



**PAINEL “DESAFIO NO TRATAMENTO DA  
DEPENDÊNCIA QUÍMICA”**

# **DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO**

**Tadeu Lemos MD., MSc., PhD.**  
*t.lemos@ufsc.br*

Porto Alegre, 30 de junho de 2012





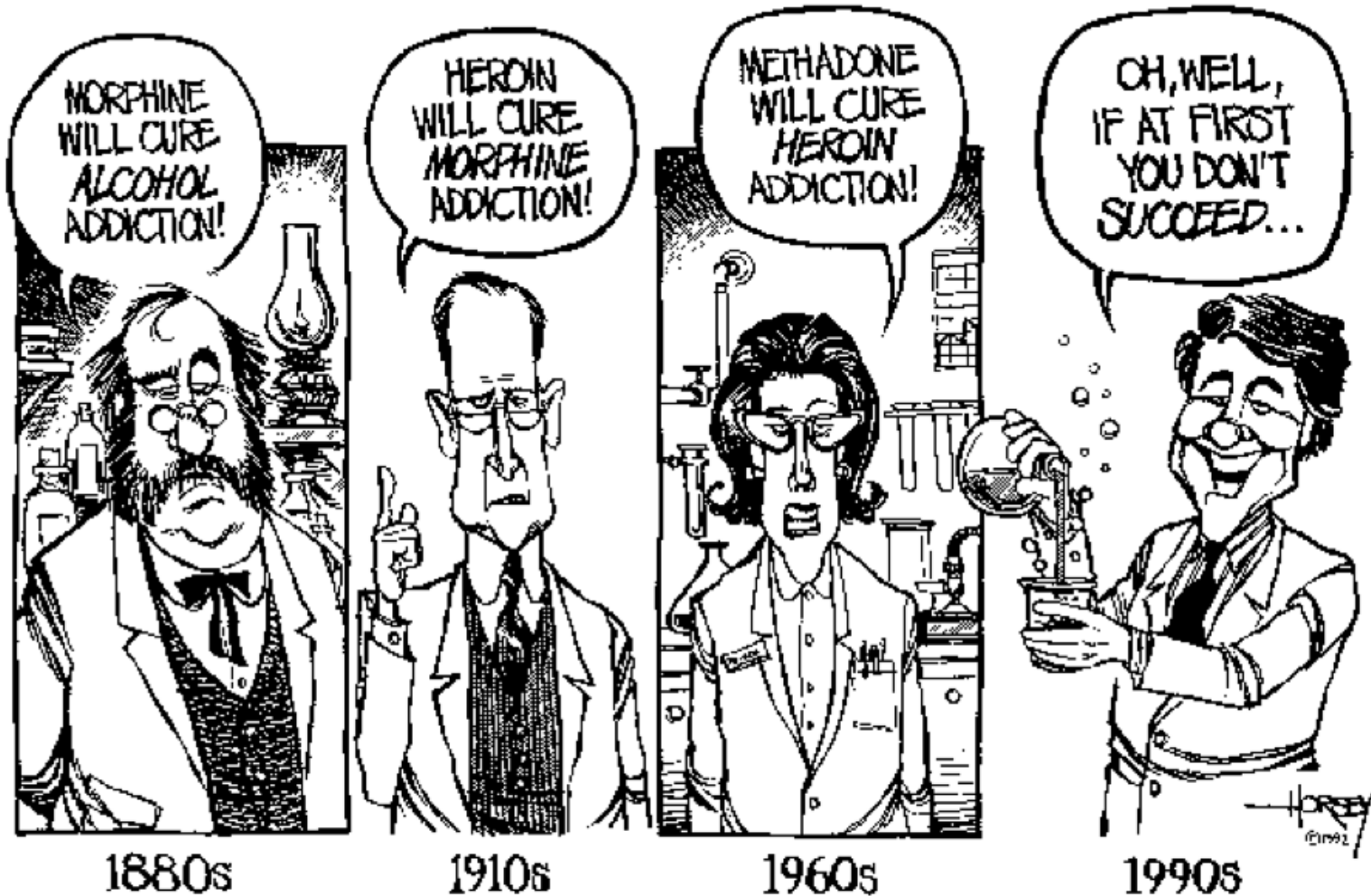
### UNODC RELATÓRIO 2012\*:

- ⊙ 27 milhões de usuários problemáticos (0,6 por cento da população adulta).
- ⊙ No mundo o uso parece estável, mas no Brasil o mercado de cocaína está em expansão e o consumo aumentou em 2010.
- ⊙ A heroína, a cocaína e outras drogas matam 0,2 milhões de pessoas cada ano, no mundo, devastando famílias e levando à miséria milhares de outras pessoas.
- ⊙ As drogas ilícitas prejudicam o desenvolvimento econômico e social e contribuem para o crime (furtos, assaltos, violência doméstica, abuso de crianças e outros), para a desintegração familiar, o desemprego, o abandono escolar, a insegurança e a instabilidade social, para a disseminação do HIV e outras DSTs.



# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## CONTEXTUALIZANDO





“Contemplando o caráter multifatorial da gênese e da manutenção do uso indevido de substâncias psicoativas, o conceito atual de dependência química considera que qualquer padrão de consumo é constantemente influenciado por uma série de fatores de proteção e risco, de natureza biológica, psicológica e social.” (Laranjeira & Ribeiro, 2006)\*



### **DESAFIO**

É possível intervir farmacologicamente em todos estes fatores?

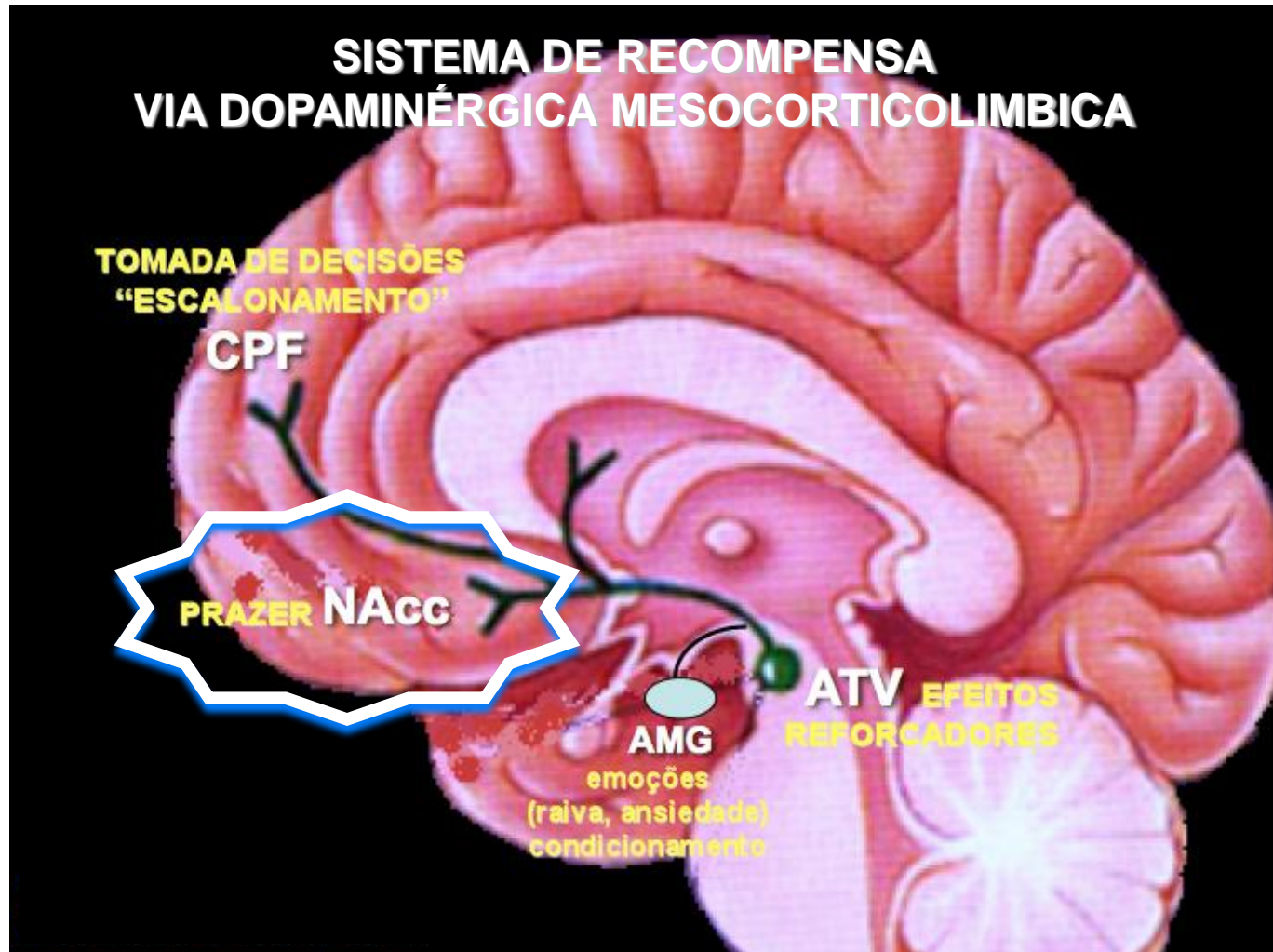
O TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO TEM POR BASE A COMPREENSÃO DO PROCESSO NEUROBIOLÓGICO DO DESENVOLVIMENTO DA DEPENDÊNCIA.





# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## ESTADO DA ARTE: DA NEUROBIOLOGIA AO TRATAMENTO



1. Di Chiara G, Imperato A (1988) Proc Natl Acad Sci USA, 85:5274-78.

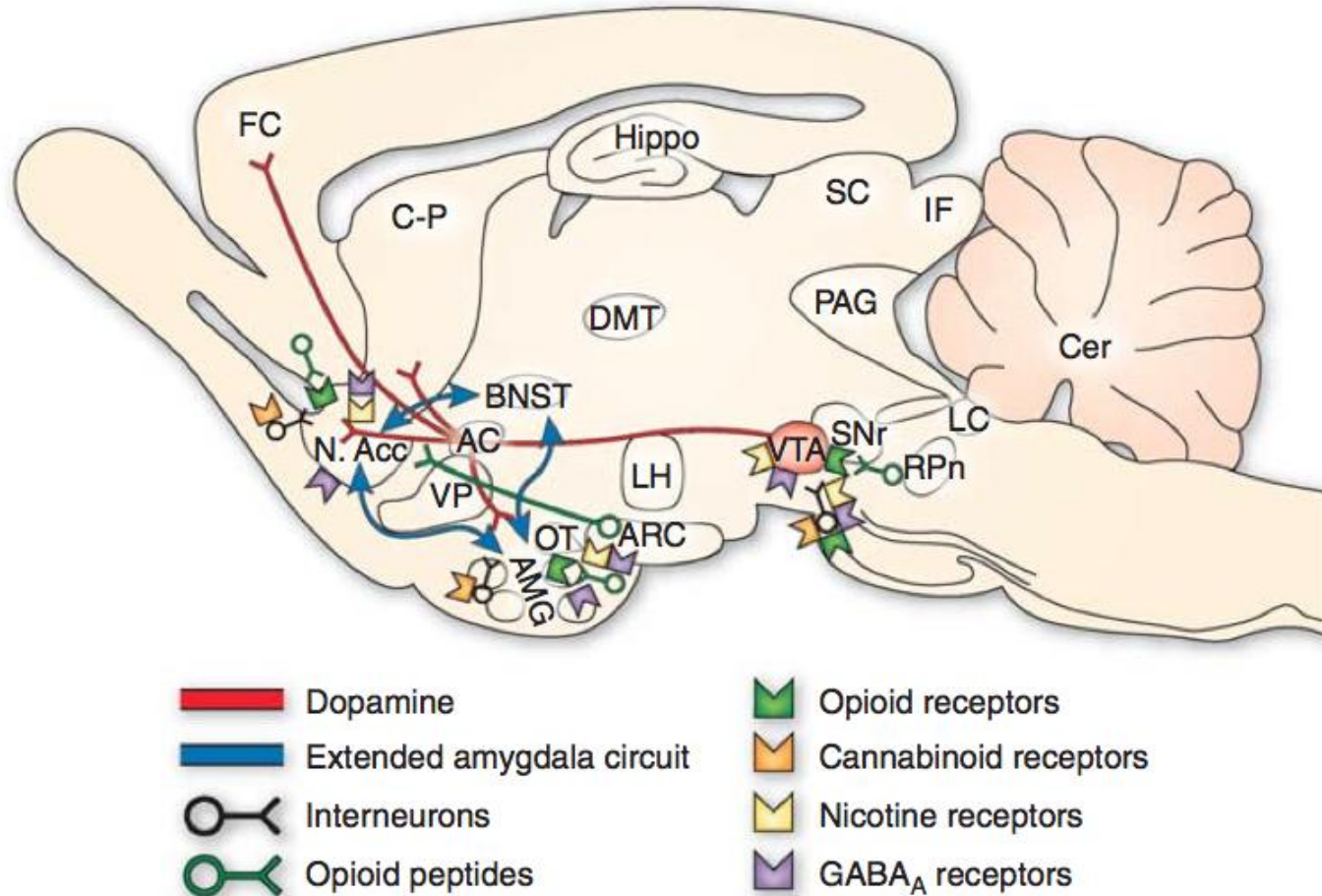
2. Volkow ND, Wang GK, Fowler JS, Tomasi D (2012) Annu Rev Pharmacol Toxicol 52:321-336.



# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## ESTADO DA ARTE: DA NEUROBIOLOGIA AO TRATAMENTO

Neurochemical neurocircuits in drug reward



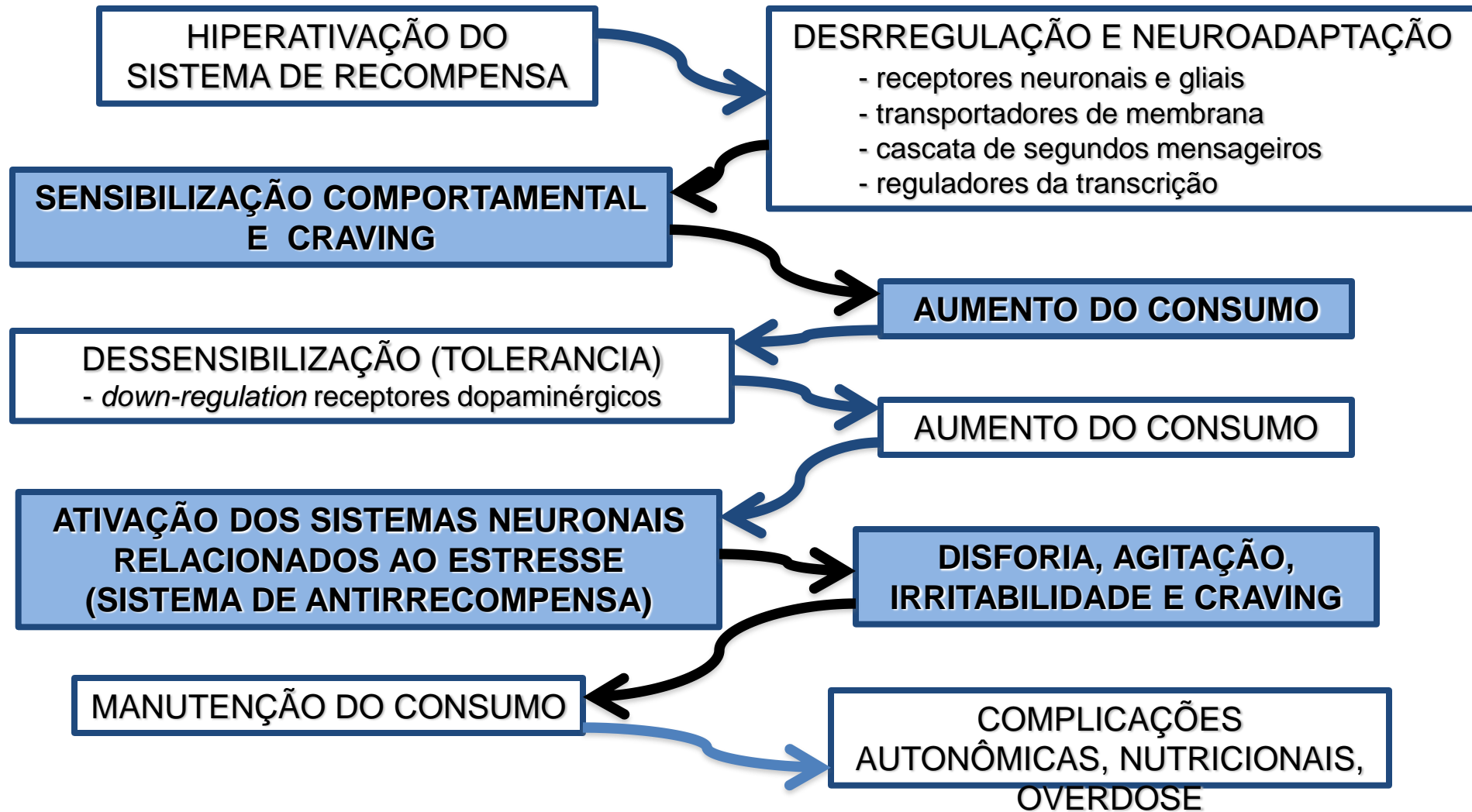
\*Koob GF, Le Moal M (2005) Nat Neurosci, 8:1442–44.

\*Koob GF, Volkow ND (2010) Neuropsychopharmacology, 35:217–38



# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## ESTADO DA ARTE: DA NEUROBIOLOGIA AO TRATAMENTO



1. Koob GF, Le Moal M (2005) Nat Neurosci, 8:1442-44.

2. Everitt BJ et al (2008) Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 363(3):3125-35.





# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## ESTADO DA ARTE: DA NEUROBIOLOGIA AO TRATAMENTO

NEUROADAPTAÇÃO DE LONGO PRAZO = DA, GLU, NA,  
CORTICOTROFINA + ESTRESSE E PISTAS COMPORTAMENTAIS



INTERRUPÇÃO ABRUPTA



SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA = CRAVING + ansiedade,  
náusea, insônia, dor muscular, hipertermia, etc.



CICLO DE ABSTINÊNCIAS E RECAÍDAS

**DESAFIO FARMACOLÓGICO**  
COMO TRATAR O CRAVING E EVITAR A RECAÍDA?

1. Weiss F (2005) Curr Opin Pharmacol, 5:9-19.

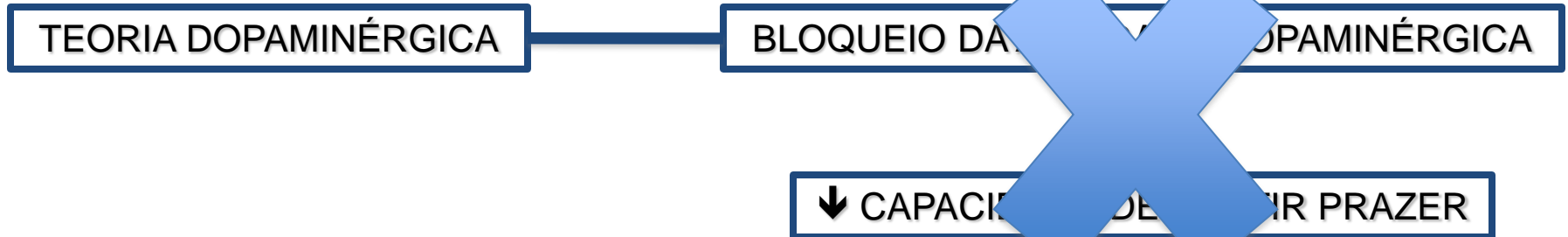
2. Jones S, Bonci A (2005) Curr Opin Pharmacol, 5:20-25.



DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

ESTADO DA ARTE: DA NEUROBIOLOGIA AO TRATAMENTO

## UMA TEORIA RACIONAL PARA O TRATAMENTO





AGONISTA NICOTÍNICO (TRN)

AGONISTA PARCIAL NICOTÍNICO (VARENICLINA)

ISRDA/NA (BUPROPIONA)

AGONISTA OPIÓIDE (METADONA)

ANTAGONISMO OPIÓIDE (NALTREXONA)

### **EVIDÊNCIAS FRÁGEIS**

ANTIPSIKÓTICOS

ANTIDEPRESSIVOS

ANTICONVULSIVANTES/ESTABILIZADORES DO HUMOR



DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

OS DESAFIOS PARA A PSICOFARMACOLOGIA

## DESAFIOS

É possível intervir farmacologicamente em todos estes fatores?  
Como tratar o craving e evitar a recaída?

## A RESPOSTA HOJE

Precisamos associar abordagens psicoterápicas.





### COMO SEGUEM AS PESQUISAS?

Buscando compreender melhor as bases moleculares, bioquímicas, fisiológicas e farmacológicas da neuroadaptação individual que caracteriza as diferentes fases da dependência química. Precisamos saber mais sobre:

- ⊙ a sensibilização comportamental e as múltiplas formas de tolerância;
- ⊙ o desarranjo na transmissão neuronal e glial e a homeostase de receptores, transportadores e carreadores de neurotransmissores;
- ⊙ a *up-regulation* da resposta ao estresse, a consolidação do hábito de usar droga e o fenômeno da recaída.



**TABLE 1** Medications Currently Approved for the Treatment of SUD and Molecular Targets Being Investigated as Potential Targets for New Medications

<b>Drug</b>	<b>Approved medication</b>
<i>Nicotine</i>	<i>Nicotine replacement therapies (NRT), Bupropion, Varenicline</i>
<i>Alcoholism</i>	<i>Naltrexone, Acamprosate, Disulfiram</i>
<i>Opiates</i>	<i>Buprenorphine, Methadone, Naltrexone, Naloxone</i>

\* Volkow ND, Skolnick P (2012) Neuropsychopharmacology, 37:290-292.



# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## OS DESAFIOS PARA A PSICOFARMACOLOGIA

Target	Effects in animal models
<i>Glutamate</i>	
AMPA	Antagonists inhibit relapse
NMDA	Partial agonists facilitate extinction ( <i>d-cycloserine</i> )
mGluR2/3	Agonists inhibit relapse
mGluR5	Negative allosteric modulators inhibit drug intake and relapse
Cysteine–glutamate exchanger <sup>a</sup>	Upregulation prevents relapse and facilitates extinction ( <i>N-acetylcysteine</i> )
GLT1	Upregulation prevents relapse ( <i>ceftriaxone</i> )
<i>GABA</i>	Enhancers ( <i>topiramate</i> , <i>GVG</i> , <i>baclofen</i> )

\* Volkow ND, Skolnick P (2012) Neuropsychopharmacology, 37:290-292.



# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## OS DESAFIOS PARA A PSICOFARMACOLOGIA

Target	Effects in animal models
<i>Dopamine</i>	
DAT	Blockers interfere with drug intake ( <i>stimulants, bupropion</i> )
D3R	Antagonists inhibit relapse ( <i>bupirone<sup>b</sup></i> )
<i>Serotonin</i>	
5HT2A	Antagonists interfere with cue-induced relapse
5HT2C	Agonists decrease drug intake
<i>Nicotine</i>	
Alpha 5	Partial agonists may be beneficial in nicotine treatment
Beta 4	Partial agonist interferes with alcohol intake

\* Volkow ND, Skolnick P (2012) Neuropsychopharmacology, 37:290-292.





# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## OS DESAFIOS PARA A PSICOFARMACOLOGIA

Target	Effects in animal models
<i>Cannabinoids</i>	
Anatgonists	Interfere with drug use
Agonists	Decrease withdrawal ( <i>marinol</i> )
FAAH inhibitors	Prevents reinstatement
<i>Opioids</i>	
Antagonists/agonists	Interfere with drug intake ( <i>buprenorphine<sup>a</sup></i> )
Kappa antagonists	Interfere with stress-induced relapse
<i>Peptides</i>	
Orexin antagonists	Interfere with drug conditioning
CRF antagonists	Interferes with stress-induced relapse

\* Volkow ND, Skolnick P (2012) Neuropsychopharmacology, 37:290-292.



**“Uma maior evolução na compreensão e no tratamento do *craving* deverá emergir de estudos genéticos envolvendo a expressão gênica associada a funções neurobiológicas e suas expressões comportamentais, o que determinará um avanço na farmacogenética do *craving* e da dependência química.”**

**(Lemos, Gigliotti e Guimarães, 2010)\***



# DESAFIO NO TRATAMENTO PSICOFARMACOLÓGICO

## OS DESAFIOS PARA A PSICOFARMACOLOGIA

*Sci Transl Med* 27 June 2012:  
Vol. 4, Issue 140, p. 140ra87  
Sci. Transl. Med. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003611

**Science**

AAAS

### RESEARCH ARTICLE

#### ADDICTION

### AAV-Directed Persistent Expression of a Gene Encoding Anti-Nicotine Antibody for Smoking Cessation

Martin J. Hicks<sup>1,\*†</sup>, Jonathan B. Rosenberg<sup>1,\*</sup>, Bishnu P. De<sup>1,\*</sup>, Odelya E. Pagovich<sup>1</sup>, Colin N. Young<sup>2</sup>, Jian-ping Qiu<sup>1</sup>, Stephen M. Kaminsky<sup>1</sup>, Neil R. Hackett<sup>1</sup>, Stefan Worgall<sup>1,3</sup>, Kim D. Janda<sup>4</sup>, Robin L. Davisson<sup>2,5</sup> and Ronald G. Crystal<sup>1</sup>

- 1) AAV → CAMUNDONGOS → ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-NICOTINA
- 2) NICOTINA → CAMUNDONGOS → AMAN SEQUESTRAM A NICOTINA NA CIRCULAÇÃO SISTÊMICA E IMPEDEM QUE ELA CHEGUE AO CÉREBRO

**DESAFIO: Transpor os achados pré-clínicos para a clínica.**

# ACP

Associação  
Catarinense de  
Psiquiatria



# XI JORNADA CATARINENSE DE PSIQUIATRIA

**“CONTROVÉRSIAS EM PSIQUIATRIA”**

Florianópolis, 23 e 24 de novembro de 2012

[www.acp.med.br](http://www.acp.med.br)  
[acp@acp.med.br](mailto:acp@acp.med.br)