



Química

Bioquímica das Drogas

Maria da Conceição Tavares Cavalcanti Liberato



Geografia



História



Educação
Física



Química



Ciências
Biológicas



Artes
Plásticas



Computação



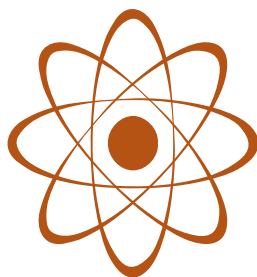
Física



Matemática



Pedagogia



Química

Bioquímica das Drogas

Maria da Conceição Tavares Cavalcanti Liberato

1ª Edição
Fortaleza



Geografia



História



Educação
Física



Química



Ciências
Biológicas



Artes
Plásticas



Computação



Física



Matemática



Pedagogia

Copyright © 2019. Todos os direitos reservados desta edição à UAB/UECE. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada, por qualquer meio eletrônico, por fotocópia e outros, sem a prévia autorização, por escrito, dos autores.

Editora Filiada à



Presidente da República Jair Messias Bolsonaro	Conselho Editorial Antônio Luciano Pontes
Ministro da Educação Abraham Bragança de Vasconcellos Weintraub	Eduardo Diatahy Bezerra de Menezes
Presidente da CAPES Abílio Baeta Neves	Emanuel Ângelo da Rocha Fragoso
Diretor de Educação a Distância da CAPES Carlos Cezar Modernel Lenuzza	Francisco Horácio da Silva Frota
Governador do Estado do Ceará Camilo Sobreira de Santana	Francisco Josênio Camelo Parente
Reitor da Universidade Estadual do Ceará José Jackson Coelho Sampaio	Gisafran Nazareno Mota Jucá
Vice-Reitor Hidelbrando dos Santos Soares	José Ferreira Nunes
Pró-Reitora de Pós-Graduação Nucácia Meyre Silva Araújo	Liduína Farias Almeida da Costa
Coordenador da SATE e UAB/UECE Francisco Fábio Castelo Branco	Lucili Grangeiro Cortez
Coordenadora Adjunta UAB/UECE Eloísa Maia Vidal	Luiz Cruz Lima
Direção do CED/UECE José Albio Moreira de Sales	Manfredo Ramos
Coordenadora da Licenciatura em Química Evanise Batista Frota	Marcelo Gurgel Carlos da Silva
Coordenação de Tutoria e Docência da Licenciatura em Química Solange de Oliveira Pinheiro	Marcony Silva Cunha
Editor da EdUECE Erasmus Miessa Ruiz	Maria do Socorro Ferreira Osterne
Coordenadora Editorial Rocylânia Isídio de Oliveira	Maria Salette Bessa Jorge
Projeto Gráfico e Capa Roberto Santos	Silvia Maria Nóbrega-Therrien
Diagramador Francisco Oliveira	Conselho Consultivo Antônio Torres Montenegro (UFPE)
Revisor Antonio Maros Cabral de Sousa	Eliane P. Zamith Brito (FGV)
	Homero Santiago (USP)
	Ieda Maria Alves (USP)
	Manuel Domingos Neto (UFF)
	Maria do Socorro Silva Aragão (UFC)
	Maria Lírida Callou de Araújo e Mendonça (UNIFOR)
	Pierre Salama (Universidade de Paris VIII)
	Romeu Gomes (FIOCRUZ)
	Túlio Batista Franco (UFF)



Editora da Universidade Estadual do Ceará – EdUECE
Av. Dr. Silas Munguba, 1700 – Campus do Itaperi – Reitoria – Fortaleza – Ceará
CEP: 60714-903 – Fone: (85) 3101-9893
Internet: www.uece.br – E-mail: eduece@uece.br
Secretaria de Apoio às Tecnologias Educacionais
Fone: (85) 3101-9962

Sumário

Apresentação	5
Parte 1 – Sistema Nervoso	7
Capítulo 1 – Sistema Nervoso	9
1. Conceitos Básicos	9
2. Sistema Nervoso Central.....	9
3. Neurônios.....	10
Capítulo 2 – Neurotransmissores	17
1. Conceitos Básicos	17
2. Classes de Neurotransmissores	18
Capítulo 3 – Receptores	25
1. Conceitos Básicos	25
2. Tipos Básicos de Receptores.....	25
3. Receptores Sensoriais.....	27
4. Dor.....	30
Parte 2 – Drogas.....	33
Capítulo 4 – Drogas	35
1. Conceitos Básicos	35
2. Metabolismo das drogas.....	36
3. Alteração da sensação de dor.....	36
4. Drogas e fatores emocionais.....	37
5. Circuito de Recompensa	38
Capítulo 5 – Drogas de abuso	43
1. Conceitos Básicos	43
2. Vias de administração das drogas e sua ação	43
3. As drogas no organismo humano	44
4. Alterações envolvidas com drogas de abuso.....	45
Parte 3 – Analgésicos opioides/opiáceos	49
Capítulo 6 – Analgésicos opioides/opiáceos:	
 morfina, codeína, heroína	51
1. Conceitos Básicos	51
2. Morfina	52
3. Codeína	54
4. Heroína	55

Parte 4 – Estimulantes psicomotores	59
Capítulo 7 – Estimulantes psicomotores: anfetaminas, cocaína, cafeína e nicotina	61
1. Conceitos Básicos	61
2. Anfetamina e Metanfetamina	62
3. Bioquímica das Anfetaminas e Ecstasy	64
4. Cocaína	65
5. Aspectos químicos da cocaína e do crack	68
6. Equação de Henderson–Hasselbalch	69
7. Solução tampão	69
8. Nicotina	73
9. Cafeína	75
Parte 5 – Depressores do sistema nervoso central.....	81
Capítulo 8 – Depressores do sistema nervoso central: álcool, ansiolíticos, benzodiazepínicos, barbitúricos	83
1. Conceitos Básicos	83
2. Etanol	83
3. Bioquímica do Etanol	84
4. Depressão e antidepressivos	89
5. Ansiedade, medo e sistema límbico	90
6. Barbitúricos	91
7. Benzodiazepínicos	92
Parte 6 – Agentes psicomiméticos	97
Capítulo 9 – Agentes psicomiméticos alucinógenos	99
1. Conceitos Básicos	99
2. Maconha	99
3. Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD)	101
Parte 7 – Usando a ludicidade	105
Capítulo 10 – Usando a ludicidade no ensino da química e bioquímica das drogas	107
1. Conceitos Básicos	107
Sobre a autora	126

Apresentação

É com grande satisfação que apresentamos o livro, *Bioquímica das Drogas*. A sociedade brasileira tornou-se refém de uma dramática realidade: o consumo das drogas de uso abusivo. O consumo das drogas lícitas enchem os hospitais com doenças relacionadas ao alcoolismo crônico e ao tabagismo.

Com um crescimento exacerbado do consumo das drogas ilícitas a sociedade brasileira se sente desnordeada. Aproximadamente um milhão de brasileiros fumam maconha por dia, acreditando que essa droga não lhe será prejudicial. Muitos outros já enveredaram por um caminho de difícil retorno ao consumir cocaína, crack e outras drogas. O mais terrível dessa realidade é saber que nos dias atuais o consumo das drogas de abuso começa ainda na infância e adolescência, muitas vezes dentro das próprias residências e por incentivo dos familiares próximos.

Cabe aqui a pergunta: O que, através da educação, é possível fazer para reverter esse quadro? O livro, *Bioquímica das Drogas* visa dar aos alunos de Licenciatura em Química, futuros professores, uma abordagem sobre a ação das drogas de abuso. No último capítulo do livro encontram-se jogos educativos que pretendem, através da ludicidade, facilitar o ensino da Química usando as estruturas das drogas, os grupos funcionais presentes nas diversas substâncias, a presença de compostos saturados e insaturados, núcleos benzênicos, fenantrênicos, pirimídicos e etc., que são os responsáveis pelas características de cada droga, fazendo dela o que realmente é em termos de ação.

Espera-se que o livro, *Bioquímica das Drogas*, venha a alcançar os objetivos a que se propõe, colaborando com o professor na tarefa de criar uma sociedade ética e responsável.

A autora

Parte

1

Sistema Nervoso

Sistema Nervoso

Objetivos

- Descrever o Sistema Nervoso Central e o Sistema Nervoso Periférico.
- Explicar as partes de um neurônio e quais suas finalidades.
- Descrever a relação entre neurônios e a transmissão da informação.
- Caracterizar os neurônios do Sistema Nervoso Vegetativo.
- Entender a função exercida pela barreira hemato-encefálica.

1. Conceitos Básicos

Para conhecer o funcionamento do Sistema Nervoso, é necessário identificar as estruturas que o compõem e sua organização espacial. O Sistema Nervoso consiste em vários tipos celulares. O conjunto dessas células ou neurônios compreende o Sistema Nervoso. O Sistema Nervoso Central é constituído pelo *Encéfalo* e pela *Medula Espinhal*¹ enquanto o Sistema Nervoso Periférico é formado pelos nervos e gânglios.

O Sistema Nervoso Central (SNC), do ponto de vista anatômico, está localizado dentro da cavidade craniana (*encéfalo*²) e do canal vertebral (medula espinhal). O SNC é o responsável por decodificar o que se sente, o que se pensa, os movimentos, os comportamentos, enfim tudo o que ocorre no organismo. É também o responsável pelo controle do sono, da fome, da sede, do impulso sexual, da memória, dos movimentos, dos sonhos, da inteligência, da linguagem e aprendizagem.

¹ Parte do SNC contida na coluna vertebral.

² Parte do SNC contida na cavidade do crânio

2. Sistema Nervoso Central

O SNC pode ser dividido em *Encéfalo* e *Medula Espinhal*. O encéfalo está localizado no interior do crânio e é composto por *cérebro*³, *cerebelo*⁴, *tronco encefálico*, *bulbo*⁵ e por alguns dos nervos cranianos. O cérebro é dividido em dois hemisférios interligados e conectados. O hemisfério esquerdo recebe informações e controla movimentos e sensações do lado direito do corpo enquanto o hemisfério direito recebe informações e controla movimentos e sensações do lado esquerdo do corpo.

³ A parte superior e anterior do encéfalo.

⁴ Órgão encefálico situado posteriormente ao bulbo raquiano e sob o cérebro.

⁵ Segmento do SNC, situado na frente do cerebelo e que continua, em direção ascendente à medula espinhal.

As células do cérebro são separadas do contato livre com o restante do corpo pela barreira hemato-encefálica (sangue-cérebro). Os capilares do cérebro apresentam características que limitam a sua permeabilidade aos metabólitos do sangue. Isso protege o cérebro de compostos que poderiam ser tóxicos ou, por outro lado, interferir na transmissão do impulso nervoso.

O cérebro funciona como o responsável por reconhecer todas as sensações e formar percepções. Ele pode ser remodelado extensivamente durante a vida, sem medicamentos e cirurgias. O cérebro costuma ser dividido em níveis inferiores e superiores. O nível cerebral inferior e o cerebelo controlam as atividades subconscientes, a pressão arterial, a respiração, o equilíbrio. Os reflexos da alimentação, a raiva, reações de dor e prazer. O nível cerebral superior (Córtex Cerebral) controla o pensamento, a aprendizagem e a memória.

O tálamo é a região do cérebro que processa e distribui quase todas as informações vindas dos receptores sensoriais, bem como as vindas dos neurônios motores que vão para o córtex cerebral. Também regula os níveis de consciência e aspectos emocionais das percepções, pois transporta informações para o sistema límbico (envolvido no controle das emoções). Também participa do controle da postura, do equilíbrio e do movimento.

O **hipotálamo**⁶ por sua vez controla as reações de medo, pois regula o Sistema Nervoso Vegetativo (SNV) ou Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e a secreção de hormônios. Regula funções vitais, como: a temperatura do corpo, a frequência cardíaca, a pressão arterial, a capilaridade sanguínea, a ingestão de alimentos e água. Os neurônios do hipotálamo agem para preservar as condições constantes do organismo, ou seja, regulam a homeostase, e também estão envolvidos com as emoções.

Os neurônios do hipotálamo secretam hormônios que se comunicam com a glândula hipófise, comandando a inibição ou a liberação dos hormônios que são produzidos por ela. A hipófise atua no funcionamento de outras glândulas como as sexuais, da tireoide, do córtex adrenal e do crescimento dos ossos. Assim o hipotálamo e a hipófise funcionam como um sistema de integração e saída para todo o Sistema Nervoso Central.

3. Neurônios

As células nervosas ou neurônios têm uma arquitetura única. Podem-se destacar três características biológicas dos neurônios, como seu comprimento, suas interconexões e o fato deles não se dividirem depois do nascimento.

Os *dendritos* são pequenas estruturas que emergem de uma ponta do corpo da célula neuronal enquanto um único e longo filamento chamado axônio emerge da outra ponta. O axônio pode dividir-se em muitas ramificações

⁶ Área do diencéfalo e que forma a parte anterior e ventral do 3º ventrículo; participa de importantes funções como, por exemplo, atividade endócrina, regulação do metabolismo, etc.

especiais chamadas terminações sinápticas. Não há contato direto entre os neurônios. Eles são separados por um espaço chamado de *fenda sináptica*.

Quando um sinal é transmitido de um neurônio para outro, o final do neurônio que está mandando o sinal é chamado terminação pré-sináptica, e a parte da membrana do neurônio adjacente que está recebendo o sinal terminação pós-sináptica. Todos esses componentes funcionais na junção nervosa constituem a sinapse. O sinal é transmitido através da fenda sináptica por *neurotransmissores*.

Os neurotransmissores são sintetizados nos corpos das células nervosas e estocados em vesículas secretoras localizadas nas terminações pré-sinápticas. Os neurotransmissores são normalmente inativados após suas ações pós-sinápticas na célula-alvo, sendo a hidrólise o principal mecanismo. Tem sido bastante estudado o que ocorre com a enzima acetilcolinesterase por sua relação com a Doença de Alzheimer. Também foram muito estudados os neurotransmissores epinefrina e norepinefrina.

Possuímos cerca de 100 bilhões de neurônios. Para entender como são formadas as sensações no cérebro, é necessário entender como os neurônios funcionam e como transformam os estímulos. O neurônio é capaz de produzir o potencial de ação já que contém em sua parte interna solução aquosa com íons Na, K, Ca, Cl e está inserido em uma solução similar, mas com diferentes concentrações.

O interior dos neurônios é rico em proteínas carregadas negativamente, isoladas e incapazes de se movimentar. Mas os íons apresentam mobilidade. Atravessam canais iônicos nas membranas dos neurônios. Sem os canais estariam isolados. Mesmo quando o neurônio encontra-se em repouso ele continua trabalhando ao bombear sódio para fora e potássio para dentro da célula, através dos canais iônicos.

3.1. Neurônio e Transmissão da Informação

Um potencial de ação faz com que as vesículas sinápticas na célula pré-sináptica fundam-se com a membrana pré-sináptica. Os neurotransmissores são então liberados dentro da fenda sináptica e difundem-se para a membrana pós-sináptica. Lá eles se ligam aos receptores que modificam a permeabilidade da membrana, a qual então altera o potencial da membrana. Durante um potencial de ação, ocorre uma reversão rápida dos movimentos iônicos quando entra o sódio entra na célula e o potássio sai, repolarizando dessa maneira a membrana em repouso.

O potencial elétrico entre as membranas das células nervosas é o resultado de uma distribuição assimétrica dos íons sódio e potássio de um lado

para o outro nas membranas das células nervosas. A concentração de íons potássio dentro das células nervosas é aproximadamente de 125 mM, e a concentração fora é cerca de 10 mM. A concentração de íons sódio fora das células nervosas é cerca de 150 mM enquanto dentro é de aproximadamente 15 mM. Essa distribuição assimétrica gera um potencial elétrico de cerca de -60 a -70 milivolts (mV) em relação ao exterior da membrana.

Quando um sinal que entra reverte essa polarização no contato sináptico, ele causa despolarização na membrana imediatamente adjacente a ela, o qual é repetido novamente e assim por diante ao longo da membrana. A despolarização segue pelo axônio e é chamado potencial de ação. Quando um potencial de ação alcança o terminal pré-sináptico, neurotransmissores são liberados dentro da fenda sináptica e difunde-se para a terminação pós-sináptica, ligando-se aos locais receptores e afetando o potencial de membrana.

Os locais receptores, situados em moléculas proteicas da membrana pós-sináptica, têm uma estrutura particular que lhes permite reconhecer especificamente a molécula do transmissor. A combinação do transmissor com os receptores da membrana pós-sináptica produz uma alteração de sua configuração espacial. É esta alteração que permite a abertura de canais específicos, pelo receptor, modificando rapidamente a polaridade da membrana. É dessa maneira que um impulso nervoso é transmitido de uma célula a outra. Os neurotransmissores devem então ser rapidamente inativados ou o próximo novo sinal que entra não será detectado.

Além dos neurônios, existem no Sistema Nervoso as *células da glia*, que exercem funções vitais, pois agem principalmente como elementos de sustentação entre os neurônios. Elas também são importantes por manter a concentração de alguns íons no meio extracelular e remover alguns neurotransmissores liberados pelos neurônios durante a comunicação química na sinapse.

As células gliais produzem a bainha de mielina, que é composta principalmente por lipídeos. Algumas células da glia também participam de um revestimento impermeável entre os vasos sanguíneos e o tecido nervoso. Esse revestimento é chamado de *barreira hemato-encefálica* e é de muita importância, pois impede que substâncias tóxicas cheguem até o sistema nervoso, protegendo-o. Esta barreira existe em quase todas as regiões do sistema nervoso central, não apenas no cérebro. Então, como explicar que algumas substâncias consigam alcançar o cérebro?

Drogas como nicotina, álcool, heroína, ecstasy, cocaína, alguns medicamentos, como os ansiolíticos e antidepressivos, conseguem chegar ao cérebro porque possuem uma parte lipossolúvel, por isso atravessam a barreira hemato-encefálica. A capacidade de uma molécula passar do sangue para o sistema nervoso depende do seu gradiente de concentração, do seu tama-

nho, da sua distribuição de cargas e da sua lipossolubilidade, pois a barreira é formada principalmente por lipídeos.

Os neurônios são formados por Soma, que contém organelas responsáveis pelas funções celulares típicas; por Dendritos, que são prolongamentos do soma; pelo Axônio, que é especializado em transferir informações; pela Região pré-sináptica, que é a parte final de um axônio de onde é liberado o neurotransmissor e pela Região pós-sináptica, onde se encontram os receptores.

Quanto à forma de comunicação entre os neurônios, pode-se dizer que eles se comunicam tanto quimicamente como eletricamente. Quando um receptor sensorial recebe um estímulo, há uma mudança no seu potencial, chamada de potencial de receptor (sensorial). Então ele libera uma substância que é captada por um receptor de neurônio que, integrando todas as informações recebidas, pode gerar um potencial de ação, que será conduzido ao longo do axônio, até chegar à sinapse. Assim a informação vai do receptor sensorial ao SNC.

O Sistema Nervoso Vegetativo possui nervos espalhados por todo o corpo, sendo responsável por controlar as funções que não são possíveis controlar conscientemente, como os batimentos do coração, a respiração, a digestão, etc. É dividido em Simpático e Parassimpático. O simpático participa da resposta do corpo ao estresse. O parassimpático atua para conservar os recursos do corpo e restaurar o equilíbrio.

Os neurônios da divisão simpática são mais ativos em situações de emergência, atuando em caso de medo, ansiedade, estresse, em situações de perigo, quando a temperatura corporal está se desviando do seu valor ideal. Enquanto os neurônios da divisão parassimpática mantêm o organismo saudável em longo prazo, facilita os processos de digestão, a resposta imunitária, o armazenamento de energia.

Outra pergunta que se pode fazer é: O que coordenam as outras partes do Sistema Nervoso? Os neurônios da medula espinhal comandam a ação dos nervos que comandam as ações dos músculos. Mas quem comanda os movimentos é o cerebelo e o cérebro. O cerebelo desempenha um papel na manutenção da postura e coordenação dos movimentos da cabeça e dos olhos.

O bulbo é uma pequena estrutura que fica acima da medula espinhal e que contém centros responsáveis por funções vitais como: a digestão, a respiração e o controle da frequência cardíaca. O bulbo contém núcleos que levam a informação vinda dos receptores sensoriais para os centros superiores do cérebro assim como também possui vias que trazem os comandos motores para a medula espinhal.

A comunicação do tronco encefálico com o cérebro ocorre através dos núcleos dos nervos cranianos, que se localizam no tronco encefálico, dispo-

tos em 12 pares. São eles os responsáveis por enviar informações vindas dos receptores da gustação, da visão, do olfato, da audição e do tato para o cérebro. Também são responsáveis por conduzir informações dos movimentos dos olhos e das pálpebras, dos músculos da mastigação, dos músculos da expressão facial, da língua, do equilíbrio, das glândulas salivares, da pressão arterial, do coração, dos pulmões, dos órgãos abdominais, da dor, do tamanho das pupilas. Porém, apenas dois pares de nervos cranianos (envolvidos com o olfato e a visão) pertencem ao Sistema Nervoso Central, enquanto os outros fazem parte do Sistema Nervoso Periférico.

Saiba mais



O Sistema Nervoso funciona como um dispositivo capaz de perceber variações energéticas do meio externo ou interno no organismo, analisar essas variações quanto à sua qualidade, intensidade e localização para, finalmente, organizar comportamentos que constituam uma resposta adequada ao estímulo que foi apresentado ao indivíduo. Este ciclo de atividades é normalmente referido como arco reflexo.

As variações energéticas (como a luz, o som, a variação da concentração de O_2 no sangue) são chamadas de estímulos, pois são percebidas por estruturas especializadas do sistema nervoso: as células sensitivas ou os receptores sensitivos. Às vezes, as células sensitivas formam parte ou mesmo constituem a totalidade de um órgão denominado de órgão sensorial (como o olho, por exemplo).

Fonte: Brandão, M. L., 2004

Síntese do Capítulo



O Sistema Nervoso possui diversos tipos de células que exercem muitas funções sendo que o perfeito funcionamento de todas elas é fator condicionante para uma vida saudável. A comunicação no interior do encéfalo requer estruturas especializadas para que possa ocorrer e a barreira hemato-encefálica existe em quase todas as regiões do sistema nervoso central, não apenas no encéfalo.

O Sistema Nervoso Vegetativo possui nervos espalhados por todo o corpo e se divide em Sistema Nervoso Simpático e Parassimpático. Os neurônios da divisão simpática são mais ativos em situações de emergência. Enquanto os neurônios da divisão parassimpática mantêm o organismo saudável em longo prazo.

Atividades de avaliação



1. Definir o Sistema Nervoso Central.
2. Identificar os vários tipos de células que o compõem.
3. Como o cérebro costuma ser dividido?
4. Descrever o que controla cada divisão do cérebro.
5. Explicar o funcionamento dos neurônios.
6. Definir o que se chama células gliais.
7. Definir barreira hemato-encefálica.
8. Explicar como são formados e como atuam os neurônios.
9. Indicar como é dividido o Sistema Nervoso Vegetativo e como funciona cada divisão.
10. Explicar onde se encontram os núcleos dos nervos cranianos, como estão dispostos e qual a ação que lhes compete.

Referências



- BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 653p.
- BLEI, I.; ODIAN, G. **Organic and Biochemistry**. 2ª ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2006. 563p.
- BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.
- FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.
- LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.
- RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.
- SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

Neurotransmissores

Objetivos

- Indicar os critérios usados para que uma molécula possa ser classificada como um neurotransmissor.
- Identificar os principais tipos de neurotransmissores, e saberá que, apesar de algumas moléculas possuírem propriedades neurotransmissoras, não poderão no sentido exato ser assim classificadas.
- Explicar como os potenciais de ação são gerados e avaliar como os neurotransmissores podem ser excitatórios ou inibitórios.
- Resumir o processo pelo qual um neurotransmissor é liberado da célula pré-sináptica.

1. Conceitos Básicos

Para que as células nervosas possam se comunicar umas com as outras e com os tecidos-alvo, elas secretam mensageiros químicos, chamados neurotransmissores. Os neurotransmissores são, portanto moléculas que atuam como sinalizadores químicos entre as células nervosas. Para que uma molécula seja um neurotransmissor ela deve ser sintetizada no interior do neurônio.

O armazenamento da molécula deve ocorrer no interior do terminal nervoso, (por exemplo, nas vesículas sinápticas, antes de sua liberação). Os neurotransmissores são secretados no espaço entre as células em uma área especializada conhecida como sinapse. No caso mais simples, os neurotransmissores se difundem da membrana pré-sináptica para o espaço ou fenda sináptica e se ligam aos receptores na membrana pós-sináptica.

A secreção da molécula do terminal pré-sináptico ocorrerá em resposta a um estímulo apropriado, como um potencial de ação. Os potenciais de ação são causados pelas alterações no fluxo de íons através das membranas celulares. Acredita-se que deve também existir ligação e reconhecimento da suposta molécula de neurotransmissor na célula pós-sináptica-alvo, assim como mecanismos para a inativação e o término da atividade biológica do neurotransmissor.

No entanto, ocorre que algumas moléculas envolvidas na comunicação entre os neurônios não são classificadas como neurotransmissores como, por exemplo, o óxido nítrico (NO), a adenosina, os neuroesteroides, as poliaminas, etc. Essas moléculas são comumente chamadas neuromoduladores e não neurotransmissores.

Assim, pode-se estabelecer que os neurotransmissores podem ser estruturalmente divididos em duas categorias, ou seja, os neurotransmissores pequenos contendo nitrogênio e os neuropeptídeos. Os principais transmissores no sistema nervoso periférico são a norepinefrina e a acetilcolina. O sistema nervoso dos mamíferos utiliza mais de trinta substâncias como neurotransmissores. Atualmente sabe-se que diversos transmissores podem ser encontrados em um nervo, o que contradiz uma versão mais antiga da neuroquímica.

Neurotransmissores são, portanto, moléculas simples, como aminoácidos, aminas e peptídeos. Dentre os aminoácidos, estão: glicina, aspartato, glutamato. Algumas substâncias são produtos da descarboxilação de aminoácidos ou seus derivados e são frequentemente chamadas aminas biogênicas. Por exemplo, a dopamina, a noradrenalina e a adrenalina, que são coletivamente chamadas de catecolaminas porque são derivadas do catecol (1,2-diidroxibenzeno) são sequencialmente sintetizadas a partir da tirosina. O GABA, a histamina e a serotonina são derivados, respectivamente, do glutamato, da histidina e do triptofano. A acetilcolina é sintetizada a partir da colina, que pode ser fornecida pela dieta ou sintetizada e armazenada como parte da fosfatidilcolina. O glutamato e o seu neurotransmissor derivado, ácido γ -aminobutírico (GABA), são derivados do α -cetogluturato. A glicina é sintetizada no cérebro a partir da serina.

Neuropeptídeos são, em geral, pequenos peptídeos sintetizados e processados no SNC. Alguns desses peptídeos têm alvos no SNC, como por exemplo, as endorfinas, que se ligam a receptores opioides e bloqueiam a sinalização da dor, enquanto outros são liberados na circulação para se ligarem aos receptores em outros órgãos como por exemplo, os hormônios do crescimento e hormônio estimulante da tireoide. Muitos neuropeptídeos são sintetizados como um precursor maior que, então, é clivado para produzir o peptídeo ativo.

2. Classes de Neurotransmissores

2.1. Aminoácidos

O SNC contém altas concentrações de glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA). Esses aminoácidos são extremamente potentes em alterar a descarga neuronal. O glutamato é o principal transmissor excitatório no SNC. Os

aminoácidos dicarboxílicos (glutamato, aspartato) produzem sempre excitação, e os monocarboxílicos (GABA, glicina, taurina e beta-alanina) produzem inibição. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. É produzido pela remoção enzimática de um grupo carboxílico do ácido glutâmico.

Um neurotransmissor inibitório importante é a glicina. Ela atua basicamente na porção caudal do tronco encefálico e medula espinhal. Existe uma tendência em classificar a glicina como neuromodulador em vez de neurotransmissor, por causa de evidências que mostram uma ação moduladora nas membranas neuronais e na liberação de outros transmissores.

2.2. Catecolaminas (Adrenalina, Noradrenalina e Dopamina)

As catecolaminas pertencem à família das bioaminas e são produtos secretórios do sistema simpático-adrenal. Elas são requeridas para a adaptação do corpo a uma grande variedade de estresses agudos e crônicos. A adrenalina (80 a 85% das catecolaminas armazenadas) é sintetizada primariamente nas células da medula adrenal, enquanto a noradrenalina (15 a 20% das catecolaminas armazenadas) é sintetizada e armazenada não apenas na medula adrenal, mas também em várias regiões do SNC e nos terminais nervosos do sistema nervoso adrenérgico.

A dopamina, outra catecolamina, age primariamente como um neurotransmissor e tem pouco efeito sobre o metabolismo energético. A primeira síntese química completa da adrenalina foi realizada por F. Stolz e colaboradores em 1904. Em 1950, Earl Sutherland demonstrou pela primeira vez que a adrenalina (e o glucagon) induz a glicogenólise. A tirosina é o precursor das catecolaminas.

As catecolaminas epinefrina, norepinefrina, e dopamina são inativadas por reações de oxidação catalisadas pela monoamina oxidase (MAO). As catecolaminas devem ser transportadas para fora da fenda sináptica antes da inativação porque a MAO está localizada nas terminações nervosas. As catecolaminas são também inativadas em reações de metilação catalisadas pela catecol-O-metiltransferase (COMT). Essas duas enzimas (MAO e COMT) trabalham juntas para produzir uma grande variedade de metabólitos oxidados e metilados das catecolaminas.

A secreção de adrenalina e noradrenalina pela medula adrenal é estimulada por vários fatores estressantes, incluindo dor, hemorragia, exercícios, hipoglicemia e hipóxia. A liberação das catecolaminas é mediada pela transmissão, induzida pelo estresse, do impulso nervoso originado a partir do núcleo adrenérgico no hipotálamo.

Elas podem ser liberadas quando se sente uma emoção forte como medo, raiva, tensão, ansiedade ou terror. A noradrenalina é uma amina hete-

rocíclica encontrada no cérebro. Além de esses neurotransmissores serem liberados no cérebro, também são secretados por glândulas de secreção interna na corrente sanguínea, por isto também possuem a função de hormônios. No estresse, o corpo libera principalmente a adrenalina, que quebra o glicogênio em glicose, aumentando a glicemia no sangue e tornando-a mais disponível para suprir as necessidades do organismo.



Saiba mais

Aminoácidos e Neurotransmissores

Duas classes de neurotransmissores são derivadas simples dos dois aminoácidos; tirosina e triptofano. Seus produtos ativos são derivados de monoaminoácidos, que são degradados ou desativados por monoaminas oxidases (MAOs).

O triptofano é convertido em serotonina. A própria tirosina, normalmente derivada da fenilalanina, é convertida à classe de substâncias chamadas de catecolaminas, que inclui a epinefrina, mais conhecida como adrenalina.

A tirosina e a fenilalanina são precursoras da norepinefrina e da epinefrina, ambas estimulantes. A epinefrina é normalmente conhecida como o hormônio da “fuga ou luta”. Ela causa a liberação da glicose e de outros nutrientes na corrente sanguínea, além de estimular a função cerebral.

O triptofano é um precursor para a serotonina, que tem efeito sedativo, proporcionando uma sensação agradável. Níveis muito baixos de serotonina estão associados à depressão, enquanto níveis extremamente altos, na verdade, produzem um estado maníaco. A condição maníaco-depressiva (também conhecida como transtorno bipolar) pode ser controlada com a monitoração dos níveis de serotonina e seus metabólitos posteriores.

Fonte: Campbell e Farrell, 2011

2.3. Dopamina

É responsável por regular o movimento dos músculos, o sono, a vigília, as sensações de prazer e as flutuações de humor. A dopamina é uma amina heterocíclica encontrada no cérebro. Ela age nos sistemas do cérebro envolvidos na fome, na sede, no sexo e na busca do prazer. Uma superatividade das sinapses pode desencadear Esquizofrenia, que é uma doença marcada por pensamento irracional, alucinações, perda de contato com a realidade e deterioração do comportamento de adaptação à rotina.

No Mal de Parkinson, o cérebro do paciente perde a capacidade de produzir a dopamina, porque os neurônios que o produzem morrem. Estudos estão sendo realizados para minimizar essa doença. Um deles verificou que a substância dopa, um dos precursores da dopamina, pode aliviar temporariamente os sintomas, no entanto, não podem eliminá-la. Distúrbios nos neurônios que liberam dopamina também podem causar a chamada síndrome do sono, em que a pessoa fica catatônica.

2.4. Serotonina

A serotonina é uma amina heterocíclica encontrada no cérebro. A serotonina assim como a norepinefrina, é produzida por pequenos grupamentos de neurônios em regiões do tronco encefálico, mas serve a uma diferente gama de funções comportamentais e fisiológicas. Os neurônios que liberam a serotonina estão envolvidos com a regulação da atenção e com outras funções cognitivas complexas, como a memória, o aprendizado, o comportamento alimentar, os padrões de sono, a termorregulação, a modulação da dor, a função cardiovascular e a regulação hipotalâmica dos hormônios da hipófise.

Além disso, ela age sobre o comportamento emocional, a regulação do humor e a sensação de prazer. Drogas como cocaína, LSD e outros alucinógenos interferem nas sinapses que liberam esse neurotransmissor. Na depressão, há uma redução na ativação dos neurônios que o liberam, pois a maioria dos antidepressivos exerce seus efeitos nessas sinapses.

Saiba mais



Distúrbios da neurotransmissão: depressão

Os inibidores da monoamina oxidase (MAO) previnem o catabolismo das catecolaminas e da serotonina. Portanto, eles aumentam as concentrações desses compostos na sinapse e aumentam a ação dos transmissores. Os compostos com essa propriedade são os antidepressivos.

A reserpina, um fármaco anti-hipertensivo que depleta as catecolaminas, causa depressão e não é mais utilizada. Assim, esses achados deram origem à teoria aminérgica da depressão, que estabelece que a depressão é causada por uma deficiência relativa de aminas neurodepressoras nas sinapses centrais e preconiza que os fármacos que aumentam as concentrações das aminas podem melhorar os sintomas dessa condição.

Assim existem os antidepressivos tricíclicos, que inibem o transporte tanto de norepinefrina quanto de serotonina para o interior dos neurônios, aumentando assim a concentração de aminas na fenda sináptica. Os inibidores específicos da receptação de serotonina, como a fluoxetina, também são antidepressivos muito eficazes.

Entretanto, como os sintomas da depressão somente melhoram alguns dias após o início do tratamento, acredita-se que adaptações a longo prazo das concentrações dos transmissores e de seus receptores sejam pelo menos tão importantes quanto as alterações agudas nas concentrações das aminas na fenda sináptica.

Esse papel das monoaminas na depressão é uma supersimplificação. Como exemplo dessa simplificação é conveniente citar a cocaína que também é um inibidor eficaz da receptação, porém não tem ação antidepressiva, e as anfetaminas, que tanto bloqueiam a receptação quanto estimulam a secreção das catecolaminas dos terminais nervosos, causando mania em vez de melhorar a depressão.

Fonte: Baynes & Dominiczak, 2010.

⁷ Diz-se de, ou medicamento que suprime a dor.

2.5. Endorfina

A endorfina atua como **analgésico**⁷ endógeno diminuindo os sintomas da dor, pois seus receptores estão distribuídos pelo organismo. Eles contribuem não só para a modulação da dor como também para outros fenômenos. Além de efeitos analgésicos, sabe-se que essas substâncias produzem sentimentos prazerosos e de euforia.

O hipotálamo contém endorfinas. Um desses compostos é a β -endorfina, que apresenta uma atividade parecida com a da morfina no cérebro e tem sido usada no tratamento de pacientes com problemas psiquiátricos. Em ratos, a α -endorfina produz analgesia, enquanto a γ -endorfina induz ao comportamento violento.

Uma subclasse de endorfinas são as encefalinas, que são pentapeptídeos. Contudo, as encefalinas atuam separadamente no corpo em vez de atuarem em conjunto com as endorfinas. As encefalinas estão envolvidas com a sensação de dor. Acredita-se que as encefalinas ligam-se aos receptores de opiatos e impedem a transmissão dos impulsos dolorosos. A morfina liga-se também aos receptores de opiatos e aumenta o poder anestésico das encefalinas.

2.6. Acetilcolina

A acetilcolina é o único transmissor que se comunica diretamente com músculos voluntários, por isso andar, comer, conversar e respirar depende de sua liberação, que também parece contribuir para os processos de atenção, do despertar e da memória. A síntese de acetilcolina é feita a partir da Acetil-CoA e da colina.

A colina é um componente comum da dieta, mas, em seres humanos, ela pode ser sintetizada como parte da via para a síntese de fosfolipídeos. O grupo acetila usado na síntese da acetilcolina é derivado principalmente da oxidação da glicose a piruvato e a subsequente descarboxilação do piruvato para formar acetil-CoA pela reação da piruvato-desidrogenase. É secretada por neurônios de várias áreas do cérebro e da medula espinhal, cujos neurônios são responsáveis pelos comandos dos músculos esqueléticos, cardíacos e motores. É o mais usado pelos neurônios do Sistema Nervoso Vegetativo.

A acetilcolina é o principal neurotransmissor das junções neuromusculares. A incapacidade em inativar essa molécula leva à ativação constante das sinapses nervo-músculo, uma condição que provoca graus variados de paralisia. Quando o cérebro está com uma quantidade inadequada de acetilcolina, há perda de memória como ocorre na Doença de Alzheimer. Exames feitos após a morte revelaram que há uma atrofia generalizada do cérebro e um grande número de outras anormalidades, dentre as quais um esgotamento no suprimento de acetilcolina.

Saiba mais



Doença de Alzheimer: estresse oxidativo em doenças neurodegenerativas

A Doença de Alzheimer (AD) é a forma mais comum de deterioração cognitiva progressiva no idoso. É caracterizada microscopicamente pelo surgimento de emaranhados neurofibrilares e de placas senis nas regiões corticais do cérebro.

Os emaranhados estão localizados dentro dos neurônios e são ricos em uma proteína conhecida como τ (tau). As placas são compostas de agregados extracelulares, localizados em torno dos depósitos amiloides, formados a partir de peptídeos insolúveis derivados de uma família de proteínas precursoras insolúveis.

A Doença de Alzheimer afeta principalmente os neurônios colinérgicos, e os fármacos que inibem a degradação da acetilcolina dentro das sinapses constituem a base do tratamento. A proteína amiloide é tóxica aos neurônios em cultura de células e parece promover estresse oxidativo e respostas inflamatórias nas células gliais.

Fonte: Baynes e Dominiczak, 2010.

Síntese do Capítulo



Os neurônios se comunicam nas sinapses através dos neurotransmissores, que moléculas simples, como aminoácidos, aminas e peptídeos. As catecolaminas pertencem à família das bioaminas e são produtos secretórios do sistema simpático-adrenal. Elas são requeridas para a adaptação do corpo a uma grande variedade de estresses agudos e crônicos.

Neurônios que liberam serotonina estão envolvidos com a regulação da atenção e com outras funções cognitivas complexas. É o único transmissor que se comunica diretamente com músculos voluntários, por isso andar, comer, conversar e respirar depende de sua liberação, que também parece contribuir para os processos de atenção, do despertar e da memória.

Atividades de avaliação



1. Definir neurotransmissores.
2. Falar sobre acetilcolina.
3. Falar sobre cada neurotransmissor caracterizado como catecolaminas.
4. Descrever a ação da dopamina.
5. descrever a ação da endorfina.
6. Falar sobre as encefalinas.
7. Falar sobre a ação dos aminoácidos Glutamato, Glicina e Ácido gama-aminobutírico.

Leituras, filmes e sites



Uma Mente Brilhante (2001): John Nash é um gênio da matemática que, aos 21 anos, formulou um teorema que provou sua genialidade e o tornou aclamado no meio onde atuava. Mas aos poucos o belo e arrogante Nash se transforma em um sofrido e atormentado homem, que chega até mesmo a ser diagnosticado como esquizofrênico pelos médicos que o tratam. Porém, após anos de luta para se recuperar, ele consegue retornar à sociedade e acaba sendo premiado com o Nobel.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-28384/>

Referências



BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 653p.

BLEI, I.; ODIAN, G. **Organic and Biochemistry**. 2ª ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2006. 563p.

BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.

FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.

LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.

RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.

SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

Receptores

Objetivos

- Descrever os diferentes tipos de receptores de neurotransmissores.
- Explicar o mecanismo de ação de cada tipo de receptor de neurotransmissor, bem como explicar a ação das prostaglandinas, da substância p, da bradicinina e do cortisol.
- Descrever o processo que se conhece como dor, indicando sua classificação.

1. Conceitos Básicos

Quando um neurotransmissor é liberado, rapidamente difunde-se através da fenda sináptica e liga-se aos receptores do neurotransmissor concentrados na membrana pós-sináptica da célula-alvo. A ligação do neurotransmissor aos seus receptores causa uma mudança de potencial de membrana da célula-alvo, o que pode provocar a célula a disparar um potencial de ação.

O neurotransmissor é, então, rapidamente removido da fenda por enzimas que o destroem, por recaptação, pelos terminais nervosos que o liberaram ou pelas células vizinhas. Essa rápida remoção do neurotransmissor assegura que quando a célula pré-sináptica se aquieta, a célula pós-sináptica também se aquietará. Para falar sobre as interações dos neurotransmissores com receptores, é necessário saber que, para um mesmo neurotransmissor, existem diferentes tipos de receptores, levando a diferentes sensações no organismo.

Cada parte do Sistema Nervoso Central é responsável por regular as diferentes funções e formar as mais diversas sensações que o organismo é capaz de sentir, transformando-as em percepções. Os neurotransmissores atuam por meio de forças eletrostáticas e de dispersão de London.

2. Tipos Básicos de Receptores

Os receptores de neurotransmissor podem ser de vários tipos; alguns medeiam efeitos relativamente lentos na célula-alvo enquanto outros desencadeiam respostas mais rápidas. Os tipos básicos de receptores são:

- Receptores Ionotrópicos (Canais Iônicos).
- Receptores Metabotrópicos (Acoplados a um tipo específico de proteína, denominado G).
- Os Auto-Receptores.

2.1. Receptores Ionotrópicos (Canais Iônicos)

Esses receptores são também chamados de canais iônicos, já que eles contêm um canal iônico no interior de sua estrutura. Como exemplos podem ser citados o receptor nicotínico de acetilcolina e alguns receptores de glutamato e do ácido γ -aminobutírico (GABA). Quando o ligante se liga ocorre uma alteração na estrutura tridimensional do complexo, permitindo o fluxo de íons através dele.

Quando canais seletivos aos íons sódio (Na) são abertos, estes entram no neurônio. A membrana do neurônio onde está localizado esse receptor fica então com o interior positivo em relação ao exterior. Portanto, o neurônio fica mais propício a gerar um potencial de ação. Esse efeito é chamado de Excitatório e, em geral, é causado por neurotransmissores como a acetilcolina, o glutamato, a adrenalina, a noradrenalina e a serotonina, dependendo da parte do sistema nervoso e tipo de receptor envolvido.

Neurotransmissores como GABA e glicina ativam os canais iônicos seletivos aos íons cloreto e por isso produzem um efeito contrário. Como o cloreto está mais concentrado fora do neurônio, com a abertura desses canais, os íons cloreto entram e o interior do neurônio fica ainda mais negativo em relação ao seu exterior. Portanto é menos provável que o neurônio gere um potencial de ação, por isso chamamos este efeito de Inibitório.

Os canais iônicos com portões controlados por transmissores são os alvos principais das substâncias psicoativas. A maioria das substâncias usadas nos tratamentos de insônia, ansiedade, depressão e esquizofrenia exercem seus efeitos nas sinapses do cérebro, e muitas delas agem pela ligação a canais iônicos com portões controlados por neurotransmissores.

Os receptores são conectados a outras estruturas celulares que são importantes para as funções celulares. As células diferem em tipo e número de receptores, de acordo com o tipo de tecido e o meio ambiente a que pertencem. Portanto, a possibilidade de uma droga causar um efeito em uma célula e/ou tecido em particular é determinada pela presença ou ausência de receptores adequados. A intensidade do efeito é influenciada pelo número de receptores.

2.2. Receptores Metabotrópicos (Acoplados à Proteína G)

Essa proteína desencadeia uma série de reações envolvendo outros mensageiros conhecidos como segundos mensageiros e agem mais lentamente

que os receptores ionotrópicos. A consequência é a mesma, ou seja, a membrana do neurônio é despolarizada ou hiperpolarizada. As proteínas G estão envolvidas com a regulação de vários processos biológicos. Os receptores que estão acoplados à essa proteína estão estruturalmente relacionados para neurotransmissores entre outros.

2.3. Auto-Receptor

Um neurotransmissor também pode ativar um receptor localizado no mesmo neurônio que o sintetizou. Esse tipo de receptor é chamado de auto-receptor. Quando eles são utilizados, pode haver inibição da liberação de mais neurotransmissores e, em certos casos, inibição da sua síntese. Esses neurotransmissores parecem reduzir a liberação de neurotransmissores quando sua concentração atinge um valor muito alto.

3. Receptores Sensoriais

3.1. Mecanorreceptores

A pele contém receptores sensoriais utilizados para identificar as sensações de dor, de temperatura e, principalmente, as de tato. Existem diferentes tipos de receptores sensíveis ao tato, presentes na pele e espalhados por todo o corpo, os mecanorreceptores. Na pele, também existem receptores para dor.

A pele possui mecanorreceptores que possuem em seu centro axônios, que são sensíveis ao estiramento ou às mudanças de tensão na sua membrana. São eles os Corpúsculos de Pacini, os Corpúsculos de Ruffini, os Corpúsculos de Meissner, os Discos de Merkel, o **Receptor**⁸ do Folículo Piloso, as Terminações Nervosas Livres.

Esses mecanorreceptores possuem axônios que são capazes de transmitir informação pela condução de sinais para neurônios de várias partes do sistema nervoso. Compõem o Sistema Nervoso Central: o encéfalo e a medula espinhal. Compõem o Sistema Nervoso Periférico todos os nervos que não estão dentro do encéfalo. Estão distribuídos por toda a pele e isso quer dizer que eles fazem parte do Sistema Nervoso Periférico. Estão conectados com os neurônios da medula espinhal que, por sua vez, estão conectados com os do encéfalo.

A pele, pressionada, transfere energia mecânica para o axônio do mecanorreceptor, o que deforma sua membrana e causa o envio de sinal para os neurônios. A dor psicológica ativa os mesmos circuitos no cérebro que processam uma dor física.

⁸ Aquele que recebe algo.

3.2. Nociceptores

Os nociceptores são as porções terminais dos axônios de neurônios sensoriais cujos corpos celulares situam-se nos gânglios sensitivos espinhais ou do nervo trigêmeo. Eles respondem a diversos sinais físicos como o calor, o frio, e a pressão, mas também a substâncias químicas endógenas (produzidas pelo organismo) em resposta a uma irritação ou uma lesão.

Os nociceptores fazem parte do Sistema Nervoso Somático, que possui nervos espalhados por todo o corpo. Quando detectam um estímulo, enviam mensagens aos neurônios da medula espinhal, que se comunica com o encéfalo enviando mensagens para ele. As mensagens chegam aos neurônios do **Tálamo**, que fazem conexão com outras áreas, formando a percepção de dor. Uma compressão da pele que pode lesionar algum tecido ativa os nociceptores que enviam mensagens para o cérebro avisando que isso está ocorrendo.

Os nociceptores estão presentes na pele, nos ossos, músculos, nos órgãos internos e nos vasos sanguíneos. Os nociceptores estão ausentes no encéfalo. Quando há ruptura de tecidos, substâncias são liberadas pelas células lesadas. Elas interagem com os nociceptores, que avisam o encéfalo que o tecido foi lesionado. O Sistema Nervoso Central interpreta esse aviso como a sensação de dor. Entre os compostos liberados na lesão podem ser citadas: as Prostaglandinas, a Substância P e a Bradicinina.

3.3. Prostaglandinas

Outras substâncias que podem ser liberadas pelos nociceptores ou pelas células lesadas no local da dor são as **prostaglandinas**. As prostaglandinas estão envolvidas na inflamação, em um processo de luta contra a infecção que produz dor e febre, reprodução (por exemplo: ovulação e contrações uterinas durante a concepção e parto) e digestão (por exemplo: a inibição da secreção gástrica).

As membranas celulares são feitas de uma bicamada fosfolipídica, que tem entre os constituintes o ácido araquidônico. Quando há uma lesão, há membranas rompidas, há inflamação e dor. As prostaglandinas então são sintetizadas a partir do ácido araquidônico que é liberado. Os compostos da família das prostaglandinas e dos leucotrienos são denominados **eicosanoides** (possuem 20 carbonos).

Elas não desencadeiam diretamente a dor, mas aumentam a sensibilidade dos nociceptores a outros estímulos. Se elas não fossem sintetizadas, não se sentiria dor. Os fármacos que inibem a sua síntese são os anti-inflamatórios e os antipiréticos. A aspirina diminui a dor e baixa a febre reduzindo a inflamação porque inativa a enzima cicloxigenase por acetilação de um resíduo de serina no sítio ativo da enzima.

3.4. Substância P

A substância P é um peptídeo com onze aminoácidos. Foi descoberta há mais de 50 anos no cérebro e no intestino. Sua ação no Sistema Nervoso Central caracteriza-se por um efeito excitatório que se desenvolve lentamente e persiste por longo tempo. É uma das responsáveis pelo efeito da dilatação dos vasos sanguíneos, o que causa a vermelhidão do local lesado, e também o inchaço do local.

3.5. Bradicinina

Difunde-se na área em que ocorre uma lesão e é uma das substâncias responsáveis pela formação do edema. Por esse motivo, quando a pele é lesionada geralmente incha. Ela também é responsável por sensibilizar os nociceptores, que enviam as mensagens para o encéfalo, causando a sensação de dor.

3.6. Cortisol

É o principal glicocorticoide, sintetizado no córtex adrenal (na camada média espessa do córtex adrenal que contém células grandes carregadas de lipídeos). O cortisol tem vários efeitos no metabolismo e no crescimento dos tecidos. Ele afeta o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos, tendo ainda uma apreciável atividade mineralocorticoide (qualquer substância do grupo de corticosteroides que regulam o balanço hídrico e de eletrólitos do corpo).

O cortisol também tem ação sobre o sistema imunológico através dos efeitos na produção de citocinas, entre outros. Ele também favorece o efeito de alguns vasoconstritores como no caso das catecolaminas. Ele é metabolizado e conjugado no fígado em várias formas inativas, sendo secretado a uma taxa de aproximadamente 25 mg/dia.

Quando se tem uma infecção, se sente frio ou calor intenso, se sofre uma cirurgia, se tem uma doença debilitante, se ingere determinadas drogas, se passa por imobilização forçada ou estresse mental, hipoglicemia, ingestão de álcool, diabetes descontrolado, e privação nutricional incluindo aquelas associadas à anorexia nervosa o **cortisol** é liberado. A depressão e a ansiedade grave são estresses psicológicos que também elevam as concentrações plasmáticas de cortisol. Também age na inflamação, aumentando a rapidez da cura. Ele também bloqueia reações alérgicas.



Saiba mais

Quando se consome uma comida muito apimentada, sente-se de imediato uma grande ardência. Isso pode ocorrer porque a substância P também pode ser liberada pela capsaicina, um dos constituintes das pimentas.

Ao se ingerir tal alimento, ocorre a liberação da substância P nos nociceptores da boca, induzindo à sensação de dor ou de ardência. Pelo contrário, quando a ingestão é de grande quantidade de pimenta o que ocorre é uma sensação de analgesia, pois houve um esgotamento da substância P. Assim, não há nenhuma molécula para avisar os nociceptores e causar a sensação de dor.

Fonte: Retondo & Faria, 2009.

4. Dor

⁹ Sensação de sofrimento, decorrente de lesão e percebida por formações nervosas especializadas.

A dor⁹ constitui-se em um processo muito importante para a sobrevivência. Uma das funções básicas da dor é a de ativar os circuitos neurais responsáveis pelos comportamentos de defesa dos organismos de modo a lhes preservar a vida, evitando estímulos que lhe possam causar dano aos tecidos.

A maior parte dos neurônios envolvidos no processamento da informação dolorosa pertence às paredes mediais e caudais dos ventrículos, o tálamo, o hipotálamo e a substância ativadora reticular ascendente do tronco encefálico. Algumas dessas áreas também possuem circuitos neurais responsáveis pelo alívio da dor. Uma forma de classificação da dor chama a atenção para as diferenças entre a dor aguda e a dor crônica.

4.1. Dor Crônica

Este tipo de dor ocorre quando há uma hiperexcitabilidade dos neurônios da medula espinhal. Além das substâncias citadas, outras participam desse fenômeno como neuromoduladores e neurotransmissores como neurocinina A, peptídeos relacionados ao gene da calcitonina, galanina e aminoácidos excitatórios.

O glutamato e o aspartato (neurotransmissores excitatórios) provocam alterações celulares e moleculares que mantêm essa hiperexcitabilidade. A bradicinina difunde-se na área da lesão. É uma das responsáveis pela formação do edema (por isso a pele lesionada fica inchada).

A Substância P é responsável pelos efeitos da dilatação dos vasos sanguíneos (o que causa a vermelhidão e o inchaço na lesão) e a histamina aumenta a permeabilidade dos capilares sanguíneos (causando o edema e a vermelhidão). Um exemplo de ação ocorre quando se come uma comida apimentada. Sente-se ardência porque a Substância P pode ser liberada pela capsaicina, substância presente na pimenta. Comer pimenta libera Substân-

cia P nos nociceptores da boca, que induz à ardência e dor. Grande quantidade de pimenta consumida dá sensação de analgesia, pois se esgota a Substância P (logo não há molécula para avisar os nociceptores e causar dor).

4.2. Dor Psicológica

Os neurônios do **tálamo** se comunicam com o **sistema límbico** que regula as emoções, e é por isso que sensações emocionais estão envolvidas com a dor. Em alguns casos, a sensação de dor pode ser percebida mesmo quando não há ativação de **nociceptores**. É o caso das dores de origem **psicológica**. O encéfalo pode gerar essa dor. É uma percepção de dor.

4.3. Dor Fantasma

Pessoas que tiveram um membro amputado relatam que ainda sentem dor nesse membro. É impossível que essa dor seja causada pela ativação de nociceptores já que eles não existem mais. Porém os outros neurônios envolvidos na transmissão da dor estão intactos e podem ser estimulados. Isso é possível porque, nesse caso, o encéfalo cria a dor. A intensidade da dor pode diminuir quando o encéfalo libera substâncias como a endorfina, as encefalinas e a dinorfina. Uma prova de que o encéfalo secreta substâncias que inibem a dor é o efeito placebo. O placebo ativa no cérebro os neurônios que liberam neurotransmissores que atuam como Analgésicos **Endógenos**¹⁰.

¹⁰ Originado no interior do organismo, ou por fatores internos

Síntese do Capítulo



Quando um neurotransmissor é liberado, rapidamente difunde-se através da fenda sináptica e liga-se aos receptores do neurotransmissor concentrados na membrana pós-sináptica da célula-alvo. Os receptores de neurotransmissor podem ser de vários tipos; alguns medeiam efeitos relativamente lentos na célula-alvo enquanto outros desencadeiam respostas mais rápidas.

O efeito é chamado de Excitatório, em geral, é causado por neurotransmissores como a acetilcolina, o glutamato, a adrenalina, a noradrenalina e a serotonina, dependendo da parte do sistema nervoso e tipo de receptor envolvido. Neurotransmissores como GABA e glicina ativam os canais iônicos seletivos aos íons cloreto e por isso produzem um efeito contrário, chamado de Inibitório.

A pele contém receptores sensoriais utilizados para identificar as sensações de dor, de temperatura e, principalmente, as de tato. Existem diferentes tipos de receptores sensíveis ao tato, presentes na pele e espalhados por todo o corpo, os mecanorreceptores.

Os nociceptores são as porções terminais dos axônios de neurônios sensoriais cujos corpos celulares situam-se nos gânglios sensitivos espinhais ou do nervo trigêmeo.

Uma das funções básicas da dor é a de ativar os circuitos neurais responsáveis pelos comportamentos de defesa dos organismos de modo a lhes preservar a vida, evitando estímulos que lhes possam causar dano aos tecidos.

Atividades de avaliação



1. Explicar os tipos básicos de receptores existentes no organismo.
2. Falar sobre a ação da prostaglandina, da Substância P e da Bradicinina.
3. Descrever as diferenças entre os tipos de dores.
4. Explicar a ação do encéfalo sobre a diminuição da intensidade da dor.
5. Falar sobre “efeito placebo”.
6. Que são analgésicos endógenos?

Referências



- BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 653p.
- BLEI, I.; ODIAN, G. **Organic and Biochemistry**. 2ª ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2006. 563p.
- BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.
- FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.
- LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.
- RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.
- SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

Parte

2

Drogas

Drogas

Objetivos

- Definir com precisão o que são “drogas”.
- Indicar os locais no organismo onde preferencialmente as drogas são metabolizadas.
- Explicar o que significa e como funciona o “circuito de recompensa”.
- Tornar o aluno capaz de explicar e caracterizar o que se conhece como o abuso de drogas.

1. Conceitos Básicos

Chama-se **droga**¹¹ qualquer substância química que, após sua administração, interfere no funcionamento dos organismos vivos, podendo-se considerar uma simples célula como um organismo inteiro. Entende-se como funcionamento o conjunto de reações bioquímicas e fisiológicas que mantêm a vida de todos os organismos. Assim as drogas entrariam nessas reações bioquímicas e “enganariam” os processos orgânicos e, através de ligações químicas com os diversos componentes das células ou tecidos, substituiriam ou alterariam as funções preexistentes das moléculas endógenas.

Outra questão é que a cada droga corresponde um dado efeito biológico. De tal maneira que esse efeito é tão mais intenso quanto maior for a quantidade de droga disponível para atuar nos diferentes sistemas biológicos, até um limite compatível com o funcionamento desse sistema. Em consequência, efeitos tóxicos surgem do uso de quantidades excessivas de drogas que então podem ser consideradas como venenos. Assim, pode-se concluir que toda droga é um veneno em potencial, dependendo da quantidade administrada.

Portanto, pode-se dizer que as drogas podem ser utilizadas para tratar doenças e, nesse caso, denominam-se fármacos. O modo através do qual cada droga produz seus efeitos no corpo segue princípios gerais. Depois que as drogas entram no corpo, elas precisam ultrapassar sucessivamente algumas barreiras corporais para finalmente chegar ao local onde produzem seus efeitos. O cérebro é o principal local de ação para as drogas usadas em excesso. Os efeitos indesejáveis que ocorrem em outros lugares além do cérebro são chamados de efeitos colaterais.

¹¹ Qualquer composto químico de uso médico, diagnóstico, terapêutico ou preventivo. 2. Substância cujo uso pode levar a dependência. 3. Substância alucinógena, excitante, nociva a saúde e geralmente ilegal.

2. Metabolismo das drogas

O metabolismo de drogas se constitui num processo que leva à alteração da molécula original, também denominada molécula parental. Essa molécula é transformada normalmente com a participação de enzimas dos tecidos em um ou vários compostos, denominados metabólitos. Anteriormente, acreditava-se que o metabolismo de drogas se constituía em um mecanismo geral de “detoxicação”, utilizado pelo organismo para se livrar de compostos danosos, endógenos ou exógenos, inclusive após o uso de drogas.

No entanto, a descoberta de metabólitos com atividade igual ou maior do que a do composto parental, como a morfina, que é produzida pelo metabolismo hepático a partir do metabolismo da codeína, droga anteriormente muito usada como antitussígeno, levou ao conceito atual de metabolismo de drogas ou biotransformação.

A biotransformação de drogas pode ocorrer, em maior ou menor grau, em praticamente todas as células do organismo. O intestino, os pulmões, os rins são importantes órgãos metabolizadores de drogas. Entretanto, o principal órgão metabolizador de drogas no organismo é o fígado.

Entre outros efeitos, esse metabolismo hepático geralmente aumenta a hidrofiliabilidade das drogas e, portanto, sua capacidade de ser excretada. Em geral, os metabólitos que são produzidos são menos ativos farmacologicamente do que o substrato droga. No entanto, algumas pró-drogas inativas são convertidas em suas formas ativas como consequência do processamento hepático. Os sistemas hepáticos de metabolização de drogas precisam atuar numa infinidade de moléculas; isto é, alcançado pelas enzimas envolvidas que têm baixa especificidade pelo substrato.

3. Alteração da sensação de dor

Analgésicos são agentes que aliviam a dor sem causar perda de consciência. Eles se dividem em: Analgésicos Endógenos; Analgésicos fracos e Analgésicos de ação geral.

3.1. Analgésicos Endógenos

Existem pessoas que sofreram ferimentos graves e relatam que, no momento da lesão, não sentiram dor. Isso é explicado pelo fato de o encéfalo, para inibir a sensação de dor, liberar neurotransmissores, como endorfina, dinorfina e encefalina, que atuam como Analgésicos Endógenos. Esses neurotransmissores são liberados também quando a pessoa sente prazer após estresse. Ex: depois de esportes radicais, filmes de terror.

A sensação de alívio após o medo é devido à liberação desses neurotransmissores. Os receptores com os quais eles interagem são denominados receptores de opioides, porque derivados do ópio; como morfina e codeína também interagem com eles diminuindo a dor.

3.2. Analgésicos fracos

São os chamados anti-inflamatórios não-esteroidais, que possuem estrutura química variada e exercem atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória como, por exemplo, a aspirina. Caso a dor não seja aliviada, pode-se usar com esses analgésicos, opioides fracos, como a codeína. Em último caso, são usados opioides potentes, como a morfina (câncer).

3.3. Analgésicos de ação geral

Opioides são os principais representantes dos analgésicos de ação geral. São substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que agem tanto como agonistas quanto como antagonistas em determinados receptores presentes no sistema nervoso, os receptores de opioides. O ópio é extraído da papoula e contém 25 alcaloides. Exemplos: morfina, codeína, papaverina e a heroína.

4. Drogas e fatores emocionais

Todas as sensações possuem algo definido que estimula os receptores localizados nos órgãos dos sentidos: mecanorreceptores, nociceptores, etc. Quais os estímulos para as sensações emocionais? É difícil responder. Independente do tipo de emoção, todas elas trazem alterações fisiológicas, psicológicas e comportamentais, que são comandadas pelo SNC.

No SNC, existe o sistema límbico, que é definido como o centro das emoções, sendo, na verdade, um conjunto de regiões. Desse sistema faz parte uma estrutura chamada amígdala, que funciona como uma espécie de botão de disparo para todas as sensações emocionais. Outra parte do encéfalo envolvida com elas é o hipotálamo. Antes do estímulo, real ou imaginário, desencadear uma sensação emocional, ele percorre vários caminhos no SNC.

Os estímulos sensoriais chegam diretamente à amígdala, ou são processados e interpretados pelo cérebro, para depois atingi-la. Os neurônios da amígdala se comunicam com os do hipotálamo ativando os do sistema nervoso vegetativo, endócrino, imunitário e do motor, o que resulta nas mudanças comportamentais e fisiológicas características das sensações emocionais.

O sistema vegetativo e o endócrino controlam as alterações fisiológicas como: a sudorese, a secura da boca, a tensão no estômago, a respiração rápi-

¹² Aumento do número de batimentos cardíacos por minuto.

da, a **taquicardia**¹² e as tensões musculares. Essas alterações provocadas pelas emoções são consideradas com um propósito de sobrevivência. Existem 2 classes básicas de emoções: as apetitivas e as aversivas. A ativação metabólica e neural para os dois sistemas faz a pessoa ficar em estado de alerta.

Saiba mais



As drogas podem ser agrupadas em duas grandes categorias: agonistas e antagonistas. As agonistas produzem efeitos e as antagonistas bloqueiam os efeitos dos hormônios e de outras substâncias químicas no corpo, assim como os de outras drogas.

As drogas são mais especificamente classificadas de acordo com o tipo de efeito que é produzido ou bloqueado, tais como sedativos ou antidepressivos. Estes grupos ainda podem ser subdivididos segundo a maneira como estes efeitos são produzidos. Uma droga produz um efeito porque ela se assemelha a uma substância química encontrada no corpo, interagindo assim com as estruturas celulares, os receptores, que estavam predestinados para a substância química original.

A interação entre a droga e o receptor desencadeia ou impede uma sequência de transformações bioquímicas que, ao final, modifica a função da célula, tecido ou órgão. Agonistas, portanto, são substâncias que interagem com um receptor da mesma forma que a molécula natural interagiria, produzindo o mesmo efeito que ela causaria. Morfina, heroína e codeína são agonistas para os neurotransmissores de endorfinas, encefalinas e dinorfina.

Diferentes drogas, usadas em excesso, podem interagir com diferentes áreas do cérebro. Contudo, a maioria destas drogas produz efeitos em um sistema cerebral muito importante: o Circuito de Recompensa. A recompensa proporcionada pelas drogas nesta área do cérebro é o prazer. Uma vez que este prazer é vivenciado, ele funciona como uma das motivações para o uso contínuo da droga. O Circuito de Recompensa é muito importante para a nossa sobrevivência. Ele costuma ser ativado por comportamentos comuns, como comer, por exemplo.

5. Circuito de Recompensa

É o caminho final percorrido pelas drogas no cérebro. Sua função é prover aos humanos uma razão ou uma recompensa como um prazer intenso, por exemplo, para realizar várias atividades. O circuito de recompensa interage direta e indiretamente com várias áreas e sistemas do cérebro, incluindo as relacionadas à vivacidade, emoção, memória, motivação, ao movimento, equilíbrio e controle dos hormônios.

Muitas destas interações têm consequências significativas. Para as que estão associadas ao prazer, o próprio prazer é lembrado como uma recom-

pensa associada a atividade que o causou e esta memória fornece motivação para tornar a vivenciar o prazer.

O circuito de recompensa, assim como todos os circuitos no cérebro, funciona através de neurotransmissores, especialmente a dopamina. Para que uma droga usada de modo abusivo interaja com o circuito de recompensa, o único procedimento necessário para produzir uma recompensa é a ingestão da droga. Os efeitos da droga no cérebro alteram a atividade do circuito de recompensa e, assim, a recompensa (prazer, euforia, etc.) passa a ser vivenciada. Drogas, tão diferentes em seus efeitos, como a cocaína e a morfina, têm demonstrado afetar o circuito de recompensa do cérebro.

O circuito de recompensa central vai de uma área do mesencéfalo (área ventral tegumentar, AVT) até um núcleo específico no sistema límbico (nucleus accumbens, NA) de lá para áreas do córtex cerebral e núcleos basais. Os corpos celulares dos neurônios de dopamina estão localizados no AVT e os seus terminais estão no NA.

Outros neurotransmissores podem modificar a quantidade de dopamina liberada no NA ou até modificar a função dos neurônios sobre os quais a dopamina é liberada. Dois outros circuitos podem estar envolvidos no sistema comum de recompensa para drogas. Em particular, os circuitos do NA para uma área de um dos núcleos basais, e do NA para uma área situada abaixo do sistema límbico. A função desses dois circuitos envolve a atividade motora e o neurotransmissor GABA.

Saiba mais



Fatores envolvidos no uso abusivo de drogas

Fatores psicológicos representam um dos principais determinantes do abuso de drogas. Entre eles, o comportamento de busca ou procura específica de droga psicoativa em situações de impossibilidade de obtenção, como na indisponibilidade de dinheiro para a sua compra, por exemplo, caracteriza a dependência psíquica ou psicológica.

Sintomas de retirada caracterizam a síndrome de abstinência, que, por sua vez, caracteriza a dependência física a drogas. A síndrome de abstinência, dependendo do grupo de drogas psicoativas considerado, pode ser muito grave, levando, inclusive à morte do indivíduo, como no caso da dependência aos opioides.

Fatores sociais, como a dificuldade de acesso à Educação, e fatores político-conjunturais, como o desemprego crescente na população, apresentam também um peso enorme na determinação do abuso de drogas. Nesse tipo de situação, a falta de perspectiva individual e coletiva, raízes do descontentamento, gera a violência crescente em todos os níveis, em especial a violência urbana. Fatores genéticos também parecem contribuir em até 60% no caso do abuso de drogas na população.

Síntese do Capítulo



Droga é qualquer substância química que, após sua administração, interfere no funcionamento dos organismos vivos, podendo-se considerar uma simples célula como um organismo inteiro. O metabolismo de drogas se constitui num processo que leva à alteração da molécula original, também denominada molécula parental. Essa molécula é transformada normalmente com a participação de enzimas dos tecidos em um ou vários compostos, denominados metabólitos.

Existem pessoas que sofreram ferimentos graves e relatam que, no momento da lesão, não sentiram dor. Isso é explicado pelo fato de o encéfalo, para inibir a sensação de dor, liberar neurotransmissores, como endorfina, dinorfina e encefalina, que atuam como Analgésicos Endógenos.

Diferentes drogas, usadas em excesso, podem interagir com diferentes áreas do cérebro. Contudo, a maioria destas drogas produz efeitos em um sistema cerebral muito importante: o Circuito de Recompensa. O circuito de recompensa interage direta e indiretamente com várias áreas e sistemas do cérebro, incluindo as relacionadas à vivacidade, emoção, memória, motivação, ao movimento, equilíbrio e controle dos hormônios.

Os efeitos da droga no cérebro alteram a atividade do circuito de recompensa e, assim, a recompensa (prazer, euforia, etc.) passa a ser vivenciada.

Atividades de avaliação



1. Definir o que são drogas.
2. Explicar o metabolismo das drogas.
3. Descrever as diferenças entre os tipos de analgésicos.
4. Definir o termo “abuso de drogas”.
5. Explicar o que é chamado de “circuito de recompensa”.

Leituras, filmes e sites



Juventude & Drogas: Anjos Caídos

Autor: Içami Tiba

Acionistas do Nada: Quem são os Traficantes de Drogas

Autor: Orlando Zaccone

Editora Revan

Os Filhos da Droga

Autora: Christiane F

Editora: Círculo de Leitores

Referências



BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.

FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.

LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.

RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.

SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

Drogas de abuso

Objetivos

- Identificar o que são “drogas de abuso”, bem como saber indicar como as drogas entram no organismo.
- Explicar as alterações que as drogas provocam no encéfalo do usuário bem como elas conseguem atravessar a barreira hemato-encefálica.
- Compreender e descrever como as drogas agem no SNC.

1. Conceitos Básicos

O termo “drogas de abuso” ou “drogas de uso abusivo” refere-se a qualquer uso de drogas que venha a ferir as normas sociais ou legais vigentes em determinada época, em determinada sociedade, e engloba desde o uso de drogas lícitas, como o consumo de bebidas alcoólicas durante o trabalho, até o uso de medicamentos sem prescrição médica.

As drogas de abuso são frequentemente ilegais devido aos seus efeitos colaterais, por acarretarem mudanças de comportamento e porque levam à dependência química, física e psicológica. Engloba desde o uso de drogas ilícitas como maconha, heroína etc., até o uso inadequado de drogas lícitas como o álcool e o uso de remédios.

2. Vias de administração das drogas e sua ação

Existem pelo menos cinco maneiras pelas quais as drogas conseguem entrar no organismo: por via oral, pelo contato, pela pele ou olhos, por inalação, por aspiração, por injeção. O modo pelo qual se administra uma droga pode determinar a probabilidade de que esta desenvolva seu potencial e passe a ser usada de forma excessiva.

As drogas, em geral, são ácidos ou bases fracas e, portanto, se dissociam em solução, dependendo do pH do meio em que se encontram. Para que possam ser “conduzidas” pela circulação sanguínea é importante, que as drogas sejam eletrólitos fracos. Mais da metade do corpo é constituído de água, portanto isso facilita muito o transporte das drogas, que são eletrólitos fracos.

2.1. Ação da droga por via oral

Ao tomar uma bebida alcoólica, um comprimido, um chá de cogumelo, a droga entra no organismo por via oral. Ela passa por todo o sistema digestivo, até ser absorvida nos vasos sanguíneos das paredes do intestino. Ela deve ser resistente às enzimas salivares e aos ácidos presentes no estômago, senão será destruída. Seus efeitos são mais fracos aparecendo após 20 ou 30 min.

2.2. Ação da droga por contato

Algumas drogas, como por exemplo o LSD, podem ser pingadas no olho ou em uma parte úmida da pele. Entram no organismo por contato, o que as faz agir mais rápido do que por via oral. As reações aparecem 5 a 10 minutos após o contato.

2.3. Ação da droga por inalação

Quando a droga é inalada, seus efeitos aparecem ainda mais rápido. Cerca de 3 a 5 minutos. A cocaína e a heroína são utilizadas assim, sendo aspiradas pelo nariz e absorvidas pelos vasos sanguíneos das fossas nasais.

2.4. Ação da droga por aspiração

Algumas drogas podem ser aspiradas, como, por exemplo, um cigarro normal, de maconha ou crack. A droga vaporizada entra nos pulmões e é absorvida de imediato pelos vasos sanguíneos dos alvéolos do pulmão. Daí o sangue com a droga é bombeado para o coração e segue para o cérebro. Seus efeitos aparecem após 7 a 10 segundos.

2.5. ação da droga por injeção

As drogas injetáveis como cocaína, morfina, heroína e outras entram diretamente na corrente sanguínea. É um meio rápido e eficaz para sua absorção. Os efeitos aparecem após 15 a 30 segundos.

3. As drogas no organismo humano

Muitas perguntas surgem diante das ações causadas pelas drogas. Pode-se perguntar então o que ocorre quando a droga entra no organismo? Como ela consegue chegar ao encéfalo? Como ela age no encéfalo?

Em primeiro lugar, ela cai na corrente sanguínea. Com o sangue, percorre todos os órgãos, fluidos e tecidos do corpo, podendo ser desprezadas, absorvidas, transformadas ou metabolizadas. Isso ocorre em 10 a 15 segun-

dos. Depois disso, atinge o cérebro. Mas, como as drogas alcançam o cérebro? Como conseguem atravessar a barreira hemato-encefálica? Quais drogas atravessam essa barreira?

Saiba mais



As drogas interagem com células através de estruturas especializadas já existentes para as funções regulares, ou seja, a superfície de um receptor. As drogas agem como os primeiros mensageiros de sinais para os receptores.

A interação entre uma droga e um receptor é detectada e transmitida para as estruturas intracelulares e os processadores. O receptor e o processador estão frequentemente acoplados através das proteínas G.

A recepção e transmissão de um sinal de um determinado receptor acoplado a uma proteína G poderia, por exemplo, provocar o aumento da quantidade de cálcio. Outros receptores podem usar suas respectivas proteínas G para provocar mudanças na produção do composto cAMP (adenosina monofosfato cíclica).

O cálcio (Ca) e o cAMP funcionam como os segundos mensageiros e continuam o processo de transmissão de sinais. As reações celulares aos estímulos do receptor variam de acordo com o tipo de célula. Algumas células podem reagir aumentando ou diminuindo o número de receptores na superfície da célula. Outras modificam a produção e/ou liberação de um produto químico.

Este último tipo de célula pode atuar como um sinal para outras células, em alguns casos, até mesmo a própria célula emissora pode responder ao sinal

Fonte: Longenecker, 1998

4. Alterações envolvidas com drogas de abuso

As substâncias capazes de alterar os estados mentais podem atuar como estimulantes, depressoras e perturbadoras. A maioria das drogas interfere principalmente nas partes do encéfalo que regulam sensações emocionais, humor, sono e memória. A droga para atravessar a barreira hemato-encefálica, ou é lipossolúvel ou deve interagir com alguma molécula que a transporte para dentro do encéfalo.

Geralmente as drogas de abuso possuem em sua estrutura química anéis aromáticos que conferem lipossolubilidade à molécula. Basicamente, as moléculas podem agir de duas formas: como *agonista* ou *antagonista*. Agonistas são chamadas as drogas que interagem com o receptor e ocasionam uma resposta biológica igual ao modo como o neurotransmissor ou outra molécula endógena age. *Antagonistas* são as drogas capazes de se ligar ao receptor sem promover a resposta biológica, bloqueando ação do agonista e/ou da molécula endógena ocasionando uma resposta inversa.

As células nervosas ou neurônios comunicam-se entre si (e com outro tipo de células fora do sistema nervoso) através de neurotransmissores. A li-

beração de um neurotransmissor é provocada por um potencial de ação que, normalmente, tem início na junção do corpo celular de um neurônio com o seu axônio e segue unidirecionalmente até a ponta do axônio ou terminal. Existem substâncias químicas de carga positiva e negativa dentro e fora das células, mas a distribuição das cargas é diferente. Esta diferença gera um sinal elétrico através da membrana celular, chamado de potencial da membrana.

Os neurotransmissores modificam o potencial da membrana através de receptores que se situam em várias partes dos neurônios. Cada neurotransmissor inverte o potencial de maneira previsível: alguns estimulam enquanto outros inibem o neurônio. Um neurônio pode sofrer a ação de mais de um neurotransmissor ao mesmo tempo. Neste caso, o potencial da membrana é a soma dos efeitos de todos os neurotransmissores envolvidos.

Algumas drogas assemelham-se aos neurotransmissores. As enzimas facilitam a síntese do neurotransmissor. A ação de um neurotransmissor pode ser detida através da sua reabsorção pelo terminal e, em seguida, pelas vesículas, ou por sua degradação através de uma enzima. O cálcio causa a fusão das vesículas com a membrana da superfície do terminal do axônio. Esta fusão libera o neurotransmissor no espaço entre o terminal e o neurônio vizinho.

O terminal do axônio permite a entrada de uma quantidade extra de cálcio através dos poros abertos. O neurotransmissor combina-se então com os receptores de outro neurônio. Os neurotransmissores estão armazenados em pequenas estruturas chamadas vesículas. Os neurotransmissores permanecem nestas vesículas até que ocorra um potencial de ação que alcance o terminal do axônio, fazendo com que os neurotransmissores sejam liberados.

Síntese do Capítulo



As drogas de abuso são frequentemente ilegais devido aos seus efeitos colaterais, por acarretarem mudanças de comportamento e porque levam à dependência química, física e psicológica. O modo pelo qual se administra uma droga pode determinar a probabilidade de que esta desenvolva seu potencial e passe a ser usada de forma excessiva.

A droga ao ser administrada em primeiro lugar, ela cai na corrente sanguínea. Com o sangue, percorre todos os órgãos, fluidos e tecidos do corpo, podendo ser desprezadas, absorvidas, transformadas ou metabolizadas. Geralmente as drogas de abuso possuem em sua estrutura química anéis aromáticos que conferem lipossolubilidade à molécula. Basicamente, as moléculas podem agir de duas formas: como agonista ou antagonista.

Leituras, filmes e sites



Leitura

Medo e delírio em Las Vegas: uma jornada selvagem ao coração do sonho americano

Autor: Ralph Steadman

Que droga é essa?

Autores: Aidan Macfarlane, Magnus Macfarlane e Philip Robson

Editora: 34

Atividades de avaliação



1. Definir o que são drogas de abuso.
2. Explicar como as drogas conseguem entrar no organismo.
3. Explicar o porquê da diferença entre os tempos de ação das drogas dependendo do modo de administração de cada uma.
4. Que tipos de alterações podem ocorrer no estado mental do indivíduo consumidor de drogas?
5. O que caracteriza uma droga agonista? E uma droga antagonista?

Referências



BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.

FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.

LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.

RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.

SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

Parte

3

**Analgésicos
opioides/opiáceos**

Analgésicos opioides/opiáceos: morfina, codeína, heroína

Objetivos

- Explicar a origem dos opioides e quais os seus efeitos no organismo.
- Descrever a ação da morfina no organismo e citar derivados semi-sintéticos dessa substância.
- Explicar como ocorre bioquimicamente a dependência das drogas.

1. Conceitos Básicos

O **ópio**¹³ é conhecido desde a pré-história. Os sumérios chamavam-no “planta da alegria”. Egípcios, gregos, romanos e islâmicos usaram-no. Os árabes introduziram o ópio na Índia e depois na China. Os chineses usaram o ópio para controlar a diarreia. No século XIX, havia milhões de chineses viciados em ópio.

Os **narcóticos**¹⁴ foram introduzidos nos Estados Unidos, no século XIX, pelos trabalhadores chineses que comiam e fumavam ópio. Paracelso reintroduziu o uso médico do ópio na Europa Ocidental. William Collen, em 1808, admitiu que o ópio suspendia o fluxo de mensagens dos nervos para o encéfalo e vice-versa, abolindo a dor. Ele observou que, embora fosse sedativo em algumas pessoas, poderia exibir efeito excitante. Outros acreditavam que o ópio atuava como excitante sempre.

A planta do ópio só foi introduzida no México, na América do Sul e demais países da América Central a partir da Segunda Guerra Mundial. Devido a suas propriedades analgésicas e euforizantes, os opiáceos apresentam um alto potencial de abuso.

Drogas que provocam efeito narcótico são também chamadas de opiáceos ou opioides. Opióide é o termo geral aplicado a todas as substâncias com propriedades semelhantes às da morfina. O termo opiáceo é usado para descrever alcalóides analgésicos de ocorrência natural ou semi-sintéticos derivados do ópio.

¹³ Substância que se extrai dos frutos imaturos de várias papaveráceas e que é usado como narcótico.

¹⁴ Diz-se de, ou substância que produz narcose.

Entre os narcóticos encontram-se o ópio, um preparado bruto do sumo ou látex das papoulas; a morfina e a codeína, os princípios ativos básicos do ópio, algumas substâncias químicas sintéticas e semi-sintéticas, como a heroína; e também alguns peptídeos encontrados no cérebro. A morfina é o principal e prototípico alcaloide analgésico do ópio. O ópio também contém quantidades menores de codeína.

Os opiáceos são usados clinicamente devido às suas propriedades analgésicas. Além dessas propriedades os opiáceos também causam:

1. Sedação
2. Euforia
3. Depressão respiratória
4. Hipotensão ortostática
5. Redução da motilidade intestinal
6. Náuseas
7. Vômitos

2. Morfina

O primeiro alcaloide extraído do ópio (*Papaver somniferum*) foi a morfina. Sua fórmula molecular é $C_{17}H_{19}NO_3$. Ela possui um anel benzênico, um núcleo fenantreno e dois grupos hidroxila. É insolúvel em água e apenas ligeiramente solúvel em solventes orgânicos.

Os opioides naturais são exemplos de alcaloides (bases nitrogenadas extraídas de cascas, folhas, grãos ou frutos vegetais).

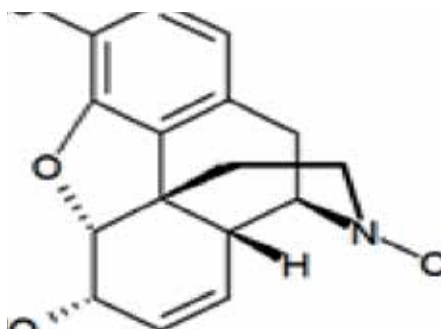


Figura 1 - Estrutura Química da Morfina

Podem estar na forma de aminas ou como grupo amônio. Quando é sintetizado a partir de aminoácidos e tem ao menos um átomo de nitrogênio em anel heterocíclico, na forma de sal é chamado verdadeiro. Exemplos: morfina e codeína.

A falta de morfina durante a guerra levou os pesquisadores alemães à síntese da metadona como seu substituto. A morfina e outros opiatos ligam-

-se aos receptores de opiatos no cérebro. Endorfinas e encefalinas ligam-se também aos mesmos receptores.

As encefalinas estão envolvidas com a sensação de dor. Acredita-se que as encefalinas ligam-se aos receptores de opiatos e impedem a transmissão dos impulsos dolorosos. A morfina liga-se também aos receptores de opiatos e aumenta o poder anestésico das encefalinas. Opiatos como a morfina causam dependência. O uso crônico da morfina leva à tolerância e à dependência física e psicológica.

Uma complicação frequente observada pela *overdose* de morfina é o edema pulmonar e a morte pode resultar de parada cardiopulmonar. O tratamento para *overdose* de morfina inclui a administração de um antagonista do opiáceo, chamado naloxona, que reverte drasticamente os efeitos da morfina.

A abstinência da drogadição à morfina pode ser tratada por meio da administração de metadona, que é um opiáceo oralmente ativo de longa duração. O objetivo é que com o passar do tempo o uso do opiáceo seja substituído pela metadona e então gradualmente esta droga também seja retirada. Existem outros fármacos que também são usados para tratamento da drogadição à morfina. São eles:

1. Naltrexona (antagonista opiáceo de longa ação)
2. Levo- α -acetilmetadol (agonista de longa ação, cerca de 4 dias)
3. Clonidina (agente anti-hipertensivo com ações no SNC semelhantes aos opiáceos)
4. Buprenorfina (agonista parcial e antagonista fraco)

A morfina é absorvida pela mucosa intestinal, passa para a corrente sanguínea, atinge o cérebro, onde age no tálamo interagindo com receptores das endorfinas, encefalinas e dinorfinas. Há diminuição da dor, relaxamento e prazer. Quando o efeito passa, busca-se nova dose, começando assim a dependência.

Essa dependência tem a ver com o fato de, nas células, a síntese de Adenosina monofosfato cíclica (cAMP) ser catalisada pela enzima adenilato ciclase. Opiatos e encefalinas inibem a produção dessa enzima, de modo que a quantidade de cAMP nas células diminui. Portanto, as células tentam compensar esse efeito sintetizando mais enzima.

Quando isso ocorre, mais opiato deve ser usado para obter-se o mesmo efeito anestésico. Finalmente, o corpo consegue ajustar a nova quantidade de opiato e novamente a cAMP começará a aumentar. Assim o usuário necessita de quantidades cada vez maiores da droga. Se o opiato é retirado, ao contrário, a síntese de adenilato ciclase não é mais inibida e grandes quantidades de cAMP são produzidas. É a elevada concentração de cAMP que produz os efeitos de abstinência.

São derivados Semi-Sintéticos da morfina:

1. Heroína
2. Oxycodona
3. Hidrocodona
4. Oximorfona
5. Hidromorfona
6. Levorfanol

A hidromorfona e a oximorfona são opiáceos semi-sintéticos que têm cerca de 8 a 10 vezes a potência da morfina. A hidromorfona tem maior biodisponibilidade oral do que a morfina. A hidrocodona, a oxycodona e a diidrocodeína são 3 a 10 vezes mais potentes do que a codeína, e assim como a codeína têm biodisponibilidade oral relativamente boa.

A hidrocodona é metabolizada em hidromorfona e diidrocodeína. A oxycodona, assim como no caso da codeína é frequentemente formulada em combinação com o ácido acetilsalicílico ou paracetamol. A oxycodona sem combinação também está disponível em forma de dosagem de liberação imediata e prolongada. Dessa forma é um analgésico oral efetivo para pacientes com dor crônica (por exemplo: pacientes com câncer).

3. Codeína

A morfina e codeína aliviam dores, dão sensação de bem-estar, mas como outros opiáceos causam dependência física e psíquica. No entanto, a codeína tem apenas cerca de um décimo da potência analgésica da morfina. Este fato é uma consequência do bloqueio do grupo fenólico hidroxila, que proíbe a ligação a receptores opioides. Uma pequena quantidade de codeína aproximadamente 10% é convertida a morfina, que é responsável pelas propriedades analgésicas da codeína.

A codeína frequentemente é combinada com agentes analgésicos não-opiáceos (por exemplo: ácido acetilsalicílico e paracetamol). Ela também é um agente antitussígeno efetivo em alguns medicamentos para tosse. A codeína também pode ser sintetizada por 3-metilação da morfina. Os agentes sintéticos com propriedades semelhantes às da morfina são:

1. Propoxifeno
2. Metadona
3. Meperidina
4. Fentanil

4. Heroína

Da morfina foram sintetizadas outras drogas, como a heroína, que é ilegal e com 90% dos seus usuários dependentes. A heroína é um derivado semi-sintético da morfina e é dez vezes mais potente que a morfina, sendo capaz de atingir o cérebro muito mais rapidamente. Age no SNC da mesma forma que a morfina e a codeína.

A heroína é a forma de morfina preferida por aqueles que fazem uso abusivo de opiáceos devido ao início rápido de ação. Geralmente é administrada por injeção intravenosa ou subcutânea ou ainda, menos frequentemente, pelo fumo ou insuflação nasal. Como o usuário busca maior quantidade de droga para obter os mesmos efeitos, há maior perigo de overdoses. A abstinência é violenta com dores no corpo, tosse, coriza, suor, lacrimejamento, diminuição de temperatura e convulsões.

A molécula de heroína (diacetilmorfina) é uma molécula de morfina onde os dois grupos $-OH$ são substituídos por grupos acetila ($-CO-CH_3$). A heroína em si não é ativa, mas é rapidamente convertida a 6-acetilmorfina, que por sua vez é hidrolisada em morfina.

Tanto a 6-acetilmorfina como a morfina são farmacologicamente ativas. Na codeína, também derivada da morfina, o grupo hidroxila ($-OH$) do fenol da morfina é substituído por $-OCH_3$. Os grupos hidroxila na morfina fazem com que ela seja capaz de interagir por meio de ligações de hidrogênio com a água, tornando-a dessa forma solúvel em ambientes aquosos.

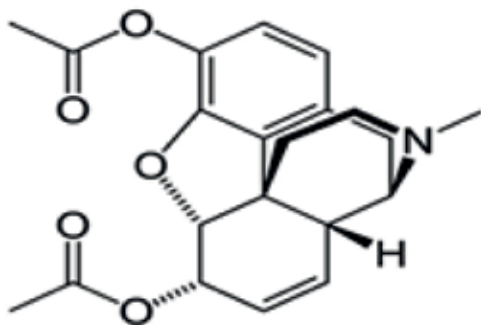


Figura 2 - Estrutura Química da Heroína (Diacetilmorfina)

Na heroína, esses grupos são substituídos por grupos acetila, perdendo-se um pouco da solubilidade em água, mas aumentando a solubilidade em lipídeos. Que diferença isso provoca? A heroína e a codeína atravessam com maior facilidade as membranas lipídicas e a barreira hemato-encefálica chegando em maior concentração que a morfina no encéfalo, sendo assim mais potentes. O grupo fenólico é importante para que a morfina consiga interagir com os receptores. Por isso, no cérebro, a heroína e a codeína são transformadas em morfina, do contrário não poderiam interagir com estes receptores.



Saiba mais

Como agem os narcóticos

Existem, no organismo, receptores específicos que interferem, ou seja, fazem a mediação dos efeitos narcóticos. Há vários tipos de receptores designados por letras do alfabeto grego: μ , σ , δ , κ . Os receptores μ e κ são responsáveis pela maioria dos efeitos no SNC.

Os receptores σ , que também podem ser afetados pelo alucinógeno fenciclidina (PCP) respondem por alguns efeitos indesejáveis, como a disforia, que é o oposto da sensação de euforia, e as alucinações. Os efeitos dos narcóticos resultam da interação da droga com os receptores específicos em várias áreas do SNC, incluindo o circuito de recompensa e a medula espinhal.

O cérebro contém os neurotransmissores de opioides, que são os peptídeos conhecidos como endorfinas e encefalinas. O uso crônico de narcóticos pode produzir uma tolerância significativa, dependência no usuário e também no feto em gestação. A parada repentina do uso em um usuário que já desenvolveu tolerância pode causar efeitos de retirada muito intensos e desagradáveis, mas sem risco de vida. Os sintomas associados à retirada incluem irritabilidade, náusea, vômitos e insônia.

Fonte: Longenecker, 1998.



Síntese do Capítulo

Drogas que provocam efeito narcótico são também chamadas de opiáceos ou opioides. Opióide é o termo geral aplicado a todas as substâncias com propriedades semelhantes às da morfina. O termo opiáceo é usado para descrever alcaloides analgésicos de ocorrência natural ou semi-sintéticos derivados do ópio.

Opiatos como a morfina causam dependência. O uso crônico da morfina leva à tolerância e à dependência física e psicológica. A morfina é absorvida pela mucosa intestinal, passa para a corrente sanguínea, atinge o cérebro, onde age no tálamo interagindo com receptores das endorfinas, encefalinas e dinorfinas. Há diminuição da dor, relaxamento e prazer. Quando o efeito passa, busca-se nova dose, começando assim a dependência.

A hidromorfona e a oximorfona são opiáceos semi-sintéticos que têm cerca de 8 a 10 vezes a potência da morfina. A codeína tem apenas cerca de um décimo da potência analgésica da morfina; esta é uma consequência do bloqueio do grupo fenólico hidroxila, que proíbe a ligação a receptores opioides.

A heroína é um derivado semi-sintético da morfina e é dez vezes mais potente que a morfina, sendo capaz de atingir o cérebro muito mais rapidamente. Age no SNC da mesma forma que a morfina e a codeína. A heroína é a forma de morfina preferida por aqueles que fazem uso abusivo de opiáceos devido ao início rápido de ação.

Leituras, filmes e sites



Leituras

Confissões de um comedor de ópio inglês

Autor: Thomas de Quincey

Editora: Penguin Classics

Ópio: uma história

Autor: Martin Booth

Filmes

Réquiem para um Sonho (2000): Uma visão frenética, perturbada e única sobre pessoas que vivem em desespero e ao mesmo tempo cheio de sonhos. Harry Goldfarb e Marion Silver formam um casal apaixonado, que tem como sonho montar um pequeno negócio e viverem felizes para sempre. Porém, ambos são viciados em heroína, o que faz com que repetidamente Harry penhore a televisão de sua mãe, para conseguir dinheiro. Já Sara, mãe de Harry, é viciada em assistir programas de TV. Até que um dia recebe um convite para participar do seu show favorito, o “Tappy Tibbons Show”, que transmitido para todo o país. Para poder vestir seu vestido predileto, Sara começa a tomar pílulas de emagrecimento, prescritas por seu médico. Só que, aos poucos, Sara começa a tomar cada vez mais pílulas até se tornar uma viciada neste medicamento.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-26602/>

Trainspotting (1996): Em Edimburgo, na Escócia, vive Renton, um jovem usuário de heroína que leva uma vida despreocupada, dividindo-se entre seu romance com a estudante colegial Diane e os encontros com seus quatro amigos viciados: Sick Boy, um imoral desenhista de HQs fanático por Sean Connery; Tommy, um atleta responsável; Spud, um bobalhão de bom coração e Begbie, um violento sociopata.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-14788/>

Atividades de avaliação



1. Definir o que são opioides.
2. Explicar como agem os opioides no organismo.
3. Descrever a ação da morfina, codeína e heroína.
4. Fale sobre como ocorre a dependência das drogas pelo usuário.

Referências



- BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 653p.
- BLEI, I.; ODIAN, G. **Organic and Biochemistry**. 2ª ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2006. 563p.
- BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.
- BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. TIETZ – **Fundamentos de Química Clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.
- LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.
- RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.
- SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.
- SHARMA, D. K. **Biochemistry**. Alpha Science International Ltd. Oxford, U. K., 2010. 280p.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

Parte

4

**Estimulantes
psicomotores**

Estimulantes psicomotores: anfetaminas, cocaína, cafeína e nicotina

Objetivos

- Identificar o que são anfetaminas e como elas agem no organismo.
- Explicar por que o ecstasy, além de estimulante, é também alucinógeno.
- Definir alcaloides e dar exemplos e explicar por que o crack é mais potente que a cocaína. Descrever a relação entre a nicotina e a acetilcolina.

1. Conceitos básicos

Muitas drogas de abuso agem em neurônios que liberam dopamina e seu principal efeito é aumentar a liberação desse neurotransmissor. Quando a pessoa tem prazer, a atividade dos neurônios que liberam dopamina é aumentada. A serotonina também está envolvida com o prazer e com o humor.

Muitas drogas atuam nas sinapses desses neurotransmissores afetando essas sensações. A anfetamina e a metanfetamina são drogas **estimulantes**¹⁵ do Sistema Nervoso Central que têm uso farmacológico legítimo limitado. Por exemplo, elas são usadas para tratar narcolepsia, obesidade e transtornos de déficit de atenção e hiperatividade. Entretanto produzem uma euforia inicial e têm um alto potencial de abuso. Outras aminas simpatomiméticas que também têm alto potencial para abuso são:

1. Anfetaminas “sintéticas” (como a 3,4-metilenedioxietilamfetamina –MDMA;, 3,4-metilenedioxianfetamina – MDA; epinefrina)
2. Efedrina
3. Pseudo-efedrina
4. Fenilpropanolamina
5. Metilfenidato (Ritalina)

¹⁵ Diz-se de, ou medicamento, etc. que estimula, que excita.

2. Anfetamina e Metanfetamina

A mescalina foi isolada em 1896 e é o principal componente químico de uma bebida sagrada dos astecas, feita de cactos. Ela possui poderosa propriedade alucinógena. Tem a estrutura parecida com a dos neurotransmissores de dopamina, adrenalina e noradrenalina, atuando como agonista desses receptores. A mescalina originou as anfetaminas de emprego terapêutico e as ilegais, como o ecstasy. Algumas anfetaminas têm atividades fundamentalmente estimulantes. A anfetamina foi sintetizada em 1927. A metanfetamina foi sintetizada logo depois, seguida de dois compostos muito próximos, denominados MDA e MDMA.

A anfetamina foi usada inicialmente como descongestionante nasal entre os anos de 1932 e 1949. Mais tarde, ela foi substituída por um composto sem efeito sobre o sistema nervoso central. A anfetamina também foi usada como antidepressivo, moderador de apetite e controlador de peso, substituto do sono para aumentar a performance, no tratamento da narcolepsia e da hiperatividade infantil. O uso de anfetaminas foi largamente disseminado entre os soldados da segunda guerra mundial. O abuso cresceu durante a guerra no Japão, Suécia e outros países europeus.

A anfetamina e a metanfetamina são aminas simpatomiméticas que têm um efeito estimulante nos sistemas nervoso central e periférico. Elas agem:

1. Aumentando a pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura corporal e atividade motora
2. Relaxando a musculatura brônquica
3. Deprimindo o apetite

Seu uso abusivo pode levar a dependência psíquica forte, tolerância e dependência física branda associada a:

1. Taquicardia
2. Aumento da pressão arterial
3. Inquietação
4. Irritabilidade
5. Insônia
6. Alterações de personalidade
7. Forma grave de psicose crônica por intoxicação, semelhante à esquizofrenia.

As anfetaminas são absorvidas por ingestão, inalação, injeção ou fumo. Em casos de drogadição extrema os usuários podem consumir doses por meio intravenoso por vários dias quando eles se abstêm de dormir e comer. Em seguida vem a exaustão, e um sono prolongado de um ou mais dias após os quais eles acordam famintos, porém deprimidos, o que leva à repetição do ciclo. A tolerância e a dependência psicológica desenvolvem-se com a repeti-

ção do uso de anfetaminas. Efeitos de longo prazo podem incluir depressão e prejuízo da memória e das habilidades motoras.

A anfetamina e a metanfetamina são moléculas quirais. Seus **estereoisômeros**¹⁶ são designados por sua configuração R, S e/ou por sua rotação dextrorrotatória (+) ou levorrotatória (-). Os isômeros ópticos da anfetamina e metanfetamina exibem propriedades farmacológicas estereosseletivas.

Por exemplo, a atividade no SNC da S(+)- anfetamina é três a quatro vezes maior do que a atividade da R(-)-anfetamina, mas este último fármaco tem efeitos cardiovasculares mais potentes do que o primeiro. Os efeitos no SNC da S(+)-metanfetamina são de cerca de 10 vezes maiores do que aqueles da R(-)-metanfetamina, mas este último fármaco tem propriedades vasoconstritoras maiores do que o primeiro.

Por causa da atividade mínima no SNC e, portanto ao baixo potencial de abuso, R(-)-metanfetamina está incluída em alguns inalantes nasais isentos de prescrição por suas propriedades vasoconstritoras. Alguns derivados da anfetamina são usados em medicamentos. Entre eles, estão a Bazedrina, a Dexendrina, o Pervitin, o Hipofagin, o Desobesi, o Inibex, e o Dasten.

A 3,4-metilenedioxietilamfetamina, também chamada MDMA, é uma anfetamina sintética muito conhecida como ecstasy. Ela tem características estruturais em comum com a metanfetamina e o alucinógeno mescalina, derivado do cacto peyote. A atividade estimulante do SNC da MDMA é bem menor que a da anfetamina, no entanto, a MDMA possui maiores propriedades alucinógenas, quando comparadas com as da metanfetamina. Essa substância, MDMA, provoca:

1. Euforia
2. Aumento do prazer e da sociabilidade
3. Aumento da percepção sensorial

E seus efeitos deletérios incluem:

1. Confusão
2. Ataxia
3. Inquietação
4. Concentração precária
5. Psicoses

Dessa forma, as consequências em um longo prazo de uso incluem:

1. Alterações no humor
2. Distúrbio do sono
3. Ansiedade
4. Deficiência da memória e da cognição

¹⁶ Moléculas com a mesma constituição, mas que diferem no arranjo espacial de certos átomos ou grupos. Os estereoisômeros que são imagens especulares não-sobreponíveis.

O *ecstasy* além de provocar desorientação, prazer, perda de apetite, aumento da temperatura corporal, quando ingerido com bebidas alcoólicas, pode causar alucinações. Pode ocorrer toxicidade grave com consumo em curto ou longo prazo. Na *overdose*, as manifestações da anfetamina, metanfetamina e MDMA incluem:

(1). Tontura

1. Tremor

2. Irritabilidade

3. **Hipertensão**¹⁷ que progride para hipotensão

4. Diaforese

5. Midríase

6. Arritmias cardíacas

7. Rigidez muscular

8. Hipertermia

Nos casos de toxicidade grave ocorre:

1. Convulsões

2. Coma

3. Hemorragia cerebral

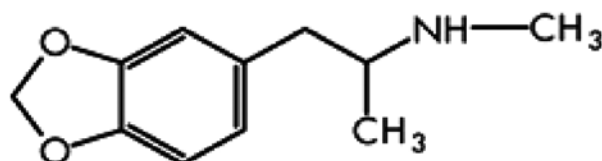


Figura 3 - Estrutura Química do Ecstasy

3. Bioquímica das Anfetaminas e Ecstasy

As anfetaminas são estimulantes, exercendo efeitos sobre os neurônios que liberam dopamina, adrenalina e noradrenalina e fazendo com que sejam liberados com maior frequência. O *ecstasy*, além de ser estimulante, é também alucinógeno, pois, além de estimular a liberação da dopamina e da noradrenalina, também estimula a liberação da serotonina. A agitação, a rigidez muscular, a hipertermia e a diaforese combinadas podem levar à desidratação com ameaça à vida e rabdomiólise com subsequente acidose láctica, insuficiência renal aguda e coagulopatia intravascular disseminada.

A morte resulta frequentemente de hipertermia, disritmias e hemorragia cerebral. Os usuários de *ecstasy* (MDMA), nas festas, comumente conhecidas como raves, correm risco aumentado de desidratação grave, rabdomiólise e

¹⁷ Elevação acima do normal, da pressão no interior de um órgão ou de um sistema, como ocorre por exemplo na hipertensão arterial

insuficiência renal, como resultado de intenso esforço físico, hipertermia, e sudorese excessiva. Para evitar os efeitos tóxicos, eles ingerem grandes quantidades de água, que em combinação com a perda de sódio no suor, pode resultar em hiponatremia profunda podendo provocar edema cerebral e convulsões.

4. Cocaína

Alcaloides são aminas heterocíclicas encontradas principalmente em plantas. São compostos farmacologicamente ativos predominantemente encontrados nas angiospermas. O termo alcaloide (derivado da expressão em inglês "alkali-like", que significa semelhante a um álcali) provém das propriedades básicas das aminas. Entre os alcaloides ilícitos, o mais conhecido é a cocaína.

A cafeína é também um exemplo de alcaloide. Ela é um constituinte do café e do chá. Ela estimula o sistema nervoso central e também atua como diurético. A cafeína é usada em vários medicamentos para dor de cabeça, em conjunção com drogas analgésicas.

A cocaína é uma das drogas mais conhecidas da humanidade. O sal hidrocloreto de cocaína, sua forma mais pura, há mais de 100 anos constitui uma das drogas de uso abusivo. As folhas da coca são a principal fonte de cocaína para os povos andinos. A cocaína foi o primeiro anestésico de ação local utilizado no mundo. A cocaína é obtida do arbusto chamado *Erythroxylon coca*, nativa da América do Sul.

Civilizações pré-colombianas dos Andes, 4500 anos atrás já conheciam a folha da planta *Erythroxylon coca*. Com a descoberta da América, a Europa descobriu a cocaína. No século XVI, foi introduzida na Espanha para uso medicinal e como afrodisíaco. Em 1860, Albert Niemann isolou a cocaína das folhas de coca. Albert Niemann testou o composto em sua língua e descobriu que provocava dormência. Resolveu usá-la como anestésico, porém logo descobriu que a cocaína tinha propriedades tóxicas e causava dependência química. Sua fórmula molecular é $C_{17}H_{21}NO_4$.

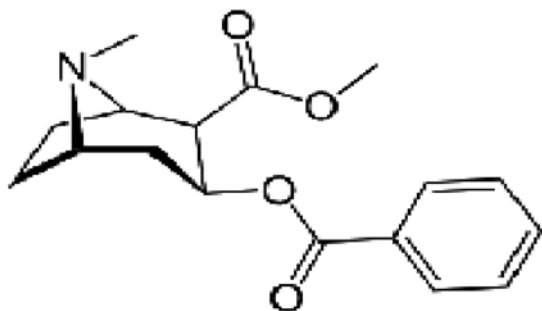


Figura 4 - Estrutura Química da Cocaína

Inicialmente a cocaína foi considerada um fármaco milagroso e usada em doenças difíceis de tratar. Freud foi consumidor de cocaína até descobrir que causava dependência. Vários médicos desde 1880 pesquisaram o uso da cocaína como anestésico em cirurgias, pois bloqueava a dor. Mas seu uso provocou dependência em várias pessoas, causando deterioração profissional. Uma dessas pessoas foi William Halsted, conhecido como um dos pais da cirurgia. Dependente de cocaína, ele tentou livrar-se dela usando morfina, mas tornou-se dependente até o final da vida.

A cocaína é um potente estimulante do SNC provocando um estado de vigília e euforia aumentado, com ações semelhantes às da anfetamina, mas de curta duração. Supõe-se que estes efeitos no SNC estão associados à capacidade da cocaína de bloquear a receptação de dopamina nas sinapses nervosas e, portanto, prolongar a ação da dopamina no SNC. A cocaína também bloqueia a receptação de norepinefrina nos terminais nervosos pré-sinápticos. Isto produz uma resposta simpatomimética incluindo:

1. Elevação da pressão arterial
2. Elevação da frequência cardíaca
3. Elevação da temperatura corporal

Além disso, a cocaína age estimulando os centros de prazer do cérebro. Seu efeito é de curta duração (30-60min), contudo, é seguido por severa depressão e um desejo violento de mais cocaína. A depressão leva à repetição do uso, gerando um ciclo de euforia e depressão que rapidamente resulta em dependência psicológica. Usuários de longo tempo frequentemente desenvolvem psicose paranoica e correm alto risco de morte por falha respiratória ou cardíaca.

As folhas de coca trituradas tratadas com HCl aquoso converte a cocaína no sal hidrocloreto de cocaína que se dissolve em solução aquosa. As folhas são então descartadas e a água é evaporada a partir da solução aquosa para produzir o hidrocloreto de cocaína sólido, que era a forma originalmente vendida ilegalmente. O hidrocloreto de cocaína inalado se dissolve nas membranas mucosas úmidas do nariz e da garganta entrando na corrente sanguínea.

Atualmente muito da cocaína usada ilegalmente é cocaína e não hidrocloreto de cocaína. A cocaína é produzida a partir do hidrocloreto de cocaína por neutralização com uma base. Duas formas diferentes de cocaína são produzidas, dependendo dos detalhes do processo de neutralização. A cocaína pode ser feita por neutralização do hidrocloreto de cocaína com base aquosa (NaOH) e então com adição de éter dietílico ao extrato de cocaína a partir da solução aquosa. A evaporação do solvente produz cocaína base livre. Essa última etapa é muito perigosa já que o éter dietílico é extremamente inflamável.

A cocaína é administrada com fins medicinais na forma de cloridrato para melhorar sua solubilidade. Uma vez que ela bloqueia a condução de impulsos nervosos, a cocaína é usada como anestésico local e vasoconstritor das membranas mucosas e é, portanto, usada para cirurgia nasal, rinoplastia e intubação nasotraqueal de emergência.

No entanto, ela tem sido amplamente substituída por drogas sintéticas, que causam menos dependência e são menos tóxicas. Químicos farmacêuticos têm produzido derivados da cocaína que reduzem o problema da dependência psíquica, como procaína (Novocaína), lidocaína (Xylocaína), mepivacaína (Carbocaína), e bupivacaína (Marcaína). Os efeitos nocivos determinaram a retirada do uso da cocaína na medicina e sua volta é praticamente impossível. Para uso recreacional, a cocaína (sal hidrocloreto) frequentemente é administrada por inalação nasal (aspiração) ou, menos frequentemente, por via intravenosa.

4.1. Cocaína e Crack

Das folhas da coca obtém-se tanto a cocaína como o *crack*, que é cinco vezes mais potente. A cocaína é mais volátil quando convertida de sal a base livre, portanto a cocaína de base livre pode ser inalada ao se fumar. Esta via de administração resulta em um início rápido de ação. Devido à disponibilidade imediata da forma de cocaína de base livre conhecida como *crack* aumentou consideravelmente a popularidade dessa droga. A toxicidade aguda da cocaína produz uma resposta que pode resultar em:

1. Midríase
2. Diaforese
3. Sons intestinais hiperativos
4. Taquicardia
5. Hipertensão
6. Hipertermia
7. Hiperatividade
8. Agitação
9. Convulsões
10. Coma

A morte também pode ocorrer após a hipertermia, o delírio, e a parada respiratória.



Saiba mais

Anticorpos Catalíticos contra a Cocaína

Diversas drogas que produzem vício como a heroína, operam ligando-se a um receptor em particular nos neurônios, mimetizando a ação de um neurotransmissor. Quando uma pessoa é viciada em tal droga, uma forma de tratamento é utilizar um composto para bloquear o receptor, negando, assim, o acesso da droga a ele.

O vício em cocaína sempre foi de difícil tratamento, principalmente devido ao seu *modus operandi* peculiar. A cocaína age bloqueando a reabsorção do neurotransmissor dopamina. Assim a dopamina fica no sistema por mais tempo, superestimulando o neurônio e conduzindo aos sinais de recompensa no cérebro, que levam ao vício. Utilizar uma droga para bloquear um receptor seria inútil nesse vício, e talvez tornasse a remoção de dopamina ainda mais difícil.

A cocaína pode ser degradada por uma esterase específica, uma enzima que hidrolisa uma ligação éster que faz parte da estrutura da cocaína. No processo dessa hidrólise, a cocaína deve passar por um estado de transição que muda seu formato. Foram criados anticorpos catalíticos para o estado de transição da cocaína.

Quando administrados a pacientes viciados em cocaína, os anticorpos hidrolisam a cocaína em 2 produtos inofensivos da degradação – ácido benzoico e ecgonina metil éster. Quando degradada a cocaína não pode bloquear a reabsorção de dopamina. Não ocorre nenhum prolongamento do estímulo neural e os efeitos viciantes da droga desaparecem com o tempo.

Fonte: Campbell e Farrell, 2011.

5. Aspectos químicos da cocaína e do crack

A cocaína aparece na forma iônica enquanto o crack aparece na forma sem carga. Isso ilustra os efeitos causados pelas diferenças entre as ligações intermoleculares e a química ácido-base das aminas. O átomo de N básico da molécula sem carga pode aceitar um próton enquanto que o próton ácido do cloridrato pode ser doado para a base. Como essas reações ácido-base produzem compostos que fazem diferentes tipos de interações Intermoleculares, esses também possuem propriedades diferentes.

Em solução aquosa, os aminoácidos contêm grupos α -carboxílicos fracamente ácidos e grupos α -amino fracamente básicos. Além disso, cada aminoácido ácido e cada aminoácido básico contêm um grupo ionizável na cadeia lateral.

Assim tanto os aminoácidos quanto alguns aminoácidos combinados por meio de ligações peptídicas podem atuar como tampões. Lembre-se de que os ácidos podem ser definidos como doadores de prótons e as bases comoceptoras de prótons. Ácidos (ou bases) são descritos como fracos quando ionizam em proporção limitada. A concentração de prótons em solução aquosa é expressa como pH, onde $\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+]$ ou $-\log[\text{H}^+]$. A relação

quantitativa entre o pH da solução e a concentração de um ácido fraco (HA) e sua base conjugada (A⁻) é descrita pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

6. Equação de Henderson–Hasselbalch

É a equação que relaciona o valor de K_a de qualquer ácido fraco ao pH da solução que contém esse ácido e sua base conjugada. Essa relação é muito usada na prática bioquímica, principalmente quando é necessário controlar o pH para condições ideais de reação. Muitas reações deixam de se processar quando o pH não está no valor ideal. Além de muitas reações não ocorrerem, algumas consequências fisiológicas drásticas podem resultar a partir de variações de pH no organismo.

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]}$$

Essa é a relação conhecida como **equação de Henderson-Hasselbalch** e é útil para prever as propriedades de soluções-tampão utilizadas para controlar o pH de misturas de reações.

7. Solução tampão

Solução tampão é aquela solução que resiste a uma variação do pH quando se adiciona ácido ou base. Consiste de uma mistura de ácido fraco de Brønsted e sua base conjugada. Ex: Misturas de Ácido acético e Acetato de sódio ou Hidróxido de amônio e Cloreto de amônio. A importância da solução tampão está em sua capacidade de impedir mudanças bruscas de pH.

Por exemplo, o plasma sanguíneo é a solução tampão ideal para conservar os valores do pH do sangue em $7,2 - 7,3 \pm 0,2$, pois fora desse intervalo não há vida. Outro fator de importância de uma solução tampão reside no fato de que enzimas do processo metabólico apresentam máxima ação catalítica dentro de limites definidos de pH.

7.1. Tampões fisiológicos

Dependem de vários fatores entre os quais da concentração molar dos componentes do tampão, da relação entre [base conjugada] e [ácido fraco]. O primeiro destes fatores já exclui: componentes encontrados nos metabolismos intermediários de baixa concentração, tais como ésteres fosfóricos da glicose, ácidos orgânicos do ciclo de Krebs e os aminoácidos livres.

Nas plantas, alguns ácidos orgânicos, como málico, cítrico e isocítrico podem acumular-se nos vacúolos, tendo importante papel no pH da célula.

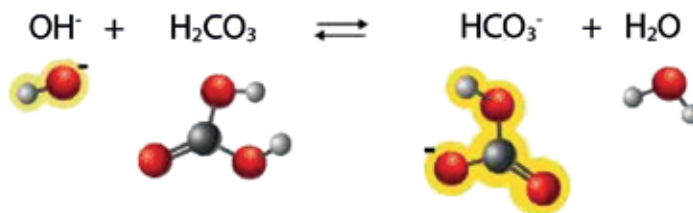
Nos animais, existe um sistema tampão complexo e vital no sangue circulante. São componentes desse sistema:

- $\text{CO}_2 - \text{HCO}_3^-$
- $\text{NaH}_2\text{PO}_4 - \text{Na}_2\text{HPO}_4$
- As formas oxigenada e desoxigenada da hemoglobina
- As proteínas plasmáticas

O pKa do H_2CO_3 é igual a 6,1. No entanto, a razão entre base conjugada e ácido fraco é aproximadamente 20 : 1 no intervalo do pH do sangue: 7,35 – 7,45. Era de se esperar que esse sistema não fosse muito eficaz como tampão. Porém $\text{H}_2\text{CO}_3 - \text{HCO}_3^-$ é um tampão muito importante para o sangue, pois o ácido fraco H_2CO_3 entra rapidamente em equilíbrio com o CO_2 dissolvido no plasma:



O CO_2 dissolvido está em equilíbrio com o CO_2 da atmosfera e, dependendo da pressão parcial do CO_2 da fase gasosa, escapará para o ar (como nos pulmões, onde o CO_2 é expirado) ou penetrará no sangue (como nos tecidos periféricos, onde o CO_2 é produzido pela respiração das células). O sistema tampão funciona não pela alteração da razão 20:1, mas, mantendo essa razão e aumentando ou diminuindo a quantidade total dos componentes do tampão.



QMCWeb - Revista Eletrônica de Química - Disponível em <http://qmc.ufsc.br/qmcweb/>

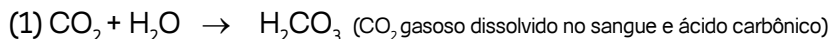
Outro tampão importante do sangue: Hemoglobina oxigenada: HbO_2 (Ác. Forte: pKa = 6,2) e Hemoglobina desoxigenada: HHb (pKa = 7,7). Nos pulmões onde a pressão parcial de O_2 é maior, HHbO_2 predomina em relação à HHb e o sangue tende a ser mais ácido.

Nos tecidos periféricos, onde a pressão parcial de O_2 é mais baixa, há predominância de HHb (pKa = 7,7) e o pH tende a aumentar. Esses efeitos são compensados pela diminuição da concentração de CO_2 dos pulmões em relação à dos tecidos periféricos, os 2 efeitos em conjunto são responsáveis pela variação mínima do pH do sangue.



7.2. Sistemas de tamponamento de importância fisiológica

O pH da maioria dos sistemas vivos é aproximadamente 7 e o principal tampão em células é o par: $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$. No sangue, a concentração dos íons fosfato é insuficiente para uma ação tamponante, por isto opera um sistema-tampão diferente. No pH do sangue, a maior parte do CO_2 dissolvido presente está na forma de HCO_3^- . O CO_2 , que é transportado para os pulmões para ser expirado e encontra-se como HCO_3^- . HCO_3^- (bicarbonato) é o composto-tampão mais significativo no sangue. A capacidade tamponante do sangue depende principalmente de dois equilíbrios:



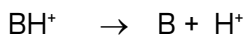
Quando o pH do sangue diminui (devido à produção metabólica de H^+), o equilíbrio entre HCO_3^- e H_2CO_3 desloca-se na direção do ácido carbônico. Ao mesmo tempo, o H_2CO_3 perde H_2O para se tornar CO_2 , que é expirado dos pulmões como CO_2 gasoso. Quando o pH do sangue aumenta, relativamente mais HCO_3^- é formado e a respiração é ajustada de modo que quantidades aumentadas de O_2 nos pulmões possam ser reintroduzidas no sangue para conversão em H_2CO_3 .

A equação de Henderson-Hasselbalch pode ser usada para calcular de que maneira o pH de uma solução fisiológica responde a mudanças na concentração de um ácido fraco e/ou de sua correspondente forma de sal. Um exemplo é como no sistema tampão do bicarbonato, a equação de Henderson-Hasselbalch prevê de que modo a mudança na concentração do íon bicarbonato [HCO_3^-], influencia o pH.

A equação é útil também para calcular as quantidades das formas iônicas de drogas com características ácidas e básicas. Por exemplo, muitas drogas são ácidos fracos ou bases fracas. Drogas ácidas (HA) liberam um próton (H^+), determinando a formação de um ânion carregado (A^-).



Bases fracas (BH^+) também podem liberar um H^+ . A forma protonada das drogas básicas, no entanto, normalmente possui carga elétrica, e a perda de um próton produz a base desprovida de carga (B).



Uma droga passa através de membranas com mais facilidade quando não apresenta carga elétrica. Assim, para um ácido fraco como a aspirina, a forma desprovida de carga HA consegue permear através das membranas, enquanto A^- não consegue. Para uma base fraca como a morfina, por exemplo, a forma desprovida de carga, B, atravessa membranas, enquanto

BH⁺ não o faz. Portanto, a concentração efetiva da forma permeável de cada droga em seu sítio de absorção é determinada pelas concentrações relativas das formas carregadas e desprovidas de carga. A razão entre as duas formas é, por sua vez, determinada pelo pH no sítio de absorção e pela força do ácido fraco ou da base fraca, representada pelo pKa do grupo ionizável.

Saiba mais



Quem é mais forte a cocaína ou o crack?

A equação de Henderson-Hasselbalch é útil para a determinação da quantidade de droga encontrada em cada lado de uma membrana entre dois compartimentos com diferença de pH, por exemplo, o estômago (pH 1,0 a 1,5) e o plasma sanguíneo (pH 7,4).

Analisando, por exemplo, a molécula do crack, que é sem carga, é mais volátil, tem menor ponto de fusão e é mais solúvel em solventes de baixa polaridade, porque não tem atrações iônicas ou ligações de hidrogênio e comparando-a com a molécula de cocaína surge a pergunta.

Quem é mais forte a cocaína ou o crack? O derivado na forma de cloridrato tem alto ponto de fusão e alta solubilidade em água, característica dos compostos iônicos. Então, qual composto chegará primeiro ao cérebro? A cocaína na forma de cloridrato ou como uma molécula sem carga?

A cocaína como uma molécula sem carga (crack), pois atravessa com maior facilidade a barreira hemato-encefálica. O uso de cocaína e crack está associado a complicações cardiovasculares e neurológicas graves, à ocorrência de hemorragias intracerebrais, à atrofia cerebral, causando danos, como déficit de atenção, concentração, aprendizado, integração visual-motora e nas memórias visual e verbal.

Até o momento, não foi possível desenvolver medicamentos eficazes para a dependência de cocaína. Seu tratamento é não-farmacológico. E o motivo é que não se encontrou nenhum medicamento que atue nos múltiplos neurotransmissores em que a cocaína atua, como dopamina, noradrenalina e serotonina. Entre os derivados da cocaína, encontram-se muitos que são usados como anestésicos locais.

Os anestésicos locais bloqueiam temporariamente os potenciais de ação que são produzidos nos axônios. Sem potenciais de ação não há transmissão de informação de um neurônio para outro, por isso não há comunicação química nas sinapses, logo não se sente dor quando se está anestesiado. Não causam uma dependência tão grande como a cocaína. A lidocaína é hoje o anestésico local mais usado. Pode ser usada como gel nas mucosas da boca ou pode ser injetada em um tecido ou nervo ou mesmo infundida no líquido cefalorraquidiano que banha a medula espinhal. É a anestesia raquidiana.

8. Nicotina

É o principal alcaloide encontrado nas folhas secas do tabaco (*Nicotina tabacum*). É um líquido oleoso incolor. É um dos poucos alcaloides hidrossolúveis. A nicotina é a droga mais ativa das plantas da espécie *Nicotiana*, que tem esse nome por causa do médico francês, Jean Nicot (1530-1600), que introduziu a planta com sucesso na França.

A *Nicotiana tabacum* e a *Nicotiana rustica* são originárias da América do Sul e do Norte e já eram cultivadas séculos antes da descoberta da América. A fórmula molecular da nicotina é $C_{10}H_{14}N_2$. A nicotina contém um núcleo piridínico tendo uma cadeia lateral chamada N-metil pirrolidina. É solúvel em água e solventes orgânicos.

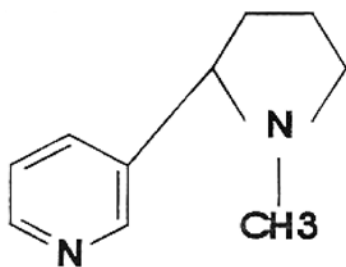


Figura 5 - Estrutura Química da Nicotina

A população nativa fumava as folhas em vários rituais. Os extratos das plantas também eram usados para matar parasitas sobre e dentro do corpo. Os cachimbos eram inicialmente os principais instrumentos para o fumo do tabaco, seguidos dos charutos. Outros métodos para a obtenção de nicotina são a inalação de rapé (um pó fermentado e fino de tabaco) e mascar as folhas de tabaco.

Apenas no século 20 foi que os cigarros tornaram-se populares. Foram eles que contribuíram de maneira decisiva para o uso e a dependência da nicotina e das doenças relacionadas ao fumo.

A nicotina não tem uso terapêutico, mas é usada como inseticida e fungicida. Ela é encontrada no corpo após o ato de fumar cigarros e afeta todos os principais sistemas do corpo, sendo usada principalmente por seus efeitos estimulantes sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). O uso da nicotina ocasiona:

1. Aumento da pressão arterial
2. Aumento da frequência de pulso
3. Constricção dos vasos sanguíneos

Os efeitos no SNC, que tornam a nicotina uma droga tão desejada, incluem:

1. Diminuição da fome

2. Diminuição do cansaço
3. Diminuição da ansiedade e do tédio
4. Promoção momentânea de uma melhora da capacidade física e do raciocínio.

Efeitos adicionais da nicotina tanto no SNC como fora dele devem-se à liberação de outros neurotransmissores e hormônios. Os efeitos dessa droga fora do SNC estão relacionados ao sistema nervoso periférico, que inclui os nervos motores para os músculos do esqueleto e dois grupos de nervos: os simpáticos e os parassimpáticos que controlam sistemas como o coração, os vasos sanguíneos e várias glândulas. Os nervos do simpático aumentam a velocidade do coração enquanto os do parassimpático a reduzem.

Com relação ao sistema motor, a acetilcolina é o neurotransmissor. A nicotina assemelha-se quimicamente à acetilcolina, atuando em receptores específicos que são subgrupos dos receptores de acetilcolina. O efeito da nicotina é aumentar os canais para substâncias químicas de carga positiva como o cálcio. Esta reação, por sua vez, desencadeia a liberação de neurotransmissores. A nicotina estimula e depois bloqueia os seus receptores, especialmente quando as doses aumentam.

Existem dois neurônios entre a medula espinhal e um órgão, tecido ou glândula em ambas as partes do sistema autônomo. O primeiro nervo liga-se ao segundo por dentro de um gânglio. A acetilcolina é o neurotransmissor para ambos os neurônios no sistema parassimpático e para o primeiro neurônio no sistema simpático. Existem, principalmente dentro dos gânglios, alguns receptores que, ao fumar a nicotina estimula. Assim, os efeitos simpáticos predominam aumentando a velocidade e a potência do coração, bem como dos vasos sanguíneos, o que diminui o fluxo de sangue para os órgãos e eleva a pressão sanguínea.

O hormônio vasopressina, liberado pelo SNC por ação da nicotina, constringe os vasos e eleva a pressão sanguínea, assim como causa retenção de fluidos devido a sua ação nos rins. A nicotina também provoca a liberação de noradrenalina e adrenalina e aumenta a quantidade do neurotransmissor dopamina, o que reforça o seu próprio consumo.

9. Cafeína

É provavelmente o mais usado estimulante legal do Sistema Nervoso Central, no mundo. Ela aumenta a taxa metabólica basal, a secreção ácida do estômago e a produção de volume urinário. Diversas plantas contendo cafeína têm sido utilizadas por diversas culturas no mundo inteiro. A cafeína é mais comumente associada ao café e às bebidas à base de cola, que contêm cafeína e flavorizantes extraídos de fontes naturais.

O chá contém quantidade significativa de cafeína e teofilina, enquanto o chocolate (cacau) contém quantidades relativamente baixas de cafeína e teobromina. Do ponto de vista químico, a cafeína é um pó branco que foi isolado pela primeira vez pelo químico alemão Friedlieb Ferdinand Runge, porém só no ano de 1897 é que a sua estrutura química foi encontrada.

Os arbustos do café são originários da Etiópia e lá eram cultivados mais de 1000 anos atrás. As sementes de café eram muito provavelmente usadas como alimento muito antes de elas serem cultivadas, torradas e coadas para produzir uma bebida. O café, como bebida quente, foi consumido pela primeira vez pelos árabes por volta do ano 1.000 d.C. O café chegou à Europa por volta de 1600, provavelmente vindo da Turquia. O chá, por sua vez, tem sua origem na China, por volta de 2700 a.C. O chocolate já era consumido como uma bebida amarga pelos astecas, no século XIV.

A cafeína não produz uma verdadeira euforia, mas causa dependência psicológica, aumenta a performance mental e motora. Esses efeitos ocorrem principalmente pelo bloqueio dos receptores de adenosina, que é um hormônio auto-regulável que modula normalmente inibindo a função da maioria das células no corpo. Entre os efeitos conhecidos da cafeína, destacam-se a estimulação do coração com aumento do ritmo e da potência e a diurese, que é o aumento do volume de urina.

A cafeína é metabolizada pelo fígado, que leva aproximadamente 12 horas para remover 90% de toda a cafeína consumida em um dia. A molécula de cafeína é transformada em outras moléculas, como teofilina e paraxantina, que são tão potentes quanto a cafeína. Ao final forma-se a xantina, que o corpo tem a capacidade de eliminar pela urina, ou utilizar para outros processos metabólicos.

Saiba mais



Neoplasias ou cânceres de pulmão, boca e garganta são muito frequentes em fumantes. A ocorrência de câncer em outras áreas também aumenta devido ao fumo, como fígado, intestinos, bexiga e próstata.

Os mecanismos incluem mudanças nas estruturas e funções do material genético, como a formação de aditivos do DNA por derivados do alcatrão, oxidações e outros. O fumo também tem efeitos maléficos em mulheres, bebês em desenvolvimento e crianças. Na gestação, o bebê recebe nutrientes e oxigênio do sangue de sua mãe, à medida que o sangue flui através dos vasos para o útero.

Os nutrientes e o oxigênio vão do sangue uterino para a placenta e para o sangue do bebê. Com o fumo, diminui o fluxo de sangue para o útero assim como para os outros órgãos. A placenta é prejudicada em vários pontos pelo fumo e não fica tão firmemente ligada ao útero como deveria.

Os bebês de fumantes são menores que o de não fumantes em todos os estágios de desenvolvimento, e são também frequentemente mais prematuros que os bebês de não fumantes. Fumar diminui os níveis de estrógeno ao diminuir sua síntese e aumentar a sua quebra. Além disso, o fumo vai contra os efeitos do estrógeno fazendo com que mulheres fumantes tenham uma menopausa precoce, com maior risco de osteoporose.

Não fumantes, inclusive crianças, expostos ao meio ambiente de fumantes, apresentam aumento de sintomas de alergia e incidência de infecções e distúrbios respiratórios. Filhos de pais fumantes têm taxas mais altas de infecção no ouvido

Fonte: Longenecker, G. L., 1998.

Síntese do Capítulo



A anfetamina e a metanfetamina são drogas estimulantes do Sistema Nervoso Central que têm uso farmacológico legítimo limitado. A tolerância e a dependência psicológica desenvolvem-se com a repetição do uso de anfetaminas. Efeitos de longo prazo podem incluir depressão e prejuízo da memória e das habilidades motoras.

As anfetaminas são estimulantes, exercendo efeitos sobre os neurônios que liberam dopamina, adrenalina e noradrenalina e fazendo com que sejam liberados com maior frequência. O ecstasy, além de ser estimulante, é também alucinógeno, pois, além de estimular a liberação da dopamina e da noradrenalina, também estimula a liberação da serotonina.

A cocaína é um potente estimulante do SNC provocando um estado de vigília e euforia aumentado, com ações semelhantes às da anfetamina, mas de curta duração. Supõe-se que estes efeitos no SNC estão associados à capacidade da cocaína de bloquear a receptação de dopamina nas sinap-

ses nervosas e, portanto, prolongar a ação da dopamina no SNC. Das folhas da coca obtêm-se tanto a cocaína como o crack, que é cinco vezes mais potente. A cocaína é mais volátil quando convertida de sal a base livre, portanto a cocaína de base livre pode ser inalada ao se fumar. Esta via de administração resulta em um início rápido de ação.

A equação de Henderson-Hasselbalch é útil também para calcular as quantidades das formas iônicas de drogas com características ácidas e básicas. Por exemplo, muitas drogas são ácidos fracos ou bases fracas. Drogas ácidas (HA) liberam um próton (H⁺), determinando a formação de um ânion carregado (A⁻).

A nicotina não tem uso terapêutico, mas é usada como inseticida e fungicida. Ela é encontrada no corpo após o ato de fumar cigarros e afeta todos os principais sistemas do corpo, sendo usada principalmente por seus efeitos estimulantes sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). A cafeína não produz uma verdadeira euforia, mas causa dependência psicológica, aumenta a performance mental e motora. Esses efeitos ocorrem principalmente pelo bloqueio dos receptores de adenosina, que é um hormônio auto-regulável que modula normalmente inibindo a função da maioria das células no corpo.

Entre os efeitos conhecidos da cafeína, destacam-se a estimulação do coração com aumento do ritmo e da potência e a diurese, que é o aumento do volume de urina.

Atividades de avaliação



1. Descreva a relação entre nicotina e acetilcolina.
2. Explicar bioquimicamente por que o crack é mais potente que a cocaína.
3. Descrever a ação da morfina, da codeína e da heroína.
4. Explicar por que a cafeína provoca dependência.

Leituras, filmes e sites



Leituras

Cocaína: Uma Biografia não Autorizada

Autor: Dominic Streatfeild

Filmes

Profissão de Risco – Blow. Em plenos anos 70, o tráfico de drogas cresce

e se espalha cada vez mais rumo aos quatro cantos do planeta. Nos Estados Unidos seu elo principal é George Jung, que logo se torna o principal importador de cocaína do Cartel de Medellin, comandado por Pablo Escobar. Durante duas décadas, Jung foi um dos principais alvos do combate às drogas pelo Governo americano e foi o principal contato entre o tráfico americano e os principais cartéis colombianos.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-31057/>

Paraísos Artificiais (2012): Erika é uma DJ de relativo sucesso e muito amiga de Lara. Juntas, durante um festival onde Erika trabalhava, elas conheceram Nando e, juntos, vivem um momento intenso. Entretanto, logo em seguida o trio se separa. Anos depois Erika e Nando se reencontram em Amsterdã, onde se apaixonam. Só que apenas Erika se lembra do verdadeiro motivo pelo qual eles se afastaram pouco após se conhecerem, anos antes.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-202570/>

Traffic (2000): Uma série de histórias interligadas dão um panorama sobre o alto escalão do tráfico de drogas, envolvendo um policial mexicano preso numa teia de corrupção, uma dupla de agentes do DEA (departamento anti-drogas), infiltrada no perigoso mundo dos negociantes de San Diego, um barão da droga que após ser preso, explica como sua mulher tomou seu negócio ilegal e ainda um juiz da Suprema Corte de Justiça de Ohio, conhecido pela sua posição anti-drogas, que precisa lidar com sua filha viciada. (RC)

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-27443/>

Referências



BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 653p.

BLEI, I.; ODIAN, G. **Organic and Biochemistry**. 2ª ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2006. 563p.

BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. TIETZ. **Fundamentos de Química Clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 528p.

FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.

LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.

RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.

SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.

SHARMA, D. K. **Biochemistry**. Alpha Science International Ltd. Oxford, U. K., 2010. 280p.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.1616p.

Parte

5

Depressores do Sistema Nervoso Central

Depressores do sistema nervoso central: álcool, ansiolíticos, benzodiazepínicos, barbitúricos

Objetivos

- Explicar o metabolismo do etanol.
- Identificar as consequências do alcoolismo crônico para o organismo.
- Explicar as alterações químicas que ocorrem na depressão.
- Explicar as diferenças no metabolismo de ação entre benzodiazepínicos e barbitúricos.

1. Conceitos Básicos

Entre os depressores do Sistema Nervoso Central o álcool talvez seja a droga mais antiga usada pela espécie humana. A fabricação da cerveja, usando cevada cultivada assim como a de vinhos a partir das uvas de vinhedos, estabeleceu-se entre 3500-4000 a.C.

O álcool age de forma semelhante aos benzodiazepínicos e os barbituratos, inibindo os neurônios do Sistema Nervoso Central. É uma droga de abuso legalizada. O etanol, encontrado no vinho, se deve à fermentação dos açúcares dos sucos de uva, enquanto a cerveja é fabricada pela fermentação alcoólica dos carboidratos presentes nos grãos dos cereais.

2. Etanol

A principal ação farmacológica do etanol é a depressão do sistema nervoso central (SNC). Esses efeitos variam, dependendo da concentração do etanol no sangue. Dessa maneira ocorre:

¹⁸ Sensação de perfeito bem-estar. 2. Alegria intensa e, em regra, expansiva.

1. **Euforia**¹⁸ e redução das inibições (quando a concentração é menor ou igual a 50 mg/dL)
2. Aumento da desorientação e perda do controle muscular voluntário que resulta em movimentos irregulares (quando a concentração está entre 100 e 300 mg/dL)
3. Coma e morte (quando a concentração é maior que 400 mg/dL)

Nem todos os indivíduos apresentam os mesmos efeitos no SNC com concentrações semelhantes de álcool no sangue. Além disso, as ações do etanol no SNC são mais pronunciadas quando a concentração de etanol no sangue está aumentando (fase absorviva) do que quando está caindo (fase de eliminação), parcialmente devido ao fenômeno de tolerância aguda.

Além disso, o uso intenso de álcool leva a uma forma mais crônica de tolerância. Quando consumido com outros fármacos depressivos do SNC, o etanol exerce um efeito de potencialização ou depressivo sinérgico. Sabe-se que este fato ocorre em concentrações relativamente baixas de álcool, e muitas mortes resultaram da combinação de ingestão de etanol e fármacos.

O consumo durante a gravidez resulta no nascimento de um bebê com distúrbios alcóolicos fetais, que incluem incapacidades físicas, mentais, comportamentais e/ou de aprendizagem com possíveis implicações para toda a vida. Por isso pode-se dizer que o etanol é uma substância teratogênica. Outras condições relacionadas ao álcool incluem distúrbios de desenvolvimento neural e defeitos congênitos.

3. Bioquímica do Etanol

O principal local do metabolismo do etanol é o fígado. O padrão para metabolização do etanol envolve a oxidação do álcool a acetaldeído, que é então oxidado a acetato. O etanol é metabolizado principalmente pela enzima álcool desidrogenase hepática em acetaldeído, que em seguida é oxidado em ácido acético. O acetato derivado da oxidação do etanol é ativado a acetil-CoA. A acetil-CoA pode ser metabolizada através do Ciclo do Ácido Cítrico ou utilizada para síntese de ácidos graxos.



Saiba mais



Fermentação alcoólica

Ocorre produção de etanol pela fermentação alcoólica. Este processo é um dos destinos alternativos do piruvato. Ao sofrer descarboxilação o piruvato (perde dióxido de carbono, responsável pelas bolhas na cerveja e em vinhos espumantes) produzindo acetaldeído em uma reação catalisada pela enzima piruvato descarboxilase.

O acetaldeído é então transformado em etanol em uma reação de redução catalisada pela enzima álcool desidrogenase. A piruvato descarboxilase está presente nas leveduras e em todos os organismos que fazem fermentação alcoólica, incluindo algumas plantas.

A enzima álcool desidrogenase está presente em muitos organismos que metabolizam o álcool, incluindo o homem. Pela fermentação, o máximo que o teor alcoólico chega é 12-15%, pois as enzimas são desativadas em concentrações mais altas. Para a obtenção de bebidas com teores mais elevados, deve ser realizada uma destilação

Fonte: Campbell e Farrell, 2008.

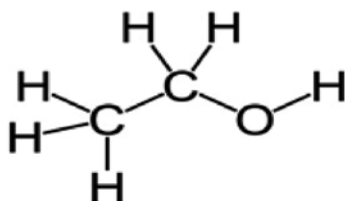
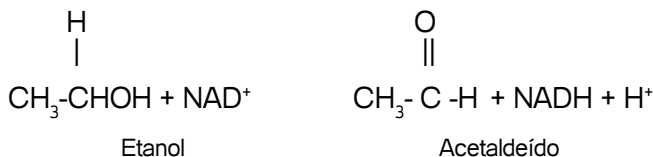


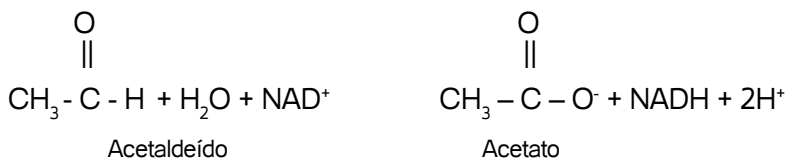
Figura 6 - Estrutura Química do Etanol

3.1 Metabolismo do Etanol

Os seres humanos, ao ingerirem etanol, apresentam absorção rápida, ocorrendo sua oxidação a acetaldeído, no fígado, por uma enzima chamada álcool desidrogenase citossólica, em uma reação idêntica à última etapa da fermentação alcoólica por leveduras, ocorrendo, neste caso, em sentido diverso.



O equilíbrio dessa reação vai favorecer a formação de etanol, porém sua oxidação vai prosseguir por causa da conversão de acetaldeído em acetato, catalisada pela *acetaldeído desidrogenase* mitocondrial.



O acetato (como os ácidos graxos) origina acetil-CoA por ação de uma acil-CoA sintetase. Neste ponto, o metabolismo do etanol confunde-se com o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, que também originam acetil-CoA. Quando ocorre um consumo de quantidades discretas de etanol, significa que haverá um consumo adicional de calorias, que devem ser somadas àquelas derivadas da ingestão de nutrientes no cômputo das calorias totais da dieta.

Porém, quando há ingestão constante de etanol, nem sequer o seu conteúdo calórico é aproveitado pelo organismo. Uma via minoritária, catalisado por um sistema enzimático localizado na membrana do retículo endoplasmático, oxida etanol, utilizando O_2 , mas sem o concurso da cadeia de transporte de elétrons e, portanto, sem a produção de ATP.

No alcoolismo crônico, onde há ingestão de grandes quantidades de etanol, ocorrem inúmeras consequências danosas para o organismo. A oxidação do etanol nas células hepáticas produz altos níveis de NADH no citossol, onde normalmente a concentração NAD^+ é muito maior do que a de NADH. A alta concentração de NADH vai deslocar a reação catalisada pela lactato desidrogenase no sentido da formação de lactato, cuja concentração poderá aumentar em até 5 vezes, levando portanto a uma acidose. A constante conversão da piruvato a lactato impossibilita a gliconeogênese, já que todos os aminoácidos glicogênicos devem ser primeiramente convertidos a piruvato; ou seja, em vez de originarem glicose, são transformados em lactato.

Muitas vezes, a ingestão de álcool não é acompanhada da ingestão de nutrientes, então, diminuída a reserva de glicogênio, pode ocorrer hipoglicemia e, finalmente, coma. Uma produção alta acetil-CoA associada à baixa disponibilidade de glicose vai ocasionar cetose. É importante lembrar que concentrações altas de acetaldeído são tóxicas, já que se trata de uma substância extremamente reativa e que se liga covalentemente a proteínas, modificando a sua estrutura e sendo responsável pela ressaca.

Apesar da ingestão de álcool trazer a sensação de ser estimulante, ele age como um depressor. A exposição aguda ao álcool altera a configuração dos lipídios da membrana, fazendo com que os receptores do GABA sejam abertos. Quando são abertos, o neurônio é inibido, resultando em uma redução da atividade do Sistema Nervoso Central.

Saiba mais



Aspectos relacionados ao consumo de álcool e à saúde

Muitas pessoas consideram erroneamente que o etanol é um estimulante, pois um dos seus efeitos iniciais é a redução da inibição social, parecendo estimular a conversação e liberar a tensão. Contudo, o etanol é um poderoso depressor do Sistema Nervoso Central.

O consumo continuado de grandes quantidades de álcool, em pouco tempo, deprime o Sistema Nervoso Central mais e mais causando aumento da perda da inibição e controle, falso sentimento de euforia e superioridade, e perda da habilidade e coordenação motora.

O consumo crônico abusivo de álcool leva à destruição do fígado (cirrose). Os efeitos deletérios do consumo de álcool são causados não diretamente pelo etanol, mas pelo acetaldeído formado, então o fígado tenta fazer a detoxificação através de uma nova oxidação e pela excreção dos produtos resultantes.

Esse processo tem sucesso quando a quantidade de etanol no sistema é pequena. Porém quando a quantidade de etanol é elevada o fígado falha na promoção da detoxificação e ocorre um acúmulo de acetaldeído

Fonte: Blei e Odian, 2006.

Os níveis de álcool no sangue, resultantes do consumo de certas quantidades de álcool, não podem ser previstos com facilidade, já que existe um grande número de fatores que influenciam a velocidade de sua absorção, incluindo a presença de alimento no estômago, a diluição e o volume total do álcool, o estado das funções do fígado, o gênero e o metabolismo depois do consumo do álcool.

O álcool é metabolizado a uma velocidade fixa, proporcional ao peso do corpo. As propriedades químicas do álcool permitem que ele seja facilmente absorvido do estômago para a corrente sanguínea. Do sangue ele passa para o cérebro igualmente sem restrições. Estas mesmas propriedades químicas do álcool permitem que ele penetre e modifique as propriedades das membranas celulares.

Os neurônios expostos ao álcool podem não conduzir os potenciais de ação com a mesma frequência e rapidez com que o fazem normalmente. Isto ocorre pela disseminação de alguns efeitos sedativos do álcool no cérebro. O álcool ativa o circuito de recompensa do cérebro, na maioria das vezes aumentando as ações inibitórias do neurotransmissor GABA (Ácido Gama-AminoButírico) em uma parte do circuito, a área ventral tegumentar (AVT).

O GABA é um neurotransmissor inibidor amplamente encontrado no cérebro. O álcool também age sobre alguns segmentos receptores do GABA.

Os antagonistas presentes nesta área limitam a absorção do álcool e também revertem alguns de seus efeitos, sugerindo dessa forma a possibilidade do seu tratamento.

Um abuso crônico do álcool durante alguns anos prejudica todo o corpo, já que, como foi mostrado anteriormente, o álcool, após ser consumido, converte-se em acetaldeído. Desta conversão vem a produção de ácido láctico. O excesso desse ácido pode aumentar os sintomas da gota (distúrbio hereditário do metabolismo) em pessoas suscetíveis.

O acetaldeído por sua vez reage com neurotransmissores formando produtos de condensação. As proteínas e o DNA podem ser prejudicados ao reagir com o excesso de acetaldeído. O aumento do consumo de álcool e o incremento do metabolismo desencadeiam um aumento da quantidade de lipídeos no sangue e no fígado.

Com relação ao metabolismo dos lipídeos, no alcoolismo crônico, é preciso compreender inicialmente o que ocorre. Os ácidos graxos para a síntese de VLDL no fígado podem ser obtidos do sangue ou sintetizados a partir de glicose. Em um indivíduo saudável, a principal fonte de ácidos graxos do triacilglicerol da VLDL é o excesso de glicose da dieta. Em indivíduos com diabetes melito, os ácidos graxos mobilizados dos triacilgliceróis do tecido adiposo em excesso à capacidade de oxidação dos tecidos são a principal fonte de ácidos graxos reesterificados a triacilgliceróis da VLDL no fígado. Esses indivíduos frequentemente têm níveis elevados de triacilgliceróis no sangue.

No alcoolismo, os níveis de NADH no fígado estão elevados. Altos níveis de NADH inibem a oxidação de ácidos graxos. Portanto, os ácidos graxos mobilizados do tecido adiposo são reesterificados para o glicerol no fígado formando triacilgliceróis, que são empacotados na VLDL e secretados para o sangue. Níveis elevados de VLDL estão frequentemente associados ao alcoolismo crônico. Conforme a doença hepática induzida por álcool progride, a capacidade para secretar triacilgliceróis diminui, resultando em fígado gorduroso.

As deficiências de folato frequentemente ocorrem em indivíduos com alcoolismo crônico. Vários fatores estão envolvidos: consumo inadequado de folato na dieta, dano nas células intestinais e nas enzimas da membrana da borda em escova – o que interfere na absorção do folato da dieta -, um defeito na circulação enterro-hepática – o que reduz a absorção de folato -, lesão no fígado causando decréscimo da produção hepática de proteínas plasmáticas e interferência na reabsorção renal de folato. A forma de reverter a deficiência de folato em pacientes alcoólatras é a interrupção da ingestão de álcool e a implementação de uma dieta rica em folato.

Saiba mais



Síndrome alcoólica fetal

A variedade de danos causados ao feto em razão do consumo materno de etanol é chamada síndrome alcoólica fetal. No catabolismo do etanol pelo corpo, a primeira etapa é a conversão a acetaldeído – o oposto da última reação de fermentação alcoólica.

O nível de acetaldeído no sangue de uma gestante é a chave para se detectar a síndrome alcoólica fetal. Foi mostrado que o acetaldeído é transferido através da placenta e se acumula no fígado do feto. O acetaldeído é tóxico, e esse é um dos fatores mais importantes na síndrome alcoólica fetal.

Além dos efeitos tóxicos do acetaldeído, o consumo de etanol durante a gestação prejudica o feto de outras formas. Diminui a transferência de nutrientes, resultando em níveis baixos de açúcares (hipoglicemia), vitaminas e aminoácidos essenciais. Níveis baixos de oxigênio (hipoxia) também ocorrem. Esse último efeito é mais drástico quando a mãe fuma durante a gestação, além de consumir álcool.

Fonte: Campbell e Farrel, 2008.

4. Depressão e antidepressivos

Quando a tristeza torna-se extrema, constante, então pode ser chamada de Depressão. A depressão pode também estar relacionada ao estresse e este afeta os neurônios que liberam dopamina, que está envolvida com as sensações de prazer e bem-estar. O estresse prolongado pode gerar distúrbios de ansiedade e aumentar a depressão.

Um distúrbio emocional associado à depressão é o Maníaco-Depressivo ou Transtorno Afetivo Bipolar, em que a pessoa tem um episódio Maníaco e outro Depressivo. No episódio maníaco, o indivíduo sente euforia, há inquietação e irritabilidade. Após um episódio maníaco, há forte depressão.

4.1. Alterações bioquímicas na depressão

As anormalidades que ocorrem nas sinapses dos neurônios que liberam a serotonina parecem desempenhar papel principal na depressão. Também há uma possível redução da atividade dos neurônios que liberam a dopamina na depressão e um aumento na fase maníaca porque esse neurotransmissor está muito envolvido com o prazer. Mas, o principal neurotransmissor envolvido com a depressão é a serotonina.

O triptofano é o precursor da serotonina. Quando ingerido, faz aumentar a serotonina no organismo e pode ser usado como antidepressivo. Os antidepressivos vendidos são capazes de, no encéfalo, inibir a recaptação da norepinefrina e da serotonina. Após o neurotransmissor interagir com o receptor, ele é removido para que um novo ciclo de transmissão ocorra. Se não recaptados, permanecem ligados aos receptores e continuam agindo.

5. Ansiedade, medo e sistema límbico

De modo geral, a ansiedade pode ser definida como um estado de apreensão ou tensão, difuso ou vago, frequentemente acompanhado por uma ou mais sensações físicas, por exemplo, aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, da respiração, urgência de micção ou defecação, induzidos pela expectativa de perigo, dor, ou necessidade de um esforço especial.

A inquietação e o desejo de movimentar-se são também comuns. A ansiedade é também um impulso motivacional fundamental em muitas formas de comportamento e, como o medo, tem importante significado adaptativo e evolutivo. O medo difere da ansiedade na medida em que é uma resposta a uma ameaça conhecida, externa, definida.

Apesar de ser considerada uma emoção negativa, o medo atua como um alerta útil na busca de proteção contra situações perigosas, além de tornar a pessoa capaz de agir. O medo pode ser rápido (susto). Ocorrendo durante muito tempo, a sensação se transforma em estado emocional de tensão ou estresse.

A ansiedade, por sua vez, ocorre quando as causas não são propriamente produtoras de medo, mas de expectativa de alguma coisa, que pode até ser boa e que pode acontecer no futuro. O pânico é consequência do medo e caracteriza-se por ataques de ansiedade. O medo extremo pode desencadear vários tipos de fobias, levando inclusive a várias doenças como a hipocondria. Algumas substâncias como lactato de sódio, cafeína e CO₂ podem induzir um ataque de pânico.

A ansiedade e o medo afetam a amígdala, que faz parte do Sistema Límbico. Está envolvida com a percepção e com a resposta a estímulos que causam o medo. A amígdala é o centro da agressividade, seus neurônios estão conectados com os do Córtex, (que processam as informações vindas de todos os receptores sensoriais).

A amígdala se comunica com os neurônios da divisão simpática do Sistema Nervoso Vegetativo e que liberam adrenalina, o que faz com que os batimentos cardíacos sejam acelerados, a respiração fique ofegante, etc. Estes são sintomas de ansiedade.

5.1 Alterações hormonais

Preparam o corpo para a fuga. São liberados pelo SNC neurotransmissores como Acetilcolina, GABA, Dopamina e Serotonina. Também são liberados como hormônios, Adrenalina e Noradrenalina, gerando taquicardia, aumento da pressão, sudorese, etc. O principal neurotransmissor associado com medo e ansiedade é o GABA. Aumentando a atividade dos neurônios que liberam o GABA, diminui a ansiedade.

5.2. Ansiolíticos¹⁹

São usados para diminuir a ansiedade. Também agem como hipnóticos, pois induzem ao sono, bem como são sedativos. A primeira substância usada como ansiolítico e hipnótico foi o álcool etílico por inibir os neurônios do SNC. Depois foram desenvolvidos os Benzodiazepínicos e os Barbituratos, e o álcool foi descartado por seus efeitos colaterais. Os Benzodiazepínicos e os Barbitúricos agem como depressores do SNC, interferindo nos receptores de GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório.

6. Barbitúricos²⁰

Os barbitúricos são derivados do ácido barbitúrico, um ácido moderadamente forte, que pode ser sintetizado a partir da reação de malonato de etila com a ureia, na presença de etóxido de sódio. O ácido barbitúrico não possui qualquer propriedade inibitória do sistema nervoso central. No entanto, seus derivados, os barbituratos, possuem propriedades hipnóticas, sedativas e ansiolíticas.

Os barbitúricos apresentam um índice terapêutico baixo e um potencial de abuso relativamente alto. Devido ao seu início rápido e à duração curta da ação, os barbitúricos de ação curta ou intermediária são usados como sedativo-hipnóticos (amobarbital, butabarbital, butalbital, pentobarbital e secobarbital) e são aqueles de uso abusivo mais comum. Os barbitúricos de ação mais longa (mefobarbital e fenobarbital), usados primariamente por suas propriedades anticonvulsivantes, raramente são usados de modo abusivo.

Os barbitúricos suprimem a atividade neuronal do SNC e, portanto, apresentam propriedades sedativas e hipnóticas. Entretanto, devido ao seu alto potencial de abuso, os barbitúricos têm sido substituídos pelos benzodiazepínicos, que são mais seguros, para propósitos sedativos e hipnóticos. No entanto, eles continuam disponíveis com este objetivo ou em combinação com outros fármacos analgésicos, anti-hipertensivos, antiasmáticos, antiespasmódicos ou antidiuréticos.

O fenobarbital é efetivo como um fármaco anticonvulsivante. Barbitúricos de ação curta e ultracurta são usados para anestesia intravenosa. As doses anestésicas de barbitúricos, como o pentobarbital, também são usadas para reduzir pressão intracraniana devido a edema cerebral associado a traumatismo craniano, cirurgia ou isquemia cerebral.

A classificação dos barbitúricos como de ação ultracurta, ação curta, ação intermediária e ação longa refere-se à duração do efeito e não à eliminação da meia-vida. A duração da ação é determinada pela taxa de distribuição para o cérebro e subsequente redistribuição para outros tecidos. As principais manifestações de intoxicação por barbitúricos são depressão cardiovascular e respiratória do SNC. A intoxicação grave resulta em:

¹⁹ Diz-se de, ou medicamento que combate a ansiedade.

²⁰ Medicamento com atividade sedativa e anticonvulsiva.

1. Coma
2. Hipotermia
3. Hipotensão
4. Parada cardiorrespiratória

Os barbitúricos passam por metabolismo hepático extenso, com seus metabólitos (fenóis, álcoois, cetonas e ácidos carboxílicos) podendo ser excretados na urina, em parte como conjugados de glicuronidas.

7. Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são um grupo de compostos que têm uma estrutura molecular em comum e que agem de maneira semelhante à dos depressores do SNC. Eles são todos derivados de um núcleo comum, que consiste de um anel benzênico fundido a um anel diazepínico (com 2 átomos de nitrogênio) de sete membros.

Todos os benzodiazepínicos importantes possuem também um segundo anel benzênico ligado ao átomo de carbono na posição 5 do anel diazepínico. Os benzodiazepínicos têm propriedades:

1. Ansiolíticas
2. Sedativo-hipnóticas
3. Relaxamento muscular
4. Anticonvulsivantes

Eles são prescritos como fármacos devido a:

1. Sua eficácia
2. Segurança
3. Seu baixo potencial de drogadição
4. Seus efeitos colaterais mínimos
5. Sua demanda pública alta para agentes sedativos e ansiolíticos.

Apesar das moléculas de Benzodiazepínicos e Barbitúricos serem diferentes, as consequências das ações de ambos são as mesmas. Eles fazem com que o receptor de GABA, um canal iônico de cloreto, se abra. A maneira dos Benzodiazepínicos e Barbitúricos interagirem com o receptor de GABA é diferente.

Cada um parece se ligar em uma parte diferente do receptor, fazendo com que o canal se abra. Os benzodiazepínicos agem aumentando a frequência da abertura do canal de GABA, enquanto os barbitúricos aumentam a duração de abertura do canal do GABA. Os benzodiazepínicos sofrem oxidação hepática e conjugação frequentemente formando metabólitos com atividade farmacológica.

É possível desenvolver-se algum grau de tolerância e dependência física após uso prolongado de benzodiazepínicos. Uma síndrome de abstinência semelhante à dos barbitúricos e álcool pode acontecer, mas é em geral, menos grave, menos frequente e não tão prolongada. Estes sintomas podem incluir:

1. Ansiedade
2. Apreensão
3. Tremores
4. Fraqueza muscular
5. Anorexia
6. Náuseas
7. Vômitos
8. Tontura
9. Convulsões

A toxicidade do benzodiazepínico no SNC é geralmente de branda a moderada e pode manifestar-se como:

1. Sonolência
2. Fala ininteligível
3. Ataxia
4. Coma (ocasionalmente)

Efeitos tóxicos mais graves que causam depressão respiratória ou comprometimento cardiovascular são infrequentes.

Saiba mais



Depressão e Serotonina

Embora uma gama muito grande de alterações bioquímicas possa contribuir para a depressão, as anormalidades que ocorrem nas sinapses dos neurônios que liberam a serotonina parecem desempenhar um papel principal, pois a maioria das drogas antidepressivas exerce seus principais efeitos nessas sinapses.

Isso porque foi verificado que medicamentos que agem como inibidores seletivos da receptação da serotonina diminuiriam a depressão. Além disso, foi observado também que a diminuição da quantidade desse neurotransmissor pode iniciá-la, pois pacientes suicidas têm baixas concentrações dele.

Fonte: Retondo, C. G.; Faria, P., 2009.

Síntese do Capítulo



A principal ação farmacológica do etanol é a depressão do sistema nervoso central (SNC). O consumo durante a gravidez resulta no nascimento de um bebê com distúrbios alcóolicos fetais, que incluem incapacidades físicas, mentais, comportamentais e/ou de aprendizagem com possíveis implicações para toda a vida. Por isso pode-se dizer que o etanol é uma substância teratogênica. Outras condições relacionadas ao álcool incluem distúrbios de desenvolvimento neural e defeitos congênitos.

O principal local do metabolismo do etanol é o fígado. No alcoolismo crônico, onde há ingestão de grandes quantidades de etanol, ocorrem inúmeras consequências danosas para o organismo.

Apesar da ingestão de álcool trazer a sensação de ser estimulante, ele age como um depressor. A exposição aguda ao álcool altera a configuração dos lipídios da membrana, fazendo com que os receptores do GABA sejam abertos. Quando são abertos, o neurônio é inibido, resultando em uma redução da atividade do Sistema Nervoso Central.

A depressão pode também estar relacionada ao estresse e este afeta os neurônios que liberam dopamina, que está envolvida com as sensações de prazer e bem-estar. O estresse prolongado pode gerar distúrbios de ansiedade e aumentar a depressão. Apesar de ser considerada uma emoção negativa, o medo atua como um alerta útil na busca de proteção contra situações perigosas, além de tornar a pessoa capaz de agir.

A primeira substância usada como ansiolítico e hipnótico foi o álcool etílico por inibir os neurônios do SNC. Depois foram desenvolvidos os Benzodiazepínicos e os Barbituratos, e o álcool foi descartado por seus efeitos colaterais. Os Benzodiazepínicos e os Barbitúricos agem como depressores do SNC, interferindo nos receptores de GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório.

Atividades de avaliação



1. Descreva o metabolismo do etanol.
2. Quais as alterações bioquímicas que ocorrem na depressão?
3. Que alterações hormonais ocorrem numa situação de medo?
4. Explique a diferença no metabolismo de ação entre Benzodiazepínicos e Barbitúricos.

Leituras, filmes e sites



Despedida em Las Vegas (1995): Em Los Angeles, Ben Sanderson é um alcoólatra que, após ter sido demitido da produção de um filme, decide dirigir até Las Vegas, onde planeja beber até morrer. Lá conhece Sera, uma prostituta que também morou em Los Angeles, por quem se apaixona. Ele acaba indo morar na casa dela, sendo que ela respeita o fato dele ser alcoólatra e ele respeita seu modo de ganhar a vida. No entanto, a deterioração dele entrou em um processo irreversível.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-14215/>

Vício Maldito - Days of Wine and Roses (1962): Joe Clay é um jovem publicitário que se apaixona por Kirsten, uma colega de trabalho. Eles acabam se casando, mas devido a uma pressão profissional muito forte ele começa a beber cada vez mais e acaba levando a esposa para o mesmo caminho.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-4578/>

Christiane F (1981): Uma biografia chocante, da realidade cruel e amarga de uma adolescente alemã que se prostituiu para bancar suas doses diárias de heroína, se transformando no maior sucesso de bilheteria do cinema alemão.

Fonte: http://www.anos80.com.br/filmes/christiane_f.html

Maria Cheia de Graça (2004): Aos 17 anos, Maria vive numa pequena localidade ao norte de Bogotá, na Colômbia. Ela e sua amiga Blanca trabalham em uma grande plantação de rosas, retirando espinhos e amarrando as flores, tarefa entediante que obedece a regras rígidas. As únicas diversões de Maria são o namoro com Juan e as festas na praça do lugarejo. Certo dia, pouco depois de descobrir que está grávida, ela se envolve numa discussão e é demitida. Decidida a melhorar de vida e tentar a sorte na cidade grande, a jovem aceita a oferta de um conhecido: transportar heroína para Nova York em seu próprio estômago.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-55987/>

Drugstore Cowboy (1989): 1970, Portland, Oregon. Bob, companheiro de Dianne, lidera uma gangue de viciados em drogas que se mantém assaltando farmácias.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-5583/>

Animação

Ação do álcool no organismo

Disponível em: <http://www.virtual.unifesp.br>

Referências



- BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.
- BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. TIETZ. **Fundamentos de Química Clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**. Vol. 3. São Paulo: Thomson Learning, 2008. 845p.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 528p.
- FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.
- LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas**. Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.
- RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações**. 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.
- ROSENTHAL, M. D.; GLEW, R. H. **Medical Biochemistry**: Human metabolism in health and disease. John Wiley & Sons, Inc., 2009. 426p.
- SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas**. 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.
- SHARMA, D. K. **Biochemistry**. Alpha Science International Ltd. Oxford, U. K., 2010. 280p.
- SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.
- VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 1616p.

6

Parte

Agentes psicomiméticos

Agentes psicomiméticos alucinógenos

Objetivos

- Identificar o que caracteriza os alucinógenos.
- Descrever como age a maconha ao entrar no organismo.
- Explicar a ação do LSD no organismo.
- Descrever as 3 fases que ocorrem após o uso do LSD
- Explicar por que as alucinações podem ocorrer mesmo após muito tempo de abstinência do LSD.

1. Conceitos Básicos

Semelhanças entre a doença conhecida como psicose e os estados temporariamente induzidos por substâncias conhecidas como **alucinógenos**²¹ refletem-se em nomes pelos quais são também conhecidas como, por exemplo, agentes psicomiméticos.

O efeito global das drogas alucinógenas depende da quantidade de droga ingerida. Elas induzem a uma desordem mental e provocam alucinações. As drogas alucinógenas agem nas sinapses dos neurônios que liberam a serotonina, como, por exemplo, podem ser citadas a psilocibina, a psilocina e o LSD.

²¹ Diz-se de, ou substância que provoca alucinações.

2. Maconha

Os canabinoides são um grupo de compostos C₂₁ encontrados na espécie vegetal *Cannabis sativa*, originária da Ásia Central. O principal canabinoide psicoativo é o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC). Esta substância é consumida ao se fumar maconha, que é uma mistura de folhas, flores e algumas vezes caule da planta *Cannabis* triturados. O haxixe, as secreções de resina seca da planta, também pode ser fumado. O haxixe geralmente tem um teor maior de THC do que a maconha.

Há aproximadamente 12 mil anos, a *Cannabis sativa* tem sido usada pelos seres humanos. A primeira referência por escrito a essa droga consta

em um documento chinês de meados de 3000 a.C. Da China, espalhou-se para a Índia. Exploradores espanhóis introduziram a cannabis no Ocidente como uma fonte de fibra em meados do século 14. Os colonizadores americanos também cultivaram o cânhamo para a obtenção de fibras no século 15. O uso médico para o tratamento de dor, asma, distúrbios convulsivos e até histeria predominaram de 1850 até 1900.

Há muitos anos já se sabia que o princípio ativo da maconha, o 9-tetrahidrocanabinol (THC) extraído da planta *Cannabis sativa*, atuava em receptores do cérebro, denominados canabinoides.

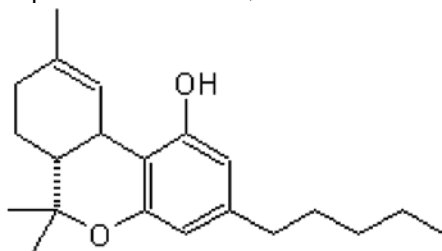


Figura 7 - Estrutura Química da Maconha

Os principais efeitos psicoativos do THC são:

1. Euforia
2. Sensação de relaxamento e bem-estar

Estes efeitos ocorrem em um período de minutos após se fumar maconha, atingindo um pico em mais ou menos 15 a 30 minutos podendo persistir por 2 a 4 horas. Acompanhando esse evento vem a perda de memória de curto prazo e prejuízo do desempenho intelectual como:

1. Recordação
2. Compreensão de leitura
3. Capacidade de concentração
4. Resolução de problemas matemáticos

Além disso, as habilidades psicomotoras podem ficar prejudicadas, de modo a afetar o desempenho ao operar automóveis e aeronaves.

Em 1992, cientistas descobriram uma substância que ativava receptores canabinoides e que apresentavam ações semelhantes às do THC. Essa substância foi chamada anandamida. Está envolvida com a percepção da dor e com a analgesia. Conclui-se que o THC interage com os receptores desse neurotransmissor. Ainda não se conhece bem como se passa a ação.

Aparentemente, a anandamida e a dopamina exercem papéis opostos no controle do movimento através de ação no cérebro, uma inibindo e outra estimulando a área, respectivamente. O THC pode ser usado terapêuticamente, dependendo do país para tratar náusea associada à quimioterapia e estimular o apetite na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Os constituintes da maconha agem no encéfalo e podem gerar problemas de concentração e memória, dificultando a aprendizagem e a execução de tarefas como dirigir. O uso contínuo pode causar:

1. Tosse crônica,
2. Alteração da imunidade,
3. Redução dos níveis de testosterona,
4. Depressão,
5. Crises de pânico,
6. Redução do interesse e motivação pela vida,
7. Hipersensibilidade a estímulos sensoriais e a alterações de tempo.

Altas doses causam perturbações da memória, alterações do pensamento, alucinações e despersonalização. Podem-se desenvolver tolerância e um grau leve de dependência física após o uso crônico de maconha e haxixe. Como toda droga psicoativa ela altera o funcionamento do SNC, podendo modificar o comportamento dos indivíduos que a usam. Estudos recentes relacionam seu uso a transtornos mentais, como a psicose e a esquizofrenia.

O THC pode ser absorvido oralmente ou pelos pulmões inalando-se sua fumaça. A composição dessa fumaça difere da produzida pelo tabaco. A fumaça da *cannabis sativa* tem alto teor de monóxido de carbono e alcatrão, substâncias cancerígenas em potencial. No Brasil a maconha é ilegal.

Embora seja a droga ilícita mais frequentemente usada, a maconha tem um uso medicinal legítimo limitado. O dronabinol (Marinol) contém THC sintético e é usado para tratar anorexia e náuseas nos pacientes com AIDS, náuseas e vômitos associados a quimioterapia, e asma e glaucoma.

3. Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD)

É um alucinógeno sintético com estrutura semelhante ao neurotransmissor serotonina. O LSD foi sintetizado pelos químicos Hoffman e Stoll, na Sandoz Pharmaceuticals, em 1938. O LSD é sintetizado a partir do ácido D-lisérgico, um alcaloide do *ergot* de ocorrência natural encontrado no fungo *Claviceps purpurea*, que cresce no trigo e em outros grãos. Em 1943, Albert Hoffman descobriu os efeitos do LSD.

O LSD é uma droga psicodélica muito potente que se liga aos receptores de serotonina no SNC e age como um agonista da serotonina. Os efeitos pesquisados por vários cientistas, entre eles o próprio Hoffman, são muito semelhantes aos sintomas da doença mental conhecida como esquizofrenia.

Na esquizofrenia ocorre um aumento do efeito de dopamina. O LSD é solúvel em água, pode ser rapidamente absorvido depois de administrado oralmente e é eficaz em quantidades muito pequenas. Os efeitos do LSD

ocorrem mais ou menos em três fases. Na primeira predominam os efeitos fora do sistema nervoso central, como:

1. Aumento do ritmo cardíaco
2. Pupilas dilatadas
3. Temperatura elevada

Esses efeitos corporais imitam aqueles obtidos através da estimulação do ramo simpático do sistema nervoso periférico ou pela liberação da adrenalina. Na segunda fase, predominam os efeitos sensoriais, incluindo distorções sensoriais e pseudo-alucinações. As distorções podem incluir pós-imagens persistentes como se as imagens passadas e as atuais se sobrepusessem.

Pode ocorrer também um fenômeno conhecido como sinestesia. Esse fenômeno refere-se a uma mistura de informações sensoriais, de modo que as cores podem ser ouvidas e os sons vistos. Na terceira fase, pode acontecer que:

1. O raciocínio seja interrompido
2. Apareçam verdadeiras alucinações
3. Surjam episódios psicóticos
4. Medo de despersonalização
5. Perda de identidade

As ações alucinógenas do LSD são estereosseletivas. São provocadas pelo isômero dextrogiro. Os efeitos fisiológicos do LSD estão relacionados com suas ações simpatomiméticas e incluem:

1. Midríase
2. Taquicardia
3. Aumento da temperatura corporal
4. Diaforese
5. Hipertensão

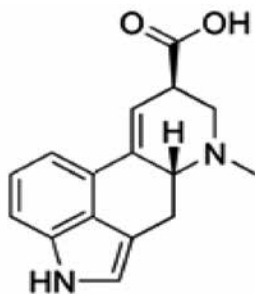


Figura 8 - Estrutura Química do LSD

As alucinações podem ocorrer mesmo depois de muito tempo do uso. Por causa da natureza amídica de sua estrutura que tem maiores propriedades hidrofóbicas, favorecendo sua passagem pela barreira hemato-encefálica, que é lipofílica. Enzimas, como as amidases do SNC, podem hidrolisar a função amida, transformando-a em ácido, então ele não atravessa a barreira. Ele se acumula no sistema nervoso, pois não consegue sair dele, favorecendo o aparecimento dos efeitos alucinógenos tempos depois do uso da droga. Além disso, a enzima que degrada a serotonina não consegue degradar o LSD, o que também contribui para seu acúmulo e potencializa os efeitos que ele causa.

Saiba mais



O LSD é normalmente vendido e administrado com a ajuda de um transportador. Um cubo de açúcar é um transportador bastante comum. Um número calculado de gotas da solução da droga é pingado no cubo de açúcar.

Após secagem, o cubo de açúcar é simplesmente introduzido na boca para dissolver e aí ser engolido ou mesmo dissolvido em uma bebida. Um papel mata-borrão com modelos repetidos, delineando doses individuais é outro transportador comum. Comprimidos sem prescrição médica, como a aspirina, também podem ser usados como transportadores.

Fonte: Longenecker, 1998

Síntese do Capítulo



As drogas alucinógenas agem nas sinapses dos neurônios que liberam a serotonina, como, por exemplo, podem ser citadas a psilocibina, a psilocina e o LSD. Os constituintes da maconha agem no encéfalo e podem gerar problemas de concentração e memória, dificultando a aprendizagem e a execução de tarefas como dirigir.

Altas doses causam perturbações da memória, alterações do pensamento, alucinações e despersonalização. Podem-se desenvolver tolerância e um grau leve de dependência física após o uso crônico de maconha e haxixe. Como toda droga psicoativa ela altera o funcionamento do SNC, podendo modificar o comportamento dos indivíduos que a usam. Estudos recentes relacionam seu uso a transtornos mentais, como a psicose e a esquizofrenia.

O LSD é uma droga psicodélica muito potente que se liga aos receptores de serotonina no SNC e age como um agonista da serotonina.

Atividades de avaliação



1. Quais as características das drogas alucinógenas?
2. Que problemas podem ocorrer devido ao uso da maconha?
3. Quais as fases em que ocorrem os efeitos do LSD?
4. Explique por que depois de muito tempo sem usar o LSD podem aparecer alucinações.

Leituras, filmes e sites



Leituras

Revista Veja. Edição 2293 – ano 45 – nº 44 – 31 de outubro de 2012. Editora ABRIL

Filmes

Bicho de Sete Cabeças (2001): Seu Wilson e seu filho Neto possuem um relacionamento difícil, com um vazio entre eles aumentando cada vez mais. Seu Wilson despreza o mundo de Neto e este não suporta a presença do pai. A situação entre os dois atinge seu limite e Neto é enviado para um manicômio, onde terá que suportar as agruras de um sistema que lentamente devora suas presas.

Fonte: <http://www.adorocinema.com/filmes/filme-44066/>

Animação

Ação da *Canabis sativa* no Sistema Nervoso

Disponível em <http://www.virtual.unifesp.br>

Referências



BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento** – Introdução à neurociência. São Paulo: EPU, 2004. 223p.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. TIETZ. **Fundamentos de Química Clínica.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

FRANCISCHI, J. N. **A Farmacologia em nossa vida.** Belo Horizonte: Editora UFMG, 2005. 137p.

LONGENECKER, G. L. **Como agem as drogas.** Editora Quark do Brasil Ltda., 1998. 131p.

RETONDO, C. G.; FARIA, P. **Química das sensações.** 3ª ed. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009. 266p.

SACKHEIM, G. I. ; LEHMAN, D. D. **Química e Bioquímica para Ciências Biomédicas.** 8ª ed. Editora Manole, Ltda. SP – Brasil, 2001. 644p.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. **Bioquímica Médica Básica de Marks** – Uma abordagem Clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 992p.

Parte

7

Usando a Ludicidade

Usando a ludicidade no ensino da química e bioquímica das drogas

Objetivos

- Experimentar sua prática didática no ensino da Química através de jogos lúdicos que apresentam estruturas químicas das drogas, possibilitando mostrar através dos grupos funcionais das drogas o seu potencial.
- Explicar a ação das drogas no organismo de forma lúdica.

1. Conceitos Básicos

Em dezembro de 2011, a presidente Dilma Rousseff lançou o plano “Crack, é possível vencer”, sendo uma das ações do mesmo a criação das chamadas Unidades de Acolhimento, organizadas em duas modalidades: adulto e infanto-juvenil.

Especialistas no assunto defendem que o crack precisa ser debatido nas escolas. No entanto, os docentes não estão preparados para lidar com a questão das drogas nas escolas. A preparação de professores, que têm contato diário com jovens, é essencial para um trabalho preventivo.

A criação de jogos, cujo aspecto lúdico aliado ao conteúdo da disciplina possa ser usado em sala de aula durante as exposições referentes aos temas pertinentes como estruturas e grupos funcionais, chamando a atenção para as drogas de abuso e suas consequências, pode ser uma forma do professor de Química atuar como coadjuvante nessa exposição de cada droga e de seus efeitos.

Em recente avaliação realizada em Fortaleza foi possível verificar que, entre alunos do Ensino Fundamental, 43% já se iniciaram no consumo de drogas através do álcool. Diante desse quadro, torna-se imperativo a capacitação do professor de Química que em suas aulas pode participar da ação de combate às drogas de abuso por parte de crianças e jovens.

Jogo 1: Este jogo foi concebido e desenvolvido pelo Grupo de Estudos sobre drogas do curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual do Ceará (UECE) e a autora é Islay Lima Magalhães.

Nome do jogo: É droga mesmo.

Objetivo do jogo: Ensinar ao aluno ações preventivas envolvendo as drogas e mostrar as consequências causadas pelo seu uso.

Como jogar: Você terá que ajudar os usuários de drogas a encontrar o caminho de suas casas. Para isso é necessário responder corretamente as perguntas e respeitar as ações impostas aos jogadores no tabuleiro.

Regras:

Cada jogador na sua vez joga o dado e anda as casas que ele indicar. Caso pare nas perguntas será necessário responde-las corretamente para para andar as casas indicadas no dado. Respeite as ações no tabuleiro quando pedir para avança ou retornar algumas casas e ficar sem jogar rodadas seguintes. Será estipulado um tempo de 1 hora para duração do jogo. O jogador que levar mais usuários de drogas para o convívio familiar ganhará o jogo.

Ações no tabuleiro

Atividades esportivas: avance duas casas;

Desapareceu com os móveis de casa: para aprender, fique sem jogar duas rodadas;

Diminuiu o consumo de drogas: muito bem, jogue outra vez;

Ofereceu drogas aos amigos: volte ao início do jogo;

Parada obrigatória na clínica de reabilitação: fique uma rodada sem jogar, porém ganhará ajuda na próxima pergunta (ficha de ajuda);

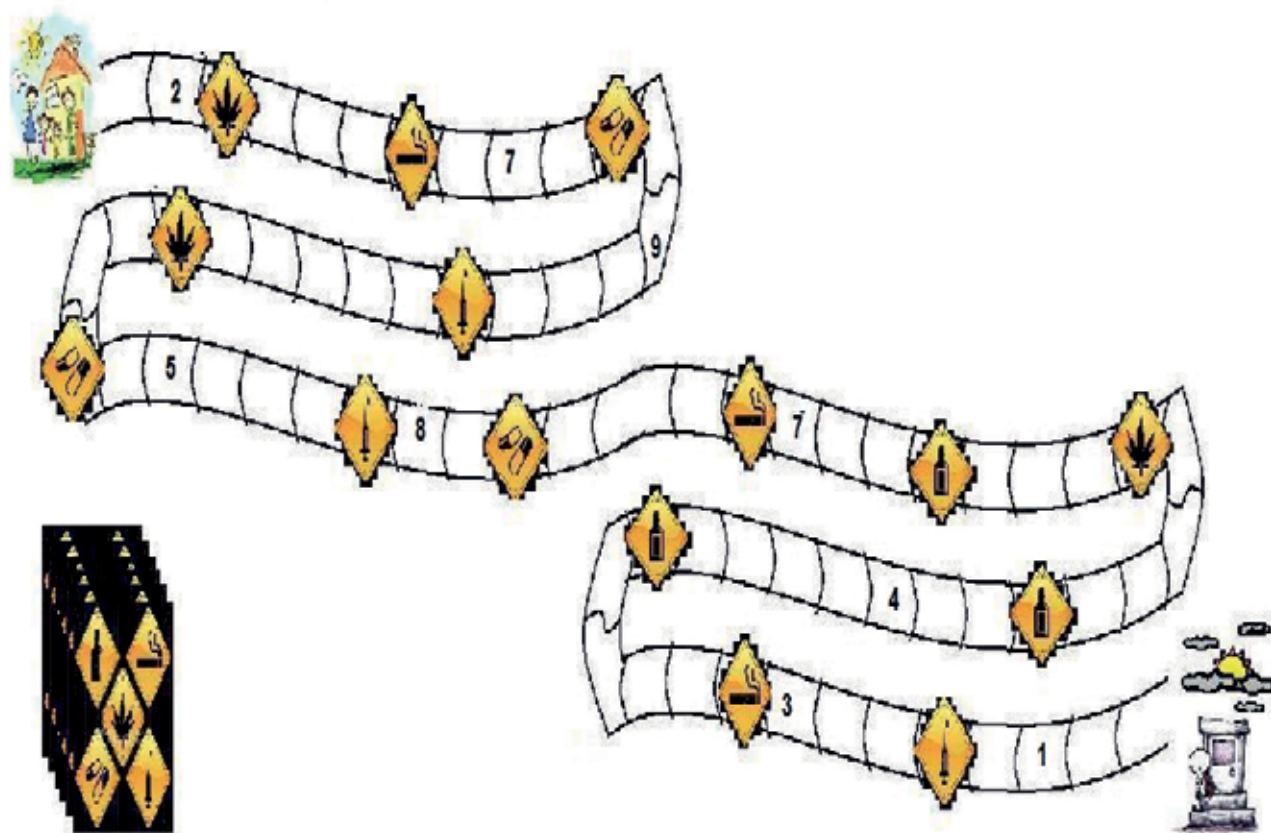
Placa de advertência: responda corretamente a pergunta e ande a quantidade de casas que o dado indicar. Para respostas erradas o jogado não andará as casas indicadas no dado;

Reconheceu que precisa de ajuda: avance três casas;

Visita de familiares: avance quatro casas.

Voltou a usar drogas (recaída): o jogador que parar nessa ação terá que responder duas perguntas seguidas para prosseguir no jogo, caso contrário ficará uma rodada sem jogar.

Tabuleiro



Jogo 2: concebido e elaborado pelo Grupo de Estudos Sobre drogas do curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual do Ceará (UECE), por Marina Maciel de Oliveira Silva

Nome do jogo: Embaralho das Drogas


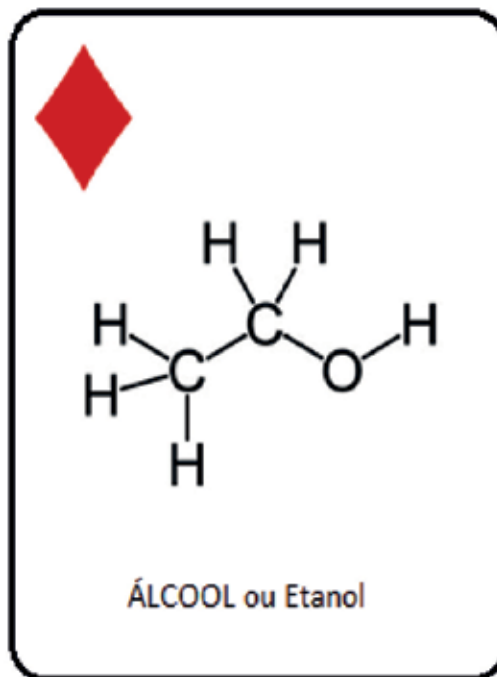
Nesse jogo serão estudadas as drogas de abuso a partir de sua estrutura química, sua nomenclatura usual e científica.

Objetivo do jogo: A finalidade do jogo será formar um trio de cartas, com a imagem, a nomenclatura e efeitos respectivos relacionados à cada droga.

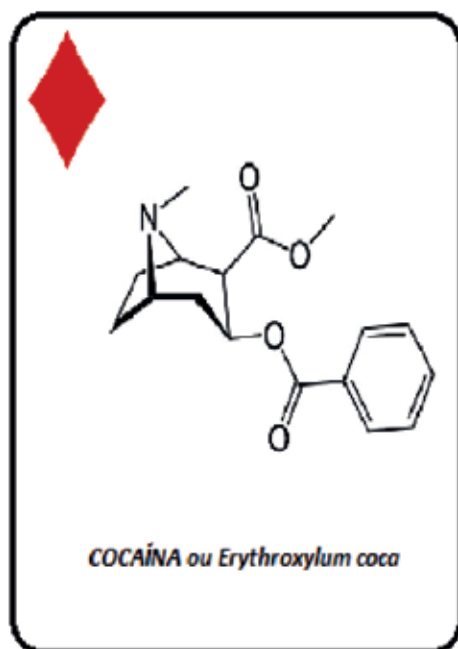
Como jogar:

1. Esse jogo é composto por 39 cartas que serão divididas em três grupos de jogadores.
2. O primeiro grupo terá a imagem da droga,

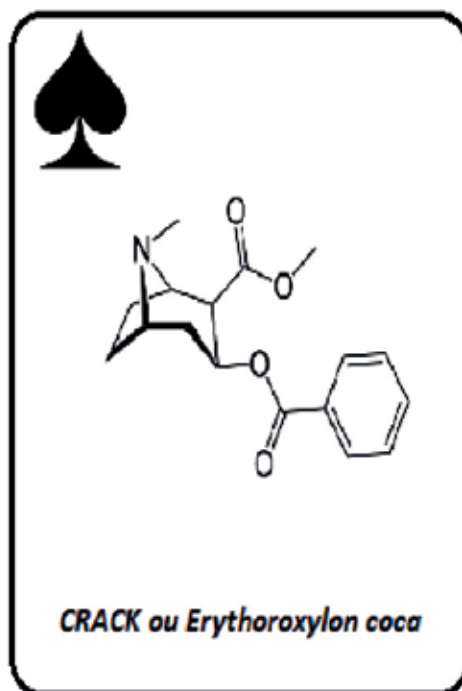
3. O segundo grupo terá o nome usual e científico da droga mais a estrutura do seu princípio ativo
4. O terceiro grupo abordará os efeitos de determinada droga.



Relaxamento, quebra das inibições, euforia, náuseas, turvação da visão, descoordenação muscular, diminuição da capacidade de reação.



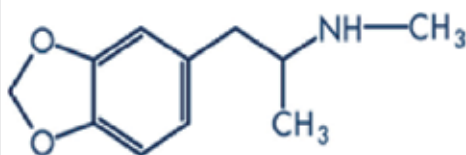
Ela acelera o ritmo e a potência da função cardíaca, mais seu principal é a euforia.



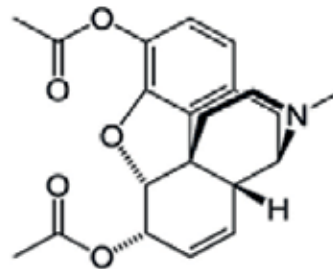
Pupilas dilatadas;
agressividade; ritmo
cardíaco acelerado;
perda da autocrítica



Náuseas, cólicas, visão embaçada, paranóia, depressão e reações musculares, como câimbras



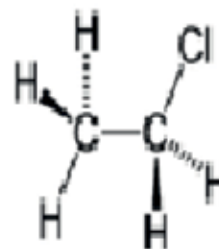
ECSTASY ou
metilendioximetanfetamina



HEROÍNA ou 3,6-diol diacetate



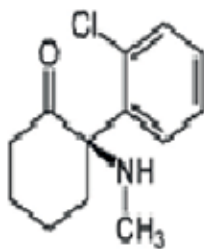
1. Intenso prazer;
2. Diminuição das sensações de dor, fome, desejo sexual;
3. Aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca;
4. Sensação de sonolência;
5. Náuseas, vômitos, prurido (coceira) intenso



LOLÓ ou Cloreto de etila



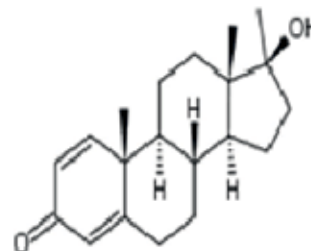
1. Acelera a frequência cardíaca
2. Destrói as células do cérebro
3. Desmaios ou em caso extremos até a morte através de parada cardíaca.



KETAMINA ou *Cloridrato de cetamina*



Boca seca, problemas respiratórios e aceleração cardíaca, taquicardia, efeitos psicodélicos



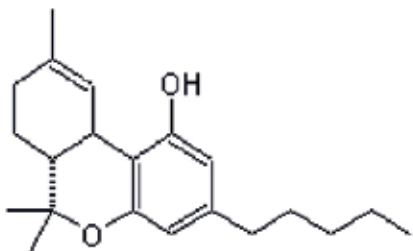
ESTERÓIDES ou ; *Oximetolona*



Varição de humor, incluindo
agressividade e raiva
incontrolável ;

Ilusões, podendo gerar uma
distorção de julgamento em
relação a sentimentos de
invencibilidade;

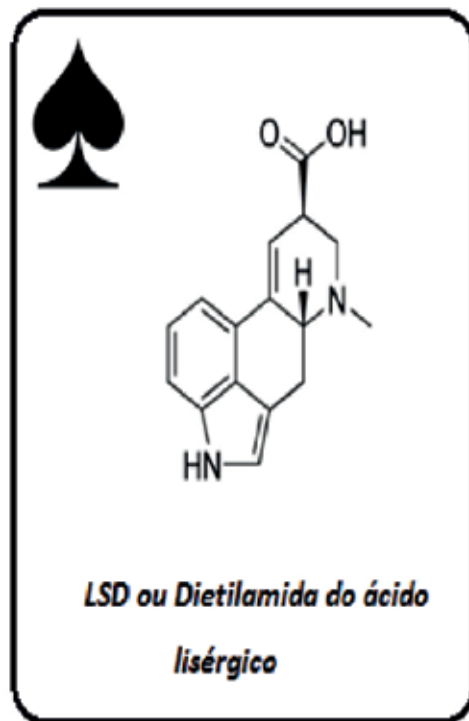
Confusão mental e
esquecimento



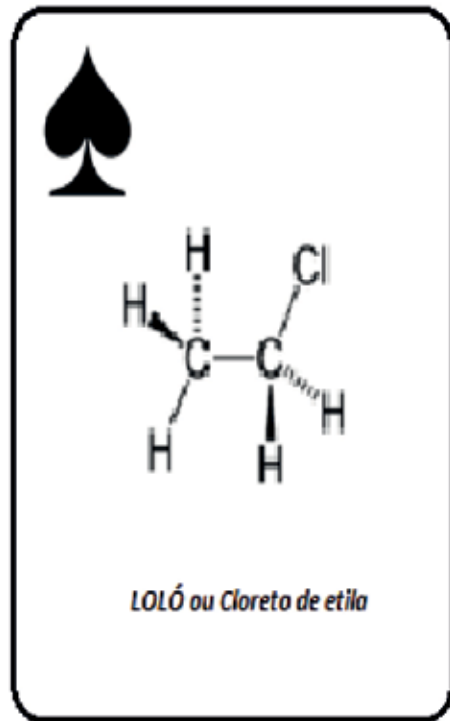
MACONHA ou
Tetrahydrocannabinol (THC)



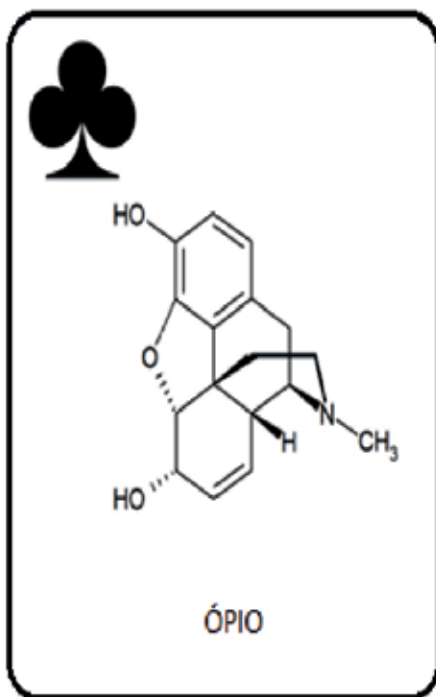
Vermelhamento dos olhos, ressecamento da boca e taquicardia. Os efeitos psíquicos são os mais variados, a sua manifestação depende do organismo e das características da erva consumida.



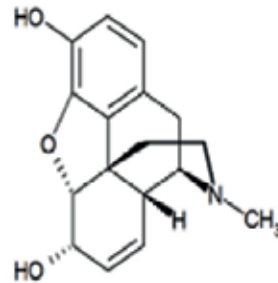
Ilusões, alucinações
(auditivas e visuais),
grande sensibilidade
sensorial, sinestésias,
experiências místicas,
flashbacks, paranoia.



-
1. Acelera a frequência cardíaca
 2. Destrói as células do cérebro
 3. Desmaios ou em caso extremos até a morte através de parada cardíaca.



Euforia, seguida de sono onírico. O uso repetido conduz ao hábito, à dependência química, e a seguir a uma decadência física e intelectual.



MORFINA ou Sulfato de Morfina



Alívio da dor e da
ansiedade, diminuição do
sentimento de
desconfiança, euforia,
flash

Jogo 3: concebido e desenvolvido pelo Grupo de estudos sobre drogas do curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual do Ceará (UECE), pelos alunos Wivian S. Mesquita, Victor Luís F. Lima, José Amilcar M. Araújo Neto, Dayana C. Braga, Luana C. Silva, Sofia P. Guillén, Giovanni B.S. Maia, Marina M. O. Silva.

Nome do jogo: “Drogas, conhecimentos em ação”

Objetivo do jogo: Ao mesmo tempo em que se ensina Química através de suas estruturas e funções químicas, busca-se apresentar um maior entendimento sobre as drogas de uso abusivo e as prováveis consequências de seu consumo.

Como jogar

“Drogas, conhecimentos em ação” é um jogo composto por 110 cartas. Pode ser jogado por no mínimo duas pessoas e no máximo cinco. O jogo começa com a distribuição de cinco cartas para cada participante; em sua vez o jogador deve apanhar duas cartas da pilha de saque e pode realizar até três jogadas (cada carta baixada na mesa equivale a uma jogada). No final de cada jogada individual, os jogadores deverão ter no máximo sete cartas na mão, caso esse limite exceda descarta-se a quantidade necessária para voltar ao padrão. Ganha o jogador que primeiro formar três conjunto(s) completo(s) de Títulos de Conhecimentos de drogas diferentes. (Sugestão: o jogador mais jovem inicia a partida).





Síntese do Capítulo



A ludicidade nas aulas de Química, através de jogos educativos pode ser um instrumento útil na aprendizagem dos alunos. É possível ministrar Química incluindo a Química e a Bioquímica das Drogas através de jogos.

Atividades de avaliação



1. Descreva o que você acha de incluir em sala de aula esses jogos.
2. Os jogos didáticos podem ajudar no ensino da Química?
3. Reúna alguns colegas de turma e criem um jogo sobre a Química das Drogas.

Sobre a autora

Maria da Conceição Tavares Cavalcanti Liberato: possui graduação em Química Industrial pela Universidade Federal do Ceará (1973), Especialização em Química Orgânica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1979), Mestrado em Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal do Ceará (2002), Doutorado em Biotecnologia, em Recursos Naturais pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). É professora adjunta com Dedicção Exclusiva no Curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual do Ceará (UECE), onde leciona as disciplinas de Bioquímica e Bioquímica Aplicada. Tem experiência consolidada na área de Ciência e Tecnologia de Alimentos com ênfase em Química e Bioquímica dos Alimentos e das Matérias-Primas Alimentares, e Ensino de Química. É Coordenadora de um Grupo de Estudos em Química e Bioquímica das Drogas de Abuso do Curso de Licenciatura em Química da UECE. Vem atuando principalmente nos seguintes temas: Química e Bioquímica dos Produtos Apícolas orientando um grupo de alunos bolsistas do CNPq, FUNCAP, e nas modalidades IC-UECE e PROVIC-UECE.



Química

Fiel a sua missão de interiorizar o ensino superior no estado Ceará, a UECE, como uma instituição que participa do Sistema Universidade Aberta do Brasil, vem ampliando a oferta de cursos de graduação e pós-graduação na modalidade de educação a distância, e gerando experiências e possibilidades inovadoras com uso das novas plataformas tecnológicas decorrentes da popularização da internet, funcionamento do cinturão digital e massificação dos computadores pessoais.

Comprometida com a formação de professores em todos os níveis e a qualificação dos servidores públicos para bem servir ao Estado, os cursos da UAB/UECE atendem aos padrões de qualidade estabelecidos pelos normativos legais do Governo Federal e se articulam com as demandas de desenvolvimento das regiões do Ceará.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

