

Capítulo 5

Interação entre fatores farmacológicos e psicológicos envolvidos na adicção a drogas

Antonio Pedro de Mello Cruz
J. Landeira-Fernandez

Ao longo da história, o homem não só descobriu como passou a ter acesso a um vastíssimo arsenal de substâncias naturais e sintéticas capazes de alterar o comportamento, como também delas passou a depender em muitos casos. O termo psicotrópico origina-se de *psico* (comportamento ou atividade mental) e *trópico* (tropismo, preferência ou afinidade com). Dessa forma, drogas psicotrópicas são todas aquelas substâncias capazes de alterar o comportamento ou a atividade mental.

A característica comum das drogas psicotrópicas com potencial para induzir adicção é o fato de terem a capacidade de alterar o comportamento ao aliviarem sintomas desagradáveis, como dor, ansiedade ou estresse ou, no pólo oposto, ao promoverem sensações de extremo prazer e bem-estar. Conforme ilustrado na Figura 1, as principais drogas psicotrópicas que promovem uma ou mais dessas consequências quando entram em contato com o organismo, mais precisamente, quando entram em contato com receptores específicos no cérebro, são os psicoestimulantes, as drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC), os opióides e os alucinógenos.



Figura 1. Principais classes de psicotrópicos com potencial de induzir adicção.

Na classe das drogas opióides, a morfina e a heroína são as principais. Dentre os alucinógenos destacam-se a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e diversas substâncias de origem natural como a mescalina, a psilocibina, a harmina, a o tetra-hidro-canabinol e substâncias correlatas. Na classe dos psicoestimulantes, a cocaína e formulações sintéticas de anfetaminas são as mais importantes, e entre as drogas do sistema nervoso central o álcool etílico e drogas sintéticas de uso clínico, como os ansiolíticos e hipnóticos benzodiazepínicos, são as que apresentam maior potencial de levar à dependência ou adicção (para revisões, ver Cruz, 1999; Koob & Bloom, 1988; Koob & Le Moal, 1997; Meyer & Berger, 1998).

A utilização habitual de determinadas drogas psicotrópicas pode causar severas complicações clínicas, incluindo transtornos mentais e de comportamento. Seu uso esporádico pode ainda provocar quadros de intoxicação aguda, resultando em perturbações da consciência, percepção, motivação,

afeto a outros processos psicológicos. De acordo com a classificação de transtornos mentais e de comportamento, na sua 10ª edição (CID-10), a síndrome de dependência caracteriza-se pelo uso compulsivo de determinada substância que leva a processos de tolerância (o sujeito necessita de uma dose sempre maior para experimentar as sensações) e síndrome de abstinência. Preliminarmente ao discutirmos como se dá essa relação do sujeito com a droga, apresentaremos como essas substâncias atuam no SNC.

Como agem as drogas psicotrópicas?

Drogas psicotrópicas são capazes de alterar o funcionamento cerebral pela sua capacidade de interferir no processo da transmissão sináptica. O cérebro humano possui cerca de 50 a 100 bilhões de neurônios. As informações entre essas células nervosas são transmitidas por meio de um vastíssimo número de sinapses cuja comunicação depende da liberação de determinado neurotransmissor pelo neurônio pré-sináptico e da atuação desse neurotransmissor em um dado receptor localizado no neurônio pós-sináptico. O neurotransmissor, que é sintetizado pelo neurônio pré-sináptico por intermédio da combinação do seu precursor com certas enzimas, é armazenado em pequenas bolsas, as vesículas sinápticas. Depois de sua liberação, o neurotransmissor liga-se aos receptores específicos localizados no neurônio pós-sináptico, produzindo o potencial pós-sináptico e, nos auto-receptores localizados no neurônio pré-sináptico, modulando a liberação do neurotransmissor. A ação desse neurotransmissor termina com a sua recaptação pelo neurônio pré-sináptico ou tendo sua destruição por enzimas localizadas na fenda sináptica. Como as drogas psicotrópicas atuam nesse processo de comunicação sináptica, o processo de comunicação neural serve como critério para a classificação dessas drogas em duas grandes categorias: drogas que inibem ou bloqueiam o efeito de neurotransmissores, denominadas antagonistas, e drogas que

facilitam ou mimetizam o efeito de neurotransmissores, denominadas agonistas. Drogas antagonistas podem bloquear a atividade enzimática que sintetiza o neurotransmissor, destruir as vesículas que os armazenam, inibir sua liberação, bloquear seu efeito nos receptores pós-sinápticos ou estimular os autoreceptores responsáveis pela modulação da sua liberação. Por sua vez, drogas agonistas podem servir como precursoras do neurotransmissor, estimular sua liberação, seus receptores localizados no neurônio pós-sináptico ou bloquear o processo de recaptação ou destruição do neurotransmissor.

Os principais neurotransmissores envolvidos na ação das drogas psicotrópicas com potencial de induzir adicção são a dopamina, a serotonina (5-HT), o ácido gama-aminobutírico (GABA) e alguns neuropeptídeos. O mecanismo neurofisiológico pelo qual cada uma dessas drogas altera um neurotransmissor específico, modificando momentaneamente o padrão de comunicação sináptica que regula o comportamento, vem sendo amplamente estudado nos últimos anos. Sabe-se hoje que existem circuitos altamente integrados no nosso cérebro que regulam especificamente nossas sensações de prazer e aversão. Drogas que provoquem sensações de prazer atuam ativando circuitos de recompensa, enquanto as que aliviam sensações desagradáveis atuam inibindo circuitos cerebrais relacionados a essas sensações. Existem, ainda, algumas que fazem as duas simultaneamente, ativando circuitos de recompensa e inibindo circuitos de aversão.

Cocaína

Extraída das folhas da planta *Erythroxylon coca*, a cocaína é a principal droga psicoestimulante de uso ilícito. Curiosamente, sua difusão pela Europa e depois pelo resto do mundo deveu-se a uma série de acontecimentos históricos inusitados. Os índios peruanos já faziam uso das folhas de coca há milênios quando os exploradores espanhóis, ao chegarem àquela

região no século XVII, entraram em contato pela primeira vez com a planta. Rapidamente perceberam os resultados psicoestimulantes de suas folhas que os índios mascavam para atenuar os efeitos de cansaço e o desconforto provocado pelo ar rarefeito. Porém, a coca permaneceu confinada na América do Sul por muitos anos, pois a planta não se adaptou ao solo europeu. Além de suas propriedades psicoativas se deteriorarem nas longas viagens oceânicas (para revisão, ver Snyder, 1984).

Em 1860, Albert Neiman isolou a cocaína a partir de suas folhas e descreveu suas propriedades anestésicas. Ainda no final do século XIX, uma bebida alcoólica patenteada pelo químico Ângelo Mariani teve enorme sucesso em vendas na Europa. Tratava-se do vinho de coca, ou "Vin Mariani", bebida que continha 6mg de cocaína por dose. A bebida tornou-se tão popular que viria receber duas medalhas de honra ao mérito do Vaticano, pelos serviços prestados por seu criador, à humanidade. Na América do Norte, a cocaína também fez parte da composição original do famoso refrigerante Coca-Cola, sendo somente retirada de sua fórmula em 1903.

As propriedades como anestésico local da cocaína favoreceram sua utilização em determinadas cirurgias, especialmente nas oftalmológicas. Sigmund Freud também considerava a droga excelente coadjuvante no tratamento da depressão, angústia, disfunção sexual e substituição para adicção de morfina. Em relação a esta última finalidade, Freud prescreveu a cocaína a um colega médico de seu convívio pessoal, Ernst Fleishl von Markow o qual havia desenvolvido adicção por morfina. O resultado dessa experiência serviu de alerta para toda a comunidade médica, pois von Markow tornou-se adicto de cocaína e passou a manifestar uma série de distúrbios comportamentais relacionados à psicose, a denominada "psicose cocaínica".

O principal mecanismo de ação da cocaína no cérebro é sua enorme capacidade de inibir a recaptação neuronal de dopamina na fenda sináptica. Essa inibição promove acúmulo

de dopamina na fenda sináptica, fazendo com que os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos sejam estimulados seguidamente. A cocaína, portanto, atua como uma droga agonista dopaminérgica, facilitando a neurotransmissão mediada pela dopamina. Sob seus efeitos, os usuários apresentam uma atividade exacerbada nos circuitos cerebrais mediados por esse neurotransmissor.

Conforme ilustração na Tabela 1, o início e o término dos efeitos da cocaína variam bastante em função de sua forma de administração. Inalada sob a forma de pó (cloridato de cocaína), leva em torno de 15 minutos para atingir o máximo de seus efeitos fisiológicos e comportamentais descritos acima. Tais efeitos perduram por, aproximadamente, mais 30 minutos. Fumado, sob a forma de pedras de crack ou merla, por exemplo, os componentes psicoativos da droga chegam em fração de segundos ao cérebro, de maneira que o usuário experimenta quase que imediatamente seus efeitos. Essa é a principal razão que faz o usuário de crack ou merla associar rapidamente o comportamento de fumá-la com os efeitos por ele experimentados. No entanto, esses efeitos sob a forma de fumo desaparecem muito mais rapidamente (poucos minutos) do que sob a forma inalada. Tais características são muito importantes, pois nos ajudam a compreender o perfil de cada usuário e o potencial de cada uma dessas formas de administração de cocaína para induzir adicção.

Tabela 1. Formas de consumo da cocaína e derivados e relação entre tempo médio de início e duração dos efeitos.

Forma de Consumo	Início dos Efeitos	Duração dos Efeitos
Inalada	10/15 min	30 a 45 min
Fumada	15/20 seg	4 a 6 min
Injetada na veia	3 a 5 min	30 a 45 min

Anfetamina

A utilização da anfetamina também teve seu início com finalidades médicas, especialmente, para tratamentos farmacológicos que aliviassem os sintomas da bronquite e da asma. A efedrina, extraída da planta *Efedra vulgaris*, bem como, as primeiras anfetaminas sintetizadas, foram inicialmente empregadas justamente com essa finalidade. Na Tabela 2 ilustram-se alguns dos principais medicamentos atuais à base de anfetamina. Amplamente utilizada como inibidor de apetite, também diminuem a necessidade de sono e provocam sensações de prazer e euforia. De maneira semelhante ao que se observa com a cocaína, esses efeitos das anfetaminas têm sido considerados como um dos principais fatores que podem levar à adicção. Por se tratar de uma droga psicoestimulante, algumas formulações desses inibidores de apetite incluem ainda drogas depressoras do SNC, como benzodiazepínicos, para atenuar parte de seus efeitos indesejáveis. Paradoxalmente, a anfetamina também apresenta indicações clínicas em alguns casos de hiperatividade em crianças.

Tabela 2. Nomes de alguns medicamentos à base de anfetamina.

Nome Genérico	Nome Genérico
Dietilpropiona	Dualid; Hipofagin; Inibex; Moderine
Fenproporex	Desobesi; Lipomax; Inobesin
Manzindol	Dasten; Absten-Plus
Metilfenidato	Ritalina
Metanfetamina*	Pervitin

* inclui ainda o “ICE” e a metilenodióximentanfetamina (Êxtase)

Em relação ao seu mecanismo de ação, a anfetamina também facilita a neurotransmissão dopaminérgica. Essa ação

agonista, no entanto, ocorre por um mecanismo ligeiramente diferente da cocaína. A anfetamina libera, a partir do neurônio pré-sináptico, grandes quantidades de dopamina na fenda sináptica. Quando a dopamina é liberada, a anfetamina também inibe a recaptação desse neurotransmissor. Como consequência, grandes quantidades de dopamina estão ligadas aos receptores dopaminérgicos, exercendo seus efeitos. Na verdade, sob esse aspecto, a anfetamina é até mesmo potencialmente mais eficiente que a cocaína em sua ação agonista sobre neurotransmissão mediada pela dopamina. Além disso, ela também libera noradrenalina e inibe a recaptação desse neurotransmissor.

Cocaína e anfetamina estimulam circuitos cerebrais de prazer e recompensa

Os termos prazer ou recompensa no cérebro derivam das observações originais de Olds e Milner sobre o poder reforçador exercido por pequenas estimulações elétricas no cérebro de ratos. Esses pesquisadores demonstraram que ratos aprendiam uma resposta de pressionar uma pequena alavanca que era seguida da estimulação elétrica de determinadas regiões cerebrais, utilizando pequenos eletrodos inseridos no cérebro do animal. A estimulação funcionava como um potente reforçador positivo, aumentando consideravelmente a frequência do comportamento subsequente de pressionar a barra para ganhar aquela estimulação. Mais tarde descobriu-se que as áreas cerebrais cuja estimulação promovia prazer eram aquelas medidas pela dopamina, em especial, a área tegmental ventral (VTA) e o núcleo *accumbens*. Essas regiões são ricas em dopamina e se distribuem, por entre o feixe prosencefálico medial, para várias regiões cerebrais relacionadas ao comportamento emocional. O córtex pré-frontal também está intimamente ligado a esse sistema de recompensa.

A VTA e o núcleo *accumbens* são estimulados pela cocaína e pela anfetamina conforme indicam evidências clínicas e experimentais com modelos animais e humanos (para uma revisão, ver Meyer & Berger, 1998). Como vimos, além de sensações de vigor físico e diminuição da necessidade de sono, usuários dessas drogas relatam sensações de prazer e euforia. Parece, portanto, que as diferentes formas de cocaína (pó, pedra ou base) e anfetamina atuam justamente facilitando a ação dopaminérgica nessas vias cerebrais relacionadas ao prazer ou recompensa. Dessa forma, consequências neuroquímicas e comportamentais dessas drogas parecem atuar como potentes reforçadores positivos em relação ao comportamento de usá-las novamente. Confirmando essa sugestão, estudos envolvendo infusões de algumas delas diretamente nessas regiões cerebrais de animais infra-humanos, em conjunto com técnicas sofisticadas de neuroimagem em humanos, demonstram enorme correspondência entre essas vias cerebrais e o prazer induzido pela cocaína e anfetamina. Além desses efeitos prazerosos, os psicoestimulantes são inibidores de apetite, ativando os centros de saciedade no cérebro. De fato, vários inibidores de apetite comercializados no Brasil apresentam concentrações elevadas de anfetamina. O conjunto desses efeitos revela um quadro dramático do grande potencial de essas drogas causarem dependência. No caso de populações carentes das necessidades mais básicas de alimentação, como ocorre com as crianças denominadas, no Brasil, “meninos de rua”, não surpreende o uso de derivados mais baratos de formas de cocaína, como a merla e o crack.

Ansiolíticos benzodiazepínicos e álcool etílico

Ansiolíticos, também conhecidos como tranquilizantes menores ou calmantes, são utilizados clinicamente para aliviar estados de ansiedade (Cruz, Zangrossi & Graeff, 1995; Cruz & Landeira-Fernandez, 2001). Os ansiolíticos benzodiazepínicos

figuram entre as drogas mais vendidas em todo o mundo. Os nomes (genérico e de referência) de alguns dos principais benzodiazepínicos comercializados no Brasil são ilustrados na Tabela 3.

Tabela 3. Nomes de alguns ansiolíticos ou hipnóticos benzodiazepínicos.

Nome Genérico	Nome de Referência
Alprazolam	Frontal
Bromazepam	Lexotam
Clonazepam	Rivotril
Clorazepat	Tranxene
Clordiazepóxido	Psicossedin
Diazepam	Valium
Lorazepam	Lorax
Midazolam	Dormonid
Oxazepam	Miorel

O álcool etílico (etanol), ainda que não seja de uso clínico, também alivia estados de ansiedade. De fato, esse efeito parece ser uma das principais razões envolvidas no uso habitual do álcool. Todas as culturas aprenderam a produzir substâncias alcoólicas e delas fazer uso em reuniões sociais ou não. Mas até mesmo animais podem fazer uso de álcool. Por exemplo, elefantes africanos comem amarula e experimentam quase todos os sinais de uso de álcool. Algumas espécies de macacos asiáticos mordem as frutas na copa das árvores, deixando-as fermentar sob o sol e a chuva. Ao ingerirem essas frutas fermentadas, seus comportamentos também são alterados. Em situações de estresse manipuladas experimentalmente, animais também são capazes de induzir padrões de auto-administração de álcool.

Embora por mecanismos ligeiramente distintos, tanto o etanol quanto os ansiolíticos benzodiazepínicos são drogas

depressoras do SNC. Elas desempenham esse papel inibidor ao potencializarem a ação do principal neurotransmissor inibitório em nosso cérebro, o ácido gama-aminobutírico (GABA). Como essa inibição diminui o estado desagradável de ansiedade, a adicção para essas substâncias parece estar relacionada com este efeito.

Benzodiazepínicos e etanol inibem circuitos cerebrais de medo e ansiedade

Da mesma forma que existem circuitos cerebrais para o prazer ou recompensa, existem circuitos cerebrais relacionados à angústia e à ansiedade. A ativação desses circuitos cerebrais por uma ampla gama de estímulos ambientais de nossa vida é o correspondente biológico das sensações desagradáveis, por nós experimentadas, de angústia e ansiedade. O álcool e os ansiolíticos benzodiazepínicos inibem esses circuitos por meio da ação inibitória do GABA. Portanto, do ponto de vista comportamental, essas drogas atuam como potentes reforçadores negativos, fortalecendo o comportamento de ingerir novamente aquelas substâncias que aliviaram os sinais desagradáveis do estresse e da ansiedade. Estudos mais recentes indicam ainda que o álcool, além de atuar como reforçador negativo, diminuindo a ansiedade, também provoca sensações de prazer. Por exemplo, a bebida aumenta a taxa de disparos dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral, bem como promove a liberação de endorfinas em áreas cerebrais adjacentes (O'Brain, Eckardt & Linnoila, 1995). Talvez, por esses efeitos combinados o álcool seja uma das drogas com maior potencial para induzir adicção.

Opióides

O termo opióide deriva de ópio, suco resinoso da planta *Papaver somniferum*. Sua utilização é milenar e difundiu-se pelo

mundo. Suas propriedades analgésicas e prazerosas contribuíram para essa difusão. Por exemplo, Summus, o Deus romano do sono, foi freqüentemente ilustrado em figuras nas quais aparecia carregando recipientes com suco de papoula. Sob a forma de fumo, o ópio difundiu-se consideravelmente na China e na Índia do século XVIII, países que sofreram marcadamente os malefícios do uso indiscriminado dessa substância.

O uso do ópio esteve inicialmente associado à medicina. Relatos antigos apontavam suas propriedades analgésicas, antidiarréicas (uma substância que foi muito utilizada com esse fim foi o elixir paregórico) e antitussígenas (muitos xaropes contêm codeína, substância derivada do ópio). Mas foi somente no início do século XIX, quando Friedrich Serturmer isolou a morfina (termo originado de Morfeu, o Deus dos sonhos) da papoula, que passamos a conhecer melhor seu mecanismo de ação. A morfina é o principal componente da classe dos opióides, sendo considerada até os dias de hoje como o anestésico mais potente conhecido pelo homem. Por essa razão, sua utilização teve grande impacto no tratamento da dor. Na Tabela 4 relacionam-se algumas dessas drogas.

Tabela 4. Origem, formas de administração e sensações de prazer de opiáceos e opióides.

Drogas	Origem	Administração	Sensação
Ópio	Látex da papoula	Ingerido/Fumado	Prazer moderado
Morfina	Semi-sintética (papoula)	Injetada	Prazer intenso
Heroína	Sintética (papoula)	Injetada	Prazer intenso
Codeína	Semi-sintética (papoula)	Ingerida	Prazer moderado

Os opióides se ligam em receptores específicos no cérebro, os chamados receptores opióides. A descoberta e a identificação desses receptores no cérebro de mamíferos, incluindo o do homem, levou muitos pesquisadores a se perguntarem se o próprio corpo (no caso, o cérebro) seria capaz de produzir

substâncias semelhantes à morfina. A descoberta das endorfinas (morfina de “dentro”) cuja cadeia química é bastante semelhante a da morfina, demonstra claramente a veracidade desse questionamento.

Do ponto de vista comportamental, as intensas sensações de prazer que se manifestam com o uso da morfina e da heroína atuam como potentes reforçadores positivos, algo semelhante ao que se observa com a cocaína e anfetaminas. De fato, a própria interação dos opióides com seus receptores no núcleo *accumbens* parecem também favorecer a liberação de dopamina nos circuitos cerebrais de prazer. Novamente, é importante ressaltar que da mesma maneira que um rato se auto-estimulará com pequena corrente elétrica, aplicada nas áreas do prazer e recompensa no cérebro, ele também o fará para receber heroína. Dessa forma, se a droga for microinjetada no núcleo *accumbens*, mas não em outras áreas, o rato manifestará tal comportamento. Parece, portanto, que muitas das sensações associadas ao uso dos opióides devem-se ao papel desempenhado por essas drogas nos circuitos cerebrais relacionados ao prazer e à recompensa.

Alucinógenos

Existe grande variedade de substâncias alucinógenas naturais, como a mescalina, a psilocina e a psilocibina. O cacto peiote, por exemplo, contém mescalina, substância alucinógena muito potente. A dimetiltriptamina ou DMT também possui propriedades alucinógenas, estando contida na planta *Mimosa hostili*, usada no vinho Jurema, bem como no Caapi e Chacrona, plantas usadas conjuntamente no ritual Santo Daime e no Culto da União Vegetal.

Além dessas substâncias de origem natural, algumas drogas sintéticas com potencial alucinógeno também foram desenvolvidas pelo homem. A mais potente e conhecida de todas é a dietilamida do ácido lisérgico (LSD). Essa droga foi descoberta

pelo químico suíço A. Hofmann nos laboratórios da Companhia Sandoz. Nas décadas de 1960 e 1970, o LSD foi o alucinógeno mais utilizado nos Estados Unidos. O psicoterapeuta Timothy Leary chegou até mesmo a propor seu uso em situações clínicas, pois acreditava que a droga ajudaria no processo de autoconhecimento do indivíduo.

A maconha ou “marijuana” também apresenta algumas propriedades alucinógenas. Porém, é importante salientar que em função da baixa potência das substâncias ativas em sua forma comumente fumada, são raras as alucinações e alterações comportamentais profundas sob efeito dessa droga. Na verdade, o componente potencialmente alucinógeno da maconha é curiosamente bloqueado, ainda que os mecanismos não sejam conhecidos, por outros componentes ativos do próprio arbusto. A planta *Cannabis sativa* contém vários tipos diferentes de canabinóides. O mais importante deles é o tetra-hidrocanabinol (THC)

Da mesma forma que ocorreu com a descoberta de receptores cerebrais para os benzodiazepínicos e os opióides, a existência de receptores específicos para o THC no cérebro também foi recentemente confirmada. Com base nessa descoberta, pesquisadores descobriram que o próprio cérebro produzia uma substância química, espécie de “maconha endógena”, denominada anandamida, que se liga nesses mesmos receptores para o THC.

Ao contrário dos psicoestimulantes e das drogas depressoras do SNC, o mecanismo de ação dos alucinógenos ainda não é bem conhecido. Algumas evidências experimentais sugerem uma interação com o subtipo 5-HT₂ de receptor serotoninérgico. De fato, a conformação neuroquímica de muitos alucinógenos assemelha-se bastante com a molécula da serotonina.

Inalantes

Os inalantes incluem substâncias anestésicas gerais, como o éter etílico, o clorofórmio e o óxido nitroso, e solventes orgânicos derivados do tolueno, n-hexano e acetato de etila. Muitas dessas substâncias podem ser encontradas em uma vasta quantidade de tintas, esmaltes, colas, removedores e vernizes, fluídos de isqueiro, bem como, em outros produtos comercializados livremente.

Em baixas doses, os efeitos dos inalantes incluem excitação e euforia moderadas. Entretanto, não são raras as tonturas e determinadas alterações auditivas e visuais. Em doses elevadas são mais comuns sinais de depressão do SNC, acompanhadas, em alguns casos, por quadros semelhantes aos das alucinações. O entendimento futuro dos mecanismos de ação desses compostos, assim como sua interação com sítios cerebrais de prazer ou aversão, certamente contribuirá para o estabelecimento de formas adicionais de prevenção ao consumo e tratamento dos usuários.

Fatores psicológicos interagem no efeito ativo da droga

Engana-se quem acredita que os efeitos da droga psicotrópica devem-se exclusivamente às propriedades físico-químicas do seu princípio ativo e efeito em tecido neural. O fato de uma substância química alterar um estado mental tem consequência importante para a compreensão de um antigo dilema filosófico entre a mente e o cérebro. A posição dualista, na sua versão mais popular proposta por Descartes, sustenta que existem dois universos: um relacionado com a matéria e outro com o espírito. Mas como duas entidades essencialmente distintas poderiam interagir? Esse dilema, que Vesey (1965) denomina de “impasse cartesiano”, vem sendo debatido desde o século XVII. Desde então, a história da filosofia sobre o problema mente-corpo é caracterizada por um conjunto de tentativas de se fugir

do impasse cartesiano. Em oposição à perspectiva dualista, resultados mais recentes advindos das diferentes áreas da neurociência sustentam que toda atividade mental deriva de atividade neural. Nesse sentido, a crença de que o cérebro é um órgão rígido e totalmente programado geneticamente é totalmente infundada. Pelo contrário, sabe-se hoje que o cérebro é extremamente plástico e modelado pelas relações sociais do sujeito com o seu meio. Essa posição permite-nos compreender o processo altamente dinâmico entre o consumo habitual e prolongado de substâncias psicotrópicas.

Como base nesse princípio monista que propõe ser toda atividade psicológica derivada de atividade neural, pode-se então compreender o fato de que a droga psicotrópica não atua no “vazio”, mas sim em uma dada atividade neural. Conforme discutido anteriormente (Landeira-Fernandez & Cruz, 1998), o consumo de uma substância psicotrópica resulta numa interação entre a atividade sináptica já em curso, responsável por uma determinada atividade psicológica com as propriedades específicas do princípio ativo da droga. Nesse sentido, Fischer e Greenberg (1998) demonstraram que os efeitos de drogas antipsicóticas são mais eficazes se o paciente gosta, mais do que desgosta, do médico que as administra. Mais ainda, o consumo de álcool pode causar efeitos totalmente opostos, indo desde uma intensa alegria até aqueles altamente depressivos, dependendo do estado do indivíduo ao iniciar o consumo da substância. Finalmente, substâncias sem qualquer princípio ativo podem produzir efeitos tão fortes e da mesma natureza que drogas psicotrópicas – o chamado efeito placebo. Obviamente esse efeito placebo não se deve a princípios imateriais. Assim como drogas psicotrópicas, placebos, por meio de induções sociais, alteram o padrão da comunicação neural. O que é interessante, e não se sabe exatamente quais são os mecanismos, é que a indução social por meio do placebo parece interagir com os mesmos sistemas sinápticos que são alvos

das drogas psicotrópicas. Sabe-se, no entanto, que placebos, além de levarem a um efeito curativo em torno de 40% a 50%, também são capazes de produzir efeitos tóxicos e levar à dependência ou adicção.

Tabela 5. Exemplos de relação droga-comportamento-neurotransmissor

Drogas	Sensação	Tipo de Reforçador	Receptores Envolvidos
Morfina/Heroína	Prazer, alívio da dor, bem-estar	Positivo	Opióides
Alucinógenos	Prazer ?	Positivo?	Serotoninérgicos
Cocaína/Anfetaminas	Euforia, prazer, perda de apetite	Positivo	Dopaminérgicos
Álcool/BDZs	Alívio da ansiedade	Negativo	GABA-Benzodiazepínicos

Uma das principais características da adicção de drogas é a presença de um padrão compulsivo de auto-administração da substância. Esse comportamento de busca pode ser mediado por dois princípios básicos de aprendizagem operante, conforme ilustrado na Tabela 5. O primeiro está relacionado com a capacidade com certas substâncias têm em produzir prazer. Dessa forma, o consumo de tais drogas é altamente reforçador para aumentar o seu próprio consumo. Por sua vez, a droga pode servir como reforçador negativo, uma vez que pode aliviar um estado de desprazer, como por exemplo, sintomas relacionados com ansiedade. Esses sintomas podem-se expressar em três níveis: consciente, comportamental e fisiológico. Dentre os sintomas conscientes, destacam-se: o sentimento de ansiedade propriamente dito, sensações de apreensão, hipervigilância, insônia e perda de concentração. A inquietação, caracterizada pela movimentação das mãos, pés ou qualquer outra parte do corpo, bem como, andar de um lado para outro, são características comportamentais da ansiedade. Entre os sintomas comportamentais, estão também os tremores musculares e a reação de forma assustada a estímulos insignificantes (resposta de

sobressalto). Finalmente, os sintomas fisiológicos podem-se apresentar por meio de intensa sudorese, palpitações, náuseas e sensação de vazio no estômago. Em todos esses casos, drogas ansiolíticas podem reduzir tais sintomas e assim reforçar negativamente o comportamento de consumo dela.

Deve-se notar que o uso contínuo da droga leva a um processo de tolerância. De acordo com o DSM-IV, a tolerância está relacionada com a necessidade de quantidades cada vez maiores para que o efeito desejado da substância seja alcançado. Embora esse tipo bem como, a sensibilidade inicial do usuário a essas substâncias determine o grau de tolerância, existe uma série de evidências indicando que tal processo é mediado por aprendizagem associativa (Siegel, 1979; Siegel, Hinson, Krank & McCully, 1982; Hinson & Siegel, 1983). Nesse sentido, deve-se observar que o uso contínuo da droga ocorre em locais ou situações específicas. Mais ainda, existem determinados estímulos que invariavelmente antecedem ao seu consumo, como por exemplo, a seringa utilizada para a administração de determinadas drogas. Dessa forma, pode-se analisar uma situação de consumo habitual de qualquer delas como um paradigma de condicionamento clássico. Nesse caso, a droga constitui o estímulo condicionado, capaz de produzir respostas incondicionadas e relacionadas com seus efeitos específicos. Os estímulos que, de uma forma ou de outra, sinalizam a apresentação da droga são considerados estímulos condicionados, que a princípio, não têm a capacidade de produzir qualquer resposta específica, mas com o fortalecimento da associação desses estímulos e o consumo da droga começam a desenvolver condicionadas responsáveis pelo processo de tolerância. Isso porque essas respostas condicionadas são exatamente opostas às respostas incondicionadas produzidas pela droga. Dessa forma, conforme o processo de aprendizagem associativa vai fortalecendo, graças ao seu consumo constante, as respostas condicionadas de natureza compensatória também aumentam, contrapondo-se ao efeito da droga.

A consequência natural da tolerância é o aumento da dose utilizada para a obtenção do efeito desejado. Assim, tabagistas podem consumir quantidade tal de cigarros que seria altamente tóxica para aqueles sem qualquer experiência com o tabaco. Da mesma forma, usuários de opióides e anfetaminas podem aumentar em até dez vezes a quantidade de droga para obter seus efeitos, quantidade essa que seria letal para um não-usuário. Na verdade, essas doses mais elevadas são usadas na tentativa de vencer essas respostas disparadas pelos estímulos condicionados que ficaram associados à apresentação da droga. Nesse sentido, se o consumo dessa dose da droga ocorrer na ausência desses estímulos condicionados, o que se observará é o efeito exclusivo da droga, levando o usuário a uma grave intoxicação que, por vezes, o conduz à morte.

A síndrome de abstinência também deriva dessa interação entre fatores psicológicos relacionados com aprendizagem e o efeito do princípio ativo de uma droga. Ela ocorre com a redução ou o término do consumo de uma substância psicotrópica depois de seu uso prolongado. Os sintomas da síndrome de abstinência causam grande sofrimento ao usuário. Isso porque as reações observadas durante a suspensão da droga são sempre opostas ao efeito natural da droga que o usuário tanto busca. Essas respostas que configuram a síndrome de abstinência constituem, portanto, as respostas contrárias e condicionadas que são disparadas pelos estímulos associadas à apresentação da droga. Como o usuário não tem mais acesso a ela, manifestam-se apenas as respostas condicionadas que tem características opostas às incondicionadas disparadas pela droga. Nesse caso, somente o contato com ela pode aliviar os sintomas da síndrome de abstinência. Deve-se a esse processo a alta frequência de recaídas entre dependentes químicos.

O processo de recaída pode ser entendido pela teoria bifatorial, desenvolvida por Mowere (1947). De acordo com essa teoria, todo processo motivacional envolve, inicialmente, um

fator relacionado com aprendizagem associativa, em que estímulo neutro fica associado a um estímulo incondicionado. A presença de um estímulo condicionado ativaria uma série de respostas condicionadas de natureza aversiva que poderiam ser terminadas com a ocorrência de uma resposta operante. O fortalecimento dessas respostas, pelo reforço negativo seria responsável pelo segundo fator da teoria. Nesse sentido, a adicção poderia ser explicada utilizando-se esse processo complexo de aprendizagem. O caráter motivacional da droga estaria relacionado ao primeiro fator da teoria bifatorial de Mowere, mediado pela aprendizagem associativa em que estímulos condicionados teriam a capacidade de disparar respostas de natureza oposta aos efeitos produzidos pela droga. Mediante essas respostas condicionadas, o consumo da droga teria a capacidade de eliminar tais respostas, sendo assim fortalecido pelo reforço negativo.

Conclusão

Neste texto, procurou-se apresentar uma breve introdução sobre a interação entre as propriedades farmacológicas das drogas psicotrópicas com potencial de induzir adicção com fatores psicológicos associados ao uso indevido dessas drogas. Embora causas sociais, familiares e econômicas certamente influenciem na sua utilização, variáveis psicobiológicas também exercem papel importante no processo. Em especial, vimos que essas drogas podem atuar como importantes fontes de reforço, seja promovendo sensações intensas de prazer ou euforia, seja amenizando sensações aversivas ou de desconforto. Tais razões não estão isoladas no ambiente externo ou no cérebro, mas na interação entre os dois. Essa interação dá-se ao nível do processo sináptico nos neurônios de todo nosso cérebro, no processo de transmitir informações sobre o que percebemos, experimentamos e decodificamos em um estado momentâneo de consciência o qual, como vimos, também pode ser alterado pelas drogas psicotrópicas.

Nossa atividade psicológica é fruto de atividade neural, resultado de um processo evolutivo compartilhado por outras espécies. O fato de nossa atividade psicológica ser produto da atividade neural explica como substâncias químicas produzem seus efeitos. Nenhuma droga psicotrópica utilizada pelo homem foge dessa regra. Elas promovem seus efeitos farmacológicos porque alteram, direta ou indiretamente, a atividade de receptores que participam do processo de transmissão do impulso nervoso. E nós, como os seres mais criativos do planeta, sempre descobriremos mais uma forma de alterar quimicamente esse processo, seja pela síntese de novas substâncias seja pela utilização de um verdadeiro arsenal de plantas e substâncias naturais contendo propriedades psicotrópicas. Graças a processos básicos de aprendizagem, a motivação para emprego dessas substâncias pode ser fortalecida, contribuindo, assim, para o desenvolvimento da dependência química. Por fim, fica a mensagem para que nos programas de intervenção e acompanhamento dos adictos seja considerada em suas proposições e métodos de análise, a noção de que variáveis neuroquímicas e comportamentais interferem conjuntamente na adicção.