
Alterações neurofisiológicas decorrentes do uso crônico da maconha, cocaína e crack: uma revisão dos mecanismos neurofarmacológicos

Neurophysiological changes resulting from chronic use of marijuana, cocaine, and crack: a review of neuropharmacological mechanisms

Aline Dornelas Silva

ORCID <https://orcid.org/0009-0004-6670-856X>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: alinedornelas@unipam.edu.br

Rosiane Gomes Silva Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8268-3615>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: rosianegso@unipam.edu.br

Juliana Lilis da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9966-5960>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: juliana@unipam.edu.br

Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-8619>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: nataliafga@unipam.edu.br

RESUMO

Drogas são substâncias que alteram o estado psíquico gerando sensações de prazer ou desconforto no usuário e sua capacidade de impactar o Sistema Nervoso Central (SNC) contribui para a possibilidade de dependência química. Este trabalho objetivou elucidar o mecanismo de ação da maconha, da cocaína e do crack. Foi realizada uma revisão exploratória integrativa de literatura e, para a elaboração da questão norteadora, foi utilizada a estratégia PICO. Foram selecionados 20 trabalhos nas bases de dados *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)*, *National Library of Medicine (PubMed MEDLINE)*, *EbscoHost* e *Scientific Eletronic Library Online (SciElo)* e os principais achados abordam alterações neurofisiológicas e repercussões na saúde decorrentes do uso intenso e recorrente dessas drogas.

Palavras-chave: Cocaína; Crack; Maconha; Neurofisiologia; Neurofarmacologia.

ABSTRACT

Drugs are substances that alter the psychic state, inducing sensations of pleasure or discomfort in the user. Their ability to impact the Central Nervous System (CNS) contributes to the potential for chemical dependency. This study aimed to elucidate the mechanism of action of marijuana, cocaine, and crack. An integrative exploratory literature review was conducted, using the PICO strategy to formulate the guiding question. Twenty studies were selected from databases like *Google Scholar*, *Virtual Health Library*, *PubMed MEDLINE*, *EbscoHost*, and *SciELO*. The primary findings address neurophysiological changes and health repercussions resulting from the intense and recurrent use of these drugs.

Keywords: Cocaine; Crack; Marijuana; Neurophysiology; Neuropharmacology.

INTRODUÇÃO

O termo "droga" tem raízes etimológicas incertas que remontam às palavras "drowa", em árabe, e "drooge vate" em holandês, indicando antigamente medicamentos de base vegetal (RODRIGUES; SILVEIRA, 2022). Na contemporaneidade, segundo esses autores, ele é associado a substâncias que alteram o estado psíquico do indivíduo, proporcionando prazer ou desconforto, que podem levar à dependência.

Dentre as diversas drogas desenvolvidas, destacam-se as psicoativas para a área da saúde, visto que elas têm a capacidade de modificar a consciência, o humor e o pensamento (BARREIRO; INFANTE; MÁRQUEZ, 2021). Isso ocorre pois elas agem no funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC) influenciando neurotransmissores que, além de atuarem nos sistemas de recompensa do corpo, regulam as funções emocionais (GOMES; AMARAL; ANDRADE, 2022). Três exemplos incluem a maconha, a cocaína e o crack, que possuem mecanismos de ação singulares.

A *Cannabis sativa*, conhecida como maconha, é uma das substâncias ilegais mais consumidas em todo o mundo, ocupando o terceiro lugar em uso, atrás do álcool e do tabaco (CACCIA, 2023). Conforme Borgonhi (2022), a maconha provoca alterações neurofisiológicas e é particularmente prejudicial quando seu uso é iniciado antes dos 18 anos e se dá de forma crônica. Ela atua em áreas cerebrais ligadas às emoções, que levam à compulsão do consumo em busca de prazer (CAVALCANTE *et al.*, 2020).

A cocaína, extraída das folhas do arbusto *Erythroxylon coca*, é uma das drogas ilícitas mais utilizadas no mundo e sua forma em pó, o cloridrato de cocaína, é sua forma amplamente conhecida (CACCIA, 2023). Ela é um alcaloide altamente viciante que pertence ao grupo das drogas simpaticomiméticas estimulantes do SNC, que atua principalmente no sistema de recompensa do cérebro (ALMEIDA; FERNANDES, 2019).

O crack, uma forma fumada da cocaína, é amplamente conhecido por seu impacto devastador na saúde e na vida dos usuários, como aumento do risco cardiovascular e disfunção sexual (CACCIA, 2023). Sua produção envolve processos que adulteram a droga, o que leva à exacerbação da neurotoxicidade da cocaína, provocando efeitos diretos no SNC, além de complicações sistêmicas (FUKUSHIMA *et al.*, 2019).

Conforme o Relatório Mundial de Drogas de 2023, executado pelo *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC), globalmente, mais de 296 milhões de pessoas usam drogas em 2021, o que evidencia um aumento de 23% em relação à década anterior. Desses 296 milhões, cerca de 74% fazem uso de maconha e 7,5% de cocaína e derivados,

como o crack e, embora a toxicodependência afete todas as faixas etárias, é muito mais comum nos jovens (BARREIRO; INFANTE; MÁRQUEZ, 2021).

Dada a elevada prevalência do consumo de drogas, este trabalho objetivou elucidar o mecanismo de ação da maconha, da cocaína e do crack, bem como apresentar as possíveis alterações neurológicas que decorrem do uso intenso e recorrente de tais drogas. Assim, a realização desta revisão justifica-se a partir da relevância dessas informações para a compreensão do porquê os seres humanos, inclusive mais jovens, são atraídos para o uso destas substâncias.

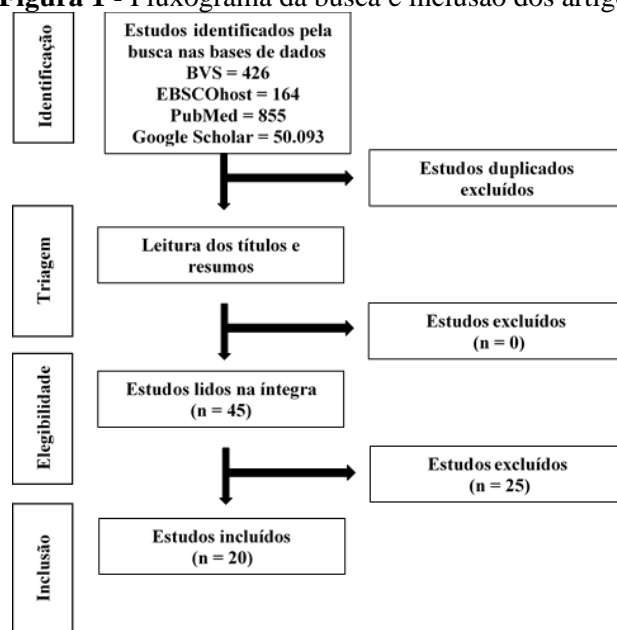
METODOLOGIA

A presente revisão exploratória integrativa de literatura foi realizada em cinco etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 5) apresentação da revisão.

Para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*). Assim, definiu-se a questão central: “Quais os impactos neurofisiológicos e os diferentes mecanismos de ação farmacológica da maconha, cocaína e crack?” Nela, observa-se o P: uso de maconha, cocaína e crack; I: impactos neurofisiológicos; C: diferentes ações entre maconha, cocaína e crack; O: compreender a farmacologia dessas drogas na neurofisiologia.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de trabalhos utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores utilizados foram: “psicofármacos”, “farmacologia”, “neurofisiologia”, “psicotrópicos”, “drogas”, “neurofarmacologia”, “mecanismo de ação”, “sistema nervoso”, “fisiologia”, “maconha”, “cocaína”, “crack”, sendo esses utilizados nos idiomas português, inglês e espanhol. Para o cruzamento das palavras-chave, utilizou-se os operadores booleanos “and” e “or”. Realizou-se o levantamento bibliográfico por buscas nas bases de dados eletrônicas: *Google Scholar*; Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *National Library of Medicine (PubMed)*, *EbscoHost*, *Scientific Eletronic Library Online (SciElo)* (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da busca e inclusão dos artigos



Fonte: Adaptado de Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA). Page et al., (2021).

A busca foi realizada em setembro de 2023. Foram incluídos artigos científicos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso, escritos em qualquer idioma, publicados nos últimos 5 anos (2019 a 2023), que abordassem o tema e que estivessem disponíveis eletronicamente e integralmente. Foram excluídos trabalhos que o título e resumo não estivessem relacionados e pesquisas que não tivessem metodologia clara.

Ao todo, foram identificados 51.796 trabalhos. Após o levantamento das publicações, selecionou-se 45 estudos, entre os quais foram lidos o título e o resumo das publicações, considerando os critérios de inclusão e exclusão, sendo 25 trabalhos excluídos e 20 selecionados. Os dados coletados foram disponibilizados na Figura 1.

RESULTADOS

A Tabela 1 sintetiza os artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre eles, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e os principais achados de cada artigo.

Tabela 1 – Principais achados dos artigos utilizados nesta revisão, de 2023 a 2019.

Estudo	Título	Achados principais
1. CACCIA, 2023	Toxicologia forense e os efeitos fisiológicos e sociais do uso do crack	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroreceptores de cocaína: D1, D2, D3, D4 e D5. • Metabólitos da cocaína: benzoilecgonina e metil-éster de ecgnonina → bloqueio da receptação de epinefrina e norepinefrina → hiperestimulação de receptores α_1, α_2, β_1, β_2 e β_3. • Crack=cocaína → ação dopaminérgica e noradrenérgica, com ↑ ação do crack. • Sistema serotoninérgico → crack bloqueia a recaptação de serotonina, triptofano → alucinações. • Cocaína → isquemia e hemorragia.
2. ESTEVES <i>et al.</i>, 2023	The correlation between the use of cocaine/crack and Schizophrenia	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína e crack → bloqueiam a recaptação de dopamina nos sistemas mesolímbico e mesocortical → euforia. • Mulheres jovens → ↑ consumo de cocaína e crack que homens jovens. • Esquizofrenia → ↑ risco do uso de crack e cocaína. • Essas drogas ↓ o desempenho escolar.
3. MURNI <i>et al.</i>, 2023	Efficacy and safety of medical cannabinoids in children with cerebral palsy: a systematic review	<ul style="list-style-type: none"> • CB1 → SNC. • CB2 → SNP e Sistema Imune.
4. BORGONHI, 2022	Maconha como preditor para uso de crack e suas repercussões na pandemia de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • 1/5 das pessoas que iniciam o uso antes dos 18 anos se tornam dependentes e, nessa faixa etária, os usuários têm 3x mais risco de desenvolver episódios psicóticos ao longo da vida.
5. GOMES; AMARAL; ANDRADE, 2022	Pharmacological treatment of cocaine/crack addiction: analysis of pharmacotherapy in chemically dependent patients	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína e crack → efeitos dopaminérgicos e deletérios do SNC. • O tratamento da adicção com uso de neurotrópicos não possuem efetividade relevante no tratamento da abstinência e do vício à cocaína.
6. LIMA; GOMES; SALAZAR, 2022	Aspectos farmacológicos e toxicológicos da <i>Erythroxylum coca</i> : uma revisão	<ul style="list-style-type: none"> • SNC → cocaína bloqueia competitivamente e não seletivamente catecolaminas dependentes de Na^+ e Cl^- • Sistema endócrino → cocaína ↑ glicose → metabolismo de ácidos graxos. • Sistema cardiovascular → cocaína melhora o fluxo sanguíneo, ↓ a perda de calor, provoca vasoconstrição leve, ↑ hemoglobina e ↓ viscosidade.

7. MATOS et al., 2022	Cocaína: intoxicação aguda e suas alterações fisiológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína ↓ Na⁺ nos miócitos cardíacos. • Superdosagem grave → prolonga o complexo QR no ECG → inotropia-. • Cocaína ↑ glutamato e aspartato no cérebro → núcleo <i>accumbens</i>.
8. MELO, 2022	Neurotoxicidade induzida por cocaína e lidocaína: Revisão Bibliográfica	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína (lipofílica) altera a permeabilidade da BHE → ↑ serotonina e estresse celular → edema. • Cocaína+anestésico → neurotoxicidade.
9. RODRIGUES, 2022	<i>Cannabis sativa</i> e sua influência na capacidade de inteligência de seus usuários	<ul style="list-style-type: none"> • Maconha ligada a receptores cerebrais da memória → compromete o processamento da memória a curto prazo.
10. RODRIGUES; SILVEIRA, 2022	A neurotoxicidade no transtorno por uso de substância psicoativa derivados de cocaína	<ul style="list-style-type: none"> • A cocaína atua em neurônios noradrenérgicos no <i>locus ceruleus</i> e em neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo.
11. YUEN et al., 2022	Cocaine increases stimulation-evoked serotonin efflux in the nucleus accumbens	<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de serotonina no córtex pré-frontal, no núcleo <i>accumbens</i> e na área tegmental ventral modulam a transmissão da dopamina.
12. BARREIRO; INFANTE; MÁRQUEZ, 2021	Consecuencias neurológicas del consumo de drogas	<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas de CB1 → ↓ cognição e memória, altera o controle de funções motoras no SNC. • Cocaína: ↑ lucidez, energia, atividade motora e capacidade sexual.
13. BRUCKI et al., 2021	Cannabinoids in Neurology – Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology	<ul style="list-style-type: none"> • Receptores do sistema endocanabinóide: CB1 e CB2, seus agonistas endógenos, EC, AEA, 2-AG e proteínas de captação, síntese e degradação. • Receptores canabinóides → hiperpolarização membranar (↑ Ca²⁺) → impede a liberação de neurotransmissores nos terminais gabaérgicos e glutamatérgicos.
14. CHAYASIRISOBHON, 2021	Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of <i>Cannabis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Produtos canabinóides: THC, CBD, terpenos e flavonóides. • Receptores alternativos: acoplados à proteína G, canais potenciais de receptores transitórios, ativados por proliferadores de peroxissoma, transportadores de monoamina, amida hidrolase de ácido graxo, monoacilglicerol lipase, transporte de proteínas de ligação de ácidos graxos, transportadores de nucleosídeos equilibradores de adenosina e receptores de glicina α1 e α3.
15. JADZIC et al., 2021	Nicotine, cocaine, amphetamine, morphine, and ethanol increase norepinephrine output	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína ↑ produção de norepinefrina no NLET, que ↑ a abstinência pela droga. • A ativação de β2 adrenérgica no NLET também ↑ a abstinência pela cocaína.

	in the bed nucleus of stria terminalis of freely moving rats	
16. CAVALCANTE et al., 2020	Alterações neurofisiológicas e cognitivas decorrentes do uso crônico da maconha: uma revisão de literatura	<ul style="list-style-type: none"> • Principais efeitos nocivos da maconha → uso prolongado → ↓ de estruturas cerebrais p. ex.
17. ALMEIDA; FERNANDES, 2019	Correlação entre o uso de cocaína e crack com transtornos psicóticos ou neuropsicológicos: revisão de literatura	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína e seus metabólitos não se agregam às proteínas plasmáticas. • Ação da cocaína: bloqueio dos canais de Na⁺ → impede a transmissão de impulsos nervosos → anestesia local.
18. FUKUSHIMA et al., 2019	Crack cocaine, a systematic literature review	<ul style="list-style-type: none"> • Crack → derivado da cocaína, feito pelo cozimento da pasta-base em água com NaHCO₃ → adulterada por impurezas.
19. MARIANO; CHASIN, 2019	Drogas psicotrópicas e seus efeitos sobre o sistema nervoso central	<ul style="list-style-type: none"> • Ligação → bloqueia ou troca da direção de recaptador de dopamina e norepinefrina.
20. ROSÁRIO et al., 2019	Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine	<ul style="list-style-type: none"> • Dependência à cocaína → BDNF e fatores de crescimento: nervoso, endotelial vascular e semelhante à insulina. • Administração aguda ou repetida de cocaína → ↑ glicocorticoides. • Cocaína ↑ inflamação → ↓ proliferação, diferenciação e sobrevivência neuronal. • Cocaína → transmissão colinérgica → agonista parcial de receptores muscarínicos tipo 1 e 3. • Ativação desses receptores: ↑ Ca²⁺ intracelular ↑ AEME (↓ síntese de melatonina e ↓ ação de enzimas oxidantes, que ↑ a sensibilidade do indivíduo à cocaína). • Usuários de crack: ↑ estresse oxidativo → produz reativos do TBARS e SOD → ↓ volume e funcionamento de estruturas corticais e límbicas.

Fonte: Autoria própria, 2023.

DISCUSSÃO

Inicialmente, as substâncias psicoativas promovem uma sensação agradável de bem-estar por meio da influência direta ou indireta na via dopaminérgica mesolímbica, conhecida como Sistema de Recompensa (SR), a qual é responsável pela modulação das sensações de prazer e satisfação. No mínimo seis neurotransmissores, como dopamina, serotonina, GABA, glutamato, acetilcolina e diversos peptídeos podem influenciar seis

áreas específicas do cérebro: hipocampo, hipotálamo, núcleo pálido ventral, núcleo pedúnculo-pontino-tegmental e sistema mesolímbico (CAVALCANTE *et al.*, 2020).

MECANISMO DE AÇÃO DA MACONHA

A complexa composição da maconha, descrita por Caccia (2023), envolve a presença de mais de 400 componentes na planta, sendo aproximadamente 60 canabinoides. Chayasirisobhon (2020) descreve-os como moléculas de esqueleto terpenofenólico de 21 carbonos, sendo o Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC), o canabidiol (CBD), os terpenos e os flavonoides os mais abundantes. Essa diversidade molecular, somada à forma de administração da droga, são cruciais para compreender a intensidade e a natureza dos efeitos, sendo que doses baixas levam à euforia e alterações na percepção, enquanto doses altas levam à paranoia e alucinações (MARIANO; CHASIN, 2019).

O Sistema Endocanabinoide (SECB), apresentado por Brucki *et al.* (2021), é um sistema neuromodulatório onipresente que modula funções corporais, como ritmo circadiano, apetite, digestão, imunidade e dor. Os autores também expõem que, no SNC, o SECB possui vários componentes, que incluem receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2), seus agonistas endógenos, canabidiol (CBD), endocanabinóides (EC), anandamida (AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e proteínas de captação, síntese e degradação.

Nesse âmbito, os estudos de Cavalcante *et al.* (2020) e Murni *et al.* (2023) apontam que a atuação do THC ocorre principalmente nos receptores CB1, que estão localizados em regiões do SNC, como cérebro, hipocampo, amígdala, gânglios da base, córtex frontal e medula espinhal. Em sequência, eles apontam que os receptores CB2, por outro lado, são predominantemente associados ao sistema imunológico e células da glia, e ambos os receptores se ligam fracamente ao CBD. A atuação desses receptores, descrita por Brucki *et al.* (2021), demonstra que eles estão acoplados à proteína G inibitória que, quando ativada, inibe a enzima adenilato ciclase, que aumenta a atuação dos canais de potássio e de cálcio, devido à redução de AMPc. Como consequência, revelam que a liberação de neurotransmissores do terminal pré-sináptico, como GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina diminui, caracterizando-os como mensageiros retrógrados. Isso resulta, segundo os estudos de Esteves *et al.* (2023), de Rodrigues (2022) e de Cavalcante *et al.* (2020) em variados efeitos, como a memória, o funcionamento motor, o apetite, o sono, a neuroproteção, o neurodesenvolvimento e a liberação hormonal.

Para além dos receptores CB1 e CB2, Chayasirisobhon (2021) amplia a discussão ao destacar que endocanabinóides e fitocanabinóides também se ligam a outros receptores acoplados à proteína G, canais de receptores transitórios e outros sistemas, como receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, transportadores de monoamina, amida hidrolase de ácido graxo, monoacilglicerol lipase, transporte de proteína de ligação de ácidos graxos, transportadores de nucleosídeos equilibradores de adenosina e receptores de glicina $\alpha 1$ e $\alpha 3$, o que sugere uma rede complexa de interações entre canabinóides e receptores em todo o corpo.

Quanto aos efeitos, vários autores exploram um amplo espectro de experiências do uso da maconha, desde comprometimentos neurais até alívio da dor. Barreiro, Infante e Márquez (2021) elucidam que a interação do THC com CB1, especialmente no cérebro, leva a alterações na percepção, cognição e coordenação motora. Ademais, Rodrigues (2022) pontua que o THC compromete a sinalização neural no cérebro, especialmente nos receptores responsáveis pela memória, o que desencadeia problemas no processamento da memória de curto prazo. Outro aspecto relevante, apontado por Murni *et al.* (2023), destaca efeitos prazerosos, como aumento do prazer sexual e sensação de bem-estar em decorrência do uso da maconha, além da propriedade anestésica do THC que proporciona alívio da dor, sendo mais eficaz quanto maior for a concentração de THC na planta.

Em relação ao uso prolongado da maconha, Cavalcante *et al.* (2020) apontam que está associado a uma série de impactos negativos na saúde mental e física, incluindo déficits de aprendizagem, irritabilidade, problemas na coordenação motora e até mesmo tentativas de suicídio. Estudos de neuroimagem, conforme Barreiro *et al.* (2021) e Rodrigues (2022), revelam alterações estruturais no cérebro de usuários crônicos de *Cannabis*, incluindo a diminuição do volume da amígdala e do hipocampo, que estão relacionadas ao surgimento dos sintomas psicóticos. Isso vai ao encontro dos achados de Borgonhi (2022) que demonstram que a maconha oferece elevados riscos quando consumida de forma crônica por adolescentes, visto que cerca de 1/5 das pessoas que iniciam o uso antes dos 18 anos tornam-se dependentes e apresentam chances 3 vezes maiores de apresentar episódios psicóticos ao longo da vida.

MECANISMO DE AÇÃO DA COCAÍNA

A cocaína, uma substância de propriedades anestésicas e vasoconstritoras, desencadeia efeitos complexos no SNC e autores como Esteves *et al.* (2023) e Lima,

Gomes e Salazar (2022) destacam que ela é rapidamente absorvida pelo organismo por diferentes vias de administração, seja ela intranasal, intravenosa ou inalatória. Quanto ao mecanismo de ação, Matos *et al.* (2022) destacam que a cocaína atua em três mecanismos principais: bloqueio da recaptação de aminas biogênicas, bloqueio dos canais de sódio e estimulação de aminoácidos excitatórios. Quanto ao primeiro mecanismo, estudos de Matos *et al.* (2022) e de Lima, Gomes e Salazar (2022) pontuam que a cocaína é um inibidor competitivo e não seletivo da recaptação dos transportadores de catecolaminas dependentes de sódio e cloro presentes nos neurônios pré-sinápticos, afetando os sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico.

No Sistema Dopaminérgico, Rodrigues e Silveira (2022) destacam que a cocaína atua principalmente no SR em neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, com projeções para o núcleo *accumbens* (NA), estriado e córtex, mas atua também no sistema mesocortical, conforme Esteves *et al.* (2023). Quanto ao mecanismo de ação, Caccia (2023) afirma que esse psicoativo mantém altos níveis de dopamina na fenda sináptica ativando neurorreceptores dopaminérgicos de 1 a 5 (D1-D5), além de neurônios noradrenérgicos, resultando em sensações de recompensa, prazer, ansiedade, euforia e excitação, aprendizado associativo e neuroplasticidade neuronal que fazem com que o usuário busque repetidamente a droga para reproduzir essas sensações.

No Sistema Noradrenérgico, Rodrigues e Silveira (2022) afirmam que a cocaína influencia os neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*, que são fundamentais no SR e têm papel crucial na dependência à cocaína. Somado a isso, Jadzic *et al.* (2019) destacam que o psicoativo também afeta a liberação de noradrenalina no núcleo do leito da estria terminal (NLET) e no núcleo do trato solitário (NTS). Segundo Caccia (2023), Almeida e Fernandes (2019) e Matos *et al.* (2022), isso se dá por meio dos metabólitos benzoilecgonina e metil-éster de ecgonina que, embora não se agreguem às proteínas plasmáticas, bloqueiam a receptação de epinefrina e norepinefrina hiperestimulando os receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 do neurônio pós-sináptico. Conforme os autores, isso gera sensações de estresse, essenciais para desencadear a recaída e o desejo persistente pela droga, além de levar a manifestações cardiovasculares, como melhora do fluxo sanguíneo, diminuição da perda de calor, vasoconstrição cardíaca e periférica, elevação dos níveis de hemoglobina e diminuição da viscosidade sanguínea, que se traduzem em aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial observados após o consumo de cocaína.

No Sistema Serotoninérgico, Caccia (2023) e Yuen *et al.* (2023) revelam que a cocaína aumenta a liberação de serotonina no NA devido ao bloqueio de sua receptação.

Conforme Caccia (2023), a serotonina, assim como a dopamina, também é importante na regulação do humor, do aprendizado e da memória, e alterações em sua transmissão intensificam a anedonia e a depressão, sintomas característicos da abstinência, e podem até mesmo provocar alucinações. Assim, Yuen *et al.* (2022) abordam esses hormônios de maneira correlacionada ao evidenciar que os receptores de serotonina no córtex pré-frontal, no NA e na área tegmental ventral modulam a transmissão de dopamina. Outro aspecto abordado por Melo (2022) revela que a cocaína, devido à sua lipofilicidade, altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) que, associada à alta concentração de serotonina e ao estresse celular devido ao consumo, provoca o surgimento de edemas.

Outro mecanismo de ação da cocaína, mencionado por Matos *et al.* (2022) refere-se ao bloqueio dos canais de sódio. Segundo os autores, essa ação está relacionada à capacidade da cocaína de inibir a condução nervosa, afetando a permeabilidade das membranas neuronais ao sódio que, conforme ilustrado por Almeida e Fernandes (2019), pode resultar em uma propriedade anestésica local da droga, visto que a diminuição da condução nervosa contribui para a perda da sensação de dor, entretanto, Melo (2022) pontua que seu uso não deve ser associado a outros anestésicos propriamente ditos, pois pode causar neurotoxicidade. Além disso, segundo Matos *et al.* (2022), esse mecanismo afeta o sistema cardiovascular, visto que o decorrente retardo ou bloqueio da condução nervosa perturba a condução da corrente de sódio nos miócitos cardíacos, prolongando o complexo QRS no exame de Eletrocardiograma (ECG) e levando à inotropia negativa.

A estimulação de aminoácidos excitatórios, como o glutamato e o aspartato, é outro mecanismo de ação da cocaína destacado por Matos *et al.* (2022) e Yuen *et al.* (2022), os quais afirmam que eles são fundamentais na transmissão de sinais no SNC, em particular o glutamato, pois provocam plasticidade neuronal e atuam na regulação do humor, e o uso da droga aumenta suas concentrações, especialmente no NA. Ademais, Rosário *et al.* (2019) afirmam que a cocaína modula a transmissão colinérgica ao atuar como agonista parcial de receptores muscarínicos tipo 1 e 3 que, quando ativados, aumentam a concentração de cálcio intracelular, que potencializa os efeitos neurotóxicos da metilecgonidina (AEME), um subproduto derivado da queima da droga que diminui a síntese de melatonina e a ação de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), que aumenta a sensibilidade do usuário à cocaína.

As consequências do uso crônico desse psicoativo, apresentadas por Gomes, Amaral e Andrade (2022) e por Caccia (2023), apresentam implicações no SNC que resultam em mudanças estruturais no cérebro, predominantemente deletérias, levando à

isquemia, hemorragias, acidentes vasculares e atrofia cerebrais, além de neuropatia óptica e perturbações cognitivas e locomotoras. Em locais periféricos do SNC, conforme estudos de Mariano e Chasin (2019) e de Barreiro, Infante e Márquez (2021) os efeitos incluem delírios, paranoias, movimentação involuntária e efeitos comportamentais, como aumento de lucidez, sensação de bem-estar, euforia, aumento de energia e da atividade motora, sensação de vigor e aumento da capacidade sexual devido à potencialização neurotransmissora dopaminérgica para o córtex, tálamo e amígdala, mas são seguidos por disforia, cansaço, irritabilidade e depressão à medida que os efeitos da droga diminuem, levando ao desejo compulsivo de consumo da droga.

Além disso, a cocaína pode produzir toxicidade em órgãos de quase todos os sistemas do corpo devido aos seus efeitos hemodinâmicos. No sistema endócrino, Lima, Gomes e Salazar (2022) mencionam que a cocaína aumenta a biodisponibilidade de glicose devido ao metabolismo de ácidos graxos. Ademais, Rosário *et al.* (2019) demonstram que o uso de cocaína se associa ao aumento dos níveis de glicocorticoides em resposta ao estresse oxidativo gerado pelo seu consumo, o que suprime o sistema imunológico, aumenta a inflamação e diminui a proliferação, diferenciação e sobrevivência neuronal. No sistema gastrointestinal, Matos *et al.* (2022) abordam que usuários de cocaína podem desenvolver úlceras perfuradas, colite isquêmica, infarto intestinal, acidose metabólica e têm maior risco de lesões esplênicas e renais.

Quanto à dependência, além dos fatores supracitados, Rosário *et al.* (2019) e Jadzic *et al.* (2021) apontam que o fator neurotrófico derivado do cérebro, fatores de crescimento, como nervoso, endotelial, vascular e semelhante à insulina, além da ativação de receptores β_2 adrenérgicos no núcleo da base da estria terminal também podem estar associados a esse processo. Medidas de tratamento do vício, como o uso de neurotrópicos são propostos, entretanto, Gomes, Amaral e Andrade (2022) afirmam que o tratamento à base dessas substâncias não é eficaz para o tratamento da abstinência à cocaína.

MECANISMO DE AÇÃO DO CRACK

O crack, uma forma altamente viciante de cocaína, é produzida pela adição de substâncias básicas, como o bicarbonato de sódio (NaHCO_3) à pasta-base, adulterada por impurezas (FUKUSHIMA *et al.*, 2019). Com base no estudo de Esteves *et al.* (2023), o perfil de usuários de crack demonstra maior prevalência de consumo entre mulheres

jovens quando comparadas aos homens também jovens, o que se correlaciona com falhas no rendimento escolar, dado que jovens usuários têm maior propensão a faltar às aulas.

Conforme Caccia (2023), o crack induz os mesmos efeitos da cocaína, entretanto, neste caso, são relativamente mais intensos e de curta duração. Esteves *et al.* (2023) complementam essas informações ao pontuar que esse psicoativo atua nos sistemas mesolímbico, mesocortical e de recompensa bloqueando a recaptação de dopamina e hiperativando-a artificialmente, o que resulta em euforia, ansiedade, autoconfiança e sensação de recompensa mais intensos, mas também em estados de paranoia, irritabilidade e violência. Caccia (2023) e Esteves *et al.* (2023), afirmam que o crack afeta também o sistema serotoninérgico inibindo a recaptação de serotonina e triptofano, levando a sintomas como alucinações e psicose que se assemelham a surtos esquizofrênicos ou episódios de mania psicótica. Nesses casos, eles demonstram que o uso do crack pode desencadear ou agravar os sintomas em indivíduos esquizofrênicos, tornando-os indivíduos com risco significativo.

O uso crônico do crack, conforme Caccia (2023) e Rosário *et al.* (2019), provoca plasticidade neuronal devido à redução da produção de dopamina e ao aumento do estresse oxidativo, o que produz reativos do ácido tiobarbitúrico (TBARS) e SOD, que, por sua vez, diminuem o funcionamento de estruturas corticais e límbicas, contribuindo para a dependência. As complicações e a rápida dependência ao crack, apresentada por Almeida e Fernandes (2019) demonstram efeitos fisiológicos intensos que extrapolam o SR e o SNC, o que leva a complicações de saúde tanto a curto prazo, como arritmias e infarto do miocárdio, quanto a longo prazo, como o comprometimento da saúde mental e do bem-estar dos usuários.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Conclui-se que a maconha, a cocaína e o crack afetam a neurofisiologia de maneira complexa e multifacetada. A maconha atua principalmente nos receptores CB1 e levam a uma variedade de efeitos. A cocaína e o crack atuam principalmente no bloqueio da recaptação de neurotransmissores, resultando em sensações de recompensa, prazer e energia, sendo esses efeitos mais intensos e de menor duração quando se trata do crack. Assim, compreender como essas drogas interagem com o sistema nervoso informa terapias e disciplinas mais eficazes, além de capacitar a comunidade com informações restritas para a prevenção de seu uso indevido. Logo, é fundamental a realização de mais

estudos para aprofundar a compreensão dessas drogas e de seus efeitos, a fim de desenvolver estratégias eficazes de prevenção, tratamento e reabilitação.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, G. B.; FERNANDES, D. R. Correlação entre o uso de cocaína e crack com transtornos psicóticos ou neuropsicológicos: revisão de literatura. **Revista Científica Faema**, v. 10, n. 1, p. 62-70, 2019.

BARREIRO, E. M. M. B.; INFANTE, L. M. M.; MÁRQUEZ, M. F. R. Consecuencias neurológicas del consumo de drogas. In: ANIVERSARIOCIMEQ2021, 2021, La Habana.

BORGONHI, E. M. **Maconha como preditor para uso de crack e suas repercussões na pandemia de COVID-19**. 2022. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.

BRUCKI, S. M. D. *et al.* Cannabinoids in Neurology - position paper from scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 79, n. 4, p. 354–369, 2021.

CACCIA, C. M. **Toxicologia forense e os efeitos fisiológicos e sociais do uso do crack**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2023.

CAVALCANTE, A. D. C. *et al.* Alterações neurofisiológicas e cognitivas decorrentes do uso crônico da maconha: uma revisão de literatura. **Ciências Humanas e Sociais**, Alagoas, v. 6, n. 1, p. 85-92, 2020.

CHAYASIRISOBHON, S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of *Cannabis*. **The Permanente Journal**, v. 25, n. 1, p. 1-4, 2021.

ESTEVES, D. C. *et al.* The correlation between the use of cocaine/crack and Schizophrenia. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 18576–18588, 2023.

FUKUSHIMA, A. R. *et al.* Crack cocaine, a systematic literature review. **Forensic Research & Criminology International Journal**, v. 7, n. 5, p. 247-253, 2019.

GOMES, A. R. R.; AMARAL, R. G.; ANDRADE, L. N. Pharmacological treatment of cocaine/crack addiction: analysis of pharmacotherapy in chemically dependent patients. **Research, Society And Development**, v. 11, n. 10, p. 1-18, 2022.

JADZIC, D. *et al.* Nicotine, cocaine, amphetamine, morphine, and ethanol increase norepinephrine output in the bed nucleus of stria terminalis of freely moving rats. **Addiction biology**, v. 26, n. 1, p. e12864, 2021.

LIMA, I. S.; GOMES, C. M.; SALAZAR, V. C. R. Aspectos farmacológicos e toxicológicos da *Erythroxylum coca*: uma revisão. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 8, n. 22, 2022.

MARIANO, T. O.; CHASIN, A. A. M. Drogas psicotrópicas e seus efeitos sobre o sistema nervoso central. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, v. 6, n. 22, p. 1-14, 2019.

MATOS, A. A. *et al.* Cocaine: acute intoxication and its physiological alterations. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 10, p. 65804-65809, 2022.

MELO, M. F. **Neurotoxicidade induzida por cocaína e lidocaína: Revisão Bibliográfica**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado - Ciências Biológicas) – Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2022.

MURNI, W. *et al.* Efficacy and safety of medical cannabinoids in children with cerebral palsy: a systematic review. **Eistein (São Paulo)**, n. 21, p. eRW0387, 2023.

PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, 372. 2021.

RODRIGUES, F. A.; SILVEIRA, F. M. A neurotoxicidade no transtorno por uso de substância psicoativa derivados de cocaína. **Revista Científica Saúde e Tecnologia**, v. 2, n. 9, p. e29187, 2022.

RODRIGUES, F. A. A. *Cannabis sativa* and its influence on intelligence of its users. **Revistamultidisciplinar.com**, v. 4, n. 1, p. 15–25, 2022.

ROSÁRIO, B. A. *et al.* Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine. **Reviews in the Neurosciences**, v. 32, n. 1, p. 59-75, 2019.

UNODC. **Relatório Mundial sobre Drogas 2023 do UNODC alerta para a convergência de crises e contínua expansão dos mercados de drogas ilícitas**, 2023. Viena, 2023. Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2023/06/relatrio-mundial-sobre-drogas-2023-do-unodc-alerta-para-a-convergencia-de-criises-e-contnua-expanso-dos-mercados-de-drogas-ilcitas.html>. Acesso em: 24 set. 2023.

YUEN, J. *et al.* Cocaine increases stimulation-evoked serotonin efflux in the nucleus accumbens. **Journal of neurophysiology**, v. 127, n. 3, p. 714–724, 2022.