

Resumo

Na sociedade actual o consumo de drogas de abuso atingiu os valores mais altos de sempre. Este consumo acarreta enormes problemas, de ordem social e de saúde, devido ao facto de provocarem toxicodependência e adição.

A cocaína (Coc) e a heroína (Her) são frequentemente usadas em conjunto, numa combinação conhecida como *speedball*. Neste contexto, foi recentemente descrita a ocorrência de interacções químicas entre a heroína, ou o seu metabolito morfina (Mor), e a Coc, com formação de aductos Coc-Mor na proporção de 1:1. Demonstrou-se anteriormente que esta combinação pode induzir mecanismos específicos de toxicidade, causando disfunção mitocondrial em neurónios corticais de embrião de rato. No entanto, pouco se sabe sobre a hepatotoxicidade induzida pelo *speedball*, apesar da relevância do fígado no metabolismo desses compostos.

Neste trabalho avaliaram-se os efeitos tóxicos da combinação de Coc e Mor em mitocôndrias isoladas de fígado de rato incubadas com Coc, Mor, ou combinação Mor+Coc (1:1), num intervalo de concentrações entre 0,2 e 1 mM.

Foram analisados os seguintes parâmetros da bioenergética mitocondrial: parâmetros respiratórios (estados respiratórios, índice de controlo respiratório e rácio ADP / O) usando um eléctrodo de O₂ tipo Clark; potencial mitocondrial e permeabilidade transitória mitocondrial induzida por Ca²⁺/Pi (PTM), avaliados através das flutuações do potencial eléctrico transmembranar, usando um eléctrodo de TPP⁺; acumulação mitocondrial de Ca²⁺, usando um eléctrodo de Ca²⁺; e a actividade da ATPase, usando um eléctrodo de pH. Avaliámos também parâmetros relacionados com o stresse oxidativo: peroxidação lipídica, analisando o consumo de O₂ e a produção de TBARS; e a produção de peróxido de hidrogénio (H₂O₂) mitocondrial, usando um método espectrofluorimétrico.

Os resultados obtidos nos parâmetros respiratórios mostram que os efeitos da combinação Mor+Coc são semelhantes aos da Coc sozinha: promovem o aumento da permeabilidade passiva da membrana interna a protões; inibem a cadeia respiratória mitocondrial e diminuem o potencial

eléctrico transmembranar gerado pela respiração. Nenhuma das drogas, isoladamente ou em combinação, afecta o PTM induzido por cálcio. Relativamente aos parâmetros de stresse oxidativo, os resultados obtidos indicam que os efeitos da combinação Mor+Coc são semelhantes ao da Mor sozinha, apresentando ambas actividade antioxidante, ao protegerem da peroxidação lipídica membranar e reduzirem a formação de H₂O₂ pelas mitocôndrias.

Em conclusão, o presente trabalho sugere que a exposição sequencial das mitocôndrias de fígado a Mor e Coc não altera os efeitos observados na presença de cada uma das drogas isoladamente, ou seja, não altera o efeito da Coc na bioenergética mitocondrial nem o efeito antioxidante da Mor.

Estes resultados poderão ser importantes a nível forense para explicar casos de morte por co-consumo de Her e Coc. Poderão ajudar a entender, por exemplo, se a morte por *overdose* ocorre mais rapidamente no co-consumo de Her e Coc do que se fosse consumida a mesma dose de apenas uma dessas drogas.