

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v.94i4p256-262>

Fisiopatologia da dependência química

Physiopathology of addiction

Carolina Hanna Chaim¹, Kercya Bernardes P. Bandeira², Arthur Guerra de Andrade³

Chaim CH, Bandeira KBP, Andrade AG. Fisiopatologia da dependência química / *Physiopathology of addiction*. Rev Med (São Paulo). 2015 set.-dez.;94(4):256-62.

RESUMO: A dependência química é um transtorno psiquiátrico crônico, manifestado principalmente por sintomas persistentes do comportamento, com diversas consequências negativas sociais, psicológicas e para a saúde. Cada substância psicoativa apresenta diferentes chances de levar ao transtorno, não apenas por suas propriedades particulares, mas também pela interação com fatores de vulnerabilidade individuais. Aspectos genéticos, ambientais e a modulação de substratos neurobiológicos durante o curso da doença irão compor o escopo desses fatores de risco individuais, com variações entre os pesos exercidos de acordo com cada substância e com cada fase da vida. Diante do atual reconhecimento sobre a complexidade da etiologia e cronificação da dependência química, apresenta-se visão geral da fisiopatologia implicada.

Descritores: Transtornos relacionados ao uso de substâncias; Comportamento de procura de drogas; Fisiopatologia; Etiologia

ABSTRACT: Addiction is a chronic psychiatric disorder, mainly manifested by persistent behavior symptoms, with many negative social, psychological and health consequences. Different psychoactive substances have different chances to lead to addiction, not only for their particular properties, but also for interaction with individual vulnerability factors. Genetic and environmental aspects, and modulations of neurobiological substrates during the course of the disease represent these individual risk factors, with variance between the exercised weights according to each substance and each stage of life. Following the current recognition of the complexity of the etiology and chronicity of addiction, an overview of the physiopathology involved is presented.

Keywords: Substance-related disorders; Drug-seeking behavior; Physiopathology; Etiology

1. Médica Psiquiatra. Pesquisadora do Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA). E-mail: carolina.hanna@gmail.com.
2. Psicóloga, especialista em Neuropsicologia e Psicologia Hospitalar. Pesquisadora Júnior do Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA). E-mail: kercyabandeira@gmail.com.
3. Médico, doutor em Psiquiatria. Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Professor Titular de Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina do ABC. Coordenador do Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (IPq-HC-FMUSP). Presidente Executivo do Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA) e Presidente do International Council on Alcohol and Addictions (ICAA). E-mail: aandrade@usp.br.

Autor para correspondência: Arthur Guerra de Andrade. E-mail: aandrade@usp.br.

DEPEDÊNCIA QUÍMICA: UMA DOENÇA CRÔNICA

A dependência química (DQ) é uma doença crônica e recidivante cuja etiologia tem natureza multifatorial complexa. Muitas pessoas não entendem porque ou como alguém se torna dependente de drogas, muitas vezes com a percepção errônea de que a manutenção do consumo da droga, apesar dos problemas relacionados, é fruto de questões morais ou falta de força de vontade. Na realidade, a dependência é reconhecida exatamente na incapacidade do indivíduo para controlar seu comportamento, e embora a iniciativa de consumir drogas tenha forte componente voluntário, as alterações cerebrais decorrentes desafiam o autocontrole e capacidade de resistir a impulsos muito intensos¹. A partir de décadas de avanços científicos sobre o tema, hoje é possível uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos e cerebrais envolvidos no surgimento e cronificação da doença, apesar de ainda existirem muitas lacunas a serem descobertas.

Em linhas gerais, se considerarmos o grande contingente de indivíduos que experimentam alguma droga, é relativamente pequena a parcela dos que se tornam dependentes, uma vez que certas substâncias não têm elevado potencial inerente de levar à dependência, ao contrário de outras, como cocaína, seus derivados (*crack*) e heroína. Estas últimas levam ao quadro de DQ com poucas ocasiões de consumo e de forma mais independente da interação com outros fatores de vulnerabilidade. Entretanto, mesmo com níveis reduzidos de consumo de substâncias, a pessoa já pode apresentar impacto significativo na qualidade de vida, e, apesar de conhecermos alguns preditores de piores desfechos, uma vez iniciado o uso de qualquer droga, não é possível assegurar se haverá ou não a trajetória para dependência, marcada por mudanças cerebrais químicas e funcionais significativas e persistentes. Por esse motivo, cada vez mais estudos demonstram a importância de serem enfatizadas estratégias de prevenção. Além disso, ainda não são tão expressivas as opções comprovadamente efetivas de tratamento, e são observadas pequenas taxas de procura. A presença de baixo nível socioeconômico, falta de suporte familiar e comorbidades psiquiátricas graves são fatores que contribuem para menor chance de obter tratamento e sucesso².

Estudos com gêmeos elucidaram definitivamente o importante papel da herdabilidade genética, que se manifesta por diversos mediadores, como o funcionamento de enzimas metabolizadoras das drogas, nível de resposta subjetiva individual que pode ocorrer, além de fatores emocionais, cognitivos e de personalidade. O conceito atual aponta que genes interagem com fatores ambientais para determinar o comportamento, com a existência de vulnerabilidade preexistente ao consumo de drogas de

maneira geral, e também para cada tipo de substância psicoativa e momento ao longo da vida, em que os fatores genéticos e ambientais passam a ter pesos diferentes³.

A compreensão da DQ como doença crônica tem implicações para modelos de etiologia, tratamento, prognóstico e políticas na área de saúde, podendo ser comparada a diabetes melitus, hipertensão e asma, uma vez que existe tratamento disponível, com taxas de sucesso e melhora na qualidade de vida consistentes, mas que ainda é não curável³. As recidivas de sintomas, ou recaídas, são muitos frequentes, fazem parte do quadro clínico, e representam um desafio para o tratamento. Ainda, a partir dos perfis de herdabilidade destas doenças, entende-se que a vulnerabilidade para adoecer é proveniente, em parte, da carga genética, que irá interagir com outros fatores, de forma semelhante ao que ocorre na fisiopatologia das dependências. Embora a DQ seja uma doença tratada na maioria das vezes por psiquiatras, considerando ser uma patologia do comportamento e cujas alterações de humor, sono, concentração e outras funções psíquicas acabam comprometidas, especialistas de outras áreas comumente fornecem contribuições relevantes.

Fisiopatologia

Os mecanismos capazes de produzir e manter a DQ funcionam como um ciclo e são afetados pelo que chamamos de efeitos de reforço positivo e reforço negativo. O reforço positivo pode ser definido como o processo pelo qual um estímulo (no caso, as próprias drogas), quando presente, aumenta a probabilidade de respostas prazerosas. O reforço negativo equivale ao processo pelo qual a retirada de um estímulo negativo (no caso, os estados emocionais negativos ligados à abstinência, em que novo uso da droga propicia alívio), aumenta a probabilidade de respostas prazerosas. Enquanto o reforço positivo associa-se ao conceito de impulsividade, caracterizada por crescente excitação antes de cometer o ato, o reforço negativo se associa ao conceito de compulsão, caracterizada por ansiedade e estresse antes e alívio de tal estado negativo ao performar o ato, isto é, o uso da substância⁴.

Enquanto a impulsividade é predominante em estágios iniciais da dependência, a combinação desta com a compulsão exerce importante papel em estágios mais avançados, em que o comportamento de consumo passa a ser automatizado e dirigido pelo estado emocional negativo¹. Uma vez coexistentes, impulsividade e compulsão irão compor o ciclo da DQ, que pode ser entendido em 3 fases: intoxicação, abstinência ou estado emocional negativo e preocupação ou antecipação. Conforme a gravidade da DQ aumenta, estes momentos interagem entre si com intensidade cada vez mais fortes, levando ao estado patológico que desafia as estratégias disponíveis para tratamento⁵.

Nos últimos anos, descobertas nos campos da neurobiologia, neurociência cognitiva e ciências básicas levaram a reavaliações no entendimento da DQ. Apesar de não haver unanimidade nas teorias, alguns aspectos lhes são comuns: déficits em um ou mais processos cognitivos como aprendizagem, motivação, memória, atenção e tomada de decisão; presença de deficiências em processos cognitivos, relacionados ao sistema neural e de neurotransmissão; e dificuldades nos processos de autocontrole, caracterizado pelo desequilíbrio entre a sobrevalorização da recompensa pelo uso da droga e enfraquecimento dos sistemas de controle⁶.

Durante a evolução da DQ, observa-se a persistência de memórias mal-adaptativas associadas, que podem manter a busca pelo uso de drogas e promover as recaídas por hábitos inconscientes. Acontece um distúrbio de aprendizagem com a formação de fortes memórias instrumentais que relacionam ações e se expressam com respostas difíceis de serem controladas frente a certos elementos do ambiente. Estímulos que previamente à DQ eram considerados neutros, como por exemplo o hábito de tomar café antes do surgimento da dependência de nicotina, se tornam associados, através de processos cerebrais de condicionamento, e passam a influenciar o comportamento de recaída. Dessa forma, respostas condicionadas podem ser entendidas como comportamentos involuntários, induzíveis por “dicas” ambientais, e que acompanham a cronicidade da doença⁷.

Neurobiologia

Nossa compreensão sobre os substratos neurobiológicos para os efeitos de reforços positivo e negativo das drogas de abuso foi iniciada desde a primeira identificação do sistema de recompensa cerebral (SRC) ou auto-estimulação intracraniana⁸. O SRC é uma estrutura cerebral responsável pelas sensações prazerosas e, portanto, pelo aprendizado que pode dar origem à repetição de um comportamento, sendo ativado “naturalmente” por atividade sexual e alimentação, por exemplo (ações ligadas à sobrevivência), e de forma “artificial” mais intensa, como quando são consumidas drogas de abuso.

O principal neurotransmissor que atua neste processo é a dopamina (DA) e o trato que essencialmente compõe esse sistema é o mesolímbico-mesocortical, em que neurônios são projetados da área tegmentar ventral para o córtex pré-frontal e hipocampo (funções psíquicas superiores) e para o núcleo accumbens, que por sua vez também está conectado à amígdala e participam da composição do sistema límbico (emoções). O SRC funciona a partir do nível de sensibilidade para todas as drogas de abuso, cujo limiar pode ser modulado através da plasticidade sináptica, ou seja, conforme ocorrem os episódios de intoxicação e uso compulsivo,

a sensibilidade aos efeitos tende a diminuir, provocando progressão na intensidade (quantidade e frequência) do uso e contribuindo para o desenvolvimento da DQ.

Por várias décadas, o comportamento causador das dependências foi visto como consequência de alterações do sistema de neurotransmissão dopaminérgica, ligado à capacidade das substâncias psicoativas de abuso em interferirem na liberação e recaptção de DA no complexo circuito neural ligado ao SRC, especificamente do corpo estriado. Entretanto, esta visão pouco contribuiu para a descoberta de novos tratamentos⁵ e futuras pesquisas são necessárias para melhor compreender a maneira como cada substância causa essas alterações dopaminérgicas – que podem estar implicadas com a maior liberação, direta ou indireta, de DA, modulação da sua recaptção nas fendas sinápticas, disponibilidade de seus receptores ou uma combinação destas variáveis em diferentes níveis.

Comorbidades

O termo “co-morbidade” descreve duas ou mais doenças que ocorrem na mesma pessoa. Elas podem ocorrer ao mesmo tempo ou em sequência. O conceito de comorbidade também abrange interações entre doenças que podem piorar seu curso mutuamente. A comorbidade entre transtornos psiquiátricos e uso de substâncias é um fenômeno comum e importante para ser entendido - alvo de investigações científicas atuais.

Em comparação com a população geral, dependentes químicos têm cerca de duas vezes mais risco para sofrer de transtornos de humor e ansiedade, com o inverso também sendo verdadeiro. Entretanto, isso não significa que uma doença cause a outra, mesmo quando uma surge anteriormente. Na verdade, estabelecer o que veio primeiro ou se existe relação causal é um desafio que vem motivando estudos de aspectos genéticos, idade de início, personalidade e temperamento. A hipótese de que o abuso de drogas pode levar a sintomas de outra doença mental é sugerida, por exemplo, ao observarmos o aumento do risco de psicose em usuários de maconha, especialmente alguns mais propensos. Enquanto isso, a hipótese de que outros transtornos mentais podem levar ao abuso de drogas, como “auto-medicação”, é exemplificada por indivíduos que sofrem de ansiedade ou depressão e consomem comparativamente mais álcool, tabaco e outras drogas como formas de lidar com os sintomas⁹.

Um modelo que foi repetidamente publicado e vêm sendo aprimorado divide os grupos de comorbidades pelas dimensões psicopatológicas internalizante (como o caso de transtornos ansiosos e depressivos) e externalizante (como transtornos de personalidade antissocial e *borderline*). Ainda, de forma interessante, a presença do transtorno por uso de substâncias concomitante a outro diagnóstico psiquiátrico, em geral aumenta a chance

de ocorrer tratamento para o segundo; recomenda-se, portanto, que qualquer usuário de substâncias psicoativas que busque tratamento seja rastreado para outros transtornos mentais⁹. Assim sendo, podem existir fatores de risco comuns implicados, tais como a sobreposição de vulnerabilidades genéticas, criando predisposição tanto à DQ como a outros transtornos mentais, além de fatores ambientais, como traumas e exposição precoce a drogas¹⁰, que também parecem exercer influência comum.

Aspectos genéticos

Transtornos por uso álcool e outras drogas são individualmente considerados hereditários (em aproximadamente 50%), mas estudos de gêmeos indicam a existência de influências genéticas comuns¹¹. A sobreposição genética encontrada foi forte para algumas substâncias – por exemplo, 55% e 24% da carga genética na dependência do álcool se deve aos fatores compartilhados com outras drogas lícitas e ilícitas, respectivamente, com a porcentagem remanescente sendo específica do álcool. Em contraste, para a dependência de nicotina, 63% da carga genética encontrada foi específica. Estudos recentes buscam marcadores provavelmente implicados em risco geral para DQ, como alguns recém encontrados polimorfismos de nucleotídeo único^{12,13}. Dessa forma, a investigação sobre história familiar de problemas relacionados ao consumo de substâncias é um fator crucial para a anamnese psiquiátrica.

O cérebro é, sem dúvida, um dos tecidos biológicos mais complexos e permite que o organismo perceba e responda ao meio. Ele se adapta constantemente aos estímulos ambientais por mudanças na expressão dos genes regulados – fenômeno conhecido como epigenética. A exposição continuada às drogas provoca mudanças generalizadas na expressão dos genes no cérebro de humanos e modelos animais e há evidências de que muitas dessas mudanças levam aos processos moleculares de adaptação celular causadores da dependência. Apesar do álcool ser a substância cujos mecanismos fisiopatológicos de dependência foram mais estudados até hoje, informações sobre o papel dos processos de epigenética consequentes do álcool sobre o sistema nervoso central ainda são escassas¹⁴. A melhor compreensão dos processos moleculares ligados à epigenética poderá elucidar como algumas influências genéticas atuam na vulnerabilidade anterior ao consumo de drogas, como aspectos herdados de personalidade, déficits de atenção e controle de impulsos, transtornos depressivos ou ansiosos, e outras na manutenção da DQ posteriormente, uma vez já iniciada a exposição do cérebro às drogas e seus respectivos metabólitos.

Aspectos de personalidade e temperamento

A DQ tem sido associada a diversos distúrbios psicopatológicos e considera-se que sejam resultado do uso crônico de drogas e também um fator de risco preexistente. Um estudo que discute dois traços de personalidade significativamente prevalentes entre dependentes químicos – impulsividade e busca de sensações – comparou 30 pares de irmãos, nos quais um deles apresentava diagnóstico de dependência e o outro não apresentava histórico significativo de uso de drogas, e outros 30 indivíduos voluntários para o grupo controle¹⁵. Apresenta-se a hipótese de que se impulsividade e busca de sensações são marcadores de vulnerabilidade para DQ influenciados geneticamente, pois níveis elevados de ambos os traços seriam observados não somente nos indivíduos dependentes, mas também em seus irmãos.

Os resultados indicaram que a impulsividade pode ser considerada um marcador biológico geneticamente influenciado para a DQ, por terem sido encontradas diferenças significativas entre os irmãos (dependentes e saudáveis) e o grupo controle, enquanto ambos os traços foram marcadores do uso prolongado da droga, por terem sido encontradas diferenças significativas entre o grupo de dependentes e os demais. Contudo, ressalta-se que tal achado não descarta a possibilidade do traço busca de sensações ser um fator de risco anterior ao abuso de substâncias. Ainda, é discutível se apresentar fraco componente de busca de sensações seria considerado um fator protetor.

Avaliação de temperamento propõe um diagnóstico dimensional, ou seja, embora não reconhecidas categorias diagnósticas, ou comorbidades “verdadeiras”, produz-se uma avaliação sobre quais dimensões psicopatológicas estão mais ou menos presentes em cada indivíduo, o que poderia compor um substrato comum para o humor, comportamento (como o uso de drogas), personalidade e parte da cognição. Sendo assim, o temperamento pode ser concebido como um sistema auto-regulado com seis dimensões emocionais: vontade, raiva, inibição, sensibilidade, enfrentamento e controle. Diferentes combinações destas dimensões emocionais resultariam em temperamentos afetivos distintos: depressivo, ansioso, apático, obsessivo, ciclotímico, disfórico, irritável, volátil, desinibido, hipertímico, eutímico e eufórico. A importância deste modelo consiste na possibilidade de ser traçada conduta medicamentosa direcionada, com o objetivo de modular as emoções que geram predisposição a recaídas, a partir do reconhecimento do temperamento, considerando o tipo eutímico como o referencial mais estável¹⁶.

DIAGNÓSTICO: LIÇÕES APRENDIDAS

Não há um exame complementar laboratorial ou de imagem capaz de diagnosticar a DQ, sendo uma patologia reconhecida clinicamente. Para isso, seus

critérios diagnósticos são sistematicamente revisados com o objetivo de serem considerados consistentes e válidos por especialistas de todo o mundo, e irão compor as classificações diagnósticas, que têm por objetivo facilitar a comunicação sobre doenças nas diferentes regiões. Determinadas substâncias psicoativas são potenciais causadoras de dependência, dentre as quais: álcool, opiáceos (heroína, morfina, medicamentos derivados do *opium*), maconha (e subtipos), sedativos e hipnóticos, cocaína, alucinógenos, nicotina e derivados do tabaco, cafeína e as *club drugs* (como êxtase e MDMA), e são tratadas pelas classificações em categorias diferentes, embora a grande parte dos critérios seja comum a todas. Vale ressaltar que existe diferença entre a chamada dependência, e dependência física. A segunda, representada na forma de tolerância ou abstinência, muitas vezes faz parte da primeira, que se refere à síndrome de dependência, ou DQ. Entretanto, a presença de dependência física não é considerada necessária nem suficiente ao diagnóstico - evidências sugerem que quando está presente, indica formas mais graves da DQ².

As duas ferramentas diagnósticas internacionalmente utilizadas para diagnosticar os transtornos psiquiátricos são a Classificação Internacional de Doenças, em sua décima edição (CID-10), e o Manual Estatístico Diagnóstico, em sua quinta versão (DSM-5). O diagnóstico de dependência no CID-10 exige a presença de ao menos 3 sintomas, por período mínimo de 12 meses, sendo que tais critérios foram elaborados com base no modelo multifatorial de influências genética, psicológica e social. Define-se DQ como o conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais

e psicológicos que indicam uso de determinada substância mantido, apesar de significativos problemas relacionados. O CID-10 também reconhece o diagnóstico de abuso, quando a quantidade ou intensidade de critérios não é suficiente para dependência, mas há prejuízo clinicamente significativo pelo uso.

O conhecimento sobre as doenças psiquiátricas avançou de forma importante desde as primeiras versões do DSM. Apesar da versão anterior à atual ter elevada confiabilidade e validade para diagnosticar a síndrome de dependência, outras preocupações surgiram referentes à divisão geral do diagnóstico que era feita entre abuso e dependência, além da necessidade de um indicador de gravidade para identificar cada caso. Assim sendo, grupo de especialistas rigorosamente selecionado, de áreas como epidemiologia, psiquiatria clínica, bioestatística e genética, a partir da análise de estudos científicos criteriosos com mais de 200 mil participantes, incorporou mudanças ao DSM-5 (Quadro 1), abolindo a divisão entre abuso e dependência. Teve início a abordagem dimensional, em que toda síndrome clínica é chamada de transtorno relacionado ao uso de substâncias, classificado segundo a quantidade de critérios apresentados como leve, moderado ou grave. A principal questão que motivou esta mudança foi o diagnóstico de abuso, para o qual a validade e confiabilidade não eram satisfatórias. Além disso, a divisão entre abuso e dependência costumava gerar a falsa ideia de que ocorreria necessariamente migração de uma síndrome para outra; no entanto, sabe-se que podem ser apresentações distintas com prognósticos e tratamentos

Quadro 1. Critérios para transtornos relacionados ao uso de substâncias segundo DSM-5

Um padrão mal-adaptativo de uso da substância levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por dois (ou mais) dos seguintes critérios, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses:

1. A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
2. Existe um desejo persistente ou esforços mal-sucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância.
3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização ou na recuperação de seus efeitos.
4. Fissura, desejo intenso ou urgência em consumir a substância (craving).
5. Uso recorrente da substância resultando em fracasso para cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa.
6. O uso da substância continua, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos seus efeitos.
7. Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.
8. Uso recorrente da substância em situações nas quais isto representa perigo físico.
9. O uso da substância continua, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pelo uso.
10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - (a) necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para adquirir a intoxicação ou efeito desejado;
 - (b) acentuada redução do efeito com uso continuado da mesma quantidade da substância.
11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:
 - (a) síndrome de abstinência característica para a substância;
 - (b) a substância é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência.

A classificação da gravidade do transtorno baseia-se na quantidade de critérios acima preenchidos pelo indivíduo, sendo:

Leve: presença de 2 a 3 sintomas

Moderada: presença de 4 a 5 sintomas

Grave: presença de 6 ou mais sintomas

individualizados¹⁷.

É válido mencionar que existem outras ferramentas úteis para rastreamento e seguimento do uso de drogas e problemas relacionados, que variam em sua forma de aplicação e objetivos, como por exemplo, o mais comumente utilizado, *The Addiction Severity Index (ASI)*. Trata-se de entrevista semi-estruturada para ser aplicada por profissionais treinados, que avalia o estado do paciente em sete áreas (perfil médico, psicológico, empregatício, uso de drogas, uso de álcool, problemas legais e sociais/familiares), obtém informações demográficas, e foi desenvolvido e aprimorado há mais de 20 anos¹⁸. Muitas vezes é a partir do rastreamento que o paciente e os terceiros envolvidos começam a se conscientizar do problema.

ADOLESCÊNCIA E INFLUÊNCIA DE MODELOS FAMILIARES

O uso de substâncias psicoativas por adolescentes é um fenômeno comum e uma séria questão de saúde pública devido às suas consequências negativas e persistência de problemas de saúde na vida adulta. É importante ressaltar que os sistemas cerebrais e respectivos neurotransmissores envolvidos na DQ e em outros transtornos mentais sofrem interação ao longo da vida e podem ser encarados como transtornos que se instalam em paralelo ao desenvolvimento (infância e adolescência), quando o cérebro passa por mudanças importantes.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, adolescência é o período compreendido pelas idades entre 10 e 19 anos, e indivíduos desta faixa etária são “biologicamente programados” para procurar novas experiências e assumir riscos, bem como para esculpir a sua própria identidade. A experimentação de drogas pode ser uma destas novas descobertas – e por vezes, este comportamento irá envolver consequências muito graves a longo prazo. Muitos fatores influenciam o risco para início do uso de drogas, incluindo a disponibilidade e a percepção de uso entre seus pares. Assim sendo, muitos adolescentes usam drogas “porque os outros estão fazendo”, ou por simplesmente acharem que os outros estão fazendo, e temem a não aceitação em um círculo social que inclui pares que consomem drogas¹⁹.

Apesar de conhecermos a teoria da “porta de entrada”, em que de fato observa-se que o uso de algumas drogas, em geral lícitas (no caso do Brasil, álcool e tabaco), precedem o uso de outras, sabemos que o risco e taxas de progressão para DQ são os mesmos independente da ordem apresentada. Quanto mais precoce o início, mais rápido ocorre esta progressão. Por exemplo, entre maiores de 18 anos que experimentaram maconha com 14 anos ou antes, 13% foram diagnosticados com dependência em

comparação com 2,5% diagnosticados entre aqueles que experimentaram com 18 anos ou mais. A literatura aponta que os “experimentadores precoces” apresentam uma série de fatores de risco em seu contexto de desenvolvimento, em que predisposições genéticas para sintomas de humor, raciocínio e comportamento são importantes².

O ambiente familiar também é importante: história de violência, abuso físico ou emocional, doença mental ou uso de drogas na família aumentam o perfil de risco¹⁹. Níveis mais altos de controle parental foram associados com menos problemas de comportamento em adolescentes ao longo do tempo, quando análises para uso de álcool, tabaco, maconha e drogas pesadas foram incluídas²⁰. Sugere-se que o monitoramento pelos pais, como o conhecimento sobre atividades realizadas e as pessoas do convívio social, desempenha papel ativo na proteção quanto ao risco de consumo de drogas e DQ. Quando estudado o fator ligado às informações que os pais têm sobre uso de substâncias entre os filhos, o tempo gasto em atividades de lazer envolvendo toda família se associa à facilitação do diálogo iniciado pelos adolescentes, o que parece exercer melhor efeito preventivo em relação à solicitação ativa de informações feita pelos pais. Em suma, a interação entre fatores individuais e ambientais, inclusive familiar, poderá resultar em maior ou menor probabilidade para uso de substâncias na adolescência e posterior evolução para DQ. Portanto, estratégias de prevenção e retardamento do primeiro uso são alvos de pesquisas atuais globalmente.

CONCLUSÕES

Os efeitos colaterais que a DQ traz para o indivíduo e sociedade são múltiplos e compreendem gastos diretos nos sistemas de saúde, judiciário e previdenciário, além dos danos a terceiros. Futuros esforços deverão ser feitos para a prevenção do uso e abuso de álcool, tabaco e drogas ilícitas, especialmente por jovens, com o objetivo de controlar o consumo e problemas associados.

O tratamento da DQ, embora existente e comprovadamente efetivo para a melhora dos sintomas e qualidade de vida, ainda pode ser considerado modesto, especialmente se observarmos as poucas opções farmacológicas aprovadas disponíveis, além de baixas taxas de busca e adesão. Dessa forma, diante de elevadas taxas de recaídas que são esperadas, não há como desenvolver um plano terapêutico único para dependentes quimicos e sem levar em conta o caráter de cronicidade da doença. Isso tem implicações relevantes para financiamentos no setor de saúde público e privado e para os contratos que serão estabelecidos entre o profissional e o paciente em acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38. doi: 10.1038/npp.2009.110.
2. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
3. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*. 2000;284(13):1689-95. doi: 10.1001/jama.284.13.1689.
4. Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(2):254-62. doi: 10.1038/npp.2013.261.
5. Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PR. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(5):305-12. doi: 10.1038/nrn3939.
6. Morgenstern J, Naqvi NH, Debellis R, Breiter HC. The contributions of cognitive neuroscience and neuroimaging to understanding mechanisms of behavior change in addiction. *Psychol Addict Behav*. 2013;27(2):336. doi: 10.1037/a0032435.
7. Milton AL, Everitt BJ. The persistence of maladaptive memory: addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1119-39. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.01.002.
8. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954;47(6):419. doi: 10.1037/h0058775.
9. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Comorbidity: addiction and other mental illnesses. United States of America; 2011. Available from: <http://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/comorbidity-addiction-other-mental-illnesses/letter-director>.
10. Ystrom E, Kendler KS, Reichborn-Kjennerud T. Early age of alcohol initiation is not the cause of alcohol use disorders in adulthood, but is a major indicator of genetic risk. A population-based twin study. *Addiction*. 2014;109(11):1824-32. doi: 10.1111/add.12620.
11. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archs Gen Psychiatry*. 2000;57(3):261-9. doi: 10.1017/S0033291706007720.
12. Wetherill L, Agrawal A, Kapoor M, Bertelsen S, Bierut LJ, Brooks A, et al. Association of substance dependence phenotypes in the COGA sample. *Addict Biol*. 2014;20(3):617-27. doi: 10.1111/adb.12153.
13. Palmer RH, Brick L, Nugent NR, Bidwell L, McGeary JE, Knopik VS, et al. Examining the role of common genetic variants on alcohol, tobacco, cannabis and illicit drug dependence: genetics of vulnerability to drug dependence. *Addiction*. 2015;110(3):530-7. doi: 10.1111/add.12815.
14. Ponomarev I. Epigenetic control of gene expression in the alcoholic brain. *Alcohol Res*. 2013;35(1):69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860426/>.
15. Ersche KD, Turton AJ, Pradhan S, Bullmore ET, Robbins TW. Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biol Psychiatry*. 2010;68(8):770-3. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.015.
16. Lara DR, Bisol LW, Brunstein MG, Reppold CT, de Carvalho HW, Ottoni GL. The Affective and Emotional Composite Temperament (AFECT) model and scale: A system-based integrative approach. *J Affect Disord*. 2012;140(1):14-37. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.036.
17. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):834-51. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12060782.
18. McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, et al. The fifth edition of the addiction severity index. *J Subst Abuse Treat*. 1992;9(3):199-213. doi: 10.1016/0740-5472(92)90062-S.
19. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Principles of adolescent substance use disorder treatment: a research-based guide. United States of America; 2014. Available from: https://teens.drugabuse.gov/sites/default/files/podata_1_17_14_0.pdf.
20. Willoughby T, Hamza CA. A longitudinal examination of the bidirectional associations among perceived parenting behaviors, adolescent disclosure and problem behavior across the high school years. *J Youth Adolesc*. 2011;40(4):463-78. doi: 10.1007/s10964-010-9567-9.