ansiedade;
- ❖ Transtornos do sono;
- ❖ Problemas neurológicos e cognitivos.

TOXICOLOGIA DAS DROGAS DE ABUSO COM SIGNIFICADO CLÍNICO

(Transtornos induzidos por substâncias dsm-v - 2013)

	Overdose	SA	Delirium/ Demencia *	Psicose	Flash back	Depressão/ Ansiedade
Depressor #	+++	++	++ (I/W/P)	+ (I/W)	-	++ (I/W)
Estimulante	++	+	+ (I)	++ (I)	-	++ (I/W)
Opioide	++	++	+ (I/W)	-	-	+ (I/W)
Cannabis #?	+	+	+ (I)	++ (I)	+ ?	-/+ (I)
Alucinogeno	+	-	+ (I)	+ (I)	++	+ (I)
Inalante #	++	-	++ (I/P)	+ (I)	-	+ (I)
Fenciclidina	+	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)

* Quadro confusional durante a intoxicação aguda (I) ou SA (W)

Transtornos neurocognitivos na (I), (W) e persistente (P)

INTOXICAÇÃO por FENCICLIDINA (pó de anjo) e QUETAMINA (Super K) (fumada, cheirada ou i.v. início é rápido)

- ❖ alteração da cognição (prejuízo de julgamento);
- ❖ agressividade, impulsividade, imprevisibilidade, agitação psicomotora, ansiedade;
- ❖ psicose temporária (paranóia e alucinações);
- ❖ nistagmo vertical ou horizontal, taquicardia, hipertensão, convulsões ou coma, ataxia, diminuição da resposta a dor, rigidez muscular, formigamento, disartria ou fala pastosa, tinitus e hiperacusia.

Tratamento similar a cannabis. Considerar BZD

OUTROS TRANSTORNOS INDUZIDOS PELA FENCICLIDINA E QUETAMINA

- ❖ Transtorno psicótico (espectro esquizofrenico);
- ❖ Transtornos de ansiedade;
- ❖ Transtorno bipolar e depressivo.

TOXICOLOGIA DAS DROGAS DE ABUSO

COMSIGNIFICADO CLÍNICO

(Transtornos induzidos por substâncias DSM-V – 2013)

	Overdose	SA	Delirium/ Demencia *	Psicose	Flash back	Depressão/ Ansiedade
Depressor #	+++	++	++ (I/W/P)	+ (I/W)	-	++ (I/W)
Estimulante	++	+	+ (I)	++ (I)	-	++ (I/W)
Opioide	++	++	+ (I/W)	-	-	+ (I/W)
Cannabis #?	+	+	+ (I)	++ (I)	+ ?	-/+ (I)
Alucinogeno	+	-	+ (I)	+ (I)	++	+ (I)
Inalante #	++	-	++ (I/P)	+ (I)	-	+ (I)
Fenciclidina	+	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)

* Quadro confusional durante a intoxicação aguda (I) ou SA (W)

transtornos neurocognitivos na (I), (W) e persistente (P)

INTOXICAÇÃO POR OUTROS ALUCINÓGENOS (INDÓLICOS PRINCIPALMENTE)

❖ Alterações psicológicas:

- ansiedade ou depressão marcantes, perda do referencial, medo de estar enlouquecendo, paranóia, julgamento prejudicado.

❖ Alterações na percepção:

- intensificação subjetiva, despersonalização, irracionalidade, ilusão, alucinação, sinestesia.

Midríase e visão turva, taquicardia e palpitações, sudorese, tremores, incoordenação

OUTROS TRANSTORNOS INDUZIDOS POR ALUCINÓGENOS INDÓLICOS

- ❖ Transtorno persistente da percepção (após a cessação do uso):
 - alucinações geométricas;
 - falsas percepções de movimentos na periferia do campo visual;
 - flashes coloridos;
 - cores intensificadas;
 - objetos se mexendo;
 - halos ao redor de objetos;
 - macropsia e micropsia.

OUTROS TRANSTORNOS INDUZIDOS PELOS ALUCINÓGENOS INDÓLICOS

- ❖ Transtorno psicótico (espectro esquizofrenico);
- ❖ Transtorno bipolar e depressivo;
- ❖ Transtornos de ansiedade.

DEPRESSORES DO SNC

- ❖ Álcool
- ❖ Benzodiazepínicos
 - Hipnóticos (flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam)
 - Ansiolíticos (alprazolam, diazepam, lorazepam, clordiazepóxido, oxazepam, triazolam)
 - Anticonvulsivantes (clonazepam)
- ❖ Não benzodiazepínicos
 - Hipnóticos
 - Barbitúricos (tiopental, fenobarbital)
 - Barbitúrico “like” (metaqualona, glutetímida)
 - Outros (hidrato de cloral, paraldeído, zolpidem)
 - Ansiolíticos (meprobamato/carisoprodo, tybamato)
- ❖ Outros: Kava, GHB, propofol

DEPRESSORES DO SNC

- ❖ Opioides (opio, morfina, heroína, codeína, fentanil, hidromorfona, oxicodona, metadona, meperidina, propoxifeno, difenoxil, buprenorfina, pentazocina).
- ❖ Inalantes / Solventes.
 - colas e adesivos (tolueno, hexano, benzeno, acetona, xileno, clorofórmio, tricloroetileno);
 - propulsores de aerosóis: tintas, desodorantes, analgésicos, bombinha de asma (hidrocarboneto fluoretado + butano, tolueno, propano);
 - produtos de limpeza (tetra e tricloroetileno, tetracloreto de carbono, derivados do petróleo);
 - tintas, tinners, removedores de esmalte, corretivo (tolueno, acetona, metanol, lactato etílico);
 - combustíveis e fluido de isqueiro (gasolina, isopropano, butano, chumbo).

DEPRESSORES DO SNC

Letargia, sonolência ➡ anestesia ➡ coma
depressão respiratória e cardíaca

(exceto BZD ➡ mais seguros na overdose)

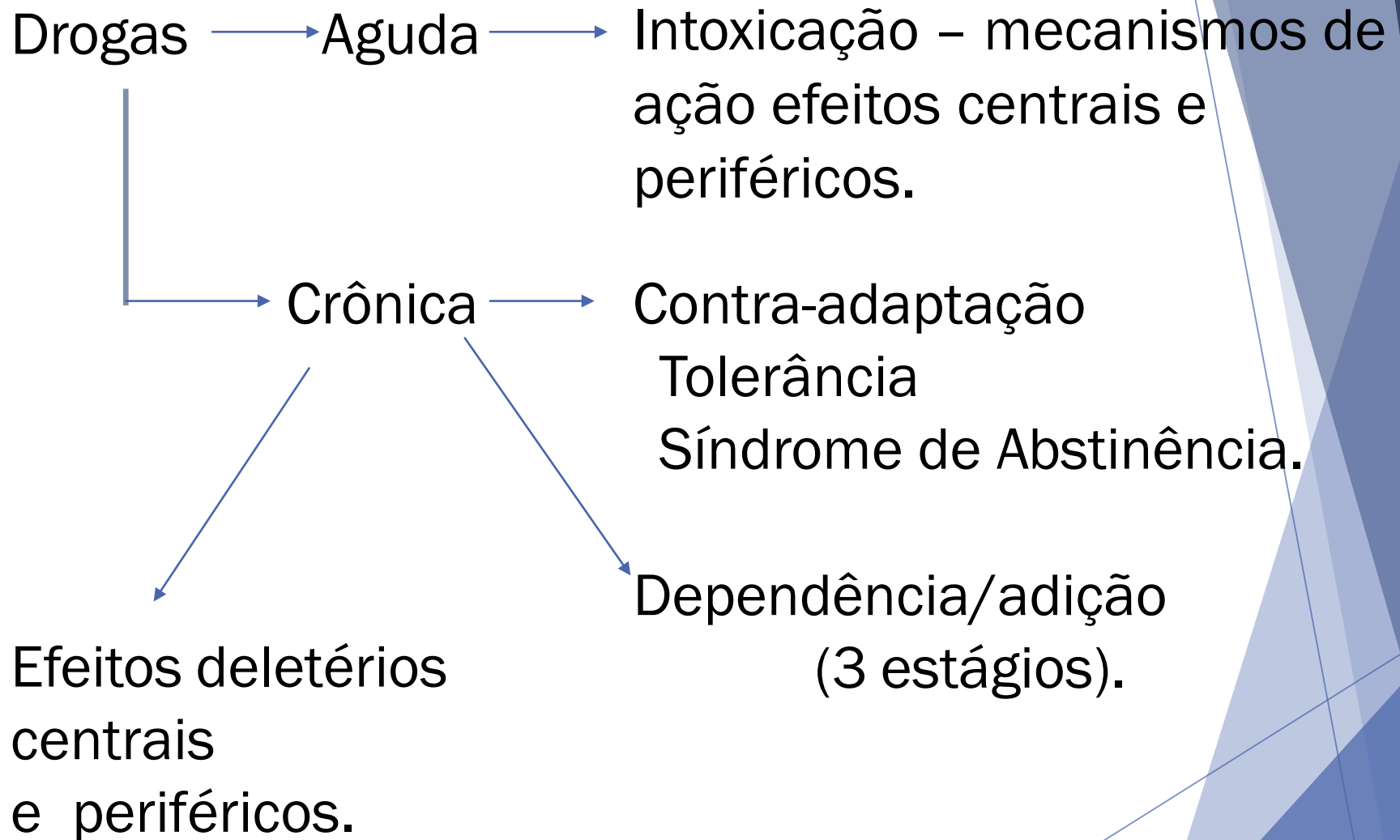
TOXICOLOGIA DAS DROGAS DE ABUSO COM SIGNIFICADO CLÍNICO

(Transtornos induzidos por substâncias DSM-V - 2013)

	Overdose	SA	Delirium/ Demencia *	Psicose	Flash back	Depressão/ Ansiedade
Depressor #	+++	++	++ (I/W)	+ (I/W)	-	++ (I/W)
Estimulante	++	+	+ (I)	++ (I)	-	++ (I/W)
Opioide	++	++	+ (I/W)	-	-	+ (I/W)
Cannabis #?	+	+	+ (I)	++ (I)	+ ?	-/+ (I)
Alucinogeno	+	-	+ (I)	+ (I)	++	+ (I)
Inalante #	++	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)
Fenciclidina	+	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)

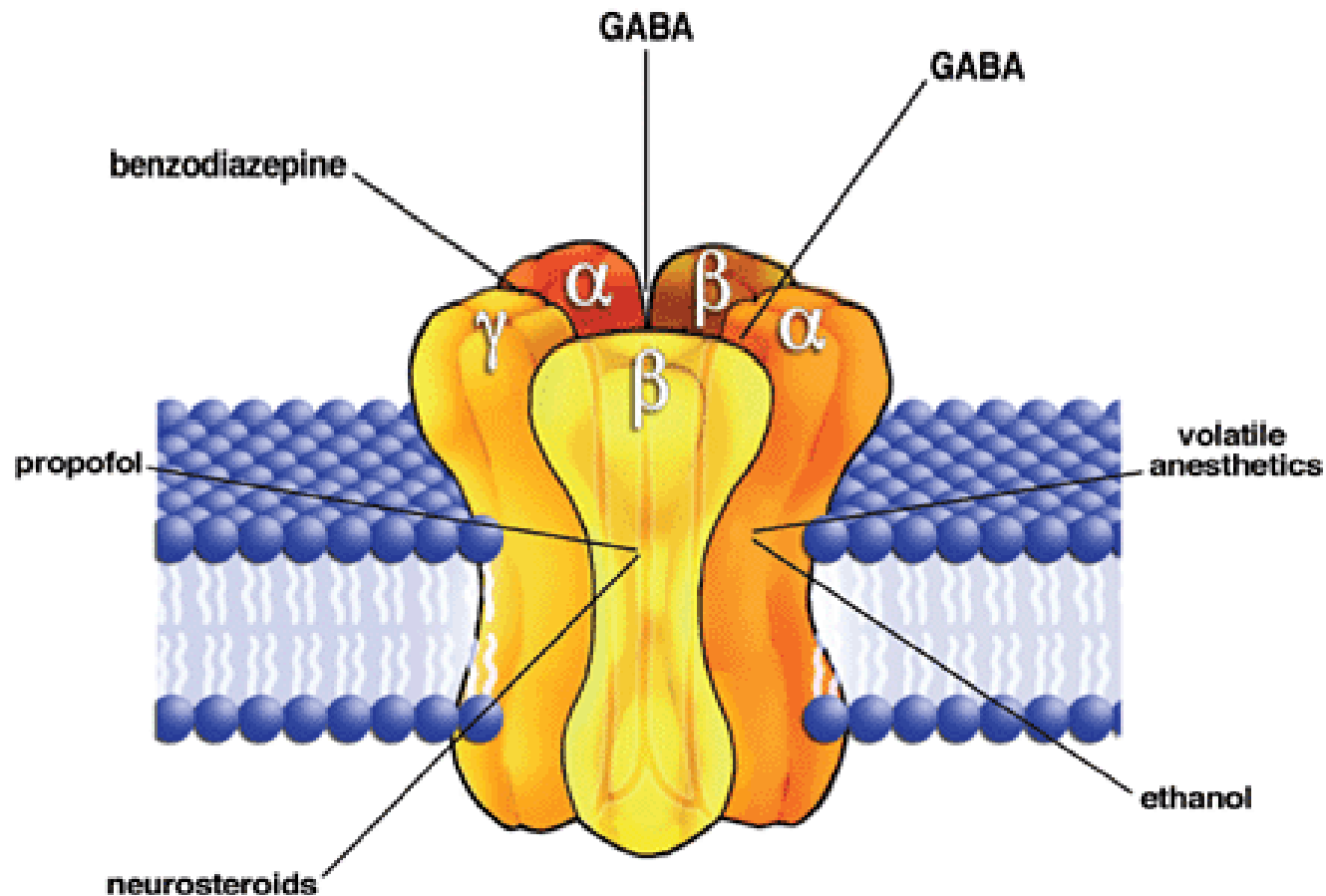
* Quadro confusional durante a intoxicação aguda (I) ou SA (W)

transtornos neurocognitivos na (I), (W) e persistente



MECANISMO DE AÇÃO DOS DEPRESSORES

(BZD, não BZD, etanol, solventes)



MECANISMO DE AÇÃO DO ETANOL

↑ liberação de NT (altera o fluxo de Ca^{++} ; ação em receptor ionotrópico: 5HT3, glicina, nicotínico)

Transportador de NT: (-) NE/adenosina, (+) DA/5HT

Receptor de NT: (+) GABAA e (-) NMDA

Proteína Kinases → altera configuração de proteínas (receptores ionotrópicos e metabotrópicos, canais voltagem dependente, proteínas G, etc.)

MECANISMO DE AÇÃO DO ETANOL

Categoria	Efeito	Dose
Sedação (viagem)	hipnótico	100 e mais mg
Polissonia (viagem)	Farmacológico	50-100
Câmbio (viagem)	hipnótico	50 e mais mg
Câmbio NVDA (Guillemard)	hipnótico	20 – 50
Côndria (CABA)	Farmacológico	10-50
Côndria (Cobra)	Farmacológico	10-50
Sedação Polissonia (operação com 5-10)	Farmacológico	10-50
Sedação (nApoR)	Farmacológico	50

Adaptado de Goodman & Gilman, 2005 e Vengeliene *et al.*, 2008.

1 DOSE PADRÃO DE ETANOL (14G) NUM HOMEM DE 70KG ATINGE UMA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE 30 /100ML (3DG/L)

[Etanol]_{sang}
(mg/100mL)

Efeitos no SNC

- | | |
|-----|---|
| 50 | intoxicação leve: sensação de calor, pele vermelha, julgamento prejudicado, desinibição (~ 1,6 doses padrão). |
| 100 | intoxicação óbvia (aumenta o prejuízo de julgamento, da inibição, da atenção e do controle; algum prejuízo motor, reflexos lentos (~ 3,3 doses padrão). |
| 150 | intoxicação óbvia em todos os indivíduos normais, andar cambaleando, fala pastosa, visão dupla, perda de memória e raciocínio (~ 5 doses padrão) |

[Etanol]sang
(mg/100mL)

EFEITOS NO SNC

- | | |
|-----|---|
| 250 | intoxicação extrema ou estupor: resposta reduzida a estímulos, incapacidade de permanecer em pé, vômito, incontinência, sonolência (~ 8,3 doses padrão) |
| 350 | coma (inconsciência, mínima resposta à estimulação, incontinência, hipotermia, pouca respiração, hipotensão (~ 11,6 doses padrão) |
| 500 | morte provável (~ 16,6 doses padrão) |

Em tolerantes pode chegar a 780mg%
(~ 25 doses padrão)

OVERDOSE DEPRESSORES: SINTOMAS E SINAIS

- ❖ ↓ respiração → coma
- ❖ ↓ PA (efeito direto + hipoxia)
- ❖ Nistagmo
- ❖ Fala arrastada
- ❖ ↓ Reflexos
- ❖ neurológicos
- ❖ Falência renal
- ❖ Edema pulmonar
- ❖ Convulsões (metaqualona)

OVERDOSE POR ETANOL: EFEITOS (8-10% das emergências; 30 a 50% entre acidentados)

- ❖ incoordenação motora --> acidentes ;
- ❖ ataxia e coma;
- ❖ parada respiratória e circulatória;
- ❖ confusão e irritabilidade e violência;
- ❖ hipotermia e hipotensão;
- ❖ fibrilação ;
- ❖ pancreatite aguda;
- ❖ insuficiência renal (rabdomiolise).

OVERDOSE POR BZD

- ❖ Rara (menos de 1% de morte);
- ❖ Apenas 5% dos casos necessitam de UTI;
- ❖ Grave quando associado ao álcool ou outro depressor
 - ➔ administrar flumazenil (mesmo em suspeita).

OVERDOSE POR NÃO BZD

- ❖ Com o advento dos BZD essas drogas são muito pouco prescritas e disponíveis;
- ❖ Normalmente o depressor foi associado ao álcool;
- ❖ Normalmente a intoxicação é decorrente de tentativa de suicídio.

OVERDOSE POR DEPRESSOR: TRATAMENTO

- ❖ Respiração mecânica (ar comprimido).
Medidas de suporte geral:
 - Controle da PA e do choque (se necessário);
 - Avaliar eletrólitos;
 - Rehidratar com soro IV;
 - Falência renal em consequência do choque (1/6 das mortes);
 - Hemodiálise (se necessário);
- ❖ Paciente em coma: úlcera por decúbito, manter olhos fechados;
- ❖ Dar tempo para metabolização.

NÃO USAR ESTIMULANTES DO SNC

OVERDOSE POR ETANOL: TRATAMENTO

Controle dos sintomas e sinais vitais (coma, choque e parada cardio- respiratória).

Frutose → reoxidação do NAD (10-25%), porém:
cólicas abdominais (oral) e acidose láctica (iv)
Metodoxina (pidolato de piridoxina –B6) glicose hipertônica iv → “mito”

Evidências científicas:

- não interfere na glicemia;
- não interfere na alcoolemia;
- não altera o estado neurológico.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DE BZD

- ❖ ↑ pulso, temperatura, dores musculares;
- ❖ Ansiedade, anorexia, fraqueza, reflexos aumentados, náusea/vômito, PA lábil;
- ❖ ↑ ocorrência de convulsões, *delirium* (às vezes com alucinações);
- ❖ Tremor intenso das mãos

BZD em doses terapêuticas continuado por mais de 1 mês induz SA moderada mas perturbadora → retirar lentamente (ou dar BZD de longa ação)

TRATAMENTO DA SA DE DEPRESSORES

- ❖ Internamento em hospital (principalmente não- BZD);
- ❖ Boa avaliação medica (se usuário de 1 ou mais drogas, complicações clínicas), descanso, nutrição;
- ❖ Fármaco substitutivo com meia vida mais longa (retirando-o lentamente). Ou o mesmo.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DO ETANOL

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

(comum)

- “Desejo” pelo álcool;
- Tremor, irritabilidade;
- Náusea, sudorese;
- Distúrbio do sono;
- Taquicardia, hipertensão;
- Distorção da percepção;
- Convulsões (12 - 48hs).

DELIRIUM TREMENS

(raro)

- agitação grave;
- Confusão;
- Alucinações;
- visuais febre;
- Sudorese;
- Taquicardia;
- Náusea;
- Diaréia;
- Midríase;

A gravidade aumenta com duração e quantidade do uso, com ocorrência de outras SA, com acidose e redução de Mg^{++}

TRATAMENTO DA SA DE ETANOL

Avaliação física cuidadosa (arritmias, falência cardíaca, sangramentos, infecções, falência hepática, ascite, prejuízo neurológico, etc....).

SA leve --> ambiente quieto, iluminação reduzida, nutrição e fluidos, encorajamento --> orientar riscos futuros.

SA grave --> história de SA grave, convulsões ou *delirium tremens*; desintoxicações múltiplas; doenças psiquiátricas ou médicas concomitantes; níveis altos recentes de consumo; ausência de suporte social; gravidez.
--> internamento e farmacoterapia.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SA DO ETANOL

Substituição do etanol suspenso abruptamente:

Benzodiazepínicos (controla ansiedade, insônia e convulsões; seguro – durante 4 a 5 dias). Evitar os de longa ação em pacientes com disfunção hepática.

Controle da disfunção autonômica (↑ PA e taquicardia)
--> **propranolol ou clonidina** (podem encobrir sinais indicativos de convulsões e DT).

Controle de convulsões --> **fenitoína, carbamazepina ou ácido valproico** (não causam dependência, bloqueio do *kindling*, não sedativas, usadas em transtornos do humor e ansiedade).

DELIRIUM TREMENS:TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Controle do *delirium tremens* (pacientes com outras doenças concomitantes) --> **balanço hidroeletrólítico** (↓ Na, Mg, K), alterações metabólicas.

Benzodiazepínicos --> ↓ hiperatividade autonômica, convulsões e agitação mas ↑ comportamento agressivo e impulsivo e a confusão mental, além do DT persistir

Antipsicóticos --> ↓ agitação e agressividade mas ↓ o limiar para convulsões.

Magnésio, folato e tiamina (B1) ???

Lamotrigina (↓ glu) melhora DT mas não ↓ mortalidade (2011)
Necessidade de mais estudos

DEPRESSORES: *DELIRIUM*, DEMÊNCIA, OUTROS TRANSTORNOS COGNITIVOS

- ❖ Confusão, desorientação e atividade intelectual reduzida;
- ❖ Pode ocorrer durante *overdose*, principalmente no idoso;
- ❖ Pode ocorrer na SA principalmente em quadros graves
➡ pesquisar outras intercorrências (trauma, sangramento, dano cerebral). Normalmente melhora com a resolução da AS.

ETANOL: *DELIRIUM*, DEMÊNCIA, OUTROS TRANSTORNOS COGNITIVOS

- ❖ Confusão, desorientação e atividade intelectual reduzida;
- ❖ Pode ser efeito direto do álcool, da deficiência vitamínica, de alterações metabólicas (problema hepático), decorrente de trauma;
- ❖ Alterações morfológicas cerebrais (alargamento ventricular, redução cortical e de corpo caloso) diretamente relacionadas à demenciação.

PSICOSE INDUZIDA POR DEPRESSORES

- ❖ **Alucinações ou delírios sem *insight*** num indivíduo acordado, alerta, bem orientado, sinais vitais estáveis e sem AS;
- ❖ Melhora com cuidado de suporte após 2 dias até 4 semanas;
- ❖ Administrar antipsicóticos APENAS se o quadro de paranóia e alucinações oferecer perigo ao paciente (Haloperidol, tioridazina, risperidona).

PSICOSE INDUZIDA PELO ETANOL

- ❖ Transtorno psicótico induzido pelo álcool – delírios paranóides;
- ❖ **Alucnose alcoólica** – vozes de comando, alucinações visuais e táteis;
- ❖ Os dois transtornos podem iniciar durante uma intoxicação, na ausência de demência, durante SA, ou num período de prolongada abstinência;
- ❖ Normalmente são reversíveis;
- ❖ Não requer tratamento. Se o sofrimento for muito grande, considerar internamento e AP.

ANSIEDADE E DEPRESSÃO INDUZIDAS POR DEPRESSORES

- ❖ **Intoxicações repetidas com depressores** desencadeiam síndromes semelhantes à **depressão** (tristeza, desesperança, prejuízo da concentração e do sono, perda do apetite) que tendem a desaparecer com a abstinência.
- ❖ Na SA ocorrem síndromes de ansiedade (pânico, fobia social, generalizada, agorafobia, TOC).
- ❖ Esses quadros desaparecem sem intervenção após cerca de um mês da intoxicação ou SA. Avaliar ideias suicidas ➡ internamento.

ANSIEDADE E DEPRESSÃO INDUZIDAS POR ETANOL

- ❖ Semelhante aos outros depressores;
- ❖ Após período de recuperação da SA, verificar se existe alguma comorbidade residual;
- ❖ Taxa de suicídio aumenta 6x em alcoolistas.

DEPRESSORES:

- ❖ Prejuízo da memória;
- ❖ Usuários por injeção → hepatite, AIDS, tétano, abscessos, trombose venosa, necrose (artéria) com amputação;
- ❖ Sedação → acidentes, piora no trabalho e escola;
- ❖ Agressividade, irritabilidade (em deprimidos);
- ❖ Interações medicamentosas (**sinergismo** com ADT, álcool e antiepilépticos, digoxina; **antagonismo** com L-dopa);
- ❖ Não usar na gravidez e lactação.

ETANOL: OUTROS PROBLEMAS MÉDICOS

Anemia; leucopenia; trombocitopenia; linfopenia; AIDS; tuberculose; infecções bacterianas e virais; infecções da pele; eczema; piora da psoríase; câncer (GI, cabeça, pescoço, boca, língua, pulmões, carcinoma de mama); úlcera gástrica e duodenal; gastrite; pancreatite; esteatose; hepatite; cirrose; neuropatia periférica; demência (álcool e/ou vitaminas); degeneração cerebelar; acidente vascular hemorrágico; síndrome de Wernicke-Korsakoff (vit B1); miocardiopatia; doenças coronarianas; hipertensão; rabdomiolise; alterações menstruais; diminuição do número, motilidade e volume de esperma; impotência; fraturas ósseas ($\downarrow$ hormônio paratireóide + $\uparrow$ cortisol); inibe osteoblastos; piora diabetes; deficiência de vitaminas (complexo B, E, D, A, K); problemas dentários; gota; insônia; amnésia; alucinação alcoólica; SFA).

TOXICOLOGIA DAS DROGAS DE ABUSO COM SIGNIFICADO CLÍNICO

(Transtornos induzidos por substâncias DSM-V – 2013)

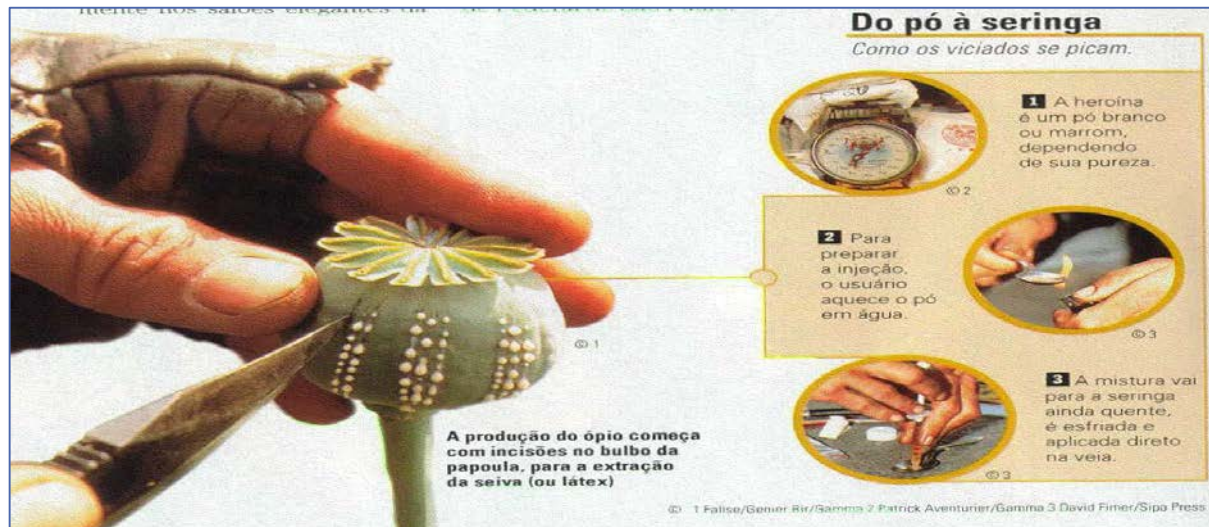
	Overdose	SA	Delirium/ Demencia *	Psicose	Flash back	Depressão/ Ansiedade
Depressor #	+++	++	++ (I/W)	+ (I/W)	-	++ (I/W)
Estimulante	++	+	+ (I)	++ (I)	-	++ (I/W)
Opioide	++	++	+ (I/W)	-	-	+ (I/W)
Cannabis #?	+	+	+ (I)	++ (I)	+ ?	-/+ (I)
Alucinogeno	+	-	+ (I)	+ (I)	++	+ (I)
Inalante #	++	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)
Fenciclidina	+	-	++ (I)	+ (I)	-	+ (I)

* Quadro confusional durante a intoxicação aguda (I) ou SA (W)

Transtornos neurocognitivos na (I), (W) e persistente

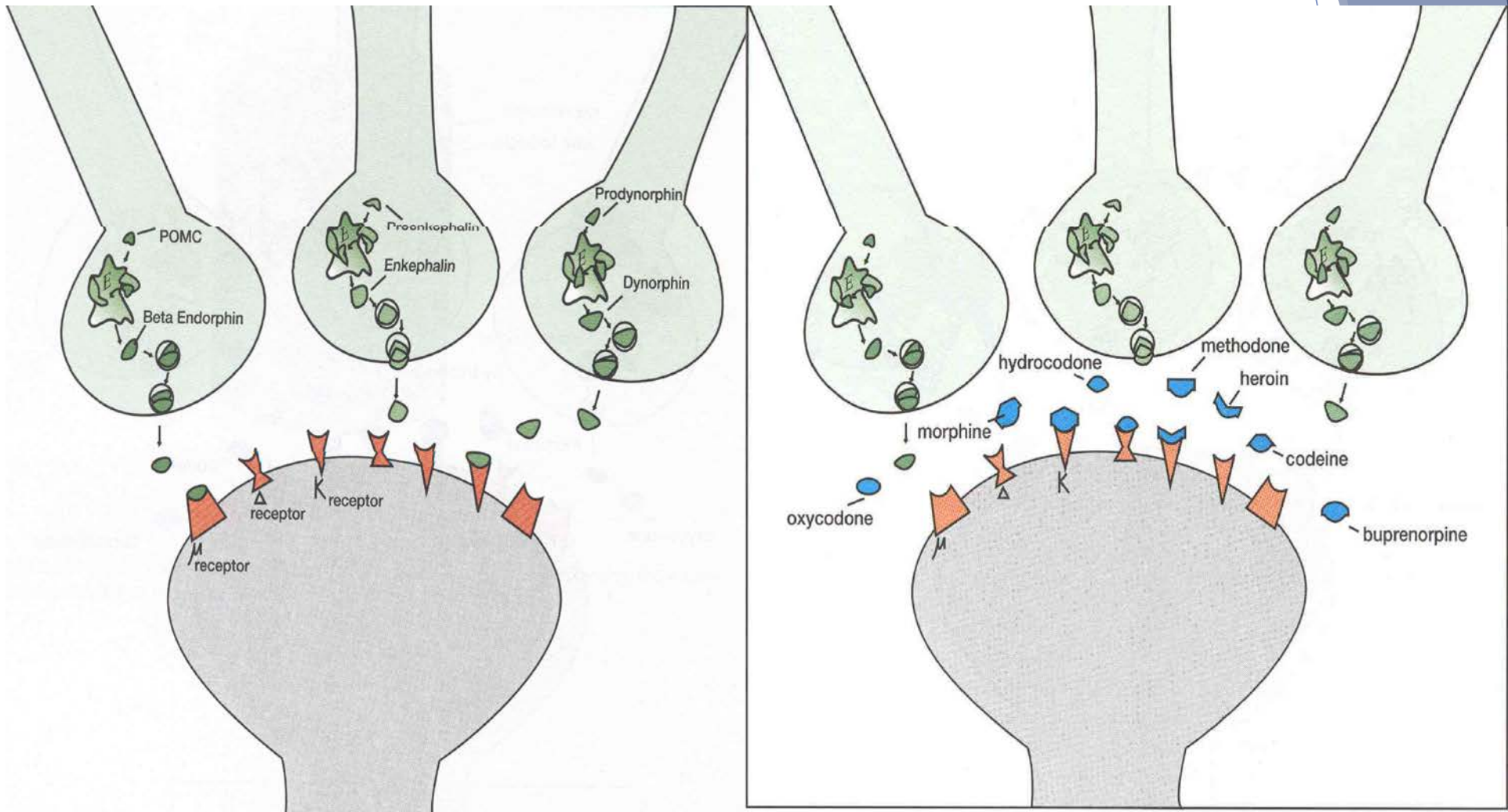
OPIÁCIOS E OPIÓIDES

Opiácios (oriundas do ópio): morfina, codeína, heroína.



Opióides:
meperidina, propoxifeno, metadona.

MECANISMO DE AÇÃO OPIÓIDES E OPIÁCIOS



INTOXICAÇÃO POR OPIÓIDES: SINTOMAS E SINAIS

- ❖ Miose puntual, lábios cianóticos;
- ❖ ↓ respiração;
- ❖ Edema pulmonar/cerebral;
- ❖ Fala pausada, inconsciência;
- ❖ Hipotermia;
- ❖ Arritmias cardíacas;
- ❖ Convulsões (codeína, propoxifeno meperidina);
- ❖ Marcas injeção (uso crônico).

INTOXICAÇÃO POR OPIÓIDES: TRATAMENTO

- ❖ Respiração mecânica;
- ❖ Desfibrilar, massagem cardíaca, adrenalina;
- ❖ Previna aspiração de vômito;
- ❖ Rehidratação iv;
- ❖ Tratar a hipotensão;
- ❖ Tratar o edema com oxigênio;
- ❖ Administrar naloxone;
- ❖ Monitorar sinais vitais a cada 5 min. durante 4 hs.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DE OPIÓIDES

8-12 hs: rinorréia, lacrimejamento, bocejos, sudorese;

12-14 hs até 72 hs: sono agitado, midriase, anorexia, pele arrepiada, irritabilidade, tremor;

Após 72 hs: insônia, bocejos exagerados, fraqueza, desconforto GI, rubro, calafrios, espasmos musculares, ejaculação, dor abdominal.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DE OPIÓIDES: TRATAMENTO

Medidas de suporte geral: nutrição, descanso, incentivo, explicação franca sobre o quadro, manter sob vigilância médica.

Metadona/ Buprenorfina (substituição): vai retirando 20% por dia durante 2 semanas;

Clonidina: controle dos sintomas SNA.

DROGAS DE ABUSO: ATENDIMENTO DE EMERGÊNCIA

- ❖ Os quadros clínicos da intoxicação muitas vezes estão exacerbados ou mascarados por outras doenças e intercorrências;
- ❖ Entre usuários de drogas é muito comum a presença de: infecções, alterações metabólicas, traumas decorrentes de acidentes e violência ➡ mais relevantes do que a intoxicação *per se* ou a síndrome de abstinência
- ❖ As intoxicações com drogas podem servir a propósitos suicidas ou tentar “tratar” transtornos psiquiátricos ➡ interconsulta.

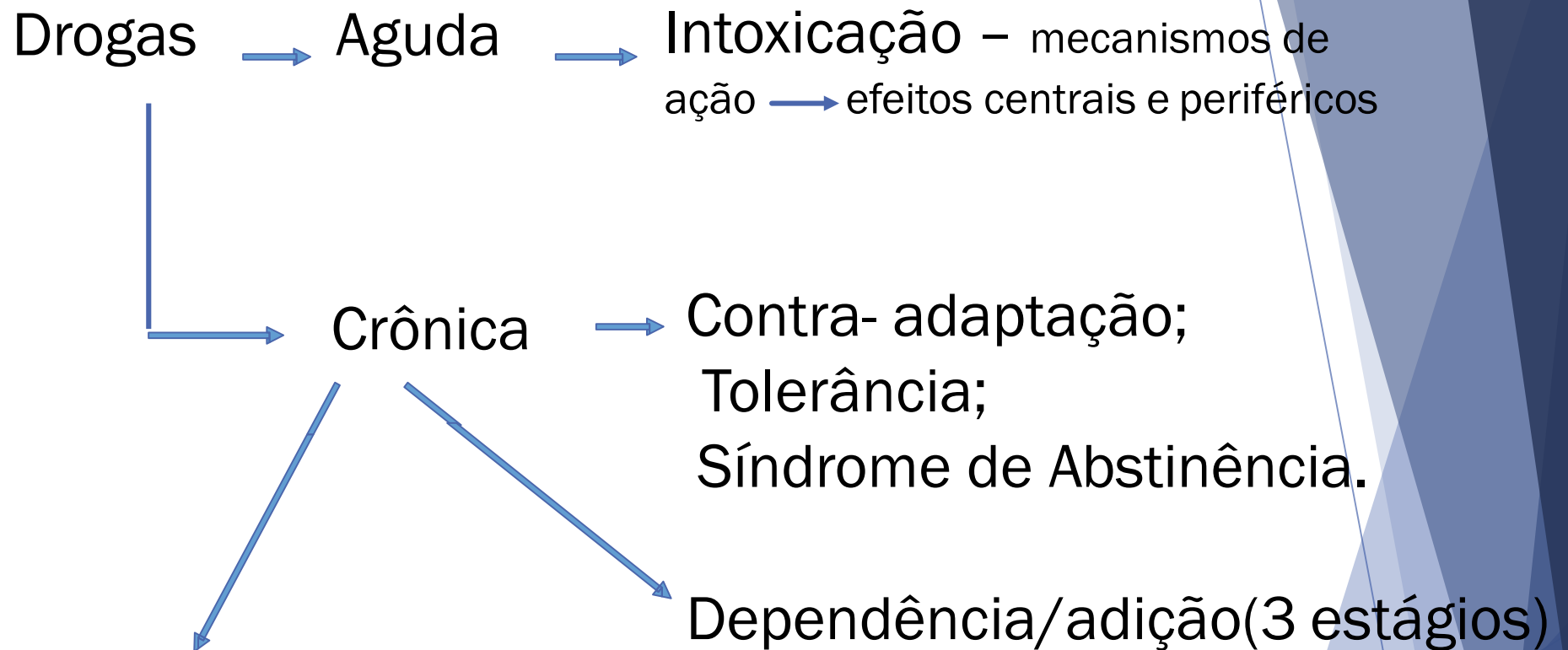
DROGAS DE ABUSO

ATENDIMENTO DE EMERGÊNCIA

- ❖ Complicações relacionadas ao uso de substâncias são comuns;
- ❖ O uso de mais uma substância está cada vez mais comum ➡ aumenta a chance de mais complicações;
- ❖ As salas de emergência são mais procuradas por usuários crônicos de drogas;
- ❖ Sala de emergência PODE e DEVE ser o local para iniciar uma intervenção motivacional para o usuário seguir um tratamento do abuso/ dependência.

DROGAS DE ABUSO: ATENDIMENTO DE EMERGÊNCIA

- ❖ Considerar uso de drogas em pacientes com nível de consciência rebaixado;
- ❖ Considerar uso de drogas em pacientes agitados;
- ❖ O tratamento geralmente é suportivo e sintomático;
- ❖ O dano pode ser decorrente da via de introdução ou da droga em si;
- ❖ Drogas e suas preparações de rua NÃO são produtos puros;
- ❖ Considerar doenças infecciosas associadas;
- ❖ Prevenir e tratar sintomas de AS.



Efeitos deletérios
Centrais e
Periféricos.

ADIÇÃO: DOENÇA DOS 8 C'S

- ❖ Crônica;
- ❖ Centralidade da droga;
- ❖ Uso **C**ontínuo apesar dos danos B-P-S;
- ❖ Perda do **C**ontrole;
- ❖ Uso **C**ompulsivo;
- ❖ *Craving*;
- ❖ ReCaída.

Uma doença heterogenea do Cérebro, o qual tem sua estrutura e função alterada pela droga de forma duradoura.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIA - DSM-V (2013)

Prejuízo clínico manifestado num período de 12 meses pela presença simultânea de 2 (ou mais) dos itens:

1. Tolerância;
2. Síndrome de abstinência específica;
3. Grandes quantidades em períodos além do que pretendido;

TRANSTORNO LEVE: 2-3 SINTOMAS

4. Procura (desejo) persistente, insucesso para diminuir ou perda do controle sobre o uso;

TRANSTORNO MODERADO: 4-5 SINTOMAS

- 5. Muito tempo gasto para obter, usar ou recuperar-se dos efeitos;
- 6. Redução ou ausência de atividades sociais, ocupacionais e recreacionais;
- 7. Uso continuado mesmo sabendo que a droga causou ou piorou problemas físicos ou psicológicos;

TRANSTORNO GRAVE: 6 OU + SINTOMAS

- 8. Uso Continuado apesar dos problemas sociais e interpessoais causados ou exacercebados pela substância;
- 9. Uso contínuo prejudica o trabalho, a escola ou atividades em casa;
- 10. Uso continuado em situações fisicamente perigosas *Craving*, urgência ou intenso desejo em consumir a substância.

ESTÁGIOS DO CICLO DA ADIÇÃO

ESTÁGIO 3 - Preocupação/Craving



ESTÁGIO 1 – INTOXICAÇÃO/INICIAÇÃO

Reforço positivo

DA, Opioides, GABA, Glu, endocanabinoides, 5-HT

a



Efeitos reforçadores agudos das drogas Ativa e sequestra o sistema motivacional Inundação DA → melhor do que esperado e melhor do que reforçadores naturais

CENTRALIDADE DA DROGA

DISSULFIRAM

Aprovado em 1950

ADH

inibe

ADLH



etanol -----> acetaldeído -----> ácido acético

ingestão de **álcool** concomitante:

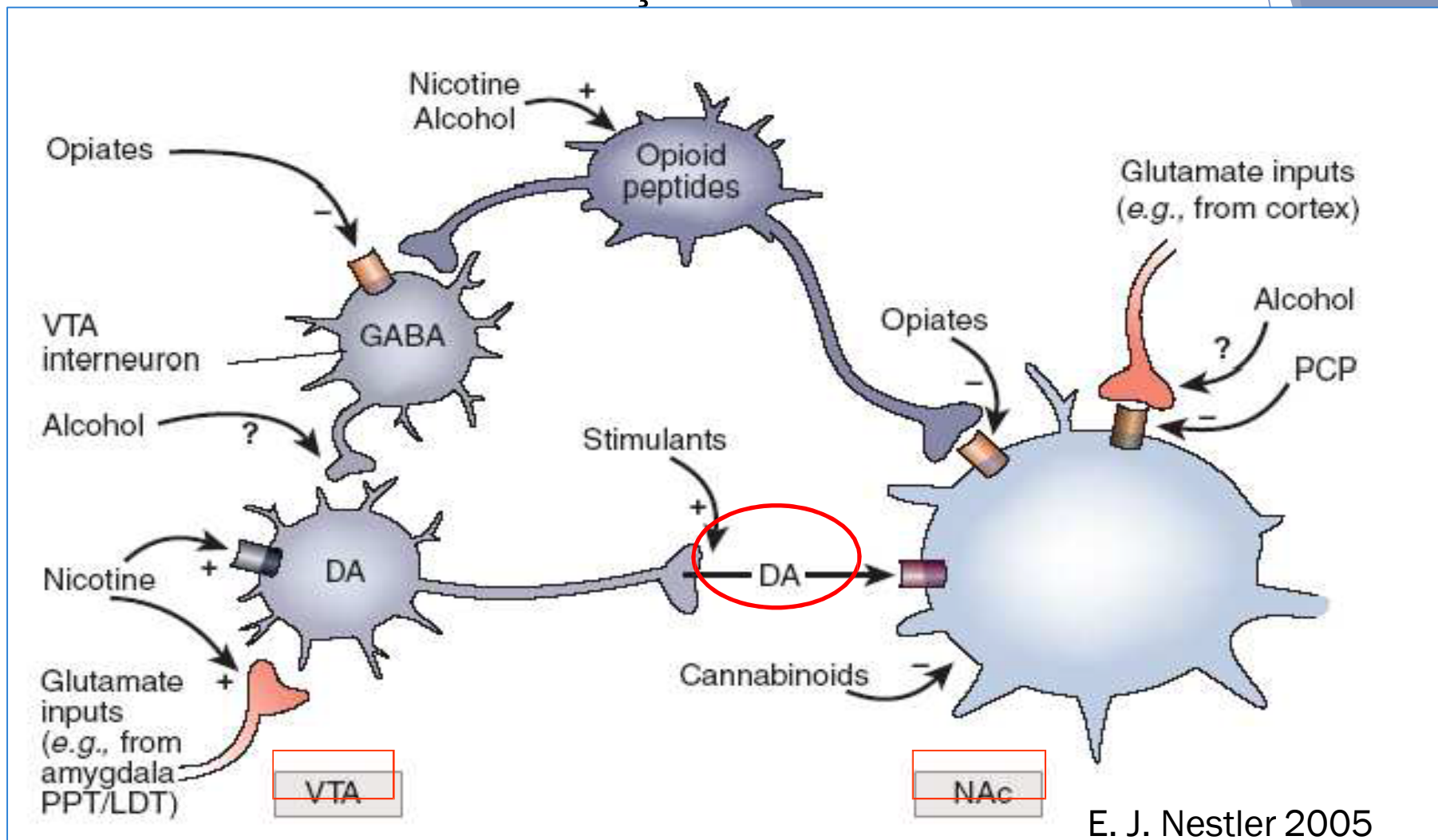
rubor facial indo para todo o corpo, náusea, vômito, sudorese, cefaléia latejante, dificuldade respiratória, fraqueza, dor torácica, visão turva, vertigem, hipotensão.

---> EFEITO AVERSIVO PERIFÉRICO

❖ Algumas evidências positivas para a **cocaína**
(talvez pela ação de inibição da dopamina beta hidroxilase)

O mecanismo de ação agudo comum de drogas psicotrópicas
a capacidade de ativar a via dopaminérgica mesolímbica,
levando a liberação de dopamina no núcleo accumbens

➡ **REFORÇO POSITIVO**

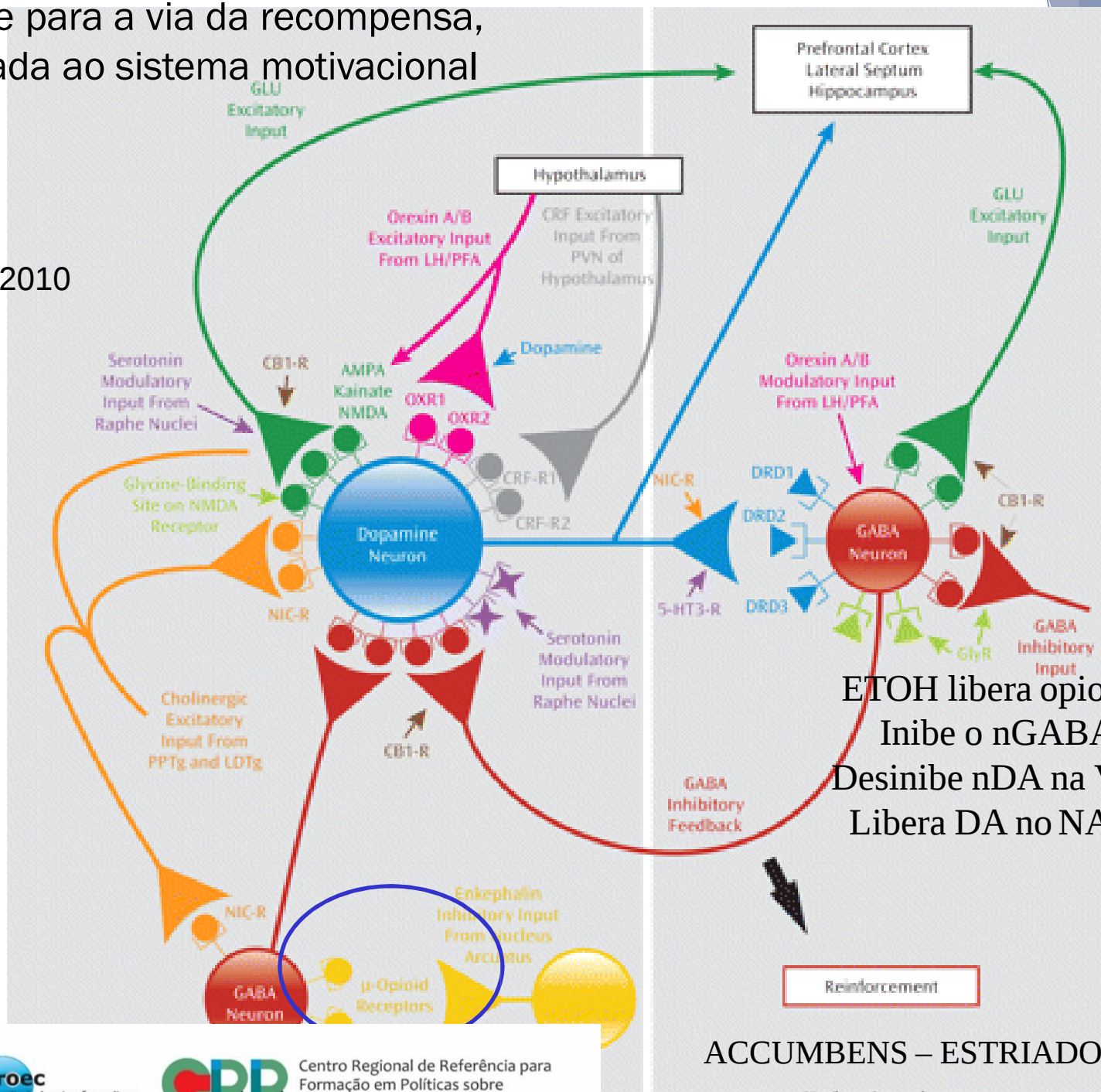


NALTREXONE, NTX – (Revia®; Vivitrol®) e NALMEFENO (Selincro®, só na Europa)

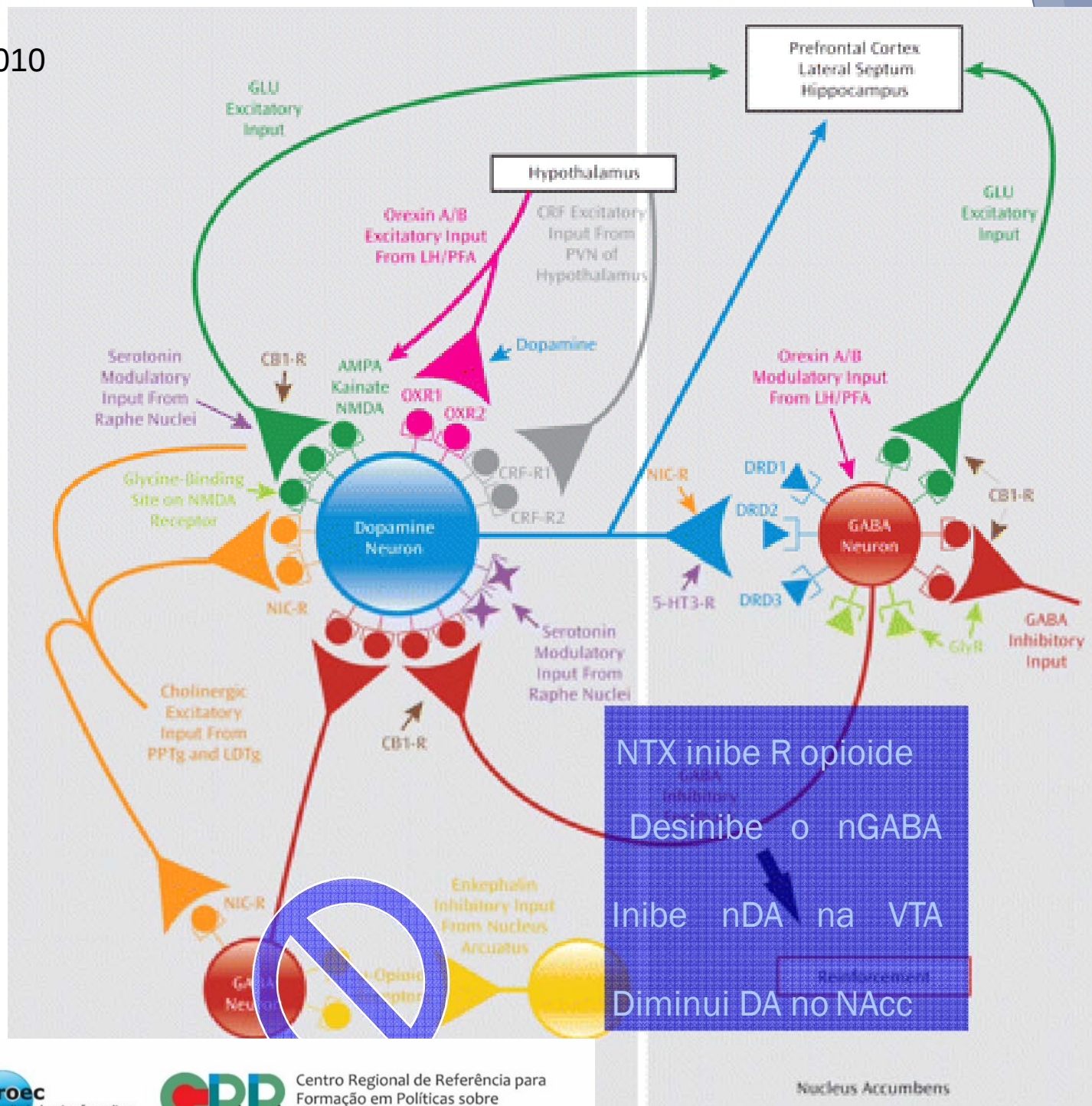
- ❖ Os opióides liberam dopamina → mais acentuado em ratos P;
- ❖ Indivíduos FH+, de alto-risco genético, tem um aumento exagerado induzido pelo álcool nos níveis de β -endorfina;
- ❖ Polimorfismo no gene OPRM1 que codifica o receptor;
- ❖ μ opioide: os que possuem o alelo Asp40 OPRM1 (homozigoto ou heterozigoto) respondem melhor ao NTX (Oslin et al., 2003; Anton et al., 2008);
- ❖ Dois estudos não confirmaram esta relação (Gelernter et al., 2007; Arias et al., 2008).

Destaque para a via da recompensa,
relacionada ao sistema motivacional
cerebral.

Johnson, 2010



Johnson, 2010

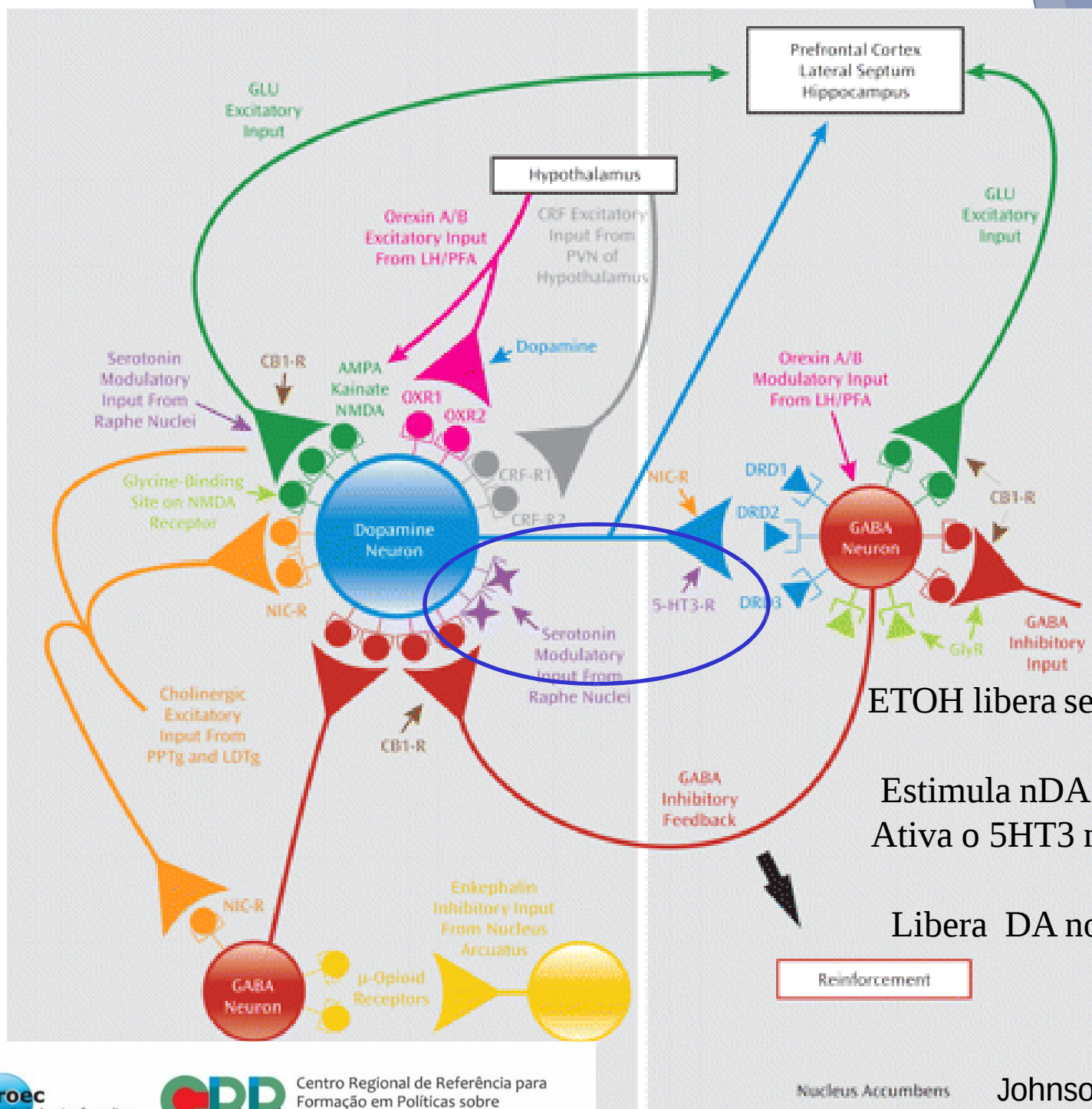


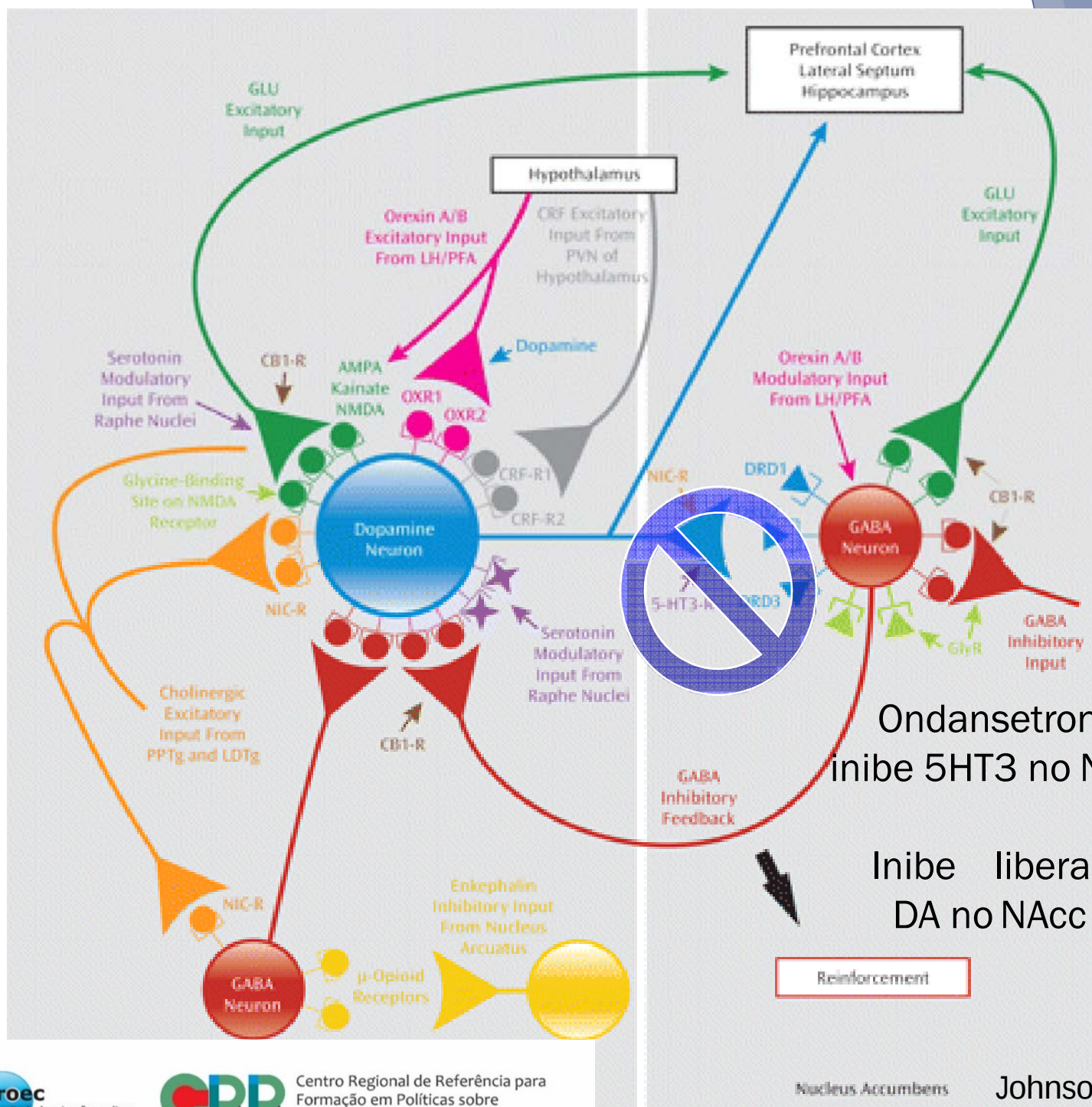
ISRS em animais: ↓ consumo de álcool e ↓ comportamento consumatório geral

- ❖ Alcoolistas tipo B (EOA) tem níveis reduzidos de 5-HIAA no líquido cefalorraquidiano comparados com os tipo A (LOA);
- ❖ Os ISRS não foram eficazes para os alcoolistas EOA;
- ❖ Os ISRS foram eficazes para os alcoolistas LOA (Kranzler et al. 2011).

Ondansetrona, antagonista 5-HT₃, ↓ o consumo nos EOA e nos indivíduos com genótipo LL/TT (Johnson et al. 2011)

- ❖ Grande envolvimento da 5-HT no comportamento antissocial (mais frequente no EOA).

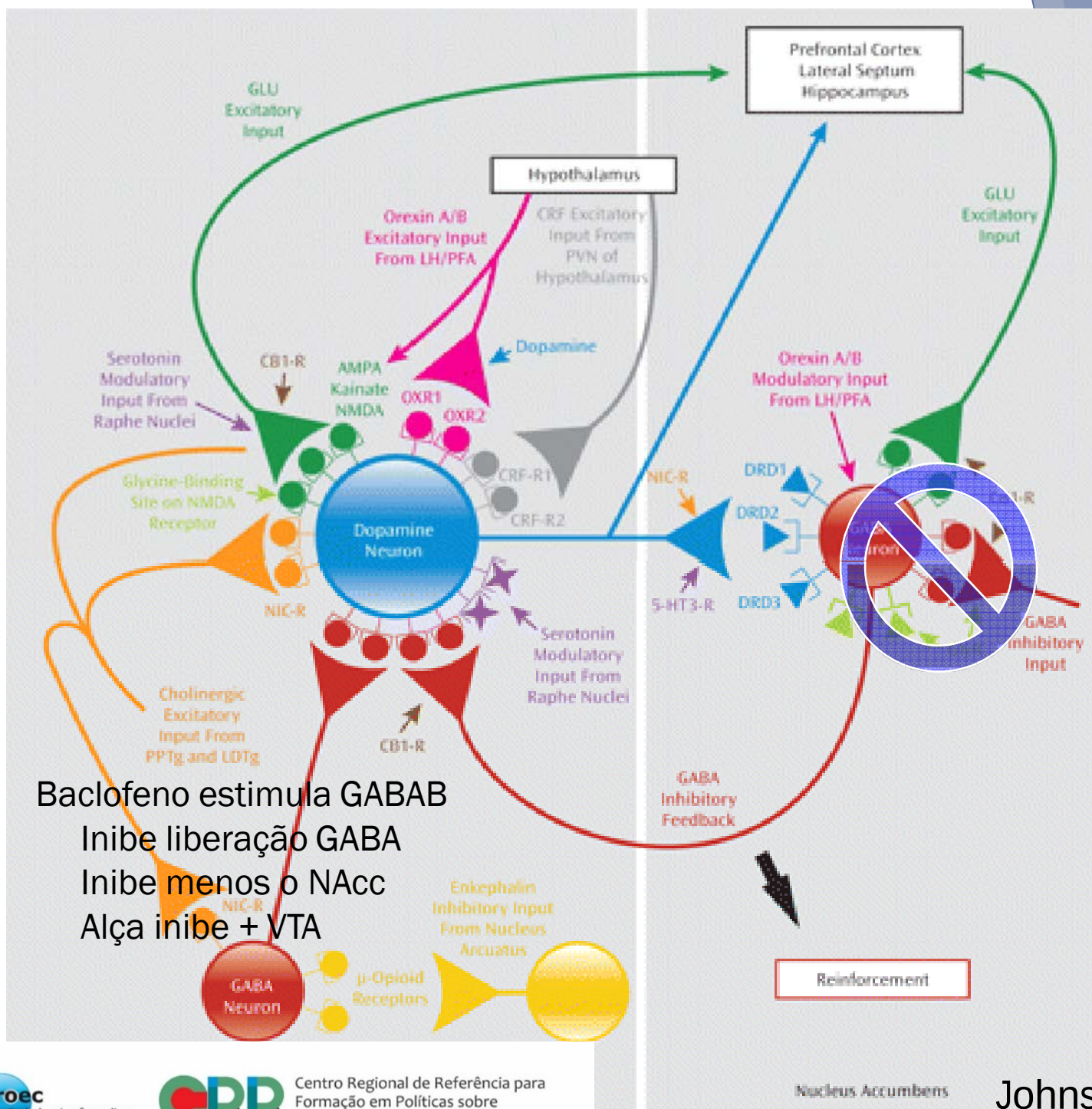




BACLOFENO (antiespástico - Lioresal® Baclon®)

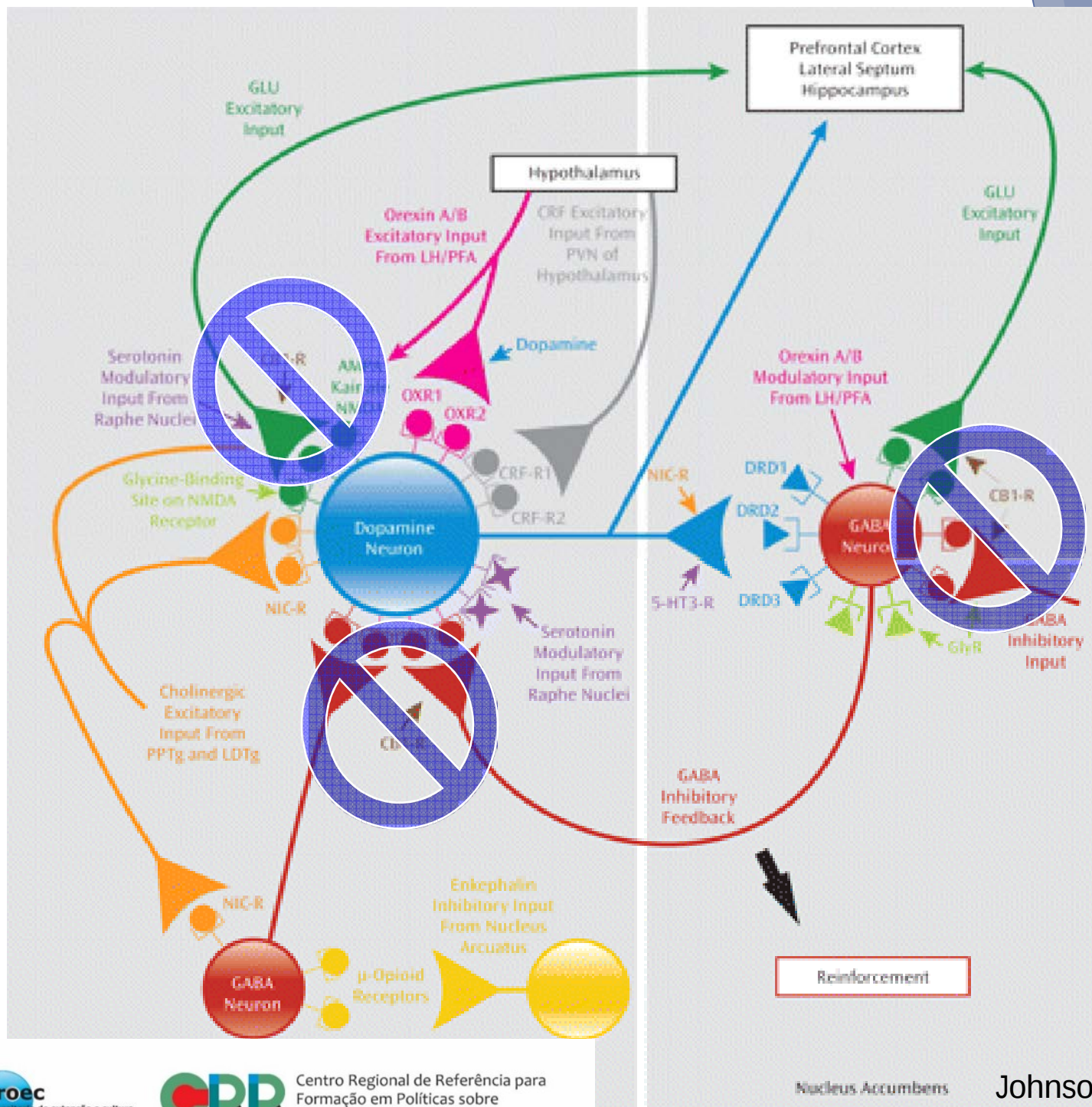
Agonista GABA B:

- ❖ Diminui a liberação de NT como GABA, glutamato e aspartato e modula os canais GIRK
➡ inibe o sistema mesolímbico cortical;
- ❖ Reduz o craving e consumo do álcool em pacientes abstinentes (Addolorato et al. 2007; Rigal et al. 2012);
- ❖ Sedação e SA ➡ imita o uso do baclofeno, mas procura agonista alternativo.



RIMONABANTO

- ❖ Proposto como anti-craving para nicotina, álcool, cocaína e heroína;
- ❖ Antagonista canabinoide (CB1);
- ❖ Bastante efetivo para pacientes obesos que desejam parar de fumar;
- ❖ Não foi aprovado pelo FDA (alto risco de suicídio).



ESTÁGIO 2 – AFETO NEGATIVO/SA

b

Dopamina, GABA, Glutamato, CRF, Noradrenalina,
Neuropeptide Y, Dinorfina, Substancia P

Com a repetição do uso, reforço diminui

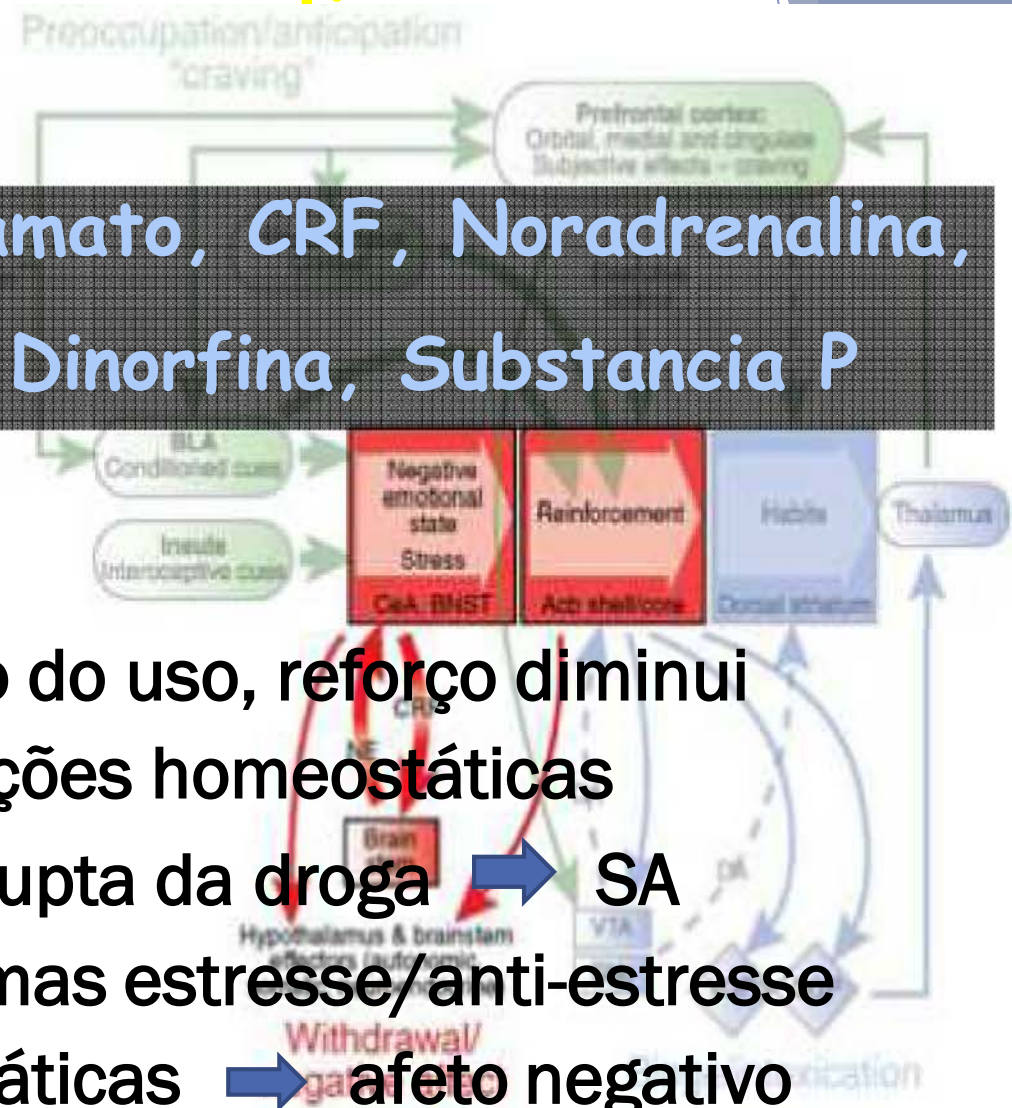
→ Adaptações homeostáticas

Retirada abrupta da droga → SA

Ativação dos sistemas estresse/anti-estresse

→ Adaptações alostáticas → afeto negativo

→ CRAVING DO ALÍVIO (CRF, NE)



TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

- ❖ Benzodiazepínicos (substituição);
- ❖ Propranolol, clonidina (hiperatividade SNA);
- ❖ Fenitoina, carbamazepina, valproato (convulsões);
- ❖ *Delirium tremens*: benzodiazepínicos, antipsicóticos, magnésio, complexo B, lamotrigina.

ANTAGONISTAS CRF

- ❖ Reverte ansiedade na abstinência aguda e prolongada em animais dependentes (Valdez et al. 2002, Knapp et al. 2004; Overstreet et al. 2004; Funk et al. 2007; Gehlert et al. 2007);
- ❖ Estudos em humanos em andamento.

DINORFINA

Agonista kappa opioide ➡ relacionado com depressão e disforia

- ❖ Antagonista kappa ➡ diminui auto-administração em ratos dependentes em abstinência (Walker, Koob 2008);
- ❖ Consumo de etanol em ratos, atenuado por agonistas kappa e aumentado por antagonistas (Lindholm et al. 2001; Mitchell et al. 2005, Nestby et al. 1999);
- ❖ Estudos em humanos em andamento.

PRAZOSIN

Antagonista alfa1-adrenérgico, atua no sistema modulador central do estresse (CRF-NA)

- ❖ Diminui auto-administração e sinais de abstinência em ratos dependentes (Walker et al., 2008);
- ❖ Estudos em humanos em andamento.

NEUROPEPTIDO Y, NOCICEPTINA, SUBSTÂNCIA P

Ação contrária ao sistema de estresse ligado ao CRF.

- ❖ Agonistas NY e nociceptina → diminui consumo em ratos dependentes (Heilig et al. 1994; Ciccocioppo et al. 2000);
- ❖ Antagonista da Substância P → diminui consumo em camundongos HAD e diminui *craving* em humanos (George et al. 2008).

ESTÁGIO 3 – PREOCUPAÇÃO/ANTECIPAÇÃO

Craving/ automação / prejuízo da função executiva

C

Glutamato, endocanabinoides, GABA, Noradrenalina

Com a repetição do uso, os comportamentos de uso e busca são condicionados a pistas intero e exteroceptivas se consolidando num aprendizado aberrante que é modulado

→ pelo sistema do estresse
CRAVING DO REFORÇO (glu)

Preoccupation/anticipation
"craving"

Prefrontal cortex:
Orbital, medial and cingulate
Subjective effects = craving

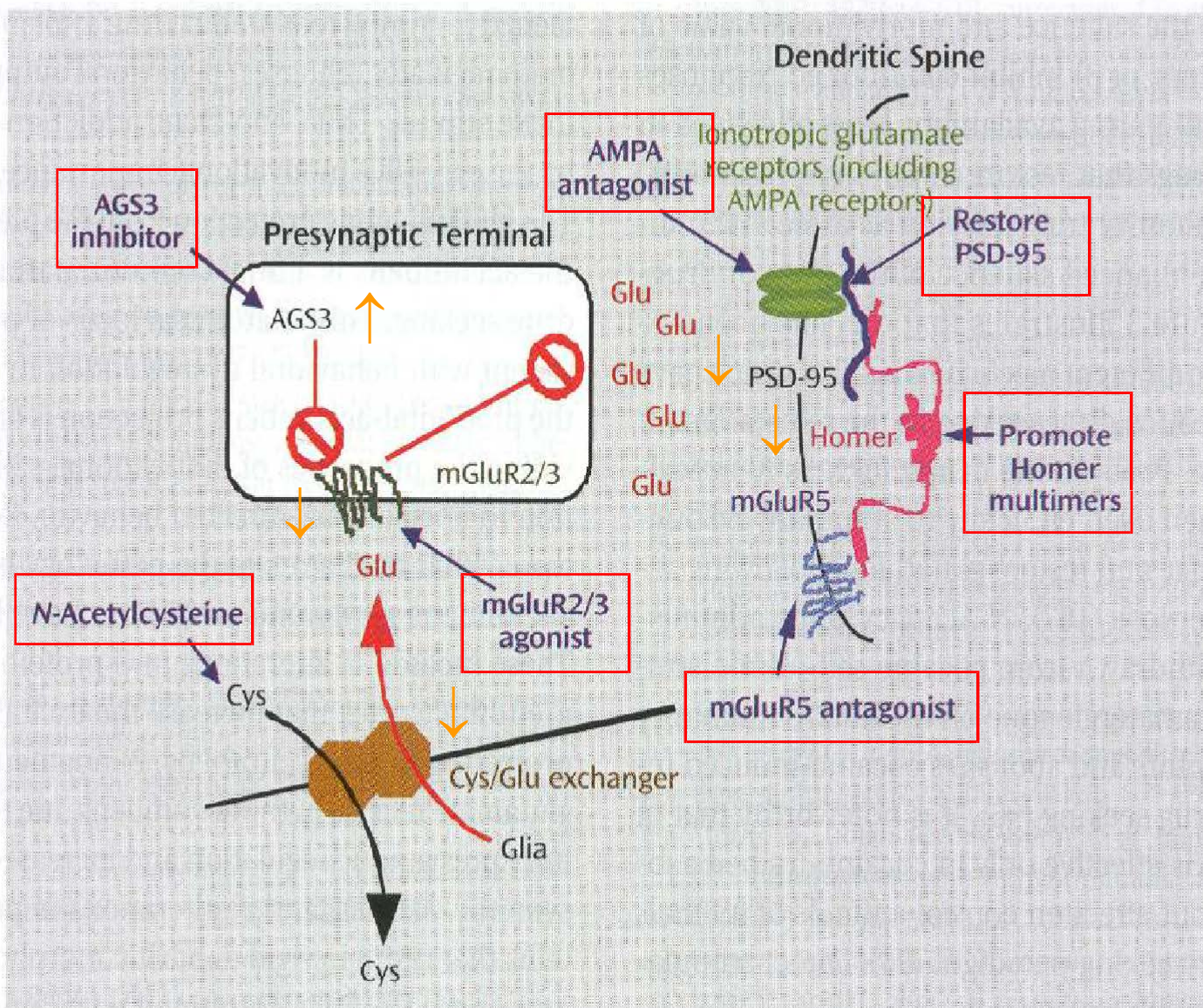
BLA
Conditioned cues
Insula
Interoceptive cues

Negative
Stress

Withdrawal/
negative affect

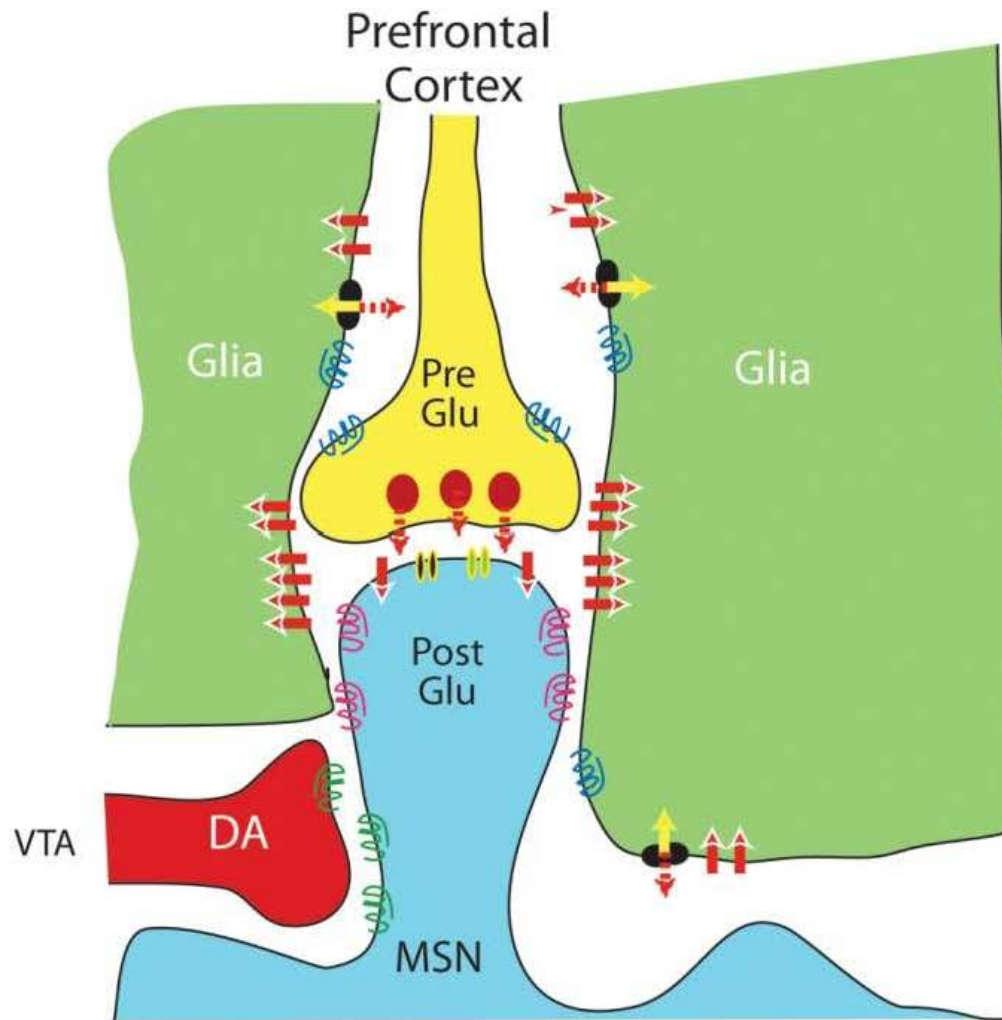
Binge/intoxication

FIGURE 5. Potential Pharmacotherapeutic Targets for Normalizing Dysregulated Glutamate Release and Postsynaptic Responsiveness in the Nucleus Accumbens to Ameliorate Cocaine Craving and Relapse^a



Molecular Psychiatry

Figure 2



Drug Target	Drug Class
Glu release	mGluR2/3 agonist
Glu uptake	β -lactam
Cys/Glu exchange	exchanger substrate
mGluR1/5	mGluR5 NAM
mGluR2/3	mGluR2/3 agonist
AMPA	AMPA antagonist
NMDA	NR2B antagonist
Dopamine	D3 antagonist

Molecular Psychiatry

Molecular Psychiatry (2011) **16**, 974-986;
doi:10.1038/mp.2011.46

ACAMPROSATO (Campral ®)

- ❖ Diminui a liberação do glutamato (modula mGluR5), diminui influxo de cálcio, diminui excitabilidade dos receptores NMDA (agonista parcial), aumenta níveis de taurina;
- ❖ Reduz a intensidade do *craving* na abstinência aguda e prolongada quando da exposição a situações de alto- risco para beber (pistas condicionadas) em animais (Witte et al. 2005; Spanagel, Kiefer 2008);
- ❖ Melhora na abstinência, ↑ dias em abstinência (estudos europeus: Pelc et al. 1997; Sass et al. 1996; Paille et al. 1995);
- ❖ Melhora variável e inconsistente (estudos USA: Kranzler, Gage 2008; Anton et al., 2006; Mason et al. 2006).

Metanálise mostrou significativa redução na frequência de beber e no aumento da abstinência (Mason 2001; Mann et al. 2004).

TOPIRAMATO -Topamax® - Aprovado antiepiléptico

Inibe a atividade glutamatérgica (AMPA e kainato) e aumenta a GABA-A

- ❖ Diminui consumo e preferência em camundongos (Gabriel, Cunningham 2005; Gremel et al. 2006; Farook et al. 2009);
- ❖ Diminui o consumo e aumenta o número de dias em abstinência em humanos para álcool e cocaína (Johnson et al. 2007; Olmsted, Kockler 2008);
- ❖ Diminui obesidade, hipertensão, anormalidades no fígado e colesterol;
- ❖ Prejuízo cognitivo reversível, parestesia, mudança no paladar, anorexia.

GABAPENTINA (Neurontin® Aprovado antiepiléptico)

Modulador dos canais voltagem-dependente de Ca^{++} tipo N, modulador do receptor GABAA e do tonus glutamatergico

- ❖ Diminui o *craving* subjetivo e o evocado por emoção, melhora a qualidade do sono (Mason et al. 2009)
- ❖ Gabapentina + naltrexone: melhor que naltrexone sozinho, melhora SA aguda e previne recaída (Anton et al. 2011 - COMBINE)

PREGABALINA (Lyrica®) Aprovado como antiepiléptico, usado/testado em neuropatia diabética, neuralgia, fibromialgia, ansiedade e depressão)

Modulador dos canais voltagem-dependente de Ca^{++} diminuindo liberação de GLU e noradrenalina.

Metanálise (Guglielmo et al. 2012): 2 estudos clínicos de prevenção de recaída para álcool mostrando eficácia e 3 estudos clínicos para manejo de SA para álcool com resultados inconclusivos de sua eficácia.

MODULADORES GLUTAMATERGICOS

Antagonistas mGluR5 e agonistas mGluR2 e mGluR3 diminuem a função glutamatergica ➡ bloqueio da auto-administração induzida por pistas em animais

(Schroeder et al. 2008; Zhao et al. 2006)

❖ Não há estudos em humanos

CARBAMAZEPINA (bloqueio canais Na⁺, potencializa GABA) álcool

AMANTADINA (antiviral, ↑ lib DA, antagonista NMDA) cocaína ↓

reatividade para pistas relacionadas ao *craving*

PROPRANOLOL – Inderal®

Antagonista beta-adrenérgico

- ❖ Diminui a associação de pistas, principalmente relacionadas ao estresse;
- ❖ Bloqueio da re-consolidação (amnésia dependente de pista) quando administrado no momento da reativação da memória em ratos ➡ lesão na amígdala basolateral (BLA) e núcleo accumbens core (mesmo efeito de antagonista NMDA, como dizolcipina);
- ❖ Diminuiu as recaídas para cocaína num estudo RCT.



ARIPIPAZOL

- ❖ Antipsicótico atípico também aprovado para transtorno bipolar;
- ❖ Agonista parcial D2 e 5HT1A e antagonista 5HT2A;
- ❖ Pacientes alcoolistas que procuraram tratamento foram alocados no RCT (aripiprazol 15 mg por 14 dias X placebo);
- ❖ Pacientes tratados com aripiprazol tinham menor atividade no estriado ventral direito (MRI funcional) quando expostos à pistas relacionadas ao álcool e também menos dias de beber pesado.

(Myrick et al., 2010).

MEDICAMENTOS PARA TRATAR ALCOOLISMO

APROVADOS: NALTREXONA e DISSULFIRAM (estágio 1);
ACAMPROSATO (estágio 2)

USADOS (aprovados para outro fim): BACLOFENO e ISRS
(estágio 1);
TOPIRAMATO, GABAPENTINA, PROPRANOLOL
(estágio 2 e 3)

TESTADOS (animais e/ou humanos):
RIMONABANTO, ONDANSETRONA (estágio 1);
PRAZOSIN, antagonista CRF, DINORFINA – agonista kappa,
antagonista SUBSTANCIA P, agonistas NPY e NOCICEPTINA
(estágio 2); moduladores GLU – antagonista mGLUR5 e
agonistas mGLUR2 e mGLUR3 (estágio 3).
(N-acetilcisteína: testado cocaína e maconha - estágio 3)

Projeto COMBINE (NIAAA)

- ❖ Avaliar (RCT) a eficácia de medicamentos associados (inicialmente naltrexone e acamprosato) e terapias comportamentais (manejo médico - MM e intervenção comportamental - IC) e suas combinações no tratamento do alcoolismo;
- ❖ O estudo inclui 1383 pacientes de 11 centros acadêmicos durante 16 semanas com reavaliação após 1 ano;
- ❖ Naltrexone foi similar quando combinado ao MM ou IC;
- ❖ Acamprosato não foi eficaz sozinho ou combinado ao naltrexone;
- ❖ Placebo + MM foi mais eficaz do que IC sozinho;
- ❖ Benefício sustentado após 26, 52, e 68 semanas em MM + naltrexone, IC + naltrexone.

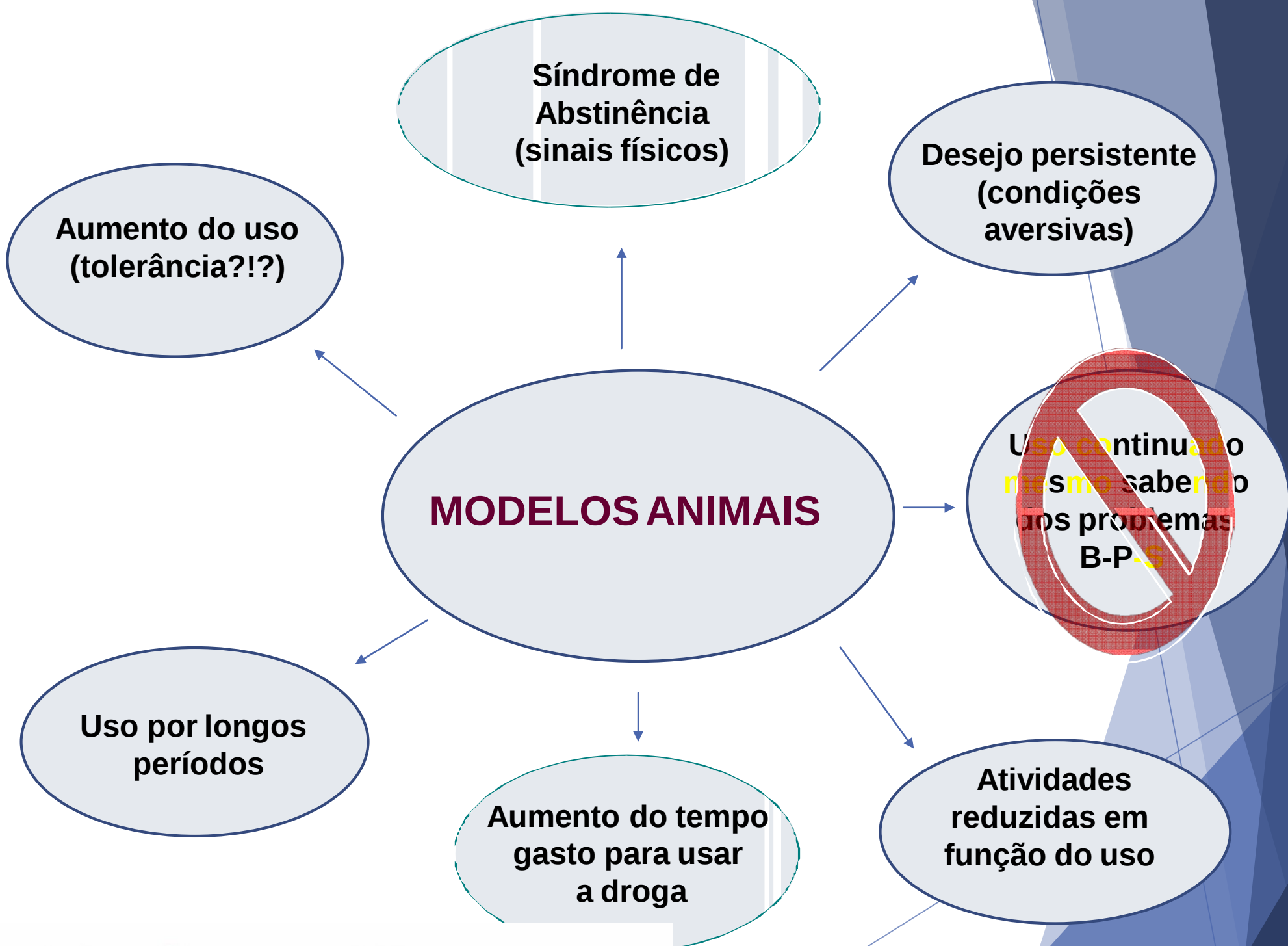
(Donovan et al., 2009)

Table 1 Targets of interest for alcohol-dependence medications.

Receptors	Representative compounds	Status
5-HT _{1A} ^a	Onilametrone	Pre-clinical, clinical
5-HT _{2A} ^a	Olanzapine	Pre-clinical, clinical
Adenosine A _{2a}	DMPX	Pre-clinical
Adrenergic α ₁ ^a	Pranidipin	Pre-clinical, clinical
AMPA/GABA _A receptor ^a	Topiramate	Pre-clinical, clinical
CRF1	Antalarmin, MTII ^b , Pexacerfont, GSK561679	Pre-clinical, clinical
GABA-A	KY 023	Pre-clinical
GABA-B ^a	Baclofen, CGP7930, GS39783, BHF177	Pre-clinical, clinical
GLT1 ^a	Celastrolone	Pre-clinical
mGluRs	MTII ^b	Pre-clinical
nAChRs ^a	Varenicline, CP-601932	Pre-clinical, clinical
NK1 ^a	LY686017, Aprepitant	Pre-clinical, clinical
NMDA receptors ^a	Neramexane, memantine	Pre-clinical, clinical
NO ^a	GS-462, UPT-102, UPT-112	Pre-clinical
NPS receptor	NCG-0018568403	Pre-clinical
NPY1, NPY2	BIBD246, JNJ-31020028	Pre-clinical
Opioid receptors ^a	Nalmefene, naltrexone	Pre-clinical, clinical
DOR	SORL-9409, TAN-67	Pre-clinical
KOR	Nor-BNI	Pre-clinical
OX1, OX2	SB-334867, JNJ-10197049	Pre-clinical
F2X4 ^a	Ivermectin	Pre-clinical
Vasopressin 1b	Nelivaptan (SIR 149415)	Pre-clinical
<i>Other targets</i>		
ALDH-2	CVT-10216	Pre-clinical
GDNF ^a	Nortibogaine	Pre-clinical
Glycine transporter, GlyT-1	Org 25935	Pre-clinical, clinical
HDAC ^a	SAHA, trichostatin A	Pre-clinical
L-type calcium channel auxiliary subunit, GABA modulator	Gabapentin, pregabalin	Pre-clinical, clinical
mTORC1 ^a	Rapamycin	Pre-clinical
Neuroimmune modulation	Minoxidil, ibudilast, ploglitazone	Pre-clinical
PI3K ^a	Kolipram	Pre-clinical
PKC-uptake	Proprietary	Pre-clinical
Serotonin-norepinephrine transporter	Duloxetine	Pre-clinical, clinical
Stigma-1 receptor	NE-100	Pre-clinical

^a FDA-approved compounds available for this target. 5-HT = 5-Hydroxytryptamine; ALDH = aldehyde dehydrogenase; AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; CB = cannabinoid; CRF = corticotropin-releasing factor; DOR = δ -opioid receptor; GABA = gamma-aminobutyric acid; GDNF = glial derived neurotrophic factor; GLT1 = glutamate transporter 1; HDAC = histone deacetylase; KOR = κ -opioid receptor; glycine complex 1; nAChR = nicotinic acetylcholine receptors; neuropeptide 5; NPY = neuropeptide Y; OX = orexin receptor; PKC = protein kinase C.

Litten et al., 2012



A maioria dos estudos sobre drogas aditivas com animais utiliza procedimentos (testes e modelos) que nem sempre mimetizam a adição em humanos

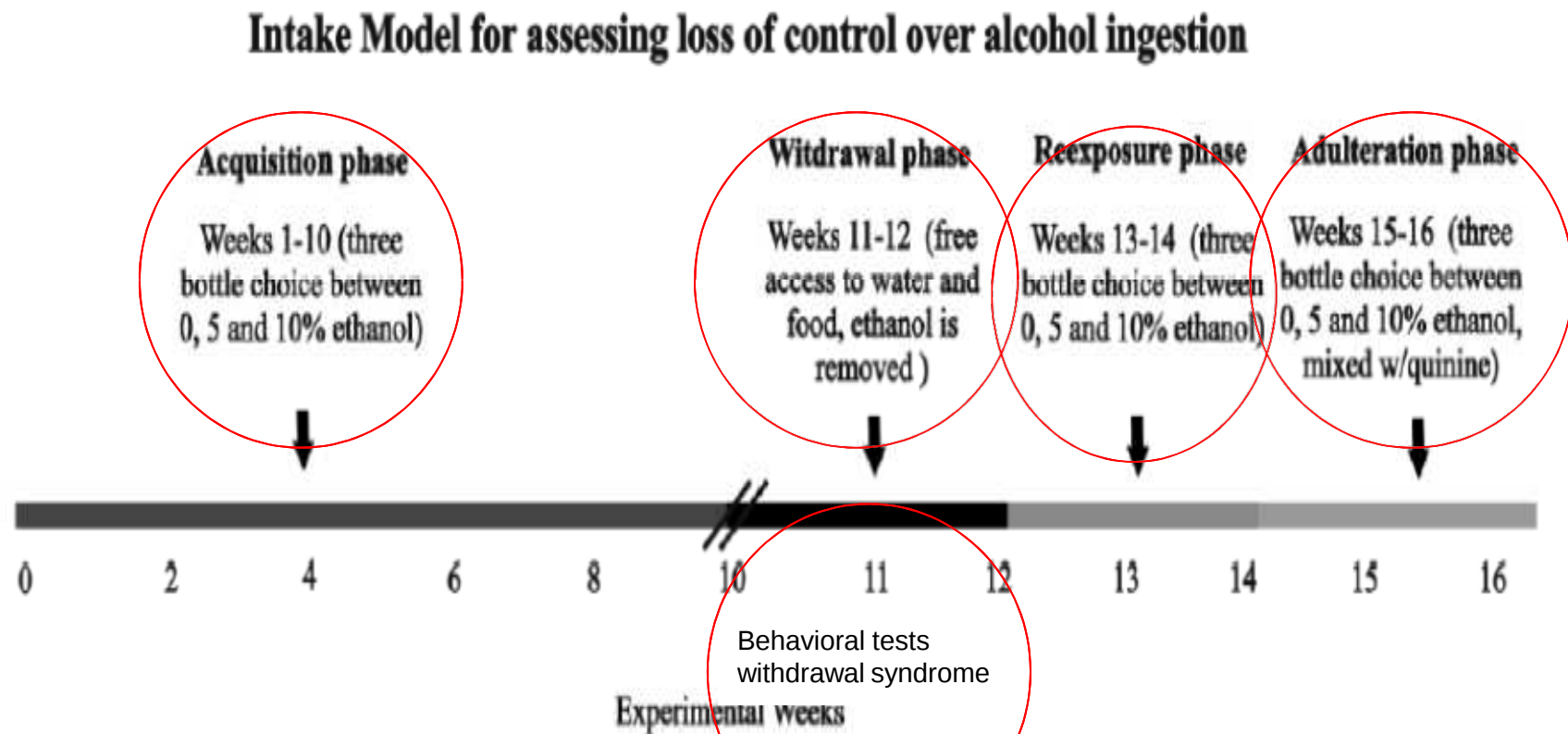
Modelos considerados mais efetivos devem ter:

- ❖ Modelos que expõem os animais um período prolongado de dias/meses para o consumo (Wolffgramm & Heyne 1995; Deroche-Gamonet et al. 2004; Fachin-Scheit et al. 2006);
- ❖ Modelos que expõem os animais para o consumo um período prolongado do dia (Ahmed & Koob 1998), ou durante a fase mais ativa do dia (ou seja à noite) (Bell et al., 2006).

NOSSO MODELO DE “ADIÇÃO” EM CAMUNDONGOS

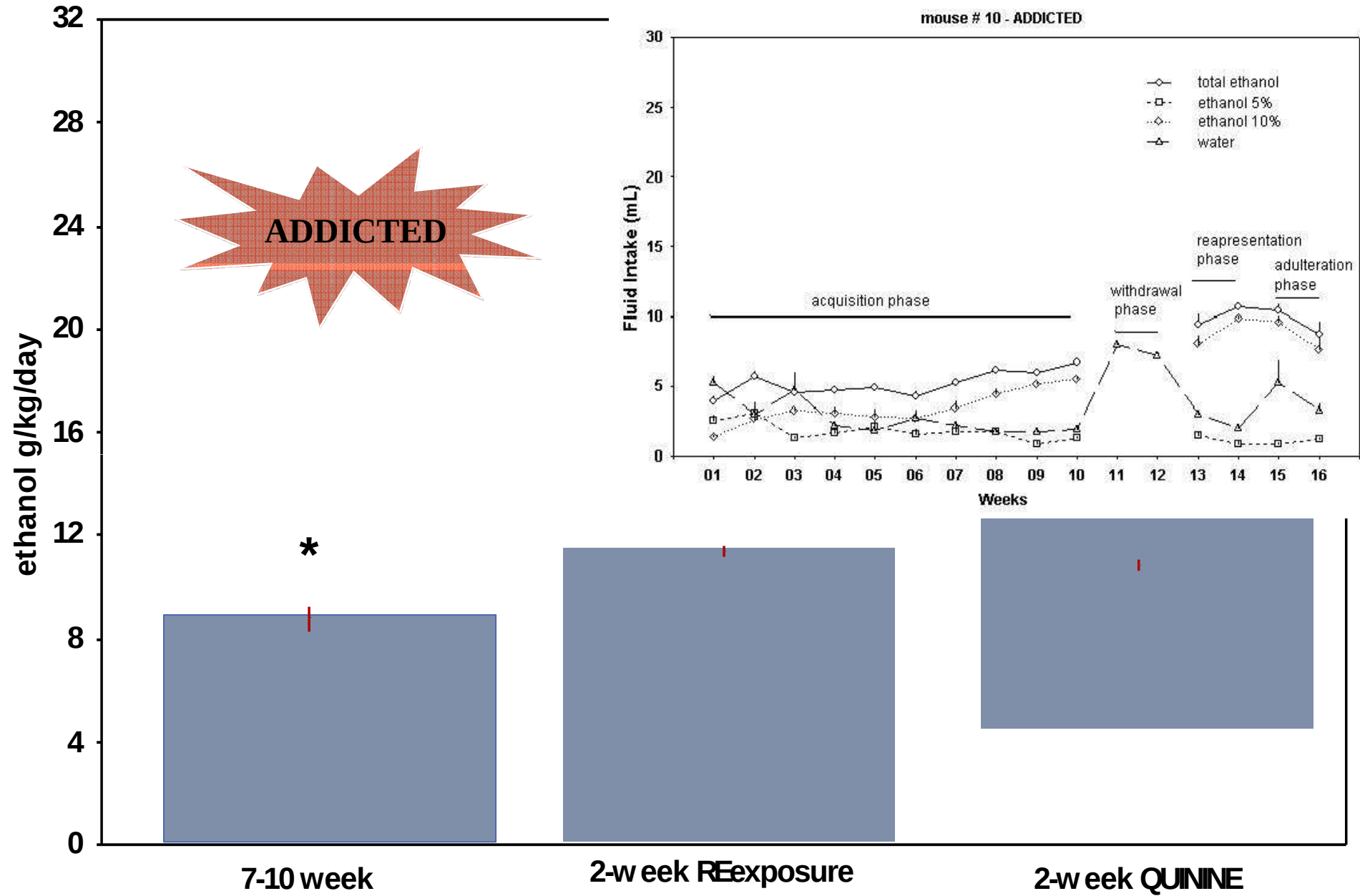


DESENHO EXPERIMENTAL DO MODELO DE “ADIÇÃO” EM CAMUNDONGOS

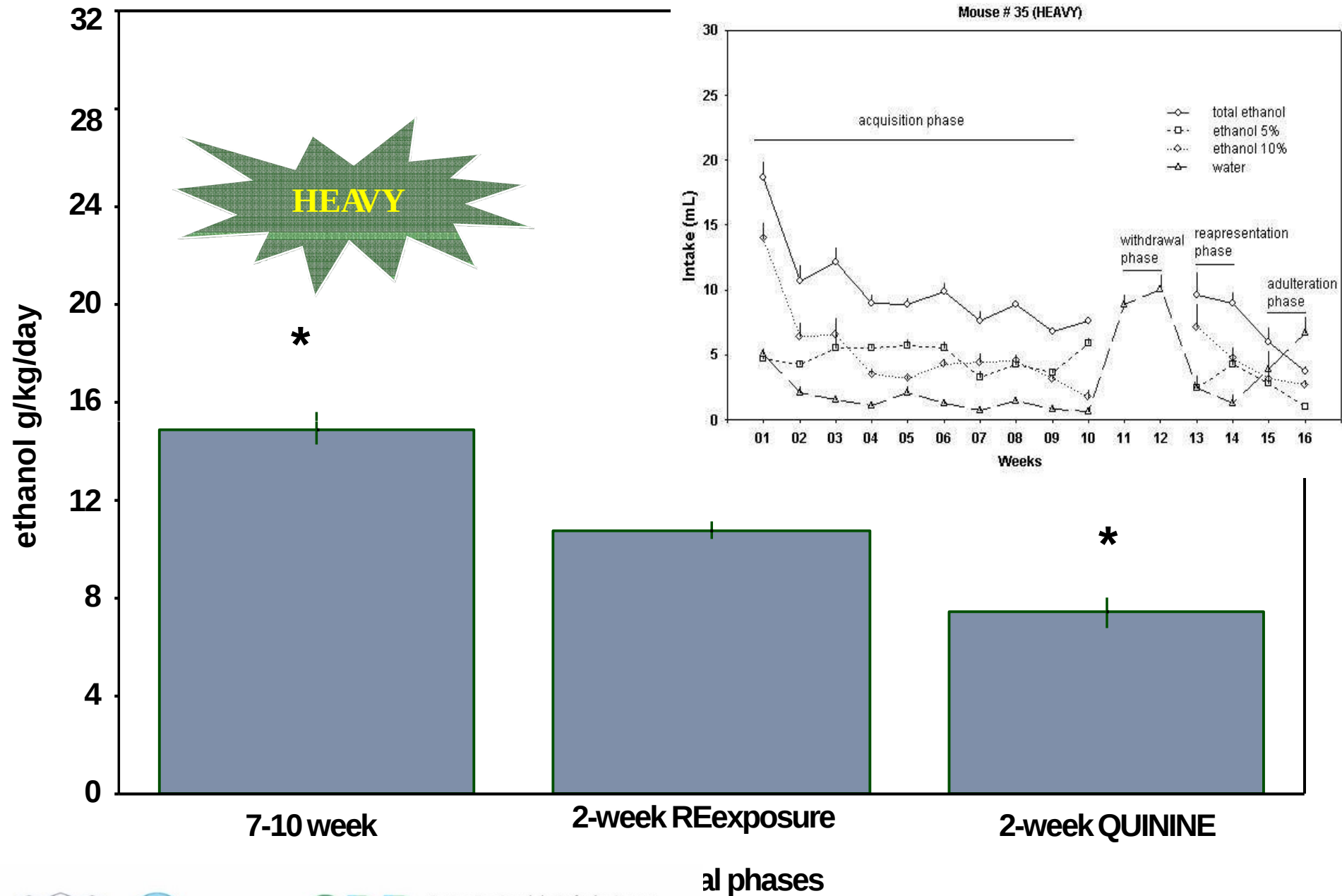


Adaptado do modelo proposto por Wolffgramm & Heyne (1995) para ratos

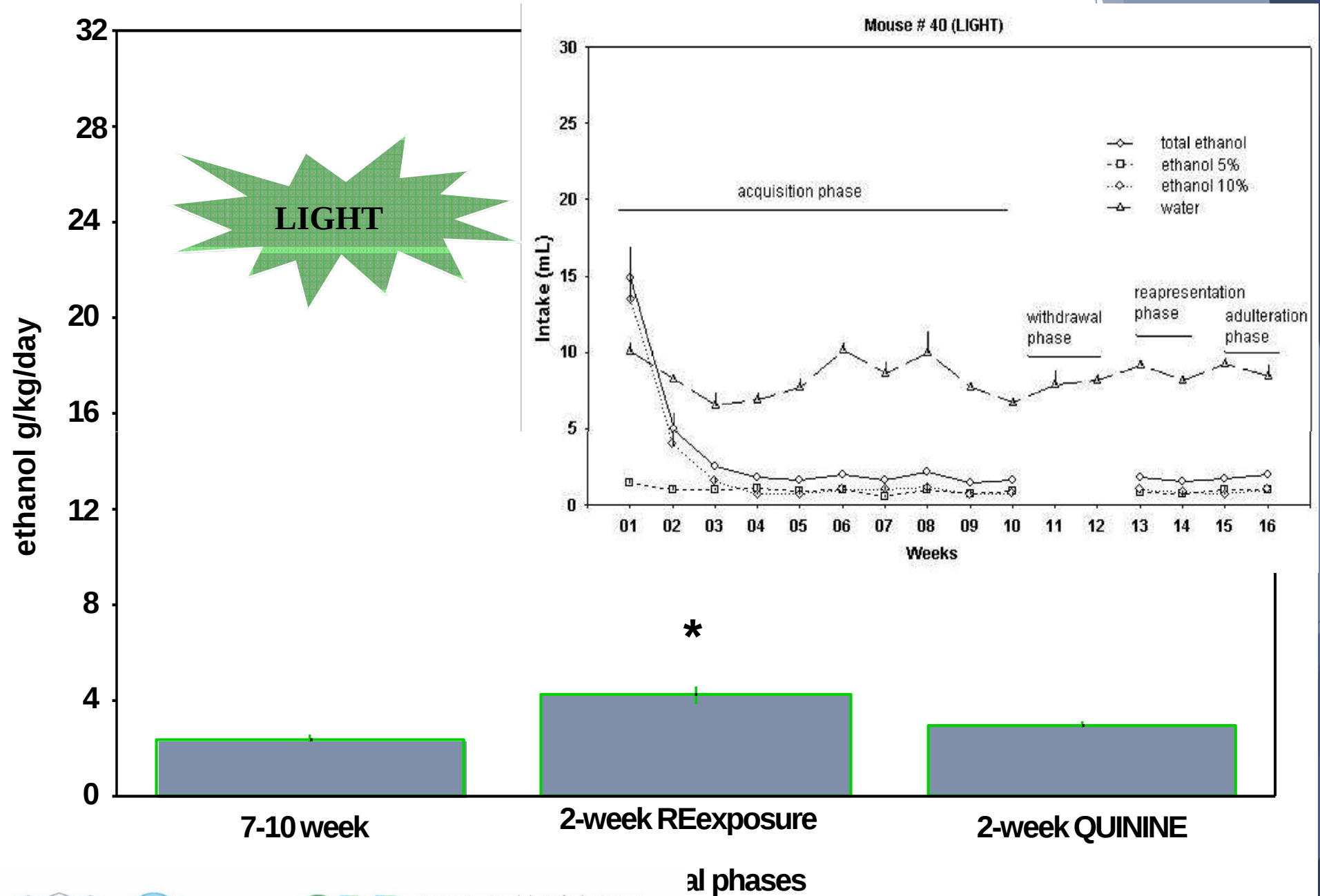
addicted mouse

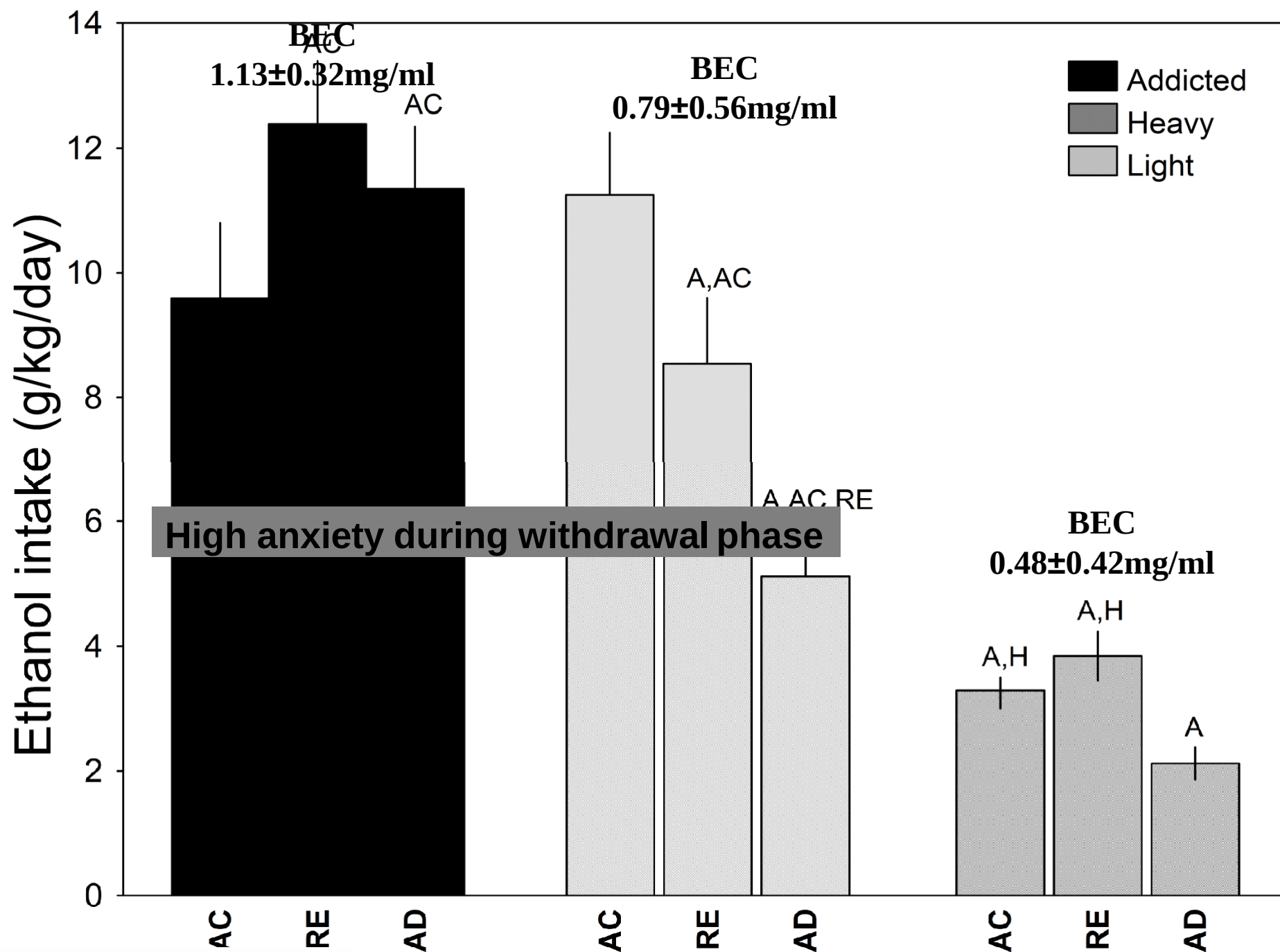


HEAVY CONSUMER



Light consumer





CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE “ADIÇÃO”

- ❖ Acesso prolongado à livre escolha entre etanol e água (10 sem. de aquisição + 2 sem. de reexposição) (+/- 50% do ciclo de vida, porém + curto que em ratos);
- ❖ Consumo persistente quando o etanol fica menos palatável com o quinino (perda do controle);
- ❖ Diferentes perfis de consumo (tipologia/genética);
- ❖ número restrito de animais desenvolve o comportamento aditivo (como em humanos);
- ❖ Ansiedade na fase de abstinência;
- ❖ ADE: após abstinência → consumo;
- ❖ ☆ BEC > 0,08 g/% (A=0,11 g/%; H=0,08 g/%; L=0.05 g/%);
- ❖ validade de face (similaridade com humanos);
- ❖ validade de conteúdo (avalia o pretendido);
- ❖ validade preditiva (naltrexona);
- ❖ confiabilidade (11 replicações: 18-25% A; 18-30% H; 28-35% L).

Criteria for an animal model of alcoholism that each of the high alcohol-consuming selected lines successfully meets.

Criteria	Rat line				
	AA	P	HAD	sP	UChB
1) Ethanol is orally self-administered under free-choice conditions 	> 5 g EtOH/kg body weight consumed per day ¹	> 5 g EtOH/kg body weight consumed per day ⁷	> 5 g EtOH/kg body weight consumed per day ¹⁶	> 5 g EtOH/kg body weight consumed per day ²⁰	> 5 g EtOH/kg body weight consumed per day ²⁷
2) Pharmacologically relevant BACs achieved with self-administration	BACs seen in humans achieved ²	BACs seen in humans achieved ⁸	BACs seen in humans achieved ¹⁷	BACs seen in humans achieved ²¹	BACs seen in humans achieved ²⁸
3a) Ethanol consumed for its post-ingestive effects and not for taste or calories only	Not tested	EtOH is self-administered intra-gastrically ⁹	Not tested	Not tested	Not tested
3b) Ethanol is rewarding as indicated by drinking-induced locomotor activation	EtOH consumption leads to motor activation ³	EtOH consumption leads to motor activation ¹⁰	Not tested	EtOH consumption leads to motor activation ²²	Not tested
4) Ethanol is positively reinforcing (i.e., the animal works for access) 	EtOH is operantly self-administered ⁴	EtOH is operantly self-administered ¹¹	EtOH is operantly self-administered ¹⁸	EtOH is operantly self-administered ²³	Not tested
5) Chronic consumption leads to metabolic and functional tolerance	Metabolic ⁵ tolerance expressed	Metabolic ¹² and functional ¹³ tolerance expressed	Not tested	Functional tolerance expressed ²⁴	Functional tolerance expressed ²⁹
6) Chronic consumption leads to dependence (i.e., withdrawal-like signs are seen) 	Not tested	Chronic consumption leads to dependence ¹⁴	Not tested	Chronic consumption leads to dependence ²⁵	Not tested
7) Relapse-like behavior is displayed 	Display an ADE ⁶	Display an ADE ¹⁵	Display an ADE ¹⁹	Display an ADE ²⁶	Display an ADE ³⁰

Bell et al., 2012



Journal of Neural Transmission

Printed in Austria

Development of a mouse model of ethanol addiction: naltrexone efficacy in reducing consumption but not craving

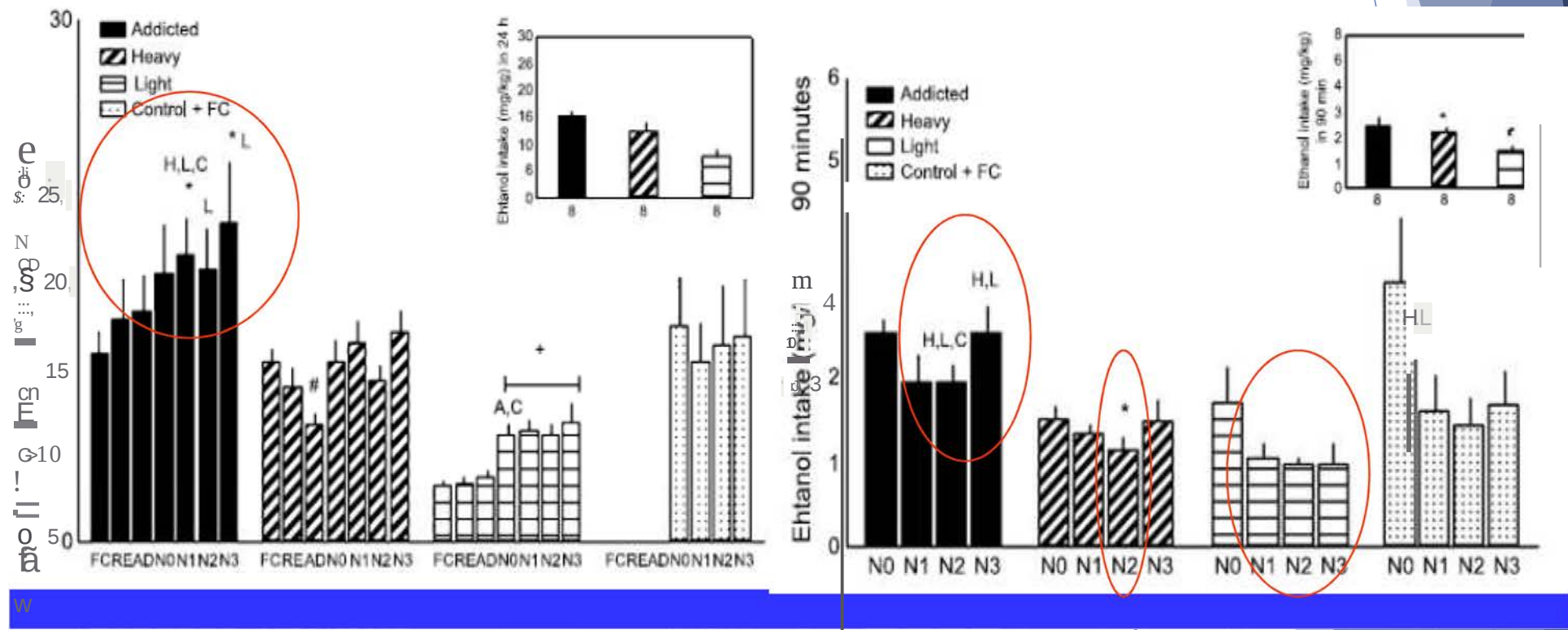
**D. J. Fachin-Schell, A. Frozino Ribeiro, G. Pigatto,
F. Oliveira Goeldner, and R. Boerngen de Lacerda**

**Department of Pharmacology, Universidade Federal do Paraná,
Jardim das Américas, Curitiba, Paraná, Brazil**

**Received January 26, 2005; accepted October 22, 2005
Published online February 9, 2006; © Springer-Verlag 2006**

Development of a mouse model of ethanol addiction:
an attempt to evaluate the efficacy of naltrexone in reducing consumption but not craving

• P. J. A. O.



CONCLUSÕES

- ❖ Naltrexona diminui consumo nos animais “heavy” e “light”, isto é, diminui naqueles animais que o reforço (+) é relevante (estágio 1).
- ❖ Nos “addicted” o reforço (+) não é mais relevante (estágios 2 e 3). Desta forma a naltrexona não é anti-craving.



A transcriptional study in mice with different ethanol-drinking profiles: Possible involvement of the GABA_B receptor

Andréa Flozino Ribeiro^a, Diego Correia^a, Adriana Amorim Torres^a, Gustavo Roberto Viçlas Boas^b,
André Veloso Linhares^a, Rosana Canarin^c, Silvana Chiavegatto^e,
Roseli Boerengen-Lacerda^{a,*}

^a Departamento de Genética e Biologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 31270-901, Brazil
^b Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Paraná, Jardim das Américas, Curitiba, PR, CEP 81531-990, Brazil
^c Departamento de Fisiologia, Universidade de São Paulo, Cidade Universitária, São Paulo, SP, CEP 05508-900, Brazil

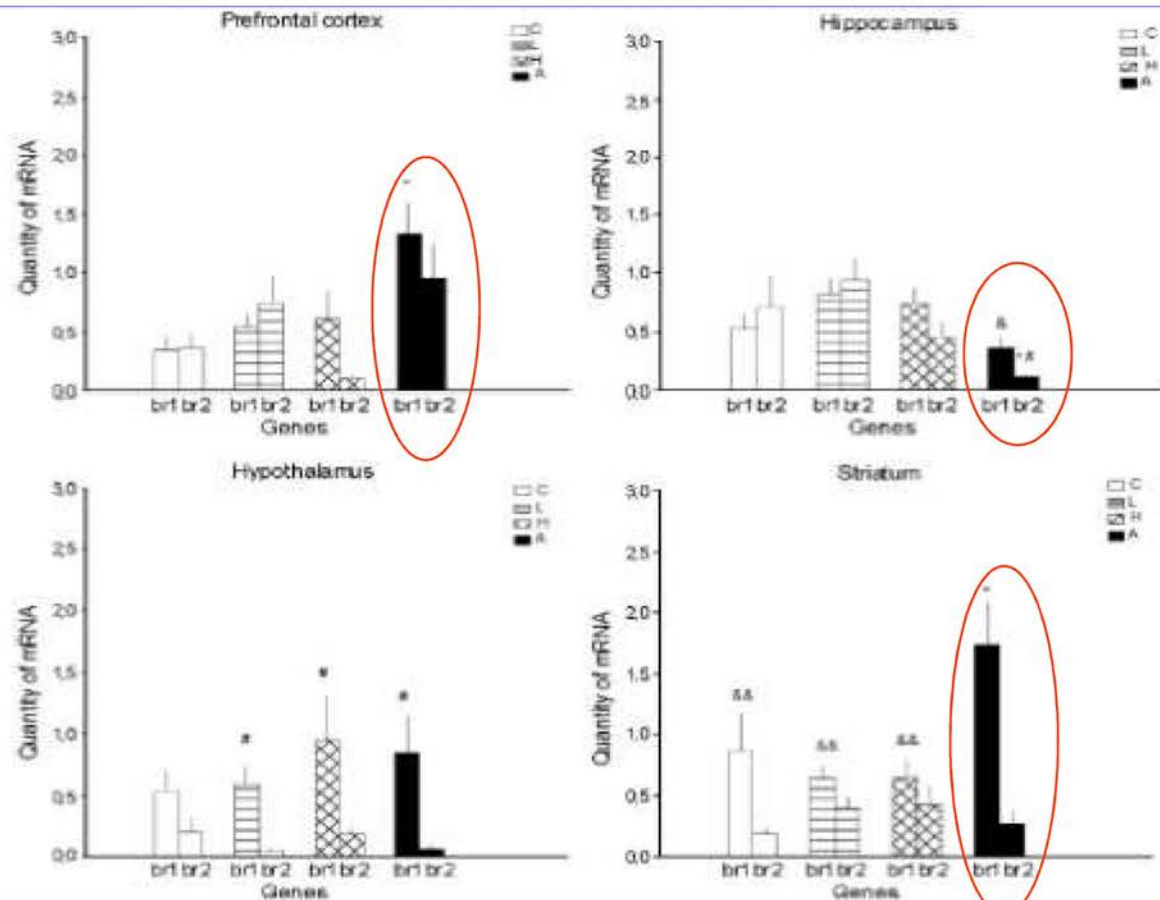


Fig. 3. GABA_B receptor genes in specific brain areas. Bars represent mean $\pm$ SEM of *Gabrb1* (br1) and *Gabrb2* (br2) gene transcripts for each group: Prefrontal cortex (C, n=8; L, n=8; H, n=8; A, n=5). Striatum (C, n=7; L, n=8; H, n=7; A, n=5). *p<0.05, significantly different from the other groups by Newman-Keuls post hoc test. Animals: C, control; L, light; H, heavy; A, alcohol.



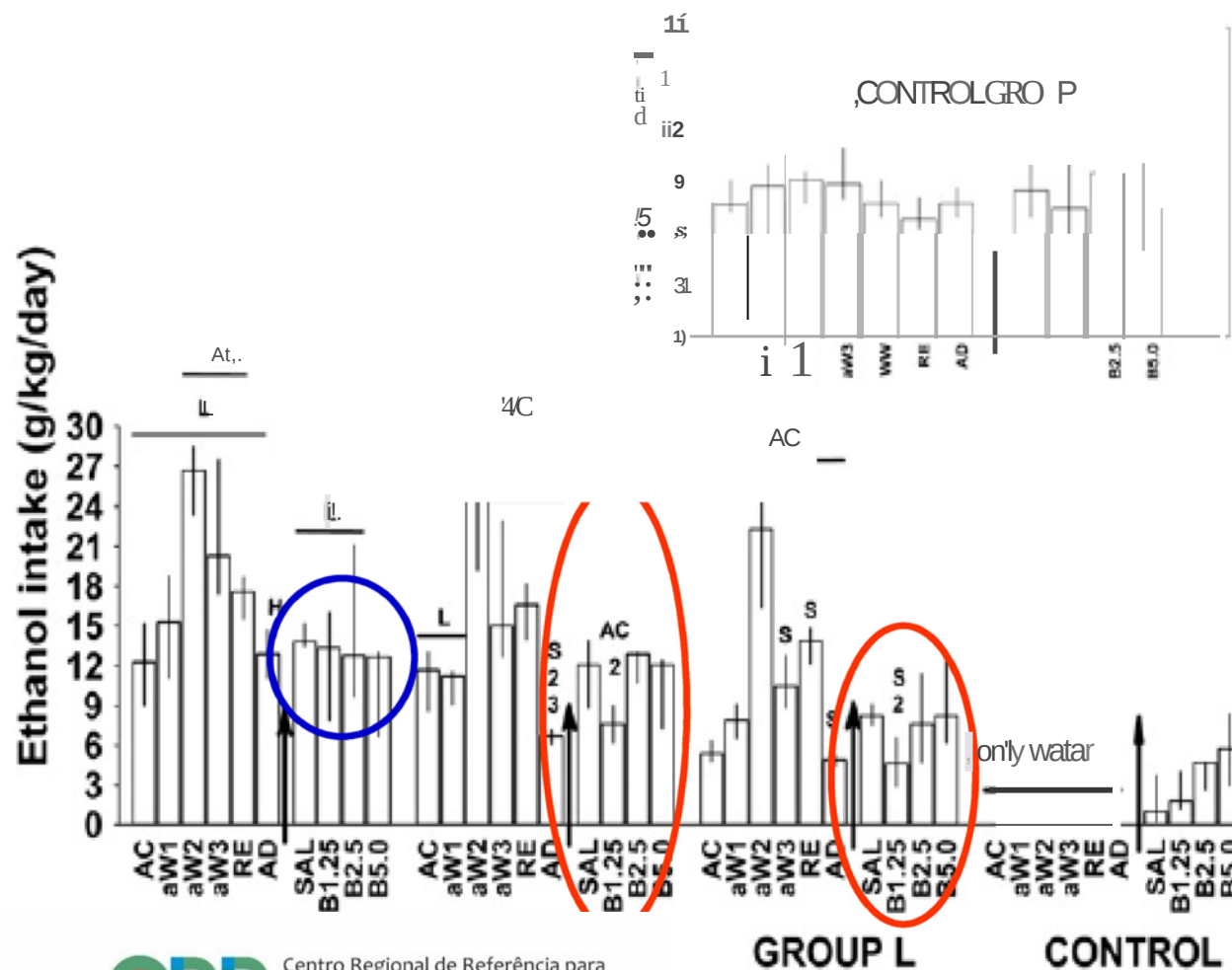
GABA_A receptor agonist only reduces ethanol drinking in light-drinking mice

Gustavo Roberto Villas Boas^a, Camila Gacens Zamboni^a, Murilo Calvo Perecei^a, Diego Correia^a, André Veloso Lima Rueda^b, Rosana Camarini^b, Ana Lucia Bi-uniaIti-Go clard^c, Roseli Boerngen-Lace1 da^{"-*}

¹⁰⁰ Oe IX.1r.11mo de *Fundação da Universidade Federal do Paraná* das Américas, O, ritiba A:1raml B1 S3J-99 Q, B1U2J.

^h De parta me-nlo de Fam wco logia, Ins titu to de Oi nd æ Bioméd icas, Uni w.r.dda de de São Pau lo SP, 05508-900. Brnz.il

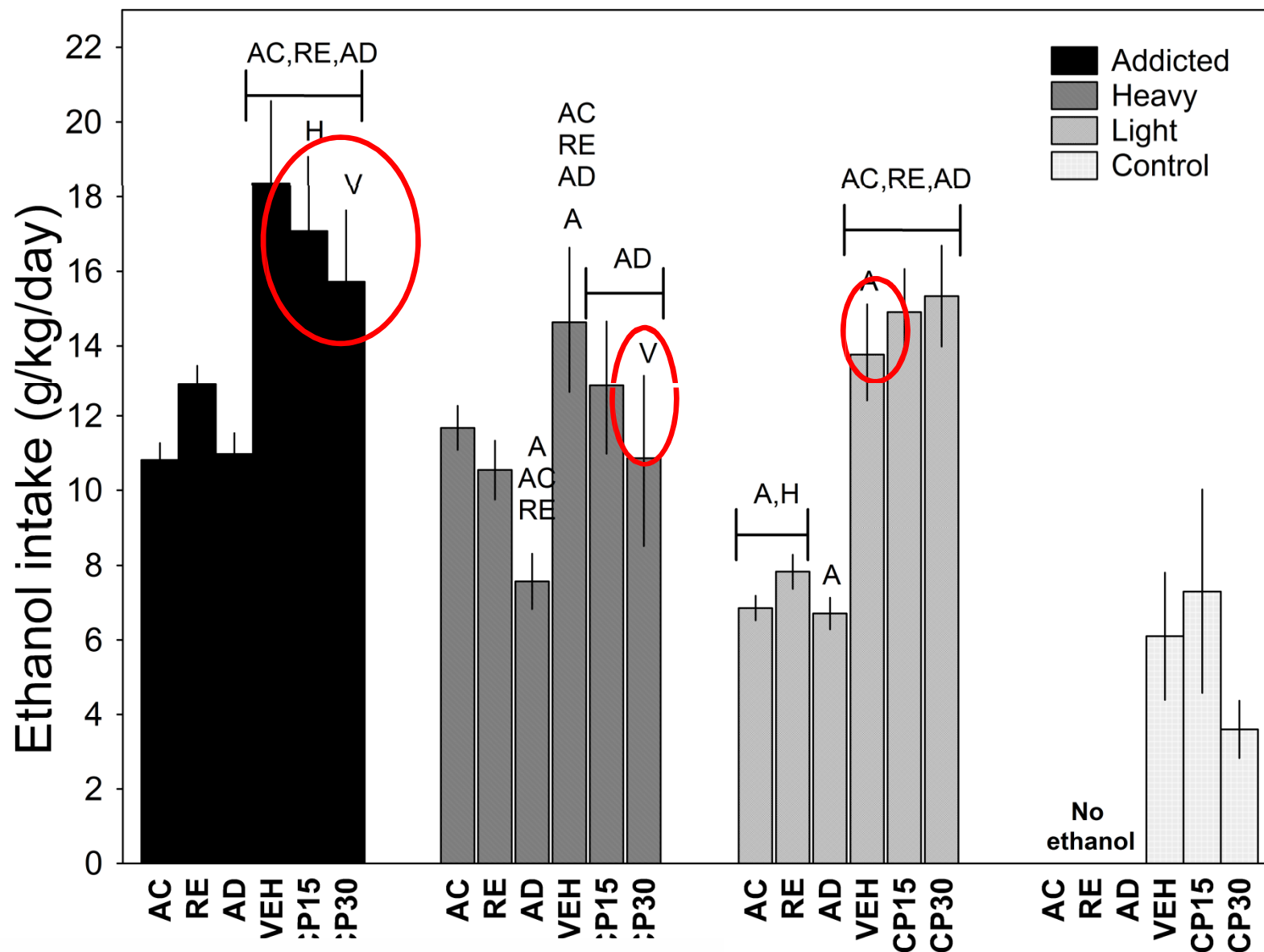
e Departamento de Biologia Celular, Universidade Federal de Minas Gerais, Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901, 8 mzl



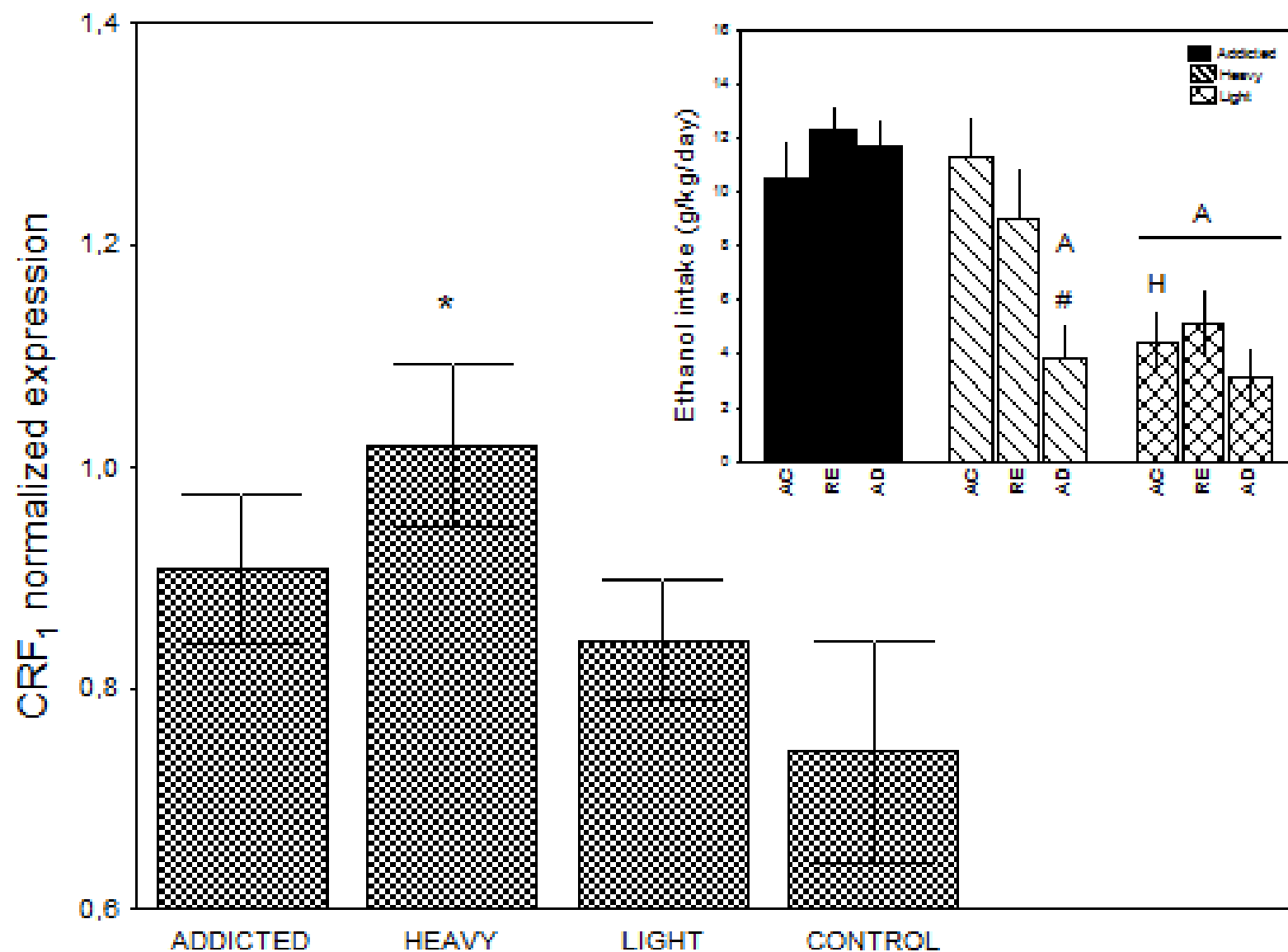
CONCLUSÕES

- ❖ Baclofeno diminui consumo nos animais “heavy” e “light”, isto é, diminui naqueles animais que o reforço (+) é relevante (estágio 1).
- ❖ Nos “addicted” o reforço (+) não é mais tão relevante (estágio 2 e 3). Desta forma o baclofeno não é anti-craving.

EFEITO DO ANTAGONISTA DO CRF-R NO CONSUMO

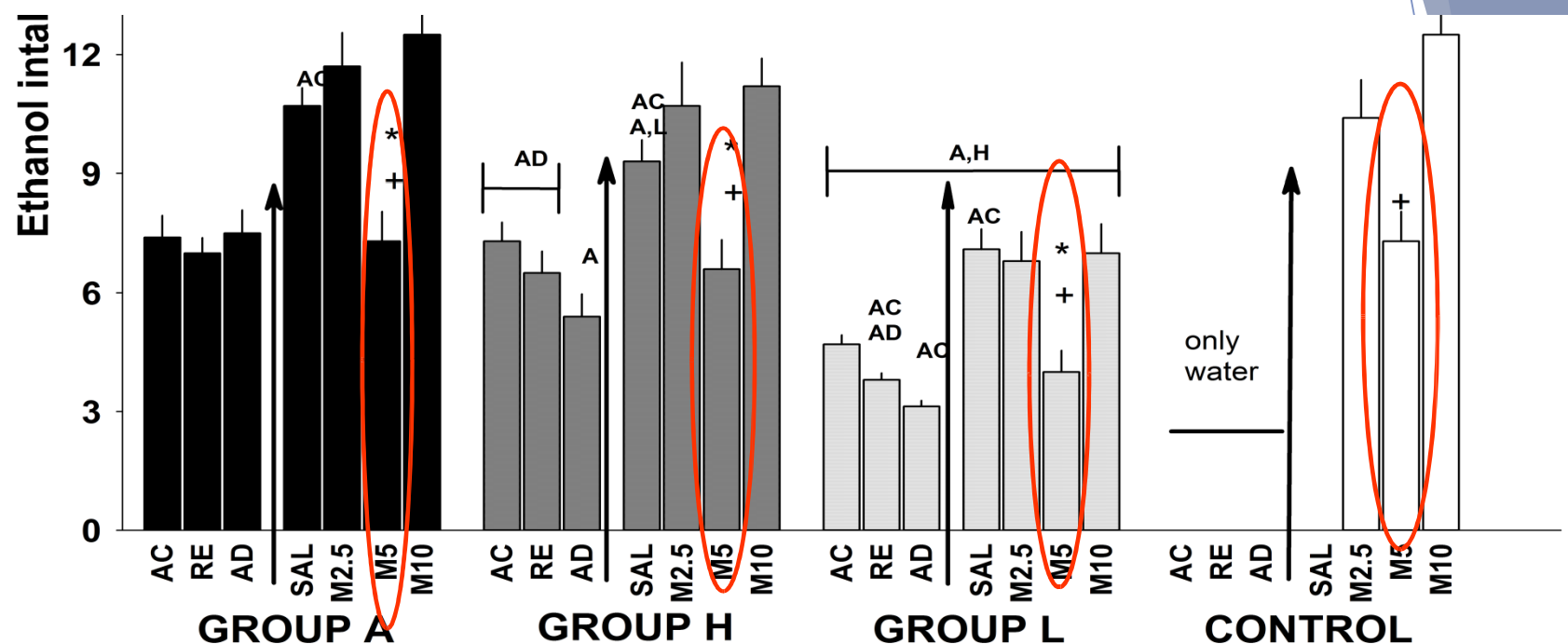


mRNA do CRF-R na amígdala



CONCLUSÕES

- ❖ Antagonista do receptor CRF diminui consumo nos animais “heavy” e “addicted”, isto é, diminui naqueles animais que apresentam SA relevante (estágio 2).
- ❖ Nos “addicted” o antagonista teve efeito menor no consumo e o mRNA do CRFR1 não estava alterado, sugerindo a relevância de outras neuroadaptações (estágio 3).



CONTRIBUTION OF SEROTONIN 5-HT₂ RECEPTOR TO THE ETHANOL-INDUCED SENSITIZATION AND ETHANOL CONSUMPTION IN MICE. R. Boerngen-Lacerda; Y. Jamal; D. Correia; F.O. Goeldner; *In*: Nova Science Publishers, Inc., *Serotonin: Biosynthesis, Regulation and Health Implications*, 2012.

CONCLUSÕES

Mianserina, agonista inverso dos receptores 5HT₂,
diminui consumo em todos animais inclusive nos controles
(*naïve* para álcool)

- ❖ Ação no comportamento consumatorio geral
(estágio??)

ESTÁGIO 3 – PREOCUPAÇÃO/ANTECIPAÇÃO

Craving/ automação / prejuízo da função executiva



PSICOTERAPIA DA ADIÇÃO

- ❖ Aumentar o valor da saliência de reforçadores naturais (inclusive suporte social);
- ❖ Fortalecer o controle inibitório e a função executora;
- ❖ Diminuir respostas condicionadas através de monitoramento e enfrentamento;
- ❖ Promover a re- consolidação da memória.
(Milton; Everitt, 2012)

OBSTÁCULOS PARA TRATAMENTO DA ADIÇÃO

- ❖ Retenção do paciente ao programa, incluindo a aderência ao medicamento;
- ❖ Custo da manutenção num programa de tratamento prolongado;
- ❖ A estigmatização do adicto → importante barreira para desenvolver um novo estilo de vida, sem droga;
- ❖ Manter a abstinência quando o indivíduo retorna ao ambiente previamente pareado com a droga.

A adição é um fenômeno bio- psico- social e seu tratamento deve ser integrativo e analítico e não reducionista.

(Kalant, 2009; Cunningham; McCambridge, 2011)

DELIRIUM, DEMÊNCIA, OUTROS TRANSTORNOS COGNITIVOS

- ❖ Confusão, desorientação e atividade intelectual reduzida
- ❖ Pode ser efeito direto do álcool, da deficiência vitamínica, de alterações metabólicas (problema hepático), decorrente de trauma.
- ❖ Alterações morfológicas cerebrais (alargamento ventricular, redução cortical e de corpo caloso) diretamente relacionadas a demenciação.

PSICOSE

Transtorno psicótico induzido pelo álcool (DSM-IV) – delírios paranóides

Alucinose alcoólica – vozes de comando, alucinações visuais e táteis

- ❖ Os dois transtornos podem iniciar durante uma intoxicação, na ausência de demência, durante SA, ou num período de prolongada abstinência;
- ❖ Normalmente são reversíveis;
- ❖ Não requer tratamento. Se o sofrimento for muito grande, considerar internamento e AP.

PREVENÇÃO DA SA

Agonistas **opióides** com meia vida longa e baixo potencial de abuso (metadona, buprenorfina, levomethadyl);
Nicotina → goma de mascar, adesivo; **vareniclina** (agonista Parcial do $\alpha 4 \beta 2$ NAChR); **bupropiona** (ISRD)

Tratamento da dependência à **cocaína**:

- ❖ Nenhum aprovado pelo FDA (mais de 60 testados)
- ❖ GBR 12909 (**vanoxerina**):
 - inibe recaptação de dopamina;
 - início lento e longa duração;
 - bloqueio da administração de cocaína em macacos;
 - em humanos não é um estimulante psicomotor,
 - suspensão a pesquisa na fase 1 por problemas cardíacos.

MUITO OBRIGADA

CONTATO:

Profa. Dra. Roseli Boerngen de Lacerda

E-mail: boerngen@ufpr.br

