

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

Dr. Gustavo Daud Amadera

Médico Psiquiatra - Santa Casa de Misericórdia de SP

Pós-Graduação em Psicobiologia da Dependência Química - UNIFESP

Responsável Técnico Instituto Padre Haroldo

Perito Psiquiatra TJ-SP, JF-SP, TRT-SP e TRT-15

gustavo@amadera.com.br

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

► Transtornos Mentais e Comportamentais devidos ao Uso de Substâncias Psicoativas (CID-10)

Este agrupamento compreende numerosos transtornos que diferem entre si pela gravidade variável e por sintomatologia diversa, mas que têm em comum o fato de serem todos atribuídos ao uso de uma ou de várias substâncias psicoativas, prescritas ou não por um médico. O terceiro caractere do código identifica a substância implicada e o quarto caractere especifica o quadro clínico. Os códigos devem ser usados, como determinado, para cada substância especificada, mas deve-se notar que nem todos os códigos de quarto caractere podem ser aplicados a todas as substâncias.

A identificação da substância psicoativa deve ser feita a partir de todas as fontes de informação possíveis. Estas compreendem: informações fornecidas pelo próprio sujeito, as análises de sangue e de outros líquidos corporais, os sintomas físicos e psicológicos característicos, os sinais e os comportamentos clínicos, e outras evidências tais como as drogas achadas com o paciente e os relatos de terceiros bem informados. Numerosos usuários de drogas consomem mais de um tipo de substância psicoativa. O diagnóstico principal deverá ser classificado, se possível, em função da substância tóxica ou da categoria de substâncias tóxicas que é a maior responsável pelo quadro clínico ou que lhe determina as características essenciais. Diagnósticos suplementares devem ser codificados quando outras drogas ou categorias de drogas foram consumidas em quantidades suficientes para provocar uma intoxicação (quarto caractere comum .0), efeitos nocivos à saúde (quarto caractere comum .1), dependência (quarto caractere comum .2) ou outros transtornos (quarto caractere comum .3-.9).

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

► Transtornos Mentais e Comportamentais devidos ao Uso de Substâncias Psicoativas (CID-10)

.1 Uso nocivo para a saúde

Modo de consumo de uma substância psicoativa que é prejudicial à saúde. As complicações podem ser físicas (por exemplo, hepatite conseqüente a injeções de droga pela própria pessoa) ou psíquicas (por exemplo, episódios depressivos secundários a grande consumo de álcool).

.2 Síndrome de dependência

Conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após repetido consumo de uma substância psicoativa, tipicamente associado ao desejo poderoso de tomar a droga, à dificuldade de controlar o consumo, à utilização persistente apesar das suas conseqüências nefastas, a uma maior prioridade dada ao uso da droga em detrimento de outras atividades e obrigações, a um aumento da tolerância pela droga e por vezes, a um estado de abstinência física.

A síndrome de dependência pode dizer respeito a uma substância psicoativa específica (por exemplo, o fumo, o álcool ou o diazepam), a uma categoria de substâncias psicoativas (por exemplo, substâncias opiáceas) ou a um conjunto mais vasto de substâncias farmacologicamente diferentes.

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

► Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias Psicoativas (DSM-V)

Um padrão problemático de uso de álcool, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativos, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, durante um período de 12 meses:

1. Álcool é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de álcool.
3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção de álcool, na utilização de álcool ou na recuperação de seus efeitos.
4. **Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar álcool.**
5. Uso recorrente de álcool, resultando no fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa.
6. Uso continuado de álcool, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos.
7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de álcool.

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

► Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias Psicoativas (DSM-V)

8. Uso recorrente de álcool em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física.
9. O uso de álcool é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pelo álcool.
10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. Necessidade de quantidades progressivamente maiores de álcool para alcançar a intoxicação ou o efeito desejado.
 - b. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de álcool.
11. Abstinência, manifestada por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. Síndrome de abstinência característica de álcool (consultar os Critérios A e B do conjunto de critérios para abstinência de álcool, p. 499-500).
 - b. Álcool (ou uma substância estreitamente relacionada, como benzodiazepínicos) é consumido para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

▶ DSM IV (1994) x DSM V (2013)

- ▶ Fim da dicotomia entre abuso e dependência – mesclando-se as categorias no Transtorno Relacionado ao Uso de Substâncias, com descrição dos critérios que antes definiam a Dependência Química propriamente (Tolerância e Abstinência);
- ▶ Inclusão do *craving* (fissura) como critério diagnóstico dos transtornos relacionados;
- ▶ Inclusão de nova sub-categoria para a síndrome de abstinência à cannabis;
- ▶ Transferência de jogo patológico para este grupo (no DSM-IV está no grupo dos transtornos relacionados ao controle do impulso).

(Mesa Redonda-Congresso da Associação Latino-Americana de Análise e Modificação do Comportamento - CLAMOC/2012)

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

O mecanismo psicobiológico final de todas as drogas de abuso já é conhecido desde a década de 1970, e envolveria o aumento da liberação do neurotransmissor DOPAMINA nos gânglios da base ativando a “via mesolímbica”, também chamada de “via do prazer” ou “circuito do prazer” (Wise RA, Rompre PP: Brain dopamine and reward. Annu Rev Psychol 1989; 40:191–225)

Cada droga tem seu mecanismo de ação específico e individual, algumas delas atuando diretamente no sistema dopaminérgico (p.ex. cocaína/crack que inibem a recaptação da dopamina aumentando seus níveis), contudo mesmo as drogas sem esta ação eventualmente ativam o circuito do prazer - assim como todos os comportamentos associados ao prazer.

A Adicção seria portanto mediada por uma disfunção neste circuito do prazer, obviamente associada a especificidade da(s) substância(s) utilizada(s) - p.ex. no caso da dependência de opiáceos o uso abusivo levaria a diminuição da produção / liberação de opiáceos endógenos com aumento de sintomas dolorosos quando em abstinência, ALÉM da disfunção dopaminérgica, sendo especialmente frequente, neste mesmo exemplo, o início da adicção relacionada com uma tentativa de tratamento de alguma condição dolorosa. (em outros casos uma tentativa de auto-medicar algum sofrimento)

Importante - os comportamentos patológicos (jogo, sexo, internet patológicos, p.ex.) seriam mediados por esta mesma alteração dopaminérgica!

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

Reward Pathway in the Brain

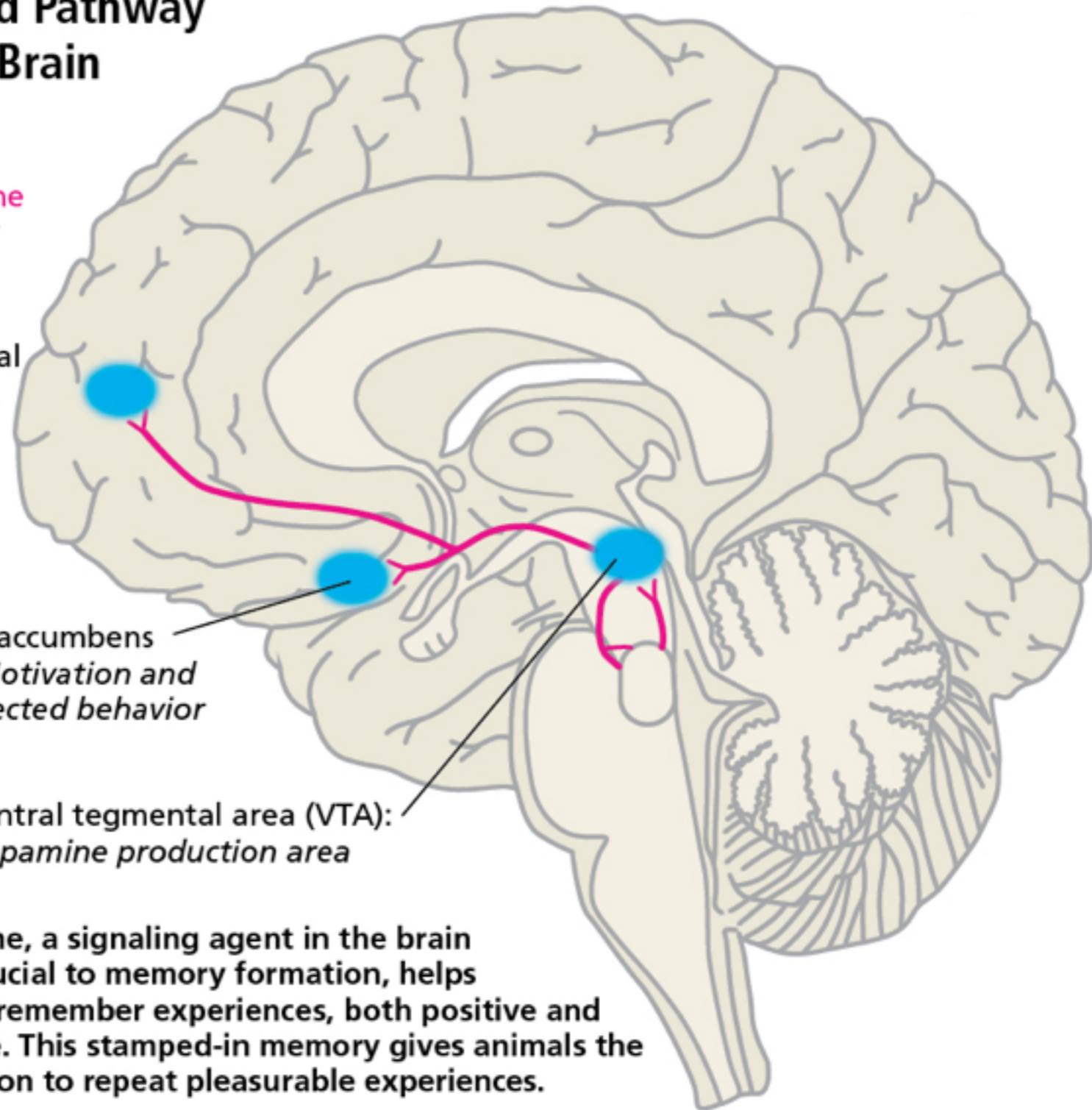
Dopamine
pathway

Prefrontal
cortex

Nucleus accumbens
(NAc): *Motivation and
goal-directed behavior*

Ventral tegmental area (VTA):
Dopamine production area

Dopamine, a signaling agent in the brain that's crucial to memory formation, helps animals remember experiences, both positive and negative. This stamped-in memory gives animals the motivation to repeat pleasurable experiences.



PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- Cada repetição do comportamento prazeroso levaria ao reforço positivo do mesmo através da ativação desta via
- Drogas absorvidas mais rapidamente, levando a pico de ação mais rápido, e com eliminação mais rápida do organismo teriam maior poder aditivo
- Gradualmente maiores quantidades da substância seriam necessárias para alcançar efeitos semelhantes (tolerância)
- Drogas específicas utilizadas cronicamente levariam ao desenvolvimento de sintomas de abstinência quando interrompido o uso (ou mesmo reduzida a quantidade utilizada)
- No decurso do tempo a ativação desta via de outras formas seria limitada, levando ao estreitamento vivencial característico da **adicção**

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

► GENÉTICA x AMBIENTE

- Estudos de adoção, familiares e com gêmeos estimam herdabilidade do alcoolismo entre 50-60%, com identificação tanto de genes ligados a farmacocinética e farmacodinâmica do álcool quanto de genes mediadores de respostas neurofisiológicas como impulsividade e desinibição (Buscemi L., Turchi C.: An overview of the genetic susceptibility to alcoholism. Med Sci Law October 2011 vol. 51 no. suppl 1 S2-S6)
- Uma meta-análise em 50 estudos familiares, de gêmeos e de adoções indicou maior herdabilidade de uso patológico de álcool em indivíduos do sexo masculino especialmente considerando o uso mais problemático, sugerindo herdabilidade de alcoolismo propriamente entre 30-36% (Walters GD. The heritability of alcohol abuse and dependence: a meta-analysis of behavior genetic research. Am J Drug Alcohol Abuse. 2002;28(3):557-84)
- Estudo com 416 gêmeos monozigóticos e 225 dizigóticos indicou uma herdabilidade de uso precoce de álcool de 55% para homens (e somente 11% para mulheres). Além disso, o uso de álcool precoce pelas mães (mas não pelos pais) foi associado a maior risco de uso aos 14 anos. (Matt McGue M, et al. Origins and Consequences of Age at First Drink. Familial Risk and Heritability. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Volume 25, Issue 8, pages 1166–1173, August 2001)

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- ▶ Estudo com 23 indivíduos “non-drug-abusing” do sexo masculino foram estudados quanto a concentração de receptores de DOPAMINA do tipo 2 (D2) por PET-Scan
- ▶ Oferecida RITALINA e solicitado preenchimento de Escala de Autoavaliação do Efeito Prazeiroso da substâncias
- ▶ RITALINA = metilfenidato = tratamento de TDAH = tem um mecanismo de ação semelhante a cocaína/crack, inibindo a recaptação da DOPAMINA na fenda sináptica
- ▶ 12 indivíduos relataram sensação de PRAZER enquanto 9 relataram DESPRAZER e 2 relataram INDIFERENÇA
- ▶ Concluindo que a VULNERABILIDADE (sensação de PRAZER após o 1o uso da substância) estaria associada a NÍVEIS REDUZIDOS de D2

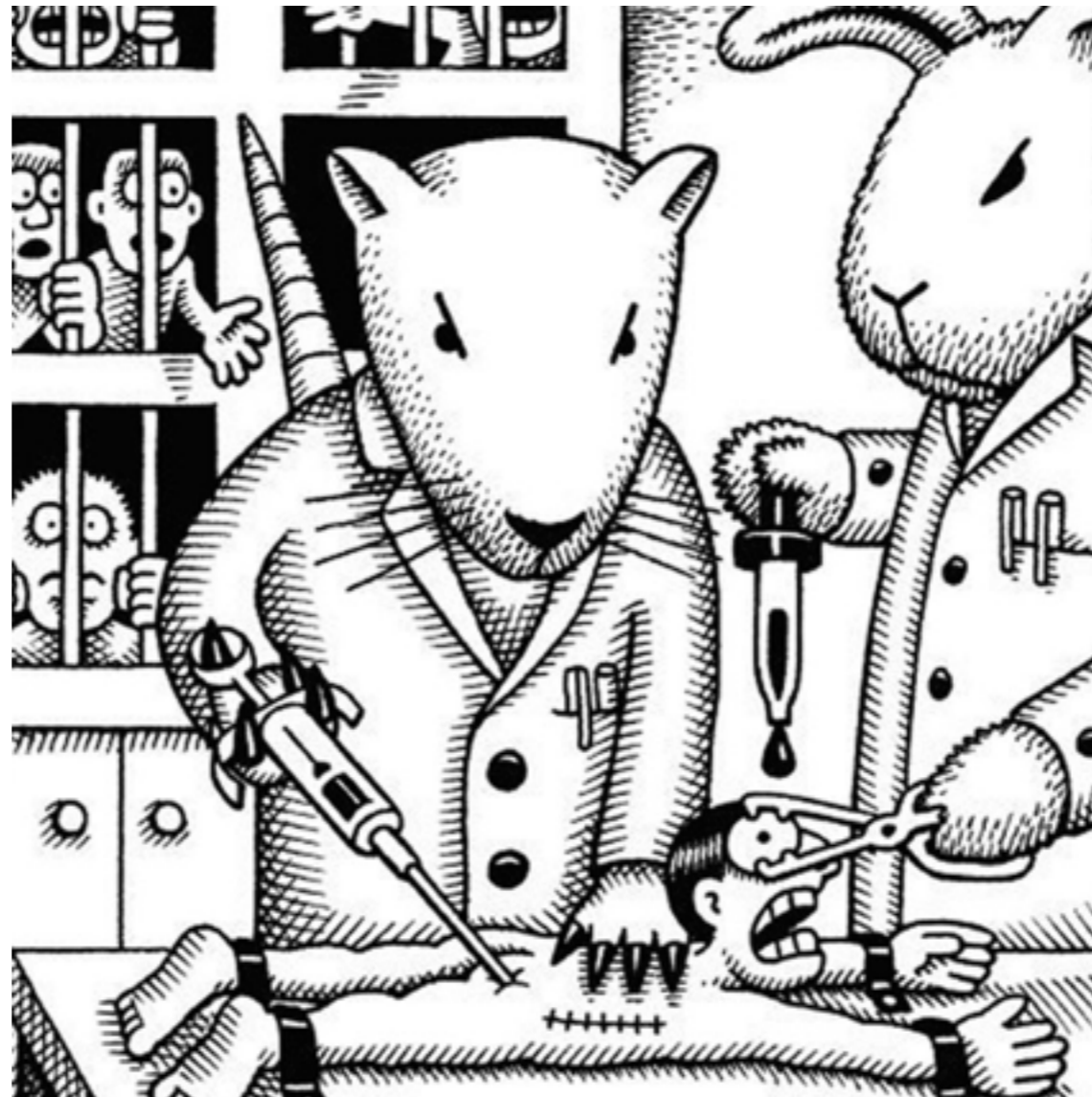
(Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Hitzemann R, Ding Y-S, Pappas N: Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. Am J Psychiatry 1999; 156:1440–1443)

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- Para aprofundar o conhecimento científico acerca de relação entre o funcionamento dopaminérgico (níveis de D2) e a adicção seriam necessários estudos avaliando seu desenvolvimento, de forma a conhecer o funcionamento do cérebro do indivíduo dependente químico ANTES DO 1o CONTATO COM A DROGA
- LIMITAÇÃO ÉTICA impede oferecer repetidamente a substância (ou mesmo de se oferecer uma droga de abuso propriamente), tornando os indivíduos dependentes...
- Solução no.1 = realizar exames de neuroimagem funcional em grandes amostras populacionais ainda no início da vida adulta (limitação \$\$\$\$\$\$)
- Solução no.2 = Modelos Animais

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- Nader MA, Czoty PW. **PET Imaging of Dopamine D2 Receptors in Monkey Models of Cocaine Abuse: Genetic Predisposition Versus Environmental Modulation.** Am J Psychiatry 162:8, August 2005



PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- ▶ Inserido catéter na veia cava permitindo oferta direta de substâncias através de alavanca (modelo mais próximo do real ao permitir a auto-oferta bem como comparar com escolha por alimento)

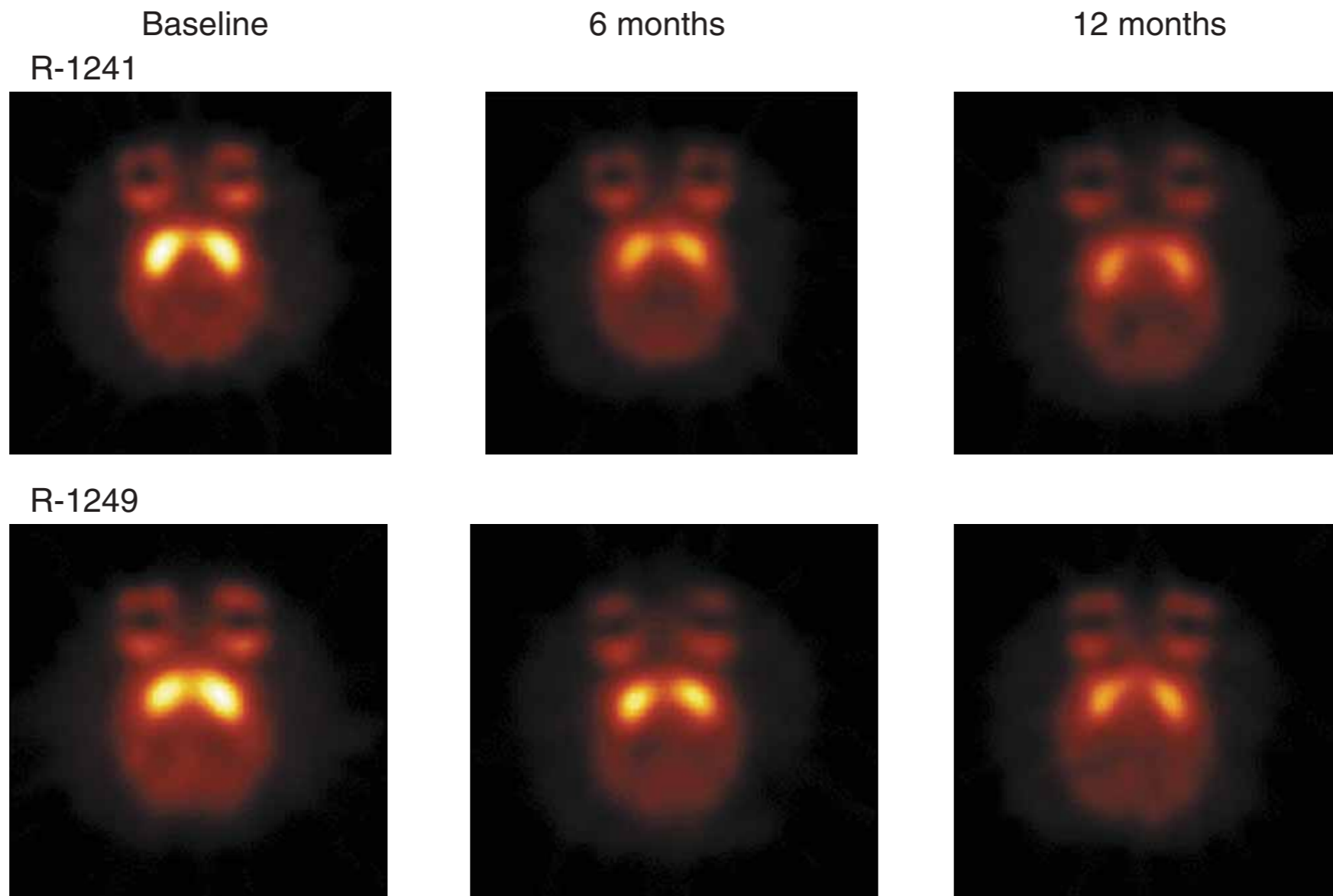
- ▶ Fatores Associados a Diminuição do Uso da Droga
 - ▶ Doses Baixas de Cocaína
 - ▶ Aumento da Dificuldade para se conseguir a droga (análogo ao aumento do custo da droga)
 - ▶ Enriquecimento do Ambiente

- ▶ Fatores Associados ao Aumento do Uso da Droga
 - ▶ Doses Altas de Cocaína (até anular a escolha por alimento)
 - ▶ Aumento da Dificuldade para se conseguir Alimento
 - ▶ Aumento dos Níveis de Estresse aumentam a escolha por Cocaína

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- ▶ Avaliados os níveis de D2 prévios (PET Scan)
- ▶ Formação “livre” da estrutura social - a hierarquia é determinada pelo resultado de confrontos físicos - a hierarquia formada é transitória e linear, com os macacos dominantes no topo e os subordinados na base da pirâmide social - trata-se de um *continuum* entre um ambiente rico no topo e altos níveis de estresse na base.
- ▶ Após 3 meses da socialização os níveis de D2 foram reavaliados mostrando diferenças significativas - Macacos Dominantes têm maiores níveis de D2 do que os subordinados;
 - ▶ Níveis de D2 prévios não mostraram diferenças (não existiria predisposição para a dominância!)
 - ▶ Níveis de D2 entre os Dominantes aumentou ~20%
 - ▶ Níveis de D2 entre os Subordinados não mostrou diferenças
 - ▶ Ascensão social (tornar-se um macaco Dominante) aumenta os níveis de D2

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO



- Hipótese Ambiental - Dominância seria análoga a viver em "ambiente enriquecido" (movimentam-se com total liberdade, têm maior acesso a alimentos, recebem mais carinho dos demais)

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

Quando oferecida COCAÍNA :

- Macacos subordinados administraram mais Cocaína que os Dominantes (tanto em intensidade quanto em frequência)
- Confirmando relação inversa entre níveis de D2 e uso Cocaína e indicando participação de variáveis ambientais no funcionamento cerebral alterando a vulnerabilidade ao abuso da substância
- Inicialmente os Macacos Dominantes mostraram-se protegidos, mas a exposição crônica levou a diminuição dos níveis de D2
- Macacos Dominantes que passaram a administrar mais Cocaína “caíram” na hierarquia social
- Macacos Subordinados que ascendiam na hierarquia social passavam a usar menos Cocaína

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- 12 Macacos Rhesus avaliados (Nader MA. PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. Nature Neuroscience Vol. 9 No8 Aug/2006)
- Níveis D2 diminuíram 15-20% após somente 1 semana de exposição, mantendo-se reduzido em ~20% ao longo de 1 ano de exposição a droga
 - 3 macacos que foram expostos por somente 1 semana se recuperaram por completo após 3 semanas
- Níveis diminuídos persistiram por mais de 1 ano de abstinência em alguns macacos (resposta individual)

PSICOBIOLOGIA DA ADICÇÃO

- ▶ Dos 12 macacos que foram expostos por 12 meses, 5 foram estudados em abstinência (tinham em média 22% de redução dos níveis D2)
 - ▶ 3/5 recuperaram-se completamente após 3 meses de abstinência
 - ▶ 2/5 não se recuperaram mesmo após 12 meses de abstinência
- ▶ Em humanos a redução dos níveis D2 parece não se relacionar com a dose / intensidade, mas com a duração do uso (Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, Dewey SL, Wolf AP: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. Synapse 1993; 14:169–177)
- ▶ Concluindo: necessário elaborar um plano individualizado de tratamento que contemple a realidade biopsicossocial do paciente, admitindo que a alta ambulatorial muitas vezes só ocorrerá após anos de sobriedade completa!