



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

***CHASING THE DRAGON: NEURODEGENERAÇÃO
QUÍMICAMENTE INDUZIDA POR HEROÍNA FUMADA***

Trabalho submetido por
Marta David Branco de Almeida Domingos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

***CHASING THE DRAGON: NEURODEGENERAÇÃO
QUÍMICAMENTE INDUZIDA POR HEROÍNA FUMADA***

Trabalho submetido por
Marta David Branco de Almeida Domingos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Alexandre Quintas

Outubro de 2015

Agradecimentos

É com muita alegria que aqui expresso os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que me ajudaram a tornar possível esta dissertação.

Desde logo, ao meu orientador, Professor Doutor Alexandre Quintas, pela disponibilidade manifestada e por me ter proporcionado o estudo de uma temática tão interessante e que tanto me apaixona.

À Doutora Joana M. Couceiro, pelo apoio e amabilidade.

A todos os professores que fizeram parte do meu percurso académico.

Aos meus colegas de faculdade, em particular, à Ana, à Andreia e à Catarina, à Verónica, à Maria, à Margarida e à Patrícia, pela partilha das horas de estudo, das angústias, dos medos na véspera dos exames e das alegrias no final.

Aos meus pais, pela presença e apoio em todos os momentos, por terem confiado nas minhas capacidades e por se orgulharem da pessoa em que me tornei.

A todos os meus amigos pelo apoio e incentivo incondicional, pelos momentos de descontração, tão importantes para o meu equilíbrio, pelas conversas e pelo companheirismo.

Ao Diogo, pelo apoio que me está a dar.

Os meus agradecimentos.

Resumo

As patologias Neurodegenerativas são doenças incuráveis e debilitantes, apresentando um caráter crônico com uma destruição celular progressiva e frequentemente irreversível. Os sintomas deste tipo de doenças caracterizam-se por alterações significativas nas capacidades cognitivas, motoras, fisiológicas e conseqüentemente sociais, afetando desta forma não só o doente, como todos os que com ele se relacionam. Estas alterações têm uma profunda influência na qualidade de vida quer do doente quer do meio que o envolve. As patologias neurodegenerativas com mais expressão são a doença de Alzheimer, Parkinson, e Huntington. Este grupo de doenças neurodegenerativas tem sido alvo de intensa investigação por serem preponderantes e pelo aumento do número de casos nos últimos anos. Muitos podem ser os fatores desencadeantes destas patologias, tais como agentes ambientais, propensão genética, e ainda mecanismos epigenéticos. Diversos estudos sugerem que a exposição a determinados químicos constitui um fator capaz de induzir este tipo de patologias. Entre estes encontram-se o consumo de substâncias psicoativas. A utilização, pelo homem destas substâncias é ancestral. Recentemente o número de diferentes substâncias de abuso tem vindo a aumentar, nomeadamente pelo aparecimento de substâncias de abuso sintéticas, traficadas nas ruas, desde o início deste século. De uma forma geral todas as substâncias psicoativas ilícitas são profundamente nocivas por serem tóxicas e gerarem dependência. As substâncias de abuso mais consumidas, presentemente nas sociedades ditas desenvolvidas, são a *cannabis*, a cocaína, as anfetaminas e a heroína. A heroína é uma droga semi-sintética, derivada da morfina, extraída da espécie *Papaver somniferum*, comumente designada por papoila do ópio. O consumo de heroína tem sido relacionado com o desenvolvimento de patologias neurodegenerativas. São vários os números de casos reportados na literatura sugerindo que o consumo de heroína é indutor de síndromes Parkinsónicas, a doença de Alzheimer e de Leucoencefalopatia Espongiforme. Os mecanismos de toxicidade sugeridos incluem a formação de vacúolos na oligodendria, alterações mitocondriais e estados de hipóxia severos. Contudo, os mecanismos moleculares destes processos são ainda desconhecidos.

Abstract

Neurodegenerative diseases are incurable and debilitating pathologies characterized by chronic character and a progressive cellular destruction which is often irreversible. Very often, significant changes occur in cognitive, motor, physiological and social skills, thus affecting not only the patient, as well as all those with him related which profoundly influencing the quality of life of both. Between the most noteworthy neurodegenerative diseases are Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's, among others. This group of diseases has been the subject of numerous studies, given their increasing incidence in recent years. Among the triggering factors of these disorders we can find environmental, genetic and also epigenetic factors. As we know, exposure to certain chemicals is a factor capable of inducing this kind of pathologies. Man's use of certain plants for therapeutic and recreational purposes is ancestral, having the consume of some substance of abuse always existed. Currently, there are many different substances of abuse, some of which are considered illicit drugs, as they generate dependence and profound harmful changes in the body. Presently, some of the most consumed psychoactive substances are cannabis, cocaine, crack, amphetamines, ecstasy, LSD and heroin. Heroin is a semi-synthetic drug derived from morphine, extracted from the often called opium poppy, the *Paper somniferum* species. Its production has increased in recent years along with the problems resulting from its consumption. There have been many studies attempting to relate the abusive consumption with the development of neurodegenerative disorders, thus confirming, this binomial cause-effect. There are reported cases where the heroin induced some types of Parkinson related syndromes, as well as their ability to cause distinct neuronal aging associated with Alzheimer's disease. One of the neurodegenerative diseases with greater evidence of being deeply influenced by heroin use is spongiform leukoencephalopathy. Heroin induces certain processes, such as the vacuole formation in oligodendria, mitochondrial changes and severe hypoxic conditions that can be directly related to this pathology, although the mechanism by which the interference occurs is not yet fully understood.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Agradecimentos | 3 |
| Resumo | 5 |
| Abstract | 7 |
| Lista de Figuras | 11 |
| Lista de Abreviaturas | 13 |
| 1. Introdução | 15 |
| 2. Metodologia | 17 |
| 2.1. Critérios de inclusão | 17 |
| 2.2. Critérios de exclusão | 17 |
| 3. Doenças neurodegenerativas | 19 |
| 3.1. Introdução | 19 |
| 3.2. Prevalência e Incidência | 21 |
| 3.3. Impacto sócio-económico | 22 |
| 3.4. Orientação do tratamento | 24 |
| 3.5. Fatores desencadeantes | 24 |
| 3.5.1. Fatores Ambientais | 25 |
| 3.5.2. Fatores Genéticos..... | 29 |
| 3.5.3. Fatores Epigenéticos | 31 |
| 3.6. Alzheimer | 35 |
| 3.7. Parkinson | 36 |
| 3.8. Huntington | 38 |
| 3.9. Leucodistrofias e Leucoencefalopatia | 39 |
| 3.10. Outras | 41 |
| 4. Substâncias de abuso | 43 |
| 4.1. Generalidades | 43 |
| 4.2. Impacto da idade e condições sócio-económicas no perfil do consumidor | 44 |
| 4.3. As substâncias ilícitas | 45 |
| 4.3.1. Principal Legislação Nacional vigente..... | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3.2. Cannabis..... | 47 |
| 4.3.3. Cocaína e crack..... | 48 |
| 4.3.4. Anfetaminas | 49 |
| 4.3.5. Ecstasy | 49 |
| 4.3.6. LSD | 50 |
| 4.3.7. Outras..... | 51 |
| 5. Heroína | 53 |
| 5.1. Descoberta e evolução..... | 53 |
| 5.2. Proveniência | 55 |
| 5.3. Modo de Ação e Classificação..... | 56 |
| 5.4. Tipos de administração | 56 |
| 5.5. Farmacocinética e Farmacodinâmica | 57 |
| 5.6. Propriedades físico-químicas | 60 |
| 5.7. Preparação da heroína | 60 |
| 5.8. Tratamento | 62 |
| 5.9. Mercados de heroína | 63 |
| 5.10. Metodologias para a análise da heroína | 64 |
| 6. Consumo de heroína associado a problemas neurodegenerativos | 67 |
| 6.1. Generalidades..... | 67 |
| 6.2. Estudos sobre o impacto da heroína no ser humano | 68 |
| 6.3. Heroína e Dor | 71 |
| 6.4. Heroína e Neurodegeneração..... | 72 |
| 6.4.1. <i>Chasing the dragon</i> e Parkinsonismo | 72 |
| 6.4.2. <i>Chasing the dragon</i> e Alzheimer | 73 |
| 6.4.3. <i>Chasing the dragon</i> e Leucoencefalopatia Espongiforme..... | 74 |
| 7. Conclusão | 79 |
| Referências | 81 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Estimativa do número de pessoas afetadas por Demência entre 2010 e 2050. (“World Alzheimer Report 2012,” n.d.)..... | 22 |
| Figura 2 - Distribuição dos custos associados às demências em países de elevado rendimento (World Health Organization, 2012)..... | 23 |
| Figura 3 – Seiva da papoila do ópio (esquerda) e respectiva flor (direita). Adaptado (“Explaining plant chemical diversity in evolutionary terms Life Science PhD Adventures on WordPress.com,” n.d., “PapaverSomniferumSeeds.Com - Papaver somniferum Poppy Seeds. Choose and Buy 26 Varieties.,” n.d.) | 53 |
| Figura 4 – Mortes e taxas de mortalidade devido a overdoses de heroína ou prescrição de opiáceos. (Centers for Disease Control and Prevention, 2014) | 54 |
| Figura 5 – Produção de ópio e tráfico de heroína entre 2002 e 2008. Adaptado de (UNODC, 2009) | 55 |
| Figura 6 – Metabolismo da heroína e os seus principais metabólitos. Descrição do mecanismo adaptado de (R. Waring et al., 2007)..... | 58 |
| Figura 7 –Via de biossíntese de morfina a partir da papoila do ópio (<i>Papaver somniferum</i>). Adaptado de (Ziegler et al., 2009)..... | 61 |
| Figura 8 – Tomografia computacional de contraste do cérebro de um paciente com leucoencefalopatia espongiiforme após abuso de heroína inalada. Adaptado de (Weber et al., 1998)..... | 78 |
| Figura 9 – Ressonância magnética em doente com leucoencefalopatia espongiiforme após abuso de heroína inalada. Adaptado de (Weber et al., 1998)..... | 78 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|--------|---|
| AAS | espectroscopia de absorção atômica |
| Ach | Acetilcolina |
| AVC | acidente vascular cerebral |
| AOPP | produtos de proteína oxidativos avançados |
| APO-E | apolipoproteína E |
| AVC | acidente vascular cerebral |
| BHE | barreira hemato-encefálica |
| BH4 | Tetrahidrobiopterina |
| CAT | Catalase |
| CE | electroforese capilar |
| CK | creatina quinase |
| COMT | Catecol-orto-metil-transferase |
| DA | doença de Alzheimer |
| DH | doença de Huntington |
| DNMT1 | DNA metiltransferase |
| DP | doença de Parkinson |
| DNA | ácido desoxirribonucleico |
| ELA | esclerose lateral amiotrófica |
| EMG | electromiografia |
| Fr | ferritina |
| FRAP | capacidade antioxidante total |
| GC | cromatografia gasosa |
| GPx | glutathiona peroxidase |
| GR | glutathiona redutase |
| GSH | glutathiona reduzida |
| HIV | vírus da imunodeficiência humana |
| HPLC | cromatografia líquida de alta eficiência |
| Hs | hemossiderina |
| HTT | proteína huntingtina |
| IL | interleucinas |
| IMAO-B | inibidores da monoamino-oxidase B |
| LE | leucoencefalopatia espongiforme |
| LSD | dietilamida do ácido lisérgico |
| MDA | malondialdeído |
| MDMA | metilendioximetanfetamina |
| miRNAs | micro RNAs |
| MS | espectrometria de massa |
| PPA | proteína precursora amiloide |
| RM | ressonância magnética |
| RNA | ácido ribonucleico |

| | |
|-----|-------------------------------|
| ROS | espécies reativas de oxigénio |
| SNA | sistema nervoso autónomo |
| SNC | sistema nervoso central |
| SNP | sistema nervoso periférico |
| SOD | superóxido dismutase |
| TAC | tomografia computadorizada |
| Tf | transferrina |
| Trf | receptor da transferrina |
| UV | ultravioleta |

1. Introdução

O termo *Doenças Neurodegenerativas* é utilizado para caracterizar um conjunto de patologias que afetam as unidades base do sistema nervoso, os neurónios. Estas apresentam características em comum tais como o fato de serem crónicas e de estarem associadas à destruição celular progressiva e irreversível (Ropper & Samuels, 2009). Este tipo de patologias, na sua generalidade, são debilitantes e incuráveis. Devido a estas particularidades, os doentes sofrem quase sempre de uma perda acentuada nas capacidades cognitivas, motoras, fisiológicas e conseqüentemente sociais. Existem inúmeras doenças neurodegenerativas sendo as mais frequentes a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a doença de Huntington (Oddone & Imbriani, 2015). Estas patologias não afetam todas a mesma região do cérebro, dependendo a zona do cérebro afetada da própria doença (Hung, Chen, Hsieh, Chiou, & Kao, 2010; Oddone & Imbriani, 2015; Vidal, Matus, Bargsted, & Hetz, 2014). De acordo com o relatório “Dementia: a public health priority”, da Organização Mundial de Saúde, 153 mil portugueses, 10 milhões de europeus e aproximadamente 36 milhões de cidadãos no mundo padeciam de algum tipo de demência. O mesmo estudo prevê que em 2040 a incidência de doenças neurodegenerativas aumente, passando a ser a causa de morte mais frequente em idosos (“Dementia: a public health priority” 2012). Os custos financeiros associados a este grupo de patologias é bastante elevado, sendo superior ao custo de outras, tais como o cancro e doenças cardíacas. A sociedade europeia encontra-se cada vez mais envelhecida, quer pelo aumento da esperança média de vida quer pela diminuição da taxa de natalidade. Estes fatores são apontados para a elevada prevalência destas patologias (“Dementia: a public health priority,” 2012, “RELATÓRIO sobre a iniciativa europeia em matéria de doença de Alzheimer e outras formas de demência - A7-0366/2010,” 2010).

Os fatores desencadeantes das doenças neurodegenerativas podem ser ambientais, riscos físico-químicos, e biológicos, genéticos e epigenéticos (Galanter Mark, Kleber Herbert, & Brady Kathleen, 2008). Muitos têm sido os fatores ambientais estudados com o objetivo de compreender a sua influência na indução de doenças neurodegenerativas. As substâncias psicoativas ilícitas têm sido alvo de diversos estudos muito devido aos relatórios hospitalares apontando o seu consumo como causa de alterações do foro neurológico (Bradley, Daroff, Marsden, & Fenichel, 2004; Davies, Eunson, Samuel, & Hanna, 2001; Ropper & Samuels, 2009). As substâncias

psicoativas ilícitas são de uma forma geral tóxicas e aditivas com consequências nocivas para o indivíduo e a sociedade (Jané-Llopis & Matytsina, 2006). Esta relação de dependência é ancestral. Na verdade escavações arqueológicas sugerem que os nossos antepassados terão verificado em algumas plantas a capacidade de melhorar a atividade cognitiva, assim como alterar o limiar de sensibilidade, diminuir a dor, aumentar a energia, e até tratar algumas patologias (E. B. Lee, An, Levin, & Twohig, 2015). Na atualidade, as substâncias psicoativas ilícitas, têm uma utilização essencialmente recreativa, tendo-se vindo a verificar uma relação entre o consumo destas substâncias de abuso e o surgimento de distúrbios mentais, tais como doenças maníaco-depressivas, depressão, esquizofrenia, alterações de humor, ansiedade, angústia, fobias, alterações sociais, agressividade, transtornos afetivos, de personalidade e pânico (Galanter Mark et al., n.d.). Adicionalmente, o consumo de substâncias psicoativas tem consequências fisiológicas como hemorragia, hipertensão, insuficiência renal, acidente vascular cerebral, convulsões, arritmias, alergias, entre outras. Finalmente, o consumo recreativo de substâncias psicoativas está associado a graves problemas para a saúde e segurança pública, diminuição da produtividade e aumento da criminalidade (Jané-Llopis & Matytsina, 2006; E. B. Lee et al., 2015).

As substâncias de abuso com mais expressão nas sociedades desenvolvidas são a cannabis, a cocaína, as anfetaminas e a heroína. A heroína, também designada diacetilmorfina é produzida a partir da morfina presente no ópio, extraído da seiva presente na *Paper somniferum*, sendo por esta razão designada como um opióide. A heroína é uma substância ilícita, semi-sintética tendo sido produzida a primeira vez em 1874 pela Bayer (Ziegler et al., 2009). O consumo de heroína tem riscos muito elevados para a saúde, estando também associado à violência e criminalidade. As consequências da sua administração podem incluir convulsões, euforia, miose, anestesia, analgesia, sonolência, alterações de humor, vômitos, obstipação, alterações do sistema endócrino, asfixia e neurodegeneração. Os efeitos neurodegenerativos da heroína nos seus utilizadores podem ser variados e bastante graves, e têm sido um objeto de estudo nas últimas décadas. Entre as doenças neurodegenerativas geradas pelo consumo de heroína encontram-se síndromes parkinsonicas, Alzheimer e Leucoencefalopatia Espongiforme (Klemenc, 2002; Pap & Hegedűs, 2015). O objetivo desta dissertação é compreender a relação entre o consumo de heroína fumada e o desenvolvimento da Leucoencefalopatia Espongiforme.

2. Metodologia

Este trabalho de revisão foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos utilizando os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

2.1. Critérios de inclusão

Foram utilizados os motores de busca **Pubmed**, **b-on**, **Google academic** para pesquisar artigos científicos. As palavras-chave utilizadas na pesquisa e respectivos operadores booleanos foram: Alzheimer AND heroin; Huntington AND heroin; Parkinson AND heroin; Spongiform Leukoencephalopathy; *chasing the dragon*.

2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os artigos que não estivessem redigidos em inglês ou português, que não tenham sido revistos por pares, excetuando relatórios de organizações relevantes. Adicionalmente, foram excluídos artigos científicos anteriores a 2000, excetuando os artigos Alldredge, Lowenstein, & Simon, 1989; Berger, Schaumburg, Schroeder, Apfel, & Reynolds, 1992; Francis, Palmer, Snape, & Wilcock, 1999; Goedert, Spillantini, & Crowther, 1991; Middleton & Kirkpatrick, 1993; Poiares, 1999; Rizzuto et al., 1997; Siegel GJ, Agranoff BW, 1999; Strassman, 1984; Verbeeten, 1982; Weber, Henkes, 1998) por terem sido os primeiros a apresentarem descobertas científicas relevantes para este trabalho ou por serem um artigo de referência na área de estudo.

3. Doenças neurodegenerativas

“Quando os neurónios disparam (um termo da gíria da neurociência), propaga-se uma corrente eléctrica a partir do corpo celular e ao longo do axónio. Quando esta corrente atinge a sinapse, desencadeia a libertação de substâncias químicas conhecidas como neurotransmissores (o glutamato é um desses neurotransmissores). Num neurónio excitatório, a interacção cooperativa de outros neurónios cujas sinapses são adjacentes determina se o neurónio seguinte disparará ou não, isto é, se produzirá o seu próprio potencial de acção que conduzirá à libertação dos neurotransmissores e assim sucessivamente. (...) Em média cada neurónio forma cerca de mil sinapses. Se pensarmos que existem mais de 10 biliões de neurónios e mais de 10 triliões de sinapses, podemos concluir que cada neurónio tende a relacionar-se com uns tantos outros, mas nunca com todos ou com quase todos.”

António Damásio

3.1. Introdução

Os neurónios são as unidade-base do sistema nervoso, sendo que este inclui o cérebro e a medula espinal. São células muito especializadas na transmissão de informações, que ocorre sob a forma de impulsos nervosos de natureza eléctrica e estão na base de todos os comportamentos, tendo a capacidade de transmissão de mensagens para todo o organismo. Cada neurónio apresenta três componentes distintos: o corpo celular (ou soma), as dendrites, e o axónio. O corpo celular é rodeado por uma membrana muito fina que envolve o núcleo celular. As dendrites são ramificações que se prolongam para o exterior do neurónio, que recebem informação dos neurónios vizinhos e deslocam-na até ao corpo celular. Podem existir em quantidades muito diversificadas, desde número reduzido, até uma quantidade da ordem das centenas, dependendo do tipo de neurónio onde se localizam. Por fim, o axónio, a fibra principal de saída da informação, prolonga-se a partir do corpo celular até às suas ramificações, designadas como telodendrites ou terminais axónicas. A extensão do axónio pode variar entre milímetros a um metro (Siegel GJ, Agranoff BW, 1999).

Os neurónios podem também ser classificados sob uma ótica funcional, podendo desta forma ser associados em três grupos: (i) Os neurónios sensoriais ou aferentes, responsáveis pela recolha de informação do meio exterior e conduzem-na até ao sistema

nervoso central. (ii) os neurónios motores ou eferentes que transmitem a informação proveniente do sistema nervoso central até aos órgãos efectores (as glândulas e os músculos) e (iii) os neurónios de conexão que interpretam as informações e elaboram as respostas (McGinley et al., 2015; Mendelsohn, Simon, Abbott, Mentis, & Jessell, 2015; Siegel GJ, Agranoff BW, 1999). Uma parte dos axónios está coberta por uma substância branca, fundamentalmente de natureza lipídica, a qual se designa por mielina. A mielina facilita a transmissão da mensagem nos neurónios, tornando-a mais rápida. Os neurónios, para a sua sobrevivência, crescimento, isolamento e correto desempenho alimentam-se através das células da glia. Quando estas células deixam de alimentar o neurónio, ocorre a morte deste. Apresentam a grande particularidade de não se dividirem, sendo células insubstituíveis. No momento do nascimento de um ser humano existem cerca de 86 milhões de neurónios (Bechler, Byrne, & French-Constant, 2015). Nesta fase de desenvolvimento todos os neurónios já se encontram presentes, no entanto, durante o crescimento e desenvolvimento ocorre paralelamente um aumento da dimensão dos neurónios, coincidente com o desenvolvimento das dendrites, dos axónios, bem como das ligações que fazem. (Bechler et al., 2015; Simons & Lyons, 2013).

Nas doenças neurodegenerativas existe uma destruição progressiva e irreversível dos neurónios. Este tipo de patologias são doenças progressivamente debilitantes e, por enquanto, na sua maioria ainda incuráveis, sendo que os doentes vão perdendo as capacidades cognitivas, motoras, fisiológicas e muitas vezes aptidões sociais. As doenças neurodegenerativas são consideradas patologias de carácter crónico, frequentemente com perda simétrica e seletiva de neurónios presentes em sistemas motores, cognitivos e sensoriais (Vidal et al., 2014). Como exemplo das doenças neurodegenerativas mais conhecidas encontramos a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a Esclerose Lateral Amiotrófica, a doença do Neurónio Motor, a Ataxia Espinocerebelar e a Atrofia Muscular Espinal. Conforme o estado de progressão da doença, os pacientes ficam dependentes de outros na realização de tarefas básicas do dia-a-dia, sendo um fator bastante decisivo para perda da sua qualidade de vida (Oddone & Imbriani, n.d.). As diferentes doenças neurodegenerativas afetam diferentes regiões do cérebro. Quando a região afetada é o córtex cerebral as patologias mais frequentes são, a doença de Alzheimer, a doença de Pick, e a formação de Corpúsculos de Lewy. As principais patologias relacionadas com a destruição dos

gânglios da base são a doença de Huntington e a doença de Parkinson. Quando a neurdegeneração ocorre no tronco cerebral e cerebelo é frequente ocorrer a Atrofia de múltiplos sistemas, Ataxia de Friedreich, Ataxias Espinocerebelares e Atrofia Dentropalidorubrolusiana. Por fim, quando o sistema motor é afetado, é frequente ocorrer Esclerose Lateral Amiotrófica, Atrofia Bulbar Espinhal, Atrofia Muscular Espinal e a Paraparésia Espástica Familiar (Hung et al., 2010; Oddone & Imbriani, n.d.; Pievani, Filippini, van den Heuvel, Cappa, & Frisoni, 2014).

3.2. Prevalência e Incidência

Em 2010, cerca de 153 mil cidadãos portugueses e 9,9 milhões de cidadãos europeus padeciam de algum tipo de demência. Prevê-se que até 2040 as doenças neurodegenerativas atinjam uma prevalência muito elevada, sendo provavelmente, nessa altura, a 2ª causa de morte mais comum em idosos (Alzheimer Portugal, [s.d.]) & (Parlamento Europeu, 2010).

De acordo com o relatório DEMENTIA - A Public Health Priority, relativamente aos doentes afetados pelas demências estima-se que 35% se encontre na Ásia, e em segundo lugar, a Europa com 28%. A nível mundial, em 2010, as previsões chegavam a 35,6 milhões de doentes. Estima-se que surja um caso novo a cada 4 segundos, o que, por ano, representa 7,7 milhões de novos casos; sendo que, desta forma, as previsões apontem para que, em 2050, o número de pessoas que sofrem destas patologias triplique, e atinja 115,4 milhões de pessoas, como é possível observar no gráfico da Figura 1. (“A doença de Alzheimer,” n.d., “RELATÓRIO sobre a iniciativa europeia em matéria de doença de Alzheimer e outras formas de demência - A7-0366/2010,” 2010).

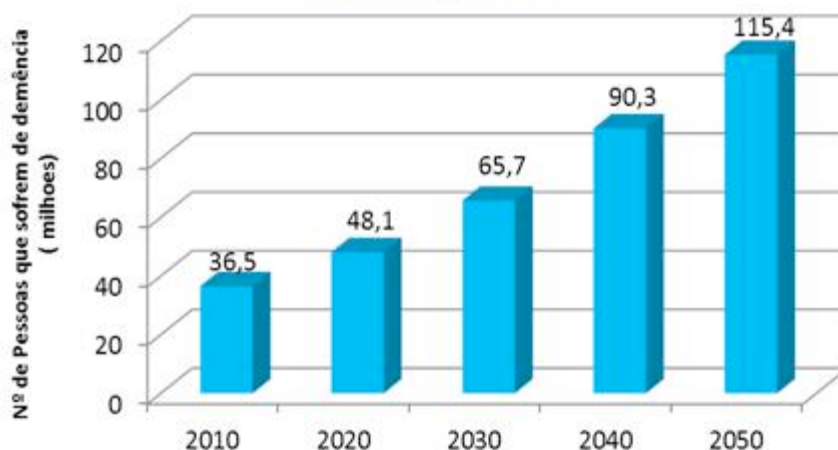


Figura 1 – Estimativa do número de pessoas afetadas por Demência entre 2010 e 2050. (“World Alzheimer Report 2012,” n.d.)

3.3. Impacto sócio-económico

Os custos relacionados com doenças neurodegenerativas incluem a assistência médica e também os cuidados prestados aos doentes. Segundo as informações concedidas pelo Banco Mundial (“Country and Lending Groups | Data,” n.d.) nos países com elevado rendimento (estando Portugal incluído nesta lista), os principais custos são os dos cuidados informais, que não são diretamente pagos, muitas vezes fornecidos pela família, amigos e membros de comunidade como é o caso das instituições de caridade. Em segundo plano temos os custos relacionados com os cuidados formais, (como é o caso de lares especializados, transportes, serviço domiciliário, entre outros.). Por último, e ao contrário do que se podia esperar, os custos menos significativos são os custos médicos diretos, conforme pode verificar no gráfico da Figura 2, nos quais se encontram, por exemplo, os medicamentos, as consultas e os exames médicos (“Dementia: a public health priority,” 2012).

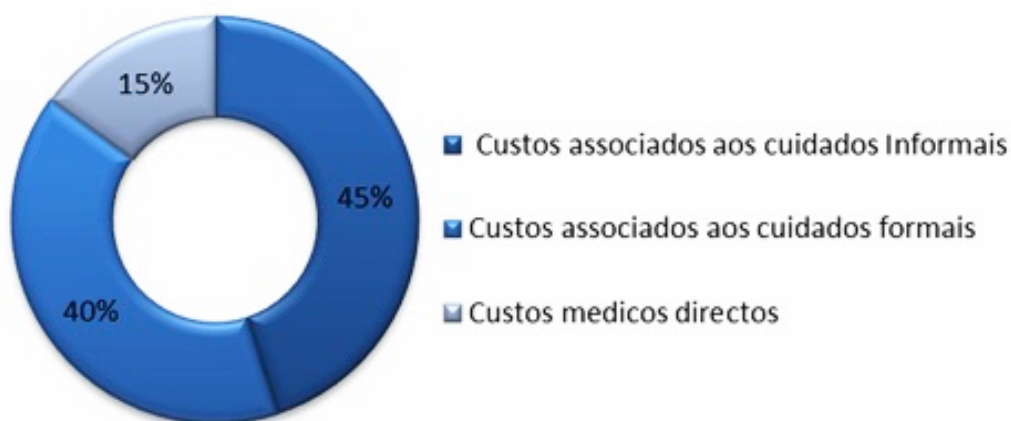


Figura 2 - Distribuição dos custos associados às demências em países de elevado rendimento (World Health Organization, 2012).

Um estudo efetuado em 2010 no Reino Unido reporta que os investimentos relacionados com este grupo de patologias eram cerca de duas vezes superiores aos relacionados com doenças oncológicas, três vezes superiores aos relacionados com patologias cardíacas crónicas, e quatro vezes com os associados a ataques cardíacos. O contrário acontece com a investigação deste grupo de patologias, nos quais os custos relacionados com as doenças neurodegenerativas, foram significativamente menores relativamente ao investimento com qualquer uma das outras patologias mencionadas. Estes dados são completados com outros estudos como é o caso de um estudo realizado na Suécia que referencia que os custos relativos às doenças neurodegenerativas são também bastante superiores aos relacionados com a osteoporose, com a depressão, com o alcoolismo, e com as doenças cardiovasculares (“World Alzheimer Report 2012,” n.d.). A sociedade Europeia esta cada vez mais envelhecida, devido em parte ao aumento da esperança média de vida, o que aumenta a prevalência de casos de doenças neurodegenerativas prevendo-se um impacto económico causado estas doenças. Como tal, o rastreio e diagnóstico precoce são passos essenciais para que as demências sejam diagnosticadas numa fase o mais precoce possível, de forma a instituir a terapêutica mais adequada, prevenir a sua evolução e retardar, dentro do possível os seus efeitos e sintomas mais graves (“RELATÓRIO sobre a iniciativa europeia em matéria de doença de Alzheimer e outras formas de demência - A7-0366/2010,” n.d., “World Alzheimer Report 2012,” n.d.). Dada a taxa de incidência que este grupo de doenças tem na sociedade, alguns países, nomeadamente a Inglaterra, Escócia e Austrália desenvolveram vários cursos de especialização dentro desta área, de forma a credibilizar os técnicos desta área e desenvolver as competências (“A doença de Alzheimer,” n.d.).

Conforme se encontra descrito no Relatório sobre a iniciativa europeia em matéria de Alzheimer e outras formas de demência (2010/2084(INI)) do Parlamento Europeu, "(...) Para antecipar o impacto económico e social da doença de Alzheimer e de outras formas de demências, é necessário investir na investigação científica e adotar uma abordagem mais eficiente em relação aos sistemas de prestação de cuidados de saúde." ("Country and Lending Groups | Data," n.d.).

3.4. Orientação do tratamento

O tratamento das doenças neurodegenerativas é orientado normalmente pela especialidade adequada a este tipo de patologia, a Neurologia. Contudo, outras áreas das ciências da saúde podem ser necessárias (Féger & Hirsch, 2015). Dependendo da patologia, e das alterações ocorridas individualmente e problemas subsequentes, pode ser muito importante a presença de um especialista em Psicologia e Psiquiatria. Também quando as funções motoras estejam alteradas também deve ser utilizada a Fisioterapia, dado as mais valias que apresenta em problemas de ataxia. Quando ocorrem alterações na linguagem, deglutição e coordenação dos aspetos fonatórios, articulatórios e respiratórios deve recorrer-se à Fonoaudiologia. Por fim, o tratamento farmacológico continua a ter a máxima importância na manutenção da saúde neuronal (Féger & Hirsch, 2015).

3.5. Fatores desencadeantes

As doenças neurodegenerativas têm uma natureza multifatorial, podendo ser simultaneamente ou não, de natureza ambiental, genética ou epigenética (Ropper & Samuels, 2009) Estes fatores têm sido objeto de intensa investigação e debate pela comunidade científica, dada a dificuldade de obter uma relação causa-efeito. É importante conhecer a estrutura do sistema nervoso e os processos moleculares subjacentes ao funcionamento da célula nervosa, para melhor compreender as causas fisiopatológicas e moleculares deste tipo de doenças.

O diagnóstico é realizado pela sintomatologia associada à imagiologia. Quando ocorrem erros de processamento, envio, interpretação ou até mesmo recepção destas informações nervosas é importante tentar compreender a sua fisiologia para melhor perceber a causa. (Bradley et al., 2004; Davies et al., 2001; Ropper & Samuels, 2009).

3.5.1. Fatores Ambientais

A sociedade atual produz grandes quantidades de substâncias tóxicas que invariavelmente se espalham no ecossistema e que conseqüentemente afetam a saúde humana. Alguns destes fatores parece ter um impacto nas doenças neurodegenerativas, tais como alguns metais (ferro, alumínio e manganês), partículas geradas a partir da combustão, as modificadas, e a utilização do tabaco.

Um estudo de revisão realizado entre 2000 a 2007, mostra que a presença de ferro, tem sido descrita como um elemento importante na patogênese dos mecanismos da neurodegeneração, dado que induz o stress oxidativo, (sendo este processo um dos identificados como indutor das doenças neurodegenerativas principais, como é o caso da Doença de Alzheimer, e de Parkinson). Existem três proteínas que medeiam a distribuição e o transporte de ferro: Transferrina, (Tf), Receptor de Transferrina, (TfR) e Ferritina, (Fr). A Tf conduz ferro para os tecidos que possuem TfR. Apenas uma pequena parte do ferro ligado à Tf é proveniente da alimentação, estimando-se que seja apenas 1%. A Fr e hemossiderina, (Hs), são exemplos de proteínas com função de armazenamento de ferro intracelular, sendo que as proteínas reguladoras do ferro têm a capacidade de regular as concentrações de ferro intracelular e manter a sua homeostase. O ferro encontra-se presente em várias regiões do SNC, nomeadamente nos núcleos da base, núcleo rubro, substância branca e na substância negra. Em cérebros saudáveis o ferro não é tóxico, apesar da sua concentração ser relativamente elevada (Bartzokis, Lu, & Mintz, 2007). Quando a BHE (barreira hemato-encefálica) está alterada, o ferro passa a ser continuamente capturado pelo cérebro, o que pode provocar uma acumulação com potencial tóxico. O oxigénio é o aceitador final de electrões na cadeia respiratória, sendo simultaneamente responsável pelas enormes quantidades de ATP gerado na oxidação de substratos e pela geração de radicais livres de oxigénio. Existe uma ligação íntima entre os iões de ferro associado a proteínas e o oxigénio. A desregulação deste equilíbrio é gerador de radicais livres de oxigénio que são um dos factores associados a algumas doenças neurodegenerativas Estes tem a capacidade de danificar estruturas como DNA e RNA celulares, lípidos e proteínas (Paula-Lima et al., 2009). Os metais como o ferro e o cobre catalisam esta formação de radicais livres, sendo desta forma o seu doseamento muito importante. O cérebro tem assim uma sensibilidade especial ao stress oxidativo devido aos altos níveis de ferro presentes, e devido também à elevada taxa de consumo de oxigénio que precisa. Para além destes

fatos, o cérebro não tem grande proteção ao nível antioxidante, tendo uma facilidade em acumular metais em caso de quebra da homeostase. Existe paralelamente um outro processo, a degradação lisossomal de mitocôndrias que leva ao aumento do stress oxidativo. Na doença de Alzheimer pensa-se que este mecanismo do ferro possa ser um dos indutores, através da proteína A β que funciona como quelante para tentar diminuir o dano oxidativo, no entanto quando em excesso, pode também induzir stress oxidativo apresentando um papel duplo: contribuindo, conforme a concentração para uma função neuroprotetora e neurotóxica (Bartzokis et al., 2007; Henrique, Fornari, & Barbosa, 2007; Manuscript & Long, 2008; Paula-Lima et al., 2009).

Estudos em animais demonstraram em ratos adultos, que receberam excesso de Fe⁺², cerca de 12 dias após o nascimento, apresentavam dificuldades de memória espacial e reconhecimento de objetos, sugerindo que os comportamentos eram compreendidos de uma forma bastante efêmera. Na doença de Parkinson também é de extrema importância avaliar o stress oxidativo uma vez os neurónios dopaminérgicos nigrais são especialmente sensíveis ao stress oxidativo. Além de contribuir para o stress oxidativo, o ferro induz a agregação de α -sinucleína, contribuindo para a formação de corpos de Lewy (Shen, Tang, Zhang, Huang, & Le, 2013). Ou seja, os desequilíbrios de ferro no organismo podem originar agregação de proteínas não desejada, o que pode induzir a neurodegeneração (Henrique et al., 2007).

As hipóteses referentes à influência ambiental na neurodegeneração foram refutadas com ensaios realizados a uma espécie de peixe-zebra (*Danio rerio*), com um genoma com algumas semelhanças ao genoma humano, no qual foi verificado que o alumínio e o manganês promovem diferentes efeitos neurotóxicos na espécie (Rodríguez-Tito, Clapé-Laffita, Marín-Sánchez, Pérez-Garrido, & Bonne-Hernández, 2010). Depois da exposição da mesma aos metais entre 2 a 122 horas depois da fertilização, as larvas apresentaram alterações dos movimentos corporais e diminuição do batimento cardíaco. O alumínio pode trazer este tipo de distúrbios cerebrais ao contrário do que se pensou durante longas décadas, dado que foi bastante utilizado em latas de conservação de alimentos. O manganês também provocou efeitos tóxicos notáveis, nomeadamente lesões locomotoras e neurocognitivas, principalmente na presença de citrato, dado que este facilita o transporte para a BHE. Estas alterações originam erros na síntese de proteínas do grupo beta-amiloide, que formam placas nas zonas cerebrais onde se dão os distúrbios causadores das doenças de Parkinson e

Alzheimer. O manganês pode ser ingerido através de partículas no ar, mas também na água e em alimentos (Pereira, da Silva, Hernández, Forti, & Espósito, 2013; Rodríguez-Tito et al., 2010).

Apesar da poluição atmosférica cada vez mais presente afetar principalmente as vias respiratórias e problemas cardíacos, a sua importância ao nível das doenças neurodegenerativas é também muito significativa. As partículas muito pequenas, definidas pelo seu diâmetro aerodinâmico (<2500-nm –partículas muito pequenas e <100-nm - nanopartículas) têm a capacidade de chegar ao cérebro. Mais uma vez, estas partículas parecem estar na origem de algumas modificações moleculares presentes nas doenças de Alzheimer e Parkinson, tais como a hiperfosforilação da proteína tau, e acumulação de placas que formam a agregação de α -sinucleína (Calderón-Garcidueñas et al., 2015). A poluição atmosférica parece contribuir para danos no SNC, principalmente em crianças. (Ritz et al., 2015) Como tal, a sua magnitude tem sido tida em conta nos cuidados de saúde primários, com a implementação de medidas para minimizar estes riscos e exposições. (Calderón-Garcidueñas et al., 2015).

As nanopartículas (NPs) derivadas de combustão, tais como partículas de escape de motores diesel e fumos de soldadura, são absorvidas pelo organismo podendo chegar ao cérebro com consequências respiratórias, cardiovasculares, e também neurodegenerativas (G. Oberdörster et al., 2004). Esta absorção ocorre pelo epitélio olfativo, passando diretamente para o cérebro. Foi demonstrado que a inalação de partículas de C, (36 nm), por ratos durante 6 horas numa câmara de exposição de todo o organismo, originou um aumento significativo e persistente de acumulação deste, que foi aumentando a concentração no organismo gradualmente, (até ao 7º dia da experiência). No entanto quando avaliada a acumulação cerebral, foi verificado que as concentrações de nanopartículas de C aumentam significativamente no cérebro e cerebelo, mas que o aumento é inconsistente; ou seja, é apreciável apenas num dia do período pós-exposição (dia 1) (G. Oberdörster et al., 2004). Este tipo de nanopartículas são bastante difíceis de eliminar pelo organismo humano.

O mecanismo pelo qual as nanopartículas podem originar neurodegeneração parece estar relacionada com a sua capacidade de gerar radicais livres de oxigénio (G. Oberdörster et al., 2004). Esta formação de radicais livres foi observada no fureleno que era capaz de produzir espécies reativas de oxigénio, (ROS), principalmente quando

exposto à luz UV ou metais de transição (Brown, Stone, Findlay, MacNee, & Donaldson, 2000; E. Oberdörster, 2004). Estes ROS estão associados a doenças de Parkinson, doença de Alzheimer e doença de Huntington. Dois dos mecanismos plausíveis de induzirem estes problemas são a libertação de mediadores solúveis, (inflamatórios e/ou hormonais), a partir de células alvo das vias respiratórias e a translocação de constituintes da poluição do ar para fora dos pulmões para os tecidos-alvo secundários (Sambasivarao, 2013).

Outro exemplo é o óxido de titânio, (TiO₂), que numa experiência em ratos recém-nascidos cujas mães estiveram expostas ao metal, apresentaram um aumento dos níveis genéticos relacionados com a apoptose e stress oxidativo (Llinares, Llinares, Moreno, & C. Millán, 2012; Win-Shwe & Fujimaki, 2011). Outro estudo, realizado também sobre o âmbito dos agentes poluentes, na Dinamarca entre 1996 e 2009, com 1696 doentes de Parkinson e um controlo de 1800 indivíduos agrupados, por idade e sexo, chegou à conclusão que a poluição relacionada com o trânsito estava realmente associada a uma maior risco de vir a desenvolver doença de Parkinson, com um risco de 9% maior probabilidade, (95% CI: 3, 16.0%), por um aumento do intervalo interquartil de, (2.97 µg/m³), no caso do NO₂. No caso dos participantes que viveram nas grandes cidades por 20 anos ou mais, os *odds ratio* foram maiores, (OR= 1.21; 95% CI: 1.11, 1.31), comparando com zonas da província, (OR=1.10; 95% CI: 0.97, 1.26), onde não foi verificada qualquer associação para com os habitantes rurais desta. Estes dados têm por base a comparação da concentração média de NO₂ em Copenhaga, (média =16.83 µg/m³), em zonas circundantes, (média =12.63 µg/m³), e em zonas rurais, (media =12.11 µg/m³) (Ritz et al., 2015).

Estudos igualmente realizados em autopsias de cérebros humanos mostram uma maior expressão da ciclooxygenase-2, (mediador inflamatório), no córtex frontal e no hipocampo. Também foi visível uma maior acumulação de α -sinucleína em neurónios e células da glia em indivíduos com uma elevada exposição a gentes poluentes (Ritz et al., 2015) (Calderon-Garcidueñas et al. 2004; Calderon-Garcidueñas et al. 2010). Como já foi referido anteriormente estas proteínas e os seus agregados são os principais componentes dos corpos de Lewy, sendo esta uma característica da doença de Parkinson.

Relativamente à doença de Alzheimer, também o tabaco é apontado como um fator com a capacidade de aumentar o risco de forma substancial, conforme análises realizadas nas últimas duas décadas. Estas informações vieram contrariar outros pareceres, embora também recentes, que defendiam o tabaco como um agente protetor contra doença de Alzheimer. No entanto, a corrente de investigações que sustentam a ideia de que o tabaco tinha um papel positivo enquanto agente protetor da patologia em questão foi financiada pela poderosa indústria tabaqueira; não podendo por isso ser imparcial, nem apelar ao bem comum e à saúde pública (Cataldo, Prochaska, & Glantz, 2010).

3.5.2. Fatores Genéticos

A prevalência de problemas neurodegenerativos tem vindo a crescer nos últimos anos, em linha com o aumento da esperança média de vida. Existe uma profusão de estudos relacionando mutações e alterações genéticas com doenças neurodegenerativas (Lepesant, 2015). Estudos realizados por Equipas da Universidade de Sevilha, em Espanha, e do Instituto Karolinska de Estocolmo, na Suécia, correlacionaram a inflamação cerebral, com doenças neurodegenerativas, para além de induzir a morte dos neurónios. Neste estudo, foram avaliadas culturas de células e modelos experimentais em ratos com doença de Parkinson, assim como anatomia microscópica e histologia de áreas corticais do mesencéfalo ventral, a partir do cérebro de doentes de Parkinson ou Alzheimer. Como já descrito, ainda não estão completamente identificados os fatores desencadeantes das doenças neurodegenerativas, no entanto, este estudo mostra como a inflamação cerebral se encontra bastante associada a este problema (M. a. Burguillos et al., 2011).

As enzimas caspases encontram-se associadas aos mecanismos de apoptose. Contudo, também parecem desempenhar uma função em situações de regeneração celular em neurónios expostos a agentes patogénicos (M. a. Burguillos et al., 2011). Segundo este estudo as caspases têm a capacidade de controlar a atividade das células da microglia, sendo estas as células responsáveis pela inflamação cerebral. O estudo verificou ainda que a inibição das caspases 3 e 8 através de fármacos diminuía a resposta das células da microglia a impulsos inflamatórios. Já era conhecida a atividade das caspases na resposta inflamatória quando o organismo se encontra exposto a agentes patogénicos. No entanto, a ativação recorrente das caspases origina moléculas nocivas,

indutoras de processos neurodegenerativos, que ocorrem em doentes de Parkinson e Alzheimer. Assim, este estudo sugere a utilização destas proteínas como eventual controle da inflamação (M. a. Burguillos et al., 2011).

No caso da doença de Huntington, uma patologia neurodegenerativa de carácter dominante, causada por uma expansão do gene da huntingtina (HTT) na sequência do trinucleotido CAG, na qual há uma extensão de glutaminas na proteína HTT. No entanto os processos neurodegenerativos associados à acumulação de agregados HTT ainda não se encontram totalmente esclarecidos (Reilmann, Leavitt, & Ross, 2014). Um estudo, realizado em indivíduos com a doença de Huntington, (14 pessoas) e respetivos controlos (39 pessoas), onde foi analisado o estado antioxidante a partir das enzimas SOD, (superóxido dismutase), CAT (catalase), GPx (glutathiona peroxidase), GSH (glutathiona reduzida), GR (glutathiona redutase), tióis proteicos e FRAP, (capacidade antioxidante total), verificou que os valores de ROS se encontravam aumentados relativamente ao grupo de controlo e que a atividade da GR se encontrava diminuída. Pensa-se assim que existe um desequilíbrio redox nestes doentes, que pode ser avaliado pela atividade da GR enquanto biomarcador para o início dos sintomas em portadores assintomáticos do gene; mas também pelos níveis de GSH plasmática, a qual poderá ser, eventualmente, importante na monitorização da progressão da neurodegeneração nos doentes (Anastasiou, Lorentz, Stein, & Mitchell, 2014).

Relativamente à doença de Alzheimer, muitos têm sido os estudos realizados com o intuito de compreender quais os mecanismos genéticos envolvidos. Alguns destes estudos apontam para uma hereditariedade genética da doença entre 49% e 79% (Diakos et al., 2015; Gatz et al., 2006). Apenas em 0.1% dos casos se trata de transmissão autossómica dominante, sendo que, nestes, a DA aparece numa idade precoce, antes dos 65 anos de idade; nestes casos é designada de doença de Alzheimer familiar. Nestas situações, de Alzheimer familiar autossómico dominante, está presente a mutação de um dos genes, o PPA, (proteína precursora amiloide), e presenilinas 1 e 2 (S. C. Waring & Rosenberg, 2008). Nestes casos existe ainda um aumento da produção da proteína A β 42, (principal constituinte das placas senis). Com exceção destes casos de famílias com o gene autossómico dominante, a maior parte dos casos provem de um distúrbio complexo, com interação de vários genes e sensibilidade ao meio ambiental (Engelhardt, 2012). Geneticamente tem sido muito avaliado o alelo ϵ 4 da apolipoproteína E, (APOE). 40-80% dos doentes possuem pelo menos um dos alelos

(Mahley, Weisgraber, & Huang, 2006). A presença de uma cópia de APOE-e4 aumenta o risco de DA tardia em três vezes, enquanto a presença de duas cópias em cerca de doze vezes (Engelhardt, 2012). Mutações no gene TREM2 têm sido associadas a um risco 3 a 5 vezes maior para desenvolver a doença, comparando com indivíduos sem o gene (Guerreiro et al., 2013; Jonsson et al., 2013; Loef, von Stillfried, & Walach, 2012). A partir de 2009 têm vindo a ser desenvolvidas técnicas genéticas pelo GWAS, (Genoma-wide association studies), que têm avaliado a importância de outros genes nesta patologia como e o caso do PICALM, CLU, CR1 e BIN1. Estes estudos permitem gerar três hipóteses para a formação da DA. A hipótese colinérgica é a mais antiga e é a base de muitas terapêuticas farmacológicas. Defende que a DA seja resultante de um problema na síntese do neurotransmissor acetilcolina (ach). Apesar de ser a mais antiga, não é a mais consensual, já há alguns anos, visto que o tratamento da deficiência da ach não se mostrou eficaz (P. T. Francis et al., 1999). A hipótese amiloide defende, por sua vez, que os depósitos extracelulares de beta amiloides, (A_{β}), são a origem do problema da doença de Alzheimer (Mudher & Lovestone, 2002). Esta teoria avaliou a APOE4, como um fator de risco genético para a doença. Também foram realizados estudos em pessoas com trissomia 21, (muitas vezes apresentam a doença bastante novos, antes dos 40 anos), pelo fato do gene da proteína precursora amiloide se encontrar no cromossoma 21 (Lott & Head, 2005; Nistor et al., 2007). Por fim, a também a proteína Tau tem sido avaliada dada a sua capacidade de desintegrar os microtúbulos nas células do cérebro, uma vez que podem ser formados novos de fibrilhas nas células nervosas, o que leva a disfunções bioquímicas e, por vezes, apoptose das células (Engelhardt, 2012; Goedert et al., 1991).

3.5.3. Fatores Epigenéticos

A epigenética é um conceito que se define por modificações do genoma, sem que ocorram mutações neste. Por vezes, os padrões epigenéticos são sensíveis a modificações ambientais (Romanoski, Glass, Stunnenberg, Wilson, & Almouzni, 2015). Estas podem causar alterações fenotípicas possíveis de transmitir aos descendentes. Como não existe uma definição exata de epigenética convencionou-se que o diferencia a epigenética dos processos da genética clássica são a capacidade de reversibilidade do posicionamento das modificações e a de atuar a longa distância na sequência de DNA. Entre as modificações que ocorrem nestes mecanismos encontram-se alterações das

histonas, metilação do DNA e alteração na transcrição de genes a partir de RNA não codificado. Possivelmente, a criação de um perfil epigenético tornar-se-á, num futuro próximo, uma ferramenta muito importante no diagnóstico de doenças neurodegenerativas (Abel & Poplawski, 2014).

Na doença de Huntington, doença neurodegenerativa autossômica dominante, a fase primitiva é caracterizada por alterações da expressão genética, o que resulta em modificações epigenéticas inconstantes. Algumas das mais evidentes características epigenéticas incluem modificações no DNA, de metilação e nas histonas. Alguns fármacos cuja função é corrigir estes episódios do foro epigenético têm sido alvo de estudos recentes (F. Wang & Guo, 2014). Na doença de Huntington a metilação do ADN é uma modificação epigenética, que ocorre com alguma frequência. Trata-se de uma adição covalente de um grupo metilo para o carbono 5 do anel de pirimidina através da atividade da citosina DNA-metiltransferase (DNMT). A metilação modifica a transcrição de genes, sendo que o DNA, quando metilado, impede a ligação de fatores de transcrição para o gene. Para além deste fato, os ADNs metilados são ocupados por proteínas metil-CpG-binding, (MBDS). Têm sido realizados estudos para compreensão desta modificação, os quais sugerem que é, de fato, uma das alterações que contribuem para a patogênese da doença de Huntington. (Benn et al., 2008; Iwase et al., 2011; Kunowska, Rotival, Yu, Choudhary, & Dillon, 2015). Outra modificação epigenética na DH, é a associação de proteínas histonas com o ADN, problema que ocorre quando estas modulam a natureza dinâmica das fibras de cromatina (Iwase et al., 2011). A remodelação da cromatina é um processo altamente regulado, em que o mecanismo está dependente de interações entre o ADN, o ARN e proteínas de histonas presentes no núcleo. A expressão genética é, assim, regulada pela alteração da cromatina através de modificações nas histonas assim como pela ligação de ativadores e repressores da transcrição (Valor, Guiretti, Lopez-Atalaya, & Barco, 2013; Z. Wang et al., 2008). Quando se forma uma conformação de histonas com o ADN, chamamos ao conjunto heterocromatina, e aqui ocorre a repressão do gene em questão. Contrariamente quando o nucleossoma não assume essa estrutura, adquire o nome de eucromatina, à qual está associada a transcrição do gene (J. Lee, Hwang, Kim, Kowall, & Ryu, 2013). Também pequenos RNAs não codificantes têm sido estudados recentemente dado que estes controlam algumas vias genéticas. Os mais relevantes são os curtos, designados de micro RNAs, (miRNAs), pois estão envolvidos na expressão do gene, ao nível pós-

transcricional. Estudos realizados nestes miRNAs, mostram que algumas alterações que sofrem, estão relacionadas com a patogénese da HD, já quem em pacientes com HD, o nível de miRNAs neuronais específicos é diminuído, ao contrário do RNAm alvo, que é inversamente elevado. Desta forma, conclui-se que na doença de Huntington, a desregulação do miRNA é um fator importante a ter em conta, dado que contribui para o mau funcionamento pós-transcricional (J. Lee et al., 2013).

Na doença de Parkinson também foram verificados vários mecanismos epigenéticos, como é o caso da metilação do DNA. Em análises realizadas a pacientes com DP foi verificado que, em comum, tinham elevado grau de metilação envolvendo muitos genes previamente associados à DP. Os biomarcadores epigenéticos conseguem controlar vários parâmetros cognitivos e neuronais. Um dos processos epigenéticos já avaliado em DP é a metilação do DNA no cérebro, associada à interação de α -syn com a DNA metiltransferase 1, (DNMT1), o que origina a retenção de DNMT1 no citoplasma. Esta desregulação pode ser indutora da doença em alguns casos (M. A. Burguillos et al., 2011; Lepasant, 2015; Li et al., 2002; E. Oberdörster, 2004). Um estudo realizado em amostras *post-mortem* de córtex frontal, assim como de leucócitos provenientes do sangue periférico (analisado em 5 doentes e comparando com uma amostra de indivíduos saudáveis, sendo estes 6), em que os doentes não diferiam significativamente em parâmetros como a idade, nível de educação, intervalo *post-mortem* e peso do cérebro. Foi verificado que apesar da característica mais marcante ser a perda de neurónios dopaminérgicos na substância nigra, esta neurodegeneração ocorre também no córtex, variando o respetivo volume (Masliah, Dumaop, Galasko, & Desplats, 2013). Nas células neuronais dopaminérgicas tem sido verificada a importância do stress oxidativo sobre a proteína quinase C δ , (PKC δ), apesar do mecanismo epigenético não se encontrar totalmente esclarecido. No entanto, pensa-se que a acetilação das histonas seja um fator decisivo dado que regula a expressão de PKC δ nos neurónios, aumentando possivelmente a morte celular dopaminérgica, contribuindo para a neurodegeneração na doença de Parkinson (Abel & Poplawski, 2014; Jin et al., 2014). Todavia, tem-se conhecimento do potencial de algumas células da microglia e respetivos estados de polarização, para o eventual tratamento da doença de Parkinson apesar dos seus mecanismos permanecerem ainda pouco definidos. Estudos realizados mostram como uma histona, designada histona H3K27me3, consegue alterar a sua conformação a partir de efeitos causados pela microglia (Tang et al., 2014).

No caso da doença de Alzheimer (DA), muitas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de pesquisar possíveis mecanismos epigenéticos associados. A DA é caracterizada molecularmente por acumulação de péptidos β amiloides e proteínas anormalmente fosforiladas, manifestando-se através de declínio cognitivo, entre outros fatores, a demência (Hendrickx et al., 2014). O fato de gêmeos nem sempre expressarem em concordância a patologia, revelando então fenótipos por vezes diferentes, tem vindo a dar ênfase à importância aos mecanismos epigenéticos e respetivo estudo (Bennett et al., 2015). Os mecanismos epigenéticos principais na DA são a acetilação e metilação das histonas, processos deficientes de metilação do DNA e desregulação do RNA não-codificante. Estudos em ratinhos transgênicos portadores da doença comprovam também esta teoria, pois os resultados mostram estas disfunções epigenéticas no cérebro e a sua associação a problemas funcionais e cognitivos. Foi verificado um excesso de produção de $A\beta_{42}$, proteínas neurotóxicas presentes, alterações pós tradicionais da proteína tau, disfunção axonal-sináptica e apoptose. Apesar de alguns mecanismos epigenéticos na doença de Alzheimer serem benéficos, reduzindo a evolução e manifestação da doença, a maioria das alterações desta natureza é prejudicial, sendo por isso a sua avaliação bastante cuidadosa. Muitas vezes, estas alterações começam a ter efeito muito tempo antes do diagnóstico, frequentemente no início do estado patológico (Millan, 2014). Análises recentes mostram como proteína precursora amiloide (APP) tem também a capacidade de regular, epigeneticamente, a expressão do gene *Egr1*. Este gene está envolvido com a formação de memória, sendo a presença da APP capaz de diminuir significativamente a expressão de *Egr1*, segundo estudos em ratinhos. A principal conclusão deste estudo é que a APP promove a baixa expressão de *c-Fos* e *Egr1* em rato PF córtex, no qual a indução de várias IEGs está envolvido na formação da memória (Hendrickx et al., 2014). Apesar de todos os mecanismos subjacentes às patologias descritas ainda não estarem totalmente esclarecidos, havendo ainda muitos mecanismos por compreender, é inegável a importância da epigenética e a forma complexa de como os seus mecanismos interagem com a genética e a exposição ao meio ambiente. Também ainda é prematuro saber se estas alterações são suficientes, por si só, para desencadear patologias neurodegenerativas. Ao longo dos próximos anos, é natural que a sua importância se torne mais evidente, com biomarcadores mais robustos permitindo desenvolvimentos farmacológicos que atuem nestes mecanismos epigenéticos (Millan, 2014). Pensa-se que

também possam estar relacionados com a DA outros fatores como o metabolismo glicídico, a resistência insulínica, e disfunções sinápticas (Engelhardt, 2012).

3.6. Alzheimer

Trata-se da patologia neurodegenerativa mais frequente, pelo que se estima que seja a causa de uma percentagem significativa de todas as demências (entre 50 a 70 por cento) (Sereniki & Vital, 2008). Esta caracteriza-se pela perda significativa e crónica de sinapses, assim como a constante morte neuronal, principalmente nas zonas do hipocampo, córtex cerebral e estriado ventral (Chung et al., 2015). Histopatologicamente, os portadores da doença possuem, muitas vezes, depósitos fibrilares amiloidais, associados a vários tipos de placas senis, acumulação de filamentos anormais da proteína Tau (com a formação de novos neurofibrilares), perda sinática e neuronal e inflamação (Sereniki & Vital, 2008). A doença afeta principalmente a o funcionamento mental assim como o pensamento, a fala e a memória. No entanto paralelamente podem ser verificadas outras alterações como é o caso de mudanças de humor, desorientação no tempo e espaço, e confusão. Os primeiros sintomas podem passar despercebidos tanto pela própria pessoa como pelas envolventes, no entanto, consoante a sua progressão os sintomas começam a intervir com simples rotinas, assim como atividades sociais, que ao longo do tempo, vão tornando o doente cada vez mais dependente de outros (Chung et al., 2015). A perda de memória pode ter consequências bastante graves, entre elas riscos associados à falta de segurança, problemas de comportamento e comunicação. A memória episódica é normalmente a primeira a ser afetada. Esta encontra-se relacionada com episódios da vida do doente (Chung et al., 2015).

Num estágio inicial, o doente esquece-se de acontecimentos recentes, no entanto tem a capacidade de se lembrar de episódios que ocorreram à mais tempo, sendo designados de longo-termo. No caso da memória semântica (abrange o significado das palavras) e memória de procedimento (forma como conduzimos os nossos atos), podem ser também afetadas, no entanto é mais evidente em estados mais avançados da doença do que a memória episódica, sendo por isto, esta perda a mais indicada pelos doentes. Inicialmente, o doente apresenta algumas falhas de memória, sobretudo recente, acompanhada de falta de atenção. Num estado mais avançado a gravidade dos sintomas leva o doente a deixar de trabalhar, e de realizar algumas tarefas independente (como é

o caso de conduzir, por exemplo). A perda de memória a curto prazo aumenta, assim como todas as confusões e perturbações associadas à falta da mesma (Nowotny, M Kwon, & M Goate, 2001). Torna-se mais difícil também interpretar certos estímulos, assim como a noção do espaço e do tempo. Paralelamente começa a ocorrer uma dificuldade marcada na linguagem, em que muitas vezes existe a repetição das ideias e incompreensão das mesmas, assim como a dificuldade de falar e escrever. Numa última fase, doente apresenta já um estado de demência grave, em que as funções cognitivas desaparecem praticamente por completo (Alom Poveda, Baquero, & González-Adalid Guerreiro, 2013).

No tratamento da doença de Alzheimer, a componente não farmacológica precede a farmacológica. Deve ser ensinado aos cuidadores de doentes desta patologia como a doença pode afetar a vida do doente e do cuidador e quais as melhores formas de lidar com o desenvolvimento da doença (Nowotny et al., 2001). Como, paralelamente, podem surgir problemas, tais como depressão, agitação, delírios, insónia e, por vezes, violência, devem ser incentivados contactos sociais, realizar atividades do agrado do doente, evitar o confronto com o paciente mantendo um ambiente calmo. No que diz respeito ao tratamento farmacológico, é utilizada a terapêutica colinérgica, na qual os fármacos, designados inibidores da acetilcolinesterase, aliviam os sintomas da doença (Nowotny et al., 2001). O seu mecanismo origina o bloqueio da enzima acetilcolinesterase, cujo papel é destruir um neurotransmissor importante - a acetilcolina. Esta terapêutica está indicada em estágios iniciais da doença, ao contrário da Memantina. Esta atua num neurotransmissor, o glutamato. A Memantina bloqueia-o, evitando a entrada em demasia de cálcio nas células nervosas. O mecanismo deste fármaco é de especial interesse na medida em que o glutamato se encontra presente, em altas concentrações nesta patologia. Também é muito relevante complementar este tratamento com o tratamento de outros sintomas de mau funcionamento neuronal e depressão associados à doença. Como tal, é frequente a associação de fármacos como Antipsicóticos, Antidepressivos, e tratamento de insónia e ansiedade (“Terapêutica Farmacológica › Associação Alzheimer Portugal,” n.d.)

3.7. Parkinson

A doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez por James Parkinson, em 1817. Nos dias de hoje é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente,

afetando entre 1 a 2% dos indivíduos com idades superiores a 60 anos (Lai, Lin, Liao, & Chang-Ou, 2015). O parkinsonismo é definido como um conjunto de doenças abrangente nas quais se verifica diminuição da neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios da base sendo diferenciadas em: parkinsonismo primário (a comumente designada doença de Parkinson), parkinsonismo secundário, plus, e doenças heredo degenerativas (Souza et al., 2011).

A doença de Parkinson é uma doença de carácter crónico do sistema nervoso. Apresenta alterações monoaminérgicas múltiplas, ou seja, disfunções acentuadas ao nível do sistema colinérgico, dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico (Souza et al., 2011). Com a constante progressão da doença, formam-se corpos citoplasmáticos, também designados de corpos de Lewy, sendo compostos por eosinófilos, que, existentes na substância negra do mesencéfalo, agrupam-se muitas vezes em grande quantidade. Paralelamente, também é verificada uma diminuição neuronal acentuada de células ventro-laterais, presentes na zona da substância negra do mesencéfalo. A etiologia da doença ainda não está completamente esclarecida, mas pensa-se que provenha de um conjunto de fatores, sendo portanto designada como doença multifatorial, ou seja, a aliança entre a predisposição genética, a idade (que leva necessariamente a uma maior fragilidade do sistema neuronal) e à presença de um ambiente que seja propício ao desenvolvimento desta doença (Rodriguez, Rodriguez-Sabate, Morales, Sanchez, & Sabate, 2015). Os sinais e sintomas da doença são variados e incluem: acinesia, rigidez, tremor em repouso e alterações na marcha e na postura. Para além destes já referidos, existem também os sintomas não motores. Os principais já descritos são: hiposmia (perda parcial do olfato), disautonomia (transtorno causado pela disfunção do Sistema Nervoso Autónomo –SNA), alterações do sono, deterioração cognitiva, depressão, apatia, ansiedade, fadiga, dor, disfunção sexual, alterações psicóticas e perturbações do controlo dos impulsos. Estes têm também extrema importância na medida em que afetam significativamente a qualidade de vida do doente e das pessoas que o rodeiam (Rodriguez et al., 2015; Ruitenbergh, Duthoo, Santens, Notebaert, & Abrahamse, 2015; Souza et al., 2011).

No que diz respeito ao diagnóstico, este é clínico. Atualmente não existe ainda nenhum biomarcador capaz de expressar um diagnóstico definitivo, mas sim um conjunto de análises diretas do médico ao paciente, de forma a compreender os sintomas. Entre os mais comuns que devem indicar que estamos presentes possivelmente de outro

distúrbio que não a DP encontramos: simetria dos sintomas (principalmente no início da doença), marcadas alterações axiais ou dos membros inferiores, demência ou psicose grave em fases iniciais, ausência de tremor e agravamento clínico rápido da doença. A terapêutica desta patologia é apenas sintomática, o que significa que se baseia apenas em minimizar os sintomas vividos pelo doente, não existindo ainda a cura, nem nenhum composto farmacológico capaz de diminuir muito significativamente a evolução desta. Como tal os doentes fazem levodopa (associado a carbidopa ou benserazida) sendo este que apresenta mais evidência e importância clínica, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamino-oxidase B (IMAO-B), inibidores da cetecol-orto-metil-transferase (COMT), anticolinérgicos e amantadina (Connolly & Lang, 2014; Massano, 2011; Rappold & Tieu, 2011).

3.8. Huntington

A doença de Huntington (DH) foi primeiramente descrita por George Huntington em 1872. Trata-se de um problema hereditário no qual ocorre uma degeneração crónica do cérebro. Na Europa a incidência é de 5 a 8 pessoas por cada 100.000, sendo que em Portugal existem à volta de 1200 doentes. É uma patologia de carácter dominante, transmitida de pais para filhos. A DH afeta pessoas de todos os continentes atualmente, no entanto é mais frequente entre europeus (Reilmann, Leavitt, & Ross, 2014).

Devido a este carácter dominante, basta que um dos pais apresente o gene para o problema, ou seja, é suficiente que um dos cromossomas homólogos contenha o gene defeituoso. Qualquer pessoa afetada pela DH pode transmitir a cópia alterada do gene à descendência (seja ela masculina ou feminina) com uma probabilidade de 50 por cento, sendo que a maioria dos indivíduos com a patologia são heterozigóticos. À medida que a doença se desenvolve, existe uma destruição contínua do córtex cerebral, o que leva à destruição inicial de várias capacidades cognitivas que se vão agravando (Paulsen et al., 2014; Reilmann et al., 2014). Os primeiros sintomas surgem mais ou menos entre os 40 e os 50 anos, sendo pouco frequente quando aparecem antes dos 20 anos e também é raro aparecerem depois dos 60. Estes podem ser de várias naturezas como alterações de raciocínio, de natureza motora, ou emocional (Heemskerk et al., 2014). Os sintomas motores caracterizam-se por contrações musculares involuntárias e agitação mais marcada do que o normal, dificultado tarefas do dia a dia que envolvam alguma

coordenação como andar, escrever, conduzir entre outras. Os sintomas emocionais manifestam-se muitas vezes por ansiedade, impulsividade, agressividade, afastamento social, irritabilidade, depressão e, por vezes, apatia; sendo que muitas vezes estes são os primeiros a surgir e nem sempre são logo associados à doença, dado o seu carácter inespecífico. No que diz respeito aos sintomas cognitivos, estes começam por ser leves, no entanto agravam-se com a evolução da doença. Costumam-se manifestar pela falta de memória e alterações intelectuais que originam um envelhecimento mental precoce. No entanto todos os sintomas descritos variam de pessoa para pessoa. Numa fase inicial da doença, verificam-se algumas alterações na coordenação, com movimentos involuntários e por vezes alguma sensação depressiva ou irritabilidade. Os movimentos involuntários, com o decorrer da evolução vão se tornar mais evidentes, assim como alterações na fala, deglutição e raciocínio lógico. Numa fase já bastante avançada da doença é verificada perda de peso possivelmente devido à dificuldade associada à deglutição, tornando-se o doente bastante dependente dos prestadores de cuidados (Heemskerk et al., 2014; Sitek, Thompson, Craufurd, & Snowden, 2014; Żukiewicz-Sobczak, Król, Wróblewska, Piątek, & Gibas-Dorna, 2014).

O diagnóstico provém do resultado de vários exames nos quais são utilizadas técnicas de RM (ressonância magnética), TAC (tomografia computadorizada), testes genéticos, exames neurológicos, psicológicos e avaliação da história familiar (Paulsen et al., 2014). A cura da doença ainda não existe, assim como nenhum tratamento bastante eficaz na prevenção ou progressão da doença. No entanto os sintomas da DH podem ser minimizados, com a ajuda de alguma medicação como é o caso dos antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e hipnóticos. A realização de terapias da fala, cognitiva, ao nível da respiração, nutrição (devido ao emagrecimento acentuado muitas vezes verificado), fisioterapia e psicoterapia também são relevantes para melhorar a qualidade de vida dos doentes (Hocaoglu, Gaffan, & Ho, 2012).

3.9. Leucodistrofias e Leucoencefalopatia

Leucodistrofias são patologias de carácter genético (com a exceção de algumas mutações pontuais) e que se manifestam no sentido de originar uma destruição progressiva da mielina do sistema nervoso central, e por vezes do sistema nervoso periférico, sendo como tal categorizada de doença desmielinizante. Existem cerca de 30 doenças diferentes pertencentes a este grande grupo, entre elas: Doença de Refsum,

Síndrome de Zellweger, Doença de Alexander, Doença de Canavan, Síndrome CACH - Mielinólise Central Difusa, Doença de Krabbe e Leucodistrofia Metacromática (Fernández-Vega et al., 2015; Jain, Prakash, Raghavendra, Nagpal, & Handa, 2014). São um grupo de patologias raras, que apresentam um padrão crónico, ou seja, o estado de saúde vai-se agravando ao longo da vida. A hereditariedade dos casos é bastante variável podendo ser autossómica dominante, autossómica recessiva ou ligada ao cromossoma X. Ainda não é conhecido o mecanismo que faz despoletar a doença, e os sintomas que aparecem são muito variados (Jain et al., 2014). Num estágio inicial da doença os sintomas são inespecíficos, e, por vezes, difíceis de identificar. Entre eles pode ocorrer: alterações no tónus muscular, da marcha, da memória, comportamental, problemas de deglutição, visão e audição. O diagnóstico deste grupo de patologias realiza-se com base no estudo das características familiares e genéticas associadas ao problema, análises sanguíneas e exames complementares como é o caso da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, sendo que alguns destes exames conseguem detetar alterações na bainha de mielina. Atualmente a maior parte destas patologias não apresenta, ainda, nenhum tratamento considerado eficiente. Em algumas delas, pode ser realizado o transplante de medula óssea, tendo já ocorrido alguns casos de sucesso com esta metodologia (Fernández-Vega et al., 2015; Jain, Prakash, Raghavendra, Nagpal, & Handa, 2014).

A leucoencefalopatia é uma patologia que tem sido, ao longo dos anos, interligada a vários comportamentos e ambientes de risco. Entre os mais significativos encontram-se radiações, toxinas presentes no ambiente, fármacos e drogas de abuso. A droga mais diretamente associada a esta patologia é a heroína, com muitos casos já analisados. No entanto existem outras, tais como a cocaína, tolueno, álcool ou metilendioximetanfetamina (MDMA, comumente designada de *ecstasy*) também associadas à leucoencefalopatia. A patologia afecta a matéria branca do cérebro, ou seja, a componente composta por mielina. As lesões costumam ser extensas e simétricas, localizadas preferencialmente no cerebelo, corpo caloso, lobo parietal e occipital. Ocorrem alterações de diversas naturezas, tais como alterações visuais, motoras, sensoriais, emocionais e cognitivas. Esta patologia manifesta-se muitas vezes sob a forma de sintomas inicialmente específicos tais como: faltas de atenção, apatia, alterações na memória, variações e mudanças de personalidade, ataxia; podendo

desenvolver-se para coma e morte (Buxton et al., 2011; Yin, Lu, Chen, Fan, & Lu, 2013).

3.10. Outras

Para além das mais frequentes e já descritas doenças neurodegenerativas, existem muitas outras, não tão abordadas pela sua menor incidência. No é entanto é importante referenciá-las dada a sua existência e grande diversidade. Entre outras podemos referenciar as seguintes:

- Doença de Hallervorden Spatz- Caracteriza-se por ser um distúrbio metabólico no qual é verificada uma deterioração da marcha, rigidez, contrações nos membros, e alterações mentais. A patologia pode afetar a parte reticulada da substância negra ou o globo pálido (Jain et al., 2014);
- Síndrome de Leigh- é bastante rara, e normalmente transmitida sob uma forma autossômica recessiva. Normalmente começa a manifestar-se em crianças e jovens. As características clínicas mais frequentes são a hipotonia, degradação psicomotora, ataxia, distonia e dificuldade em engolir. Nesta patologia ocorre desmielinização, e necrose simétrica das substâncias branca e cinzenta (Lake, Bird, Isohanni, & Paetau, 2015);
- Encefalomielopatias Mitocondriais- são um conjunto de doenças que têm em comum um complexo de anomalias mitocondriais. Os doentes apresentam, frequentemente, convulsões, fraqueza muscular, atraso mental, perda de audição e baixa estatura. No entanto a gravidade destes sintomas é muito variável entre os doentes (Longo, 2003);
- Doença Estriatonigral: é uma doença da *substância nigra*, a qual é caracterizada por sintomas parkinsonianos, com proeminência de rigidez e ausência de resposta à medicação antiparkinsoniana (Giza, Gotzamani-Psarrakou, & Bostantjopoulou, n.d.);
- Síndrome de Shy Drager: esta patologia caracteriza-se por evidenciar uma falha do sistema nervoso autónomo, consequentemente causando incontinência urinária, incapacidade de transpirar e hipotensão ortostática. A causa desta

síndrome é desconhecida, no entanto verifica-se uma degenerescência de muitas áreas do sistema nervoso (Abyad, n.d.);

- Paralisia Supranuclear Progressiva- também é uma doença da *substância nigra*. O diagnóstico é clínico, a partir da avaliação dos sintomas tais como rigidez axial com extensão do pescoço, ocasionalmente demência, sintomas extrapiramidais e alterações nos movimentos verticais do olho; (“Paralisia supranuclear progressiva - Perturbações do movimento - Secção 6 : Doenças do cérebro e do sistema nervoso - Manual Merck para a Família,” n.d.)
- Doenças do Neurónios Motores- Existe uma degeneração dos neurónios inferiores e/ou superiores. Dentro deste grupo a mais conhecida é a Esclerose Lateral Amiotrófica. Esta caracteriza-se pela degeneração do trato cortico-espinhal e dos neurónios motores inferiores e manifesta-se como a perda progressiva de locomoção, fala, dificuldade de realizar movimentos, de comer e por fim de respirar, quando os músculos envolvidos na respiração são afetados. (Simon et al., 2014)

4. Substâncias de abuso

4.1. Generalidades

As substâncias de abuso são compostas por moléculas naturais ou sintéticas que afetam os processos da mente e do corpo, quando introduzidas no organismo (Galanter Mark et al., n.d.). Ao que tudo indica a relação de dependência e vício entre o homem e algumas plantas, teve origem a partir de descobertas realizadas pelos nossos antepassados, em que a auto-administração de determinadas espécies vegetais teriam a capacidade de melhorar atividades cognitivas, alterar o limiar de sensibilidade, diminuir a dor, aumentar a energia e até tratar determinadas patologias (Wentzel-Larsen, & Moe, 2014). Algumas substâncias têm o poder de alterar o estado de consciência do consumidor, estimulando uma parte do cérebro, pelo que chamamos *sistema de recompensa*. Este encontra-se associado principalmente à manutenção da dopamina, um dos principais neurotransmissores. As drogas psicotrópicas são as que alteram a forma do indivíduo sentir, pensar e até agir, sendo comum categorizar as drogas em naturais, parcialmente sintéticas e as sintéticas (Galanter Mark et al., n.d.; Siqveland, Haabrekke, Wentzel-Larsen, & Moe, 2014).

Estudos efetuados em diversos países durante mais de quinze anos têm discutido a relação causa-efeito entre o consumo de substâncias de abuso, (drogas, álcool e tabaco) e distúrbios mentais, abrangendo, nomeadamente, as doenças maníaco-depressivas, depressão, esquizofrenia, alterações de humor, ansiedade e angústia, fobias, comportamentos anti-sociais, agressividade, transtornos afectivos, ansiosos e de personalidade, perturbação de pânico e demais distúrbios compulsivos. No geral, pessoas que consumiram estas substâncias apresentavam mais disfunções mentais (Jané-Llopis & Matytsina, 2006; E. B. Lee et al., 2015). O consumo destas substâncias está também associado a outras doenças e lesões, nomeadamente do foro oncológico, cirrose do fígado, ou HIV (E. B. Lee et al., 2015). Dada a provável relação de causalidade, entre o consumo de substâncias de abuso e distúrbios mentais, é de relevar que também foi encontrada esta relação em crianças e adolescentes. Por sua vez, constata-se que crianças e adolescentes depressivos, vêm a tornar-se, mais facilmente, fumadores e a

consumir álcool e drogas ilícitas (Jané-Llopis & Matytsina, 2006; E. B. Lee et al., 2015).

Estudos no Reino Unido e nos EUA sugerem que entre as causas de alterações/transtornos de humor, a dependência da nicotina representa 10,5% a 12,8% dos casos nos EUA e cerca de 32% dos casos no Reino Unido, enquanto o uso de bebidas alcoólicas representa 1,3 a 4,7% dos casos nos EUA e no Reino Unido. Já a relação das alterações/transtornos de humor com a dependência de drogas ronda 0,3% na Europa e 1,5% nos EUA (Jané-Llopis & Matytsina, 2006). Para além dos distúrbios mentais, sendo a depressão a consequência mais comum, encontramos também, de uma forma constante nos vários estudos que ocorrem frequentemente alterações de humor e distúrbios na personalidade, incluindo nestes últimos, estados de fobia, situações anti-sociais, histerismo, comportamentos obsessivo/compulsivos, paranoias e esquizofrenia. De entre os dependentes do álcool, drogas e nicotina, são os consumidores de drogas os que apresentam uma maior percentagem no binómio dependência/ distúrbios mentais (Jané-Llopis & Matytsina, 2006).

4.2. Impacto da idade e condições sócio-económicas no perfil do consumidor

Uma pesquisa levada a efeito no Canadá com mais de 12 000 estudantes, revelou que o consumo de álcool e nicotina nas adolescentes do sexo feminino aparece, *per si*, como precursor de sintomas de depressão (Jané-Llopis & Matytsina, 2006). Constatou-se que o consumo de *cannabis* tinha a mesma consequência, mas em jovens de ambos os sexos. Estudos semelhantes revelaram que jovens que nunca tinham apresentado qualquer distúrbio, passaram a manifestá-los após o consumo de *cannabis*. Por sua vez, jovens que já apresentavam distúrbios revelaram mais propensão para o início do consumo. Também os factores socioeconómicos são determinantes, nomeadamente, baixo nível de escolaridade e desemprego. No que diz respeito aos estados depressivos, pesquisas demonstraram de forma inequívoca a relação entre o consumo de álcool e comportamentos depressivos, nomeadamente na América do Norte e Rússia (numa relação de quase 10%), enquanto que, em países islâmicos onde a taxa de alcoolismo é baixa, são também mais baixas as situações de depressão. No que diz respeito a estados de ansiedade a relação deixa de ser evidente, dado que os estados de ansiedade aparecem, geralmente, na segunda década de vida, enquanto que muitas situações de dependência só se verificam mais tarde (Jané-Llopis & Matytsina, 2006).

4.3. As substâncias ilícitas

Como já foi referido anteriormente a utilização de substâncias de abuso evoluiu paralelamente à história da humanidade, fazendo parte integrante das suas culturas, religiões, relações sociais e humanas e estando intimamente ligado a efeitos sobre a percepção, emoções, pensamentos (Nelson, Bryant, & Aks, 2014). Aos efeitos psicotrópicos conhecidos estão associados efeitos adversos no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico (Galanter Mark et al., n.d.). A relação entre o uso de substâncias de abuso e desvios neurológicos tem sido objeto de estudo e em alguns casos já foi inequivocamente demonstrada (Liu, Arun, Ellis, Peritore, & Donmez, 2012; Weber et al., 1998). O uso de drogas está também associado ao aparecimento de muitos e diversos problemas de saúde, entre os quais a demência, depressão, psicose, distúrbios de ansiedade, hemorragias, hipertensão, insuficiência renal, acidentes vasculares cerebrais (AVC), convulsões, aumentos da pressão arterial, arritmias, espasmos nos vasos do cérebro, transtornos de personalidade, do sono, bipolares, obsessivo-compulsivos, alergias, entre outros (Nelson et al., 2014). Podem ser igualmente apelidadas de narcóticos e distinguem-se em três categorias quanto à sua origem (Nelson et al., 2014). Podem ser consideradas *Naturais*, quando são produzidas a partir de plantas, por exemplo da planta *Cannabis sativa* extrai-se a marijuana, da flor da *Papaver somniferum* obtém-se o ópio. Podem ser consideradas *Semissintéticas*, quando são produzidas a partir de drogas naturais, no entanto, necessitam de passar por processos químicos em laboratório. Finalmente, podem ser consideradas drogas *Sintéticas* as que são totalmente produzidas em laboratório, a partir de técnicas bastante específicas (Galanter Mark et al., n.d.).

As substâncias de abuso podem ser ainda classificadas quanto ao seu efeito, sendo assim designadas por:

- Depressoras ou Psicodislépticas quando diminuem a atividade do sistema nervoso atuando em receptores/neurotransmissores específicos. Exemplos: ópio, morfina, heroína;
- Psicodistrópticas (também designadas alucinogénias) têm como característica principal a despersonalização ou modificação da percepção. Como exemplos temos: LSD (Ácido Lisérgico Dietilamida) MDMA (metilenodioximetanfetamina) e ecstasy;

- Psicolépticas (também designadas de estimulantes) aumentam a atividade respiratória, diminuem a fadiga, aumentam a percepção ficando os demais sentidos ativados. Como exemplo: cocaína, anfetaminas, entre outras (Galanter Mark et al., n.d.).

4.3.1. Principal Legislação Nacional vigente

Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, (sucessivamente alterado e atualizado estando a versão mais recente aprovada pela Lei nº 77/2014, de 11 de novembro), diploma que ratifica a Convenção das Nações Unidas Contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas de 1988, tendo sido definidos três objetivos fundamentais:

1º Privar aqueles que se dedicam ao tráfico de estupefacientes do produto das suas atividades criminosas, suprimindo assim, o seu incentivo principal e evitar que a utilização de fortunas ilícitas acumuladas permita a organizações criminosas transnacionais invadir, contaminar e corromper as estruturas do Estado, as atividades comerciais e financeiras legítimas e a sociedade a todos os seus níveis.

2º Adotar medidas adequadas ao controlo e fiscalização dos precursores, produtos químicos e solventes, substâncias que são utilizadas no fabrico de estupefacientes e de psicotrópicos, que, pela sua fácil obtenção e pela disponibilidade em que estão no mercado, têm conduzido a um aumento do fabrico clandestino.

3º Por último reforçar e complementar as medidas previstas na Convenção sobre Estupefacientes de 1961 e na Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971, preenchendo fendas e potenciando os meios jurídicos de cooperação internacional em matéria penal. A classificação das penas aplicáveis ao tráfico tendo em conta a real perigosidade das respectivas drogas parece ser a posição mais compatível com a ideia de proporcionalidade, o que não vai implicar uma necessária adesão à distinção entre drogas duras e leves e, muito menos, às conclusões obtidas por alguns países no campo da discriminação ou despenalização do consumo. Simplesmente, a decisão de uma classificação mais ajustada tem de assentar na aferição científica rigorosa da perigosidade das drogas nos seus diversos aspetos. (“ DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro,” n.d.)

Lei nº 30/2000, de 29 de novembro, atualizada pelo Decreto-Lei nº 114/2011, de 30 de novembro, é o diploma que define o regime jurídico aplicável ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, bem como a proteção sanitária e social das pessoas que consomem tais substâncias sem prescrição médica. A principal inovação desta lei é a descriminalização do consumo de substâncias psicoativas, deixando de ser considerado crime e passando a ser considerado contra-ordenação, não podendo exceder a quantidade necessária para consumo médio individual a correspondente ao período de 10 dias (artigo 2º da lei nº 30/2000). Acresce ainda referir o Decreto – Lei nº 130-A/2001, de 23 de abril, diploma que deixa de considerar crime o consumo de droga, a aquisição e a posse para consumo próprio.

Esta alteração ao regime jurídico, em matéria de drogas, consubstancia uma mudança de atitude perante o consumidor, que deixou de ser considerado delinquente e/ou criminoso passando a ser considerado um doente que é necessário tratar. Para além deste aspeto, este novo paradigma da descriminalização encerra em si mesmo a capacidade de se detetarem novos grupos de consumidores de drogas que, de outro modo, não chegariam ao sistema, abrindo a possibilidade de possíveis encaminhamentos institucionais, acompanhamentos sociopsicológicos ou até mesmo de tratamentos na sequência dos seus delitos de consumo. (“(Des)criminalização do consumo de drogas em Portugal: uma política de responsabilização e respeito pelos direitos humanos | Plataforma Barómetro Social,” n.d.)

4.3.2. Cannabis

A cannabis é uma planta natural, na qual são utilizadas três zonas distintas: o mais comum é a chamada *resina*, apresentada em bocados ou blocos de cor escura. Menos comuns são os caules e folhas da planta, designada de *marijuana* ou *erva*, sendo o terceiro tipo, o óleo da cannabis. É originária da Ásia central e consumida há vários milhares de anos. Normalmente é fumada, enrolada com tabaco num *charro* ou em *cachimbo*, mas também pode ser cozinhada e ingerida (Benschop et al., 2015). Como exemplos temos sob a forma de chá, ou em preparações de bolos, bolachas, tartes, e alguns doces. Quando é fumada, o seu princípio ativo (THC) passa rapidamente dos pulmões para a corrente sanguínea, enquanto que o corpo absorve mais lentamente a molécula de THC quando a cannabis é bebida ou comida. É a droga ilícita mais consumida em muitos países, como é o caso dos Estados Unidos. (Gibbs et al., 2015;

Hall & Degenhardt, 2009; Statistics, 2010) Como efeitos imediatos, provoca uma sensação de relaxe, felicidade, alterações no humor e vontade de falar. Alguns consumidores dizem ter a sensação de que o tempo abranda e apreciam melhor os sons, as cores e os sabores. Como efeitos secundários, afecta a memória, a capacidade de concentração, provocando cansaço. Doses mais fortes podem originar ansiedade, pânico, confusão, delírios, alterações respiratórias e cardíacas, depressão e até alucinações. Embora muitos a considerem uma droga segura, investigações comprovam que o consumo habitual gera dependência. Nos consumidores que apresentem distúrbios mentais pensa-se que pode estar envolvida na indução de patologias neuronais como é o caso da esquizofrenia (Benschop et al., 2015; Cookey, Bernier, & Tibbo, 2014).

4.3.3. Cocaína e crack

A cocaína, benzoilmetil-ecgonina ou éster do ácido benzóico, é um alcaloide derivado do arbusto *Erythroxylum coca*. Foi no século XIX que foi isolada pela primeira vez sob a forma de cloridrato de cocaína, pelo químico alemão Albert Niemann (Middleton & Kirkpatrick, 1993). Inicialmente a sua utilização farmacêutica era de produzir efeitos anestésicos. No entanto como o consumo continuado pode causar, entre outros efeitos, dependência, hipertensão arterial e demais distúrbios psiquiátricos, tornou-se rapidamente proibida a sua produção, tráfico e consumo. A produção desta é efectuada por extração, usando como solventes como o ácido sulfúrico, querosene e outros. A cocaína foi inicialmente usada como anestésico local mas devido aos elevados efeitos no sistema neurológico, (sobretudo no sistema nervoso central) é, presentemente, considerada como droga ilícita. Os seus efeitos podem ser convulsões, depressão, alucinações, alterações comportamentais, taquicardia, mãos e pés dormentes, alterações vasomotoras e até mesmo a morte, em overdose (Moura, Benzano, Pechansky, & Kessler, 2014; Narvaez et al., 2014) .

A partir da cocaína, foi manipulada, mais recentemente, uma droga mais recente: o *crack*. O *crack* é feito a partir da mistura da cocaína com bicarbonato de sódio, que leva, em segundos, a um estado de euforia intenso (mas de pouca duração, não ultrapassando normalmente os dez minutos). Devido a este rápido mas curto efeito, é frequente os utilizadores tomarem doses repetidas, e assim, ficarem rapidamente dependentes. Este teve um aumento da procura significativo a partir dos anos 80, dado tratar-se de uma alternativa barata à cocaína, porém, bastante intensa. Os efeitos do *crack* são

basicamente os mesmos da cocaína: sensação de poder, excitação, hiperatividade, insônia, intensa euforia e prazer (Moura, Benzano, Pechansky, & Kessler, 2014; Narvaez et al., 2014; Neiman, Haapaniemi, & Hillbom, 2000; Potvin, Stavro, Rizkallah, & Pelletier, 2014).

4.3.4. Anfetaminas

Por anfetaminas entende-se substâncias simpatomiméticas que têm a estrutura química básica da beta-fenetilamina, abrangendo, a designação de grupos de substâncias, como fenproporex, metanfetamina e dietilpropiona; são estimulantes que provocam dependência, estimulando o sistema nervoso central nesse sentido (Neiman et al., 2000). Foi sintetizada pela primeira vez em 1887, e o uso deste psicotrópico cresceu na 2ª Guerra Mundial, pois era distribuída pelos soldados, com o fim de diminuir a fadiga e estimular o estado de alerta permanente. Estas drogas originaram-se no século XVIII e eram muito utilizadas em diversos tratamentos médicos, como a obesidade (dado que estimulavam o emagrecimento) e a asma. O perigo é que uma das suas utilizações mais constatadas é devido ao fato de moderar o apetite, o que a torna um grande risco à saúde quando utilizadas por indivíduos que queiram perder peso ignorando os graves efeitos colaterais danosos da sua ingestão. Consoante o seu grau de toxicidade, encontramos efeitos como hipertermias fulminantes, coagulação intravascular disseminada, convulsões, rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Situações de hiperatividade, delírio, convulsões e coma podem também ocorrer. Assim como ocorre com outras drogas, com o tempo o organismo torna-se tolerante à quantidade ingerida, obrigando a pessoa ingerir cada vez mais para manter mesmos efeitos (Neiman et al., 2000).

4.3.5. Ecstasy

Trata-se de uma droga produzida em laboratório, comercializada normalmente sob a forma de pastilha (podendo também ser encontrado sob a forma de pó), com diferentes desenhos e logótipos, por vezes misturado com outras drogas e substâncias tais como cafeína, cocaína e kétamina, um anestésico usado em medicina veterinária. (Mcketin, Copeland, Norberg, & Bruno, 2014). O princípio ativo do Ecstasy é uma substância chamada *metilenodioximetanfetamina*, que pode ser abreviado de MDMA, que é um tipo de anfetamina, e que também possui efeitos parecidos aos alucinogénios.

O seu consumo provoca, como efeitos imediatos, uma sensação de se estar mais alerta com o meio envolvente, de felicidade, de intimidade e proximidade em relação às outras pessoas, dado interferir com a dopamina e a serotonina (Mcketin et al., 2014). Os sons, as cores e emoções são mais intensos, originando a sensação de ter mais energia. Após a sua ingestão pode ocorrer uma subida da temperatura corporal, da tensão arterial e do ritmo cardíaco, mialgias, náuseas, suores, alucinações, psicoses, tremores e palpitações. Podem demorar anos antes de serem comprovados os efeitos a longo prazo, mas há indícios de que os consumidores habituais venham a desenvolver problemas de saúde mental, mais tarde. Devido ao fato de se tratar de uma droga sintética, é relativamente fácil tomar uma dose que seja alta o suficiente para originar uma *overdose*, sendo por vezes necessário apenas um comprimido. Quando acontece, é acompanhada de sintomas tais como vômitos, perda no controle dos músculos, dificuldades na fala, febre muito alta, cefaleias e eventualmente a morte, devido às altas temperaturas atingidas pelo organismo (Blackford, Salomon, Park, & Benningfield, 2014; “DrugFacts: MDMA (Ecstasy or Molly) | National Institute on Drug Abuse (NIDA),” n.d.; Is, Abused, Does, & Affect, 2013).

4.3.6. LSD

LSD é uma sigla derivada de *dietilamida do ácido lisérgico*. É um composto cristalino, que ocorre naturalmente como resultado das reações metabólicas do fungo *Claviceps purpúrea*. Foi sintetizado a primeira vez em 1938, e os seus efeitos descobertos pelo químico Albert Hofmann (Passie, Halpern, Stichtenoth, Emrich, & Hintzen, 2008). O LSD é, por massa, um dos princípios ativos mais potentes já descobertos; sendo que uma dose típica única de LSD encontra-se entre 100 e 500 microgramas. Trata-se de uma droga alucinogénia vulgarmente designada por *ácido*, e comercializada sob a forma de pequenas pastilhas, conhecidas como *cápsulas* ou *barras*, em pequenos quadrados de papel ou cartão. A sua ingestão pode ser por via oral, absorção sub-lingual, injetada ou inalada. Os seus efeitos começam a sentir-se cerca de uma hora após a toma da dose, podendo ter o período alucinogénio uma duração até 12 horas (Passie et al., 2008). O LSD atua sob os neurotransmissores serotoninérgicos e dopaminérgicos, existindo uma hiperatividade e alteração profunda de todos os sentidos. Os efeitos são muito variáveis, dependendo do estado psicológico da pessoa em questão, do ambiente, e do momento em que é utilizado, podendo tornar-

se numa experiência muito agradável, ou muito desagradável. Como efeitos é frequente ocorrerem alucinações visuais e auditivas, sinestésias, ilusões, paranoia, alteração da noção espacial e temporal, perda do controle emocional, confusão, experiência de êxtase e bem estar, mas também pânico, ansiedade, perturbações da memória e psicose. Também é frequente como efeito secundário ocorrer midríase, náuseas, aumento do ritmo cardíaco e da pressão arterial, sonolência e aumento da temperatura corporal. Efeitos semelhantes ocorrem com a ingestão de cogumelos alucinogénicos, os chamados *cogumelos mágicos*, que podem ser consumidos crus, cozinhados ou sob a forma de chá (“LSD : Still With Us After All These Years,” n.d.; Schmid et al., 2015; Strassman, 1984).

4.3.7. Outras

Para além destas drogas mais tradicionalmente conhecidas, é importante referir que existem muitas novas, algumas delas comercializadas como sendo legais, apesar de rotuladas com não sendo para consumo humano (Nelson et al., 2014). Desta forma, pode ser alternada a questão da sua legislação e regulamentação. Muitas vezes estas substâncias estão disponíveis para compra através da internet e das designadas “smart shops”. Este processo já levou a várias mortes, e muitas hospitalizações. Também é de extrema importância referir que muitas destas “novas drogas” ainda não são conhecidas pelos profissionais de saúde, assim como o tratamento a ser realizado quando existem intoxicações. Na maioria destas substâncias é desconhecida a sua pureza, mas também o seu perfil farmacocinético e toxicidade. Estas substâncias costumam estar agrupadas em várias classes de drogas que incluem os canabinóides sintéticos, fenetilaminas e derivados da piperazina. A maioria dos efeitos resultantes da sua toma são a estimulação do sistema nervoso simpático, e alterações psicoativas (Nelson et al., 2014).

5. Heroína

5.1. Descoberta e evolução

A heroína (também designada diamorfina e acetomorfina, mas cujo nome científico é diacetilmorfina), é uma das substâncias de abuso mais populares, conhecidas e consumidas. A heroína é uma droga produzida a partir da morfina, estando esta presente no ópio, ou seja, na seiva encontrada nas cápsulas da vulgarmente apelidada de papoila do ópio, *Papaver somniferum*, apresentada na Figura 3. Devido ao fato de derivar da morfina e não da papoila diretamente, é considerada uma droga semi-sintética (“Explaining plant chemical diversity in evolutionary terms | Life Science PhD Adventures on WordPress.com,” n.d., “PapaverSomniferumSeeds.Com - Papaver somniferum Poppy Seeds.” n.d.).



Figura 3 – Seiva da papoila do ópio (esquerda) e respectiva flor (direita). Adaptado (“Explaining plant chemical diversity in evolutionary terms | Life Science PhD Adventures on WordPress.com,” n.d., “PapaverSomniferumSeeds.Com - Papaver somniferum Poppy Seeds.” n.d.)

A heroína foi sintetizada pela primeira vez em 1874, a partir de uma reação entre anidrido acético e morfina, tendo sido comercializada pela empresa Bayer, na Alemanha. A designação de heroína deve-se a ter-lhe sido atribuídas então “propriedades heroicas”. A primeira aplicação médica foi para tentativa de tratamento da tuberculose, e pouco tempo depois considerada como potencial cura para a dependência da morfina, o que não se chegou a verificar, dadas as suas propriedades aditivas e elevada potência (Pap & Hegedűs, 2015).

Devido a estes fatores, a heroína perdeu o seu estatuto de fármaco rapidamente, tendo sido ilegalizada. No entanto, a sua produção ilícita é muito significativa, e tem aumentado, tornando-se um problema a nível mundial, dado a sua relação direta com mortes por *overdose* frequentes (que têm aumentado significativamente nos últimos anos), morte, crimes, suicídio e violência (Klemenc, 2002; Pap & Hegedús, 2015).

A figura 4 mostra as diferenças significativas encontradas entre 2008 e 2012, num estudo realizado nos Estados Unidos da América (no qual são contemplados 28 estados), em que é apresentado a evolução do número de mortes crescente associado à *overdose* com heroína; assim como, a diminuição, em média, do número de mortes associado a prescrições médicas de analgésicos opióides (OPRs). (Centers for Disease Control and Prevention, 2014).

| Characteristic | Year | | | | | Change from 2010 to 2012 [†] | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------------------------|----------|
| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | Absolute rate change | % change |
| No. of drug overdose deaths[§] overall | 21,922 | 22,787 | 22,472 | 23,792 | 23,732 | — | — |
| Heroin | 1,786 | 2,058 | 1,779 | 2,679 | 3,635 | — | — |
| OPR | 9,480 | 10,303 | 10,427 | 10,393 | 9,869 | — | — |
| Drug overdose death rates overall | 12.9 | 13.3 | 13.0 | 13.7 | 13.6 | 0.6 | 4.3 |
| Heroin [§] | 1.0 | 1.2 | 1.0 | 1.5 | 2.1 | 1.0 | 101.7 |
| OPR** | 5.6 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 5.6 | -0.4 | -6.6 |
| Sex | | | | | | | |
| Male | | | | | | | |
| Heroin | 1.7 | 2.0 | 1.7 | 2.5 | 3.3 | 1.7 | 99.0 |
| OPR | 7.0 | 7.3 | 7.4 | 7.1 | 6.5 | -0.9 | -12.4 |
| Female | | | | | | | |
| Heroin | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.6 | 0.9 | 0.5 | 110.9 |
| OPR | 4.2 | 4.8 | 4.7 | 4.9 | 4.8 | 0.1 | 2.2 |
| Age group (yrs) | | | | | | | |
| 15–24 | | | | | | | |
| Heroin | 1.2 | 1.3 | 1.2 | 1.9 | 2.3 | 1.1 | 86.3 |
| OPR | 4.1 | 4.2 | 4.3 | 3.8 | 3.1 | -1.2 | -28.1 |
| 25–34 | | | | | | | |
| Heroin | 2.2 | 2.7 | 2.4 | 3.7 | 5.1 | 2.7 | 109.1 |
| OPR | 8.6 | 9.2 | 9.8 | 9.5 | 8.4 | -1.4 | -14.5 |
| 35–44 | | | | | | | |
| Heroin | 1.8 | 2.0 | 1.8 | 2.6 | 3.5 | 1.7 | 92.6 |
| OPR | 9.7 | 10.6 | 10.5 | 10.5 | 9.9 | -0.6 | -5.9 |
| 45–54 | | | | | | | |
| Heroin | 1.8 | 2.1 | 1.5 | 2.2 | 3.2 | 1.8 | 119.6 |
| OPR | 12.0 | 12.5 | 12.2 | 12.3 | 11.9 | -0.3 | -2.5 |
| 55–64 | | | | | | | |
| Heroin | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 1.0 | 1.3 | 0.7 | 102.1 |
| OPR | 5.2 | 6.4 | 6.7 | 6.7 | 7.3 | 0.6 | 8.7 |
| Race/Ethnicity^{††} | | | | | | | |
| White, non-Hispanic | | | | | | | |
| Heroin | 1.1 | 1.3 | 1.2 | 1.8 | 2.4 | 1.2 | 101.9 |
| OPR | 6.9 | 7.4 | 7.6 | 7.5 | 7.0 | -0.6 | -8.0 |
| White, Hispanic | | | | | | | |
| Heroin | 1.0 | 1.0 | 0.7 | 1.0 | 1.4 | 0.7 | 102.6 |
| OPR | 2.8 | 2.5 | 2.6 | 2.6 | 2.5 | 0.0 | -0.6 |
| Black | | | | | | | |
| Heroin | 0.8 | 0.9 | 0.7 | 1.0 | 1.4 | 0.7 | 89.3 |
| OPR | 1.8 | 2.2 | 2.1 | 2.0 | 2.2 | 0.1 | 2.7 |
| American Indian/Alaska Native | | | | | | | |
| Heroin | 0.9 | 1.0 | 0.9 | 1.2 | 1.4 | 0.6 | 63.9 |
| OPR | 6.2 | 7.1 | 6.0 | 6.2 | 6.2 | 0.3 | 4.5 |

Figura 4 – Mortes e taxas de mortalidade devido a overdoses de heroína ou prescrição de opiáceos.

(Centers for Disease Control and Prevention, 2014)

5.2. Proveniência

O ópio utilizado na produção de heroína tem origem em diferentes zonas do globo. Quando a sua proveniência é oriunda da Tailândia, Laos e Birmânia, zona do “triângulo dourado”, a heroína tem caracteristicamente uma aparência branca e cristalina, apesar de muitas vezes ser misturada com cafeína e paracetamol (Pap & Hegedús, 2015). No sudoeste Asiático os principais países produtores de ópio são a Turquia, Iraque, Irão, Afeganistão, Paquistão, Índia e o Líbano sendo que a heroína desta zona é apresentada sob a forma de pó, menos cristalina e menos branca, não sendo considerada tão pura como a do sul da Ásia. Atualmente, a zona onde se concentra a produção de heroína é o Afeganistão. Esta produção teve um aumento exponencial a partir da década de 90. No entanto, apesar da grande produção da heroína na Ásia, a considerada mais pura é a proveniente da América Central (principalmente do México e do Guatemala), tendo a aparência de um pó castanho-escuro, provavelmente devido à sua mistura com materiais amorfos e açúcares. Todas estas regiões produtoras de ópio apresentam condições de solos e chuva adequados, e um clima temperado. Estas condições são, incontestavelmente, bastante decisivas para a qualidade e quantidade de ópio produzido, como é possível observar na Figura 5. (Remberg, Sterrantino, Artner, Janitsch, & Krenn, 2008).

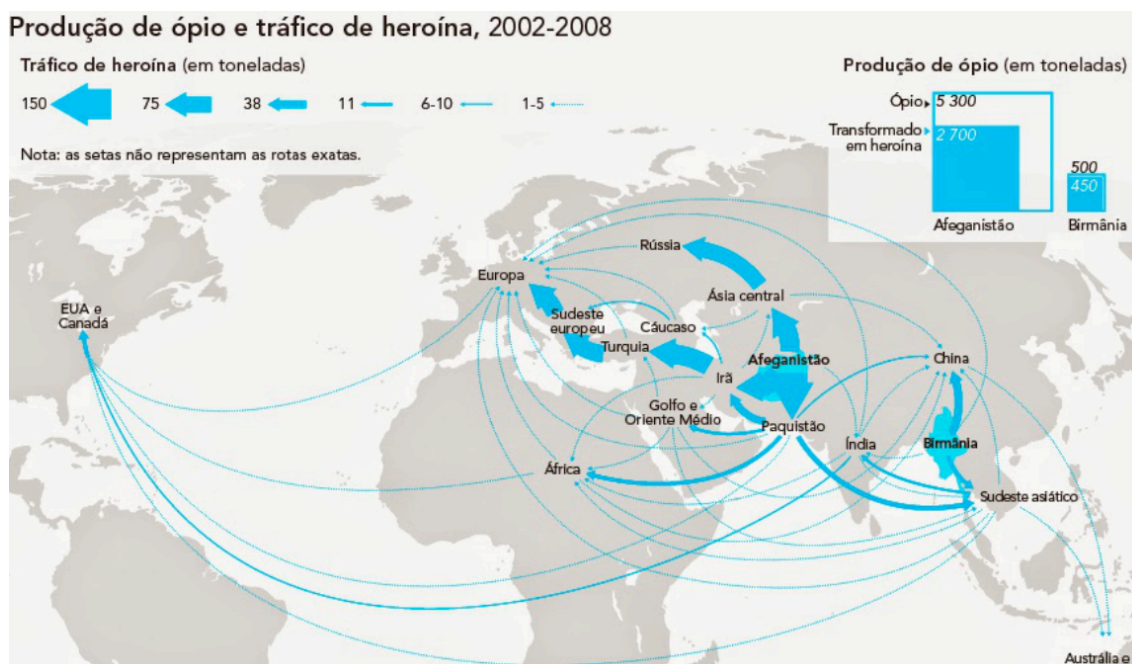


Figura 5 – Produção de ópio e tráfico de heroína entre 2002 e 2008. Adaptado de (UNODC, 2009)

5.3. Modo de Ação e Classificação

A heroína pertence ao grande grupo dos opiáceos. Dentro deste grupo existem as drogas consideradas derivados químicos, como é o caso da heroína; mas também drogas extraídas diretamente do ópio, como é o caso da codeína e da morfina (Masliah et al., 2013; R. Waring, Steventon, & Mitchell, 2007).

Estão presentes, no organismo, vários tipos diferentes de recetores opiáceos como é o caso do μ , K , e δ . Estes receptores opiáceos são receptores celulares para neurotransmissores presentes no sistema nervoso humano, nos quais se ligam os opióides. Desta forma, os opióides são agonistas dos receptores opiáceos encontrados no organismo. Estes receptores são muito importantes na regulação da sensação da dor; sendo a sua modulação realizada pelos opióides endógenos (fisiológicos), como é o caso das encefalinas e endorfinas, que são neurotransmissores. Apesar da existência dos vários recetores opiáceos e respetivas interações com estas drogas, considera-se a mais representativa a que ocorre com o receptor μ (Lutz et al., 2014).

Os principais efeitos consequentes desta interação são: convulsões, euforia, supressão do reflexo da tosse, miose, anestesia, analgesia, sonolência, alterações de humor, sudação, vômitos, náusea, obstipação, alterações no sistema endócrino e vascular, asfixia e rápido desenvolvimento de dependência. Com o desenvolvimento de dependência é frequente, quando ocorre abstinência, um conjunto de sintomas típicos, designados de síndrome de abstinência. Estes sintomas incluem: vômitos e diarreia, hostilidade, ansiedade, midríase, dores musculares, vômitos, diarreia, hipertermia, hiperventilação, rinorreia e calafrios. A heroína apresenta uma potência elevada devido aos seus metabolitos ativos, principalmente a morfina (Lutz et al., 2014).

5.4. Tipos de administração

A heroína pode ser administrada de diversas formas, sendo as mais representativas: a administração intravenosa, a ingestão oral, a inalação e o método “*chasing the dragon*”. Na administração intravenosa a heroína é geralmente utilizada sob a forma de sal de cloridrato, que é mais solúvel em água, e cuja pureza pode ser variável. A heroína adquirida para injetáveis apresenta-se segundo a forma de um pó branco, bege ou castanho claro, que é normalmente dissolvido em água juntamente com sumo de limão (este aumenta a solubilidade devido à presença da sua componente ácida). Esta mistura é

normalmente realizada numa colher, sobre um isqueiro (ou outro tipo de chama) onde se esteriliza o composto, para posteriormente ser retirada a droga a ser utilizada para injeção, sendo este procedimento realizado numa seringa. Esta via de administração acarreta muitos riscos para a saúde devido à eventual overdose e partilha de seringas, que potencia a transmissão de patologias bastante graves, como é o caso do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), e as hepatites B e C (Büttner, Mall, Penning, & Weis, 2000). A ingestão oral é uma forma de administração pouco comum, devido ao fato de a heroína consumida oralmente não produzir as características desejadas, pelo fato de ser absorvida lentamente e a maior parte da dose ser metabolizada pelo fígado antes de chegar à circulação. No entanto é importante referir a ingestão oral como forma de transportar heroína no corpo (tráfico de heroína), quando é engolida em pequenos sacos de látex ou plástico; ou em casos de suicídio (E. J. Rook et al., 2006). A inalação é uma forma pouco eficaz de administração de heroína, pelo fato de por vezes uma parte desta ser engolida, diminuindo assim, de forma apreciável, a quantidade que chega à corrente sanguínea (Waring et al., 2007). Finalmente, no método “chasing the dragon” os consumidores aquecem o pó de heroína em alumínio com uma chama até este derreter e evaporar. Seguidamente, o vapor produzido é fumado ou inalado. A forma base da heroína é frequentemente insolúvel em água, exceto quando na forma de sal cloridrato, sendo assim este método vantajoso para administração (Dubois et al., n.d.; Pais, 2011; R. Waring et al., 2007).

5.5. Farmacocinética e Farmacodinâmica

Quando a heroína entra em circulação, converte-se ao fim de pouco tempo num intermediário, a 6- monoacetilmorfina (6-MAM). De seguida, processa-se a desacetilação, que converte este intermediário em morfina. A morfina é depois metabolizada, no fígado, sofrendo uma glucoronização (reação com base num processo de conjugação). Nesta fase, o ácido glucorónico é conjugado com a morfina e origina-se a morfina-3-glucuronídeo (M-3-G) e a morfina-6-glucuronídeo (M-6-G). Estes, conseguem passar com mais facilidade a barreira hematoencefálica (BHE) que a própria morfina. Apesar de ambos serem excretados na urina, o principal produto deste processo, a M-3-G, é inactivo, contudo, o metabolito M-6-G é activo e com a capacidade de potenciar a ação da própria morfina (R. Waring et al., 2007).

Sabe-se também que o metabolito M-6-G tem uma elevadíssima ligação aos receptores opióides μ . Consequentemente é muito importante estudar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da heroína e respetivos metabolitos. O processo supracitado é apresentado esquematicamente na Figura 6.

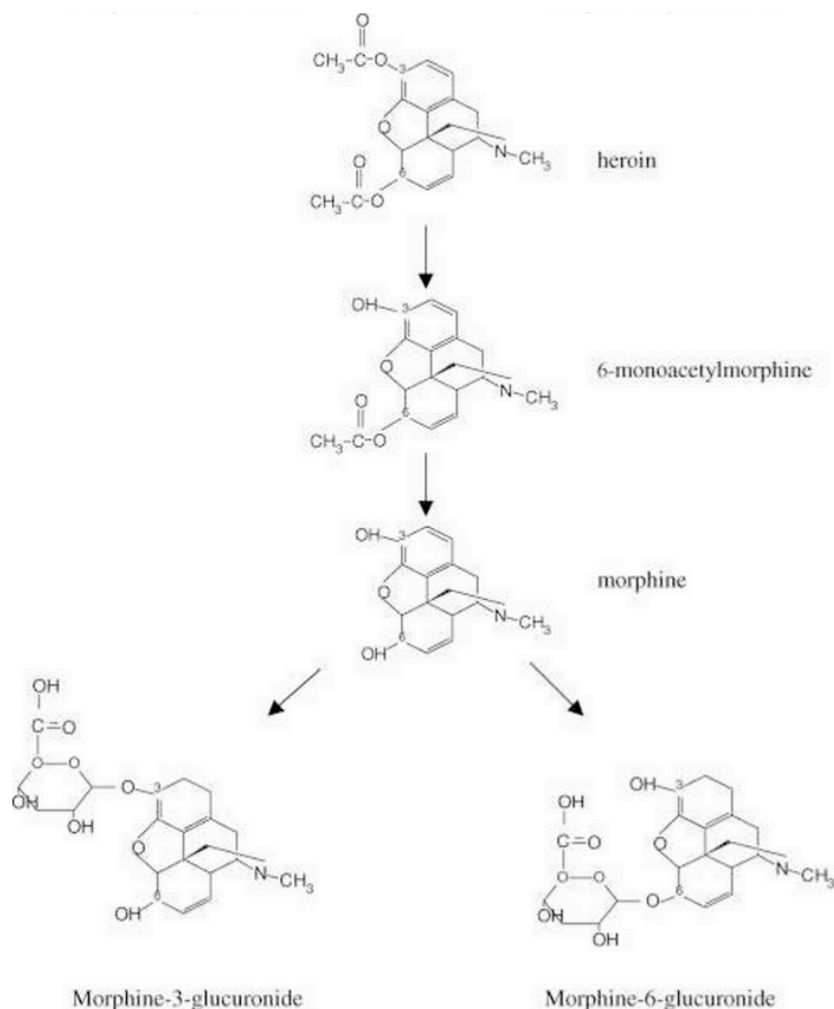


Figura 6 – Metabolismo da heroína e os seus principais metabolitos. Descrição do mecanismo adaptado de (R. Waring et al., 2007)

Um estudo elaborado na Holanda realizou um ensaio clínico duplamente cego para avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica da inalação (neste caso sempre segundo o método “*chasing the dragon*”) comparando com a toma intravenosa da heroína. Neste tipo de ensaio nem o examinado (objeto de estudo), nem o examinador sabem o que está a ser utilizado num determinado momento). É frequentemente utilizado para validar práticas experimentais qualitativas em ciência (E. J. Rook et al., 2006).

Não foram avaliados outros tipos de ingestão desta substância por se saber que a biodisponibilidade é inferior. Os efeitos da heroína, alteram, como já é conhecido, as funções fisiológicas do organismo, como a frequência cardíaca, pressão arterial e o tempo de reação.

Quando é injetada intravenosamente a sua biodisponibilidade é máxima, ao contrário da inalada, que apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 52% (avaliando a concentração no plasma e a morfina total em cromatografia gasosa) e calculando esta com base nos valores de área sob a curva (AUC) (Tormoehlen, 2011).

Ainda assim, o método “*chasing the dragon*” também é uma das formas em que há maior efeito da heroína devido ao fato da área alveolar ser bastante extensa, aliado à circunstância de os pulmões apresentarem uma elevada taxa de perfusão e a heroína manifestar um carácter lipofílico e uma baixa ionização a pH fisiológico. Neste método de inalação, não há, naturalmente, efeito de primeira passagem no fígado, ou seja, esta fácil absorção resulta numa biodisponibilidade, ainda assim elevada. Neste estudo verificou-se paralelamente que há maior produção do metabolito M-6-G nos consumidores que tomam a heroína por via inalatória do que pela via intravenosa (Halloran, Ifthikharuddin, & Samkoff, 2005; Tormoehlen, 2011).

Também é muito relevante para a análise farmacocinética avaliar a variação interindividual em algumas enzimas (como é o caso das esterases que hidrolisam a heroína e a 6-MAM em morfina e na 5'-difosfato-glucuronositransferase (UGT) envolvidos nos processos de glucoronização dos metabolitos da morfina). Os parâmetros AUC, Vd (volume de distribuição) e Cl (*clearance* plasmática) da heroína e da 6-MAM estão também intimamente relacionado com outros parâmetros fisiológicos, como é o caso do índice de massa corporal e o índice de área corporal (E. J. Rook et al., 2006). Comparando os dois tipos de administração, cuja eliminação é em ambos os casos renal, vemos que o tempo de reação é afetado nos dois, mas mais significativamente na administração intravenosa. Os níveis da C.máx (concentração máxima) são mais baixos quando a heroína é inalada, no entanto os efeitos da heroína inalada foram considerados mais significativos no organismo humano. Relativamente ao estado da síndrome de abstinência, os consumidores que administravam de forma injetável apresentavam-se mais ansiosos pela toma seguinte, o que é facilmente justificável pelo fato de esta forma de administração promover doses de heroína mais

elevadas no plasma. Comparando as duas formas de administração, a heroína inalada tem um menor risco de *overdose* dado que o consumo da droga por esta via consegue ser mais facilmente controlada pelo utilizador, e assim, administrada de forma mais gradual (E. J. Rook et al., 2006).

Outro estudo, desta vez realizado nos Estados Unidos tentou igualmente analisar a farmacodinâmica da heroína, desta vez quando inalada por macacos Rhesus (no total de quatro macacos adultos). Foi verificada a procura mais significativa pela droga nos macacos em que foram administradas doses mais elevadas da mesma, sugerindo assim a tolerância e dependência física adquirida à heroína. Esta análise permite verificar com bastante clareza que quanto maior a dose e a frequência da exposição a esta droga, maior a dependência e a procura da mesma (Evans, Nasser, Comer, & Foltin, 2003).

5.6. Propriedades físico-químicas

A heroína possui uma constante de ionização (pKa) de 7,60. O seu coeficiente de partilha octanol-água é de 1.69. A heroína apresenta um grau de ionização baixo, ou seja, cerca de 40% desta, a pH fisiológico, encontra-se na forma não-ionizada (Bones, Thomas, & Paull, 2007). Nesta gama de pH, a heroína é também lipofílica, o que favorece a sua absorção nas membranas e mucosas. A heroína é solúvel em clorofórmio, álcool, éter, e água; ao contrário do seu sal que apenas é solúvel em álcool, éter e água. O ponto de fusão da heroína é de 173°C, enquanto que do cloridrato de heroína é de 244°C, ocorrendo a degradação se aumentarmos a temperatura (Bones et al., 2007; E. Rook, Huitema, Brink, Ree, & Beijnen, 2006).

5.7. Preparação da heroína

Como já foi referido anteriormente, a heroína provém da papoila do ópio, designadamente da planta *Papaver somniferum* (Pap & Hegedús, 2015). Trata-se de uma planta herbácea com folhas alternadas, anual, com várias subespécies; sendo capaz de alterar algumas propriedades conforme os fatores ambientais. De todas as papoilas apenas as espécies *Papaver somniferum* e a *Papaver setigerum* contêm morfina. Na produção de heroína apenas são utilizadas duas sub-espécies da papoila *Papaver somniferum* (devido ao seu alto teor de morfina): *Papaver somniferum* var. *album* e a *Papaver somniferum* var. *Glabrum* (Chaturvedi et al., 2014; Ziegler et al., 2009).

A biossíntese da morfina a partir da papoila ocorre segundo várias fases, tal como é apresentado na Figura 7.

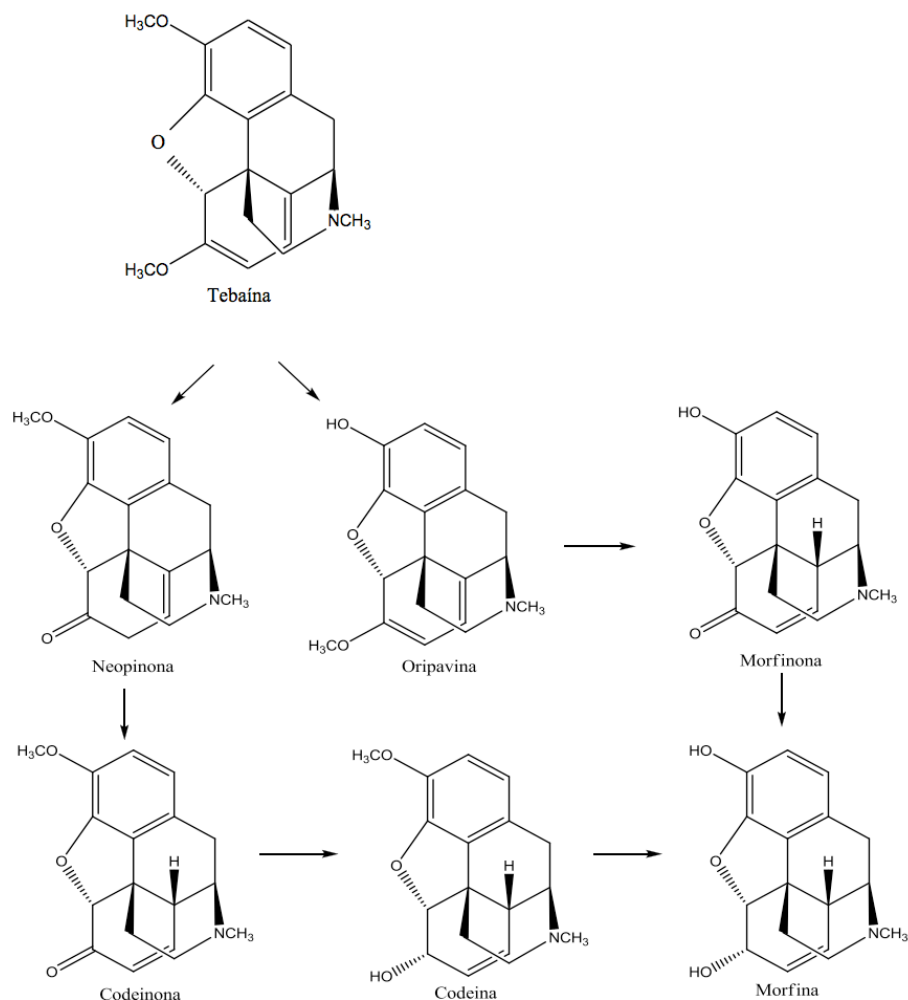


Figura 7 –Via de biossíntese de morfina a partir da papoila do ópio (*Papaver somniferum*). Adaptado de (Ziegler et al., 2009)

Para realizar a produção de heroína, é necessário proceder à separação entre a morfina e o ópio. Existem vários processos de o fazer, sendo o mais utilizado o processo de “Thiboumery e Mohr”. Previamente a este, a planta começa a ser cultivada, sofrendo depois um corte no qual é extraído o látex do ópio. De seguida a morfina é isolada do ópio e tratada com um agente de acetilação. No processo de Thiboumery e Mohr o látex do ópio já seco é dissolvido em água quente, procedendo-se uma filtração para que as substâncias insolúveis sejam removidas, aumentando desta forma a pureza da heroína produzida. Posteriormente é adicionada uma solução quente de hidróxido de cálcio que será sujeito a nova filtração posterior, de seguida evaporado e novamente filtrado, resultando deste será uma solução concentrada de morfina de cálcio, que adicionada

de cloreto de amônio e quando arrefece, precipita sob a forma de morfina (Dams, Benijts, Lambert, Massart, & De Leenheer, 2001).

Na síntese de heroína é adicionado então anidrido acético em excesso à morfina. Seguidamente a esta reação de acetilação forma-se a 3-monoacetilmorfina, que posteriormente dará origem à heroína. Desta reação resulta, correntemente, o produto final, a heroína. Se o planeado for a síntese de cloridrato de heroína, a heroína deve ser dissolvida em acetona e adicionado, de seguida, ácido clorídrico. Por último, são adicionados diluentes, e eventualmente substâncias que aumentem o efeito da heroína (como por exemplo o paracetamol e a procaína) (Dams et al., 2001).

5.8. Tratamento

Dado que a dependência das drogas é um grave problema de saúde pública a nível global, muitos devem ser os cuidados a instituir numa terapia que minimize os custos, ao mesmo tempo que aumente a qualidade de vida dos indivíduos, e seja segura e eficaz (Schmidt et al., 2015). Um ensaio realizado na Suíça, em 2014, mostrou como a ausência de administração de apenas uma dose de heroína (no estudo era substituída por um placebo), era suficiente para serem verificadas, através de ressonância magnética, alterações em determinadas zonas no cérebro, nas quais era visível uma melhor conectividade e funcionamento, dado que a heroína diminui as forças de ligação de algumas conexões. Também foi verificado que determinadas alterações no cérebro podem aumentar a suscetibilidade a recaídas após períodos de abstinência (Schmidt et al., 2015).

Hoje em dia, o tratamento mais utilizado de forma a combater a dependência em heroína, e diminuir a síndrome de abstinência, é a terapia de substituição. Com sabemos, a heroína é um opióide, sendo por isso substituída por uma molécula dessa mesma categoria (Schmidt et al., 2015). A heroína é um euforizante de curta duração, devendo, no tratamento, ser substituída, por um euforizante de longa duração. A substituição deve ser feita por um opióide que seja menos potente que a heroína, o que resulta numa diminuição da síndrome de abstinência aguda e a manutenção da abstinência a longo prazo. O tratamento mais eficaz utilizado até ao momento, é a substituição pela metadona. A metadona reduz (e em certos casos, elimina) a dependência da heroína, consequentemente baixando as taxas de criminalidade e de

mortalidade associadas a esta. A maioria dos médicos especialistas na área indica vários benefícios neste tratamento. A dose é administrada quando o paciente começa a manifestar sinais típicos de crise de abstinência, e deve ser altamente monitorizada, de forma a ser a mais adequada à pessoa em questão, dado que pode ser bastante variável, e as consequências de uma utilização incorreta demasiado graves (E. J. Rook et al., 2006). A metadona foi avaliada em muitos estudos, e alguns relatam aumento das taxas de mortalidade nas primeiras semanas de tratamento, provavelmente devido ao acumular da própria substância, devido a longo tempo de meia-vida de eliminação, o que pode resultar em insuficiência respiratória durante o sono (quando o indivíduo não apresenta outras patologias que possam ser identificadas como a causa) (Baltieri et al., 2004; Manuscript, 2009). Apesar da metadona ser o fármaco opióide mais prescrito, e ser bastante eficaz, também é utilizada por vezes em segunda linha, um fármaco da mesma família (e agonista parcial), a buprenorfina. Paralelamente, devido aos comuns transtornos psiquiátricos, muitas vezes os médicos associam na terapêutica da dependência da heroína, um fármaco opioide em conjunto com benzodiazepinas (E. J. Rook et al., 2006; Warner-Smith, Darke, & Day, 2002).

É bastante relevante avaliar qual a melhor terapia do âmbito psicossocial a realizar, e um acompanhamento do foro psicológico ou psiquiátrico, na medida em que muitas vezes existem nestes pacientes distúrbios psicológicos, comportamentais e sociais bastante alterados pelo que a ajuda deve ser realizada por uma equipa especializada na área. (Baltieri et al., 2004; Manuscript, 2009)

5.9. Mercados de heroína

É considerado um negócio de tráfico de droga quando uma ou mais pessoas controlam as atividades de outras numa relação muito semelhante à relação de empregador/ trabalhador. (Johnson, 2003) Os mercados de drogas ilegais envolvem centenas, e por vezes milhares de organizações, gangues, grupos e indivíduos, todos no negócio com o objetivo principal de obter lucro. Para compreender melhor o negócio dos mercados de heroína é bastante relevante compreender como a organização destes agentes é coordenada (Hoffer, Bobashev, & Morris, 2009). Os indivíduos envolvidos nos mercados de heroína são: os produtores, os distribuidores, os vendedores e os consumidores. Como tal, todos estão dependentes uns dos outros. Os produtores influenciam os distribuidores, que por sua vez influenciam os vendedores, e estes,

naturalmente, os consumidores. Apesar desta organização, nem toda a heroína passa obrigatoriamente nestes mercados, existindo sempre indivíduos a trabalhar neste negócio de forma independente, ou em competição direta. No caso da economia relacionada com a heroína, trata-se de uma estrutura bastante hierarquizada, com os seus lucros e recursos muito bem definidos e organizados. Muitas vezes os vendedores de heroína vão aos mercados, apresentam a heroína, e recebem uma comissão de acordo com a quantidade vendida. Frequentemente os traficantes recrutam os vendedores, arranjando-lhes transporte e estadia, se necessário, no local onde a irão buscar. As intervenções realizadas com o objetivo de desarmar este tipo de mercado, devem ser realizadas preferencialmente na base da hierarquia dos indivíduos envolvidos, de forma a tentar eliminar de uma forma mais eficaz o tráfico e o consumo da heroína, assim como de outras drogas (Hoffer, Bobashev, & Morris, 2009; Newburn, 2008).

5.10. Metodologias para a análise da heroína

A concentração dos alcaloides do ópio e os seus derivados podem variar bastante, devido às alterações climáticas e de procedimento na produção agrícola. Como tal, é evidente a diferença entre amostras distintas de heroína (Pais, 2011). Também a presença de diluentes pode auxiliar a identificação da proveniência da heroína, sendo como tal bastante relevante fazer uma análise completa sob o ponto de vista físico e químico da amostra. Depois desta análise para identificar os constituintes, interpretam-se os resultados (Klemenc, 2001). Frequentemente nesta interpretação utilizam-se várias técnicas analíticas em simultâneo de forma a obter dados mais credíveis e completos. São avaliados os componentes e as respetivas proporções na amostra, quais os diluentes utilizados e a origem de produção. A primeira avaliação que é feita à amostra de heroína é a visualização da sua cor. Apesar de não ser um exame objetivo e poder sofrer alterações consoante o operador, é possível de ser aperfeiçoado utilizando técnicas espectroscópicas. Subsequentemente a amostra é preparada para ser submetida a diversas técnicas analíticas. Normalmente os solventes mais utilizados nesta extração são o acetato de etilo, metanol, ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico e clorofórmio (Dams et al., 2001; Klemenc, 2001).

As técnicas analíticas mais utilizadas são:

- Cromatografia gasosa (GC), um processo de análise instrumental que utiliza a volatilidade relativa dos componentes de uma amostra para realizar a separação. É frequentemente utilizada para análise de compostos orgânicos voláteis e semi-voláteis; podendo ser utilizada em amostras gasosas, líquidas e sólidas. É frequentemente combinada com a espectrometria de massa (GC-MS) para detecção e identificação dos componentes separados;
- Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), a qual utiliza a solubilidade diferencial entre um meio hidrófilo e hidrófobo para realizar a separação dos componentes de uma amostra no estado líquido. É frequentemente utilizada em amostras ilícitas de heroína e quantificação de alcalóides do ópio e adulterantes, como também de diluentes apesar de não ser muito específico ou sensível.
- Electroforese capilar (CE) pode ser utilizada numa vasta gama de solutos presentes na heroína como compostos muito polares, não voláteis e lábeis. É uma técnica com elevada eficiência, económica e com bastante selectividade. É muito sensível, dado que foi desenvolvida com base nos conhecimentos adquiridos com a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Permite a separação de biomoléculas com uma eficiência muito superior à que é possível em HPLC, e permite também a quantificação de pequenas moléculas que não podem ser analisadas por electroforese em gel;

(Gröger et al., 2008; Klemenc, 2001; Lurie & Toske, 2008; Schneider & Meys, 2011).

6. Consumo de heroína associado a problemas neurodegenerativos

6.1. Generalidades

Como já foi descrito anteriormente, existe uma relação causa-efeito entre o consumo de drogas e a neurodegeneração. Neste capítulo será abordada a influência que o consumo de heroína tem em diversos problemas de saúde, mas principalmente o seu efeito na neurodegeneração quando fumada, sendo este método designado *chasing the dragon*. A heroína é um opióide bastante potente e com uma alta taxa de viciação, principalmente quando administrado de forma injetável e quando inalada, gerando rapidamente níveis de adicção muito elevados (Buxton et al., 2011). Quando introduzida no organismo a sua lipofilicidade permitem-lhe passar facilmente a BHE afectando de imediato o sistema nervoso central (Tormoehlen, 2011). Os efeitos imediatos são analgesia intensa, diminuição da frequência respiratória, sensação de tranquilidade e diminuição da atenção. Entre os efeitos secundários mais graves ligados ao consumo da heroína, encontram-se as convulsões, acidentes vasculares cerebrais, parkinsonismo, rabdomiólise e encefalopatias espongiiformes. As convulsões resultantes da ingestão de heroína são frequentemente do tipo tónico-clónico (apresentando duas fases, a primeira onde ocorre um endurecimento dos músculos e a segunda com movimentos involuntários repetitivos e rítmicos). É importante referir que o aparecimento de convulsões posteriormente ao consumo de heroína ocorre frequentemente pela toma de uma dose suficiente para causar intoxicação aguda. Quando ocorrem é importante um cuidado médico urgente, dado que é potencialmente fatal e pode originar sequelas neurológicas irreversíveis. Os acidentes vasculares cerebrais associados ao consumo de heroína ocorrem devido a um elevado aumento da pressão arterial, originando um potente vasoespasmo e embolias (Buxton et al., 2011; Halloran et al., 2005; Tormoehlen, 2011). Não existe ainda uma medicação especialmente dirigida a este problema; mas, num caso datado de 1998, em indivíduos que tinham consumido heroína e conseqüentemente desenvolvido vasculites nas artérias do cérebro, foi administrada uma medicação corticosteróide que se revelou bastante benéfica (Dabby et al., 2006). Outra sequela proveniente do consumo de heroína é a degeneração dos nervos periféricos. Este problema ocorre dado que a injeção desta origina rabdomiólise (lesão

no músculo esquelético de extensão variável). Esta ocorre não só no músculo que foi injetado, mas também noutros músculos circundantes. O mecanismo pelo qual este fenómeno ocorre ainda não foi totalmente esclarecido, no entanto pensa-se que esteja relacionado com a vasoconstrição prolongada, associada a uma grande agitação e aumento da atividade muscular. Indivíduos que utilizam frequentemente opiáceos costumam desenvolver pequenas lesões disseminadas pelo tecido cerebral. Estudos tentaram relacionar este fato com os sintomas de deterioração cognitiva muitas vezes verificados, assim como alterações do foro psicológico e psiquiátrico (Alldredge et al., 1989; Büttner et al., 2000; Neiman et al., 2000). Algumas das lesões do sistema nervoso central provocadas pela heroína parecem dever-se à ausência de oxigénio no cérebro. Este factor é gerador de alguns efeitos secundários provocados pelo consumo de heroína, como as convulsões, mielopatia e leucoencefalopatia espongiiforme. Outras consequências incluem perda de axónios, mionecrose, radiculopatia e também degeneração Walleriana (Dabby et al., 2006). Todos estes problemas podem surgir em utilizadores de heroína, independentemente da via de administração. (Dabby et al., 2006). As consequências anteriormente mencionadas dependem das doses administradas e da frequência das administrações (Berger et al., 1992). Muitos estudos tem sido feitos para tentar avaliar a dependência gerada pelos opiáceos. Um deles, realizado em 2014, com ratos, refuta mais uma vez as convicções já pré-existentes: que a heroína é altamente geradora de dependência, levando à típica síndrome de abstinência quando a sua administração é suspensa. Neste estudo foi paralelamente verificado que os efeitos da morfina originavam um “reforço condicionado” dado que aliviavam os sintomas típicos da síndrome de abstinência (tais como alterações na locomoção, perda de peso e movimentos repetitivos do tipo “wet dog shakes”). Ou seja, quanto maiores as doses que os ratos tomavam de heroína, maior a necessidade da dose seguinte, demonstrando a evidente dependência, mas também tolerância, dado que foi verificado que a mesma dose ia perdendo a potência que tinha inicialmente, sendo necessário aumenta-la para obter o mesmo resultado (Minhas & Leri, 2014).

6.2. Estudos sobre o impacto da heroína no ser humano

A dependência da heroína provoca, inevitavelmente, ao aumento da morbidade por parte dos utilizadores da mesma e as crescentes doses, associadas a uma elevada frequência, levam muitas vezes a um grave estado de toxicidade, a designada *overdose*.

O termo *Overdose* é utilizado cientificamente para descrever a exposição de um organismo a uma substância química, seja ela um medicamento, uma droga, ou outro. Esta dose, excessiva, pode provocar efeitos agudos adversos, físicos ou mentais, que debilitam o organismo, e possivelmente levam a falência de órgãos vitais. (“overdose Meaning in the Cambridge English Dictionary,” n.d.)

Nem todas as situações onde são verificados estados de *overdose* são fatais, sendo que algumas conseguem ser identificadas e tratadas a tempo de impedir a morte. No entanto, muitas destas situações terminam em estados avançados de morbidade, deixando desta forma sequelas por vezes bastante graves. As situações mais frequente identificadas nestes estados de *overdose* são problemas associados ao aparelho respiratório, tais como: edema pulmonar e pneumonia; alterações musculares (como é o caso da rabdomiólise) e falhas renais. Como tal, existem uma série de morbidades diretamente associadas aos consumidores de doses altas de heroína. Num estudo realizado na Austrália (Warner-Smith et al., 2002) com 198 utilizadores de heroína foi verificado que dois terços (69%) da população em estudo já tinham vivenciado o estado de *overdose* de heroína. Destes que já a tinham vivenciado, relataram uma média de 3 ocorrências desta natureza. Em média, a última vez que tinham vivenciado o estado tinha sido 24 meses antes do estudo, no entanto, 28% relataram ter sido no último ano. Dentro deste grupo populacional que já tinha chegado ao estado de *overdose*, 85% relataram ter tomado na urgência naloxona, (fármaco injetável antagonista dos opióides). É utilizada quando existe uma depressão respiratória induzida por opióides, ou em casos de toxicidade. Foram relatados membros partidos e paralisados, ferimentos na cabeça, vômitos, infecções pulmonares, pneumonia, rabdomiólise, edema pulmonar, convulsões e arritmias cardíacas. Também é frequente ocorrerem acidentes com quedas e queimaduras, resultantes do estado pouco lúcido em que se encontram (Warner-Smith et al., 2002).

Num caso de estudo com uma dependente de heroína de 24 anos, que se injetava em média 5 vezes por dia no membros superiores (nunca nos membros inferiores), foi verificada rigidez indolor das articulações do cotovelo, e fraqueza dos ombros e músculos dos membros superiores. Os exames revelaram alterações miopáticas (distúrbio dos músculos esqueléticos que origina fraqueza e atrofia) em músculos diretamente injetados e não injetados. Nos músculos injetados foi verificado, a partir de ressonância magnética, fibrose muscular. Nos outros músculos, foi verificado edema e

inflamação. Ambos os exames realizados (electromiografia/ EMG e ressonância magnética/RM) mostraram existir anormalidades nos músculos não diretamente afetados, o que mostra como a heroína, e os respetivos adulterantes, tem efeitos musculares mesmo em zonas do organismo distantes (Galassi, Ariatti, Gozzi, & Cavazza, 2013).

Outros estudos anteriores mostram outros casos em que também são verificadas anomalias significativas, tais como contracturas articulares, fraqueza muscular e níveis por vezes alterados de CK (a creatina quinase é uma enzima dimérica que pode, entre outras, ser indicativa de lesão do tecido muscular). Nestas avaliações clínicas foram também verificadas, através de EMG e RM, alterações nos membros inferiores, confirmando os efeitos musculares à distância causados pela heroína e/ou os seus adulterantes (Galassi et al., 2013; Weber et al., 1998). A rabdomiólise pode surgir, em consumidores de heroína, a partir de lesões agudas do sistema nervoso periférico. Estudos mostram que a rabdomiólise pode ocorrer mesmo quando a ingestão da heroína não é por via injetável; ou seja, quando ocorre por autoadministração pela via intranasal. Contudo, não é exata a explicação como ocorrem esses efeitos, não se sabendo ao certo se por mecanismos tóxicos diretos da própria heroína, ou se por mecanismos imunologicamente mediados. Sabe-se que os opióides podem afetar o sistema imunitário no sentido de modular a resposta dos linfócitos T, assim como a produção de interleucinas (IL) (Galassi et al., 2013). Estudos realizados em ratos tratados com heroína mostram que a produção de óxido nítrico é reforçada, enquanto que o nível de citocinas anti-inflamatórias de IL-4 e IL-10 é diminuída (Galassi et al., 2013). Outros, também descrevem a hipótese da heroína ou os seus compostos adicionados originarem um efeito tóxico. Num outro caso, um paciente com bastantes lesões na pele e nos músculos, melhorou consideravelmente após um tratamento com esteroides, o que levou os autores do estudo a considerar a hipótese que indica ser o sistema imunológico o responsável por algumas das condições patogénicas verificadas nos utilizadores de heroína (Dabby et al., 2006). Como sabemos, os opióides atuam por meio dos recetores opióides em linfócitos e macrófagos, apesar de ainda não ser totalmente conhecido os efeitos subjacentes a este mecanismo. Quando realizados estudos experimentais em animais, a característica patológica mais inesperada foi a presença de eosinófilos, dado que sugere então uma reação de hipersensibilidade nas fibras degeneradas.

6.3. Heroína e Dor

Outro aspeto bastante relevante a ter em conta em utilizadores de heroína é a neuropatia dolorosa aguda (Büttner et al., 2000; Dabby et al., 2006). Foi analisado um caso de um utilizador de heroína, do sexo masculino com 33 anos. O relato descreve que teria sido encontrado em coma, na sua casa, mantendo-se na mesma posição por várias horas. Foi atendido nas urgências, onde foi diagnosticada rabdomiólise, agravada pela sua insuficiência renal, cujo tratamento realizado foi a hemodiálise. Realizada uma tomografia computadorizada ao abdómen, foi verificada a presença de alguns corpos estranhos, enquanto que as análises à urina demonstraram existir uma elevada concentração de opiáceos, concluindo que se tratava de um *body packer*. Este termo, não traduzível, é utilizado para caracterizar indivíduos que transportam substâncias ilícitas dentro do corpo, muitas vezes embaladas, para tráfico. Quando o paciente descrito acordou, 5 dias mais tarde, apresentou um quadro com dores “tipo queimadura”, prurido, sensação de formigueiro e de picadas de agulha, e alodinia mecânica (trata-se de uma disfunção da atividade cerebral que se manifesta como uma sensação de dor, quando, em condições normais, o estímulo não é doloroso). Os resultados descritos na escala “Douleur Neuropathique” foi de 8/10, e, a escala numérica da dor foi de 9/10. De forma a tratar estes sintomas foi administrado gabapentina, fentanil, duloxetina e pregabalina, com uma melhoria gradual da dor. Uma avaliação 12 meses depois mostrou uma melhoria das fibras musculares, mas também uma melhoria na sensação dolorosa presente anteriormente (Simioni et al., 2014).

Vários estudos, em humanos e animais, relatam que os opióides podem induzir alguns tipos de dor anormal, como alodinia mecânica e hiperalgesia térmica (exagerada sensibilidade térmica), após abuso crónico de morfina, heroína, metadona, fentanilo e remifentanilo (Simioni et al., 2014). Algumas hipóteses foram utilizadas para descrever estes processos, tais como a sensibilização dos terminais dos nervos periféricos, alteração da condução das vias nociceptivas, aumento da produção, libertação e recaptura dos neurotransmissores envolvidos na nociceção, ativação de algumas células da glia, e alterações epigenéticas no DNA causadas pelos opióides. Concluindo, exposições prolongadas aos opióides resultam em adaptações neurológicas de longa-duração que originam um estado de hipersensibilidade a determinados estímulos (que podem ser tácteis ou térmicos, por exemplo) que estimulam o sistema nociceptivo,

originando dores, que podem ser de uma intensidade desmedida e grave (Simioni et al., 2014).

6.4. Heroína e Neurodegeneração

A heroína, contudo, não afeta de igual forma todos os músculos, sendo que a vulnerabilidade destes está também dependente da quantidade de capilares regionais, assim como da predominância do tipo de fibra muscular (Galassi et al., 2013). Estas lesões podem recuperar quando se encontram em estágios iniciais sendo que ainda não é claro qual o limiar da frequência e duração da exposição à droga pelos quais, a partir daí, ocorrem estes efeitos adversos. Infelizmente, após o desenvolvimento destas patologias, o tratamento é bastante difícil, não existindo, até à data a cura (Galassi et al., 2013). Muitos danos neurológicos fomentados pelo consumo de heroína têm sido descritos ao longo das últimas décadas. Diversas investigações ainda estão a decorrer, no entanto é bastante curioso analisar algumas das já existentes, e os respetivos resultados.

6.4.1. *Chasing the dragon* e Parkinsonismo

Um caso reportado no Reino Unido analisou uma paciente consumidora de heroína pela via *chasing the dragon* que apresentou, posteriormente, um tipo de síndrome parkinsoniana (Heales, Crawley, & Rudge, 2004). É relativamente raro este tipo de síndrome decorrente do consumo de heroína, no entanto existem alguns casos já descritos. Foram realizados inúmeros exames laboratoriais à pessoa descrita, e analisada a sua história clínica até à data, não tendo sido encontrada nenhuma outra causa justificável para o aparecimento dos sintomas correspondentes a esta patologia assim como não apresentava qualquer alteração neuroléptica e apresentava a temperatura assim como os valores de creatina quinase (CK) normais. Os sintomas desta forma de Parkinsonismo incluem, inicialmente, ataxia, inquietação, e apatia. Num segundo estado, mais avançado, podem ocorrer alterações piramidais, paraparésia espástica, paralisia pseudobulbar, e mioclonia. Num último estado, os utilizadores de heroína podem estar em coma e morrer. Quando o indivíduo não chega a atingir este estado terminal, o parkinsonismo pode ser reversível. Nos exames realizados neste estudo foi verificado que houve uma redução significativa de um metabolito da dopamina (HTA), assim como uma ligeira diminuição de um metabolito da serotonina (5HIAA).

Simultaneamente, a concentração de BH4 (tetrahidrobiopterina) não era detetável, o que pode trazer diversas consequências visto tratar-se de um importante co-fator essencial, muito importante para a síntese da dopamina e da serotonina. A partir destes dados, foi considerada a hipótese de algum composto presente na heroína inalada atuar como inibidor reversível do metabolismo de BH4. Esta alteração no metabolismo da BH4, pode ser uma forma de explicar, bioquimicamente, o prejuízo de dopamina e consequente efeito de parkinsonismo, tendo em conta também, o fato de possivelmente as células envolvidas no metabolismo da serotonina serem mais resistentes do que as dopaminérgicas, quando expostas aos efeitos da heroína (Heales et al., 2004).

6.4.2. *Chasing the dragon e Alzheimer*

Têm sido realizados estudos que tentem atribuir a heroína, nos respetivos consumidores, como uma das causas para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Apesar de não existirem, ainda, muitos relatos científicos que demonstrem essa relação causa-efeito, um estudo recente avaliou o cérebro de indivíduos dependentes de heroína (Kovacs et al., 2015). Como sabemos, o aumento os níveis da proteína tau hiperfosforilada tem sido relacionado com a ativação da microglia (Nijholt, De Kimpe, Elfrink, Hoozemans, & Scheper, 2011). Em usuários de opiáceos, tem sido interpretada como predisposição para Alzheimer, podendo acelerar alterações que originem a doença. Foram avaliadas algumas proteínas relacionadas com a neurodegeneração tais como a α -sinucleína e TDP-43, e os depósitos p62-positivos, e paralelamente, foi realizado um mapeamento dos depósitos das proteínas descritas nos indivíduos dependentes (27 indivíduos com idades compreendidas entre os 19 e os 40 anos) e comparados com 11 controles (idades compreendidas entre os 15 e os 40 anos). Foi reconfirmada, neste estudo, a ideia previamente proposta de que a hiperfosforilação da proteína tau associada ao consumo abusivo de heroína, era um importante desencadeador do processo de envelhecimento neuronal e da doença de Alzheimer. A heroína tem a capacidade de originar distúrbios moleculares nas redes neuronais induzindo desta forma a doença, apesar de não terem sido encontrados depósitos beta-amilóides. Para além disso, ficou demonstrada a falta de TDP-43 e α -sinucleína, a importância da neuroproteína p-62 e a forma como interagem com o cérebro de um indivíduo dependente de heroína. Analisados os cérebros dos utilizadores de heroína constatou-se que existem alterações neuropatológicas significativas e com a capacidade

de induzir a doença de Alzheimer, juntamente com influências de outros fatores (Anthony et al., 2010; Büttner et al., 2000; Kovacs et al., 2015; Kuusisto, Parkkinen, & Alafuzoff, 2003; Nijholt, De Kimpe, Elfrink, Hoozemans, & Scheper, 2011).

6.4.3. Chasing the dragon e Leucoencefalopatia Espongiforme

Apesar de todas as alterações no organismo causadas pela heroína serem bastante significativas, uma das mais avaliadas recentemente tem sido a indução de uma alteração neurológica designada Leucoencefalopatia Espongiforme (Fernández-Vega et al., 2015; Jain et al., 2014; Weber et al., 1998). Esta alteração trata-se de uma doença, relativamente rara, caracterizada por uma degeneração progressiva da matéria branca do cérebro, particularmente da mielina. A gravidade desta patologia pode ser variável dependendo do tempo de exposição e do agente tóxico indutor. O abuso de drogas é descrito em muitos casos como um dos principais, se não o principal, fator que suscita esta patologia. De entre as substâncias ilícitas estudadas enquanto causadoras da Leucoencefalopatia Espongiforme (LE), destaca-se a heroína, principalmente quando inalada sob a técnica *chasing the dragon*, com muitos casos já descritos (Büttner et al., 2000; Kass-Hout et al., 2011).

A Leucoencefalopatia Espongiforme associada ao consumo de heroína é um efeito verificado após a inalação de heroína através de vapores e não só. O termo “*chasing the dragon*” refere-se ao método de ingestão de heroína através da inalação do fumo produzido a partir de heroína aquecida uma folha fina de papel de alumínio. Este método foi descrito pela primeira vez em 1982 (Verbeeten, 1982). Esta técnica teve cada vez maior número de utilizadores por entre os consumidores de heroína, dado que apresentava a vantagem de não apresentar os riscos de saúde graves associados à administração parentérica. Ainda não se encontra descrita, qual é precisamente a substância tóxica presente na heroína que induz a patologia. Clinicamente, os sintomas podem diferir bastante, sendo no entanto frequentes alterações da sensibilidade e do estado de consciência, que podem levar ao coma e à morte. Num estado inicial pode ocorrer síndrome pseudo-bulbar, ataxia e inquietação. Cerca de 55% dos utilizadores, progridem para um segundo estágio, com implicações mais graves, entre duas a quatro semanas mais tarde. Neste segundo estágio é frequente ocorrer uma deterioração crescente destes sintomas, acrescidos de hemiplegia ou tetraplegia espástica, mioclonia, e alguns movimentos involuntários. Uma percentagem mais pequena, cerca de 25%

entram num terceiro estagio, já considerado terminal, assim como violentos espasmos, mutismo acinético (estado patológico em que a vigília está intacta mas a comunicação com o ambiente abolida, ou muito dificultada), e febre elevada (Verbeeten, 1982).

Numa investigação realizada em Amsterdão com 47 utilizadores, incluindo 10 autopsias foi tentado relacionar a LE com a administração de heroína, sendo que as autopsias revelaram alterações profundas no cérebro, especialmente na matéria branca, na qual se formaram vacúolos na oligodendroglia, sendo que daí é resultante uma degeneração espongiiforme (Kass-Hout et al., 2011).

A etiologia desta patologia ainda não é totalmente explicável. Existem casos de Leucoencefalopatia Espongiiforme em que se pensa que o mecanismo que leva à doença esteja baseado em defeitos mitocondriais, onde foi verificado um aumento de lactato na matéria branca do cérebro, e uma resposta positiva a antioxidantes. Foi constatado que para além de um efeito tóxico direto nas funções mitocondriais e na mielina, a situação de hipóxia existente pode também ter um papel fundamental, no sentido de desenvolver alterações espongiiformes e lesões axonais (Berger et al., 1992; Ryan, 2005). É possível que exista um período de latência entre a exposição tóxica à heroína e o aparecimento dos sintomas. Este tempo de latência é muitas vezes designado de “coasting”. No caso da heroína, pensa-se que esta contenha alguma substância tóxica que se possa depositar na mielina, dada a sua natureza lipídica. Aqui consegue agregar-se e ser libertada gradual e lentamente. Este efeito de libertação, dada a sua demora, induz uma destruição dos tecidos, e, conseqüentemente aparecimento dos sintomas associados. Paralelamente, a heroína, e os seus compostos tóxicos, podem induzir alterações metabólicas significativas que permanecem mesmo após a abstinência, o que sugere a presença de determinadas impurezas na heroína com elevada toxicidade, não tendo sido, ainda, identificadas. Muitas das substâncias adicionadas à heroína podem ser descritas como “agentes de corte”, tais como a cafeína, a lactose e o manitol. Estas substâncias aumentam o “volume da dose” e, conseqüentemente, o lucro (Ryan, 2005).

Um estudo realizado em Itália relata um caso de um utilizador de 30 anos e sexo masculino (Rizzuto et al., 1997). O individuo terá sido encontrado em casa, pelos pais cerca de 18h após ter injetado heroína, que quando chegou ao serviço de urgência apresentava-se em coma e com falências cardíacas que melhoraram após a administração de naloxona e digitálicos. Apresentava também rbdomiólise e

insuficiência renal aguda, assim como paralisias em diversos nervos e deterioração da condução nervosa. Cerca de um mês depois surgiram também alterações graves do foro mental, associadas a perda de consciência e coma. Foi realizado um exame de RM que detetou várias anomalias no cérebro, especialmente na matéria branca, o que se concluiu fatal dado que o doente acabou por falecer 20 dias após o diagnóstico; sendo aqui descrito a rapidez (e gravidade) entre o aparecimento dos sintomas e a evolução para uma situação fatal. Esta análise mais antiga realizada em utilizadores de heroína, apontava a predisposição genética pessoal como um importante fator a considerar na hipótese de estes virem a desenvolver a Leucoencefalopatia Espongiforme. De forma a fundamentar esta teoria, o estudo relata que é muito frequente, entre os consumidores, estados de hipóxia profunda, (incluindo quando ocorre overdose) no entanto, não é assim tão frequente o desenvolvimento da Leucoencefalopatia Espongiforme. Ou seja, os consumidores reagem de formas bastante distintas apresentando vulnerabilidades diferentes a estas situações de hipóxia e hipotensão. Por outro lado e em relação à situação de hipóxia, foi colocada a hipótese de que o stress oxidativo que ocorre em situações como esta, possa revelar alguns eventuais erros na cadeia respiratória mitocondrial (Rizzuto et al., 1997).

Outra pesquisa, realizada no Canadá, em 2011, caracterizou 27 casos de leucoencefalopatia associada ao método de inalação de heroína “chasing the dragon”. Até então este é provavelmente o estudo que contempla maior número de casos relatados, temporal e geograficamente definidos, sendo que o sexo, a idade e a etnia dos casos descritos são concordantes com os perfis já identificados noutros estudos (Buxton et al., 2011). Dentro dos 27 casos analisados, 48% morreram, e 74% eram do sexo masculino. Os doentes apresentaram frequentemente alterações no cerebelo, como ataxia e dificuldades de expressão verbal. Nos doentes que acabaram por morrer, o número médio de dias entre o aparecimento dos sintomas e a respetiva morte foi de 56 dias (variando entre 16 e 408 dias), tendo sido referenciado por estes pelo menos 3 anos de abuso. Este estudo defende que a predisposição para o desenvolvimento da patologia é principalmente influenciado pela substância ativa e os seus componentes, e com menos magnitude, a predisposição genética. De forma a justificar esta avaliação, o estudo apresenta dois casos de dois casais heterossexuais, onde ambos desenvolveram a leucoencefalopatia espongiforme (Buxton et al., 2011).

A pureza da heroína tem aumentado bastante (de cerca de 5 a 10% a mais de 60% atualmente). No entanto a heroína utilizada sob inalação é, geralmente, 30 a 40% pura. Este estudo relata também o crescimento da utilização deste método “chasing the dragon” e grande diminuição da percentagem de heroína injetada, provavelmente devido ao maior conhecimento atual de todos os problemas relacionados com os injetáveis, incluindo a transmissão de doenças e vírus como a hepatite C e o HIV. É verificado que a disponibilidade de drogas, as atitudes perante o uso de agulhas associado ao eventual estigma relacionado com a transmissão de doenças tem levado, nos últimos anos, a mudanças nos hábitos dos consumidores de heroína. Apesar da maioria dos casos relatados de leucoencefalopatia espongiiforme associado ao uso de heroína ser aquando da inalação dos vapores desta a partir do método “*chasing the dragon*”, existem também relatos, de casos isolados, que relacionam esta patologia com o uso de heroína e cocaína por via parentérica (Buxton et al., 2011). O desenvolvimento desta patologia associada a outras substâncias e a outras vias de administração evidencia a falta de conhecimento preciso sobre o agente etiológico, e o interesse em identificá-lo, assim como a análise de um tratamento eficaz, dado que a terapia atual com coenzima Q e suplementos vitamínicos não apresenta muito potencial curativo (Buxton et al., 2011; Tormoehlen, 2011).

Apesar de ainda não existir disponível um tratamento eficaz para este problema de saúde, os métodos de diagnóstico são cada vez mais eficazes e possíveis de realizar um diagnóstico relativamente cedo. O diagnóstico pode ser realizado a partir de exames clínicos, baseados em neuro-imagem, (como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada). É, paralelamente avaliado a história pessoal de inalação de heroína, o período de abstinência, os sinais e sintomas e as lesões cerebrais (Weber et al., 1998).

Na Figura 8, (Weber et al., 1998), de tomografia computacional de contraste é visível o aspeto de um cérebro e cerebelo de um doente com encefalopatia espongiiforme a) matéria branca (visivelmente hipodensa) no cerebelo, b) zona posterior da cápsula interna do cérebro e c) centro semi-oval do cérebro também apresenta densidade visivelmente diminuída.

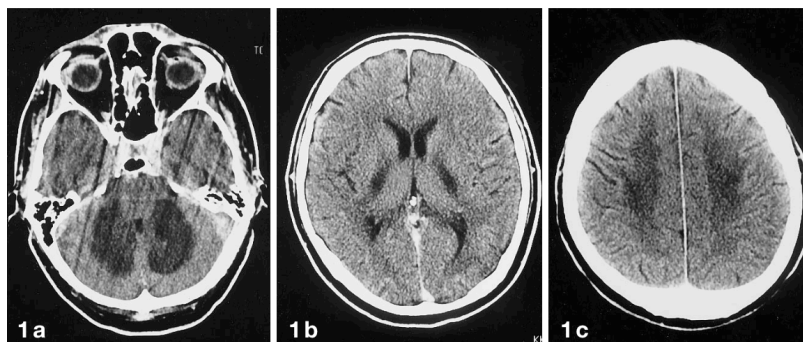


Figura 8 – Tomografia computacional de contraste do cérebro de um paciente com leucoencefalopatia espongiiforme após abuso de heroína inalada. Adaptado de (Weber et al., 1998)

Na Figura 9, (Weber et al., 1998) referente a uma ressonância magnética em doente com encefalopatia espongiiforme, apresentam-se diversas alterações nas zonas a) hemisférios do cerebello, b) crura cerebral, c) zona posterior da cápsula interna e d) matéria branca do centro semi-oval.

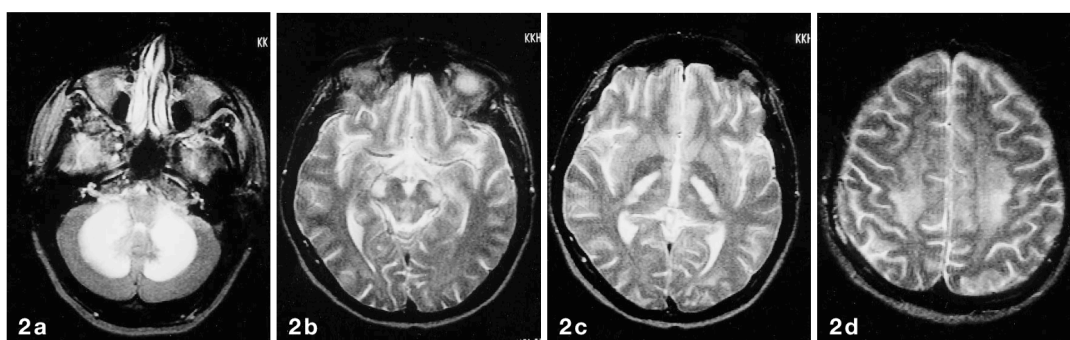


Figura 9 – Ressonância magnética em doente com leucoencefalopatia espongiiforme após abuso de heroína inalada. Adaptado de (Weber et al., 1998)

7. Conclusão

A heroína é uma substância de abuso nociva para a saúde e associada a fenómenos de tráfico e criminalidade. Apesar disso, a sua produção não tem diminuído, sendo o seu tráfico um negócio global, nas quais estão envolvidas avultadas quantias de dinheiro. A partir da década de 90, a sua maior produção provem do Afeganistão, sendo, no entanto a heroína proveniente da América Central, considerada mais pura. Esta substância é geradora de uma enorme dependência, levando muitas vezes a sua toma a situações de *overdose*. No entanto, podem também ocorrer convulsões, euforia, miose, anestesia, analgesia, sonolência, alterações de humor, vômitos, obstipação, coma, morte, entre outros. A sua utilização pode provocar efeitos agudos adversos, físicos e mentais, que podem levar à falência dos órgãos vitais. É frequente o seu abuso comprometer o funcionamento do sistema respiratório, originar falhas renais e alterações musculares. Tem sido relatada, nas últimas décadas como uma das consequências do seu consumo, a neurodegeneração (Klemenc, 2002; Pap & Hegedús, 2015; Remberg et al., 2008).

O estudo do binómio causa/efeito entre o consumo de heroína e a neurodegeneração é um assunto incontornável dado as consequências devastadoras que apresenta para a saúde dos seus utilizadores e que pela sua extensão é também um problema grave de saúde pública. É conhecida a relação entre o consumo de heroína e a indução de alguns tipos de síndrome parkinsónica assim como a capacidade de originar um envelhecimento neuronal associado à doença de Alzheimer. Um dos problemas neurodegenerativos mais relacionados com o seu consumo é a Leucoencefalopatia Espongiforme. Neste caso, a heroína induz uma ampla degradação da matéria branca do cérebro, a mielina. A mielina apresenta uma natureza lipídica, propensa à retenção da heroína, podendo ocorrer uma libertação prolongada deste composto no organismo. O abuso de drogas é conhecido por ser um dos principais indutores desta patologia e apesar de serem conhecidas várias drogas potencialmente envolvidas, a maioria dos casos reportados referem-se ao abuso de heroína. Existem já muitos casos descritos que correlacionam o abuso de heroína e o aparecimento da Leucoencefalopatia Espongiforme, principalmente quando esta é inalada, segundo o método *chasing the dragon*. Pensa-se que a heroína induz a formação de vacúolos na oligodendria, induz alterações mitocondriais e gera níveis altos de hipóxia, fatores estes que poderão estar relacionados com o aparecimento da patologia, embora o mecanismo específico pelo

qual esta ocorre ainda não estar totalmente esclarecido. No entanto, cada caso deve ser analisado detalhadamente, visto que é importante ter em conta a influência da predisposição genética individual, assim como a dose ingerida, a sua pureza, e a presença de outros compostos tóxicos misturados. Enquanto a terapia da adição da heroína consiste basicamente na sua substituição por um opióide de longa duração, mas de menor potência, a metadona, que atua de forma a diminuir a síndrome de abstinência, não existe ainda cura para a Leucoencefalopatia Espongiforme, sendo a sua terapia atual bastante precária (Buxton et al., 2011; Kass-Hout et al., 2011). Contudo, os métodos de diagnóstico desta patologia são cada vez mais eficazes, e capazes de realizar um diagnóstico mais cedo. O diagnóstico pode ser realizado a partir da ressonância magnética, tomografia computadorizada, entre outros. Para o realizar é importante ter em conta também a história clínica pessoal, o período de abstinência, os sinais e os sintomas.

Face ao exposto, é por demais relevante que os estudos sobre esta temática continuem, com vista a compreender melhor os mecanismos subjacentes à forma pela qual a heroína induz a neurodegeneração. Estes permitirão um conhecimento mais aprofundado que irão viabilizar o surgimento de terapias mais adequadas aos casos concretos. Não devemos por isso baixar os braços porque, citando *Aristóteles*, a “procura da excelência não é um ato, mas um hábito”.

Referências

- DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=181&tabela=leis
- (Des)criminalização do consumo de drogas em Portugal: uma política de responsabilização e respeito pelos direitos humanos | Plataforma Barómetro Social. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://barometro.com.pt/archives/749>
- A doença de Alzheimer. (n.d.). Retrieved June 9, 2015, from <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-30-14-a-doenca-de-alzheimer>
- Abel, T., & Poplawski, S. (2014). Epigenetic advances in clinical neuroscience. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 273–5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4214171&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Abyad, A. (n.d.). Shy-Drager syndrome: recognition and management. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice*, 8(4), 325–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7572299>
- Allredge, B. K., Lowenstein, D. H., & Simon, R. P. (1989). Seizures associated with recreational drug abuse. *Neurology*, 39(8), 1037–1037. doi:10.1212/WNL.39.8.1037
- Alom Poveda, J., Baquero, M., & González-Adalid Guerreiro, M. (2013). Clinical stages of patients with Alzheimer disease treated in specialist clinics in Spain. The EACE study. *Neurologia*, 28(8), 477–487. doi:10.1016/j.nrl.2012.10.003
- Anastasiou, E., Lorentz, K. O., Stein, G. J., & Mitchell, P. D. (2014). Prehistoric schistosomiasis parasite found in the Middle East. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(7), 553–554. doi:10.1016/S1473-3099(14)70794-7
- Anthony, I. C., Norrby, K. E., Dingwall, T., Carnie, F. W., Millar, T., Arango, J. C., ... Bell, J. E. (2010). Predisposition to accelerated Alzheimer-related changes in the brains of human immunodeficiency virus negative opiate abusers. *Brain*, 133(12), 3685–3698. doi:10.1093/brain/awq263
- ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES DE HUNTINGTON (APDH). (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://www.huntington-portugal.com/>
- Baltieri, D. A., Strain, E. C., Dias, J. C., Scivoletto, S., Malbergier, A., Nicastri, S., ... Guerra de Andrade, A. (2004). Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. *Revista Brasileira Psiquiátrica*, 26(4), 259–269.

- Bartzokis, G., Lu, P. H., & Mintz, J. (2007). Human brain myelination and amyloid beta deposition in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3(2), 122–125. doi:10.1016/j.jalz.2007.01.019
- Bechler, M. E., Byrne, L., & Ffrench-Constant, C. (2015). CNS Myelin Sheath Lengths Are an Intrinsic Property of Oligodendrocytes. *Current Biology*, 25(18), 2411–2416. doi:10.1016/j.cub.2015.07.056
- Benn, C. L., Sun, T., Sadri-Vakili, G., McFarland, K. N., DiRocco, D. P., Yohrling, G. J., ... Cha, J.-H. J. (2008). Huntingtin Modulates Transcription, Occupies Gene Promoters In Vivo, and Binds Directly to DNA in a Polyglutamine-Dependent Manner. *Journal of Neuroscience*, 28(42), 10720–10733. doi:10.1523/JNEUROSCI.2126-08.2008
- Bennett, D. a., Yu, L., Yang, J., Srivastava, G. P., Aubin, C., & De Jager, P. L. (2015). Epigenomics of Alzheimer's disease. *Translational Research*, 165(1), 200–220. doi:10.1016/j.trsl.2014.05.006
- Benschop, A., Liebrechts, N., van der Pol, P., Schaap, R., Buisman, R., van Laar, M., ... Korff, D. J. (2015). Reliability and validity of the Marijuana Motives Measure among young adult frequent cannabis users and associations with cannabis dependence. *Addictive Behaviors*, 40, 91–95. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.09.003
- Berger, a R., Schaumburg, H. H., Schroeder, C., Apfel, S., & Reynolds, H. (1992). Dose response, coasting, and differential fiber vulnerability in human toxic neuropathy: A prospective study of pyridoxine neurotoxicity. *Neurology*, 42(7), 1367–1367. doi:10.1212/WNL.42.7.1367
- Blackford, U., Salomon, R. M., Park, S., & Benningfield, M. M. (2014). Activation During Semantic Processing, 227(1), 41–54. doi:10.1007/s00213-012-2936-1.Human
- Bones, J., Thomas, K. V., & Paull, B. (2007). Using environmental analytical data to estimate levels of community consumption of illicit drugs and abused pharmaceuticals. *Journal of Environmental Monitoring*, 9(7), 701. doi:10.1039/b702799k
- Bradley, W. G., Daroff, R. B., Marsden, C. D., & Fenichel, G. M. (2004). *Neurology in Clinical Practice: Principles of Diagnosis and Management*. (T. & Francis, Ed.) (4TH ed.).
- Brown, D. M., Stone, V., Findlay, P., MacNee, W., & Donaldson, K. (2000). Increased inflammation and intracellular calcium caused by ultrafine carbon black is independent of transition metals or other soluble components. *Occupational and Environmental Medicine*, 57(10), 685–91. doi:DOI 10.1136/oem.57.10.685
- Burguillos, M. a., Deierborg, T., Kavanagh, E., Persson, A., Hajji, N., Garcia-Quintanilla, A., ... Joseph, B. (2011). Caspase signalling controls microglia

- activation and neurotoxicity. *Nature*, 472(7343), 319–324.
doi:10.1038/nature09788
- Burguillos, M. A., Deierborg, T., Kavanagh, E., Persson, A., Hajji, N., Garcia-Quintanilla, A., ... Joseph, B. (2011). Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity. *Nature*, 472(7343), 319–324.
doi:10.1038/nature09788
- Büttner, a, Mall, G., Penning, R., & Weis, S. (2000). The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Science International*, 113(1-3), 435–442. doi:10.1016/S0379-0738(00)00204-8
- Buxton, J. a, Sebastian, R., Clearsky, L., Angus, N., Shah, L., Lem, M., & Spacey, S. D. (2011). Chasing the dragon - characterizing cases of leukoencephalopathy associated with heroin inhalation in British Columbia. *Harm Reduction Journal*, 8(1), 3. doi:10.1186/1477-7517-8-3
- Calderón-Garcidueñas, L., Calderón-Garcidueñas, A., Torres-Jardón, R., Avila-Ramírez, J., Kulesza, R. J., & Angiulli, A. D. (2015). Air pollution and your brain: what do you need to know right now. *Primary Health Care Research & Development*, 16(4), 329–45. doi:10.1017/S146342361400036X
- Cataldo, J. K., Prochaska, J. J., & Glantz, S. a. (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 19(2), 465–480. doi:10.3233/JAD-2010-1240
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Increases in Heroin Overdose Deaths — 28 States , 2010 to 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(39), 849–854.
- Chaturvedi, N., Singh, M., Shukla, A. K., Shasany, A. K., Shanker, K., Lal, R. K., & Khanuja, S. P. S. (2014). Comparative analysis of Papaver somniferum genotypes having contrasting latex and alkaloid profiles. *Protoplasma*, 251(4), 857–867. doi:10.1007/s00709-013-0587-7
- Chung, E. J., Babulal, G. M., Monsell, S. E., Cairns, N. J., Roe, C. M., & Morris, J. C. (2015). Clinical Features of Alzheimer Disease With and Without Lewy Bodies. *JAMA Neurology*, 63108. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0606
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*, 311(16), 1670. doi:10.1001/jama.2014.3654
- Cookey, J., Bernier, D., & Tibbo, P. G. (2014). White matter changes in early phase schizophrenia and cannabis use: An update and systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Schizophrenia Research*, 156(2-3), 137–142. doi:10.1016/j.schres.2014.04.026
- Country and Lending Groups | Data. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups#OECD_members

- Dabby, R., Djaldetti, R., Gilad, R., Herman, O., Frand, J., Sadeh, M., & Watemala, N. (2006). Acute heroin-related neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *11*(4), 304–309. doi:10.1111/j.1529-8027.2006.00102.x
- Dams, R., Benijts, T., Lambert, W. ., Massart, D. ., & De Leenheer, A. . (2001). Heroin impurity profiling: trends throughout a decade of experimenting. *Forensic Science International*, *123*(2-3), 81–88. doi:10.1016/S0379-0738(01)00541-2
- Davies, N. P., Eunson, L. H., Samuel, M., & Hanna, M. G. (2001). Sodium channel gene mutations in hypokalemic periodic paralysis: an uncommon cause in the UK. *Neurology*, *57*(7), 1323–5. doi:http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.7.1323
- Dementia: a public health priority. (2012).
- Diakos, N. a., Pozios, I., Katsaros, L., Vakrou, S., Sventzouri, S., Michelinakis, N., ... Terrovitis, J. V. (2015). Afterload-induced left ventricular diastolic dysfunction during myocardial ischaemia and reperfusion. *Experimental Physiology*, *100*(3), 288–301. doi:10.1113/expphysiol.2014.082131
- DrugFacts: MDMA (Ecstasy or Molly) | National Institute on Drug Abuse (NIDA). (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/mdma-ecstasy-or-molly>
- Dubois, N., Demaret, I., Anseau, M., Rozet, E., Hubert, P., & Charlier, C. (n.d.). Plasma level monitoring of the major metabolites of diacetylmorphine (heroin) by the “chasing the dragon” route in severe heroin addicts. *Acta Clinica Belgica*, *68*(5), 359–67. doi:10.2143/ACB.3323
- Engelhardt, E. (2012). Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica Pathophysiological features of sporadic Alzheimer ’ s disease. *Rev Bras Neurol*, *48*(4), 21–29. Retrieved from <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3349.pdf>
- EURORDIS - A Voz das pessoas com doenças raras na Europa. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://www.eurordis.org/pt-pt>
- Evans, S. M., Nasser, J., Comer, S. D., & Foltin, R. W. (2003). Smoked heroin in rhesus monkeys: effects of heroin extinction and fluid availability on measures of heroin seeking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *74*(3), 723–737. doi:10.1016/S0091-3057(02)01070-5
- Explaining plant chemical diversity in evolutionary terms | Life Science PhD Adventures on WordPress.com. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <https://lifesciencephdadventures.wordpress.com/2013/01/09/explaining-plant-chemical-diversity-in-evolutionary-terms/>
- Féger, J., & Hirsch, E. C. (2015). In search of innovative therapeutics for neuropsychiatric disorders: The case of neurodegenerative diseases. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, *73*(1), 3–12. doi:10.1016/j.pharma.2014.10.001

- Fernández-Vega, I., Pérez de Heredia-Goñi, K., Santos-Juanes, J., Goñi Imizcoz, M., Zaldumbide, L., Zarranz, J. J., & Ferrer, I. (2015). Sporadic adult-onset leucodystrophy with axonal spheroids and pigmented glia with no mutations in the known targeted genes. *Histopathology*, n/a–n/a. doi:10.1111/his.12741
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2), 137–147. doi:10.1136/jnnp.66.2.137
- Galanter Mark, Kleber Herbert, & Brady Kathleen. (n.d.). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment*. (DSM, Ed.) (5th ed.).
- Galassi, G., Ariatti, A., Gozzi, M., & Cavazza, S. (2013). A heroin addict with focal weakness. *Acta Myologica : Myopathies and Cardiomyopathies : Official Journal of the Mediterranean Society of Myology / Edited by the Gaetano Conte Academy for the Study of Striated Muscle Diseases*, 32(1), 27–9. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3665371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gatz, M., Reynolds, C. a, Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. a, Berg, S., ... Pedersen, N. L. (2006). Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 168. doi:10.1001/archpsyc.63.2.168
- Gibbs, M., Winsper, C., Marwaha, S., Gilbert, E., Broome, M., & Singh, S. P. (2015). Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 171, 39–47. doi:10.1016/j.jad.2014.09.016
- Giza, E., Gotzamani-Psarrakou, A., & Bostantjopoulou, S. (n.d.). Imaging beyond the striatonigral dopaminergic system in Parkinson's disease. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 15(3), 224–32. doi:10.1967/s002449910058
- Goedert, M., Spillantini, M. G., & Crowther, R. a. (1991). Tau Proteins and Neurofibrillary Degeneration. *Brain Pathology*, 1(4), 279–286. doi:10.1111/j.1750-3639.1991.tb00671.x
- Gröger, T., Schäffer, M., Pütz, M., Ahrens, B., Drew, K., Eschner, M., & Zimmermann, R. (2008). Application of two-dimensional gas chromatography combined with pixel-based chemometric processing for the chemical profiling of illicit drug samples. *Journal of Chromatography A*, 1200(1), 8–16. doi:10.1016/j.chroma.2008.05.028
- Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E., ... Hardy, J. (2013). TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 117–127. doi:10.1056/NEJMoa1211851
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*, 374(9698), 1383–1391. doi:10.1016/S0140-6736(09)61037-0

- Halloran, O., Ifthikharuddin, S., & Samkoff, L. (2005). Leukoencephalopathy from “chasing the dragon.” *Neurology*, *64*(10), 1755–1755. doi:10.1212/01.WNL.0000149907.63410.DA
- Heales, S., Crawley, F., & Rudge, P. (2004). Reversible parkinsonism following heroin pyrolysate inhalation is associated with tetrahydrobiopterin deficiency. *Movement Disorders*, *19*(10), 1248–1251. doi:10.1002/mds.20158
- Heemskerk, A.-W., Verbist, B. M., Marinus, J., Heijnen, B., Sjögren, E. V., & Roos, R. a. C. (2014). The Huntington’s disease dysphagia scale. *Movement Disorders*, *29*(10), 1312–1316. doi:10.1002/mds.25922
- Hendrickx, A., Pierrot, N., Tasiaux, B., Schakman, O., Kienlen-Campard, P., De Smet, C., & Octave, J.-N. (2014). Epigenetic Regulations of Immediate Early Genes Expression Involved in Memory Formation by the Amyloid Precursor Protein of Alzheimer Disease. *PLoS ONE*, *9*(6), e99467. doi:10.1371/journal.pone.0099467
- Henrique, L., Fornari, T., & Barbosa, M. V. (2007). Ferro e neurodegeneração Iron and neurodegeneration. *Scientia*, 218–224.
- Hocaoglu, M. B., Gaffan, E. a., & Ho, A. K. (2012). Health-related quality of life in Huntington’s disease patients: a comparison of proxy assessment and patient self-rating using the disease-specific Huntington’s disease health-related quality of life questionnaire (HDQoL). *Journal of Neurology*, *259*(9), 1793–1800. doi:10.1007/s00415-011-6405-2
- Hoffer, L. D., Bobashev, G., & Morris, R. J. (2009). Researching a Local Heroin Market as a Complex Adaptive System. *American Journal of Community Psychology*, *44*(3-4), 273–286. doi:10.1007/s10464-009-9268-2
- Hung, C.-W., Chen, Y.-C., Hsieh, W.-L., Chiou, S.-H., & Kao, C.-L. (2010). Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, *9*, S36–S46. doi:10.1016/j.arr.2010.08.006
- Is, H., Abused, M., Does, H., & Affect, M. (2013). Ecstasy , (September), 1–3.
- Iwase, S., Xiang, B., Ghosh, S., Ren, T., Lewis, P. W., Cochrane, J. C., ... Shi, Y. (2011). ATRX ADD domain links an atypical histone methylation recognition mechanism to human mental-retardation syndrome. *Nature Structural & Molecular Biology*, *18*(7), 769–776. doi:10.1038/nsmb.2062
- Jain, R. S., Prakash, S., Raghavendra, B. S., Nagpal, K., & Handa, R. (2014). Cyclic mood disorder heralding adult-onset autosomal dominant leucodystrophy: A clinical masquerader. *Asian Journal of Psychiatry*, *9*, 22–25. doi:10.1016/j.ajp.2013.11.004
- Jané-Llopis, E., & Matytsina, I. (2006). Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs. *Drug and Alcohol Review*, *25*(6), 515–536. doi:10.1080/09595230600944461

- Jin, H., Kanthasamy, A., Harischandra, D. S., Kondru, N., Ghosh, A., Panicker, N., ... Kanthasamy, A. G. (2014). Histone Hyperacetylation Up-regulates Protein Kinase C δ in Dopaminergic Neurons to Induce Cell Death. *Journal of Biological Chemistry*, 289(50), 34743–34767. doi:10.1074/jbc.M114.576702
- Johnson, B. D. (2003). Patterns of Drug Distribution: Implications and Issues #. *Substance Use & Misuse*, 38(11-13), 1789–1806. doi:10.1081/JA-120024241
- Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., Jonsdottir, I., Jonsson, P. V., Snaedal, J., ... Stefansson, K. (2013). Variant of TREM2 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 107–116. doi:10.1056/NEJMoa1211103
- Kass-Hout, T., Kass-Hout, O., Darkhabani, M. Z., Mokin, M., Mehta, B., & Radovic, V. (2011). “Chasing the Dragon”—Heroin-Associated Spongiform Leukoencephalopathy. *Journal of Medical Toxicology*, 7(3), 240–242. doi:10.1007/s13181-011-0139-5
- Klemenc, S. (2001). In common batch searching of illicit heroin samples — evaluation of data by chemometrics methods. *Forensic Science International*, 115(1-2), 43–52. doi:10.1016/S0379-0738(00)00306-6
- Klemenc, S. (2002). 4-Dimethylaminopyridine as a catalyst in heroin synthesis. *Forensic Science International*, 129(3), 194–199. doi:10.1016/S0379-0738(02)00291-8
- Kovacs, G. G., Horvath, M. C., Majtenyi, K., Lutz, M. I., Hurd, Y. L., & Keller, E. (2015). Heroin abuse exaggerates age-related deposition of hyperphosphorylated tau and p62-positive inclusions. *Neurobiology of Aging*, 1–8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.018
- Kunowska, N., Rotival, M., Yu, L., Choudhary, J., & Dillon, N. (2015). Identification of protein complexes that bind to histone H3 combinatorial modifications using super-SILAC and weighted correlation network analysis. *Nucleic Acids Research*, 43(3), 1418–1432. doi:10.1093/nar/gku1350
- Kuusisto, E., Parkkinen, L., & Alafuzoff, I. (2003). Morphogenesis of Lewy bodies: dissimilar incorporation of alpha-synuclein, ubiquitin, and p62. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62(12), 1241–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692700>
- Lai, S.-W., Lin, C.-L., Liao, K.-F., & Chang-Ou, K.-C. (2015). Increased risk of Parkinson's disease in cataract patients: A population-based cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(1), 68–71. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.11.005
- Lake, N. J., Bird, M. J., Isohanni, P., & Paetau, A. (2015). Leigh Syndrome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 74(6), 482–492. doi:10.1097/NEN.0000000000000195

- Lee, E. B., An, W., Levin, M. E., & Twohig, M. P. (2015). An initial meta-analysis of Acceptance and Commitment Therapy for treating substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, *155*, 1–7. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.08.004
- Lee, J., Hwang, Y. J., Kim, K. Y., Kowall, N. W., & Ryu, H. (2013). Epigenetic Mechanisms of Neurodegeneration in Huntington's Disease. *Neurotherapeutics*, *10*(4), 664–676. doi:10.1007/s13311-013-0206-5
- Lepesant, J.-A. (2015). The promises of neurodegenerative disease modeling. *Comptes Rendus Biologies*, *338*(8-9), 584–592. doi:10.1016/j.crvi.2015.06.018
- Leukodystrophy | Disease | Overview | Office of Rare Diseases Research (ORDR-NCATS). (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/6895/leukodystrophy/resources/1>
- Li, N., Sioutas, C., Cho, A., Schmitz, D., Misra, C., Sempf, J., ... Nel, A. (2002). Ultrafine Particulate Pollutants Induce Oxidative Stress and Mitochondrial Damage. *Environmental Health Perspectives*, *111*(4), 455–460. doi:10.1289/ehp.6000
- Liu, L., Arun, A., Ellis, L., Peritore, C., & Donmez, G. (2012). Sirtuin 2 (SIRT2) enhances 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced nigrostriatal damage via deacetylating forkhead box O3a (Foxo3a) and activating Bim protein. *The Journal of Biological Chemistry*, *287*(39), 32307–11. doi:10.1074/jbc.C112.403048
- Llinares, J., Llinares, C., Moreno, V., & C. Millán, M. (2012). Single-Particle Analysis in An Indoor Working Environment in Valencia, Spain. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*, *02*(01), 29–32. doi:10.4236/jasmi.2012.21006
- Loef, M., von Stillfried, N., & Walach, H. (2012). Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, *15*(5), 2–12. doi:10.1179/1476830512Y.0000000010
- Longo, N. (2003). Mitochondrial encephalopathy. *Neurologic Clinics*, *21*(4), 817–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743651>
- Lott, I. T., & Head, E. (2005). Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, *26*(3), 383–389. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.005
- LSD : Still With Us After All These Years. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://www.maps.org/news-letters/v06n1/06154lsd.html>
- Lurie, I. S., & Toske, S. G. (2008). Applicability of ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for heroin profiling. *Journal of Chromatography A*, *1188*(2), 322–326. doi:10.1016/j.chroma.2008.03.011

- Lutz, P.-E., Ayranci, G., Chu-Sin-Chung, P., Matifas, A., Koebel, P., Filliol, D., ... Kieffer, B. L. (2014). Distinct Mu, Delta, and Kappa Opioid Receptor Mechanisms Underlie Low Sociability and Depressive-Like Behaviors During Heroin Abstinence. *Neuropsychopharmacology*, *39*(11), 2694–2705. doi:10.1038/npp.2014.126
- Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2006). Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(15), 5644–5651. doi:10.1073/pnas.0600549103
- Manuscript, A. (2009). disorders, *1782*(12), 700–712. doi:10.1016/j.bbadis.2008.08.006.The
- Manuscript, A., & Long, T. (2008). NIH Public Access, *42*(2), 157–162. doi:10.1037/a0030561.Striving
- Masliah, E., Dumaop, W., Galasko, D., & Desplats, P. (2013). Distinctive patterns of DNA methylation associated with Parkinson disease. *Epigenetics*, *8*(10), 1030–1038. doi:10.4161/epi.25865
- Massano, J. (2011). [Parkinson's disease: a clinical update]. *Acta Médica Portuguesa*, *24 Suppl 4*, 827–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863490>
- McGinley, M. J., Vinck, M., Reimer, J., Batista-Brito, R., Zagha, E., Cadwell, C. R., ... McCormick, D. A. (2015). Waking State: Rapid Variations Modulate Neural and Behavioral Responses. *Neuron*, *87*(6), 1143–1161. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.012
- Mcketin, R., Copeland, J., Norberg, M. M., & Bruno, R. (2014). The effect of the ecstasy “ come-down ” on the diagnosis of ecstasy dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *139*, 26–32. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.02.697
- Mendelsohn, A. I., Simon, C. M., Abbott, L. F., Mentis, G. Z., & Jessell, T. M. (2015). Activity Regulates the Incidence of Heteronymous Sensory-Motor Connections. *Neuron*, *87*(1), 111–123. doi:10.1016/j.neuron.2015.05.045
- Middleton, R. M., & Kirkpatrick, M. B. (1993). Clinical use of cocaine. A review of the risks and benefits. *Drug Safety*, *9*, 212–217. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed3&AN=1993283927>
<http://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=014-5916&isbn=&volume=9&issue=3&spage=212&pages=212-217&date=1993&title=Drug+Safety&atitle=C>
- Millan, M. J. (2014). The epigenetic dimension of Alzheimer's disease: causal, consequence, or curiosity? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *16*(3), 373–93. Retrieved from

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4214179&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Minhas, M., & Leri, F. (2014). The Effect Of Heroin Dependence On Resumption Of Heroin Self-Administration In Rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 138, 24–31. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.01.007
- Moura, H., Benzano, D., Pechansky, F., & Kessler, F. (2014). Crack/cocaine users show more family problems than other substance users. *Clinics*, 69(7), 497–499. doi:10.6061/clinics/2014(07)10
- Mudher, A., & Lovestone, S. (2002). Alzheimer's disease – do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in Neurosciences*, 25(1), 22–26. doi:10.1016/S0166-2236(00)02031-2
- Narvaez, J. C. M., Jansen, K., Pinheiro, R. T., Kapczynski, F., Silva, R. a., Pechansky, F., & Magalhães, P. V. (2014). Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. *Comprehensive Psychiatry*, 55(6), 1369–1376. doi:10.1016/j.comppsy.2014.04.021
- Neiman, J., Haapaniemi, H. M., & Hillbom, M. (2000). Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol*, 7(6), 595–606.
- Nelson, M. E., Bryant, S. M., & Aks, S. E. (2014). Emerging Drugs of Abuse. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(1), 1–28. doi:10.1016/j.emc.2013.09.001
- Newburn, T. (2008). *Handbook of Policing*.
- Nijholt, D. A. T., De Kimpe, L., Elfrink, H. L., Hoozemans, J. J. M., & Scheper, W. (2011). Removing protein aggregates: the role of proteolysis in neurodegeneration. *Current Medicinal Chemistry*, 18(16), 2459–76. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568912>
- Nistor, M., Don, M., Parekh, M., Sarsoza, F., Goodus, M., Lopez, G. E., ... Head, E. (2007). Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiology of Aging*, 28(10), 1493–1506. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.023
- Nowotny, P., M Kwon, J., & M Goate, A. (2001). Alzheimer Disease. *Encyclopedia of Life Sciences*, 1–6.
- Oberdörster, E. (2004). Manufactured Nanomaterials (Fullerenes, C60) Induce Oxidative Stress in the Brain of Juvenile Largemouth Bass. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1058–1062. doi:10.1289/ehp.7021
- Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W., & Cox, C. (2004). Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain. *Inhalation Toxicology*, 16(6-7), 437–445. doi:10.1080/08958370490439597

- Oddone, E., & Imbriani, M. (n.d.). [Are we underestimating occupational risks for neurodegenerative diseases?]. *Giornale Italiano Di Medicina Del Lavoro Ed Ergonomia*, 37(1), 5–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193735>
- overdose Meaning in the Cambridge English Dictionary. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/overdose>
- Pais, T. A. (2011). “ Drug Profiling : O caso da Heroína ,” 1–92.
- Pap, Á., & Hegedűs, K. (2015). The message of the heroin overdoses. *Orvosi Hetilap*, 156(9), 352–357. doi:10.1556/OH.2015.30091
- PapaverSomniferumSeeds.Com - Papaver somniferum Poppy Seeds. Choose and Buy 26 Varieties. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://www.papaversomniferumseeds.com/>
- Paralisia supranuclear progressiva - Perturbações do movimento - Seção 6 : Doenças do cérebro e do sistema nervoso - Manual Merck para a Família. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://www.manualmerck.net/?id=93&cn=879>
- Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 14(4), 295–314. doi:10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x
- Paula-Lima, A. C., Tricerri, M. A., Brito-Moreira, J., Bomfim, T. R., Oliveira, F. F., Magdesian, M. H., ... Ferreira, S. T. (2009). Human apolipoprotein A-I binds amyloid- β and prevents A β -induced neurotoxicity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(6), 1361–1370. doi:10.1016/j.biocel.2008.12.003
- Paulsen, J. S., Long, J. D., Ross, C. a, Harrington, D. L., Erwin, C. J., Williams, J. K., ... Barker, R. a. (2014). Prediction of manifest Huntington’s disease with clinical and imaging measures: a prospective observational study. *The Lancet Neurology*, 13(12), 1193–1201. doi:10.1016/S1474-4422(14)70238-8
- Pereira, T. A., da Silva, G. E. T., Hernández, R. B., Forti, F. L., & Espósito, B. P. (2013). Antitumor activity of Mn(III) complexes in combination with phototherapy and antioxidant therapy. *BioMetals*, 26(3), 439–446. doi:10.1007/s10534-013-9626-2
- Pievani, M., Filippini, N., van den Heuvel, M. P., Cappa, S. F., & Frisoni, G. B. (2014). Brain connectivity in neurodegenerative diseases—from phenotype to proteinopathy. *Nature Reviews Neurology*, 10(11), 620–633. doi:10.1038/nrneurol.2014.178
- Poiars. (1999). Contribuição para uma análise histórica da droga. *Revista Toxicodependências*.

- Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, É., & Pelletier, J. (2014). Cocaine and Cognition. *Journal of Addiction Medicine*, 8(5), 368–376. doi:10.1097/ADM.0000000000000066
- Rappold, P. M., & Tieu, K. (2011). NIH Public Access, 7(4), 413–423. doi:10.1016/j.nurt.2010.07.001.Astrocytes
- Reilmann, R., Leavitt, B. R., & Ross, C. a. (2014). Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Movement Disorders*, 29(11), 1335–1341. doi:10.1002/mds.26011
- RELATÓRIO sobre a iniciativa europeia em matéria de doença de Alzheimer e outras formas de demência - A7-0366/2010. (n.d.). Retrieved October 5, 2015, from <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+REPORT+A7-2010-0366+0+DOC+XML+V0//PT#title1>
- Remberg, B., Sterrantino, A. F., Artner, R., Janitsch, C., & Krenn, L. (2008). Science in Drug Control: The Alkaloid Content of Afghan Opium. *Chemistry & Biodiversity*, 5(9), 1770–1779. doi:10.1002/cbdv.200890166
- Ritz, B., Lee, P.-C., Hansen, J., Funch Lassen, C., Ketzler, M., Sørensen, M., & Raaschou-Nielsen, O. (2015). Traffic-Related Air Pollution and Parkinson's Disease in Denmark: A Case–Control Study. *Environmental Health Perspectives*, (October 2014). doi:10.1289/ehp.1409313
- Rizzuto, N., Morbin, M., Ferrari, S., Cavallaro, T., Sparaco, M., Boso, G., & Gaetti, L. (1997). Delayed spongiform leukoencephalopathy after heroin abuse. *Acta Neuropathologica*, 94(1), 87–90. doi:10.1007/s004010050676
- Rodriguez, M., Rodriguez-Sabate, C., Morales, I., Sanchez, A., & Sabate, M. (2015). Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell*, 14(3), 293–308. doi:10.1111/acel.12312
- Rodríguez-Tito, J. C., Clapé-Laffita, O., Marín-Sánchez, D., Pérez-Garrido, N., & Bonne-Hernández, R. (2010). [Thin layer chromatography and infrared spectroscopy in the diagnosis of salicylic intoxication]. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 48(4), 453–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194518>
- Romanoski, C. E., Glass, C. K., Stunnenberg, H. G., Wilson, L., & Almouzni, G. (2015). Epigenomics: Roadmap for regulation. *Nature*, 518(7539), 314–6. doi:10.1038/518314a
- Rook, E., Huitema, A., Brink, W., Ree, J., & Beijnen, J. (2006). Pharmacokinetics and Pharmacokinetic Variability of Heroin and its Metabolites: Review of the Literature. *Current Clinical Pharmacology*, 1(1), 109–118. doi:10.2174/157488406775268219
- Rook, E. J., van Ree, J. M., van den Brink, W., Hillebrand, M. J. X., Huitema, A. D. R., Hendriks, V. M., & Beijnen, J. H. (2006). Pharmacokinetics and

- Pharmacodynamics of High Doses of Pharmaceutically Prepared Heroin, by Intravenous or by Inhalation Route in Opioid-Dependent Patients. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 98(1), 86–96. doi:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_233.x
- Ropper, A., & Samuels, M. (2009). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. (McGraw Hill Professional, Ed.) (9th ed.).
- Ruitenbergh, M. F. L., Duthoo, W., Santens, P., Notebaert, W., & Abrahamse, E. L. (2015). Sequential movement skill in Parkinson's disease: A state-of-the-art. *Cortex*, 65, 102–112. doi:10.1016/j.cortex.2015.01.005
- Ryan, a. (2005). Fatal toxic leukoencephalopathy: clinical, radiological, and necropsy findings in two patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(7), 1014–1016. doi:10.1136/jnnp.2004.047134
- Sambasivarao, S. V. (2013). NIH Public Access, 18(9), 1199–1216. doi:10.1016/j.neuro.2011.12.001.NEUROLOGICAL
- Schmid, Y., Enzler, F., Gasser, P., Grouzmann, E., Preller, K. H., Vollenweider, F. X., ... Liechti, M. E. (2015). Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biological Psychiatry*, 78(8), 544–553. doi:10.1016/j.biopsych.2014.11.015
- Schmidt, a., Walter, M., Gerber, H., Seifritz, E., Brenneisen, R., Wiesbeck, G. a., ... Borgwardt, S. (2015). Normalizing effect of heroin maintenance treatment on stress-induced brain connectivity. *Brain*, 138(1), 217–228. doi:10.1093/brain/awu326
- Schneider, S., & Meys, F. (2011). Analysis of illicit cocaine and heroin samples seized in Luxembourg from 2005–2010. *Forensic Science International*, 212(1-3), 242–246. doi:10.1016/j.forsciint.2011.06.027
- Sereniki, A., & Vital, M. A. B. F. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul*, 30(1), 0–0. doi:10.1590/S0101-81082008000200002
- Shen, Y., Tang, Y., Zhang, X., Huang, K., & Le, W. (2013). Adaptive changes in autophagy after UPS impairment in Parkinson's disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(5), 667–673. doi:10.1038/aps.2012.203
- Siegel GJ, Agranoff BW, A. R. (1999). *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. (Philadelphia: Lippincott-Raven, Ed.) (6th ed.).
- Simioni, V., Capone, J. G., Sette, E., Sensi, M., Tola, M. R., Granieri, E., & Tugnoli, V. (2014). Acute Painful Neuropathy in a Heroin Body Packer. *Pain Medicine*, 15(7), 1236–1237. doi:10.1111/pme.12400

- Simon, N. G., Turner, M. R., Vucic, S., Al-Chalabi, A., Shefner, J., Lomen-Hoerth, C., & Kiernan, M. C. (2014). Quantifying disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, *76*(5), 643–657. doi:10.1002/ana.24273
- Simons, M., & Lyons, D. a. (2013). Axonal selection and myelin sheath generation in the central nervous system. *Current Opinion in Cell Biology*, *25*(4), 512–519. doi:10.1016/j.ceb.2013.04.007
- Siqveland, T. S., Haabrekke, K., Wentzel-Larsen, T., & Moe, V. (2014). Patterns of mother-infant interaction from 3 to 12 months among dyads with substance abuse and psychiatric problems. *Infant Behavior & Development*, *37*(4), 772–786. doi:10.1016/j.infbeh.2014.09.003
- Sitek, E. J., Thompson, J. C., Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2014). Unawareness of deficits in Huntington’s disease. *Journal of Huntington’s Disease*, *3*(2), 125–35. doi:10.3233/JHD-140109
- Souza, C. F. M., Almeida, H. C. P., Sousa, J. B., Costa, P. H., Silveira, Y. S. S., & Bezerra, J. C. L. (2011). A doença de parkinson e o processo de envelhecimento motor: Uma revisão de literatura. *Revista Neurociencias*, *19*(4), 718–723.
- Statistics, H. (2010). Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health : Mental Health Findings.
- Strassman, R. J. (1984). Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *172*(10), 577–95. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6384428>
- Substance Abuse: Drug Types, Alcohol, Tobacco, and More. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://www.webmd.com/mental-health/addiction/substance-abuse>
- Tang, Y., Li, T., Li, J., Yang, J., Liu, H., Zhang, X. J., & Le, W. (2014). Jmjd3 is essential for the epigenetic modulation of microglia phenotypes in the immune pathogenesis of Parkinson’s disease. *Cell Death and Differentiation*, *21*(3), 369–380. doi:10.1038/cdd.2013.159
- Terapêutica Farmacológica › Associação Alzheimer Portugal. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-35-26-terapeutica-farmacologica>
- Tormoehlen, L. M. (2011). Toxic Leukoencephalopathies. *Neurologic Clinics*, *29*(3), 591–605. doi:10.1016/j.ncl.2011.05.005
- UNODC. (2009). Addiction, Crime and Insurgence - The transnational threat of Afghan opium. Retrieved October 26, 2015, from https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/Afghanistan/Afghan_Opium_Trade_2009_web.pdf
- Valor, L. M., Guiretti, D., Lopez-Atalaya, J. P., & Barco, A. (2013). Genomic Landscape of Transcriptional and Epigenetic Dysregulation in Early Onset

- Polyglutamine Disease. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10471–10482. doi:10.1523/JNEUROSCI.0670-13.2013
- Verbeeten, B. (1982). Saturday 4 December, (December).
- Vidal, R. L., Matus, S., Bargsted, L., & Hetz, C. (2014). Targeting autophagy in neurodegenerative diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(11), 583–91. doi:10.1016/j.tips.2014.09.002
- Wang, F., & Guo, C. (2014). Epigenetic modifications as novel therapeutic targets for Huntington ' s disease, 6, 287–297.
- Wang, Z., Zang, C., Rosenfeld, J. a, Schones, D. E., Barski, A., Cuddapah, S., ... Zhao, K. (2008). Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nature Genetics*, 40(7), 897–903. doi:10.1038/ng.154
- Waring, R., Steventon, G., & Mitchell, S. (2007). *Molecules of Death*. (I. College, Ed.) (2nd ed.).
- Waring, S. C., & Rosenberg, R. N. (2008). Genome-Wide Association Studies in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 65(3), 329. doi:10.1001/archneur.65.3.329
- Warner-Smith, M., Darke, S., & Day, C. (2002). Morbidity associated with non-fatal heroin overdose. *Addiction*, 97(8), 963–967. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00132.x
- Weber, W., Henkes, H., Möller, P., Bade, K., & Kühne, D. (1998). Toxic spongiform leucoencephalopathy after inhaling heroin vapour. *European Radiology*, 8(5), 749–755. doi:10.1007/s003300050467
- What Is a Neuron? Building Blocks of the Nervous System. (n.d.). Retrieved October 5, 2015, from <http://psychology.about.com/od/biopsychology/f/neuron01.htm>
- WHAT IS NEURODEGENERATIVE DISEASE? | JPND. (n.d.). Retrieved October 5, 2015, from <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/>
- WHO | Substance abuse. (n.d.). Retrieved from http://www.who.int/topics/substance_abuse/en/
- Win-Shwe, T.-T., & Fujimaki, H. (2011). Nanoparticles and Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(12), 6267–6280. doi:10.3390/ijms12096267
- World Alzheimer Report 2012. (n.d.). Retrieved October 6, 2015, from <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2012.pdf>
- Yin, R., Lu, C., Chen, Q., Fan, J., & Lu, J. (2013). Microvascular Damage Is Involved in the Pathogenesis of Heroin Induced Spongiform Leukoencephalopathy. *International Journal of Medical Sciences*, 10(3), 299–306. doi:10.7150/ijms.4830

Ziegler, J., Facchini, P. J., Geißler, R., Schmidt, J., Ammer, C., Kramell, R., ... Brandt, W. (2009). Evolution of morphine biosynthesis in opium poppy. *Phytochemistry*, 70(15-16), 1696–1707. doi:10.1016/j.phytochem.2009.07.006

Żukiewicz-Sobczak, W., Król, R., Wróblewska, P., Piątek, J., & Gibas-Dorna, M. (2014). Huntington Disease – Principles and practice of nutritional management. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 48(6), 442–448. doi:10.1016/j.pjnns.2014.10.006