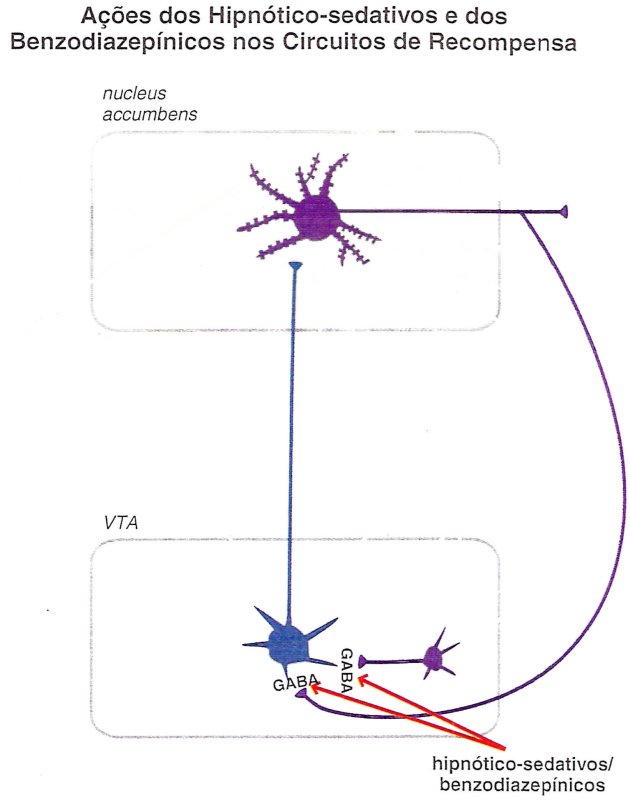

FIG. 19.37 Ações dos hipnótico-sedativos e dos benzodiazepínicos nos circuitos de recompensa. Mostra-se aqui o sistema reativo de recompensa, que consiste em área tegumentar ventral (VTA), local dos corpos celulares dopaminérgicos que também recebe muitas projeções de neurotransmissores; *nucleus accumbens*, para o qual se projetam os neurônios dopaminérgicos; e amígdala (extrema esquerda), que tem conexões com a VTA e com o *nucleus accumbens*. Os hipnótico-sedativos e os benzodiazepínicos são moduladores alostéricos positivos nos receptores GABA-A (a exemplo da VTA, como é mostrado aqui).

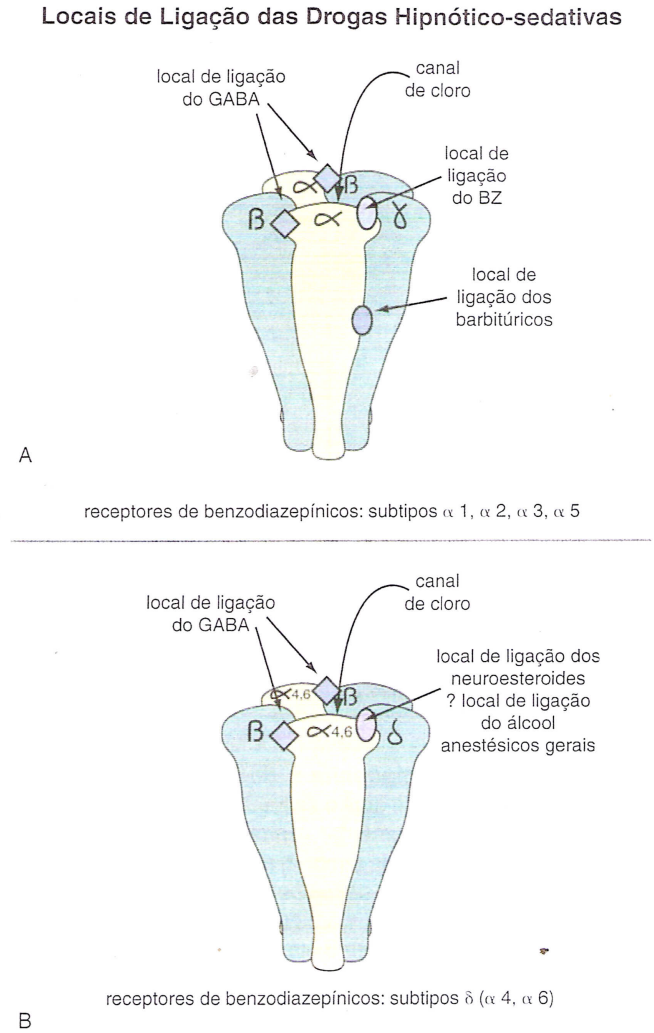

FIG. 19.38A e B Locais de ligação das drogas hipnótico-sedativas. (**A**) Benzodiazepínicos e barbitúricos agem nos receptores GABA-A, porém em locais de ligação diferentes. Os benzodiazepínicos não atuam em todos os receptores GABA-A; em vez disso, são seletivos para os subtipos α 1, 2, 3 e 5. (**B**) Anestésicos locais, álcool e neuroesteroides podem se ligar a outros tipos de receptores GABA-A.

Maconha

Pode-se ficar "chapado" sem inalar (Fig. 19.39)! São mostradas na Fig. 19.39 as ações da maconha e de seu ingrediente ativo THC (Δ-9-tetra-hidrocanabinol) nos circuitos de recompensa em locais nos quais os canabinoides endógenos são utilizados naturalmente como neurotransmissores retrógrados. O conceito da "maconha do próprio cérebro" foi apresentado no Cap. 3, e a neurotransmissão retrógrada por esses canabinoides endógenos (ou "endocanabinoides") nos receptores canabinoides pré-sinápticos CB1 está ilustrada na Fig. 3.3.

As preparações de *cannabis* são fumadas para o aporte de canabinoides que interagem com os receptores de canabinoides do próprio cérebro, desencadeando a liberação de dopamina pelo sistema mesolímbico de recompensa (Fig. 19.39). A maconha pode ter propriedades tanto estimulantes quanto sedativas. Com doses intoxicantes habituais, ela produz sensação de bem-estar, relaxamento, sensação amistosa, perda da consciência temporal que inclui confusão entre passado e presente, lentificação dos processos de pensamento, alteração da memória de curto prazo e sensação de ter *insights* especiais. Em doses altas, a maconha pode induzir pânico, *delirium* tóxico e, em raras ocasiões, psicoses. Uma complicação do uso prolongado é a "síndrome amotivacional" dos usuários frequentes. Esta síndrome é vista, predominantemente, em usuários de grande quantidade diária e caracteriza-se pelo aparecimento de diminuição da motivação e da ambição, portanto "amotivação". Ela se associa também a outros sintomas de alteração social e ocupacional, incluindo redução da amplitude atencional, juízo crítico pobre, distração fácil, alteração das habilida-

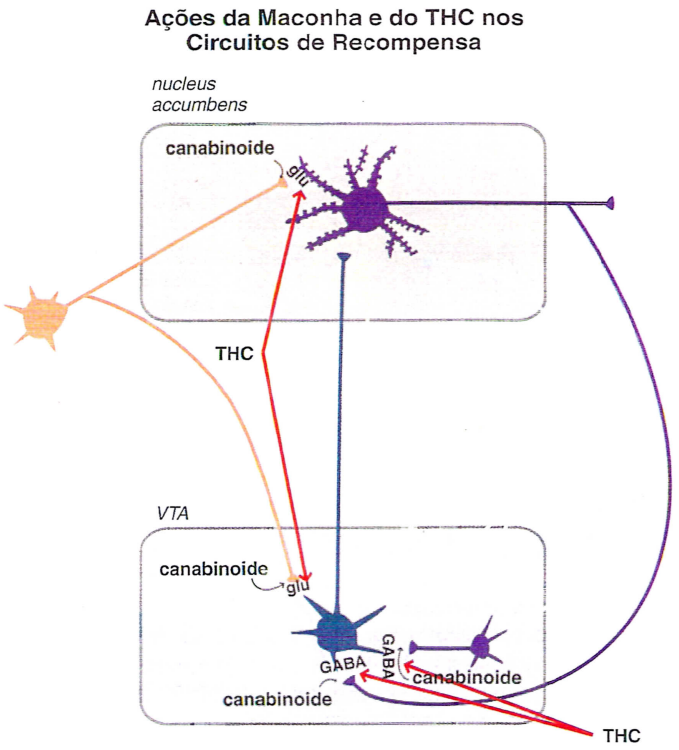

FIG. 19.39 Ações da maconha e do THC nos circuitos de recompensa. Observa-se aqui o sistema reativo de recompensa, que consiste em área tegumentar ventral (VTA), local dos corpos celulares dopaminérgicos que também recebe muitas projeções de neurotransmissores; *nucleus accumbens*, para o qual se projetam os neurônios dopaminérgicos; e amígdala (extrema esquerda), que tem conexões com a VTA e com o *nucleus accumbens*. A maconha libera seus ingredientes ativos, os canabinoides (p. ex., THC; Δ-9-tetra-hidrocanabinol), que interagem com os receptores canabinoides do próprio cérebro, desencadeando a liberação de dopamina no *nucleus accumbens*.

des de comunicação, introversão e redução da eficiência em situações interpessoais. Os hábitos pessoais podem se deteriorar e pode haver perda de *insight* e até sentimentos de despersonalização. Em termos da administração crônica em humanos, a tolerância aos canabinoides já foi bem documentada, mas a questão da dependência destas substâncias sempre suscitou controvérsia. A descoberta do antagonista dos receptores de canabinoides cerebrais CB1, o rimonabanto, resolveu esta questão em animais experimentais, porque precipita síndrome de abstinência em camundongos cronicamente expostos ao THC. Portanto, é muito provável, embora ainda não se tenha comprovado, que também haja dependência em seres humanos, presumivelmente devido aos mesmos tipos de alterações adaptativas nos receptores de canabinoides que ocorrem em outros receptores de neurotransmissores após administração crônica de outras drogas causadoras de abuso.

Há dois receptores de canabinoides conhecidos, CB1 (no cérebro) e CB2 (predominantemente, no sistema imune). Os receptores CB1 podem mediar não apenas as propriedades de reforço da maconha, mas também as do álcool e, até certo ponto, as de outras substâncias psicoativas (incluindo alimentos, se é que açúcares e gorduras podem ser considerados "psicoativos"; isto é discutido mais adiante). A anandamida é um dos endocanabinoides e membro da classe química dos neurotransmissores que não é monoamina, não é aminoácido e não é peptídeo; trata-se de um lipídeo, mais especificamente membro de uma família de etanolamidas de ácidos graxos. A anandamida compartilha de muitas propriedades farmacológicas do THC, porém não de todas elas, pois suas ações nos receptores de canabinoides cerebrais não apenas são imitadas pelo THC, mas também são antagonizadas, em parte, pelo antagonista seletivo dos receptores de canabinoides cerebrais CB1, o rimonabanto.

A descoberta do rimonabanto, "antagonista da maconha", abriu caminho para seu uso como agente terapêutico potencial em diversos tipos de abuso de drogas, como tabagismo, alcoolismo e abuso de maconha. Além disso, o rimonabanto tem sido extensamente testado na obesidade e na síndrome metabólica e já recebeu aprovação para este uso em alguns países. Todavia, a aprovação nos Estados Unidos ainda não foi concedida, devido às preocupações de que o uso prolongado do rimonabanto possa aumentar a ideação suicida.

Alucinógenos

Os alucinógenos são um grupo de drogas que agem nas sinapses serotoninérgicas do sistema de recompensa (Fig. 19.40). Produzem uma intoxicação, conhecida como "viagem", associada a alterações nas vivências sensoriais, incluindo ilusões e alucinações visuais e aumento da percepção de estímulos tanto internos quanto externos e dos pensamentos. Essas alucinações ocorrem em estado de consciência clara e sem confusão mental e podem ser **psicodélicas** e **psicotomiméticas**. "Psicodélico" é o termo usado para uma percepção sensorial aumentada e a experiência subjetiva de que a própria mente se expandiu, de que se está em união com toda a humanidade e o universo, e de que se está tendo um tipo de experiência religiosa. O termo "psicotomimético" significa que a experiência imita um estado psicótico, mas a semelhança entre a viagem e a psicose é, na melhor das hipóteses, apenas superficial. Como foi discutido anteriormente, os estimulantes cocaína e anfetamina imitam, muito mais fielmente, psicose.

A intoxicação por alucinógenos inclui ilusões visuais, "trilhas" visuais nas quais a imagem se torna borrada e se transforma em faixas quando atravessa uma "trilha" visual, macropsia e micropsia, labilidade emocional e do humor, lentificação subjetiva do tempo, sensação de que as cores são ouvidas e de que os sons são vistos, intensificação da percepção sonora, despersonalização e desrealização, porém com manutenção do estado de vigilância e plena lucidez. Podem ocorrer alterações do juízo crítico, medo de enlou-