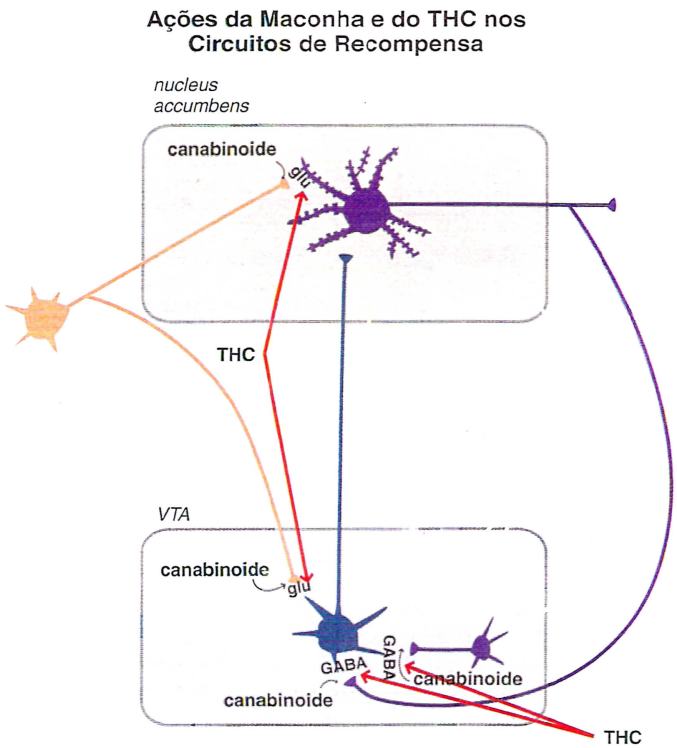

FIG. 19.39 Ações da maconha e do THC nos circuitos de recompensa. Observa-se aqui o sistema reativo de recompensa, que consiste em área tegumentar ventral (VTA), local dos corpos celulares dopaminérgicos que também recebe muitas projeções de neurotransmissores; *nucleus accumbens*, para o qual se projetam 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-

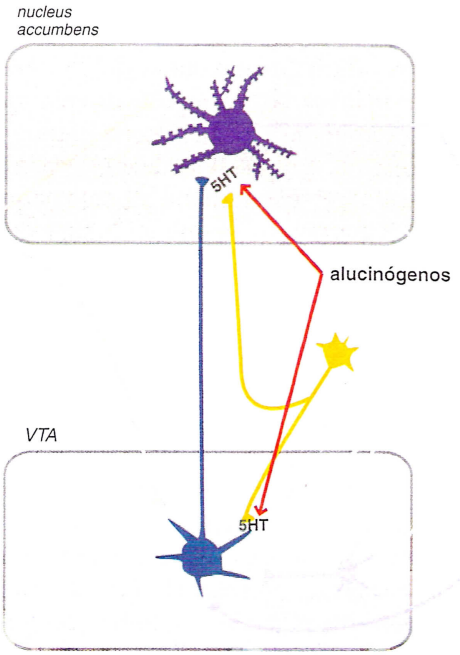

FIG. 19.40 Ações dos alucinógenos nos circuitos de recompensa. Está ilustrado aqui o sistema reativo de recompensa, que consiste em área tegumentar ventral (VTA), local dos corpos celulares dopaminérgicos que também recebe muitas projeções de neurotransmissores; *nucleus accumbens*, para o qual se projetam os neurônios dopaminérgicos; e amígdala (extrema esquerda), que tem conexões com a VTA e com o *nucleus accumbens*. Os alucinógenos agem nas sinapses serotoninérgicas deste sistema de recompensa.

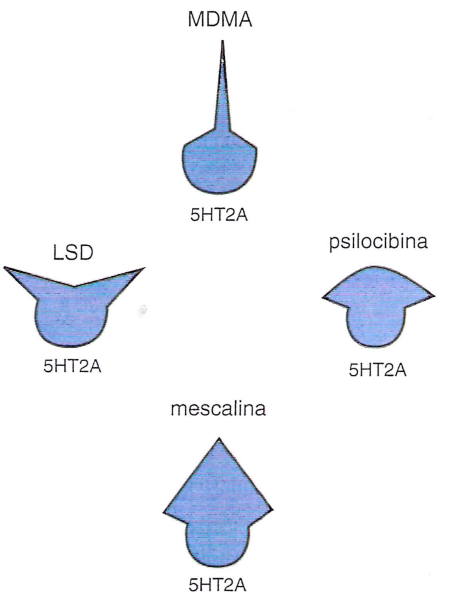

FIG. 19.41 Ícones dos alucinógenos. Alucinógenos como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a mescalina, a psilocibina e a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) são agonistas dos receptores de serotonina 2A (5HT2A).

quecer, ansiedade, náuseas, taquicardia, aumento da pressão arterial e aumento da temperatura corporal. Não é de se estranhar que a intoxicação por alucinógenos possa provocar o que é percebido como ataque de pânico, frequentemente conhecido como "viagem ruim". Com o aumento da intoxicação, pode-se apresentar um estado confusional agudo (*delirium*), com desorientação e agitação. Isso pode evoluir para franca psicose, com delírios e paranoia.

Os alucinógenos comuns incluem duas classes principais de drogas. A primeira se assemelha à serotonina (indolalquilaminas) e inclui os alucinógenos clássicos LSD (dietilamida do ácido d-lisérgico), psilocibina e dimetiltriptamina (DMT) (Fig. 19.41). A segunda classe de drogas se assemelha à noradrenalina e à dopamina e está igualmente relacionada às anfetaminas (fenilalquilaminas); elas incluem mescalina, DOM (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina) e outras. Mais recentemente, químicos voltados para síntese produziram algumas novas "drogas planejadas", como MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) e "Foxy" (5-metoxi-diisopropiltriptamina). Essas drogas são estimulantes ou alucinógenos e produzem, um estado subjetivo complexo, conhecido como "*ecstasy*", que é também, como os usuários que fazem abuso denominam, a própria MDMA. A MDMA produz euforia, desorientação, confusão mental, aumento da sociabilidade e sensação de maior empatia e *insight* pessoal.

Os alucinógenos têm interações bastante complexas nos sistemas neurotransmissores, mas uma das mais proeminentes é a ação comum como agonistas nos sítios receptores 5HT2A (Fig. 19.42). Os alucinógenos têm, certamente, outros efeitos em outros receptores serotoninérgicos 5HT (especialmente, autorreceptores somatodendríticos 5HT1A e receptores 5HT2C), além de outros sistemas de neurotransmissão, especialmente noradrenérgico e dopaminérgico, mas a importância relativa destas outras ações não é tão bem conhecida. A MDMA também parece ser um inibidor potente do transportador de serotonina (SERT) (Fig. 19.42) e também libera 5HT. A MDMA e outras drogas estruturalmente relacionadas a ela podem, mesmo, destruir terminais axônicos serotoninérgicos. Todavia, a ação que parece explicar o mecanismo comum de muitos alucinógenos é a estimulação dos receptores 5HT2A.

Os alucinógenos podem produzir uma incrível tolerância, às vezes com dose única. A dessensibilização dos receptores 5HT2A foi proposta, hipoteticamente, como estando subjacente a essa rápida tolerância clínica e farmacológica. Outra dimensão única do abuso de alucinógenos é a ocorrência de *flashbacks*, ou seja, a recorrência espontânea de alguns dos sintomas da intoxicação, durando de segundos a várias horas, porém na ausência de administração recente do alucinógeno. Isso ocorre dias a meses depois da última

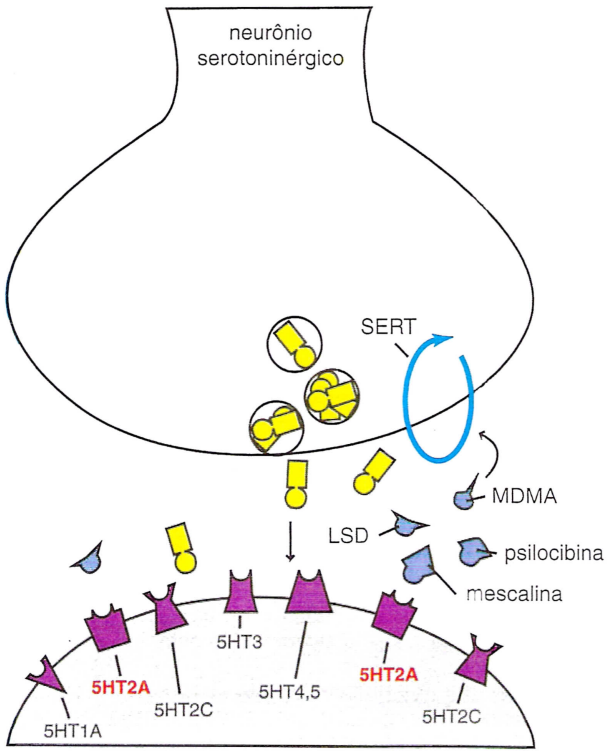

FIG. 19.42 Ações dos alucinógenos. É mostrada aqui a principal ação das drogas alucinógenas como LSD, mescalina, psilocibina e MDMA: ou seja, agonismo dos receptores 5HT2A. Os alucinógenos podem ter ações adicionais em outros receptores de serotonina (especialmente, 5HT1A e 5HT2C) e em outros sistemas de neurotransmissão, e a MDMA, em particular, também bloqueia o transportador de serotonina (SERT).

experiência com a droga e pode ser precipitado, aparentemente, por vários estímulos ambientais. O mecanismo psicofarmacológico subjacente aos *flashbacks* não é conhecido, mas sua fenomenologia sugere a possibilidade de adaptação neuroquímica do sistema serotoninérgico e seus receptores, relacionada a uma tolerância reversa de duração incrivelmente longa. Como alternativa, os *flashbacks* poderiam ser uma forma de condicionamento emocional ancorado na amígdala e, então, desencadeado quando uma experiência emocional posterior, ocorrendo em ocasião na qual não se está fazendo uso de alucinógeno, ainda assim revive a memória de experiências ocorridas durante a intoxicação. Isso pode precipitar toda uma cascata de sentimentos que surgiram durante a intoxicação pelo alucinógeno. Este fenômeno é análogo aos tipos de *flashbacks* de revivência que aparecem sem drogas em pacientes portadores do transtorno de estresse pós-traumático.

Drogas recreativas

Fenciclidina e quetamina

A fenciclidina (PCP) e a quetamina possuem ações nas sinapses glutamatérgicas do sistema de recompensa (Fig. 19.43). Ambas agem como antagonistas nos receptores NMDA, ligando-se a um sítio no canal de cálcio (ver discussão no Cap. 13 e Figs. 13.30 e 13.31). As duas foram desenvolvidas originalmente como drogas anestésicas. A PCP se mostrou inaceitável para este uso por induzir experiências psicotomimética e alucinatória muito semelhantes às da esquizofrenia. A hipoatividade dos receptores NMDA provocada pela PCP se tornou um modelo para as mesmas anormalidades dos neurotransmissores supostamente subjacentes à esquizofrenia (ver discussão no Cap. 9 e Figs. 9.39 a 9.42). A droga análoga quetamina, relacionada a ela do ponto de vista estrutural e mecanístico, ainda é usada como anestésico, mas provoca experiências psicotomiméticas e alucinatórias em grau bem menor. Apesar disso, algumas pessoas efetivamente usam, de forma abusiva, a quetamina, uma das "drogas recreativas", conhecida como "K especial". A PCP causa analgesia intensa, amnésia e *delirium*, ações tanto estimulantes quanto depressoras, marcha cambaleante, fala pastosa e uma forma única de nistagmo (isto é, o nistagmo vertical). Graus maiores de intoxicação podem resultar em catatonia (excitação que se alterna com torpor e catalepsia), alucinações, delírios, paranoia, desorientação e perda do juízo crítico. A intoxicação por dose excessiva pode incluir coma, temperatura extremamente elevada, convulsões e decomposição dos músculos (rabdomiólise).

Gama-hidroxibutirato (GHB)

Esta droga foi discutida extensamente no Cap. 16 como tratamento de narcolepsia e de cataplexia. Ela é, por vezes, também usada como droga de abuso (Fig. 19.43). O mecanismo de ação do GHB é como agonista em seus próprios receptores e nos receptores GABA-B (ilustrados na Fig. 16.35).

Inalantes

Considera-se que drogas como o tolueno liberam, diretamente, dopamina no *nucleus accumbens*.

Transtornos sexuais

A partir da perspectiva psicofarmacológica, a resposta sexual humana pode ser dividida em três fases, cada uma das quais com funções de neurotransmissão relativamente distintas e relativamente pouco superpostas: libido, excitação e orgasmo (Fig. 19.44).

Libido

O primeiro estágio (libido) está ligado ao desejo de sexo, ou impulso sexual, e é um processo complexo regulado por neurotransmissores, hormônios e experiências prévias. Considera-se que a atividade da dopamina nos circuitos de recompensa desempenha papel central (Fig. 19.45). Além das projeções dopaminérgicas para o *nucleus accumbens*,