

Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas

Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas apresenta um resumo fundamentado do conhecimento atual das bases biológicas do uso e da dependência de substâncias, e discute as relações destes comportamentos com fatores ambientais. O livro focaliza os mecanismos cerebrais específicos que comandam o desejo, tolerância, suspensão e dependência de inúmeras substâncias psicoativas, incluindo tabaco, álcool e drogas ilícitas. Também são discutidas as implicações éticas das novas estratégias de prevenção e tratamento, e as implicações deste conhecimento para a saúde pública são traduzidas em recomendações para programas de vigilância a nível nacional e internacional. As melhores evidências disponíveis, baseadas nas contribuições de muitos especialistas internacionais, são apresentadas de acordo com as diversas escolas de pensamento e de áreas de pesquisa, neste campo do conhecimento que cresce rapidamente.

Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas destina-se a indivíduos com um conhecimento maior do que o básico neste campo, incluindo cientistas de diversas disciplinas, cuidadores de saúde, clínicos, assistentes sociais, estudantes universitários, professores de ciências e legisladores.



Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas

ROCA

Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas



Organização Mundial da Saúde
Genebra

ISBN-10: 85-7241-666-8
ISBN-13: 978-85-7241-666-5



9 788572 416665



Organização Mundial da Saúde

ROCA

Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas

NOTA

A menção de indústrias específicas ou certos produtos manufaturados não significa que a Organização Mundial da Saúde endosse ou recomende como preferência a outros de natureza similar que não mencionamos.

A Organização Mundial da Saúde e a Editora Publicadora não garantem que as informações contidas nesta publicação estejam completas e corretas e não se responsabilizam por qualquer prejuízo decorrente desta publicação.

A EDITORA

Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas



Organização Mundial da Saúde
Genebra

ROCA

Publicado pela World Health Organization em 2004 sob o título Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence

Copyright © 2004 by World Health Organization

ISBN: 92-4-156235-8

O diretor geral da World Health Organization garantiu os direitos autorais da tradução desta obra para a Editora Roca Ltda. numa única oportunidade.

Copyright © 2007 da 1ª edição pela Editora Roca Ltda.

ISBN-10: 85-7241-666-8

ISBN-13: 978-85-7241-666-5

Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, guardada pelo sistema “retrieval” ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, seja este eletrônico, mecânico, de fotocópia, de gravação, ou outros, sem prévia autorização escrita da Editora.

Tradução

FÁBIO CORREGIARI

Médico Psiquiatra graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutorando do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ.**

N414

Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas
/ Organização Mundial da Saúde ; [tradução Fábio Corregiari] .
– São Paulo : Roca, 2006

Tradução de: Neuroscience of psychoactive substance use and dependence

Inclui bibliografia

ISBN-10: 85-7241-666-8

ISBN-13: 978-85-7241-666-5

1. Drogas psicotrópicas – Efeitos psicológicos. 2. Abuso de substâncias – Efeitos psicológicos. 3. Psicofarmacologia. 4. Transtornos relacionados com substâncias. 5. Cérebro – Fisiopatologia. 6. Cérebro – Efeito de drogas.
I. Organização Mundial da Saúde.

06-3803.

CDD 615.788

CDU 615.214

2007

Todos os direitos para a língua portuguesa são reservados pela

EDITORA ROCA LTDA.

Rua Dr. Cesário Mota Jr., 73

CEP 01221-020 – São Paulo – SP

Tel.: (11) 3331-4478 – Fax: (11) 3331-8653

E-mail: vendas@editoraroca.com.br – www.editoraroca.com.br

Impresso no Brasil

Printed in Brazil

AGRADECIMENTOS DA EDIÇÃO EM INGLÊS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) agradece aos vários autores, revisores, consultores e membros da equipe da OMS, cujo conhecimento tornou possível esta publicação. Franco Vaccarino do Centre for Addiction and Mental Health e da University of Toronto, Toronto, Canadá, foi o principal editor desta publicação, com a assistência de Susan Rotzinger do Centre for Addiction and Mental Health. O primeiro e o último capítulos foram escritos por Robin Room do Centre for Social Research on Alcohol and Drugs, University of Stockholm, Stockholm, Suécia, com colaboração de Isidore Obot e Maristela Monteiro do Department of Mental Health and Substance Abuse, OMS.

Um agradecimento especial é feito para as seguintes pessoas, cujas revisões, com as quais contribuíram, formaram a base da publicação final:

Helena M. T. Barros, Federal University of Medical Sciences Foundation, Porto Alegre, Brasil; Lucy Carter, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Austrália; David Collier, Section of Genetics, Institute of Psychiatry, London, Inglaterra; Gaetano Di Chiara, Department of Toxicology, University of Cagliari, Cagliari, Itália; Patricia Erickson, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontário, Canadá; Sofia Gruskin, Department of Population and International Health, Harvard University School of Public Health, Boston, MA, EUA; Wayne Hall, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Austrália; Jack Henningfield, Johns Hopkins University School of Medicine e Pinney Associates, Bethesda, MD, EUA; Kathleen M. Kantak, Department of Psychology, Boston University, Boston, MA, EUA; Brigitte Kieffer, Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, Illkirch, França; Harald Klingemann, School of Social Work, University of Applied Sciences, Berne, Suíça; Mary Jeanne Kreek, Laboratory of Biology of Addictive Diseases, Rockefeller University, New York, NY, EUA; Sture Liljequist, Division of Drug Dependence Research, Karolinska Institute, Stockholm, Suécia; Rafael Maldonado, Laboratory of Neuropharmacology, Pompeu Fabre University, Barcelona, Espanha; Athina Markou, Scripps Research Institute, La Jolla, CA, EUA; Gina Morato, Federal University of Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil; Katherine Morley, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Austrália; Karen Plafker, Department of Population and International Health, Harvard University School of Public Health, Boston, MA, EUA; Andrey Ryabinin, Oregon Health Science University, Portland, OR, EUA; Allison Smith, Department of Population and International Health, Harvard University School of Public Health, Boston, MA, EUA; Rachel Tyndale,

Department of Pharmacology, University of Toronto, Toronto, Ontário, Canadá; Claude Uehlinger, Psychosocial Centre of Fribourg, Fribourg, Suíça; Franco Vaccarino, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontário, Canadá; Frank Vocci, National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, EUA; David Walsh, National Institute on Media and the Family, Minneapolis, MN, EUA.

A OMS também agradece às organizações científicas internacionais que forneceram documentos refletindo suas visões da pesquisa e do tratamento da dependência de substâncias. Foram notáveis entre estas o College on Problems of Drug Dependence (CPDD) e a International Society of Addiction Medicine (ISAM).

Vários indivíduos participaram das conferências realizadas para discutir este projeto. A primeira dessas conferências, que ocorreu em New Orleans, LA, EUA, em 2000, foi realizada por profissionais experientes que representavam diversas organizações internacionais, incluindo CPDD, International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA), National Institute on Drug Abuse (NIDA), National Institute of Mental Health (NIMH) e alguns cientistas importantes nessa área (ver a lista a seguir). A segunda conferência ocorreu no México, em junho de 2002, durante a qual uma publicação preliminar foi apresentada e longamente discutida. Agradece-se às seguintes pessoas, pelas várias contribuições para esta publicação:

Hector Velasquez Ayala, Faculty of Psychology, Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Mexico City, México; Floyd Bloom, Scripps Research Institute, La Jolla, CA, EUA; Dennis Choi, Department of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, EUA; Patricia Di Ciano, University of Cambridge, Cambridge, Inglaterra; Linda Cottler, Department of Psychiatry, Washington University, St. Louis, MO, EUA; Nady El-Guebaly, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canadá; Humberto Estanol, National Council Against Addictions of Mexico, Mexico City, México; Hamid Ghodse, St. George's Hospital Medical School, London, UK; Steven Hyman, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, EUA; Mark Jordan, Nyon, Suíça; Humberto Juarez, National Council Against Addictions of Mexico, Mexico City, México; Michael Kuhar, Division of Pharmacology, Emory University, Atlanta, GA, EUA; Stan Kutcher, Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontário, Canadá; Michel Le Moal, National Institute of Health and Medical Research, Bordeaux, França; Scott MacDonald, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontário, Canadá; Guillermina Natera, National Institute of Psychiatry, Mexico City, México; Raluca Popovici, Pinney Associates, Bethesda, MD, EUA; Linda Porrino, Wake Forest University School of Medicine, NC, Winston-Salem, EUA; David Roberts, Wake Forest University School of Medicine, NC, Winston-Salem, EUA; Robin Room, Centre for Social Research

on Alcohol and Drugs, University of Stockholm, Stockholm, Suécia; Christine A. Rose, Pinney Associates, Bethesda, MD, EUA; Martin Stafstrom, Malmo University Hospital, Lund University, Lund, Suécia; Julie Staley, Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, EUA; Howard Stead, Laboratory and Scientific Section, United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna, Áustria; Boris Tabakoff, University of Colorado School of Medicine, Boulder, CO, EUA; Ambros Uchtenhagen, Institute for Research on Addiction, Zurich, Suíça; George Uhl, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, EUA; Nora Volkow, Brookhaven National Laboratory, New York, NY, EUA; Helge Waal, Oslo, Noruega; Roy Wise, National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, EUA. A OMS também é grata a Victor Preedy, King's College, University of London, Londres, que fez a revisão técnica final do documento.

Agradecimentos especiais ao UK Department for International Development (DFID), ao governo belga e ao Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction of the Canadian Institutes of Health Research pelas contribuições financeiras para o projeto.

O projeto que resultou nesta publicação foi iniciado por Maristela Monteiro, que também dirigiu todas as atividades relacionadas a sua preparação, revisão e publicação. Isidore Obot coordenou sua edição e produção. Agradecimentos particulares a Derek Yach e Benedetto Saraceno, que forneceram liderança para o projeto e comentários que contribuíram para as várias versões. A OMS também agradece aos seguintes membros da equipe do Department of Mental Health and Substance Abuse por suas contribuições ao projeto: Vladimir Poznyak, José Bertolote e Shekhar Saxena. Esta publicação também se beneficiou de contribuições dos seguintes membros atuais e ex-membros da equipe da OMS que auxiliaram em diferentes aspectos: Caroline Allsopp, Alexander Capron, Joann Duffil, Kelvin Khaw, Tess Narciso, Mylene Schreiber, Raquel Shaw Moxam e Tokuo Yoshida.

Esta publicação foi produzida com base no Programa de Ação Global em saúde mental (PAGsm) do Department of Mental Health and Substance Abuse, Organização Mundial da Saúde, sob a direção do Dr. Benedetto Saraceno.

PREFÁCIO

O uso e a dependência de substâncias causam um prejuízo significativo a indivíduos e sociedades em todo o mundo. O Relatório Mundial da Saúde 2002 indicou que 8,9% do prejuízo causado por doenças provêm do uso de substâncias psicoativas. O relatório mostrou que o tabaco contribuiu com 4,1%, o álcool, com 4% e as drogas ilícitas, com 0,8% do prejuízo das doenças em 2000. Grande parte do prejuízo atribuível ao uso ou à dependência de substâncias é resultado da grande variedade de problemas sociais e de saúde, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que se dissemina em muitos países por meio do uso de drogas injetáveis.

Esta publicação neurocientífica é a primeira tentativa da OMS fornecer uma visão geral abrangente dos fatores biológicos relacionados ao uso e à dependência de substâncias, resumindo a grande quantidade de conhecimento obtida nos últimos 20 a 30 anos. Destaca também o estado atual do conhecimento dos mecanismos de ação de diferentes tipos de substâncias psicoativas e explica como o uso dessas substâncias pode provocar o desenvolvimento da síndrome de dependência.

Apesar de o foco estar nos mecanismos cerebrais, esta publicação, não obstante, também aborda fatores sociais e ambientais que influenciam o uso e a dependência de substâncias. Além disso considera os aspectos neurocientíficos das intervenções, em particular, as implicações éticas de novas estratégias de intervenções biológicas.

Os vários problemas sociais e de saúde, associados ao uso e à dependência de tabaco, álcool e substâncias ilícitas, exigem maior atenção por parte da comunidade da saúde pública, e respostas políticas apropriadas são necessárias para abordar esses problemas em diferentes sociedades. Muitas lacunas no nosso entendimento sobre questões relacionadas ao uso e à dependência de substâncias ainda precisam ser preenchidas, mas esta publicação mostra que já conhecemos muito sobre a natureza desses problemas, o que pode ser utilizado para desenvolver respostas políticas.

Esta é uma publicação importante e eu a recomendo aos profissionais da área de saúde, legisladores, cientistas e estudantes.

LEE Jong-wook
Diretor Geral
Organização Mundial da Saúde

LISTA DE PUBLICAÇÕES DE EMBASAMENTO E DE COLABORADORES

Helena M.T. Barros. The basic psychopharmacology of the addictive substances.

David A. Collier. The genetics of heroin abuse.

Michael J. Kuhar. Views of the College on Problems of Drug Dependence regarding advances in research on drug abuse.

Gaetano Di Chiara. Psychobiology of drug addiction.

Patricia G. Erickson. Responding to substance dependence from an integrated public health perspective.

Wayne Hall & Lucy Carter. Ethical issues in trialing and using cocaine vaccines to treat and prevent cocaine dependence.

Wayne Hall, Lucy Carter & Katherine Morley. Ethical issues in neuroscience research on addiction.

Sofia Gruskin, Karen Plafker & Allison Smith. A human rights framework for preventing psychoactive substance use by youth, in the context of urbanization.

Jack E. Henningfield. Neurobiology of tobacco dependence.

Nady El-Guebaly. Views of the International Society of Addiction Medicine (ISAM).

Kathleen M. Kantak. Pre-clinical and clinical studies with the cocaine vaccine.

Brigitte L. Kieffer. Neural basis of addictive behaviours: role of the endogenous opioid system.

Harald Klingemann. Cultural and social aspects of drug dependence.

Mary Jeanne Kreek. The efficacy of methadone and levomethadyl acetate.

Sture Liljequist. The neurochemical basis of craving and abstinence to substance abuse.

Rafael Maldonado. Recent advances in the neurobiology of cannabinoid dependence.

Athina Markou. Comorbidity of drug abuse with mental illness provides insights into the neurobiological abnormalities that may mediate these psychiatric disorders.

Gina Morato. Biological basis for ethanol tolerance in animals and implications for ethanol dependence.

Andrey E. Ryabinin. Genetics and neuroscience of alcohol abuse and dependence: contributions from animal models.

Rachel Tyndale. Genetics of alcohol and tobacco use in humans.

Claude Uehlinger. Motivation aux changements de comportements addictifs.

Frank J. Vocci. Buprenorphine as a treatment for opiate dependence.

David Walsh. Slipping under the radar: advertising and the mind.

ABREVIATURAS

2-DG	2-desoxiglicose
ADH	álcool-desidrogenase
AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
ALDH2	aldeído-desidrogenase
AMPA	alfa-amino3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propionato
ARC	análise de risco comparativo
ATV	área tegumentar ventral
AVPI	anos de vida perdidos ou com incapacitação
cAMP	monofosfato de adenosina cíclico
CCK	colecistocinina
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10 ^a revisão
COMT	catecol- <i>O</i> -metiltransferase
CREB	proteína ligadora de elementos da resposta de AMP cíclico
CRF	fator de liberação de corticotropina
CYPRA1	Citocromo P450 RA1
CYP2D6	Citocromo P450 2D6
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
DBH	dopamina beta-hidroxilase
DMT	dimetiltryptamina
DNA	ácido desoxirribonucléico
DOM	dimetoxi-4-metilanfetamina
DRD1	receptor de dopamina D1
DRD3	receptor de dopamina D3
DRD4	receptor de dopamina D4
DRD5	receptor de dopamina D5
DSM-IV	Manual para diagnóstico e estatística dos transtornos mentais – quarta edição
DUDR	Declaração Universal dos Direitos Humanos
EEG	eletroencefalograma
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
ESPAD	European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs
ETA	estimulantes tipo anfetamina
FDA	Food and Drug Administration (EUA)
FDG	Fluordesoxiglicose
GABA	ácido gama-aminobutírico
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IMAO	inibidor da monoamina-oxidase
ISRS	inibidores seletivos de recaptura de serotonina
LAAM	levo-alfa-acetil-metadol

XIV Abreviaturas

LSA	amina do ácido d-lisérgico
LSD	dietilamida do ácido lisérgico
LTQ	<i>loci</i> de traço quantitativo
MAO	monoamina-oxidase
MDA	metilenodioxianfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
mRNA	ácido ribonucléico mensageiro
nAChR	receptor de acetilcolina nicotínico
NHSDA	National Household Survey on Drug Abuse
NIDA	National Institute on Drug Abuse
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPY	neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCP	fenciclidina
PET	tomografia por emissão de pósitron
PGD	prejuízos globais das doenças
PMA	parametoxianfetamina
RMN	ressonância magnética nuclear
RMNf	ressonância magnética nuclear funcional
SACENDU	South African Community Epidemiology Network on Drug Use
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TDAH	transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TH	tirosina-hidroxilase
THC	tetra-hidrocanabinol
TIC	terapia de incremento motivacional
TMA	trimetoxianfetamina
TPAS	transtorno de personalidade anti-social
TPH	triptofano-hidroxilase
TUS	transtornos do uso de substâncias
UDI	uso de droga injetável
UNDCP	United Nations International Drug Control Programme
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
UNODCCP	United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention
USDHHS	United States Department of Health and Human Services
WMA	World Medical Association (Associação Médica Mundial)

ÍNDICE

Agradecimentos da Edição em Inglês	V
Prefácio	IX
Lista de Publicações de Embasamento e de Colaboradores	XI
Abreviaturas	XIII
1. Introdução	1
Estrutura da Publicação	1
Substâncias Psicoativas e seu <i>Status</i> Sociolegal	1
Uso Global de Substâncias Psicoativas	4
Efeitos Adversos de Substâncias Psicoativas e seus Mecanismos de Ação	10
Dependência de Substâncias em relação à Neurociência	12
Prejuízos à Saúde pelo Uso de Substâncias Psicoativas	14
2. Mecanismos Cerebrais: Neurobiologia e Neuroanatomia	19
Introdução	19
Organização do Cérebro	19
Neurônio	27
Neurotransmissão	29
Receptores	32
Neurotransmissores	33
Genes	37
Efeitos Celulares e Neurais das Substâncias Psicoativas	37
Conclusão	40
3. Processos Biocomportamentais Subjacentes à Dependência	43
Introdução	43
Definição de Termos	44
Recompensa da Droga isoladamente não Explica a Dependência de Drogas	50
Dopamina e Aprendizado por Reforço	53
Dopamina e Sensibilização de Incentivo	54
Resumo	58
4. Psicofarmacologia da Dependência para Diferentes Classes de Drogas ..	65
Introdução	65
Álcool (Etanol)	71
Sedativos e Hipnóticos	75
Tabaco	78
Opióides	82
Canabinóides	88
Cocaína (Hidroclorato e <i>Crack</i>)	92
Anfetaminas	97
<i>Ecstasy</i>	101
Solventes Voláteis	104
Alucinógenos	107
Resumo	109

5. Bases Genéticas das Dependências de Substância	121
Introdução	121
Genética da Dependência de Tabaco	126
Genética da Dependência de Álcool	129
Genética da Dependência de Opióides	132
Genética do Risco combinado de Dependência de Tabaco, Álcool, Opióides e outras Substâncias Psicoativas	134
Fatores de Confusão em Estudos de Ligação e de Genes Candidatos	144
Questões Metodológicas	145
Direções Futuras	146
Aspectos Sociais e Culturais	147
Resumo	148
6. Transtornos Co-mórbidos	161
Introdução	161
Hipóteses que Podem Explicar a Co-morbididade Observada	162
Esquizofrenia	163
Dependência de Psicoestimulantes (Cocaína e Anfetamina) e Esquizofrenia	166
Depressão	173
Discussão e Conclusões	181
7. Questões Éticas na Pesquisa Neurocientífica sobre Tratamento e Prevenção da Dependência de Substância	197
Introdução	197
Tipos de Pesquisa Neurocientífica da Dependência de Substância	197
Abordagem da Análise Ética	199
Ética da Experimentação em Animais na Pesquisa Neurocientífica	205
Princípios Éticos na Pesquisa Biomédica em Humanos	207
Questões Éticas Emergentes na Pesquisa Neurocientífica	210
Questões Éticas na Pesquisa Epidemiológica da Dependência de Substância	212
Questões Éticas em Ensaio Clínicos de Tratamentos Farmacológicos para Dependência de Substância	213
Ensaio Clínicos de Intervenções Farmacológicas Preventivas para a Dependência de Substância	215
Implicações da Pesquisa Neurocientífica para os Modelos de Dependência de Substância	219
Implicações da Pesquisa Neurocientífica para o Tratamento da Dependência de Substância	221
Resumo e Conclusões	224
8. Conclusão e Implicações para Políticas de Saúde Pública	229
Introdução	229
Avanços na Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas e suas Implicações	229
Avanços Potenciais em Política, Prevenção e Tratamento a partir dos Achados Neurocientíficos	231
Questões Éticas na Aplicação dos Achados Neurocientíficos	232
Implicações para Políticas de Saúde Pública	235
Conclusão	237
Índice Remissivo	239

INTRODUÇÃO

Esta publicação descreve nosso entendimento atual da neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas. Ela chama a atenção para o crescimento explosivo do conhecimento nessa área nas últimas décadas, que transformou nosso entendimento da ação bioquímica das substâncias psicoativas e contribuiu para uma nova compreensão da motivação das pessoas para usá-las e por que algumas as usam a ponto de causar danos ou de se tornarem dependentes.

Estrutura da Publicação

Esta publicação é dividida em oito capítulos. Este capítulo introdutório tem a intenção de fornecer o contexto e o embasamento desta publicação. O Capítulo 2 provê uma breve visão geral da neuroanatomia básica, da neurobiologia e da neuroquímica. O Capítulo 3 apresenta a visão *biocomportamental* da dependência, que se baseia tanto na teoria do aprendizado como no conhecimento das funções cerebrais. O Capítulo 4 discute a farmacologia e os efeitos comportamentais de diferentes classes de substâncias psicoativas, um ramo da ciência também conhecido como psicofarmacologia. Nos Capítulos 2 a 4 consideramos os processos neurobiológicos que são, em larga escala, uma herança comum a todos os seres humanos. No Capítulo 5, nos voltamos para os estudos em genética, que focam, ao contrário, as diferenças que podem existir entre humanos na sua herança genética. Esse capítulo revisa as evidências para uma contribuição genética para a dependência de substâncias e compara a interação da genética com fatores ambientais no desenvolvimento e na manutenção da dependência. O Capítulo 6 considera as evidências neurocientíficas das interconexões específicas entre uso de substâncias e transtornos mentais, focando particularmente a esquizofrenia e a depressão. O foco das referências muda novamente no Capítulo 7, que discute questões éticas na pesquisa, no tratamento e na prevenção dos transtornos do uso de substâncias e, em particular, como essas questões podem se aplicar à pesquisa neurocientífica e suas implicações. O Capítulo 8 versa sobre as implicações da pesquisa em neurociência para a saúde pública e termina com recomendações específicas para as políticas públicas.

85-7241-666-8

Substâncias Psicoativas e seu *Status* Sociolegal

As substâncias psicoativas, mais comumente conhecidas como drogas psicoativas, são as que, quando utilizadas, têm a habilidade de mudar os processos de consciência, humor e pensamento individuais. Como capítulos posteriores irão

explicar, os avanços em neurociência nos deram um entendimento muito melhor dos processos físicos pelos quais agem essas substâncias. As substâncias psicoativas atuam no cérebro, em mecanismos que existem normalmente para regular as funções do humor, do pensamento e da motivação. Nossa ênfase será no álcool e em outros hipnóticos e sedativos, na nicotina, nos opióides, na *cannabis*, na cocaína, na anfetamina e em outros estimulantes, nos alucinógenos e nos inalantes psicoativos.

O uso dessas substâncias é definido em três categorias de acordo com seu *status* sociolegal. Em primeiro lugar, muitas das substâncias são usadas como medicações. A medicina ocidental e outros sistemas reconhecem, há muito tempo, a utilidade dessas substâncias em aliviar a dor, promover o sono ou a vigília e aliviar transtornos do humor. Atualmente, muitas medicações psicoativas são restritas ao uso sob orientação médica, por meio de um sistema de prescrição. Em muitos países, até um terço de todas as prescrições é dessas medicações. Um exemplo disso é o uso do estimulante metilfenidato para tratar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância, que será discutido no Capítulo 4. Como descrito no Capítulo 6, algumas substâncias são também, muitas vezes, utilizadas como *automedicação* para diminuir o sofrimento de transtornos mentais ou físicos ou aliviar os efeitos colaterais de outras medicações.

Uma segunda categoria é a do uso ilegal ou ilícito. Em três convenções internacionais (Quadro 1.1), muitas nações se comprometeram a banir o tráfico e o uso não médico de opióides, *cannabis*, alucinógenos, cocaína e de vários outros estimulantes e de vários hipnóticos e sedativos. Complementando a lista, países e jurisdições muitas vezes adicionaram suas próprias substâncias proibidas, por exemplo, bebidas alcoólicas e diversos inalantes.

Apesar dessas proibições, o uso ilícito de substâncias psicoativas é muito difundido em várias sociedades, particularmente entre adultos jovens; o propósito usual é aproveitar ou se beneficiar das propriedades psicoativas da substância. O fato de ser ilegal pode também adicionar um *frisson* atraente e, assim, estreitar a identificação dos usuários com uma subcultura *alternativa*.

A terceira categoria de uso é o consumo legal ou lícito, qualquer que seja o propósito do consumidor. Esses propósitos podem ser muito variados e não estão necessariamente ligados às propriedades psicoativas da substância. Por exemplo, uma bebida alcoólica pode ser usada como alimento, ou para aquecer ou esfriar o corpo, ou para matar a sede; ou pode ter uma função simbólica em um brinde, ou como sacramento. Entretanto, qualquer que seja o propósito do uso, as propriedades psicoativas da substância inevitavelmente a acompanham.

As substâncias psicoativas mais amplamente utilizadas são as seguintes: cafeína e estimulantes relacionados, comumente usados na forma de café, chá e muitos refrigerantes; nicotina, atualmente mais utilizada ao se fumar cigarros de tabaco; e bebidas alcoólicas, disponíveis em diversas formas, incluindo cervejas, vinhos e bebidas destiladas. Como o uso de substâncias cafeinadas é

Quadro 1.1 – Convenções sobre controle de drogas das Nações Unidas

Os três principais tratados internacionais sobre controle de drogas se sustentam mútua e complementarmente. Uma proposta importante dos dois primeiros tratados é estabelecer medidas de controle aplicáveis internacionalmente, com o objetivo de assegurar a disponibilidade de drogas narcóticas e substâncias psicotrópicas para propósitos médicos e científicos e para prevenir seu desvio para canais ilegais. Também incluem recomendações gerais sobre o tráfico ilícito e o abuso de drogas.

Convenção Única sobre Drogas Narcóticas, 1961

Esta convenção reconhece que medidas efetivas contra o abuso de drogas narcóticas requerem ações coordenadas e internacionais. Existem duas formas de intervenção e controle que trabalham juntas. Em primeiro lugar, ela procura limitar a posse, uso, comércio, distribuição, importação, exportação, manufatura e produção de drogas exclusivamente para propósitos médicos e científicos. Em segundo lugar, combate o tráfico de drogas pela cooperação internacional para deter e desencorajar traficantes de drogas.

Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas, 1971

Esta convenção percebeu, com preocupação, os problemas sociais e de saúde pública resultantes do abuso de certas substâncias psicotrópicas e foi concebida para prevenir e combater seu abuso e o tráfico ilícito a que elas dão origem. Estabeleceu um sistema de controle internacional para substâncias psicotrópicas em resposta à diversificação e à expansão do espectro do abuso de drogas e introduziu controles sobre algumas drogas sintéticas de acordo com seu potencial de abuso, por um lado, e de seu valor terapêutico, por outro.

Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Drogas Narcóticas e Substâncias Psicotrópicas, 1988

Esta convenção deu origem a um tratado internacional abrangente, efetivo e operacional que foi direcionado especificamente contra o tráfico ilícito e que considerou vários aspectos do problema como um todo, em particular, aqueles aspectos não enfrentados pelos tratados existentes no campo das drogas narcóticas e substâncias psicotrópicas. Forneceu medidas abrangentes contra o tráfico de drogas, incluindo recomendações contra lavagem de dinheiro e o desvio de precursores químicos. Ela contribuiu para a cooperação internacional por meio, por exemplo, da extradição de traficantes de drogas, controle de remessas e transferência de procedimentos.

Fonte: Escritório das Nações Unidas para o Controle de Drogas e Prevenção do Crime (disponível na *Internet* em http://www.odccp.org/odccp/un_treaties_and_resolutions.html).

Nota: Em outubro de 2002, o Escritório das Nações Unidas para o Controle de Drogas e Prevenção do Crime mudou seu nome para Escritório das Nações Unidas para Drogas e Crime.

relativamente isento de problemas, não será mais abordado nesta publicação. Embora os inalantes também estejam amplamente disponíveis, são mais utilizados com propósitos psicoativos por aqueles abaixo da idade de fácil acesso ao álcool, ao tabaco e a outras substâncias psicoativas.

Ainda que exista uma razão clara para um *status* legal diferenciado para as medicações, o motivo, para uma distinção, entre substâncias que estão sob controle internacional e aquelas que não estão, é mais problemático. As substâncias

que estão incluídas nas convenções internacionais refletem entendimentos históricos, em ambientes culturais particulares, sobre o que deve ser visto como especialmente perigoso ou estranho. Alguns psicofarmacologistas ou epidemiologistas, hoje em dia, por exemplo, podem argumentar que o álcool não é intrinsecamente menos perigoso ou menos causador de danos do que as drogas incluídas nas convenções internacionais. Além disso, como discutido a seguir, a dependência da nicotina do tabaco é associada a mais mortes e doenças do que a dependência de outras substâncias psicoativas. Como será visto nos capítulos seguintes, o conhecimento crescente da neurociência do uso de substâncias psicoativas tem enfatizado aspectos comuns da ação que se estende pelos três *status* sociolegais nos quais as substâncias são divididas.

Uso Global de Substâncias Psicoativas

Tabaco

Muitos tipos de produtos com tabaco são consumidos ao redor do mundo, mas a forma mais popular de uso da nicotina é pelo fumo de cigarros. Fumar é uma atividade onipresente: mais de 5.500 bilhões de cigarros são manufaturados anualmente e existe 1,2 bilhão de fumantes no mundo. Espera-se que esse número cresça para 2 bilhões em 2030 (Mackay e Eriksen, 2002; World Bank, 1999). O tabagismo está se espalhando rapidamente em países em desenvolvimento e entre mulheres. Atualmente, 50% dos homens e 9% das mulheres em países em desenvolvimento fumam, em comparação com 35% dos homens e 22% das mulheres em países desenvolvidos. A China, em particular, contribui significativamente para a epidemia em países em desenvolvimento. De fato, o consumo *per capita* de cigarros na Ásia e no Oriente é maior do que em outras partes do mundo, com as Américas e a Europa oriental seguindo logo atrás (Mackay e Eriksen, 2002).

Uma rede de trabalho concebida para descrever os diferentes estágios da epidemia de tabagismo em diferentes regiões do mundo foi proposta por Lopez, Collishaw e Piha (1994). Nesse modelo, existem quatro estágios da epidemia em um *continuum*, variando de baixa prevalência de tabagismo até um estágio, no qual cerca de um terço das mortes entre os homens em um determinado país seja atribuível ao tabagismo. No estágio 1, menos de 20% dos homens e uma porcentagem consideravelmente menor de mulheres fumam. Dados epidemiológicos disponíveis mostram que vários países na África subsaariana entram nessa categoria, embora o tabagismo esteja crescendo na região. Mostrou-se que o consumo anual *per capita* de cigarros lá é menor que 100 (Corrao *et al.*, 2000). Existe um uso disseminado de outros produtos do tabaco (como rapé e tabaco para mascar) em alguns países, mas a extensão das conseqüências adversas para a saúde do uso dessas formas de tabaco não está clara ainda.

No estágio 2 da epidemia, cerca de 50% dos homens fumam e há um percentual crescente de mulheres fumantes. Esse é o caso da China e do Japão e de alguns países do norte da África e da América Latina. Em contraste, o estágio 3 descreve uma situação em que há um notável decréscimo no tabagismo entre homens e mulheres, mas há uma mortalidade aumentada em consequência de doenças relacionadas ao tabaco. Alguns países da América Latina e do sul e do leste da Europa entram nessa categoria. Um estágio final é marcado pela diminuição da prevalência do tabagismo, um pico de mortes por doenças relacionadas ao tabaco entre homens (correspondendo a cerca de um terço do total) e um contínuo aumento das mortes por doenças relacionadas ao tabaco entre mulheres. Este é atualmente o caso da Austrália, do Canadá, dos EUA e da Europa ocidental. A Tabela 1.1 mostra as taxas de tabagismo em homens e mulheres e o consumo *per capita* de cigarros em países selecionados com dados para todas as categorias de fumantes.

Álcool

O álcool e o tabaco são parecidos em vários aspectos: ambos são substâncias legais, estão amplamente disponíveis na maior parte do mundo e são comercializados agressivamente por corporações transnacionais que visam às pessoas jovens na publicidade e nas campanhas promocionais. De acordo com o Relatório

Tabela 1.1 – Prevalência de tabagismo entre adultos e jovens em países selecionados

País	Consumo anual <i>per capita</i> de cigarros	Prevalência de tabagismo (%)			
		Adultos		Jovens	
		Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Argentina	1.495	46,8	34,4	25,7	30,0
Bolívia	274	42,7	18,1	31,0	22,0
Chile	1.202	26,0	18,3	34,0	43,4
China	1.791	66,9	4,2	14,0	7,0
Cingapura	1.230	26,9	3,1	10,5	7,5
EUA	2.255	25,7	21,5	27,5	24,2
Gana	161	28,4	3,5	16,2	17,3
Indonésia	1.742	59,0	3,7	38,0	5,3
Jordânia	1.832	48,0	10,0	27,0	13,4
Malawi	123	20,0	9,0	18,0	15,0
México	754	51,2	18,4	27,9	16,0
Nepal	619	48,0	29,0	12,0	6,0
Peru	1.849	41,5	15,7	22,0	15,0
Polônia	2.061	44,0	25,0	29,0	20,0
Quênia	200	66,8	31,9	16,0	10,0
Sri Lanka	374	25,7	1,7	13,7	5,8

Fonte: Mackay e Eriksen, 2002.

sobre o *Status Global em Álcool* (WHO, 1999) e como mostrado na Figura 1.1, o nível de consumo de álcool tem diminuído nos últimos vinte anos em países desenvolvidos, mas está aumentando em países em desenvolvimento, em especial na região do Pacífico Ocidental, onde o consumo anual *per capita* entre adultos varia de cinco a nove litros de álcool puro, e também em países da antiga União Soviética (WHO, 1999). Em grande parte, o aumento na taxa de consumo de álcool em países em desenvolvimento se deve às taxas dos países asiáticos. O nível de consumo de álcool é muito menor nas regiões da África, Mediterrâneo Oriental e no Sudeste Asiático.

Existe uma longa tradição de pesquisa na epidemiologia do uso de álcool em países desenvolvidos e aprendemos muito sobre a distribuição e os determinantes da ingestão alcoólica em diferentes populações. Por muitos anos, os pesquisadores focaram o volume médio de álcool consumido para determinar o nível de consumo alcoólico em certo país. Utilizando-se dados de produção ou de venda a partir de registros oficiais, tende-se a subestimar o consumo, em especial em países em desenvolvimento, nos quais o consumo não registrado de bebidas produzidas localmente é significativo. Com a finalidade de melhorar a

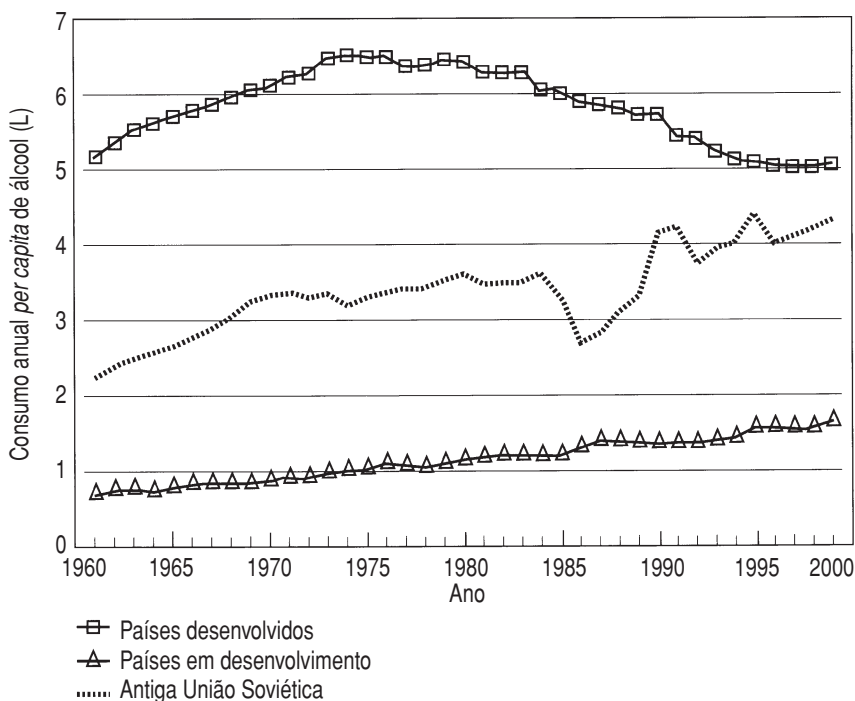


Figura 1.1 – Consumo anual *per capita* de álcool entre adultos com 15 anos ou mais.
 Fonte: Room *et al.*, 2002.

medida de consumo *per capita*, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem patrocinado projetos de pesquisa em quatro países (Brasil, China, Índia e Nigéria) para estabelecer o nível de consumo não registrado nesses países.

Espera-se que estimativas mais precisas do uso de álcool resultem em melhor entendimento da associação entre uso e problemas. Nesse sentido, o projeto de análise de risco comparativo (ARC) da OMS é notável. A ARC utiliza os dados de consumo *per capita* em conjunto com padrões de ingestão para associar o uso com os prejuízos por doenças (Rehm *et al.*, 2002). Uma abordagem de padrões no consumo de álcool assume que o modo como o álcool é consumido está intimamente associado com as doenças resultantes. Beber durante as refeições, por exemplo, está associado com menos risco de problemas do que beber em festas ou em lugares públicos. Na ARC, quatro valores padrões foram definidos, sendo 1 o com menos danos e 4 o mais prejudicial. No valor padrão 1, ocorrem poucas ocasiões de ingestão pesada e esta é feita frequentemente durante as refeições, enquanto o valor padrão 4 é caracterizado por muitas ocasiões de consumo pesado e de beber fora das refeições. A Tabela 1.2 mostra os valores padrões para diferentes regiões da OMS, com cada região dividida em pelo menos duas sub-regiões. Os valores para algumas regiões baseiam-se em dados agregados limitados, sendo apenas indicativos do padrão de ingestão alcoólica nessas regiões. Na região da África houve aumento contínuo no consumo *per capita* na década de 1970 e um declínio a partir do início da década de 1980. Entretanto, o padrão de ingestão tendeu em sentido dos níveis mais altos, com os homens, na maioria dos países, bebendo no valor padrão 3 da estimativa ARC. Esse é o caso de Gabão, Gana, Quênia, Lesoto, Senegal e África do Sul, por exemplo. Entretanto, apenas em pouquíssimos países (por exemplo, Zâmbia e Zimbábue) o valor padrão é 4. O padrão de prejuízo da ingestão em muitos países subsaarianos foi demonstrado em diversos levantamentos (por exemplo, Mustonen, Beukes e Du Preez, 2001; Obot, 2001). Em grande parte dos países, as mulheres bebem muito menos do que os homens e, em alguns, a taxa de abstinência em mulheres mais velhas é muito alta.

Na região das Américas, a ingestão alcoólica pesada (isto é, beber cinco ou mais doses em apenas uma ocasião no último mês) é um comportamento de ingestão comum entre jovens. Tanto o consumo de álcool como a ingestão pesada são reportados muito mais frequentemente entre homens do que em mulheres, tanto no México como nos EUA (WHO, 1999; Medina-Mora *et al.*, 2001). Embora o México tenha um consumo *per capita* de álcool relativamente pequeno, o valor padrão do país é 4. Isso ocorre porque há alta frequência de ingestão pesada, especialmente em jovens, em ocasiões festivas.

Ingestão alcoólica pesada entre jovens também é comum na região do Pacífico Ocidental. Mesmo que haja algum declínio nas taxas de ingestão na Austrália e na Nova Zelândia, 50% dos homens jovens nesses países, assim como na Coreia do Sul e no Japão, bebem até a intoxicação. A Tabela 1.2 exibe os índices de abstinência para homens e mulheres, o consumo anual *per capita* na população geral e entre pessoas que bebem e o padrão de ingestão alcoólica nas sub-regiões da OMS.

Tabela 1.2 – Taxa estimada de abstinência de álcool e padrões de ingestão alcoólica danosa em sub-regiões selecionadas* da OMS

Sub-região da OMS	Taxa de absenteísmo de álcool (%)		Consumo per capita anual de álcool na população geral (L)	Consumo per capita anual de álcool entre bebedores (L)	Padrão de ingesta alcoólica danosa**
	<i>Homens Mulheres</i>				
Região Africana – D (por exemplo, Argélia, Nigéria)	53	73	3,6	9,7	2,3
Região Africana – E (por exemplo, Etiópia, África do Sul)	44	70	7,1	16,7	3,2
Região das Américas – A (por exemplo, Canadá, Cuba, EUA)	27	42	9,7	14,8	2,0
Região das Américas – B (por exemplo, Brasil, México)	25	47	8,6	12,1	3,1
Região das Américas – D (por exemplo, Bolívia, Peru)	26	40	5,8	8,7	3,1
Região do Sudeste da Ásia – B (por exemplo, Indonésia, Tailândia)	65	91	3,3	15,0	2,5
Região do Sudeste da Ásia – D (por exemplo, Bangladesh, Índia)	74	96	2,0	12,5	3,0
Região Europeia – A (por exemplo, França, Alemanha, Reino Unido)	10	19	13,0	15,2	1,3
Região Europeia – B1 (por exemplo, Bulgária, Polônia, Turquia)	22	43	9,7	14,4	2,9
Região Europeia – B2 (por exemplo, Armênia, Azerbaijão, Tadjiquistão)	46	67	4,3	9,9	3,0
Região Europeia – C (por exemplo, Federação Russa, Ucrânia)	11	19	14,8	17,4	3,6
Região do Mediterrâneo Oriental – B (por exemplo, Irã, Arábia Saudita)	82	96	1,1	10,0	2,0
Região do Mediterrâneo Oriental – D (por exemplo, Afeganistão, Paquistão)	83	99	0,8	8,9	2,0
Região do Pacífico Ocidental – A (por exemplo, Austrália, Japão)	13	23	8,7	10,6	1,0
Região do Pacífico Ocidental – B (por exemplo, China, Filipinas, Vietnã)	16	75	4,9	8,6	2,1

Fonte: Com base em estimativas para a avaliação do risco comparativo do Estudo sobre o Prejuízo Global das Doenças da OMS (ver Rehm *et al.*, 2002). * Para ajudar no processo de análise de mortes, análise do prejuízo das doenças e avaliação do risco comparativo, os 191 Países Membros da OMS foram divididos em cinco estratos de mortalidade com base no nível de mortalidade infantil de crianças abaixo de 5 anos e na mortalidade em homens entre 15 e 59 anos. Os estratos de mortalidade são definidos da seguinte maneira: A: muito baixa em crianças e adultos; B: baixa em crianças e adultos; C: baixa em crianças, alta em adultos; D: alta em crianças e adultos; E: alta em crianças, muito alta em adultos.

** Escores de 1 a 4, nos quais o nível 1 é o menos danoso e o nível 4 é o mais prejudicial.

Uso Ilícito de Substâncias Controladas

Dados do United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) mostram apreensões em larga escala de cocaína, heroína, maconha e estimulantes do tipo anfetamina em diferentes partes do mundo. A disponibilidade de cocaína, de heroína e de maconha depende do nível de cultivo em países fornecedores e do sucesso ou fracasso de organizações de tráfico. Entretanto, mesmo com níveis aumentados de atividades de coação legal, sempre parece haver droga suficiente disponível para os usuários.

De acordo com estimativas do UNODC (UNODCCP, 2002), aproximadamente 185 milhões de pessoas fazem uso ilícito de um tipo ou outro de substância ilegal. A Tabela 1.3 mostra que a maconha é consumida pelo maior número de usuários de drogas ilícitas, seguida por anfetaminas, cocaína e opióides.

O uso de drogas ilícitas é uma atividade predominantemente masculina, muito mais do que o tabagismo ou o consumo de álcool. O uso de drogas também é mais prevalente entre jovens do que em faixas etárias mais elevadas. Vários levantamentos nacionais e multinacionais têm fornecido dados sobre o uso de drogas em diferentes grupos. Por exemplo, nos EUA, o estudo *National Household Survey on Drug Abuse* (NHSDA) tem servido como fonte de informações úteis sobre o uso de drogas na população geral e o projeto *Monitorando o Futuro* fornece dados sobre o uso de drogas em jovens em escolas secundárias. O *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* (ESPAD), uma iniciativa do Conselho da Europa, tornou-se fonte de informações sobre o uso de drogas em jovens para muitos países europeus. O European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) também fornece dados regularmente sobre o

Tabela 1.3 – Prevalência anual de uso de drogas ilícitas globalmente no período 1998 a 2001

	Todas as drogas ilícitas	Maconha	Estimulantes do tipo anfetamina		Cocaína	Todos os opióides	Heroína
			Anfetaminas Ecstasy				
Nº de usuários (em milhões)	185,0	147,4	33,4	7,0	13,4	12,9	9,20
Proporção da população global (%)	3,1	2,5	0,6	0,1	0,2	0,2	0,15
Proporção da população com 15 anos ou mais (%)	4,3	3,5	0,8	0,2	0,3	0,3	0,22

Fonte: UNODCCP, 2002.

uso de drogas (incluindo métodos danosos de uso, como uso de drogas injetáveis [UDI]) em países europeus. Enquanto levantamentos nacionais em jovens e adultos são feitos regularmente em alguns países, dados confiáveis sobre o uso de drogas quase sempre faltam na maioria dos países em desenvolvimento.

Projetos como o *South African Community Epidemiology Network on Drug Use* (SACENDU) e a rede regional relacionada começaram a abordar essa falta de informação.

Os dados na Tabela 1.3 mostram que 2,5% da população global total e 3,5% das pessoas com 15 anos ou mais usaram maconha pelo menos uma vez em um ano entre 1998 e 2001. Em muitos países desenvolvidos, por exemplo, no Canadá, nos EUA e em países europeus, mais do que 2% dos jovens relataram uso de heroína e quase 5% relataram ter fumado cocaína ao longo da vida. De fato, 8% dos jovens da Europa Ocidental e mais de 20% deles nos EUA relataram uso de pelo menos um tipo de droga ilícita que não maconha (UNODCCP, 2002). Existem evidências de aumento rápido no uso de estimulantes do tipo anfetamina entre adolescentes na Ásia e na Europa. O uso de drogas injetáveis também é um fenômeno crescente, com implicações na disseminação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em um número cada vez maior de países.

O uso não-médico de medicações (por exemplo, benzodiazepínicos, analgésicos, anfetaminas, etc.) é reconhecidamente muito comum, mas faltam estatísticas globais.

Efeitos Adversos de Substâncias Psicoativas e seus Mecanismos de Ação

Na maioria dos casos, as pessoas usam substâncias psicoativas porque esperam um benefício com a utilização, seja pela experiência de prazer ou pelo alívio da dor. O benefício não é necessariamente obtido diretamente da ação psicoativa da substância. Alguém que tome cerveja com os colegas pode se sentir mais motivado pelo sentimento de companheirismo que isto traz do que pelo efeito psicoativo do etanol.

Entretanto, o efeito psicoativo está, de qualquer forma, presente e, em geral, pelo menos periféricamente envolvido na decisão de usar.

A despeito do benefício real ou aparente, o uso de substâncias psicoativas também carrega um potencial para o dano, seja a curto ou a longo prazo. Esse dano pode resultar da quantidade acumulada da substância psicoativa utilizada, por exemplo, o efeito tóxico do álcool acarretando cirrose hepática. Efeitos danosos também podem resultar do padrão de uso ou pela forma ou meio pelo qual ela é utilizada (Fig. 1.2). O padrão de uso é de importância óbvia – por exemplo, no caso de morte por *overdose* – não apenas em termos da quantidade utilizada em uma ocasião, mas também em termos do contexto de uso (por exemplo, uso de heroína acompanhado por ingestão alcoólica pesada). A forma ou o meio de

utilização pode também ser crucialmente importante. Muitos dos efeitos adversos à saúde de fumar tabaco, por exemplo, provêm não da nicotina em si, mas do alcatrão e do monóxido de carbono que são liberados quando a nicotina é consumida na forma de cigarros. De maneira similar, os efeitos adversos de utilizar a droga por via injetável são evidentes no caso do uso de heroína.

Os principais efeitos danosos decorrentes do uso de substâncias podem ser divididos em quatro categorias (ver Fig. 1.2). Em primeiro lugar, existem efeitos crônicos na saúde. Para o álcool, isso inclui cirrose hepática e uma série de outras doenças crônicas; para a nicotina utilizada na forma de cigarros, inclui câncer de pulmão, enfisema e outras doenças crônicas. Pelo compartilhamento de seringas, a heroína injetável é um vetor principal para a transmissão de agentes infecciosos como HIV e o vírus da hepatite C. Em segundo lugar, existem efeitos biológicos da substância na saúde, agudos ou a curto prazo. Notadamente, para drogas, como os opióides e o álcool, incluem a *overdose*. Também estão classificadas nessa categoria as casualidades decorrentes do efeito da substância em coordenação motora, concentração e julgamento em circunstâncias em que essas qualidades são exigidas. Casualidades resultantes de dirigir após beber álcool ou depois de usar drogas apresentam-se proeminentemente nessa categoria,

85-7241-666-8

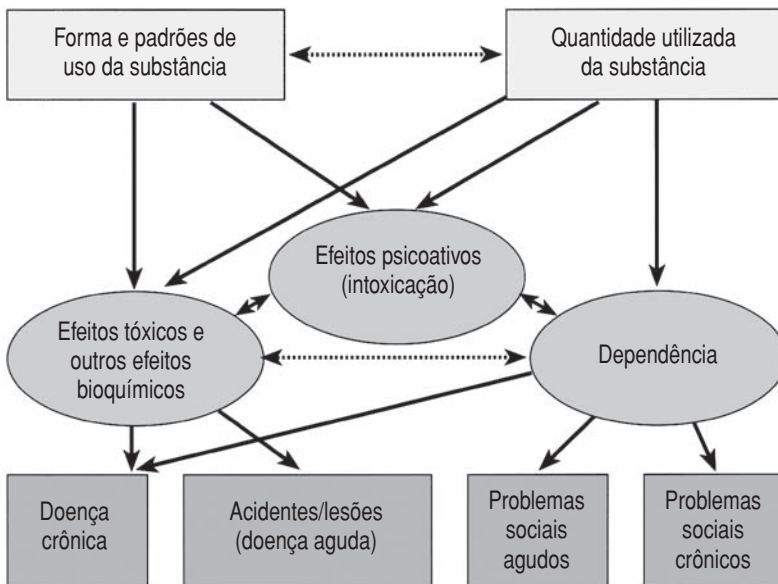


Figura 1.2 – Mecanismos que relacionam o uso de substâncias psicoativas a problemas de saúde e sociais. Note-se que alguns efeitos são benéficos e não tóxicos, por exemplo, uso leve e regular de álcool como potencialmente redutor do risco de doença cardíaca coronariana. *Fonte:* Adaptado de Babor *et al.*, 2003.

mas, além disso, outros acidentes, suicídio e (pelo menos para o álcool) assaltos estão incluídos. A terceira e a quarta categorias de efeitos danosos compreendem as conseqüências sociais adversas do uso da substância: problemas sociais agudos, como terminar um relacionamento ou sofrer uma detenção, e problemas sociais crônicos, como falhas no trabalho ou no papel familiar. Estas últimas categorias são importantes em relação ao álcool e muitas drogas ilícitas, mas são pobremente mensuradas e na maioria das vezes excluídas das medidas de efeitos sobre a saúde, como no Prejuízo Global das Doenças (PGD).

Como descrito anteriormente, a probabilidade de ocorrência dessas categorias de efeitos danosos também depende de quanto da substância é utilizada, de que forma e com que padrão de uso. Esses aspectos do uso podem ser pensados como ligados a diferentes tipos de problemas de saúde e sociais por três principais mecanismos de ação (ver Fig. 1.2). Um mecanismo envolve o efeito tóxico imediato da substância, seja imediatamente (por exemplo, envenenamento) ou acumulativo ao longo do tempo (por exemplo, cirrose). Um segundo mecanismo de ação envolve a intoxicação ou outros efeitos psicoativos da substância. Um acidente de trânsito pode resultar, por exemplo, do fato de o motorista do carro estar sob influência de sedativos. Um empregado de uma loja de varejo pode apresentar-se intoxicado no trabalho após usar maconha e, por causa disso, ser demitido pelo gerente.

O terceiro mecanismo envolve a dependência da substância. Dependência de substância – ou síndrome de dependência – é atualmente a terminologia técnica para o conceito de *adição*. No centro desse conceito está a idéia de que o controle ou a volição do usuário sobre o uso de drogas foi perdido ou prejudicado. O usuário não está mais escolhendo usar simplesmente em razão dos aparentes benefícios; o uso tornou-se habitual e a fissura para voltar a usar mostra que o usuário sente que o hábito não está mais sob seu controle. A dependência do usuário é vista, assim, como impelindo para mais utilização, apesar das conseqüências adversas que poderiam ter dissuadido os não-dependentes de fazer uso adicional.

A ligação entre o uso de substâncias e danos em um caso particular pode, evidentemente, envolver mais de um desses três mecanismos. Benzodiazepínicos podem estar envolvidos em um caso de suicídio, por exemplo, tanto pelo desespero do usuário pelos distúrbios trazidos para sua vida em conseqüência da dependência de drogas, como em virtude da disponibilidade de meios de suicídio pela *overdose*. Entretanto, um mecanismo também pode agir sozinho. É importante ter em mente, além disso, que a dependência não é o único mecanismo que potencialmente liga o uso de substâncias aos danos de saúde e sociais.

Dependência de Substâncias em relação à Neurociência

Historiadores sociais descobriram que o conceito de dependência tem uma história específica, tornando-se uma idéia comum primeiro em culturas industrializadas

no início do século XIX. O termo era inicialmente aplicado ao álcool e depois estendido aos opióides e outras substâncias psicoativas (Ferentzy, 2001; Room, 2001). No caso do álcool, o termo equivalente se tornou *alcoolismo* por volta da década de 1950, ao passo que a aplicação geral da idéia de dependência de fumar cigarros é mais recente. Enquanto a idéia geral de dependência é atualmente bem estabelecida na maior parte do mundo, pesquisas comparativas descobriram que existe variação significativa entre culturas na aplicabilidade e no reconhecimento de noções específicas e conceitos associados a ela.

Como definido na *CID-10 – Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão – Classificação dos Transtornos Mentais e do Comportamento*, a dependência do uso de substâncias inclui seis critérios (Quadro 1.2); um caso que seja positivo em pelo menos três desses critérios é diagnosticado como *dependente*. Alguns dos critérios são mensuráveis em termos biológicos, enquanto outros não. Os dois critérios mensuráveis biologicamente, com mais facilidade, são o terceiro e o quarto no Quadro 1.2: *abstinência* – a ocorrência de sintomas físicos e psicológicos quando o uso da substância é reduzido ou descontinuado – e *tolerância* – a noção de que quantidades cada vez maiores da droga são necessárias para se atingir o mesmo efeito, ou a mesma quantidade produz menos efeitos. Os outros quatro critérios para dependência incluem elementos cognitivos, que são menos acessíveis à mensuração biológica, mas estão se tornando mais mensuráveis por meio técnicas de neuroimagem (ver Cap. 3). No sexto critério, por exemplo, o conhecimento do usuário de conexões causais específicas deve ser verificado, algo não acessível a medidas biológicas diretas ou a um modelo animal. O primeiro critério, *intenso desejo ou sensação de compulsão*, requer questionamento quanto à autopercepção do usuário e se relaciona com a noção de fissura pela substância. Mostrou-se difícil a concordância com uma definição de fissura e a aplicabilidade de modelos biológicos ao conceito permanece controversa (Drummond *et al.*, 2000). Os critérios para dependência de substâncias na quarta edição do *Manual para Diagnóstico e Estatística (DSM-IV)* da American Psychiatric Association (1994) são similares àqueles da CID-10 (Quadro 1.3), assim como àqueles em muitas pesquisas. Outros termos utilizados em relação ao uso de substâncias psicoativas são apresentados no Quadro 1.4.

Uma dificuldade adicional é que a definição do diagnóstico de dependência, como descrito anteriormente, requer que o caso seja positivo em *quaisquer* três dos seis critérios. Isso significa que um caso pode se qualificar para dependência sem ser positivo em nenhum dos dois critérios biologicamente mensuráveis e que qualquer caso qualificado como dependente deve ser positivo em pelo menos um critério que não é mensurável, por completo, biologicamente.

Portanto, uma dificuldade presente na neurociência das substâncias psicoativas é que, enquanto a maioria dos efeitos mostrados na Figura 1.2 é diretamente mensurável, a dependência de drogas não, tanto na maneira como é definida tecnicamente, quanto como é quase sempre entendida na sociedade mais ampla.

Quadro 1.2 – Critérios para dependência de substância na CID-10

Três ou mais dos seguintes devem ter sido experimentados ou exibidos conjuntamente em algum momento do último ano:

- Um desejo intenso ou sensação de compulsão para fazer uso da substância.
- Dificuldades em controlar comportamentos relacionados ao uso da substância em termos de seu início, término, ou a quantidade utilizada.
- Um estado de abstinência fisiológica quando o uso da substância é interrompido ou reduzido, tal como evidenciado por: a síndrome de abstinência característica da substância; ou o uso da mesma (ou proximamente relacionada) substância com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência.
- Evidência de tolerância, tal como doses maiores da substância psicoativa são necessárias para atingir o mesmo efeito originalmente produzido por doses menores.
- Negligência progressiva de atividades prazerosas ou interesses alternativos em razão do uso da substância psicoativa, grande quantidade de tempo é necessária para obter ou consumir a substância ou se recuperar de seus efeitos.
- Persistir com o uso da substância apesar de evidências claras de conseqüências evidentemente danosas, como danos ao fígado em virtude da ingestão alcoólica excessiva, estados de humor depressivo em conseqüência do uso pesado de substâncias ou comprometimento das funções cognitivas relacionado à droga. Esforços devem ser feitos para determinar que o usuário esteja realmente, ou se seria esperado que estivesse, consciente da natureza e da extensão do dano.

Fonte: WHO, 1992.

85-7241-666-8

Entretanto, como será discutido posteriormente nesta publicação, os neurocientistas têm feito alguns avanços no entendimento do porquê humanos acham o uso dessas substâncias atraente na primeira vez, quais são os mecanismos da psicoatividade e as mudanças neurobiológicas que ocorrem com a utilização pesada e repetida da substância.

Prejuízos à Saúde pelo Uso de Substâncias Psicoativas

Nenhuma avaliação global está disponível sobre os danos sociais pelo uso de substâncias (como mostrado na Fig. 1.2). No entanto, existe agora uma tradição em desenvolvimento para estimar a contribuição do uso do álcool, do tabaco e de drogas ilícitas para os prejuízos globais com as doenças. A primeira tentativa significativa quanto a isso foi o projeto inicial da OMS sobre os prejuízos globais de doenças e ferimentos (Murray e Lopez, 1996). Fundamentadas em uma medida padrão conhecida como anos de vida perdidos ou com incapacitação (AVPI), estimativas do prejuízo imposto à sociedade em decorrência de morte prematura e anos vividos com incapacitação foram avaliadas. O projeto PGD mostrou que o tabaco e o álcool foram causas principais de mortalidade e incapacitação em países desenvolvidos com expectativa de que o impacto do tabaco cresça em outras partes do mundo.

Quadro 1.3 – Critérios para dependência de substância no DSM-IV

De acordo com o DSM-IV, dependência de substâncias é:

Um padrão desadaptativo de uso de substância, provocando comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por três (ou mais) dos seguintes, ocorrendo a qualquer tempo no mesmo período de 12 meses:

- Tolerância, definida por qualquer dos seguintes:
 - Necessidade de quantidades marcadamente maiores da substância para atingir a intoxicação ou o efeito desejado.
 - Efeito marcadamente diminuído com o uso continuado da mesma quantidade da substância.
- Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes:
 - Síndrome de abstinência característica da substância.
 - A mesma substância (ou proximamente relacionada) é utilizada para aliviar ou evitar sintomas de abstinência.
- A substância freqüentemente é utilizada em quantidades maiores ou por um período de tempo mais longo do que pretendido.
- Há desejo persistente ou esforços sem sucesso para diminuir ou controlar o uso da substância.
- Uma grande quantidade de tempo é gasta em atividades necessárias para obter a substância (por exemplo, visitando múltiplos médicos ou dirigindo longas distâncias), utilizando a substância (por exemplo, fumando um cigarro depois do outro), ou se recuperando dos seus efeitos.
- Atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas devido ao uso da substância.
- O uso da substância é mantido apesar do conhecimento da ocorrência de problema físico ou psicológico recorrente ou persistente que provavelmente foi causado ou exacerbado pela substância (por exemplo, uso atual de cocaína não obstante o reconhecimento de depressão induzida por ela, ou ingestão alcoólica continuada apesar do reconhecimento que uma úlcera piorou em consequência do consumo de álcool).

Fonte: American Psychiatric Association, 1994.

A confiabilidade do PGD e de outras estimativas de mortes e doença depende da qualidade dos dados em que se baseiam. Os dados utilizados nessas análises foram, na maioria, provenientes de estudos conduzidos em países desenvolvidos (em especial nos EUA e países europeus) e alguns poucos levantamentos, muitas vezes não representativos, em países em desenvolvimento. A dificuldade inerente de se avaliar a prevalência do uso de substâncias e a associação entre uso e problemas também significa que as estimativas de prejuízo são altamente aproximadas. Entretanto, o PGD fornece, pela primeira vez, um conjunto de dados globais sobre o prejuízo da dependência/uso de álcool e de outras drogas e existem esforços contínuos de prosseguir com estimativas mais precisas dos prejuízos relacionados às mortes e às doenças associadas com substâncias lícitas e ilícitas.

O *Relatório Mundial da Saúde 2002* (WHO, 2002) incluiu um novo conjunto de estimativas, para o ano 2000, dos prejuízos atribuídos a tabaco, álcool e outras

Quadro 1.4 – Definições de termos relacionados ao uso de substâncias psicoativas**Uso prejudicial**

Um padrão de uso de substância psicoativa que causa danos à saúde. O dano pode ser físico ou mental.

Uso perigoso

Um padrão de uso de substância psicoativa que aumenta o risco de conseqüências prejudiciais para o usuário.

Intoxicação

Uma condição que se segue à administração de substâncias psicoativas e resulta em distúrbios no nível de consciência, cognição, percepção, afeto ou comportamento, ou outras funções ou respostas psicofisiológicas. Os distúrbios são relacionados ao efeito farmacológico agudo e às respostas aprendidas da substância e se resolve com o tempo, com recuperação completa, exceto quando ocorre lesão de tecido ou outras complicações. Estas podem incluir trauma, aspiração de vômito, *delirium*, coma e convulsões e outras complicações médicas. A natureza dessas complicações depende da classe farmacológica da substância e do modo de administração.

Abuso de substância

Uso persistente ou esporádico de droga, de maneira inconsistente ou não relacionada a práticas médicas aceitáveis. Um padrão desadaptativo de uso de substância acarretando comprometimento ou sofrimento clinicamente significantes, manifestado por um (ou mais) dos seguintes: falha em completar as obrigações principais em casa, na escola ou no trabalho; uso da substância em situações nas quais seja fisicamente arriscado; problemas legais recorrentes relacionados com a substância; uso continuado da substância apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes exacerbados pelo efeito da substância.

Fonte: Adaptado de *Lexicon of alcohol and drug terms*, WHO (1994).

85-7241-666-8

drogas. Essas estimativas são fundamentadas em dados que são significativamente mais completos e com metodologias mais defensáveis e não existe dúvida de que elas serão melhoradas ainda mais nos próximos anos. A Tabela 1.4 mostra os resultados das estimativas de 2000 em termos da mortalidade atribuível a cada classe de substâncias, assim como uma medida dos AVPI. Note que o efeito protetor estimado para doenças do coração em decorrência da ingestão alcoólica moderada foi subtraído para calcular o resultante prejuízo negativo do álcool (isto explica os números negativos na tabela).

Entre os dez fatores de risco principais, em termos de prejuízos evitáveis, o tabaco foi o quarto e o álcool o quinto colocado em 2000 e ambos permanecem no topo da lista nas projeções para 2010 e 2020. O prejuízo atribuível estimado em 2000 foi de 59 milhões de AVPI para o tabaco, 58 milhões para o álcool e 11 milhões para as drogas ilícitas. Em outras palavras, o tabaco e o álcool responderam por 4,1 e 4%, respectivamente, do prejuízo das doenças em 2000, enquanto drogas ilícitas responderam por 0,8%. Os prejuízos atribuíveis ao tabaco e ao álcool são particularmente agudos entre homens em países desenvolvidos (em

Tabela 1.4 – Percentual de mortalidade total global e AVPI atribuíveis a tabaco, álcool e drogas ilícitas, 2000

Fator de risco	Países em desenvolvimento com alta mortalidade		Países em desenvolvimento com baixa mortalidade		Países desenvolvidos		Mundo
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
<i>Mortalidade</i>							
Tabaco	7,5	1,5	12,2	2,9	26,3	9,3	8,8
Álcool	2,6	0,6	8,5	1,6	8,0	-0,3	3,2
Drogas ilícitas	0,5	0,1	0,6	0,1	0,6	0,3	0,4
<i>AVPI</i>							
Tabaco	3,4	0,6	6,2	1,3	17,1	6,2	4,1
Álcool	2,6	0,5	9,8	2,0	14,0	3,3	4,0
Drogas ilícitas	0,8	0,2	1,2	0,3	2,3	1,2	0,8

Fonte: WHO, 2002.

especial na América do Norte e Europa), nos quais o tabaco, o álcool e as drogas ilícitas respondem por 17,1, 14 e 2,3%, respectivamente, do prejuízo total (ver Tabela 1.4).

A Tabela 1.4 oferece ampla evidência de que o prejuízo das doenças pelo uso de substâncias psicoativas, tomadas em conjunto, é substancial: 8,9% em termos de AVPI. Entretanto, os achados do PDG reenfazem que o principal prejuízo global se deve às substâncias lícitas e não às ilícitas.

A ênfase primária, todavia, não está nas conseqüências danosas que podem resultar do uso de substâncias (exceto na medida em que ocorrem no sistema nervoso) nem está primariamente nas qualidades tóxicas das substâncias. Ao contrário, a ênfase está nos padrões de uso de substâncias e nos mecanismos de psicoatividade e da dependência (como indicado na Fig. 1.2). Como dependência se refere aos mecanismos pelos quais o uso se sustenta ao longo do tempo – dessa forma multiplicando as probabilidades de conseqüências danosas do uso – atenção especial é dada à neurociência da dependência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (DSM-IV)*. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Babor T et al. (forthcoming) *No ordinary commodity: alcohol and public policy*. Oxford, Oxford University Press.
- Corrao MA et al., eds. (2000) *Tobacco control: country profiles*. Atlanta, GA, The American Cancer Society.
- Degenhardt L et al. (2002) *Comparative risk assessment: illicit drug use*. Geneva, World Health Organization, unpublished manuscript.
- Drummond DC et al. (2000) Craving research: future directions. *Addiction*, **95** (Suppl. 2):S247-S258.

- Ferentzy P (2001) From sin to disease: differences and similarities between past and current conceptions of chronic drunkenness. *Contemporary Drug Problems*, **28**:363-390.
- Lopez AD, Collishaw NE, Piha T (1994) A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control*, **3**:242-247.
- Mackay J, Eriksen M (2002) *The tobacco atlas*. Geneva, World Health Organization.
- Medina-Mora E et al. (2001) Patterns of alcohol consumption and related problems in Mexico: results from two general population surveys. In: Demers A, Room R, Bourgault C, eds. *Surveys of drinking patterns and problems in seven developing countries*. Geneva, World Health Organization:13-32.
- Murray CJ, Lopez AD (1996) *Global health statistics. Global burden of disease and injury series. Vol. 2*. Geneva, World Health Organization.
- Mustonen H, Beukes L, Du Preez V (2001) Alcohol drinking in Namibia. In: Demers A, Room R, Bourgault C, eds. *Surveys of drinking patterns and problems in seven developing countries*. Geneva, World Health Organization:45-62.
- Obot IS (2001) Household survey of alcohol use in Nigeria: the Middlebelt Study. In: Demers A, Room R, Bourgault C, eds. *Surveys of drinking patterns and problems in seven developing countries*. Geneva, World Health Organization:63-76.
- Rehm J et al. (2002) *Alcohol as a risk factor for burden of disease*. Geneva, World Health Organization, unpublished manuscript.
- Room R (2001) Governing images in public discourse about problematic drinking. In: Heather N, Peters TJ, Stockwell T, eds. *Handbook of alcohol dependence and alcohol-related problems*. Chichester, Wiley:33-45.
- Room R et al. (1996) WHO cross-cultural applicability research on diagnosis and assessment of substance use disorders: an overview of methods and selected results. *Addiction*, **91**:199-220.
- Room R et al. (2002) *Alcohol and the developing world: a public health perspective*. Helsinki, Finnish Foundation for Alcohol Studies.
- UNODCCP (2002) *Global illicit drug trends 2002*. New York, NY, United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention.
- World Bank (1999) *Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control*. Washington, DC, World Bank.
- WHO (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1994) *Lexicon of alcohol and drug terms*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1999) *Global status report on alcohol*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (2002) *The world health report 2002*. Geneva, World Health Organization.

MECANISMOS CEREBRAIS: NEUROBIOLOGIA E NEUROANATOMIA

Introdução

A dependência de substâncias é um transtorno que envolve os sistemas motivacionais do cérebro. Como qualquer transtorno específico de um órgão ou sistema, primeiro deve-se entender o funcionamento normal desse órgão ou sistema para se entender a disfunção. Como o cérebro produz comportamentos e pensamentos, transtornos do cérebro podem resultar em sintomas comportamentais altamente complexos. O cérebro pode sofrer de vários tipos de doenças e traumas, desde condições neurológicas, como acidentes vasculares cerebrais e epilepsia, até doenças neurodegenerativas, como as doenças de Parkinson e de Alzheimer, ou infecções ou lesões cerebrais traumáticas. Em cada um desses casos, o comportamento produzido é reconhecido como parte do transtorno.

Da mesma forma, na dependência, a produção comportamental é complexa, mas é principalmente relacionada aos efeitos das drogas no cérebro. Os tremores da doença de Parkinson, as convulsões da epilepsia, até mesmo a melancolia da depressão são amplamente reconhecidos e aceitos como sintomas de uma doença cerebral de base. A dependência não foi reconhecida previamente como um transtorno cerebral, do mesmo modo que as doenças psiquiátricas e mentais não eram anteriormente vistas como resultado de um transtorno do cérebro. Entretanto, com os avanços recentes da neurociência, está claro que a dependência é um transtorno do cérebro como qualquer outra doença neurológica ou psiquiátrica. Novas tecnologias e pesquisas forneceram meios de visualizar e medir mudanças em funções cerebrais, desde os níveis moleculares e celulares até alterações em processos cognitivos complexos que ocorrem com o uso de substâncias a curto e a longo prazos.

Este capítulo revisa princípios básicos da anatomia e da função cerebral para fornecer um embasamento a partir do qual a neurociência da dependência pode ser discutida.

Organização do Cérebro

O sistema nervoso é o principal sistema de comunicação do cérebro e é dividido nas regiões central e periférica. O sistema nervoso central é composto pelo cérebro e pela medula espinhal, e o sistema nervoso periférico, por todos os nervos

fora destes. A medula espinhal controla ações reflexas e retransmite informações sensoriais e motoras entre o corpo e o cérebro, assim o organismo pode responder apropriadamente ao ambiente.

A região do cérebro na qual este encontra a medula espinhal é chamada de rombencéfalo e é composta pelo mielencéfalo (medula) e pelo metencéfalo (ponte e cerebelo) (Fig. 2.1). A medula é vital na manutenção da vida e controla processos como respiração, os batimentos cardíacos e o fluxo sanguíneo. A medula também contém receptores para drogas opióides, como heroína e morfina, e este é o motivo pelo qual essas drogas podem causar depressão respiratória e morte. A ponte é uma estação de retransmissão de sinais provenientes do córtex para o cerebelo, que está envolvido na movimentação corporal e na coordenação.

Acima do rombencéfalo está o mesencéfalo (ver Fig. 2.1), que contém duas áreas muito importantes na dependência de substâncias. A área tegumentar ventral (ATV) é rica em corpos celulares dopaminérgicos e se projeta para o sistema límbico e regiões do prosencéfalo. A ATV está envolvida na sinalização da importância de estímulos que são críticos para a sobrevivência, como aqueles

85-7241-666-8

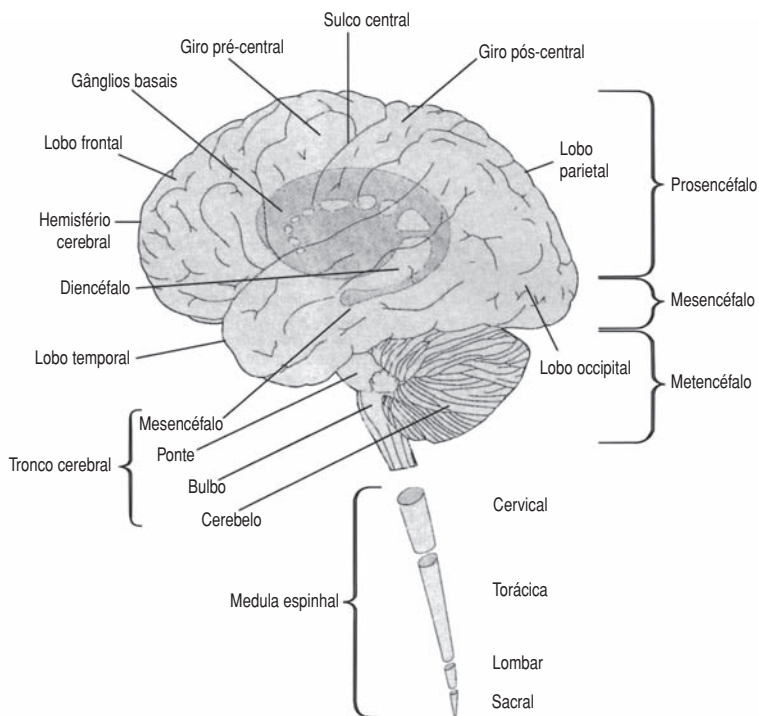


Figura 2.1 – Sistema nervoso central. *Fonte:* Reproduzido de Kandel, Schwartz e Jessell, 1995, com permissão dos editores.

associados com a alimentação e a reprodução. Entretanto, muitas drogas psicoativas também têm efeitos intensos nessa região cerebral, a qual contribui para a dependência ao sinalizar para o cérebro que as substâncias psicoativas são muito importantes de uma perspectiva motivacional. As projeções dopaminérgicas da ATV para o *nucleus accumbens* (discutido adiante) são conhecidas como sistema dopaminérgico mesolímbico e é o sistema neurotransmissor mais fortemente implicado no potencial de produção de dependência das drogas psicoativas (Wise, 1998). Esse conceito-chave será discutido em mais detalhes nos Capítulos 3 e 4. Outra estrutura mesencefálica importante é a substância negra, que também tem projeções dopaminérgicas para o prosencéfalo, mas essas vias estão envolvidas na coordenação e execução de movimentos corporais. A degeneração de neurônios da substância negra provoca os sintomas característicos da doença de Parkinson.

Finalmente, o prosencéfalo, que é composto pelo diencéfalo e o telencéfalo (hemisférios cerebrais) (ver Fig. 2.1). Áreas importantes do diencéfalo (Fig. 2.2) são o tálamo, o hipotálamo e o lobo posterior da hipófise. O hipotálamo é crítico na regulação de sinalizações hormonais e funções corporais básicas – envolvendo, por exemplo, balanço hídrico, temperatura corporal e hormônios reprodutivos – assim como para responder a mudanças nessas funções. O hipotálamo também secreta hormônios que vão até o lobo posterior da hipófise. O tálamo funciona como estação de retransmissão para informações sensoriais e motoras que vão para e vêm do córtex para outras áreas do cérebro e do corpo.

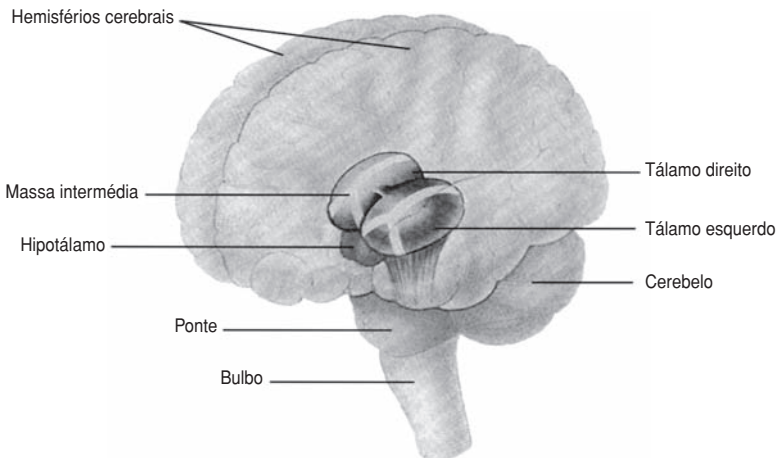


Figura 2.2 – Diencéfalo. A figura mostra a localização dos dois lobos do tálamo, ligados pela massa intermédia. Abaixo do tálamo está o hipotálamo e a hipófise posterior, que regulam funções autonômicas, endócrinas e viscerais. *Fonte:* Reproduzido de Pinel, 1990, com permissão dos editores.

O telencéfalo do prosencéfalo é a área mais altamente desenvolvida do cérebro e é composta de dois hemisférios cerebrais separados pela fissura longitudinal (Fig. 2.3). A camada mais externa do cérebro é o córtex, que é constituído por camadas de células nervosas ou neurônios e tem uma estrutura altamente pregueada, a qual aumenta sua área de superfície e o número de neurônios que ele contém. Abaixo do córtex, correm milhões de axônios que interconectam os neurônios e permitem que áreas diferentes do cérebro se comuniquem e coordenem o comportamento.

Cada hemisfério cerebral é dividido em quatro lobos: frontal, parietal, temporal e occipital (ver Fig. 2.3). Diferentes áreas do cérebro são especializadas para funções diferentes (Fig. 2.4). O córtex associativo motor, por exemplo, está envolvido na coordenação dos movimentos do corpo e o córtex motor primário está envolvido na execução desta função. Da mesma maneira, existe um córtex sensorial primário que recebe informações de cada um dos órgãos do sentido. Informações das áreas sensoriais primárias vão para áreas associativas sensoriais do córtex, que estão envolvidas com a percepção e a memória que tenham conexão com os órgãos dos sentidos. Aqui, as informações de diversos órgãos dos sentidos podem ser combinadas para formar percepções complexas (Fig. 2.5). O córtex está envolvido em muitos aspectos da dependência de substâncias, desde os efeitos das drogas psicoativas sobre as sensações e percepções, até os comportamentos e pensamentos complexos envolvidos na fissura por drogas e no

85-7241-666-8

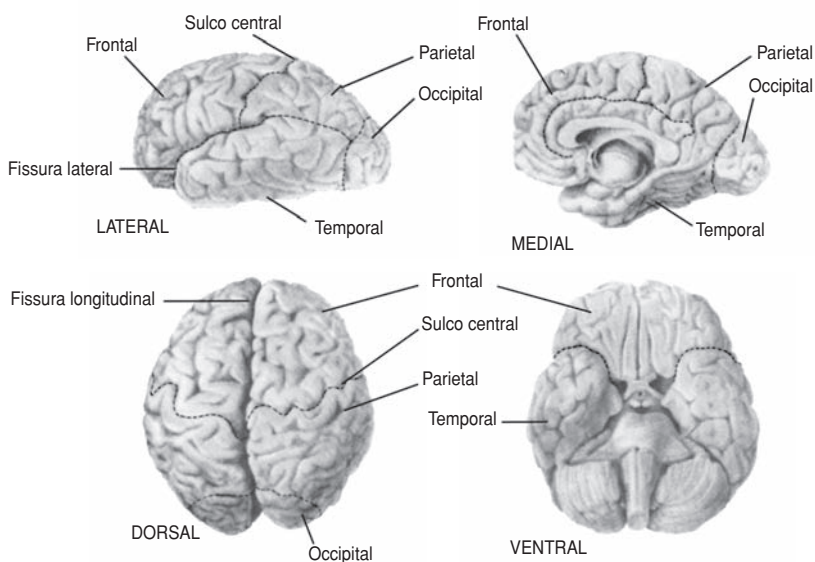


Figura 2.3 – Hemisférios cerebrais. O telencéfalo é composto de dois hemisférios cerebrais separados pela fissura medial longitudinal. Cada hemisfério é subdividido em quatro lobos: frontal, parietal, occipital e temporal. *Fonte:* Reproduzido de Kolb e Whishaw, 1996, com permissão dos editores.

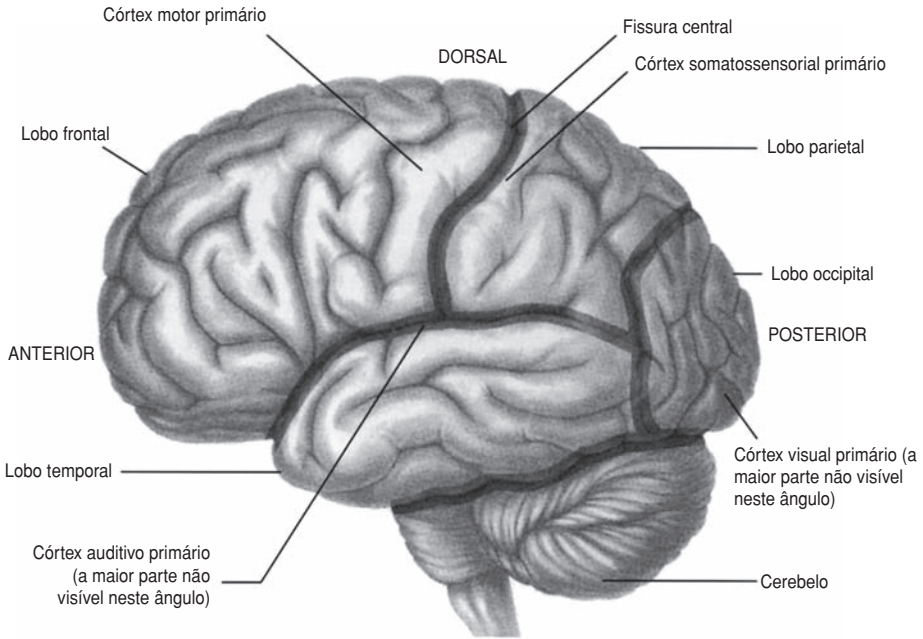


Figura 2.4 – Regiões estruturais e funcionais do córtex cerebral. É estruturalmente diferenciado em quatro lobos, podendo também ser diferenciado em áreas especializadas funcionalmente. *Fonte:* Reproduzido de Carlson, 1988, com permissão dos editores.

85-7241-666-8

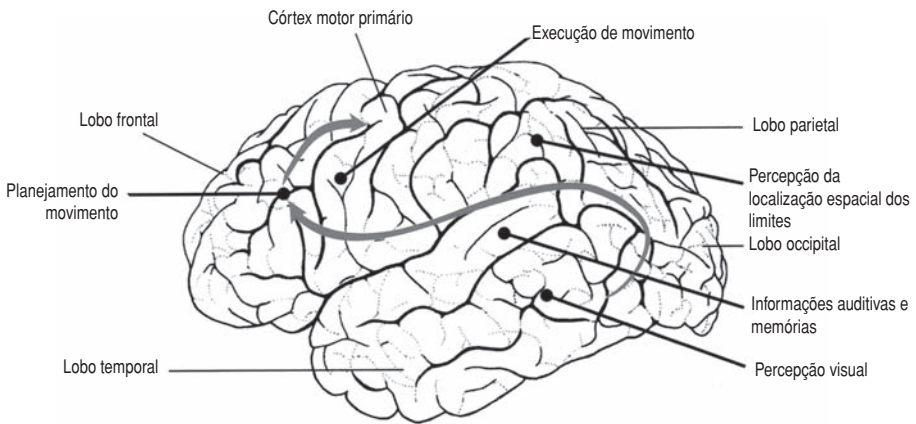


Figura 2.5 – Relação entre diferentes regiões funcionais do cérebro. A informação recebida dos córtices sensoriais primários é integrada nas áreas associativas primárias, que estão envolvidas na percepção e na memória. *Fonte:* Reproduzido de Carlson, 1988, com permissão dos editores.

Quadro 2.1 – Técnicas de neuroimagem**Ressonância magnética nuclear**

A ressonância magnética nuclear (RMN) utiliza campos magnéticos e ondas de rádio para produzir imagens em duas ou três dimensões de alta qualidade de estruturas cerebrais sem injeção de marcadores radioativos. O cérebro pode ser visualizado com alto nível de detalhes. Embora a RMN forneça apenas imagens estáticas da anatomia cerebral, a RMN funcional (RMNf) pode fornecer informações funcionais por meio da comparação do sangue oxigenado e desoxigenado, o que fornece informações sobre mudanças na atividade cerebral em regiões específicas em resposta a vários estímulos, como drogas, sons, figuras, etc. A RMNf pode produzir imagens da atividade cerebral tão rápido quanto uma por segundo, enquanto a tomografia por emissão de pósitrons (PET) geralmente leva 40s ou muito mais para produzir imagens da atividade cerebral. Portanto, com a RMNf, há uma precisão temporal maior. A RMNf tem a vantagem de ter a maior resolução espacial entre as técnicas de imagem e não requer o uso de radiação ionizante, por conseguinte, fornece maior segurança experimental e a capacidade de retestar sujeitos múltiplas vezes. A espectroscopia por ressonância magnética é utilizada para se obter informações sobre a composição química de uma região cerebral particular.

Tomografia por emissão de pósitron

A PET é uma técnica para visualizar a atividade em diferentes regiões do cérebro. Fornece informações sobre a atividade metabólica em certa região do cérebro. Mais comumente, a pessoa recebe uma injeção de um composto radioativo que pode ser seguido da corrente sanguínea até o cérebro. Esse é geralmente 2-desoxiglicose marcada (2-DG), que é capturada por neurônios ativos em decorrência de sua similaridade com a glicose. Dessa forma, áreas que estão mais ativas metabolicamente irão capturar mais glicose e 2-DG. Diferentemente da glicose, a 2-DG não é metabolizada e, assim, se acumula no neurônio. Isto pode ser visualizado como imagens bi ou tridimensionais com diferentes cores no PET *scan* indicam diferentes níveis de radioatividade (azul e verde indicam áreas de pouca atividade e amarelo e vermelho, áreas de alta atividade). Usando compostos diferentes, PET *scans* podem ser utilizados para mostrar fluxo sanguíneo, metabolismo de oxigênio e glicose e a concentração de drogas nos tecidos do cérebro vivo. O fluxo sanguíneo cerebral regional pode ser medido utilizando-se imagens de PET com um *traçador de fluxo* como água [¹⁵O] para avaliar o fluxo sanguíneo em determinada área. A marcação seletiva de radiotraçadores permite especificidades bioquímicas altamente seletivas com baixas concentrações de traçadores.

Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

Similar à PET, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) utiliza traçadores radioativos e um *scanner* para gravar dados que um computador usa para construir imagens bi ou tridimensionais de regiões cerebrais ativas. Entretanto, os traçadores da SPECT são mais limitados que os traçadores de PET em relação aos tipos de atividade cerebral que podem monitorar e os traçadores de SPECT também se deterioram mais lentamente que muitos traçadores de PET, significando que os estudos de SPECT requerem períodos mais longos de teste e reteste que os estudos de PET. No entanto, como os traçadores de SPECT têm duração maior, não precisam de um ciclotron externo para serem produzidos. Estudos com SPECT também necessitam de menos suporte de equipes técnicas e médicas do que os estudos com PET. Enquanto o PET é mais versátil do que o SPECT e produz imagens mais

detalhadas com um grau maior de resolução, particularmente de estruturas cerebrais mais profundas, o SPECT é considerado menos caro do que o PET e pode objetivar muitas das mesmas questões de pesquisa em dependência de drogas que o PET pode.

Eletroencefalograma

Eletroencefalograma (EEG) utiliza eletrodos colocados no couro cabeludo para detectar e medir padrões da atividade elétrica emanada do cérebro em consequência da comunicação entre neurônios. O EEG pode determinar as intensidades relativas e as posições da atividade elétrica em diferentes regiões cerebrais em frações de segundos depois que um estímulo é administrado. Entretanto, a resolução espacial do EEG não é tão boa quanto em outras técnicas de imagem. Como resultado, as imagens de EEG da atividade elétrica cerebral são freqüentemente usadas em combinação com outras técnicas, como RMN, para melhor determinar a localização da atividade no cérebro.

Fonte: Aine CJ, 1995; National Institute on Drug Abuse, 1996; Volkow *et al.*, 1997; Gatley e Volkow, 1998.

uso descontrolado de substâncias. Técnicas de neuroimagem como a tomografia por emissão de pósitron (PET) mostraram mudanças em áreas do córtex depois de uso tanto a curto, como a longo prazo (ver Quadro 2.1 e Cap. 4 para detalhes).

Abaixo do córtex estão outras estruturas importantes. Os gânglios basais (Fig. 2.6) são estruturas envolvidas em comportamentos motores voluntários consistindo no caudado, no putâmen, no globo pálido e na amígdala (a amígdala é também parte do sistema límbico e será discutida na próxima seção). O caudado

85-7241-666-8

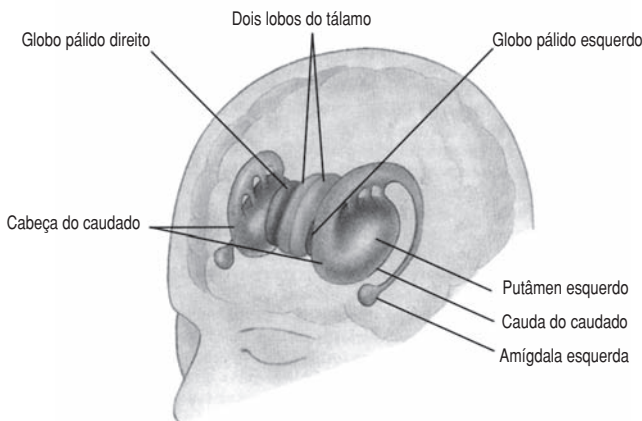


Figura 2.6 – Gânglios basais. Os gânglios basais mostrados são constituídos por algumas estruturas envolvidas na execução de respostas motoras voluntárias. *Fonte:* Reproduzido de Pinel, 1990, com permissão dos editores.

e o putâmen juntos são conhecidos como *striatum*. Logo abaixo do *striatum* está uma área-chave para dependência de substância e para a motivação, conhecida como *nucleus accumbens*, o qual é constituído de regiões central e capsular. (Nota: agrupamentos de neurônios com estrutura e funções similares constituem núcleos do cérebro, não confundir com os núcleos de células individuais.) O *nucleus accumbens* é uma área cerebral muito importante, envolvida na motivação e aprendizado, e sinalizando o valor motivacional do estímulo (Robbins e Everitt, 1996; Cardinal *et al.*, 2002). Substâncias psicoativas aumentam a produção de dopamina no *nucleus accumbens*, o que é considerado um evento significativo no reforço da droga. Isso será discutido adiante, nos Capítulos 3 e 4.

Outra região relevante para a neurociência da dependência é o sistema límbico (Fig. 2.7). Este é composto por uma série de estruturas interconectadas que são importantes em relação à emoção, à motivação e ao aprendizado. O sistema límbico tem papel vital no desenvolvimento da dependência e interage com o córtex e o *nucleus accumbens*. Estruturas essenciais do sistema límbico são o hipocampo, que tem papel importante na memória, e a amígdala, que é crítica na regulação emocional. Todas essas áreas recebem informações sensoriais de outras áreas cerebrais para auxiliar a coordenação de respostas emocionais e comportamentais apropriadas aos estímulos externos.

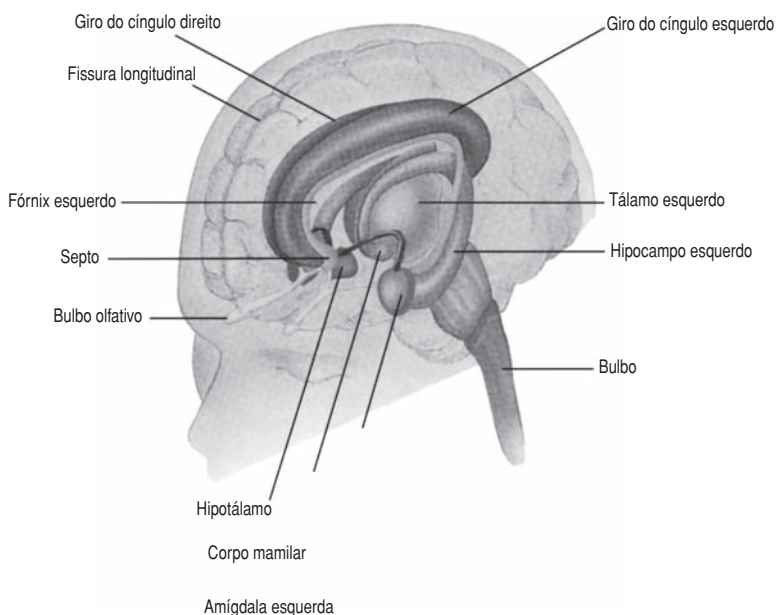


Figura 2.7 – Principais estruturas do sistema límbico (*ver prancha colorida*). Fonte: Reproduzido de Pinel, 1990, com permissão dos editores.

Neurônio

A comunicação no cérebro se dá entre as células nervosas ou neurônios. As substâncias psicoativas alteram vários aspectos da comunicação entre neurônios, como será discutido a seguir. Os neurônios são células altamente especializadas que existem com diferentes formas, tamanhos e variedades. Entretanto, compartilham as seguintes regiões básicas estruturais: corpo celular ou soma, dendritos, axônios e botões terminais (Fig. 2.8) (Carlson, 1988).

Corpo Celular

O corpo celular ou soma é o centro metabólico do neurônio e contém o núcleo e outras estruturas que mantêm o neurônio. Uma membrana especializada que ajuda a regular o ambiente interno da célula envolve o corpo celular. Ela é seletivamente permeável, permitindo que apenas certas moléculas entrem ou saiam do corpo celular, com a finalidade de manter o funcionamento adequado da célula.

Por definição, o corpo celular é a parte do neurônio que contém o núcleo (Fig. 2.9). O núcleo contém o material genético ácido desoxirribonucléico (DNA). O DNA é utilizado na divisão celular e no crescimento, mas também

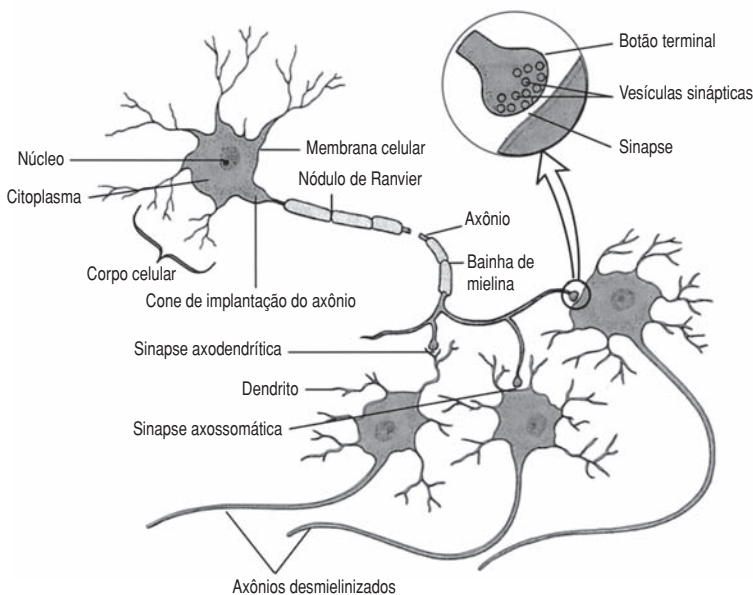


Figura 2.8 – Estrutura do neurônio. *Fonte:* Reproduzido de Pinel, 1990, com permissão dos editores.

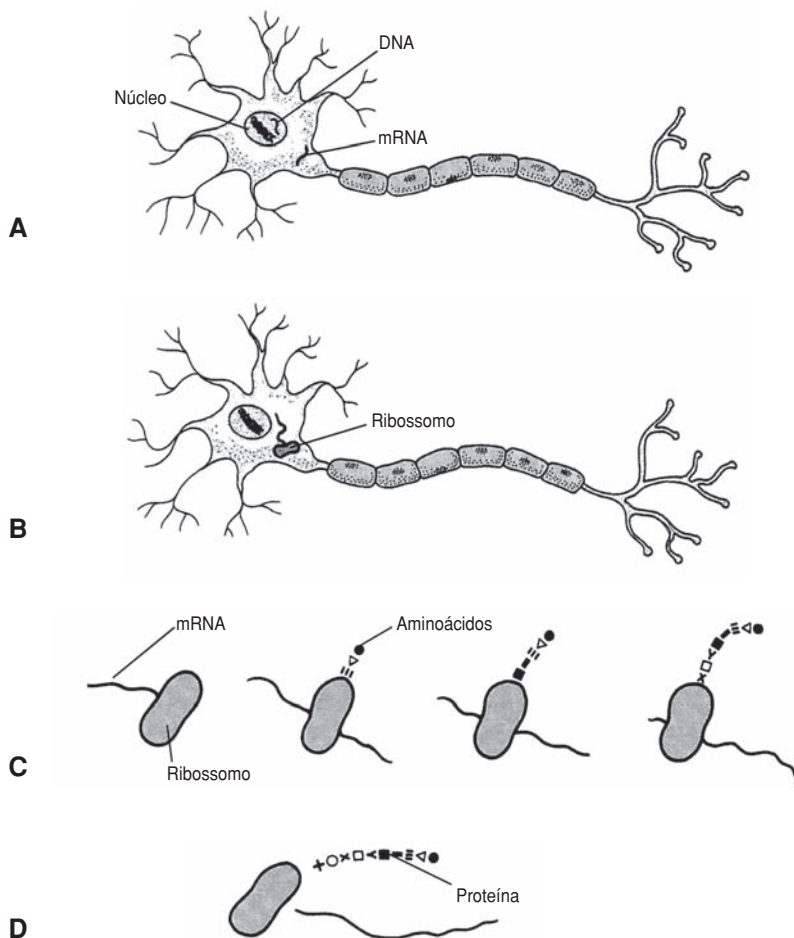


Figura 2.9 – Síntese de proteínas. Porções do DNA do núcleo de um neurônio são codificadas em RNA mensageiro. Os ribossomos no corpo celular utilizam o RNA mensageiro para sintetizar proteínas. (A) Passo 1. Fitas de mRNA duplicam porções do código genético a partir do DNA no núcleo que são levadas para o citoplasma. (B) Passo 2. No citoplasma, as fitas de mRNA ligam-se aos ribossomos. (C) Passo 3. Os ribossomos se movem ao longo das fitas de mRNA lendo o código genético e criam a cadeia apropriada de aminoácidos a partir dos aminoácidos do citoplasma. (D) Passo 4. As proteínas são liberadas no citoplasma. *Fonte:* Reproduzido de Pinel, 1990, com permissão dos editores.

tem um papel em neurônios maduros, onde é utilizado para sintetizar proteínas em resposta a uma grande variedade de estímulos. Substâncias psicoativas podem afetar a expressão do DNA resultando em mudanças de curto e longo prazo na função neuronal e, em última análise, no comportamento. Isso será discutido em mais detalhes no final deste capítulo.

Dendritos

Dendritos são processos altamente ramificados que se estendem do corpo celular do neurônio e que recebem mensagens químicas de outros neurônios (ver Fig. 2.8). Essa ramificação e espículas dendríticas (pequenas expansões da superfície dos dendritos com as quais um botão terminal de outro neurônio forma uma sinapse), permitem que vários neurônios diferentes convirjam para uma única célula nervosa, facilitando a coordenação e a integração de muitas mensagens complexas. O número de espículas dendríticas pode aumentar ou diminuir após a exposição a substâncias psicoativas (Sklair-Tavron *et al.*, 1996; Robinson e Kolb, 1999; Eisch *et al.*, 2000), portanto, alterando a comunicação entre neurônios e, muito provavelmente, contribuindo para os efeitos comportamentais e neurológicos da substância. Isso também será discutido em mais detalhes no final deste capítulo.

Axônio

O axônio é um longo e delgado processo que se estende a partir do corpo celular e carrega informações do corpo celular para os botões terminais (ver Fig. 2.8). Certas substâncias, como os neurotransmissores, são transportadas ao longo dos axônios que também propagam os impulsos nervosos (ver a seguir). A área na qual o axônio deixa o corpo celular é conhecida como cone de implantação.

Botões Terminais

Os botões terminais são as estruturas bulbares encontradas no final dos axônios (ver Figs. 2.8 e 2.10). No botão terminal, moléculas de sinalização química (que serão mais discutidas na seção de neurotransmissão) são armazenadas em pequenos pacotes ou vesículas. Quando um sinal apropriado chega ao botão terminal, o neurotransmissor é liberado na sinapse ou fenda sináptica, o espaço entre o botão terminal e a membrana da célula nervosa ou dendrito com o qual ele está se comunicando. A membrana do botão terminal que está transmitindo a mensagem é conhecida como membrana pré-sináptica e a membrana do neurônio que a recebe é conhecida como membrana pós-sináptica. A fenda sináptica contém fluido extracelular, através do qual as substâncias químicas podem se difundir e interagir com uma variedade de proteínas de membrana, conhecidas como receptores.

Mudanças na liberação ou na recaptura de neurotransmissores têm papel importante no mecanismo de ação de muitas substâncias psicoativas. A cocaína e a anfetamina, por exemplo, bloqueiam a recaptura de dopamina e noradrenalina, prolongando, dessa forma, as ações desses neurotransmissores. Esses mecanismos serão examinados em mais detalhes no Capítulo 4.

Neurotransmissão

Potencial de Ação

Os neurônios se comunicam uns com os outros por meio de um método altamente especializado, preciso e rápido. O potencial de ação é um impulso elétrico

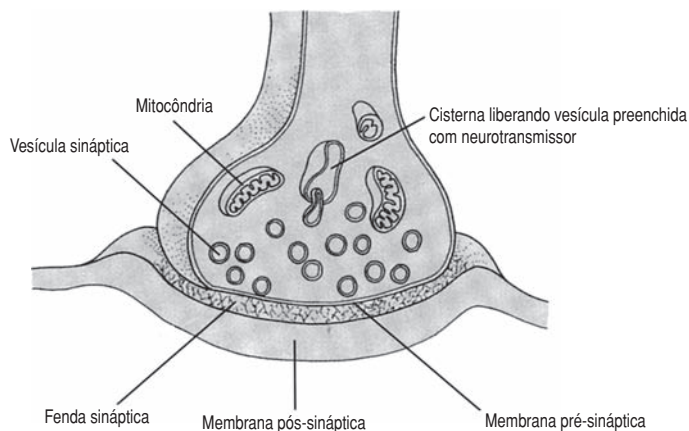


Figura 2.10 – Botão terminal e sinapse. *Fonte:* Reproduzido de Pinel, 1990, com permissão dos editores.

breve que viaja ao longo do axônio e permite que um neurônio se comunique com outro pela liberação de um neurotransmissor. O potencial de ação é possível graças à membrana seletivamente permeável que mantém um gradiente químico e elétrico através da membrana conhecido como potencial de membrana. A membrana em repouso é polarizada; entretanto, ela pode ser despolarizada se for permitida a difusão de íons, que é o que acontece durante um potencial de ação (Fig. 2.11).

Um canal iônico é um poro na membrana pelo qual íons podem passar sob determinadas circunstâncias (por exemplo, existem canais de Na^+ , K^+ e Ca^{2+}). Existem canais que só se abrem sob certas circunstâncias, como a uma voltagem de membrana particular (conhecidos como canais iônicos dependentes de voltagem). A despolarização em uma área local do neurônio modifica a voltagem nessa área que, se for forte o suficiente, pode fazer com que canais iônicos dependentes de voltagem se abram, permitindo a difusão iônica. Dessa forma, áreas adjacentes tornam-se seqüencialmente despolarizadas, permitindo a propagação do sinal. Esse sinal pode ser propagado ao longo do axônio com extrema rapidez. Um potencial de ação é um evento *tudo ou nada*, se o estímulo despolarizante é suficiente para atingir um limiar, o potencial de ação será iniciado e irá viajar sem decréscimo até o fim do axônio.

Após a despolarização, a membrana torna-se repolarizada rapidamente pela abertura de canais de K^+ dependentes de voltagem que também são abertos pela despolarização, mas apenas após pequeno atraso (aproximadamente 1ms). Os canais de Na^+ também não se mantêm abertos, mas são inativados após certo período. Esses fatores permitem transmissão rápida e o término da mensagem.

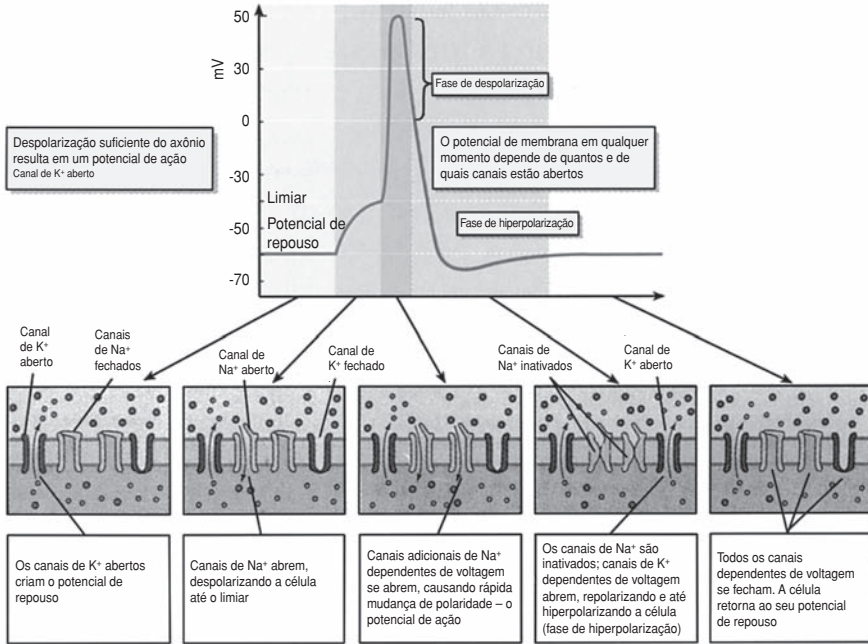


Figura 2.11 – Potencial de ação. Durante um potencial de ação, canais de sódio sensíveis à voltagem se abrem provocando rápido influxo de sódio e resultando em despolarização da célula. Esta é repolarizada pela abertura de canais de potássio que permitem o efluxo de potássio da célula e restauram o potencial de membrana de repouso. Bombas iônicas ativas posteriormente trocam sódio por potássio na célula (*ver prancha colorida*). *Fonte:* Reproduzidos de Rosenzweig, Leiman e Breedlove, 1999, com permissão dos editores.

Liberação de Neurotransmissores

Os potenciais de ação permitem que mensagens sejam propagadas ao longo dos axônios em um neurônio. No entanto, para a comunicação se completar, a mensagem tem que ser transmitida entre neurônios. Isso ocorre nas sinapses dos botões terminais, pela liberação de neurotransmissores. Estes são substâncias químicas liberadas por um neurônio e que interagem com receptores em outro neurônio, acarretando mudança nele. Serão discutidos em mais detalhes a seguir.

Os botões terminais contêm pequenas estruturas, chamadas de vesículas, que são pacotes de neurotransmissores que foram transportadas desde o corpo celular. Quando um potencial de ação chega ao botão terminal, canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem se abrem, permitindo que Ca²⁺ entre no botão terminal e ative certo número de processos que provoca liberação do neurotransmissor na fenda sináptica. Uma vez na fenda, os neurotransmissores se difundem e se ligam a receptores pós-sinápticos.

A mensagem química precisa terminar de algum modo e isso ocorre por vários mecanismos. Um é por degradação enzimática do neurotransmissor na

fenda e outro pela recaptura ativa do neurotransmissor pela membrana pré-sináptica. Um dos mecanismos de ação primário da cocaína é bloquear a recaptura de neurotransmissores aumentando, dessa forma, suas concentrações na fenda sináptica e seus efeitos. As anfetaminas atuam revertendo o mecanismo de recaptura, então o neurotransmissor é liberado na fenda sináptica independentemente de potenciais de ação. Esses mecanismos serão discutidos em mais detalhes no Capítulo 4. Quando o neurotransmissor se liga ao seu receptor na célula pós-sináptica, esta pode se tornar tanto mais como menos excitável e, portanto, mais ou menos provável de desencadear um potencial de ação. Esses são conhecidos como potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios respectivamente.

Receptores

Os receptores são proteínas complexas localizadas em regiões diferentes da membrana celular e com as quais os neurotransmissores se ligam para iniciar a comunicação de um sinal entre neurônios. Existem receptores específicos para cada neurotransmissor encontrado no cérebro. Substâncias psicoativas são capazes de se ligar a esses receptores interferindo com a neurotransmissão normal. Diferentes classes de substâncias ligam-se a diferentes receptores, causando, assim, os efeitos característicos de cada classe de substâncias – por exemplo, opióides, como a heroína e a morfina, se ligam a receptores opióides, canabinóides ligam-se a receptores canabinóides e a nicotina se liga a receptores nicotínicos no cérebro – e têm efeitos poderosos no comportamento. Esse e outros mecanismos serão discutidos em mais detalhes no Capítulo 4.

Existem dois mecanismos básicos de transdução de sinal que são importantes quando se consideram as ações de substâncias psicoativas. A ligação de neurotransmissores a receptores pode causar a abertura de canais iônicos diretamente, através de canais iônicos abertos por ligantes (Fig. 2.12). A ligação de um ligante com o receptor abre o canal iônico, permitindo rápidas mudanças na membrana pós-sináptica. Um exemplo desse tipo de canal é o receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA) tipo A, ao qual se ligam os benzodiazepínicos e barbitúricos, aumentando a abertura deste canal. Alternativamente, a ligação do ligante pode resultar em propagação do sinal pela geração de segundos mensageiros. O segundo mensageiro pode tanto abrir um canal iônico como pode iniciar uma série de reações bioquímicas, acarretando mudanças a longo prazo na função neuronal na célula pós-sináptica. Existem muitas vias de segundos mensageiros; isso aumenta a diversidade de sinais que podem ser enviados e as consequências desses sinais. Um exemplo desse tipo de receptor é chamado de receptor acoplado à proteína G. Receptores de dopamina são receptores acoplados à proteína G e, dependendo do subtipo de receptor de dopamina, os ligantes podem tanto estimular como inibir a produção de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Substâncias psicoativas podem ter efeitos a longo prazo na função do cAMP, como será discutido em mais detalhes no final deste capítulo.

Os receptores têm papel não apenas nos efeitos imediatos, reforçadores das substâncias psicoativas, mas também nos processos de tolerância e abstinência. Exemplos específicos serão discutidos no Capítulo 4, mas, como um exemplo, a tolerância aos benzodiazepínicos e barbitúricos desenvolve-se por mudanças na estrutura do receptor GABA-A. O receptor se adapta à presença da substância, provocando tolerância. Dessa forma, doses mais altas são necessárias para se obter o efeito. Quando a substância é retirada, sintomas de abstinência surgem em conseqüências dessas mudanças estruturais que ocorreram para acomodar a presença da substância.

Neurotransmissores

Um neurotransmissor pode ser definido como uma substância química que é liberada na sinapse por um neurônio e que afeta outra célula de maneira específica (Kandel e Schwartz, 1985). Um neurotransmissor também deve atender aos seguintes critérios:

- Sintetizado no neurônio.
- Presente no neurônio pré-sináptico.
- Liberado em quantidade suficiente para ter efeito pós-sináptico.
- Tem o mesmo efeito se liberado por meios naturais (endogenamente) ou se aplicado como uma droga (exogenamente).

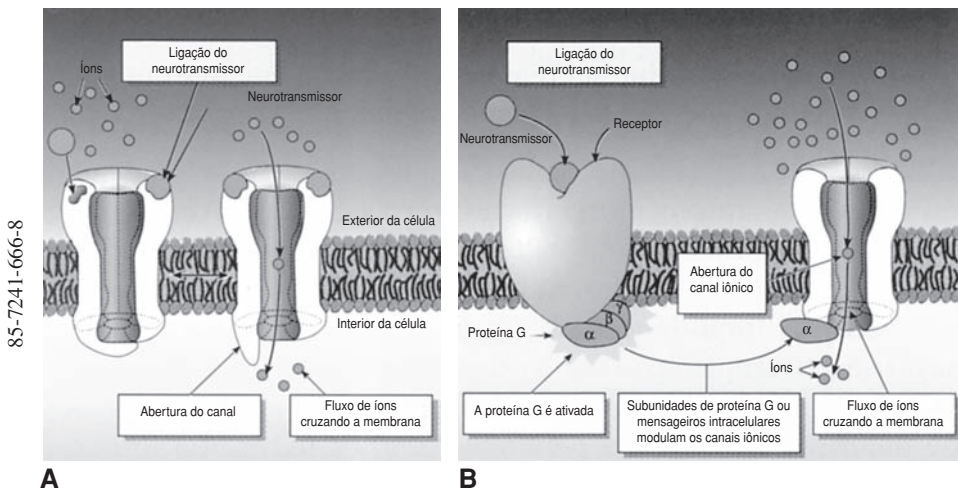


Figura 2.12 – Dois tipos de sinapses químicas. (A) Mostra a ligação e a abertura de um canal iônico aberto por ligante. (B) Demonstra a ativação de um receptor acoplado à proteína G, resultando na abertura de um canal iônico via segundo mensageiro (*ver prancha colorida*). *Fonte:* Reproduzido de Rosenzweig, Leiman e Breedlove, 1999, com permissão dos editores.

Ele também precisa ter um mecanismo específico para sua remoção da fenda sináptica.

Muitos tipos de neurotransmissores já foram descobertos, mas em geral existem três categorias: neurotransmissores aminoácidos, neurotransmissores derivados de aminoácidos e peptídeos, que são cadeias de aminoácidos. Os transmissores aminoácidos incluem glutamato, GABA, glicina e aspartato. As monoaminas (noradrenalina e dopamina [catecolaminas] e serotonina [indolamina]) são derivadas de aminoácidos. Neurotransmissores peptídicos de moléculas grandes geralmente são sintetizados no corpo celular e transportados ao longo do axônio para os botões terminais. Neurotransmissores de moléculas pequenas podem ser sintetizados nos terminais.

Existem regiões distintas no cérebro nas quais há corpos celulares para um neurotransmissor específico e outras regiões ou *áreas de projeção* para as quais os axônios desses corpos celulares se projetam e em que o neurotransmissor é finalmente liberado. Dessa maneira, nem todo neurotransmissor é liberado em cada região cerebral. Isso permite que certas áreas do cérebro tenham funções específicas. Alguns dos mais importantes neurotransmissores que dizem respeito à neurociência da dependência são discutidos a seguir.

Acetilcolina

A acetilcolina é um neurotransmissor produzido a partir da colina, que provém da dieta. Ela é formada por meio de uma reação enzimática com a coenzima A. A acetilcolina tem papel importante no aprendizado e na memória e acredita-se que esteja envolvida na doença de Alzheimer. Neurônios que sintetizam e liberam acetilcolina são chamados neurônios colinérgicos. Os corpos celulares estão localizados nos núcleos da base, mas se projetam amplamente para o córtex. Os receptores de acetilcolina são canais de cátion controlados por ligantes e existem dois subtipos principais, nicotínicos e muscarínicos, nomeados de acordo com a responsividade à nicotina e à muscarina, respectivamente. Receptores para acetilcolina foram implicados na dependência de nicotina e podem também contribuir para os efeitos da cocaína e da anfetamina.

Ácido Gama-aminobutírico

O GABA é amplamente distribuído pelo sistema nervoso e é um aminoácido formado a partir do aminoácido glutamato. O GABA é um neurotransmissor que atua em dois subtipos distintos de receptores, nomeados GABA-A e GABA-B. Os receptores GABA-A formam um canal para o íon cloreto. A ligação do GABA aos receptores GABA-A abre esse canal, resultando em rápida difusão de íons cloreto para dentro da célula, hiperpolarizando-a dessa forma e tornando-a menos propensa a disparar um potencial de ação. Os efeitos sedativos e redutores de ansiedade dos benzodiazepínicos, dos barbitúricos e do álcool são derivados de seu efeito no receptor GABA-A. Medicamentos antiepilépticos também atuam

facilitando a função do receptor GABA-A e bloquear o efeito do GABA pode levar a convulsões. Esse é o motivo pelo qual a abstinência de benzodiazepínicos e de álcool pode resultar em convulsões. Os receptores GABA-B são acoplados à proteína G e a ligação do GABA ao GABA-B abre um canal de potássio.

Glutamato

O glutamato é um neurotransmissor aminoácido excitatório, encontrado em todo o cérebro. Ele é derivado de proteínas na dieta e é produzido por processos metabólicos nas células. O glutamato atua em quatro subtipos de receptores: N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propionato (AMPA), de kainato e no receptor de glutamato metabotrópico. Alguns receptores de glutamato são acoplados a canais de sódio e, assim, podem mediar ações rápidas (aproximadamente 1ms), enquanto outros receptores são acoplados a canais de potássio através de proteína G e, assim, levam aproximadamente 1s para responder. O glutamato é importante para o aprendizado e tem papel essencial no hipocampo. Alucinógenos, como a fenciclidina (PCP), atuam no subtipo NMDA do receptor de glutamato. Além disso, acredita-se que vias glutamatergicas têm papel muito importante em modular respostas neurais a várias outras substâncias psicoativas.

Dopamina

A dopamina é um neurotransmissor derivado do aminoácido tirosina e relacionado estruturalmente à noradrenalina. A dopamina produz potenciais pós-sinápticos inibitórios. Está envolvida com os movimentos, o aprendizado e a motivação. A dopamina tem função soberana na neurobiologia da dependência e será discutida em mais detalhes nos Capítulos 3 e 4. Os genes dos receptores de dopamina também vêm sendo altamente implicados na dependência de substâncias em geral, assim como nas dependências de álcool e de nicotina. Existem duas projeções dopaminérgicas principais no cérebro. Uma, a via mesolímbica, projeta-se da ATV para o *nucleus accumbens*. Essa via parece ser direta ou indiretamente ativada pela maioria das substâncias psicoativas. Proximamente associado a ela, está a via dopaminérgica mesocortical, que se projeta da ATV para o córtex. A segunda maior via dopaminérgica projeta-se da substância negra para o *striatum* e é conhecida como via nigroestriatal. Na doença de Parkinson, essa via sofre degeneração, provocando os distúrbios de movimento característicos. A função dopaminérgica excessiva nos sistemas dopaminérgicos mesolímbico e mesocortical, acredita-se, acarreta delírios e alucinações na esquizofrenia. É interessante notar que certas substâncias, como a cocaína e as anfetaminas, podem, em altas doses, mimetizar algumas das características da esquizofrenia e do transtorno bipolar, pelas mesmas ações básicas no sistema dopaminérgico.

Noradrenalina

A noradrenalina é outra catecolamina que é derivada da tirosina. Corpos celulares que sintetizam noradrenalina são encontrados no lócus cerúleo e projetam-se difusamente pelo cérebro. A noradrenalina está envolvida nas respostas de vigília e estresse. A cocaína e as anfetaminas afetam a transmissão de noradrenalina aumentando sua concentração na fenda sináptica. Esse aumento na noradrenalina sináptica contribui para os efeitos estimulantes e recompensadores da cocaína e das anfetaminas e também para a sensação de nervosismo e ansiedade que pode acompanhar o uso dessas substâncias.

Serotonina

A serotonina, como a dopamina e a noradrenalina, é uma monoamina. É uma indolamina derivada do aminoácido triptofano. Está envolvida na regulação do humor, da vigília, da impulsividade, da agressividade, do apetite e da ansiedade. Os corpos das células que sintetizam serotonina são encontrados no mesencéfalo na região chamada de núcleos da rafe. Esses neurônios se projetam para várias áreas no cérebro como o córtex, o hipotálamo e o sistema límbico. Existem muitos subtipos de receptores de serotonina. No corpo, ela é encontrada no trato gastrointestinal, nas plaquetas e na medula espinhal. Muitas drogas antidepressivas agem aumentando a ação da serotonina no cérebro. A serotonina também está envolvida nas ações primárias de algumas drogas psicoativas, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e o *ecstasy*, e nos efeitos da cocaína, das anfetaminas, do álcool e da nicotina.

Peptídeos

Peptídeos são cadeias de dois ou mais aminoácidos unidos por ligações peptídicas. Existem vários peptídeos que estão difusamente distribuídos pelo sistema nervoso e pelo menos 200 neuropeptídeos identificados até esta data. Alguns são hormônios que causam a liberação de outros hormônios, como o hormônio liberador de corticotropina, de prolactina, de hormônio de crescimento, e há uma grande variedade de peptídeos que foram originalmente descobertos no intestino, mas que também têm ações no cérebro, como colecistocinina, substância P e polipeptídeo intestinal vasoativo. Os opióides endógenos também são uma classe importante de neurotransmissores peptídeos. Substâncias como a heroína e a morfina se ligam aos receptores utilizados pelos opióides endógenos. Os peptídeos controlam uma ampla variedade de funções no corpo, desde a ingesta alimentar e o balanço hídrico, até modular a ansiedade, a dor, a reprodução e os efeitos prazerosos dos alimentos e das drogas. Embora os opióides sejam largamente reconhecidos como envolvidos na dependência de substâncias, outros peptídeos também mostraram ter um papel (Kovacs, Sarnyai e Szabo, 1998; McLay, Pan e Kastin, 2001; Sarnyai, Shaham e Heinrichs, 2001).

Genes

Dentro do núcleo da célula estão os cromossomos feitos de cadeias de DNA. Os cromossomos são feitos de diferentes grupos de instruções, ou genes, que codificam proteínas. O ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) faz cópias de seções do DNA que são transportadas para o citoplasma. No citoplasma, o mRNA se liga aos ribossomos que *lêem* o código genético e produzem as proteínas apropriadas a partir de aminoácidos do citoplasma (ver Fig. 2.9). Essas proteínas são utilizadas para exercer as funções da célula.

Os genes podem ser ligados ou desligados em diferentes momentos ao longo da vida de um organismo. Alguns genes são ligados ou *expressos* apenas durante o desenvolvimento. Outros são expressos em resposta a certos estímulos. Comer certos alimentos, por exemplo, podem aumentar a expressão de genes que codificam as enzimas que irão degradar os constituintes do alimento. Expor-se ao sol pode estimular a expressão de outros genes que fazem a pele tornar-se mais pigmentada. Da mesma forma, drogas de todos os tipos podem provocar mudanças na expressão gênica no cérebro. Mudanças na expressão gênica podem ocasionar mudanças na síntese protéica, que podem ter conseqüências tanto a curto, como a longo prazo no comportamento. Esse conceito será abordado em mais detalhes adiante.

Existem tanto semelhanças, como diferenças genéticas entre os seres humanos. Os mecanismos básicos de ação das drogas são comuns a todos. Entretanto, existe variação individual considerável na resposta a essas drogas, no tipo particular de certos genes e na maneira pela qual estes interagem com o conjunto de genes e com o ambiente no qual aquele indivíduo vive. As principais diferenças genéticas atualmente conhecidas como relevantes para a dependência serão discutidas no Capítulo 5.

Efeitos Celulares e Neurais das Substâncias Psicoativas

Efeitos Celulares

As substâncias psicoativas têm efeitos imediatos na liberação de neurotransmissores ou em sistemas de segundos mensageiros, mas também existem várias mudanças que ocorrem na célula, tanto a curto, como a longo prazo, após uso único ou repetido da substância.

Os locais primários de ação para a maioria das substâncias psicoativas são os receptores da membrana celular e os processos de transdução de sinal em cascata associados. Os efeitos a longo prazo, que surgem com a dependência de substâncias, são geralmente mediados por alterações na transcrição, que acarreta expressão genética alterada e mudanças subseqüentes na síntese de proteínas. Como essas proteínas afetam a função do neurônio, essas mudanças se manifestam ao final por meio de comportamentos alterados do indivíduo. Entre as

mudanças moleculares mais bem estabelecidas após o uso crônico de substâncias é uma regulação para cima (*upregulation*) ou superativação da via do cAMP. O cAMP é um segundo mensageiro intracelular que pode iniciar uma ampla variedade de mudanças na célula pós-sináptica.

A habilidade da exposição crônica aos opióides de regular para cima a via do cAMP é conhecida há décadas (Sharma, Klee e Nirenberg, 1975). Além dos opióides, a regulação para cima da via do cAMP foi observada em resposta ao uso crônico de álcool e cocaína (Unterwald *et al.*, 1993; Lane-Ladd *et al.*, 1997). Quando um sistema que foi regulado para cima pelo uso crônico de substâncias é agudamente exposto à substância, o efeito agudo diminui, representando tolerância celular. Na ausência da substância, o sistema regulado para cima contribui para os sintomas de abstinência (Nestler e Aghajanian, 1997). Os efeitos de um sistema de AMPc regulado para cima foram demonstrados em várias outras regiões cerebrais, como o *nucleus accumbens*, o *striatum*, a ATV, o lócus cerúleo e a substância cinzenta periaquedutal (Cole *et al.*, 1995; Lane-Ladd *et al.*, 1997; Nestler e Aghajanian, 1997).

Papel da Proteína Ligadora de Elementos da Resposta de Monofosfato de Adenosina Cíclico

O AMP cíclico estimula a expressão da CREB, que é um fator de transcrição. A transcrição e a expressão gênica nos neurônios são reguladas por numerosos fatores de transcrição. Estes são proteínas que se ligam a regiões dos genes para aumentar ou diminuir sua expressão. Foi mostrado que as funções de diversos fatores de transcrição são alteradas pelo uso de substâncias e, dessa maneira, estão implicadas na dependência.

Alterações nas vias reguladas pela CREB estão entre as adaptações relacionadas à exposição crônica a substâncias psicoativas mais bem caracterizadas, existindo evidência de regulação para cima e sensibilização de mecanismos ligados a cAMP/CREB (Nestler, 2001).

Papel do Regulador de Transcrição Fos

Outros fatores de transcrição induzidos pela exposição a substâncias psicoativas pertencem à família da proteína Fos de genes de ativação imediata (*immediate early genes*). Os produtos desses genes são induzidos muito rapidamente (daí o nome) e têm papéis importantes na transdução de sinais mediados por receptor em mudanças na expressão gênica. Essas mudanças na expressão gênica afetam a expressão e a função de proteínas neuronais. Administrações isoladas de uma substância provocam aumento transitório em vários membros da família da proteína Fos, mas com o uso crônico, uma variante modificada da FosB, delta-FosB, que é mais estável, se acumula e persiste no *nucleus accumbens* (Hope *et al.*, 1994). A delta-FosB, uma vez gerada, tem meia-vida incomumente prolongada, resultando em níveis persistentemente elevados (Keltz e Nestler, 2000). O acúmulo de delta-

FosB foi mostrado após uso crônico de cocaína, opióides, anfetamina, nicotina, fenciclidina e álcool (Keltz e Nestler, 2000). Isso ocorre no *nucleus accumbens* e no *striatum* dorsal e é um processo específico de drogas psicoativas (Moratalla *et al.*, 1996; Keltz e Nestler, 2000). A delta-FosB elevada pode então continuar a afetar a expressão de muitos outros genes nos mesmos neurônios, os quais, por alterações na transmissão sináptica, serão capazes de influenciar várias funções neuronais localmente e em outras regiões cerebrais para as quais esses neurônios se projetam. Isso fornece algum entendimento sobre a natureza das mudanças de longa duração na composição neuronal que ocorrem e persistem muito além do período do efeito agudo da droga.

Papel dos Sistemas de Receptores-alvo das Drogas

A estimulação repetitiva de receptores por drogas pode provocar alterações no número e na função dos receptores. Por exemplo, exposição de longa duração à nicotina aumenta o número de receptores nicotínicos de acetilcolina no cérebro (Wonnacott, 1990; Marks *et al.*, 1992).

O desenvolvimento de tolerância e dependência da morfina e de outros opióides tem algumas características particulares. Quando o receptor μ -opióide é ativado por opióides endógenos no cérebro, o receptor é internalizado pela célula, como um meio de desligar o sinal ativador (Pak *et al.*, 1996; Law, Wong e Loh, 2000). Esse processo de dessensibilização do receptor é altamente protegido por receptores acoplados à proteína G. Em contraste, a ativação do receptor μ -opióide pela morfina (Matthes *et al.*, 1996) não induz a internalização do receptor (ou o faz de maneira muito lenta) e ocorre prolongação anormal do sinal ativador na superfície celular sem dessensibilização (Whistler *et al.*, 1999). Essa propriedade particular da morfina é fundamental em sua habilidade de induzir tolerância e abstinência.

Efeitos Neurais

Como a dependência de substâncias induz alterações de comportamento de longa duração e quase permanentes, a probabilidade de mudanças duradouras nos circuitos neurais é alta, influenciadas pela remodelagem e reestruturação dos neurônios, como consequência das mudanças moleculares induzidas.

Plasticidade Sináptica

A reorganização dos circuitos neurais pelas substâncias psicoativas pode ocorrer pelas mudanças na liberação de neurotransmissores, no *status* dos receptores de neurotransmissores, na sinalização mediada pelos receptores, ou no número de canais iônicos regulando a excitabilidade neuronal. Os mecanismos que mediam a procura e o consumo compulsivo de drogas parecem mimetizar os mecanismos fisiológicos de aprendizado e memória (Hyman e Malenka, 2001; Nestler, 2001). Existem muitos paralelos entre os processos que mediam o aprendizado e a memória e a dependência de substâncias, que serão examinados em mais detalhes no Capítulo 3.

Alterações na Estrutura Sináptica

Alterações estruturais em diversas regiões cerebrais como conseqüências do uso de substâncias têm sido mostradas. Os neurônios têm processos multiplamente ramificados chamados dendritos e, após a ativação de um neurônio particular, o aumento de espículas dendríticas é indicativo de estado ativado. A administração de cocaína foi associada com um aumento acentuado no número de espículas dendríticas nos neurônios do *nucleus accumbens* e do córtex pré-frontal (Robinson e Kolb, 1999). Em contraste, há relativa perda de dendritos em algumas áreas, como no hipocampo, em resposta ao uso crônico de morfina (Sklair-Tavron *et al.*, 1996; Eisch *et al.*, 2000). Algumas das modificações comportamentais de longa duração, vistas com o uso crônico de substâncias, irão, sem dúvida, se relacionar com essas mudanças estruturais. Muitas das mudanças sinápticas são vistas como mediadas por processos similares àqueles descobertos no aprendizado e memória (Hyman e Malenka, 2001).

85-7241-666-8

Conclusão

Este capítulo forneceu uma visão geral da função cerebral normal e dos vários processos distintos que interagem para produzir o comportamento. Alterações em qualquer desses passos do processo (geração de potenciais de ação, mudanças na atividade elétrica ou na condutância química, liberação de neurotransmissores, recaptura de neurotransmissores, mudanças na função de segundos mensageiros, expressão gênica alterada, conectividade sináptica alterada) podem alterar a função de outros processos interativos que, em última análise, podem afetar o comportamento. Como será visto nos próximos capítulos, as substâncias psicoativas podem alterar profundamente processos neuronais, resultando nas características comportamentais da dependência.

Os efeitos psicoativos e recompensadores imediatos do uso de substâncias podem ser explicados ao se entender o mecanismo de ação farmacológico destas. Além do mais, o desenvolvimento de tolerância e de abstinência e os efeitos de longa duração do uso de substâncias também podem ser entendidos pelo conhecimento do mecanismo de ação da droga. Os efeitos das substâncias psicoativas em processos mais complexos, tais como a motivação, também podem ser entendidos pelo conhecimento de seus efeitos no cérebro. Seus efeitos nos sistemas motivacionais no cérebro serão discutidos no Capítulo 3. Os efeitos específicos das principais substâncias psicoativas serão explorados no Capítulo 4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aine CJ (1995) A conceptual overview and critique of functional neuro-imaging techniques in humans. I. MRI/fMRI and PET. *Critical Reviews in Neurobiology*, **9**:229-309.
- Cardinal RN *et al.* (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**:321-352.

- Carlson NR (1988) *Foundations of physiological psychology*. Boston, MA, Allyn & Bacon.
- Cole RL et al. (1995) Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of prodynorphin gene regulation in rat striatum. *Neuron*, **14**:813-823.
- Eisch AJ et al. (2000) Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **97**:7579-7584.
- Gatley SJ, Volkow ND (1998) Addiction and imaging of the living human brain. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:97-108.
- Hope BT et al. (1994) Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron*, **13**:1235-1244.
- Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews: Neuroscience*, **2**:695-703.
- Kandel ER, Schwartz JH, eds (1985) *Principles of neural science*, 2nd ed. New York, NY, Elsevier.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds (1995) *Essentials of neural science and behavior*. Norwalk, CT, Appleton & Lange.
- Keltz MB, Nestler EJ (2000) Δ FosB: a molecular switch underlying long-term neural plasticity. *Current Opinion in Neurology*, **13**:715-720.
- Kolb B, Whishaw IQ (1996) *Fundamentals of human neuropsychology*, 4th ed. San Francisco, CA, WH Freeman.
- Kovacs GL, Sarnyai Z, Szabo G (1998) Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology*, **23**:945-962.
- Lane-Ladd SB et al. (1997) CREB in the locus coeruleus: biochemical, physiological and behavioral evidence for a role in opiate dependence. *Journal of Neuroscience*, **17**:7890-7901.
- Law PY, Wong YH, Loh HH (2000) Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **40**:389-430.
- Marks MJ et al. (1992) Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *Journal of Neuroscience*, **12**:2765-2784.
- Matthes HW et al. (1996) Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid receptor gene. *Nature*, **383**:819-823.
- McLay RN, Pan W, Kastin AJ (2001) Effects of peptides on animal and human behavior: a review of studies published in the first twenty years of the journal *Peptides*. *Peptides*, **22**:2181-2255.
- Moratalla R et al. (1996) D1-class dopamine receptors influence cocaine-induced persistent expression of Fos-related proteins in striatum. *Neuroreport*, **8**:1-5.
- National Institute on Drug Abuse (1996) Special report: brain imaging research. *NIDA Notes*, November/December. http://165.112.78.61/NIDA_Notes/NN96Index.html#Number5.
- Nestler EJ (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews: Neuroscience*, **2**:119-128.
- Nestler EJ, Aghajanian GK (1997) Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, **278**:58-63.
- Pak Y et al. (1996) Agonist-induced functional desensitization of the μ -opioid receptor is mediated by loss of membrane receptors rather than uncoupling from G protein. *Molecular Pharmacology*, **50**:1214-1222.
- Pinel JPJ (1990) *Biopsychology*. Boston, MA Allyn & Bacon.
- Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228-236.
- Robinson TE, Kolb B (1999) Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1598-1604.
- Rosenzweig MR, Leiman AL, Breedlove SM (1999) *Biological psychology*, 2nd ed. Sunderland, MA, Sinauer Associates.

- Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC (2001) The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacological Reviews*, **53**:209-293.
- Sharma SK, Klee WA, Nirenberg N (1975) Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **72**:3092-3096.
- Shepherd GM (1994) *Neurobiology*. New York, NY, Oxford University Press.
- Sklair-Tavron L et al. (1996) Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **93**:11202-11207.
- Unterwald EM et al. (1993) Chronic repeated cocaine administration alters basal and opioid-regulated adenylyl cyclase activity. *Synapse*, **15**:33-38.
- Volkow ND, Rosen B, Farde L (1997) Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:2787-2788.
- Whistler J et al. (1999) Functional dissociation of μ -opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron*, **23**:737-746.
- Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13-22.
- Wonnacott S (1990) The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends in Neuroscience*, **11**:216-218.

PROCESSOS BIOCOMPORTAMENTAIS SUBJACENTES À DEPENDÊNCIA

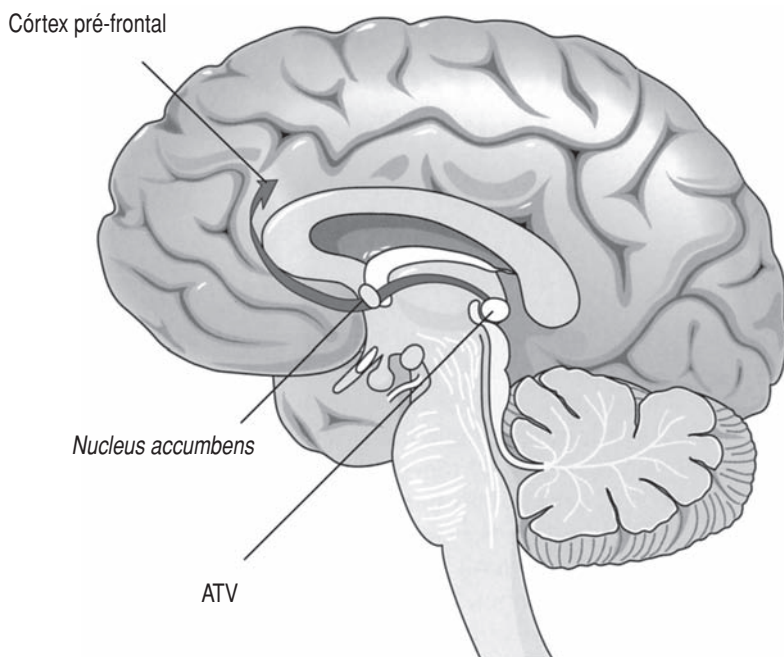
Introdução

Este capítulo foca processos cerebrais envolvidos nos efeitos recompensadores do uso de substâncias psicoativas, no reforço e no desenvolvimento da dependência. Sistemas biológicos, que evoluíram para guiar e direcionar o comportamento para estímulos que são críticos para a sobrevivência, são recrutados e anormalmente fortalecidos pelo uso repetitivo de substâncias psicoativas, resultando no ciclo de comportamentos característico da dependência.

Descreve também as hipóteses e evidências atuais sobre as bases biológicas dos fatores psicológicos e comportamentais que contribuem para a dependência de substâncias. A dependência é o resultado de interação complexa dos efeitos fisiológicos das drogas nas áreas cerebrais associadas com motivação e emoção, combinados com o *aprendizado* sobre a relação entre drogas e sinais relacionados a drogas, e todos estes têm uma base biológica. Esses processos de aprendizado são criticamente dependentes dos mesmos sistemas motivacionais e emocionais do cérebro que são influenciados pelas substâncias psicoativas (Hyman e Malenka, 2001).

Embora cada classe de substâncias psicoativas tenha seu mecanismo de ação farmacológico particular (ver Cap. 4), todas as substâncias psicoativas ativam o sistema dopaminérgico mesolímbico (Fig. 3.1). Este capítulo foca mecanismos comuns a todas as substâncias psicoativas e que são responsáveis pelo conjunto de sintomas característicos da dependência de substâncias. O sistema dopaminérgico mesolímbico, em particular, será ressaltado em razão de seu papel-chave nos processos de aprendizagem e motivacionais. Em cada caso, diferenças individuais na biologia e no ambiente vão afetar os efeitos neurobiológicos das substâncias psicoativas; entretanto, aqui são apresentados os mecanismos básicos que podem estar subjacentes ao desenvolvimento da dependência de uma perspectiva biocomportamental.

A primeira seção deste capítulo fornece uma visão geral da teoria do aprendizado, da sua terminologia e de como ela se relaciona com a dependência. A próxima seção explica como as propriedades particulares das substâncias psicoativas podem provocar dependência pela sensibilização do valor incentivador das drogas. Os processos de abstinência e tolerância também são considerados. Finalmente, diferenças individuais nas respostas às substâncias psicoativas serão discutidas.



85-7241-666-8

Figura 3.1 – Via dopaminérgica mesolímbica. *Fonte:* site do National Institute on Drug Abuse (NIDA) <http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/largegifs/slide-9.gif>.

Definição de Termos

A ciência do comportamento está interessada em estudar os aspectos do comportamento que possam ser vistos e verificados objetivamente e em descrever o comportamento em termos dos estímulos e das respostas a eles. O desenvolvimento da dependência pode ser visto como um processo de aprendizado, no sentido em que mudanças duradouras no comportamento resultam de interações com as drogas e com os ambientes relacionados a elas. As substâncias psicoativas causam profunda ativação de áreas específicas do cérebro envolvidas na motivação, nomeadas sistema dopaminérgico mesolímbico (ver Fig. 3.1). Por meio de processos de aprendizado associativos, isso pode acarretar sintomas clássicos da dependência após exposição repetitiva.

O Quadro 3.1 apresenta algumas definições de termos utilizados.

Princípios básicos do aprendizado vêm sendo estudados há décadas e aplicados ao campo da dependência de drogas. As duas principais teorias do aprendizado e comportamento são relevantes: condicionamento clássico ou pavloviano e condicionamento instrumental ou operante.

Quadro 3.1 – Definições**Abstinência**

Mudança comportamental desadaptativa, com alterações fisiológicas e cognitivas concomitantes, que ocorre quando as concentrações da substância no sangue ou nos tecidos caem em um indivíduo que tenha mantido uso pesado e prolongado da substância.

Aprendizado

Processo que resulta em mudança relativamente permanente no comportamento ou no potencial comportamental fundamentado na experiência.

Cognição

O processo de conhecer, incluindo observar, lembrar, raciocinar, etc., assim como o conteúdo desses processos, como conceitos ou memórias.

Condicionamento clássico

Também chamado condicionamento pavloviano após os experimentos de Pavlov com cães, nos quais estímulos como o som de uma campainha, repetidamente pareado com a apresentação de alimento, acarretaram, no fim, salivação nos cães na ausência de comida. O condicionamento clássico é a forma mais simples de aprender novas respostas a estímulos e sobre a relação entre estímulos. É uma forma de aprendizado em que um estímulo previamente neutro (estímulo condicionado) ganha poder sobre o comportamento pela associação com um estímulo biologicamente relevante (estímulo incondicionado) e pode eliciar a mesma resposta comportamental ou fisiológica (resposta incondicionada) que o estímulo incondicionado. A resposta ao estímulo condicionado é chamada resposta condicionada.

Dependência

Agrupamento de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicando que o indivíduo continua o uso da substância apesar de problemas significativos relacionados à substância.

Emoção

Fenômeno complexo, incluindo estado de alerta fisiológico, sentimentos, processos cognitivos e reações comportamentais que ocorrem em resposta a situações percebidas como pessoalmente significativas.

Estímulo

Qualquer evento no ambiente que seja detectado pelos órgãos dos sentidos pode ser um estímulo.

Estímulo condicionado

No condicionamento clássico, o estímulo previamente neutro que passa a eliciar uma resposta condicionada.

Fissura

Fissura por droga é o desejo pelos efeitos previamente experimentados de uma substância psicoativa. O desejo pode se tornar intenso, compelindo para o uso, e pode aumentar na presença de sinais tanto internos como externos, particularmente com a percepção da disponibilidade da substância. É caracterizado por aumento na probabilidade de comportamento de busca pela droga e, em humanos, de pensamentos relacionados à droga.

Quadro 3.1 – (Cont.) Definições**Hábito**

Comportamento realizado automaticamente, em resposta a estímulos específicos, que independe de seu resultado.

Habituação

Diminuição na capacidade de um estímulo de eliciar resposta.

Incentivo-motivação

Motivação em consequência de estímulos que eliciam respostas com base nas suas contingências com outros estímulos (princípio pavloviano).

Memória

A capacidade mental de armazenar e, mais tarde, reconhecer ou lembrar eventos que foram experimentados previamente.

Recompensa

Estímulo primário, incondicionado, que utiliza modalidades sensoriais (por exemplo, gustativa, tátil, térmica) e fornece sentimentos de prazer ou bem-estar.

Reforçador

Estímulo que fortalece respostas às quais seja contingenciado (isto é, às quais confiavelmente se segue).

Reforço

O aumento na probabilidade de que um comportamento volte a ocorrer em razão de suas consequências.

Resposta condicionada

No condicionamento clássico (ou pavloviano), a resposta eliciada por um estímulo previamente neutro, que ocorre como resultado do pareamento de um estímulo neutro com um estímulo incondicionado.

Sensibilização

Aumento no efeito da droga após uso repetido. Pode ser expressa como sensibilização comportamental e, presumivelmente, resulta de sensibilização neural. (Aumento na capacidade do estímulo de eliciar resposta.)

Tolerância

Diminuição no efeito da mesma dose da droga após uso repetido.

Condicionamento Clássico ou Pavloviano

O condicionamento clássico ou pavloviano baseia-se em relações estímulo-resposta simples como ilustrado na Figura 3.2.

- Um estímulo, como o surgimento de uma luz, normalmente não elicia uma resposta particular, ou seja, é um estímulo neutro.
- Quando uma lufada de ar é lançada no olho, ela necessariamente elicia uma resposta: o olho pisca. A lufada de ar é um estímulo não condicionado e o piscar do olho é uma resposta não condicionada. A resposta não condicionada ocorre em resposta ao estímulo não condicionado.

- O estímulo não condicionado (lufada de ar) é repetidamente pareado com o estímulo neutro (luz).
- Por fim, a luz isoladamente é capaz de eliciar a mesma resposta (piscar do olho) que a lufada de ar, assumindo que uma lufada de ar iria se seguir. A luz é agora conhecida como estímulo condicionado e a resposta a ela é a resposta condicionada.

Esse tipo de condicionamento pode acontecer inclusive com comportamentos complexos como respostas emocionais e a fissura por drogas. Propagandas de produtos com álcool e tabaco geralmente tentam parrear seus produtos com imagens que criam uma resposta emocional positiva. Isso resulta na associação formada no cérebro entre o produto e a resposta emocional evocada pela propaganda. Para o indivíduo com dependência de substância, a visão da parafernália relacionada à droga (por exemplo, seringas, instrumentos para fumar) ou a exposição a ambientes nos quais as drogas foram previamente usadas pode induzir a fissura pelas drogas e a recaída do uso da substância pelos processos do condicionamento clássico. Como discutido posteriormente neste capítulo, as bases neurobiológicas dessas associações com respeito à dependência de substâncias psicoativas parecem ser sinais dopaminérgicos no *nucleus accumbens*.

Condicionamento Instrumental ou Operante

O condicionamento instrumental ou operante difere do condicionamento clássico ou pavloviano na medida em que, neste último, o organismo não tem controle

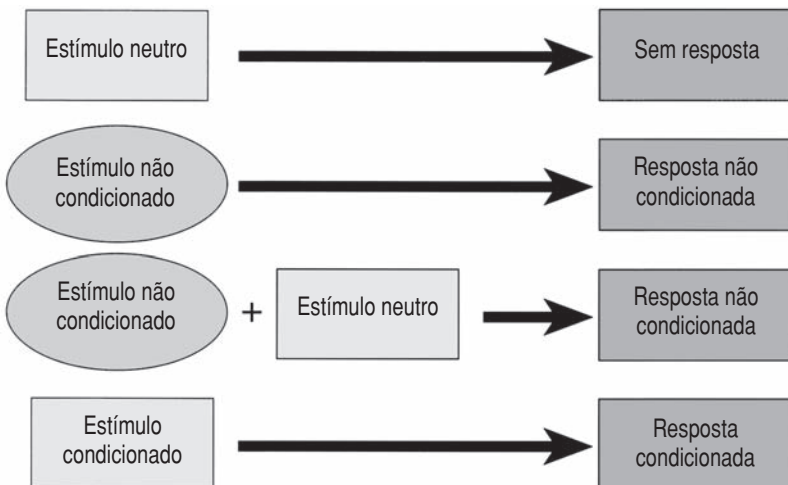


Figura 3.2 – Condicionamento clássico ou pavloviano (ver texto).

sobre a apresentação do estímulo. Por exemplo, quando o estímulo condicionado (luz) surge, a resposta condicionada (piscar de olhos) ocorre. Em contraste, no condicionamento instrumental, o comportamento do organismo produz o estímulo. Isto é, o comportamento ocorre devido às conseqüências que ele produz; ele é instrumental em produzir conseqüências. Muitas vezes, referem-se a eles como *comportamentos direcionados à meta*. Existem três categorias principais de condicionamento instrumental, como ilustrado na Figura 3.3: reforço positivo, reforço negativo e punição. No reforço positivo, um comportamento provoca estímulo prazeroso, que reforça a repetição do comportamento. Por exemplo, animais podem ser treinados para pressionar uma alavanca para obter uma bolinha de comida. Assim, o comportamento produz a comida, que é o estímulo. Se o animal deseja comida, ele aprende a pressionar a alavanca para obtê-la. No reforço negativo, um comportamento elimina ou previne um estímulo aversivo o que, novamente, reforça o comportamento ou aumenta a probabilidade do comportamento voltar a ocorrer. Na punição, o comportamento elicia um estímulo aversivo. Nesse caso, o comportamento é menos provável de ocorrer novamente. O condicionamento instrumental é importante no uso e na dependência de substância, uma vez que a pessoa executa respostas operantes quando escolhe adquirir e usar substâncias psicoativas para experimentar seus efeitos. Sistemas dopaminérgicos mesolímbicos também são vistos como importantes no aprendizado instrumental sobre os efeitos das substâncias psicoativas.

As seções seguintes irão examinar aspectos da teoria do aprendizado à medida que se relacionam com a dependência.

Reforçador

Um reforçador é comumente definido como um estímulo que aumenta respostas às quais seja contingente (isto é, às quais ele freqüentemente se siga). Assim, se alguém põe dinheiro em uma máquina de vendas para obter uma barra de chocolate, o chocolate atua como reforçador ao comportamento de colocar dinheiro na máquina.

Recompensa

É um termo quase sempre usado na psicobiologia da dependência de substâncias para descrever os efeitos prazerosos da droga. Em geral, recompensas são estímulos que fornecem motivação positiva para o comportamento.

Uma característica fundamental das recompensas é a transferência de suas propriedades motivacionais para estímulos que predizem sua ocorrência e o aumento das respostas às quais sejam contingentes. Por essa razão, recompensas são reforçadores. Embora muitas drogas sejam utilizadas por suas propriedades de produzir prazer ou *recompensadoras*, isso não pode explicar toda a gama de processos comportamentais envolvidos na dependência de substâncias (Robinson e Berridge, 2000). Muitos estímulos podem servir como recompensas, mas poucos

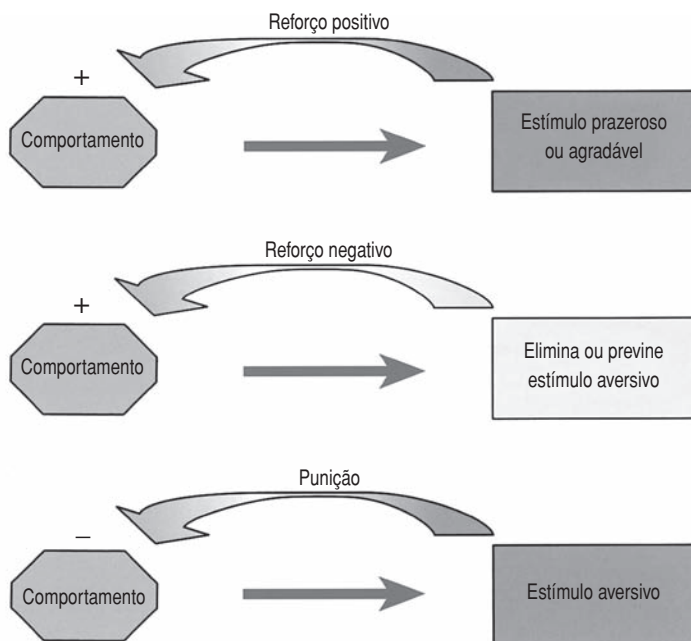


Figura 3.3 – Exemplos de condicionamento instrumental (ver texto).

têm o valor profundo de se sobrepor a tudo como as substâncias psicoativas têm, tanto assim que podem causar sintomas e comportamentos característicos da dependência (ver Cap. 1).

Incentivo

O termo incentivo foi originalmente usado para se referir à habilidade de certos estímulos de eliciar padrões de resposta espécie-específicos, como orientação, aproximação e exploração (Bindra, 1974). Esse termo indica que a resposta é uma consequência do estímulo (incentivo). Dessa forma, enquanto reforçadores atuam como consequências da resposta, incentivos atuam como premissas. Um exemplo de um incentivo é um estímulo associado com alimento, como o cheiro, a visão de um restaurante ou uma propaganda de comida. Esses estímulos podem liberar certas respostas que dirigem a atenção e o comportamento para a aquisição do alimento e ativam os circuitos motivacionais do cérebro com o objetivo de consegui-lo. Esse exemplo ilustra que os incentivos têm duas propriedades. A primeira é uma propriedade direcional que promove respostas dirigidas para o incentivo e a recompensa para a qual ele foi condicionado. A segunda é uma propriedade de ativação que promove um estado de incremento motivacional. Essas duas propriedades têm suas rotas biológicas no sistema dopaminérgico mesolímbico e atuam juntas para direcionar o comportamento para as metas.

Motivação

É a distribuição de recursos atencionais e comportamentais para estímulos de acordo com suas conseqüências preditas. A motivação, portanto, envolve o aprendizado de relações preditivas (contingências) entre estímulos neutros e aqueles biologicamente significativos e entre respostas e seus resultados. O aprendizado dessas contingências habilita o sujeito a atuar de maneira que resulte nos desfechos mais desejáveis.

Respostas Incentivo-motivacionais

Responder de maneira incentivo-motivacional é responder com base na motivação eliciada por um estímulo externo. A resposta é uma função do valor percebido do estímulo pelo organismo. A base dessa forma de resposta motivada foi gravada pela evolução no cérebro dos organismos, inclusive humanos. Assim, certos estímulos, como o gosto de um doce ou o som de um predador, evocam respostas que, dependendo do estímulo, envolvem aproximar-se ou evitar o objeto ou organismo do qual se originam. A resposta incentivo-motivacional é, entretanto, sujeita aos princípios do condicionamento e, portanto, estímulos associados com os estímulos não condicionados primários podem adquirir propriedades incentivo-motivacionais. Assim, indivíduos com dependência de substância podem procurar pessoas ou lugares previamente associados com o uso da droga.

Como um exemplo de resposta incentivo-motivacional, considere o exemplo anterior da visão ou cheiro de alimento. Se a pessoa não está com fome, pode haver pouco valor incentivo-motivacional e nenhuma atenção será direcionada para o alimento, sem tentativa de obtê-lo. Se a pessoa está com fome, o incentivo do alimento pode fazê-la se orientar para o alimento, começar a salivar e se preparar para comer. Se extremamente com fome, o valor incentivo-motivacional do alimento será muito alto e pode levar a pessoa a focar especificamente o alimento, excluindo outros estímulos, a tornar-se preocupada com alimento e, possivelmente, se engajar em comportamentos arriscados com o objetivo de obtê-lo. De maneira similar, como descrito nas seções seguintes, uma vez que as drogas se tornam reforçadores condicionados, seu valor incentivo-motivacional pode se tornar maior do que qualquer outra motivação competidora.

Recompensa da Droga isoladamente não Explica a Dependência de Drogas

A auto-administração de drogas para uso não terapêutico e não médico é provavelmente tão antiga quanto a civilização e a cultura humana e comprova que as drogas agem como reforçadores positivos (Johanson e Uhlenhuth, 1978). Adicionalmente, a propriedade de eliciar sentimentos prazerosos também indica que as drogas são realmente recompensadoras. As propriedades recompensadoras da droga

não necessariamente consistem em sensações totalmente prazerosas, como os efeitos típicos das anfetaminas e da heroína ou do *crack* inalado (base de cocaína), mas podem ter formas mais leves de hedonismo, como alívio da tensão, redução da fadiga, aumento do alerta, ou melhora do desempenho. Essas sensações positivas podem explicar por que as drogas são usadas, mas não necessariamente por que podem produzir o repertório comportamental característico da dependência. Em particular, a recompensa da droga sozinha não pode explicar a dependência de drogas, uma condição caracterizada pelo uso compulsivo e repetitivo de drogas e pelo foco do comportamento motivado para as drogas excluir metas alternativas e pela ocorrência de problemas familiares, sociais e médicos.

Claramente, as propriedades recompensadoras das drogas, pelo menos na medida em que as entendemos em comparação com recompensas convencionais, não explicam completamente as anormalidades comportamentais associadas com seu uso.

No contexto da dependência, é importante lembrar que durante a vida muitas pessoas experimentam uma variedade de drogas potencialmente causadoras de dependência, mas a maioria não se torna dependente. Portanto, as questões se tornam especificamente:

- Qual é o processo pelo qual o comportamento de usar drogas, em certos indivíduos, evolui para os padrões compulsivos do comportamento de usar e buscar drogas que ocorre à custa da maior parte das outras atividades?
- A que se deve a inabilidade de alguns usuários compulsivos de drogas de parar de usá-las?

Uma complexa inter-relação de fatores psicológicos, neurobiológicos e individuais parece ser responsável. Esta seção irá abranger alguns dos princípios gerais relacionados aos efeitos das substâncias psicoativas nos processos de aprendizado e motivacionais que podem ocorrer durante o desenvolvimento da dependência. Claramente, a genética individual e o pano de fundo ambiental influenciarão a expressão comportamental final dessas influências. Esses fatores serão considerados separadamente em outras seções desta publicação. A discussão a seguir tem a intenção de fornecer informações sobre como o uso de substâncias interage com os sistemas motivacionais no cérebro e contribuem para o desenvolvimento da dependência.

Dependência de Drogas como Resposta ao Incentivo-motivação

Embora não suficientes, as propriedades recompensadoras das drogas são, de qualquer forma, necessárias para seus efeitos de produzir dependência por pelo menos duas razões. Primeiro, a recompensa da droga, por promover a auto-administração dela, é necessária para a exposição repetitiva à droga. Em segundo lugar, as propriedades recompensadoras das drogas são necessárias por atribuir

– por um mecanismo de aprendizado associativo – valor motivacional positivo a estímulos que predizem a disponibilidade de drogas e atuam como incentivos poderosos ao comportamento de busca de drogas.

Como as drogas psicoativas têm propriedades fortemente reforçadoras e como essas propriedades reforçadoras podem aumentar o valor motivacional das drogas e de estímulos associados a drogas (por exemplo, ambientes nos quais as drogas são utilizadas, a presença de traficantes e usuários de drogas, a visão do aparato para uso de droga) pelo pareamento repetido, a resposta incentivo-motivacional para as drogas e os estímulos associados a elas são aumentados (Wikler, 1973; Goldberg, 1976; Stewart, de Wit e Eikelboom, 1984; Childress *et al.*, 1988; O'Brien *et al.*, 1992; Robinson e Berridge, 1993; Di Chiara, 1998). Portanto, a droga é usada, tem efeitos recompensadores e reforça o comportamento de uso e os estímulos associados. A questão é então: por quê as substâncias psicoativas são reforçadores tão poderosos que podem acarretar o desenvolvimento de dependência?

Dependência de Droga como Resposta à Abstinência da Droga

Além do entendimento da dependência de droga em termos das teorias de incentivos, ela também pode ser vista como resposta às reações de abstinência. Teorias iniciais da dependência de drogas, por exemplo, colocaram maior ênfase nos efeitos físicos da abstinência como um fator da dependência de droga (Himmelsbach, 1943). Nesse aspecto, as conseqüências físicas adversas dos efeitos da abstinência são vistas como determinantes motivacionais chaves do uso sustentado de drogas pelos mecanismos de reforço negativo (ver Fig. 3.3). Entretanto, é possível haver dependência sem abstinência e abstinência sem dependência. Por exemplo, é possível ter dependência de cocaína ou álcool, mas não experimentar sintomas de abstinência entre os episódios de uso. Também pode haver sintomas de abstinência na ausência de dependência como após uso médico prolongado de benzodiazepínicos ou morfina. Esses fatores são reconhecidos nos critérios diagnósticos, nos quais a abstinência não é necessária nem suficiente para o diagnóstico de dependência (ver Cap. 1). Por essas razões, teorias mais recentes sobre a dependência tiraram a ênfase dos sintomas físicos de abstinência em favor da dependência motivacional produzida, em parte, por estados de humor negativos induzidos pela abstinência, como a anedonia e a disforia. Esse estado, por meio de mecanismos de reforço negativo, poderia manter a auto-administração da droga, porque esta remove o estado emocional negativo da abstinência (Koob *et al.*, 1989, 1997). A vantagem dessa versão moderna, sobre as teorias iniciais de dependência física, é que a dependência motivacional tem propriedades que são comuns a diferentes classes de substâncias psicoativas, enquanto as propriedades de dependência física diferem amplamente de uma classe para outra.

Dopamina e Aprendizado por Reforço

O papel da dopamina no aprendizado por reforço de resposta está na rota dos modelos atuais de respostas instrumentais (Montague, Dayan e Sejnowski, 1996; Schultz, Dayan e Montague, 1997). Esse é o porquê, embora diferentes classes de substâncias psicoativas tenham variados mecanismos de ação farmacológicos primários, a dopamina é importante para o desenvolvimento de dependência para todas as classes, em decorrência do seu papel crítico no aprendizado por reforço de resposta. Quase todas as substâncias psicoativas com propriedades reforçadoras ativam dopamina mesolímbica, seja direta ou indiretamente. De acordo com esses modelos, a dopamina é liberada em resposta à recompensa não esperada. Isso provoca fortalecimento das conexões sinápticas em vias neurais que conduz ao comportamento que esteve associado com a recompensa. Ainda que as substâncias psicoativas atuem por uma ampla variedade de mecanismos farmacológicos primários, quase todas, no final, influenciam a função dopaminérgica mesolímbica, motivo pelo qual a dopamina é um neurotransmissor tão importante na neurociência da dependência. A dopamina é liberada em resposta a todas as recompensas não esperadas, reforçando, dessa forma, os comportamentos que causaram a ocorrência da recompensa.

Drogas Produtoras de Dependência como Substitutos de Reforçadores Convencionais

Reforçadores relacionados ou não a drogas (por exemplo, estímulos associados com alimento, água ou sexo) compartilham similaridades comportamentais e neuroquímicas. Por exemplo, reforçadores relacionados ou não a drogas compartilham a propriedade de ativar a transmissão dopaminérgica preferencialmente na região do *nucleus accumbens* conhecida como *concha* (Pontieri, Tanda e Di Chiara, 1995; Robbins e Everitt, 1996; Bassareo e Di Chiara, 1997; Tanda, Pontieri e Di Chiara, 1997; Bassareo e Di Chiara, 1999). Por essa razão, as drogas produtoras de dependência reproduzem certos efeitos neuroquímicos centrais de reforçadores convencionais (Di Chiara *et al.*, 1993), obtendo, assim, significância motivacional no cérebro.

As drogas que produzem dependência, entretanto, diferem de reforçadores convencionais à medida que seus efeitos estimulantes na liberação de dopamina no *nucleus accumbens* são significativamente maiores do que reforçadores naturais, tais como alimentos. Enquanto o alimento aumenta os níveis de dopamina no *nucleus accumbens* em torno de 45%, as anfetaminas e a cocaína elevam o nível de dopamina em cerca de 500% (Hernandez e Hoebel, 1988). O sistema dopaminérgico mesolímbico reforça comportamentos e sinais que estão associados com os estímulos que são críticos para a sobrevivência, como alimentação e reprodução. Como as substâncias psicoativas também ativam esse circuito tão

poderosamente e com tanta confiabilidade, o comportamento de consumir drogas e os estímulos associados são registrados no cérebro como criticamente importantes. A estimulação repetitiva e profunda da transmissão dopaminérgica induzida pelas drogas no *nucleus accumbens* fortalece anormalmente as associações estímulo-drogas (aprendizado por incentivo pavloviano). Por esse mecanismo, os estímulos, que estão associados ou predizem as drogas, recebem grande valor motivacional, tornando-se, portanto, capazes de facilitar um comportamento que seja instrumental para a auto-administração da droga.

A reincidência no uso da substância é sabidamente desencadeada por pistas previamente pareadas com o uso de substância, pela influência ou presença da droga (Stewart, 2000). Todos esses fenômenos são mediados por aumento na dopamina mesolímbica. Assim, a atividade nesses circuitos pode mediar não apenas os efeitos recompensadores primários das drogas, mas também o condicionamento de estímulos secundários e a habilidade desses estímulos de desencadear fissura e recaída.

Técnicas de imagem funcional cerebral (ver Cap. 2) estão começando a revolucionar o estudo de conceitos antes obscuros, como fissura, que agora podem ser *visualizados* em regiões cerebrais particulares. Por exemplo, a ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico e de outras regiões cerebrais pela cocaína (Breiter *et al.*, 1997), heroína (Sell *et al.*, 1999), álcool (Wang *et al.*, 2000), nicotina (Volkow *et al.*, 1999), ou qualquer outra substância psicoativa pode ser observada utilizando técnicas funcionais de imagem. Além do mais, respostas cerebrais a preditivos de drogas ou a pistas associadas com o uso de drogas podem ser mensuradas. Isso é muito importante em termos do estudo da fissura e da recaída. Quando pistas visuais ou verbais associadas com heroína ou cocaína são apresentadas a pessoas que usam essas substâncias, elas resultam em ativação metabólica em regiões cerebrais associadas com a expectativa de recompensa e aprendizado (Childress *et al.*, 1999; Sell *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 1999; Sell *et al.*, 2000). Esses estudos também descobriram que auto-relatos de *fissura* ou *urgência para usar* correlacionam-se fortemente com mudanças metabólicas em regiões cerebrais específicas. Isso indica que conceitos antes imensuráveis, como a fissura, estão agora começando a ser fenômenos quantificáveis e mensuráveis associados com regiões cerebrais específicas. Além disso, o condicionamento de estímulos secundários com os efeitos das drogas também pode ser mensurado.

Dopamina e Sensibilização de Incentivo

Pensou-se originalmente que a dopamina mediaría as propriedades recompensadoras ou hedônicas de reforçadores relacionados ou não a drogas (Wise, 1982). Entretanto, evidências obtidas subseqüentemente sugeriram que a dopamina afetaria a motivação para responder pela recompensa, em vez da experiência

da recompensa propriamente dita (Phillips e Fibiger, 1979; Gray e Wise, 1980). Nessa base, foi formulada a hipótese que a dopamina media as propriedades incentivo-motivacionais tanto de reforçadores primários (recompensas) como de reforçadores secundários (Gray e Wise, 1980).

A hipótese anterior foi depois modificada para distinguir entre as propriedades recompensadoras das drogas e as propriedades eliciadoras de resposta das drogas. À dopamina mesolímbica foi atribuído papel no eliciamento de resposta, mas não na recompensa (Robinson e Berridge, 1993; Berridge, 1996; Berridge e Robinson, 1998; Robinson e Berridge, 2000). Em outras palavras, as razões pelas quais as pessoas apreciam os efeitos primários das substâncias psicoativas podem ter relação com seus efeitos em diferentes sistemas neurotransmissores, mas o desejo de repetir o uso da droga vem da ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico cerebral que guia o comportamento motivado. Como as substâncias psicoativas ativam o sistema dopaminérgico mesolímbico e como este tem papel primário em guiar o comportamento motivado, a exposição repetida do cérebro a substâncias psicoativas faz com que associações fortes sejam formadas. O mecanismo pelo qual a dopamina exerce sua função é chamado de *sensibilização de incentivo*. Assim, o cérebro torna-se mais sensível ou *sensibilizado* aos efeitos motivacionais e recompensadores das substâncias psicoativas.

Foi formulada a hipótese de que esse processo de sensibilização de incentivo produz padrões compulsivos de comportamento de busca de droga. Por meio de aprendizado associativo, o valor de incentivo aumentado torna-se focado especificamente em estímulos relacionados à droga, levando a mais e mais padrões compulsivos de comportamentos de busca e uso de drogas.

Sensibilização Psicomotora

A maioria dos estudos laboratoriais, mostrando que a administração repetida de substâncias psicoativas pode produzir sensibilização do sistema dopaminérgico mesolímbico, envolve duas medidas: medidas dos níveis de dopamina e seus metabólitos no *nucleus accumbens* e medidas dos efeitos de ativação psicomotora das drogas, como as suas habilidades em aumentar a atividade locomotora em animais de laboratório. Estudos sobre os efeitos de ativação psicomotora das drogas são relevantes para a dependência porque o sistema dopaminérgico mesolímbico controla tanto a locomoção como o comportamento e a locomoção é um ensaio comportamental mais facilmente observável da função do *nucleus accumbens* (Wise e Bozarth, 1987).

Existe, atualmente, evidência considerável de que a administração intermitente e repetida de substâncias que estimulam a psicomotricidade resulta em aumento progressivo em seus efeitos de ativação psicomotora. A sensibilização psicomotora foi mostrada para anfetaminas, cocaína, metilfenidato, fencanfamina, morfina, fenciclidina, *ecstasy*, nicotina e etanol (Robinson e Berridge, 1993).

A sensibilização é marcadamente persistente e animais que foram sensibilizados podem permanecer hipersensíveis aos efeitos de ativação psicomotora das drogas por meses ou anos (Robinson e Becker, 1986; Paulson, Camp e Robinson, 1991). É importante notar que a sensibilização pode se desenvolver mesmo após a droga ser auto-administrada (Hooks *et al.*, 1994; Phillips e Di Ciano, 1996; Marinelli, Le Moal e Piazza, 1998) e que, dessa forma, os modelos experimentais são válidos do uso de substâncias por humanos.

Sensibilização e Recompensa da Droga

Estudos mostram que a sensibilização resulta dos efeitos de ativação psicomotora, assim como dos efeitos recompensadores das drogas psicoativas (Schenk e Partridge, 1997). Portanto, com a exposição repetida às drogas *ao longo do tempo*, seus efeitos recompensadores subjetivos são aumentados. (Note que isso contrasta com a tolerância a curto prazo que pode ocorrer em uma única sessão de consumo de droga. A sensibilização se desenvolve em dias, semanas ou meses.) Imagina-se que a mudança do uso de substância para a dependência de substância pode estar proximamente relacionada com o fenômeno da sensibilização (Deroche, Le Moal e Piazza, 1999).

Existe um grande conjunto de dados mostrando que a sensibilização está associada a mudanças marcadas no sistema dopaminérgico mesolímbico. Existem tanto mudanças pré-sinápticas (aumento na liberação de dopamina) como mudanças pós-sinápticas (alterações na sensibilidade de receptores). Ademais, modificações estruturais na resposta neuronal no *nucleus accumbens* e no córtex pré-frontal também se seguiram à sensibilização por anfetaminas e cocaína (Robinson e Kolb, 1997; 1999).

Sensibilização e Tolerância

É importante, nesse ponto, enfatizar, novamente, que esta discussão foca a sensibilização do sistema dopaminérgico mesolímbico, isto é, o aumento da dopamina no *nucleus accumbens*, que é observado na exposição repetida à droga e que foi relatado para substâncias psicoativas de todas as classes.

A tolerância pode ser definida como uma determinada droga produzir efeitos declinantes com doses repetidas ou quando doses maiores precisam ser administradas para produzir o mesmo efeito (Jaffe, 1985, 1990). Existe tolerância diferencial aos estimulantes psicomotores, significando que a tolerância se desenvolve para alguns dos efeitos da droga, mas não para outros. Na realidade, como será discutido, alguns efeitos da droga *aumentam* após uso repetido da droga. Em humanos, a tolerância rapidamente se desenvolve aos efeitos anoréxicos e aos efeitos letais das anfetaminas e da cocaína (Angrist e Sudilovsky, 1978; Hoffman e Lefkowitz, 1990). Entretanto, não se observou tolerância ou mudança na sensibilidade das respostas comportamentais após doses orais diárias repetidas de 10mg de

D-anfetamina (Johanson, Kilgore e Uhlenhuth, 1983). De maneira similar, não se desenvolve tolerância para o *barato* subjetivo, após doses orais diárias repetidas de 10mg de metanfetamina, mas a tolerância se desenvolve para os efeitos cardiovasculares com doses diárias repetidas (Perez-Reyes *et al.*, 1991). Alguma tolerância aguda parece se desenvolver para os efeitos cardiovasculares da cocaína mesmo em um período de 4h de infusão (Ambre *et al.*, 1988). Os efeitos subjetivos, comportamentais e cardiovasculares também diminuem após doses orais seqüenciais de D-anfetamina, apesar dos níveis plasmáticos substanciais, sugerindo tolerância aguda (Angrist *et al.*, 1987). A tolerância não se desenvolve para o comportamento estereotipado e para a psicose induzida por estimulantes e, de fato, esses efeitos comportamentais parecem mostrar sensibilização ou aumento com a administração repetida (Post *et al.*, 1992). Resultados similares foram observados em estudos animais, com a tolerância se desenvolvendo aos efeitos anoréxicos e letais da anfetamina, mas não ao comportamento estereotipado (Lewander, 1974). Isso também é verdadeiro para a tolerância à nicotina, ao álcool e aos benzodiazepínicos, que também se desenvolve para alguns efeitos da droga, mas não para outros. A tolerância em classes específicas de substâncias psicoativas será discutida mais adiante no Capítulo 4.

A tolerância também pode se desenvolver como resultado de indução enzimática metabólica, isto é, enzimas que estão envolvidas no metabolismo da droga podem aumentar sua atividade na presença de concentrações crescentes da droga. O metabolismo do álcool e da nicotina pelas enzimas do citocromo P450 no fígado pode ser aumentado dessa forma e, assim, doses maiores são necessárias para que a droga atinja os mesmos efeitos que tinha antes da indução enzimática. A tolerância também pode se desenvolver em consequência das mudanças no número ou na sensibilidade dos receptores. Esses conceitos serão discutidos no Capítulo 4.

Embora a tolerância e a sensibilização a diferentes aspectos dos efeitos das drogas possam coexistir (Hyman e Malenka, 2001), sensibilização e tolerância são essencialmente fenômenos distintos.

A sensibilização ocorre em conexão com os efeitos recompensadores das substâncias psicoativas e parece ser muito importante na aquisição do uso persistente de substância (Schenk e Partridge, 1997). Essa sensibilização pode ocorrer tanto por intermédio de fatores pré-exposição quanto ambientais, como o estresse (Antelman *et al.*, 1980; Cador *et al.*, 1992; Deroche *et al.*, 1992; Henry *et al.*, 1995; Badiani, Oates e Robinson, 2000). Uma característica-chave da sensibilização é que ela é duradoura (Robinson e Becker, 1986). Ao contrário, a tolerância aos efeitos comportamentais de uma droga parece ser mais transitória e associada com alta frequência de seu uso em curto período (Schenk e Partridge, 1997). Novamente, é fundamental enfatizar que a tolerância e a sensibilização podem coexistir em relação a diferentes aspectos dos efeitos da droga (Hyman e Malenka, 2001) e que a tolerância pode ter tanto aspectos agudos como crônicos.

Diferenças Individuais

Existem diferenças individuais em fatores biológicos e ambientais que mediam os efeitos reforçadores das substâncias psicoativas. Diferenças individuais em resposta ao primeiro uso da droga podem determinar quem mais provavelmente usará a droga outra vez (Davidson, Finch e Schenk, 1993). Em modelos animais, existem diferenças comportamentais claras que podem prever quais animais são mais prováveis de desenvolver sensibilização e aprender a auto-administrar drogas mais rapidamente (Piazza *et al.*, 1990; Hooks *et al.*, 1992; De Sousa, Bush e Vaccarino, 2000; Sutton, Karanian e Self, 2000). Esses fatores comportamentais estão relacionados à dopamina mesolímbica aumentada em animais suscetíveis, tanto na linha de base como após recompensas de alimentos ou drogas (Sills e Crawley, 1996; Sills, Onalaja e Crawley, 1998). Esses achados levaram a sugestões de que pode haver um fenótipo associado com a função dopaminérgica mesolímbica em humanos que poderia prever aqueles que seriam mais suscetíveis ao desenvolvimento de dependência de substância (Zuckerman, 1984; Bardo, Donohew e Harrington, 1996, Dellsu *et al.*, 1996; Depue e Collins, 1999).

Para resumir, substâncias que produzem dependência compartilham a habilidade de produzir mudanças persistentes em regiões cerebrais que estão envolvidas em processos de incentivo-motivação e recompensa e essas mudanças tornam essas regiões hipersensíveis (sensibilizadas). Existe uma grande quantidade de evidência que dá suporte a essa alegação. A persistência de sensibilização neural pode levar indivíduos suscetíveis à recaída, muito tempo após a descontinuação do uso da substância. A recaída pode ocorrer após estresse, exposição à droga ou a uma droga similar ou a pistas de drogas. Diferenças individuais em fatores genéticos e ambientais, entretanto, não ter efeitos mitigantes nos efeitos recompensadores primários das substâncias psicoativas.

Resumo

A dependência de substância pode ser vista como o resultado da ação de vários fatores. Nos estágios iniciais do uso de substância, como resultado da curiosidade, por pressão, fatores de *marketing* social, onipresença da exposição, traços de personalidade e outros fatores relacionados, o sujeito entra em contato com a droga com efeitos produtores de dependência. As propriedades reforçadoras da droga, em conjunto com a configuração biológica individual e o pano de fundo ambiental, podem facilitar a exposição adicional à droga. Propriedades de aprendizado associativo, relacionadas à liberação de dopamina no *nucleus accumbens*, também aumentam os efeitos reforçadores da droga e do ambiente e das emoções associadas com seu uso. Nesse estágio, o sujeito responde a estímulos da

droga e relacionados a ela de maneira não diferente das respostas motivacionais normais. Pela ativação de centros emocionais e motivacionais do cérebro, processos de aprendizado são evocados. É importante notar aqui que a exposição a substâncias psicoativas e o uso de substância na vida diária e pela mídia, particularmente quando apresentados em ambiente positivo, podem provocar emoções prazerosas. Um indivíduo pode facilmente tornar-se condicionado a associar essas emoções com o uso da substância, resultando em aprendizado, atenção focada, facilitação da memória e o desenvolvimento de atitudes que rodeiam o uso da substância que guia a motivação. Esses fatores todos interagem com fatores individuais, biológicos, sociais e culturais para determinar se o uso de substância será ou não repetido e se o uso repetido de substância resultará no conjunto de sintomas conhecido como dependência.

Com a exposição sucessiva à droga, há associação repetida da sua recompensa e estímulos relacionados a ela paralelamente à estimulação da transmissão dopaminérgica no *nucleus accumbens*, resultando na atribuição de valor motivacional aos estímulos associados à droga. Esse é o estágio de sensibilização de incentivo. Nele, a pessoa ainda pode controlar o consumo da droga na ausência de estímulos relacionados a ela e não é dependente, mas pode experimentar conseqüências de saúde e sociais do seu uso de substâncias. Esse estágio é muitas vezes chamado de uso prejudicial de substância.

O estágio de dependência é clinicamente definido por, pelo menos, três dos seguintes:

- Desejo intenso ou sentimento de compulsão para usar a substância.
- Dificuldades em controlar o comportamento de uso da substância em termos de seu início, término ou quantidade utilizada.
- Estado fisiológico de abstinência.
- Evidência de tolerância.
- Negligência progressiva de prazeres ou interesses alternativos.
- Persistência no uso apesar de evidência clara de conseqüências prejudiciais.

A busca compulsiva pela droga e a fissura são eliciadas pelas drogas ou estímulos associados (ver Cap. 1).

A neurociência foca os eventos que causam cada um desses sintomas. Entretanto, alguns comportamentos são mais facilmente estudados do que outros. A tolerância e a abstinência foram relativamente mais fáceis de definir e mensurar em animais de laboratório, o que resultou em maior entendimento dos efeitos das drogas na saúde e das conseqüências a longo prazo do uso de substância. Conceitos, como fissura, perda de controle e uso persistente, vêm sendo mais difíceis de estudar em laboratório. No entanto, estudos modernos de neuroimagem do cérebro humano estão ajudando pesquisadores a entender esses processos em mais detalhes do que nunca e, pela primeira vez, fornecendo imagens obje-

tivas, mensuráveis de fenômenos previamente não caracterizados como a *fissura*. Também é interessante relacionar esses processos de aprendizado biocomportamental às terapias comportamentais que algumas vezes são empregadas no tratamento da dependência de substância (Quadro 3.2). Terapias cognitivas e motivacionais são elaboradas para agir nos mesmos sistemas motivacionais do cérebro que são afetados pela dependência de substância. Essas terapias tentam substituir a motivação para o uso de drogas pela motivação para se engajar em outros comportamentos. Note que essas terapias se baseiam nos mesmos princípios

Quadro 3.2 – Tipos de intervenções psicoterápicas/comportamentais

Terapias cognitivo-comportamentais

As terapias cognitivo-comportamentais se focam em: alterar os processos cognitivos que provocam comportamentos desadaptativos dos usuários de substância; intervir na cadeia de eventos comportamentais que resultam no uso da substância; ajudar os pacientes a lidar, com sucesso, com a fissura aguda e crônica pela droga; e promover e reforçar o desenvolvimento de habilidades sociais e comportamentos compatíveis com a manutenção da ausência de uso da droga. O fundamento da terapia cognitiva é a crença que identificando e subsequentemente modificando padrões de pensamento desadaptativos, os pacientes podem reduzir e eliminar sentimentos e comportamentos negativos (por exemplo, o uso de substância).

Prevenção de recaída

Abordagem do tratamento, na qual técnicas cognitivo-comportamentais são usadas na tentativa de ajudar os pacientes a desenvolver maior autocontrole com o objetivo de evitar a recaída. Estratégias específicas da prevenção de recaída incluem discutir a ambivalência, identificar desencadeantes emocionais ou ambientais da fissura e do uso da substância e desenvolver e revisar estratégias de enfrentamento específicas para lidar com estressantes internos e externos.

Manejo de contingências

Tratamento comportamental com base no uso de conseqüências predeterminadas positivas ou negativas para recompensar a abstinência ou punir (e assim dissuadir) comportamentos relacionados à droga. As recompensas podem incluir vales – recebidos pela ausência de drogas em amostras de urina – que podem ser trocados por itens mutuamente acordados (por exemplo, entradas de cinema) ou *reforço comunitário*, em que membros da família ou seus equivalentes reforçam comportamentos que demonstram ou facilitam a abstinência (por exemplo, participação em atividades positivas). Conseqüências negativas de retornar ao uso de substância podem incluir notificações em processos legais, para empregadores ou membros da família.

Terapia de incremento motivacional (TIM)

Esta modalidade de tratamento breve é caracterizada por abordagem empática na qual o terapeuta ajuda a motivar o paciente perguntando os prós e os contras de comportamentos específicos, explorando as metas do paciente e a ambivalência associada à busca destas e escutando de maneira reflexiva. A terapia de incremento motivacional demonstrou eficácia substancial no tratamento da dependência de substância.

de aprendizado e motivação utilizados para descrever o desenvolvimento da dependência. O manejo das contingências, por exemplo, usa os princípios de reforço positivo e de punição para manejar o comportamento. Terapias cognitivo-comportamentais e prevenção de recaídas ajudam a pessoa a desenvolver novas associações estímulo-resposta que não envolvem o uso de substância ou fissura. Esses princípios são utilizados numa tentativa de *desaprender* os comportamentos relacionados à dependência e aprender respostas mais adaptativas. Mecanismos neurobiológicos similares estão envolvidos no desenvolvimento da dependência, assim como estão envolvidos no aprendizado para superá-la.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambre JJ et al. (1988) Acute tolerance to cocaine in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **44**:1-8.
- Angrist B, Sudilovsky A (1978) Central nervous system stimulants: historical aspects and clinical effects. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH, eds. *Handbook of psychopharmacology. Vol. 11. Stimulants*. New York, NY, Plenum Press: 99-165.
- Angrist B et al. (1987) Early pharmacokinetics and clinical effects of oral D-amphetamine in normal subjects. *Biological Psychiatry*, **22**:1357-1368.
- Antelman SM et al. (1980) Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science*, **207**:329-331.
- Badiani A, Cabib S, Puglisi-Allegra S (1992) Chronic stress induces straindependent sensitization to the behavioral effects of amphetamine in the mouse. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **43**:53-60.
- Badiani A, Anagnostaras SG, Robinson TE (1995) The development of sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine is enhanced in a novel environment. *Psychopharmacology*, **117**:443-452.
- Badiani A, Oates MM, Robinson TE (2000) Modulation of morphine sensitization in the rat by contextual stimuli. *Psychopharmacology*, **151**:273-282.
- Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG (1996) Psychobiology of novelty-seeking and drug-seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, **77**:23-43.
- Bassareo V, Di Chiara G (1997) Differential influence of associative and non-associative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *Journal of Neuroscience*, **17**:851-861.
- Bassareo V, Di Chiara G (1999) Differential responsiveness of dopamine transmission to food stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience*, **89**:637-641.
- Berridge KC (1996) Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **20**:1-25.
- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, **28**:309-369.
- Bindra D (1974) A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychological Reviews*, **81**:199-213.
- Breiter HC et al. (1997) Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, **19**:591-611.
- Cador M et al. (1992) Behavioral sensitization induced by psychostimulants or stress: search for a molecular basis and evidence for a CRF-dependent phenomenon. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **654**:416-420.
- Childress AR et al. (1988) Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: a role in relapse? *NIDA Research Monograph*, **94**:25-43.

- Childress AR et al. (1999) Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, **156**:11-18.
- Davidson ES, Finch JF, Schenk S (1993) Variability in subjective response to cocaine: initial experiences of college students. *Addictive Behaviors*, **18**:445-453.
- Dellu F et al. (1996) Novelty-seeking in rats: biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology*, **34**:136-145.
- Depue RA, Collins PF (1999) Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral Brain Science*, **22**:491-517.
- Deroche V, Le Moal M, Piazza PV (1999) Cocaine self-administration increases the incentive motivational properties of the drug in rats. *European Journal of Neuroscience*, **11**:2731-2736.
- Deroche V et al. (1992) Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Research*, **598**:343-348.
- De Sousa NJ, Bush DEA, Vaccarino FJ (2000) Self-administration of intravenous amphetamine is predicted by individual differences in sucrose feeding in rats. *Psychopharmacology*, **148**:52-58.
- Di Chiara G (1998) A motivational learning hypothesis of the role of dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology*, **12**:54-67.
- Di Chiara G et al. (1993) On the preferential release of dopamine in the nucleus accumbens by amphetamine: further evidence obtained by vertically implanted concentric dialysis probes. *Psychopharmacology*, **112**:398-402.
- Goldberg SR (1976) Stimuli associated with drug injections as events that control behavior. *Pharmacological Reviews*, **27**:325-340.
- Gray T, Wise RA (1980) Effects of pimozide on lever pressing behavior maintained on an intermittent reinforcement schedule. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **12**:931-935.
- Henry C et al. (1995) Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Research*, **685**:179-186.
- Hernandez L, Hoebel BG (1988) Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sciences*, **42**:1705-1712.
- Himmelsbach CK (1943) Morphine, with reference to physical dependence. *Federation Proceedings*, **2**:201-203.
- Hoffman BB, Lefkowitz RJ (1990) Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: Gilman AG et al., eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York, NY, Pergamon Press:187-220.
- Hooks MS et al. (1992) Individual differences in amphetamine sensitization: dose-dependent effects. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **41**:203-210.
- Hooks MS et al. (1994) Behavioral and neurochemical sensitization following cocaine self-administration. *Psychopharmacology*, **115**:265-272.
- Hyman SE, Malenka RC (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews: Neuroscience*, **2**:695-703.
- Jaffe JH (1985) Drug addiction and drug abuse. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed. New York, NY, MacMillan:522-573.
- Jaffe JH (1990) Drug addiction and drug use. In: Gilman AG et al., eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York, NY, Pergamon Press: 522-573.
- Johanson CE, Uhlenhuth EH (1978) Drug self-administration in humans. *NIDA Research Monograph*, **20**:68-85.
- Johanson CE, Kilgore K, Uhlenhuth EH (1983) Assessment of dependence potential of drugs in humans using multiple indices. *Psychopharmacology*, **81**:144-149.
- Koob GF et al. (1989) Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **13**:135-140.

- Koob GF et al. (1997) Opponent process model and psychostimulant addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:513-521.
- Lewander T (1974) Effect of chronic treatment with central stimulants on brain monoamines and some behavioral and physiological functions in rats, guinea pigs, and rabbits. In: Usdin E, ed. *Advances in biochemical psychopharmacology. Vol. 12. Neuropsychopharmacology of monoamines and their regulatory enzymes*. New York, NY, Raven Press:221-239.
- Marinelli M, Le Moal M, Piazza PV (1998) Sensitization to the motor effects of contingent infusions of heroin but not of kappa agonist RU 51599. *Psychopharmacology* (Berlin), **139**:281-285.
- Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *Journal of Neuroscience*, **16**:1936-1947.
- O'Brien CP et al. (1992) Classical conditioning in drug-dependent humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **654**:400-415.
- Paulson PE, Camp DM, Robinson TE (1991) Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology* (Berlin), **103**:480-492.
- Perez-Reyes M et al. (1991) Clinical effects of daily methamphetamine administration. *Clinical Neuropharmacology*, **14**:352-358.
- Phillips AG, Fibiger HC (1979) Decreased resistance to extinction after haloperidol: implications for the role of dopamine in reinforcement. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **10**:751-760.
- Phillips AG, Di Ciano P (1996) Behavioral sensitization is induced by intravenous self-administration of cocaine by rats. *Psychopharmacology* (Berlin), **124**:279-281.
- Piazza PV et al. (1990) Individual reactivity to novelty predicts probability of amphetamine self-administration. *Behavioural Pharmacology*, **1**:339-345.
- Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G (1995) Intravenous cocaine, morphine and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **92**:12304-12308.
- Post RM et al. (1992) Conditioned sensitization to the psychomotor stimulant cocaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **654**:386-399.
- Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228-236.
- Robinson TE, Becker JB (1986) Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Reviews*, **11**:157-198.
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, **18**:247-291.
- Robinson TE, Kolb B (1997) Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *Journal of Neuroscience*, **17**:8491-8497.
- Robinson TE, Kolb B (1999) Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1598-1604.
- Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, **95** (Suppl 2):S91-S117.
- Schenk S, Partridge B (1997) Sensitization and tolerance in psychostimulant self-administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:543-550.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science*, **275**:1593-1599.
- Sell LA et al. (1999) Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1042-1048.

- Sell LA et al. (2000) Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, **60**:207-216.
- Sills TL, Crawley JN (1996) Individual differences in sugar consumption predict amphetamine-induced dopamine overflow in nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, **303**:177-181.
- Sills TL, Onalaja AO, Crawley JN (1998) Mesolimbic dopaminergic mechanisms underlying individual differences in sugar consumption and amphetamine hyperlocomotion in Wistar rats. *European Journal of Neuroscience*, **10**:1895-1902.
- Stewart J (2000) Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **25**:125-136.
- Stewart J, de Wit H, Eikelboom R (1984) Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychological Reviews*, **91**:251-268.
- Sutton MA, Karanian DA, Self DW (2000) Factors that determine a propensity for cocaine-seeking behavior during abstinence in rats. *Neuropsychopharmacology*, **22**:626-641.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ l opioid receptor mechanism. *Science*, **276**:2048-2050.
- The American Journal of Psychiatry* (1995) Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *The American Journal of Psychiatry*, **152**(Suppl):S1-S59.
- Volkow ND et al. (1999) Imaging the neurochemistry of nicotine actions: studies with positron emission tomography. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl 2):S127-S132.
- Wang GJ et al. (1999) Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sciences*, **64**:775-784.
- Wang GJ et al. (2000) Regional brain metabolism during alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:822-829.
- Wikler A (1973) Dynamics of drug dependence: implications of a conditioning theory for research and treatment. *Archives of General Psychiatry*, **28**:611-616.
- Wise RA (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, **5**:39-87.
- Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Reviews*, **94**:469-492.
- Zuckerman M (1984) Sensation seeking: a comparative approach to a human trait. *Behavioral and Brain Sciences*, **7**:413-471.

PSICOFARMACOLOGIA DA DEPENDÊNCIA PARA DIFERENTES CLASSES DE DROGAS

Introdução

A proposta deste capítulo é fornecer uma visão geral das principais classes de substâncias psicoativas e de seus efeitos particulares e comuns no cérebro. O capítulo anterior introduziu os conceitos biocomportamentais que explicam como uma substância* com propriedades recompensadoras pode ser reforçadora, fazendo com que a auto-administração da substância seja repetida e como isso pode provocar sensibilização de circuitos motivacionais no cérebro e, em última análise, dependência. Este capítulo irá discutir cada classe de substâncias psicoativas, seus mecanismos de ação, efeitos comportamentais, desenvolvimento de tolerância ou abstinência, conseqüências neuropsicológicas a longo prazo e tratamentos farmacológicos potenciais (Tabelas 4.1 e 4.2). Finalmente, efeitos neurobiológicos e celulares comuns das substâncias psicoativas serão apresentados. Pelo entendimento dos efeitos agudos e crônicos da ação da droga, terapias direcionadas podem ser desenvolvidas e questões sobre como e por que algumas drogas podem ser usadas por certos indivíduos sem causar dependência, enquanto outras ocasionam dependência crônica e recaídas, podem ser mais bem entendidas.

Sempre é importante lembrar que diferenças individuais em fatores genéticos, biológicos, sociais e culturais influenciam os efeitos de uma substância em uma pessoa e o resultado do seu uso. Este capítulo apresenta os efeitos comumente conhecidos das drogas a partir de pesquisas em grandes amostras de pessoas e em animais de laboratório.

A farmacologia das substâncias psicoativas comuns é apresentada: álcool, sedativos/hipnóticos, nicotina, opióides, maconha, cocaína, anfetaminas, *ecstasy*, solventes voláteis e alucinógenos. Para cada uma destas, é fornecida uma breve revisão sobre:

- Manifestações comportamentais do uso agudo e crônico da droga em humanos e em modelos animais.

* Os termos substância, droga, substância psicoativa ou droga psicoativa são utilizados de maneira intercambiável nesta publicação e podem se referir a nicotina, álcool ou outras drogas.

Tabela 4.1 – Resumo das características de substâncias psicoativas selecionadas

Substância	Mecanismo de ação primário	Efeitos comportamentais	Tolerância	Abstinência	Efeitos do uso prolongado
Etanol	Aumenta a atividade dos receptores GABA-A	Sedação Memória prejudicada Incoordenação motora, diminuição da ansiedade	Ocorre tolerância metabólica devido à indução enzimática Tolerância comportamental se desenvolve pelo aprendizado Tolerância também se desenvolve por meio de mudanças no receptor GABA-A	Tremores, transpiração, fraqueza, agitação, náusea, cefaleia, vômitos Convulsões <i>Delirium tremens</i>	Alterações na função e na morfologia cerebrais Prejuízos cognitivos Diminuição do volume cerebral
Hipnóticos e sedativos	Benzodiazepínicos: facilitam a abertura por GABA do canal de cloreto GABA-A Barbitúricos: liga-se a um local específico no ionóforo de GABA e aumenta a condutância de cloreto	Sedação Anestesia Incoordenação motora Prejuízos cognitivos Prejuízos de memória	Desenvolve-se rapidamente para a maioria dos efeitos (exceto anticonvulsivante) em razão de mudanças no receptor GABA-A	Ansiedade, alerta, inquietação, insônia, excitabilidade, convulsões	Prejuízos de memória
Nicotina	Agonista do receptor colinérgico nicotínico Aumenta o influxo de sódio através do canal, causando despolarização	Alerta, atenção, concentração e memória aumentadas; diminuição da ansiedade e do apetite; efeitos semelhantes aos estimulantes	Tolerância se desenvolve pelos fatores metabólico assim como por mudanças no receptor	Irritabilidade, hostilidade, ansiedade, distorção, humor deprimido, diminuição da frequência cardíaca, aumento do apetite	Os efeitos na saúde do tabagismo estão bem documentados. Dificuldade em separar os efeitos da nicotina de outros componentes do tabaco

85-7241-666-8

Opióides	Agonistas dos receptores opióides <i>mu</i> e <i>delta</i>	Euforia, analgesia, sedação, depressão respiratória	Dessensibilização a curto e longo prazos do receptor Adaptações em mecanismos de sinalização intracelular	Lacrimejamento, nariz escorrendo, bocejos, sudorese, inquietação, calafrios, câibras, dores musculares	Mudanças a longo prazo nos receptores e peptídeos opióides Adaptações nas respostas de recompensas, aprendizado e estresse
Canabinóides	Agonistas do receptor CB1	Relaxamento, aumento da percepção sensorial, diminuição da memória a curto prazo, incoordenação motora, analgesia, efeitos antiemético e antiepiléptico, aumento do apetite	Desenvolve-se rapidamente para a maioria dos efeitos	Rara, talvez devido à meia-vida longa dos canabinóides	Prejuízos cognitivos, risco de recaídas e exacerbação de doenças mentais
Cocaína	Bloqueador dos transportadores de monoaminas (dopamina, noradrenalina e serotonina) (aumenta as monoaminas na fenda sináptica)	Aumento do alerta, da energia e da atividade motora, sensação de competência; euforia, ansiedade, inquietação, paranóia	Talvez tolerância aguda a curto prazo	Não muita, exceto <i>queda após a subida</i>	Déficits cognitivos, anormalidades no córtex orbitofrontal na PET Função motora prejudicada Diminuição dos tempos de reação, anormalidades no EEG, isquemia cerebral, infartos, hemorragias

(*Continua*)

Tabela 4.1 – (Cont.) Resumo das características de substâncias psicoativas selecionadas

Substância	Mecanismo de ação primário	Efeitos comportamentais	Tolerância	Abstinência	Efeitos do uso prolongado
Anfetaminas	Aumento da liberação de dopamina nos terminais nervosos pelo transportador de dopamina Não depende de potenciais de ação Inibe a monoamina-oxidase (MAO)	Aumento do alerta, da vigília, da atividade motora, da fala, da autoconfiança, da concentração e de sensações de bem-estar; diminui a fome, aumenta as freqüências cardíaca e respiratória, euforia	Desenvolve-se rapidamente para os efeitos comportamentais e fisiológicos	Fadiga, aumento do apetite, irritabilidade, depressão emocional, ansiedade	Distúrbios de sono, ansiedade, diminuição do apetite, aumento da pressão arterial; diminuição de dopamina, precursores, metabólitos e receptores cerebrais
Ecstasy	Bloqueia a recaptura de serotonina	Aumento de autoconfiança, empatia, entendimento, sensações de intimidade, comunicação, euforia e energia	Pode se desenvolver em alguns indivíduos	Náusea, rigidez muscular, cefaléia, perda do apetite, visão turva, boca seca, insônia, depressão, ansiedade, fadiga, dificuldade de concentração	Neurotóxico para os sistemas serotoninérgicos cerebrais, resultando em seqüências comportamentais e fisiológicas

85-7241-666-8

Solventes voláteis	Mais provavelmente mediada por receptores GABA-A	Tontura, desorientação, euforia, tonteira, elevação do humor, alucinações, delírios, incoordenação, distúrbios visuais, diminuição da ansiedade, sedação	Alguma tolerância se desenvolve (difícil de estimar)	Aumento da suscetibilidade a convulsões	Mudanças na ligação e na função de receptor de dopamina; diminuição na função cognitiva; seqüelas psiquiátricas ou neurológicas
Alucinações	Classes: LSD: agonista do auto-receptor de serotonina PCP: antagonista do receptor de glutamato NMDA Atropínicos: antagonistas do receptor colinérgico muscarínico	Aumentos da frequência cardíaca, da pressão arterial, da temperatura corporal; Diminuição do apetite, náuseas, vômitos, incoordenação motora, dilatação pupilar, alucinações	Tolerância se desenvolve rapidamente para os efeitos físicos e psicológicos	Sem evidência	Episódios psicóticos agudos ou crônicos, <i>flashbacks</i> ou reexperimentação dos efeitos da droga longo tempo depois do uso

Tabela 4.2 – Características das principais classes de substâncias psicoativas

Classe	Exemplos	Efeitos comportamentais mais comuns
Estimulantes	Anfetaminas Cocaína <i>Ecstasy</i> Nicotina	Estimulação, vigília, aumento de energia e da concentração, diminuição do apetite, aumento da frequência cardíaca e da respiração, paranóia, pânico
Depressores	Álcool Sedativos/hipnóticos Solventes voláteis	Relaxamento, desinibição, prejuízos motor, de memória e cognitivos, diminuição da ansiedade
Alucinógenos	Canabinóides LSD Fenciclidina	Alucinações, aumento da percepção sensorial, déficits motores e cognitivos
Opióides	Morfina Heroína	Euforia, analgesia, sedação

85-7241-666-8

- Mecanismos de ação moleculares e bioquímicos nas principais áreas cerebrais envolvidas com os efeitos agudos.
- Desenvolvimento de tolerância e abstinência.
- Adaptações neurológicas (efeitos diretos e indiretos) decorrentes do uso prolongado.
- Informações sobre as abordagens terapêuticas farmacológicas disponíveis para cada classe de droga.

Modelos animais são freqüentemente empregados com o objetivo de se entender melhor as bases biológicas do uso e da ação da droga. Os seguintes modelos animais mostram confiabilidade quando usados para estudar aspectos seletivos da dependência e do uso de substâncias em humanos:

- Auto-administração.
- Auto-estimulação intracerebral.
- Preferência por lugar.
- Discriminação de drogas.

Existem vários procedimentos diferentes em cada um destes modelos, como revisado extensamente por Koob (1995). As propriedades reforçadoras das drogas fazem com que animais de diferentes espécies desempenhem tarefas operantes para auto-administrar drogas. É considerado um modelo do potencial para produzir dependência das drogas e também é amplamente utilizado em avaliações pré-clínicas de novas terapias. A auto-estimulação de certas áreas cerebrais ativa os circuitos cerebrais que são provavelmente ativados por reforçadores naturais. As substâncias psicoativas são testadas nesse paradigma para verificar se diminuem o limiar de recompensa e se influenciam nos processos de recompensa e

reforçamento. Preferência por lugar utiliza um procedimento de condicionamento pavloviano para avaliar o reforço da droga. Pode-se assumir que um animal que escolha passar mais tempo em uma área que foi pareada com o efeito de certa droga expressa o reforço positivo experimentado naquele lugar. O último modelo, isto é, a discriminação de drogas, assume que o estímulo discriminador de uma droga em animais seja um reflexo do efeito subjetivo da droga em humanos. Esses efeitos serviriam como pistas internas que induziriam efeitos similares aos de drogas psicoativas bem conhecidas.

A pesquisa sobre dependência vem sendo difícil para os neurocientistas, pois ela é constituída por vários componentes comportamentais e fisiológicos, alguns dos quais podem ser prontamente mensurados, tais como os sintomas de abstinência, enquanto outros são mais difíceis de estudar experimentalmente, como a fissura e a perda de controle.

Modelos animais vêm sendo muito úteis no estudo do uso de substância e dos seus efeitos físicos a curto e longo prazos. Outros componentes da dependência são mais difíceis de ser estudados ou são exclusivos de seres humanos como a fissura, as conseqüências sociais do uso de substância e os sentimentos de perda de controle sobre o uso de substância. Entretanto, desenvolvimentos da neurociência em relação aos anos anteriores têm aumentado muito a capacidade de se estudar mudanças na função e na composição cerebral humana utilizando ressonância magnética nuclear funcional (RMNf), fluxo sanguíneo cerebral regional e tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Grandes avanços no entendimento e no tratamento da dependência vieram do entendimento de mecanismos básicos da ação da droga e das conseqüências a longo prazo para a saúde. Vêm surgindo alguns tratamentos de sucesso, como metadona para a dependência de heroína, adesivos de nicotina para a dependência de nicotina e várias farmacoterapias para a dependência de álcool.

O desenvolvimento de tratamentos e medicações é promissor, mas traz com ele uma multidão de questões éticas que precisam ser abordadas (ver Cap. 7). No entanto, é importante entender primeiro a biologia por trás dessas novas abordagens de tratamento, assim como a pesquisa e os modelos animais utilizados para aumentar a compreensão sobre os efeitos do uso de substâncias psicoativas.

Álcool (Etanol)

Introdução

Bebidas com álcool (álcool etílico ou etanol) são consumidas ao redor do mundo com propósitos recreativos ou religiosos (Jacobs e Fehr, 1987). É produzido pela fermentação e destilação de produtos agrícolas.

O etanol é quase sempre usado via oral e é rapidamente absorvido pelo intestino delgado para a corrente sanguínea. A demora no esvaziamento gástrico causada, por exemplo, pela presença de alimentos, retarda a absorção. A metabolização

de primeira passagem pela álcool-desidrogenase gástrica e, subseqüentemente, hepática, diminui a biodisponibilidade do etanol, enquanto o gênero e a variabilidade genética podem explicar diferenças individuais nos níveis de álcool no sangue. Quantidades muito pequenas de álcool podem ser excretadas sem modificação na urina, suor e na respiração, enquanto a maior parte é metabolizada para acetaldeído pela álcool-desidrogenase, catalase e enzimas microssomais P450, a maior parte no fígado. Logo após, o acetaldeído é convertido em acetato pela aldeído-desidrogenase hepática. Como será discutido no Capítulo 5, os efeitos do etanol diferem muito entre indivíduos, em razão da variação genética dessas enzimas metabólicas. Isso pode contribuir para o fato de que algumas pessoas são mais propensas do que outras ao desenvolvimento da dependência de álcool.

Efeitos Comportamentais

Em humanos, os efeitos comportamentais agudos do álcool variam entre indivíduos, de acordo com muitos fatores como dose, velocidade da ingestão, massa corporal, nível sanguíneo de álcool e o tempo desde a dose anterior. O etanol tem efeitos comportamentais bifásicos. Em doses baixas, os primeiros efeitos observados são aumento de atividade e desinibição. Em doses mais altas, as funções cognitivas, sensoriais e motoras tornam-se comprometidas. Os efeitos no humor e nas emoções variam muito de pessoa para pessoa (Jacobs e Fehr, 1987).

O etanol é auto-administrado via oral por animais. Ratos criados seletivamente com alta preferência por etanol irão, de modo confiável, se auto-administrar etanol por ingestão de livre escolha e responderão operantemente ao etanol oral em quantidades que produzam concentrações sanguíneas de álcool farmacologicamente significativas. Comparados com ratos sem preferência, os ratos com preferência por álcool são menos sensíveis aos efeitos sedativos/hipnóticos do etanol, desenvolvem, com mais rapidez, tolerância a altas doses de etanol e mostram sinais de dependência física com abstinência (McBride e Li, 1998). O etanol aumenta a sensibilidade dos animais à recompensa por estimulação cerebral (Kornetsky *et al.*, 1988), ao condicionamento por preferência de lugar (Grahame *et al.*, 2001) e à discriminação de droga (Hodge *et al.*, 2001).

Mecanismo de Ação

O etanol eleva a atividade inibitória mediada por receptores do ácido gama-aminobutírico A (GABA-A) e diminui a atividade excitatória mediada por receptores de glutamato, especialmente por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Esses dois mecanismos de ação podem estar relacionados ao efeito sedativo geral do álcool e ao comprometimento da memória durante períodos de intoxicação. Os receptores GABA-A são sensíveis ao etanol em diferentes regiões cerebrais e estão claramente envolvidos nos seus efeitos agudos, na tolerância, na dependência e na auto-administração do etanol (Samson e Chappell, 2001; McBride, 2002). A ativação de receptores GABA-A media vários dos efeitos

comportamentais do álcool, incluindo a incoordenação motora, a ação ansiolítica e a sedação (Grobin *et al.*, 1998).

Os efeitos reforçadores produzidos pelo etanol são provavelmente relacionados ao aumento na frequência de disparos de neurônios dopaminérgicos na área tegumentar ventral (ATV) (Gessa *et al.*, 1985) e à liberação de dopamina no *nucleus accumbens* (Di Chiara e Imperato, 1988a), provavelmente como consequência secundária da ativação do sistema de GABA ou da ativação de opióides endógenos (O'Brien, 2001). O aumento na atividade dopaminérgica ocorre apenas enquanto a concentração sanguínea de etanol está aumentando. A elevação na dopamina mesolímbica é crítico para os efeitos reforçadores das substâncias psicoativas (ver Cap. 3).

Estudos de imagem do metabolismo cerebral mostraram que o álcool diminui a atividade metabólica nas regiões occipitais cerebrais e aumenta o metabolismo no córtex temporal esquerdo (Wang *et al.*, 2000; Fig. 4.1).

Tolerância e Abstinência

O etanol induz diversos tipos de tolerância. Entre eles, está a tolerância comportamental que se refere ao aprendizado adaptativo de controlar alguns dos efeitos do etanol (Vogel-Sprott e Sdao-Jarvie, 1989). Tanto o aprendizado operante como o associativo podem ter papel no desenvolvimento de tolerância ao álcool e de tolerância cruzada com outras drogas. Muitos dos mecanismos neurais re-

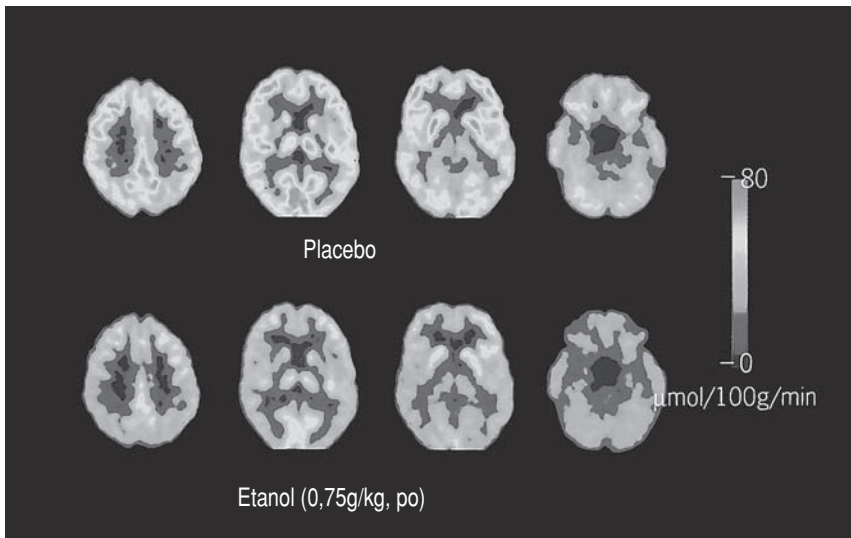


Figura 4.1 – Imagens de PET com fluordesoxiglicose (FDG) de indivíduos normais após placebo (soda dietética) e etanol (0,75g/kg) (ver prancha colorida). Fonte: Wang *et al.*, 2000. Reproduzido com permissão dos editores.

lacionados ao aprendizado e à memória, sabe-se agora, estão envolvidos no desenvolvimento e manutenção da tolerância (Kalant, 1998). A tolerância metabólica também ocorre como uma função da regulação para cima (*upregulation*) de enzimas metabólicas no fígado, resultando em que sejam necessários doses maiores ou uso de álcool com mais frequência para a obtenção dos efeitos psicofarmacológicos desejados.

De importância clínica particular é o desenvolvimento de mudanças adaptativas na função sináptica em resposta à ação do etanol nos canais iônicos (ver Cap. 2), que também contribuem para a tolerância. A tolerância e a dependência de etanol podem ser explicadas, em parte, por mudanças na função dos receptores GABA (A). A tolerância cruzada e a sensibilização também vêm sendo intensamente estudadas durante os últimos anos. A sensibilização aos esteróides neuroativos – moduladores endógenos dos receptores GABA-A – influencia a dependência e a abstinência de etanol e pode explicar diferenças entre os gêneros nos efeitos moleculares do etanol (Grobin *et al.*, 1998). Modelos animais da dependência de etanol identificaram genes do receptor GABA-A como prováveis mediadores das adaptações comportamentais associadas com a dependência e a abstinência de etanol (Grobin *et al.*, 1998).

Uma síndrome de abstinência, que pode ser grave o suficiente para ser fatal, caracteriza a abstinência de etanol. A gravidade dessa síndrome é uma função da quantidade de álcool consumida, da frequência de uso e da duração da história de ingesta alcoólica. Sinais iniciais da abstinência são tremores intensos, sudorese, fraqueza, agitação, dor de cabeça, náusea e vômitos e taquicardia. Dentro de 24h após a interrupção da ingesta, convulsões podem começar a acontecer (Jacobs e Fehr, 1987). A abstinência alcoólica pode ser complicada por um estado conhecido como *delirium tremens*, caracterizado por agitação intensa, hiperatividade autonômica, alucinações e delírios. Sem tratamento, a síndrome de abstinência dura de cinco a sete dias. Benzodiazepínicos são geralmente utilizados para diminuir a gravidade da abstinência alcoólica, em decorrência de sua ação nos receptores GABA-A.

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

O consumo crônico de álcool pode induzir alterações na maioria, se não em todos os sistemas e estruturas cerebrais. Em animais e humanos, alterações específicas ocorrem na função e na morfologia do diencéfalo, de estruturas do lobo temporal medial, do prosencéfalo basal, do córtex frontal e do cerebelo, enquanto outras estruturas, como o núcleo caudado, parecem relativamente não afetadas (ver Cap. 2). As alterações neuropatológicas nas estruturas mesencefálicas e corticais estão correlacionadas com comprometimento dos processos cognitivos. Em pessoas que são dependentes do álcool, o córtex pré-frontal parece particularmente vulnerável aos efeitos do etanol. Em consequência do papel dessas estruturas corticais nas funções cognitivas e no controle do comportamento motivado, alterações funcionais nessas áreas do cérebro podem ter participação importante no surgimento e

desenvolvimento da dependência do álcool (Fadda e Rossetti, 1998). Ocorre diminuição do volume cerebral e comprometimento funcional que piora com o consumo continuado de álcool, mas que podem ser parcialmente revertidos após período de abstinência completa. Depois do uso prolongado de álcool, o comprometimento das funções do córtex pré-frontal, por causa da lesão neuronal, pode comprometer a tomada de decisões e a emoção, induzindo à perda da capacidade de julgamento e do controle para reduzir o uso de álcool (Pfefferbaum *et al.*, 1998). Esses comprometimentos cognitivos precisam ser abordados durante o tratamento da dependência de álcool.

Tratamento Farmacológico da Dependência de Álcool

O acamprosato (cálcio acetil-homotaurina) é uma droga sintética com similaridade estrutural com um aminoácido que ocorre naturalmente. Atua centralmente e parece restaurar a atividade normal dos neurônios glutamatérgicos, que se tornam hiperexcitáveis como resultado da exposição crônica ao álcool. O acamprosato está disponível para prescrição na França desde 1989 e agora em vários países ao redor do mundo. De maneira geral, os pacientes tratados com acamprosato exibem aumento significativo da taxa de finalização do tratamento, tempo até a primeira ingesta alcoólica, taxa de abstinência e/ou duração acumulada da abstinência do que pacientes tratados com placebo (Mason, 2001).

O antagonista opióide naltrexona também é eficaz em diminuir a recaída e ajudar as pessoas a manter a abstinência e a reduzir o consumo de álcool (Streeton e Whelan, 2001).

O dissulfiram é conhecido como uma medicação *restringente* porque torna a ingestão de álcool desagradável por alterar o metabolismo corporal normal do álcool. Inibe a aldeído desidrogenase, a enzima que converte acetaldeído para acetato, diminuindo, assim, a eliminação de acetaldeído do organismo. Níveis altos de acetaldeído produzem reações desagradáveis (ver Cap. 5) que pretendem tornar o consumo de álcool aversivo (Kranzler, 2000). A eficácia do dissulfiram não é clara, sendo confundida pelas necessidades de titular a dose e de certo grau de aderência (Kranzler, 2000). Algumas pessoas são vistas como naturalmente protegidas contra a dependência de álcool porque, em razão da alteração genética, não têm uma enzima funcional que metabolize acetaldeído (ver Cap. 5) e, dessa forma, têm uma reação aversiva (conhecida como *reação de vermelhidão*) quando bebem.

Sedativos e Hipnóticos

Introdução

Embora o álcool pertença à categoria dos sedativos e hipnóticos, foi considerado separadamente nesta publicação, pois existe um grande conjunto de pesquisas

sobre ele e por que seu uso é muito prevalente. Nesta seção, outros sedativos/hipnóticos e tranqüilizantes menores serão discutidos.

Os tranqüilizantes menores mais comuns são as pílulas para dormir (benzodiazepínicos e barbitúricos) (Jacobs e Fehr, 1987). Muitos solventes produzem efeitos similares aos sedativos/hipnóticos quando inalados, mas serão considerados separadamente na seção de solventes voláteis. Os sedativos/hipnóticos causam lentidão das funções do cérebro e de outras partes do sistema nervoso.

Efeitos Comportamentais

Os efeitos dos sedativos/hipnóticos variam da sedação leve à anestesia geral e, no caso de *overdose*, à morte. Essas drogas são geralmente utilizadas pela sua intoxicação e pelas propriedades inibidoras-liberadoras. As pílulas para dormir também se tornam produtoras de hábito e a tolerância se desenvolve prontamente para essas drogas (Jacobs e Fehr, 1987). Os principais sintomas do uso de sedativos/hipnóticos são: sonolência, incoordenação motora leve a moderada e algum obscurecimento de funções mentais (Jacobs e Fehr, 1987). Esses efeitos estão relacionados ao papel do receptor GABA-A, discutido adiante. Com doses mais altas, esses efeitos se tornam mais pronunciados e acarretam comprometimento geral da função motora, aumento dos tempos de reação e comprometimento das funções cognitivas e da memória. Finalmente, o sono é induzido em casos graves e a morte pode ocorrer por depressão respiratória. Efeitos residuais de fadiga, cefaléia e náusea podem ocorrer.

Os benzodiazepínicos e os barbitúricos mostram grandes propriedades reforçadoras em modelos animais e são auto-administrados por macacos (Meisch, 2001; Munzar *et al.*, 2001; Gomez, Roache e Meisch, 2002) e roedores (Davis, Smith e Smith, 1987; Szostak, Finlay e Fibiger, 1987; Naruse e Asami, 1990). Os benzodiazepínicos têm efeitos consistentes com recompensa na auto-estimulação cerebral (Carden e Coons, 1990), induzem preferências por lugares condicionados (Spyraki, Kazandjian e Varonos, 1985) e mostram efeitos de discriminação de estímulos (Wettstein e Gauthier, 1992).

Mecanismo de Ação

Os benzodiazepínicos agem se ligando a locais de ligação específicos no complexo do receptor GABA-A, o que facilita os efeitos do GABA na abertura do canal de cloreto (Haefly, 1978). Os barbitúricos também se ligam a um local separado e específico do receptor GABA-A e abrem diretamente o canal de cloreto (Nutt e Malizia, 2001). Os benzodiazepínicos não abrem diretamente o canal, mas modulam a capacidade do GABA de fazê-lo, assim menos GABA do que o usual é necessário para abrir o canal (Barnard *et al.*, 1998). Os efeitos dos benzodiazepínicos na função do GABA endógeno torna-os mais seguros em doses altas do que os barbitúricos e o álcool. O último abre diretamente o canal

de cloreto e, por conseguinte, pode ter efeitos que excedam os efeitos do GABA que ocorreriam naturalmente.

O aumento na condutância de cloreto após a abertura do canal de cloreto hiperpolariza a célula, tornando-a menos provável de desencadear um potencial de ação (ver Cap. 2). Como o GABA controla a excitabilidade neuronal em todas as regiões cerebrais, o aumento da sua função é o mecanismo pelo qual sedativos e hipnóticos têm seus efeitos característicos de sedação, amnésia e incoordenação motora (Nutt e Malizia, 2001).

Como outras drogas produtoras de dependência, também existem evidências de que os sedativos e os hipnóticos afetem o sistema dopaminérgico mesolímbico (Feigenbaum e Yanai, 1983), o que resulta nos seus efeitos reforçadores e aumenta a motivação para repetir o uso.

De maneira semelhante ao álcool, o benzodiazepínico lorazepam diminui a atividade metabólica no córtex occipital, aumenta a atividade no córtex temporal e também reduz o metabolismo talâmico, como medido por tomografia por emissão de pósitron (Wang *et al.*, 2000).

Tolerância e Abstinência

A tolerância aos efeitos dos sedativos/hipnóticos se desenvolve rapidamente e doses maiores são necessárias para manter o mesmo nível de efeito. A tolerância se desenvolve para os efeitos agradáveis e sedativos, assim como para os efeitos dos benzodiazepínicos e dos barbitúricos na coordenação motora. A tolerância aos efeitos anticonvulsivantes não parece ocorrer (Jacobs e Fehr, 1987). Também existe alto grau de tolerância cruzada entre sedativos/hipnóticos, incluindo o álcool.

Na abstinência de sedativos e hipnóticos, alguns efeitos são observados, os quais são opostos àqueles da droga. Assim, aumento do alerta, ansiedade, inquietação, insônia, excitabilidade são sintomas característicos da abstinência (Nutt e Malizia, 2001). Em casos graves, podem ocorrer convulsões.

Existe evidência de que o tratamento crônico com benzodiazepínicos altera a composição das subunidades do receptor GABA-A (Holt, Bateson e Martin, 1996), o que também pode ocorrer em consequência das mudanças no acoplamento e na função do receptor. Isso resulta em tolerância na presença dos benzodiazepínicos e sintomas de abstinência quando estes são removidos.

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

A dependência de sedativos e hipnóticos pode se desenvolver com o uso crônico, independentemente da frequência com que são usados ou de suas doses. Por exemplo, as pessoas podem sentir urgência opressiva ou fissura para usar a droga apenas sob circunstâncias específicas, como em reuniões sociais ou épocas de mais estresse (Jacobs e Fehr, 1987).

É importante notar que vários indivíduos necessitam de terapia a longo prazo com benzodiazepínicos ou com barbitúricos para epilepsia, lesões cerebrais, ou

outros transtornos. Esse uso pode causar tolerância para alguns dos efeitos das drogas e efeitos de abstinência na sua interrupção. O uso de benzodiazepínicos ou barbitúricos com propósitos médicos pode ou não provocar dependência, mesmo se a tolerância e a abstinência estiverem presentes (ver Tabela 4.1). Os problemas estão mais frequentemente relacionados com o uso não médico de benzodiazepínicos por usuários de múltiplas drogas e pelo uso crônico por alguns pacientes. Estes incluem comprometimento da memória, risco de acidentes, de quedas e de fraturas de arcos costais em idosos, síndrome de abstinência, dano cerebral, sedação excessiva quando combinados com álcool ou outras drogas (o que pode ocasionar coma, *overdose* e morte) (Griffiths e Weerts, 1997). O tratamento da dependência de sedativos envolve descontinuação lenta, em conjunto com terapia comportamental (ver Cap. 3 para tipos de terapias comportamentais).

Tabaco

Introdução

Embora o tabaco contenha milhares de substâncias, a nicotina é a mais frequentemente associada com dependência porque é o componente que é psicoativo e causa efeitos comportamentais observáveis, como mudanças de humor, redução do estresse e melhora no desempenho. Os efeitos comportamentais associados com a nicotina liberada durante o ato de fumar incluem alerta, aumento na atenção e na concentração, melhora na memória, redução da ansiedade e supressão do apetite.

A meia-vida média da nicotina é de aproximadamente 2h, mas é cerca de 35% maior em pessoas com uma variante particular de um gene (isto é, um alelo) para a enzima (CYP2A6) que inibia a via metabólica primária da nicotina (Benowitz *et al.*, 2002). Estudos preliminares sugerem que a frequência do alelo da CYP2A6 seja maior em asiáticos do que em africanos ou caucasianos e que essa diferença explica parcialmente o menor consumo diário de cigarros e o risco de câncer de pulmão menor em asiáticos em comparação com africanos e caucasianos (Ahijevych, 1999; Tyndale e Sellers, 2001; Benowitz *et al.*, 2002). Isso será discutido posteriormente no Capítulo 5.

Efeitos Comportamentais

A nicotina é uma agonista potente e poderosa de várias subpopulações de receptores nicotínicos do sistema nervoso colinérgico (Henningfield, Keenan e Clarke, 1996; Vidal, 1996; Paterson e Nordberg, 2000). Doses agudas podem produzir alterações do humor, embora usuários diários sejam substancialmente menos sensíveis a esses efeitos do que não usuários, sugerindo que a tolerância se desenvolve para alguns desses efeitos (Soria *et al.*, 1996; Taylor, 1996; Foulds *et al.*, 1997; USDHHS, 1998). Brevemente, a nicotina produz efeitos psicoativos,

relacionados à dose em humano, que são similares àqueles dos estimulantes e tem escores elevados em testes padronizados de preferência e euforia, considerados confiáveis pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a avaliação do potencial de dependência (Henningfield, Miyasato e Jasinsk, 1985; USDHHS, 1988; Jones, Garrett e Griffiths, 1999; Royal College of Physicians, 2000).

O potencial de dependência associado com o fumo parece ser equivalente ou ultrapassar os de outras substâncias psicoativas. Em modelos animais, a nicotina pode atuar como reforçador potente e poderoso, ela induz auto-administração intravenosa, facilita a auto-estimulação intracraniana e condiciona preferência por lugar e tem propriedades de discriminação de estímulo (Goldberg *et al.*, 1983; Goldberg e Henningfield, 1988; Corrigan, 1999; Di Chiara, 2000). Padrões de auto-estimulação são mais parecidos com os padrões de estimulantes do que de outras classes de drogas (Griffiths, Bigelow e Henningfield, 1980).

Mecanismo de Ação

Na célula, a nicotina liga-se aos receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR). Existe uma variedade de subtipos de nAChR neuronais. Técnicas de clonagem revelaram várias subunidades do nAChR diferentes em mamíferos (Lukas *et al.*, 1999). Os receptores são compostos por cinco subunidades em torno de um canal iônico. A ligação de agonistas (por exemplo, nicotina) faz com que a conformação de repouso das subunidades se modifique para a conformação aberta e permite o influxo de sódio, o que causa despolarização celular (Miyazawa *et al.*, 1999; Corringer, Le Novère e Changeux, 2000).

No cérebro, os receptores nicotínicos estão localizados principalmente nos terminais pré-sinápticos e modulam a liberação de neurotransmissor; dessa forma, os efeitos da nicotina podem estar relacionados a vários sistemas de neurotransmissor (revisado em Dani e De Biasi, 2001; Kenny e Markou, 2001; Malin, 2001). A nicotina conhecidamente promove a síntese de dopamina aumentando a expressão da tirosina hidroxilase e sua liberação tanto na via nigroestriatal como na mesolímbica (Clarke e Pert, 1985; Panagis *et al.*, 2000).

A nicotina aumenta a liberação de dopamina no *nucleus accumbens* e o bloqueio dessa liberação reduz a auto-administração de nicotina em ratos (Schilstrom *et al.*, 1998; Dani e De Biasi, 2001). A nicotina estimula a transmissão dopaminérgica em áreas cerebrais específicas e, em particular, na cápsula do *nucleus accumbens* e em áreas da amígdala estendida, que se relacionaram com a dependência para a maioria das drogas (ver Cap. 3). Assim, a nicotina depende da dopamina para seus efeitos comportamentais, que são mais relevantes para suas propriedades reforçadoras; isto é, provavelmente, a base da capacidade de produzir dependência do tabaco. Entretanto, outros sistemas neuronais relacionados à dependência de substância, como os sistemas opióide, glutamatérgico, serotoninérgico e de glicocorticóides, podem ter importância para aspectos específicos da dependência de substância.

Tolerância e Abstinência

A exposição à nicotina resulta em alto grau de tolerância que parece ser mediado por diversos mecanismos e que incluem componentes agudos e a longo prazo (Swedberg, Henningfield e Goldberg, 1990; Perkins *et al.*, 1993). A tolerância a alguns efeitos pode estar relacionada à regulação para cima (*upregulation*) de receptores nicotínicos no sistema nervoso central (SNC), mas fatores genéticos também modulam os efeitos da nicotina, incluindo o desenvolvimento de tolerância (Collins e Marks, 1989). Isso pode estar por trás de algumas diferenças individuais na dependência de nicotina (ver Cap. 5).

A tolerância rapidamente se desenvolve para os efeitos subjetivos da nicotina ao longo de um dia. Os fumantes geralmente consideram o primeiro cigarro do dia o mais recompensador, o que pode ser em decorrência de tolerância ou alívio de sintomas de abstinência que se desenvolvem durante a noite. A dessensibilização de receptores (perda de sensibilidade) pode explicar alguns dos efeitos comportamentais da nicotina, a tolerância aguda e/ou crônica e a recaída (Rosecrans e Karan, 1993).

A abstinência do cigarro pode ser acompanhada por sintomas como irritabilidade, hostilidade, ansiedade, humor disfórico ou depressivo, diminuição da frequência cardíaca e aumento do apetite. A urgência para fumar se correlaciona com baixos níveis sanguíneos de nicotina (Russell, 1987), sugerindo que o ato de fumar ocorre para manter certa concentração de nicotina no sangue com o objetivo de evitar sintomas de abstinência. Assim, a continuidade do uso do tabaco pode ser explicada tanto pelo reforço positivo como pelo reforço negativo da nicotina. O término de administração prolongada de nicotina para animais induz comportamentos que sugerem depressão e aumento da ansiedade, mudanças em comportamentos treinados, assim como ganho de peso. A redução da locomoção e a diminuição da quantidade e da liberação de dopamina em estruturas límbicas, no *nucleus accumbens* e no *striatum*, durante a abstinência de nicotina, foram descritas em modelos animais e podem estar correlacionadas com mudanças comportamentais por causa dessa abstinência (Malin, 2001). Portanto, os modelos animais de abstinência de nicotina têm alguma validade externa e são utilizados em estudos pré-clínicos, principalmente, para descrever possíveis futuros tratamentos para a dependência de nicotina.

Sinais e sintomas da abstinência de tabaco, incluindo efeitos na atividade elétrica cerebral, desempenho cognitivo, ansiedade e resposta a estímulos estressantes, podem ser, em grande parte, mitigados pela administração de nicotina pura em uma variedade de formas (por exemplo, goma, adesivo cutâneo, instilação nasal) (Hughes, Higgins e Hatsukami, 1990; Heishman, Taylor e Henningfield, 1994; Pickworth, Heishman e Henningfield, 1995; Shiffman, Mason e Henningfield, 1998). Os humanos relatam efeitos subjetivos semelhantes

com nicotina intravenosa e ao fumar tabaco (Henningfield, Miyasato e Jasinski, 1985; Jones, Garrett e Griffiths, 1999). A fissura pelo tabaco, em geral, é apenas parcialmente aliviada pela administração de formas puras de nicotina, uma vez que pode ser eliciada por fatores que não são mediados pela nicotina (por exemplo, o cheiro do tabaco, a visão de outra pessoa fumando e propagandas de tabaco), pelo processo de condicionamento, e pode ser reduzida por outros constituintes do tabaco que não a nicotina, como o *alcatrão* (Butschky *et al.*, 1995). Esses fatores adicionais podem ter efeitos sinérgicos com a nicotina nos cigarros para fornecer alívio mais efetivo da fissura do que a nicotina liberada na fumaça do cigarro (Rose, Behm e Levin, 1993).

Tratamento Farmacológico da Dependência de Nicotina

Aumento no entendimento da dependência, bem como identificação e aceitação da nicotina como uma droga produtora de dependência foram fundamentais para o desenvolvimento de medicamentos e tratamentos comportamentais para ela. Existem atualmente muitos tratamentos disponíveis para ajudar as pessoas a reduzirem o tabagismo. As estimativas são de que mais de 1 milhão de pessoas foram tratadas, com sucesso, da dependência de nicotina desde a introdução da goma de nicotina e do adesivo transdérmico. Todas as terapias de reposição de nicotina são igualmente eficazes em ajudar as pessoas a parar de fumar e, em combinação com o aumento nos anúncios de serviço público na mídia sobre os perigos de fumar, vêm produzindo um crescimento marcado nas interrupções com sucesso. Entretanto, tratar a dependência com medicação apenas é muito menos efetivo do que quando a medicação é associada com tratamento comportamental. Nesse caso, a nicotina pode prevenir os efeitos físicos da abstinência, enquanto o indivíduo tenta lidar com a fissura e o comportamento de busca da droga que se tornaram habituais (ver Cap. 3, seção de terapias comportamentais). A terapia fundamentada em nicotina não deve ser utilizada a longo prazo, mas apenas no início do tratamento.

Embora o principal foco dos tratamentos farmacológicos da dependência de nicotina venha se baseando na nicotina, outros tratamentos estão sendo desenvolvidos para o alívio dos sintomas da sua abstinência. Por exemplo, a primeira droga de prescrição que não a nicotina, o antidepressivo bupropiona, é atualmente utilizada como tratamento farmacológico para a dependência de nicotina (Sutherland, 2002). A bupropiona aumenta as taxas de abstinência em fumantes, especialmente se combinada com a terapia de reposição de nicotina (O'Brien, 2001). Como a depressão está frequentemente associada à dependência de nicotina – seja predispondo o indivíduo a usar tabaco ou pelo seu desenvolvimento durante a sua dependência ou como uma consequência da sua abstinência – agentes antidepressivos vêm sendo testados para o seu tratamento. Esse conceito será mais explorado no Capítulo 6, no qual a co-morbidade entre o uso de substância e doença mental será discutida.

Opióides

Introdução

Drogas opiáceas são compostos extraídos da semente da papoula. Essas drogas abriram caminho para a descoberta do sistema opióide endógeno no cérebro (Brownstein, 1993). O termo *opióide* inclui os *opiáceos* assim como compostos sintéticos ou semi-sintéticos com propriedades similares. A evidência sobre a existência de receptores opióides se baseou na observação de que os opiáceos (por exemplo, heroína e morfina) interagem com locais de ligação específicos no cérebro. Em 1976, a primeira evidência para a existência de múltiplos receptores opióides foi relatada (Martin *et al.*, 1976) e estudos farmacológicos resultaram na classificação dos locais de ligação opióides em três classes de receptores nomeados *mu*, *delta* e *kappa*. Posteriormente, estudos revelaram que existem vários subtipos de cada classe de receptor (Pasternak, 1993).

A existência de receptores opióides sugeriu que esses locais receptores seriam alvos para moléculas semelhantes aos opióides que existem naturalmente no cérebro. Em 1975, dois peptídeos que atuam nos receptores opióides foram descobertos, a Leu-encefalina e a Met-encefalina (Hughes *et al.*, 1975). Logo após, outro peptídeo endógeno foi identificado e mais de 20 peptídeos opióides são conhecidos hoje em dia (Akil *et al.*, 1997).

Efeitos Comportamentais

A injeção intravenosa de opióides produz rubor morno na pele e sensações descritas pelos usuários como um *barato* (*rush*); entretanto, a primeira experiência com opióides pode também ser desagradável e envolver náusea e vômito (Jaffe, 1990). Os opióides têm efeitos euforizantes, analgésicos, sedativos e depressores respiratórios.

Numerosos experimentos com animais, utilizando compostos opióides seletivos, mostraram que agonistas do subtipo *mu* do receptor, quando injetados tanto periférica como diretamente no cérebro, têm propriedades reforçadoras. Agonistas *delta*, assim como encefalinas endógenas, parecem produzir recompensa, embora em menor extensão do que agonistas *mu*. O reforço por agonistas *mu* e *delta* foi mostrado em vários modelos comportamentais, incluindo auto-administração da droga, auto-estimulação intracraniana e paradigmas de preferência por lugar condicionado, e foi revisado extensamente (Van Ree, Gerrits e Vanderschuren, 1999). Estudos farmacológicos, dessa forma, têm proposto que a ativação tanto de receptores *mu* como *delta* é reforçadora. Também é significativo que a inativação genética de receptores *mu* aboliu tanto os efeitos produtores de dependência como os efeitos analgésicos da morfina, assim como as ações de outros opióides utilizados clinicamente. Isso demonstra que os receptores *mu* são críticos para todos os efeitos benéficos, assim como para os efeitos prejudiciais dos opiáceos clinicamente relevantes (Kieffer, 1999). Estudos moleculares,

dessa maneira, têm destacado os receptores *mu* como a porta para a analgesia, tolerância e dependência dos opióides.

Os receptores *kappa*, entretanto, parecem ter efeito oposto na recompensa. A hipótese de um controle *mu/kappa* dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos é mais bem documentada. É importante ressaltar a observação que a heroína é também auto-administrada em animais na ausência desses neurônios, sugerindo a existência de mecanismos independentes de dopamina no reforço opióide (Leshner e Kobb, 1999).

Mecanismo de Ação

Os três receptores opióides (*mu*, *delta* e *kappa*) mediam atividades tanto dos opióides exógenos (drogas) como dos peptídeos opióides endógenos e, assim, representam as peças centrais no entendimento dos comportamentos controlados por opióides. Os receptores opióides pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G. A ligação de agonistas a esses receptores acarreta, no final, inibição da atividade neuronal.

Receptores e peptídeos opióides são fortemente expressos no SNC (Mansour *et al.*, 1995; Mansour e Watson, 1993). Além de seu envolvimento nas vias de dor, o sistema opióide está largamente representado em áreas cerebrais envolvidas na resposta às substâncias psicoativas, como a ATV e a cápsula no *nucleus accumbens* (Akil *et al.*, 1997). Os peptídeos opióides estão envolvidos em uma grande variedade de funções, regulando funções de respostas ao estresse, de alimentação, de humor, de aprendizado, de memória e imunes (para revisão ver Vaccarino e Kastin, 2001).

Tolerância e Abstinência

Com a administração repetida de drogas opióides, mecanismos adaptativos modificam o funcionamento dos neurônios sensíveis a opióides e das redes neurais. A tolerância se desenvolve e doses mais altas das drogas são necessárias para atingir o efeito desejado. Humanos e animais experimentais desenvolvem profunda tolerância aos opióides em períodos de algumas semanas de administração crônica escalonada. A tolerância envolve processos celulares e neurais distintos. Dessensibilização aguda ou tolerância do receptor opióide se desenvolve em minutos durante o uso de opióides e diminui em minutos a horas após a exposição. Existe também dessensibilização a longo prazo do receptor que se desenvolve lentamente e persiste de horas a dias após a remoção do agonista opióide. Também ocorrem contra-adaptações aos efeitos opióides dos mecanismos de sinalização intracelular e no circuito neuronal que contribui para a tolerância. Esses processos foram recentemente revisados (Williams, Christie e Manzoni, 2001).

A interrupção do uso crônico de opióides está associada com síndrome de abstinência intensamente disfórica que pode ser um impulso negativo para reini-

ciar o uso da substância. A abstinência é caracterizada por lacrimejamento, coriza nasal, bocejos, sudorese, inquietação, irritabilidade, tremor, náusea, vômitos, diarreia, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, calafrios, câibras e dores musculares, que pode durar de sete a dez dias (Jaffe, 1990). Imaginava-se que a abstinência seria suficiente para explicar a dependência de opióides (Collier, 1980). Não existe dúvida que a síndrome de abstinência intensamente disfórica tem papel importante na manutenção de episódios de uso de opióides, mas a dependência de opióides e as recaídas que ocorrem longo tempo após a abstinência não podem ser explicadas apenas nessa base (Koob e Bloom, 1988). Atualmente, as adaptações a longo prazo nos sistemas neurais também são vistas como tendo papel significativo na dependência e na recaída.

Em conclusão, os dados mostram mudanças complexas e abrangentes do sistema opióide endógeno após estimulação repetida dos receptores *mu* pelos opióides. As conseqüências precisas dessas mudanças não estão claras, mas é provável que a desregulação a longo prazo do sistema opióide influencie a resposta ao estresse e o comportamento de uso da droga.

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

As adaptações após exposição crônica à droga se estendem bem além dos circuitos de recompensa para outras áreas cerebrais, notadamente, aquelas envolvidas nas respostas de aprendizado e estresse. São regiões importantes: amígdala, hipocampo e córtex cerebral, que são todas conectadas com o *nucleus accumbens*. Todas essas áreas revelam receptores e peptídeos opióides e a distribuição geral das células que expressam peptídeos opióides nos circuitos neurais da dependência foi revisada (Nestler, 2001; Koob e Nestler, 1997).

A exposição repetida aos opióides induz modificações drásticas e talvez irreversíveis no cérebro. A tolerância é marca registrada das adaptações do uso crônico de opióides, definida como sensibilidade reduzida aos efeitos da droga e geralmente referindo atenuação do efeito analgésico. A fissura pela droga e as manifestações fisiológicas da sua abstinência também são indicações de neuroadaptações a longo prazo. Esses fenômenos são conseqüência da estimulação sustentada de receptores *mu* por drogas opiáceas, induzindo adaptações neuroquímicas em neurônios que possuem receptores opióides (Kieffer e Evans, 2002).

Tratamento Farmacológico da Dependência de Opióide

O tratamento da dependência de heroína vem tendo bastante sucesso em decorrência da terapia de substituição e do tratamento de manutenção com metadona em particular (Quadro 4.1). A metadona é um agonista opióide sintético que atua nos mesmos receptores que as drogas opióides e, dessa forma, bloqueia os efeitos da heroína, elimina sintomas de abstinência e reduz a fissura. Quando usada adequadamente, a metadona não é sedativa, não provoca intoxicação e não interfere nas atividades regulares. A medicação é tomada oralmente e suprime a abstinên-

cia de opióides por 24h. Não há prejuízo cognitivo. Sua característica mais importante é aliviar a fissura associada com a dependência de heroína, reduzindo, assim, a recaída. O tratamento de manutenção com metadona é seguro e bastante efetivo em ajudar pessoas a pararem de usar a heroína, especialmente quando combinado com terapias comportamentais ou aconselhamento e outros serviços de suporte. O tratamento de manutenção com metadona pode também reduzir o risco de contrair e transmitir vírus da imunodeficiência humana (HIV), tuberculose e hepatite (Krambeer *et al.*, 2001).

Quadro 4.1 – Terapia de substituição

A terapia de substituição é definida como a administração sob supervisão médica de uma substância psicoativa prescrita – farmacologicamente relacionada àquela que produziu a dependência – para pessoas com dependência de substância, para atingir os objetivos definidos do tratamento (geralmente melhorar a saúde e o bem-estar). A terapia de substituição é amplamente utilizada no manejo da dependência de opióide e é muitas vezes denominada *tratamento de substituição de opióide, terapia de reposição de opióide ou farmacoterapia opióide*. Agentes apropriados para a terapia de substituição da dependência opióide são aqueles com algumas propriedades opióides, que então têm a capacidade de prevenir a emergência de sintomas de abstinência e reduzir a fissura. Ao mesmo tempo, eles diminuem os efeitos da heroína ou de outras drogas opióides porque se ligam aos receptores opióides no cérebro. Em geral, é desejável que as drogas de substituição opióide tenham uma duração de ação mais longa do que as drogas que estão substituindo, de maneira a retardar a emergência da abstinência e reduzir a frequência de administração. Como resultado, ocorrem menos distúrbios das atividades da vida normal em razão da necessidade de obter e administrar drogas, facilitando, assim, os esforços de reabilitação. Enquanto opióides não prescritos são quase sempre injetados ou inalados pelos usuários de drogas, as medicações prescritas são comumente administradas via oral na forma de solução ou comprimido. Os agentes utilizados na terapia de substituição podem também ser prescritos em doses decrescentes em curtos períodos (frequentemente menos do que um mês) com propósitos de desintoxicação. A terapia de substituição de manutenção está associada à prescrição de doses relativamente estáveis de agonistas opióides (por exemplo, metadona e buprenorfina) por longo período (geralmente mais de seis meses). Os mecanismos de ação da terapia de substituição de opióide de manutenção incluem a prevenção de alterações de eventos moleculares, celulares e fisiológicos e, na verdade, a normalização dessas funções anteriormente alteradas pelo uso crônico de opióides de ação curta como a heroína. O contexto de expedição da terapia de substituição tem importantes implicações para a qualidade das intervenções, tanto para manter controle adequado como para assegurar a prescrição responsável.

Desde 1970, a terapia de manutenção de metadona cresceu substancialmente para se tornar o tipo dominante de terapia de substituição globalmente. Como o tratamento foi controverso no início, foi avaliado com mais rigor do que qualquer outro tratamento para dependência de opióide. O peso da evidência em favor dos benefícios é substancial.

Fonte: WHO, 1998; Kreek, 2000.

Uma droga mais nova, a levo-alfa-acetil-metadol (LAAM) assemelha-se à metadona: é um opióide sintético que pode ser usado para tratar a dependência de heroína, mas só precisa ser tomado três vezes por semana, tornando mais fácil o uso dessa terapia.

A buprenorfina é outra droga prescrita para o manejo da dependência de opióide, que tem o potencial de melhorar o acesso ao tratamento da dependência ao trazer mais pessoas para o tratamento em serviços de atenção primária à saúde (Quadro 4.2). Vem sendo amplamente utilizada na França e está atualmente sendo avaliada nos EUA.

Quadro 4.2 – Uso da buprenorfina no tratamento da dependência de opióide

Enquanto muito do trabalho sobre terapia de substituição tem se focado na metadona, vários novos opióides sintéticos orais, como a LAAM, a morfina de liberação lenta e a buprenorfina, vêm sendo investigados como agentes terapêuticos potenciais no tratamento da dependência de opióide. A buprenorfina, em particular, vem passando por testes clínicos extensivos no tratamento da dependência de opióide e está provavelmente para se tornar a medicação utilizada no manejo dessa dependência não apenas em clínicas especializadas, mas também em serviços primários de saúde. Suas propriedades farmacológicas e suas características clínicas resultantes – em especial sua relativa longa duração de ação e perfil de segurança melhor – parecem certamente assegurar à buprenorfina um lugar importante no tratamento geral da dependência de opióide.

Farmacologicamente, a buprenorfina é um agonista parcial do receptor μ e um antagonista fraco do receptor κ . Como se liga fortemente e se dissocia lentamente desses receptores, a buprenorfina apresenta um *teto* do efeito agonista mais perceptível no efeito depressor respiratório, o que confere à medicação maior grau de segurança clínica. Sua associação firme, com dissociação lenta dos receptores, fornece bloqueio para o efeito de agonistas administrados subsequente, precipita abstinência em pacientes mantidos com dose suficiente de um agonista completo e fornece prolongada duração da ação com pouca reversibilidade com naloxona. Além do mais, o efeito antagonista fraco nos receptores κ da buprenorfina torna-a destituída de efeitos psicomiméticos. Pesquisas adicionais demonstraram níveis de eficácia de reforço limitados da buprenorfina em comparação aos opióides e estabeleceram sua capacidade de suprimir a auto-administração de opióides em primatas e humanos dependentes de opióides.

A formulação contendo tanto buprenorfina como o antagonista opióide naloxona foi recentemente introduzida para terapia de manutenção da dependência de opióide. A adição de naloxona à buprenorfina visa reduzir o risco de desvio e uso injetável da buprenorfina. Ao longo da década passada uma série de ensaios clínicos controlados, que utilizaram medidas de desfecho, como uso de opiáceos ilícitos, adesão ao tratamento, fissura e escore global de melhora, confirmou a eficácia e a segurança clínica da buprenorfina. Quando usada no tratamento de substituição opióide para mulheres grávidas dependentes, parece estar associada com baixa incidência de síndrome de abstinência neonatal. Em decorrência das características anteriores, a buprenorfina é uma droga útil na facilitação da abstinência dos opióides.

Fontes: Barnett, Rodgers e Bloch, 2001; Fischer *et al.*, 2000; Ling *et al.*, 1998.

O tratamento assistido com heroína para a sua dependência (Quadro 4.3) também tem sido proposto.

A naloxona e a naltrexona são medicações que também bloqueiam os efeitos da morfina, heroína e outros opiáceos atuando como antagonistas nos receptores opióides. São especialmente úteis na prevenção de recaídas porque bloqueiam todos os efeitos dos opiáceos. Os efeitos são relativamente de longa duração, variando de um a três dias. Essa terapia começa após desintoxicação supervisionada por médicos, pois a naloxona e a naltrexona não protegem contra os efeitos da abstinência e podem, de fato, precipitar sintomas de abstinência em pessoas dependentes. A naltrexona não tem efeitos subjetivos ou potencial para desenvolvimento de dependência. A não adesão do paciente é um problema comum. Dessa forma, um desfecho favorável do tratamento requer que também exista relacionamento terapêutico positivo, terapia ou aconselhamento efetivo e monitoramento cuidadoso da adesão ao medicamento.

85-7241-666-8

Quadro 4.3 – Tratamento da dependência de heroína assistido com heroína

A prescrição de heroína para o tratamento da dependência de opióides, praticada em escala limitada no Reino Unido por muitos anos, ganhou interesse internacional do início da década de 1990, com estudos de viabilidade na Austrália e um primeiro estudo nacional do tratamento assistido com heroína, na Suíça, que começou em 1994. Esse estudo acarretou o estabelecimento do tratamento assistido com heroína como uma das opções de tratamento na Suíça. Os achados desse estudo mostraram que houve reduções significantes no uso de drogas ilícitas, melhora no estado de saúde e integração social (Uchtenhagen *et al.*, 1999). Resultados do seguimento de 18 meses documentaram estabilidade das melhoras também após a saída do programa (Rehm *et al.*, 2001).

Uma revisão do grupo de *experts* da OMS deu suporte às principais conclusões do estudo suíço, mas também recomendou mais pesquisas com o objetivo de identificar melhor os benefícios da heroína prescrita (Ali *et al.*, 1999). Essas recomendações foram seguidas em ensaios clínicos controlados: um implementado em 1998 a 2001 na Holanda (van den Brink *et al.*, 2002), um iniciado em 2002 na Alemanha (Krausz, 2002). Outros projetos de pesquisa similares estão em preparação (Fischer *et al.*, 2002). O objetivo comum dos ensaios é testar uma opção terapêutica adicional àqueles adictos à heroína para quem outros tratamentos falharam e que não estejam em contato com o sistema de tratamento. Uma rede internacional de cientistas, engajados nos projetos mencionados anteriormente, surgiu e organizou três conferências para troca de experiências e problemas metodológicos, terapêuticos e práticos. O debate internacional sobre o tratamento da dependência de opióides assistido com heroína, de início principalmente político e controverso, tende a se tornar mais científico e orientado por evidências (Bammer *et al.*, 1999).

Fontes: Ali *et al.*, 1999; Bammer *et al.*, 1999; Uchtenhagen *et al.*, 1999; Rehm *et al.*, 2001; van den Brink *et al.*, 2002; Krausz, 2002; Fischer *et al.*, 2002.

Canabinóides

Introdução

Entre todos os canabinóides contidos na *Cannabis sativa*, o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) é a principal substância química com efeitos psicoativos e é metabolizado para outro composto ativo, o 11-OH-delta-9-THC. Os canabinóides são geralmente inalados pelo fumo, mas também podem ser ingeridos. O pico da intoxicação pelo fumo é atingido em 15 a 30min e seu efeito dura de 2 a 6h. Os canabinóides permanecem no corpo por períodos longos e se acumulam após o uso repetido. Podem ser encontrados na urina por dois a três dias após o consumo de um único cigarro e até por seis semanas após o último uso em usuários pesados.

Vários estudos (por exemplo, Tramer *et al.*, 2001) demonstraram efeitos terapêuticos dos canabinóides, por exemplo, em controlar náusea e vômitos em alguns pacientes com câncer ou síndrome da imunodeficiência humana (AIDS). Isso tem resultado em discussão controversa a respeito dos potenciais efeitos benéficos da *cannabis* em certas condições (Quadro 4.4).

Efeitos Comportamentais

A percepção do tempo torna-se lenta e ocorrem sensações de relaxamento e de aguçamento da percepção sensorial. A percepção de aumento da autoconfiança e de maior criatividade não é acompanhada por melhor desempenho e há com-

Quadro 4.4 – Potencial terapêutico da *cannabis*

Os usos terapêuticos do D-9-tetra-hidrocanabinol (THC) provocaram discussões sobre o uso terapêutico da *cannabis* propriamente dita, embora existam poucas pesquisas nessa área e estudos clínicos satisfatórios não tenham sido conduzidos. Com o objetivo de explorar possíveis usos terapêuticos da *cannabis*, várias questões científicas precisam ser consideradas, incluindo:

- Padronização das preparações de *cannabis* necessária para alguns tipos de estudos clínicos e pré-clínicos.
- Dificuldades inerentes ao estudo do fumo como modo de administração de uma substância.
- Necessidade de um *cigarro* placebo comparável que não possa ser facilmente identificado por indivíduos e pacientes experimentais nos ensaios controlados.
- Grande número de pacientes que seria necessário para estudar a eficácia comparativa de fumar *cannabis* em relação a outros canabinóides e outros agentes terapêuticos.
- Possibilidade de utilizar sistemas de administração alternativos que evitem o ato de fumar *cannabis*, assim como outros componentes contidos na sua forma para fumar. Além disso, as grandes implicações dessas pesquisas nas políticas de controle de *cannabis* precisam ser cuidadosamente consideradas.

Fonte: WHO, 1997a.

prometimento da memória a curto prazo e da coordenação motora. A analgesia, as ações antiemética e antiepiléptica e o aumento do apetite são efeitos centrais algumas vezes descritos como tendo relevância clínica (O'Brien, 2001).

Os derivados de *cannabis* produzem respostas motivacionais subjetivas claras em humanos, provocando comportamentos de busca por droga e uso repetido. De fato, os derivados de *cannabis* são as drogas ilícitas mais amplamente utilizadas no mundo (Adams e Martin, 1996).

Estudos em animais demonstraram que os canabinóides possuem a maioria das características comuns atribuídas a substâncias com propriedades reforçadoras (revisado por Maldonado e Rodriguez e Fonseca, 2002). Assim, efeitos subjetivos foram demonstrados em animais utilizando-se uma grande gama de doses de canabinóides no paradigma de discriminação de droga. As características recompensadoras desses efeitos subjetivos também foram definidas em animais, utilizando-se os paradigmas de preferência condicionada por lugar e de auto-estimulação intracraniana. Estudos com animais também revelaram que os canabinóides interagem com os circuitos cerebrais de recompensa e compartilham com outras substâncias psicoativas algumas características bioquímicas (por exemplo, mudanças nas atividades dopaminérgica e opióide) que foram relacionadas diretamente às suas propriedades reforçadoras (Koob, 1992). Esses achados bioquímicos dão suporte claro à capacidade dos canabinóides de produzir dependência que foi relatada em humanos.

Mecanismo de Ação

O conjunto de receptores canabinóides e seus ligantes endógenos constituem o que é atualmente chamado de *sistema endocanabinóide*. Canabinóides derivados da planta ou seus análogos sintéticos são agonistas clássicos dos receptores canabinóides (revisado por Pertwee, 1999; Reggio e Traore, 2000; Khanolkar, Palmer e Makriyannis, 2000).

Os compostos canabinóides induzem seus efeitos farmacológicos pela ativação de dois receptores diferentes que foram identificados e clonados: o receptor canabinóide CB-1, que é altamente expresso no SNC (Devane *et al.*, 1988; Matsuda *et al.*, 1990), e o receptor CB-2, que é localizado em tecidos periféricos, principalmente no sistema imune (Munro, Thomas e Abu-Shaar, 1993). O THC e seus análogos mostram boa correlação entre afinidade por esses receptores e seus efeitos, denotando que esses receptores são os alvos desses compostos. Após a identificação do primeiro receptor canabinóide, teve início a procura por ligantes endógenos para esse receptor. A descoberta do primeiro ligante canabinóide endógeno (endocanabinóide) ocorreu em 1992, quando a anandamida, aracadonoil etanolamida, foi isolada do cérebro de porco (Devane *et al.*, 1992). Um segundo tipo de endocanabinóide foi descoberto em 1995, também derivado do ácido araquidônico (Mechoulam *et al.*, 1995; Sugiura *et al.*, 1995). Recente-

mente, um terceiro ligante endocanabinóide foi identificado (Hanus *et al.*, 2001). A identificação desses compostos endocanabinóides e o desenvolvimento de agonistas canabinóides sintéticos seletivos e potentes, assim como de antagonistas canabinóides tiveram papel principal nos avanços recentes na farmacologia canabinóide.

Os ligantes endógenos apresentam síntese e liberação dos neurônios induzidas por despolarização e são removidos do espaço extracelular por um processo de recaptura mediado por carregador que está presente nas membranas dos neurônios e astrócitos (Di Marzo *et al.*, 1998; Maccarrone *et al.*, 1998; Di Marzo, 1999; Piomelli *et al.*, 1999; Hillard e Jarrahian, 2000). Isso é tomado como evidência de que esses canabinóides endógenos comportam-se como transmissores no cérebro.

Embora a *cannabis* seja amplamente utilizada, os mecanismos de seus efeitos euforizantes e produtores de dependência são largamente desconhecidos. Existe um grande conjunto de evidências de que o delta-9-THC aumenta a atividade dopaminérgica na via mesolímbica que se projeta da ATV para o *nucleus accumbens*, uma região-chave no desenvolvimento da dependência (ver Cap. 3). Estudos *in vivo* mostraram que o delta-9-THC aumenta a concentração de dopamina no *nucleus accumbens* (Chen *et al.*, 1990). Mais recentemente, foi mostrado, por microdiálise cerebral, que o delta-9-THC aumenta a concentração de dopamina extracelular preferencialmente na cápsula do *nucleus accumbens*, de maneira similar à ação de várias substâncias psicoativas (Tanda, Pontieri e Di Chiara, 1997). A administração sistêmica de delta-9-THC ou de canabinóides sintéticos também aumenta o disparo espontâneo de neurônios dopaminérgicos na ATV (French, 1997; Gessa *et al.*, 1998).

A distribuição cerebral dos locais de ligação CB1 se correlaciona com os efeitos dos canabinóides na memória, percepção, controle motor e anticonvulsivante (Ameri, 1999). Os agonistas do receptor CB1 prejudicam a memória e alteram o controle da função motora. Dessa forma, o córtex cerebral, o hipocampo, o putâmen-caudado lateral, a substância negra, a *pars reticulata*, o globo pálido, o núcleo entopeduncular e a camada molecular do cerebelo são todos povoados por concentrações particularmente altas de receptores CB1 (Pertwee, 1997). Níveis intermediários de ligação são encontrados no *nucleus accumbens*. Os receptores CB1 são encontrados também nas vias de dor no cérebro e na medula espinhal e nos terminais periféricos de neurônios sensoriais primários (Pertwee, 2001), explicando, assim, as propriedades analgésicas dos agonistas do receptor canabinóide. Receptores CB1 são expressos nos neurônios do coração, canal deferente, bexiga urinária e intestino delgado (Pertwee, 1997).

Os receptores CB1 localizados nos terminais nervosos (Pertwee, 1997; Ong e Mackie, 1999; Pertwee, 2001) suprimem a liberação neuronal de transmissores que incluem acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, GABA, glutamato e aspartato (Pertwee, 2001). Os receptores CB2 encontrados

nas células imunes, com níveis particularmente altos nos linfócitos B e células exterminadoras naturais (*natural killer cells*) (Galiegue *et al.*, 1995), são imunomoduladoras (Molina-Holgado, Lledo e Guaza, 1997).

Tolerância e Abstinência

A tolerância rapidamente se desenvolve para a maioria dos efeitos da *cannabis*, canabinóides e drogas relacionadas que atuam no receptor canabinóide CB1. O desenvolvimento de tolerância aos efeitos antinocicepção, anticonvulsivante e locomotor segue diferentes intervalos de tempo e ocorre em diferentes extensões.

Existe pouca evidência de abstinência associada ao uso de canabinóides. De fato, reações de abstinência após uso prolongado de canabinóides são raramente relatadas, provavelmente por causa da longa meia-vida dos canabinóides que impede o surgimento de sintomas de abstinência. A secreção aumentada do fator de liberação de corticotropina é um marcador de estresse que está aumentado durante a abstinência de canabinóide (Rodriguez de Fonseca *et al.*, 1997).

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

A *cannabis* é considerada, algumas vezes, uma droga *inócua* e a prevalência de uso regular ou ao longo da vida vem aumentando. Entretanto, pessoas com esquizofrenia, que usam *cannabis*, estão vulneráveis à recaída e à exacerbação dos sintomas existentes, enquanto usuários relatam efeitos adversos de curta duração e o uso regular está relacionado com desenvolvimento de dependência (Johns, 2001). Evidências ligando a *cannabis* com lesões cerebrais irreversíveis e indução de encefalopatia tóxica em crianças são inconclusivas.

Diversos estudos têm mostrado (como revisado em Ameri, 1999) que a exposição de longa duração à *cannabis* pode produzir prejuízos cognitivos duradouros, que podem resultar de resíduos da droga no cérebro, reações de abstinência ou neurotoxicidade direta dos canabinóides, alcatrão, carboxiemoglobina ou benzopireno. Existe alguma evidência de prejuízo na capacidade de focar a atenção e de filtrar informações irrelevantes que aumenta com o número de anos de uso, mas não se relaciona com a frequência de uso. A velocidade de processamento de informação torna-se significativamente lenta com maior frequência de uso, mas não é afetada pela duração deste. Os resultados sugerem que a acumulação crônica de canabinóides produz prejuízos cognitivos tanto a curto como a longo prazos (Solowij, Michie e Fox, 1995). Em geral, os dados dão suporte a um efeito residual da droga na atenção, tarefas psicomotoras e memória de curto prazo durante período de 12 a 24h imediatamente após o uso de *cannabis*, mas as evidências são ainda insuficientes para confirmar ou refutar tanto efeito residual prolongado da droga, como efeito tóxico no SNC, mesmo após os resíduos da droga terem sido eliminados pelo corpo (Pope, Gruber e Yurgelun-Todd, 1995).

Revisão da literatura pré-clínica sugere que tanto a idade na exposição como a duração desta podem ser determinantes críticos da neurotoxicidade. A administração de canabinóides por, pelo menos, três meses (8 a 10% do tempo de vida nos ratos) foi necessária para produzir efeitos neurotóxicos em roedores peripuberais, o que seria comparável a três anos de exposição em macacos *rhesus* e de sete a dez anos em humanos. Estudos em macacos expostos diariamente por até 12 meses não relataram consistentemente neurotoxicidade e os resultados de exposições mais longas ainda não foram publicados (Scallet, 1991).

Cocaína (Hidroclorato e *Crack*)

Introdução

A cocaína é um poderoso estimulante do sistema nervoso que pode ser usado por via intranasal, intravenosa ou fumada. O uso da cocaína por várias diferentes culturas data de séculos atrás. É encontrada nas folhas de *Erythroxylon coca*, árvores que são nativas da Bolívia e do Peru.

Efeitos Comportamentais

A cocaína aumenta o alerta, as sensações de bem-estar e euforia, a energia e a atividade motora, as sensações de competência e a sexualidade. Ansiedade, paranóia e inquietação também são freqüentes. O desempenho atlético pode ser melhorado em esportes em que atenção sustentada e resistência sejam necessárias. Com doses excessivas, tremores, convulsões e aumento da temperatura corporal são relatados. Ocorre ativação do sistema nervoso simpático concomitantemente com os efeitos comportamentais. Taquicardia, hipertensão, infarto do miocárdio podem suceder durante a *overdose* de cocaína. Conforme os efeitos da droga diminuem, o usuário sente-se disfórico, cansado, irritável e levemente deprimido, o que pode acarretar uso subsequente da droga para recuperar a experiência anterior (O'Brien, 2001).

Existem numerosos trabalhos publicados relatando que a cocaína pode ser auto-administrada em animais por via intravenosa ou oral (Caine e Koob, 1994; Barros e Miczek, 1996; Rocha *et al.*, 1998; Platt, Rowlett e Spealman, 2001). O efeito da cocaína em aumentar a auto-estimulação intracraniana requer ativação tanto de receptores D1 como D2 (Kita *et al.*, 1999). A preferência por lugar condicionado pode ser induzida em roedores pela administração de cocaína (Itzhak e Martin, 2002).

Mecanismo de Ação

No cérebro, a cocaína age como um bloqueador do transporte de monoaminas com afinidade similar pelos transportadores de dopamina, serotonina e norepinephrina (Ritz, Cone e Kuhar, 1990). A cocaína e o transportador de dopamina ao qual ela se liga podem ser visualizados no cérebro humano com o uso de

tomografia por emissão de pósitron (PET) (Fig. 4.2). O antagonismo das proteínas transportadoras deixa mais neurotransmissores monoaminérgicos disponíveis na fenda sináptica para atuar nos receptores pré e pós-sinápticos. É amplamente aceito que a capacidade da cocaína de atuar como reforçador se deve, em grande parte, à sua capacidade de bloquear a recaptura de dopamina (Wise e Bozarth, 1987; Woolverton e Johnson, 1992; Sora *et al.*, 2001). Os efeitos reforçadores dos psicoestimulantes estão associados com aumentos da dopamina cerebral e da ocupação de receptores D2 em humanos, como percebido em estudos com PET (Volkow *et al.*, 1999). Contudo, tanto receptores D1 como D2 vêm sendo implicados nos efeitos reforçadores da cocaína. Foi demonstrado em estudos animais que antagonistas de receptores tipo D1 e os D2 atenuam a auto-administração de cocaína (Caine e Koob, 1994) enquanto agonistas de receptores tipo D1 e os D2 mantêm a auto-administração de cocaína (como revisto em Platt, Rowlett e Spealman, 2001). Utilizando-se PET para investigar o papel da

85-7241-666-8

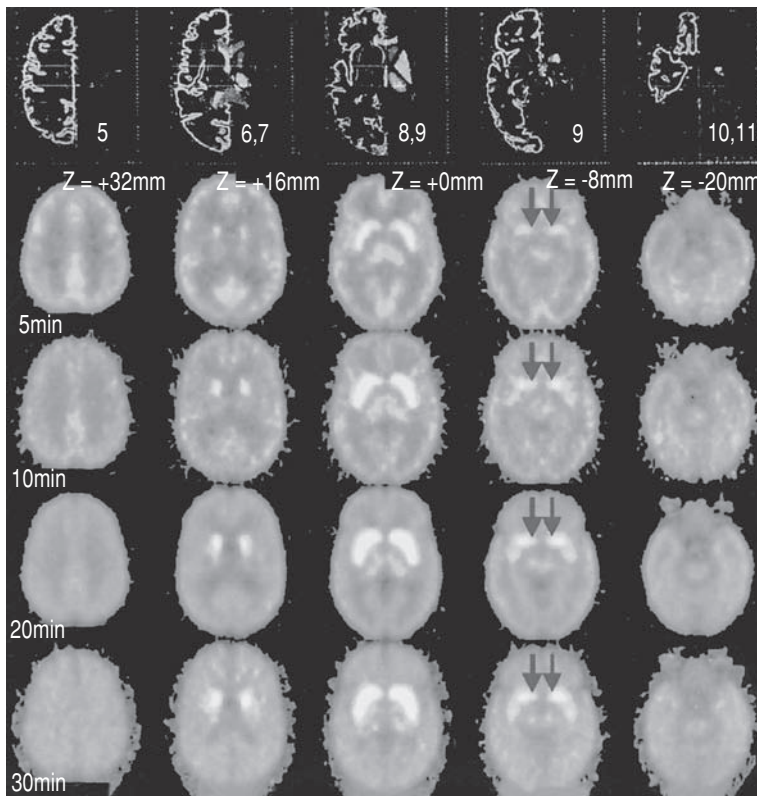


Figura 4.2 – Imagens da distribuição de [(11)C] cocaína no cérebro humano em diferentes tempos após a injeção (*ver prancha colorida*). Fonte: Fowler *et al.*, 2001. Reproduzido com permissão dos editores.

dopamina nos efeitos reforçadores da cocaína em humanos foi mostrado que a taxa na qual a cocaína entra no cérebro e bloqueia o transportador de dopamina está associada ao *barato* e não apenas à presença da droga no cérebro (Volkow *et al.*, 1999).

Apesar das evidências apontando para um mecanismo dopaminérgico para a recompensa da cocaína, a dopamina pode não ser o único mediador das suas propriedades reforçadoras, pois os camundongos *knock-out* para o transportador de dopamina – camundongos que tiveram o gene para esse transportador silenciado de forma que ele não é expresso (ver Cap. 5) – continuam a auto-administrar cocaína (Rocha *et al.*, 1998). O sistema serotoninérgico pode influenciar as propriedades reforçadoras da cocaína, pois ela também facilita a transmissão serotoninérgica no *nucleus accumbens* (Andrews e Lucki, 2001).

Tolerância e Abstinência

Em geral, parece haver pouca tolerância aos efeitos da cocaína, embora possa existir tolerância aguda na mesma sessão de uso repetido da substância (Brown, 1989).

A abstinência de cocaína não resulta em sintomas graves como os que caracterizam a abstinência de opióides, mas induz uma *baixa depois da alta* (Brown, 1989), que pode contribuir para uso adicional de cocaína ou de outra droga. Durante a abstinência protraída, o córtex orbitofrontal de pessoas com dependência de cocaína está hipoativo em relação aos níveis de receptores de dopamina D2 no *striatum*. É atualmente proposto que o estado de dependência envolve alterações nos circuitos orbitofrontais relacionados a comportamentos repetitivos compulsivos (Volkow e Fowler, 2000).

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

Déficits cognitivos associados ao uso crônico de cocaína vêm sendo notados e refletem mudanças nos mecanismos corticais, subcorticais e neuromoduladores subjacentes que embasam a cognição – e também interferem diretamente com programas de reabilitação (Rogers e Robbins, 2001). Indivíduos que são dependentes de cocaína possuem déficits específicos de funções executivas, por exemplo, tomada de decisão e julgamento, e esse comportamento está associado com disfunções de regiões cerebrais pré-frontais específicas. Estudos com PET sugerem que a estimulação do sistema dopaminérgico, secundária ao uso crônico de cocaína, ative um circuito que envolve o córtex orbitofrontal, o giro do cíngulo, o tálamo e o *striatum*. Esse circuito está anormal em pessoas com dependência de cocaína e se formula a hipótese de que essa anormalidade contribui para o desejo intenso de usar cocaína, resultando na perda de controle sobre o direcionamento para usar mais cocaína (Volkow *et al.*, 1996).

Parece haver fortes evidências dando suporte à existência de uma síndrome neurológica após uso a longo prazo de cocaína. Pessoas com dependência de cocaína exibem desempenho prejudicado em testes do funcionamento do sistema motor e

têm tempos de reação mais lentos do que indivíduos não dependentes. Evidências de anormalidades no eletroencefalograma (EEG) entre pessoas em recuperação da dependência de cocaína também foram encontradas (Bauer, 1996).

Estudos clínicos e pré-clínicos fornecem evidências convincentes de prejuízos neurológicos e psiquiátricos persistentes e possível degeneração neuronal associados ao uso crônico de cocaína ou outros estimulantes. Esses prejuízos incluem isquemia cerebral multifocal e global, hemorragias cerebrais, infartos, neuropatia óptica, atrofia cerebral, prejuízos cognitivos e transtornos do humor e dos movimentos. Podem abranger largo espectro de déficits na cognição, motivação e compreensão, desinibição comportamental, déficits de atenção, instabilidade emocional, impulsividade, agressividade, depressão, anedonia e transtornos persistentes do movimento. Os prejuízos neuropsiquiátricos, que acompanham o uso de estimulantes, podem contribuir para as taxas muito elevadas de recaída nos indivíduos, que podem ocorrer depois de anos de abstinência.

85-7241-666-8

Tratamento Farmacológico da Dependência de Cocaína

Várias abordagens estão sendo examinadas no tratamento da dependência de cocaína. Como a cocaína tem efeitos potentes no transportador de dopamina, medicações que se ligam ao transportador vêm sendo testadas. O GBR 12909 é um inibidor da recaptura de dopamina potente e seletivo que antagoniza os efeitos da cocaína nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos em ratos (Baumann *et al.*, 1994) e bloqueia a auto-administração de cocaína em macacos *rhesus* (Rothman e Glowa, 1995). Ensaios clínicos com essa droga estão em estágio de planejamento.

Estratégia inovadora para o tratamento da dependência de cocaína é o desenvolvimento de anticorpos anticocaína ou imunoterapias para impedir que a cocaína entre no cérebro. Essa abordagem difere significativamente dos tipos de farmacoterapia tradicionais à medida que, após o consumo, a cocaína é seqüestrada na corrente sanguínea por anticorpos específicos para cocaína que impedem sua entrada no cérebro. Benefício do uso de agente periférico bloqueador da cocaína é que os efeitos colaterais tipicamente associados com a penetração de drogas terapêuticas no SNC são evitados.

A vacina para cocaína IPC-1010 foi testada em estudos pré-clínicos iniciados pela ImmuLogic Pharmaceutical Corporation em colaboração com a Universidade de Boston e então continuados com o nome TA-CD em estudos clínicos conduzidos pela Cantab Pharmaceuticals plc e pelo Xenova Group plc em colaboração com a Universidade de Yale e suporte do The National Institute on Drug Abuse.

Uma série de estudos avaliou a eficácia pré-clínica dos anticorpos anticocaína e da vacina IPC-1010 no comportamento de auto-administração de cocaína em ratos. A imunização ativa com a IPC-1010 reduziu significativamente tanto o comportamento de busca pela droga como o número de infusões dela ocorridos

em comparação com os níveis pré-imunização. Apenas ratos com níveis séricos do anticorpo maiores que 0,05mg/mL mostraram comportamento de busca pela droga e número de infusões diminuídos na gama de doses examinadas. A imunização ativa com IPC-1010, com acesso à cocaína durante o período de imunização, sugeriu que a exposição diária à cocaína durante o período de imunização não interfere com a capacidade da imunoterapia de induzir a formação de anticorpos e de reduzir o comportamento de auto-administração de cocaína. Estudos também mostraram que a imunização com a IPC-1010 reduziu especificamente a busca por cocaína, não afetando a resposta a outras recompensas como porções de alimento.

Em um estudo de fase I, a segurança e a imunogenicidade da TA-CD foram avaliadas em três grupos de abusadores de cocaína abstinentes (Kosten *et al.*, 2002). A imunização com TA-CD produziu anticorpos específicos para cocaína nos três grupos de humanos. Os primeiros anticorpos anticocaína claramente detectáveis surgiram no dia 28 (14 dias após a segunda imunização), o que correspondeu ao surgimento inicial de diminuição no comportamento de auto-administração de cocaína em ratos (Kantak *et al.*, 2001). A resposta de anticorpos foi máxima após a terceira imunização e permaneceu nesse nível por quatro meses. Como com os ratos, houve variabilidade substancial entre indivíduos na magnitude da resposta de anticorpos. Em torno de um ano, os níveis de anticorpos nos três grupos retornaram aos valores basais. Os efeitos colaterais foram menores e incluíram pequenas elevações na temperatura, dor leve e sensibilidade no local da injeção e contrações musculares na dose mais alta.

Estudos clínicos de fase II com a TA-CD estão atualmente em andamento; entretanto, relatórios parciais descrevendo resultados preliminares estão disponíveis na *Internet*. No estudo inicial de fase II, um regime de aumento da dose foi iniciado para elevar os níveis de anticorpos anticocaína. A imunoterapia produz níveis de anticorpos contra cocaína que se aproximam dos produzidos nos modelos de auto-administração em roedores.

Em termos de tratamento clínico com a imunoterapia para cocaína, é provável que funcione melhor com indivíduos que estejam altamente motivados a parar de usar todas as drogas, uma vez que os anticorpos anticocaína estão sujeitos a ter especificidade farmacológica, além da especificidade comportamental. A imunoterapia para cocaína produz anticorpos que são altamente específicos para reconhecer cocaína e seu metabólito ativo norcocaína e derivado ativo cocaetileno (Fox *et al.*, 1996) e, dessa forma, não reconheceriam estimulantes estruturalmente diferentes.

Está claro, pela presente série de estudos, que as ações anticocaína da imunoterapia emergem gradualmente ao longo do tempo após o início das imunizações. Assim, não se espera que a imunoterapia melhore de imediato a fissura pela cocaína. A fissura é significativamente mais comum em pacientes internados do que em ambulatoriais, mas indivíduos abstinentes de cocaína relatam menos

fissura ao longo do tratamento ambulatorial e do seguimento em comparação a usuários moderados a pesados de cocaína (Bordnick e Schmitz, 1998). Com base nessas considerações, faz-se a hipótese de que o tratamento com imunoterapia para cocaína pode, no fim, ajudar a diminuir a fissura e prevenir a recaída se extinguir o uso de cocaína. O tratamento adjuvante com droga antifissura pode ajudar nesse aspecto, particularmente durante o processo de imunização. A maneira como os anticorpos anticocaína interagem com as medicações antifissura merece atenção importante (por exemplo, Kuhar *et al.*, 2001), pois o desenvolvimento dessas medicações continua e a capacidade da imunoterapia de bloquear os efeitos reforçadores da cocaína em humanos se abre.

As implicações éticas desse novo tipo de terapia são consideradas no Capítulo 7.

Anfetaminas

Introdução

As anfetaminas incluem a delta-anfetamina, L-anfetamina, efedrina, metanfetamina, metilfenidato e pemolina. Outro membro desse grupo é a (-)-catinona, o ingrediente ativo das folhas frescas do arbusto *Khat* (*Catha edulis*), cuja ação é muito similar àquela das anfetaminas (Jaffe, 1990) (Quadro 4.5). As anfetaminas são utilizadas não apenas pelo *barato* subjetivo que produzem, mas também para aumentar períodos de vigília, como feito por motoristas de caminhão e estudantes em preparação para exames. Além disso, são utilizadas como supressoras do apetite, embora esse efeito tenha curta duração. Clinicamente, as anfetaminas são utilizadas, na atualidade, apenas nos tratamentos da narcolepsia e de sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças. Esse transtorno é visto como parcialmente decorrente da baixa norepinefrina cortical, o que permite que sistemas emocionais subcorticais governem o comportamento impulsivamente. Quando o alerta cortical é facilitado com psicoestimulantes, crianças com TDAH são capazes de prestar atenção às tarefas

Quadro 4.5 – *Khat*

Folhas e brotos da planta da África oriental, *Catha edulis*, que são mascados ou fermentados dando origem a uma bebida. Utilizado também em partes do Mediterrâneo oriental e do norte da África, o *Khat* é um estimulante com efeitos similares àquelas das anfetaminas – a razão disso é que o principal ingrediente ativo do *Khat* é a catinona, uma substância semelhante às anfetaminas. O consumo de *Khat* produz euforia e aumento do alerta, embora a concentração e o julgamento fiquem prejudicados. O uso pesado pode resultar em dependência e problemas físicos e mentais semelhantes àquelas produzidos por outros estimulantes.

Fonte: WHO, 1994.

em que estão engajadas (Panksepp, 1998) (Quadro 4.6). O uso não médico de anfetaminas e estimulantes relacionados é um problema crescente ao redor do mundo (Quadro 4.7).

Efeitos Comportamentais

As anfetaminas são estimulantes do SNC que produzem aumento do alerta, da vigília, da energia, das atividades motoras, de falar, da autoconfiança e da capacidade de concentração, sensação geral de bem-estar e diminuição do apetite (Jacobs e Fehr, 1987; Hoffman e Lefkowitz, 1990). Os efeitos a curto prazo de doses baixas de anfetaminas incluem inquietação, tontura, insônia, euforia, confusão leve, tremores e podem induzir pânico ou episódios psicóticos. Ocorre aumento geral no alerta, energia e atividade e redução na fadiga e na sonolência. Pode haver palpitações, batimentos cardíacos irregulares, aumento da respiração, boca seca e diminuição do apetite. Com doses maiores, esses efeitos são intensificados, causando hilaridade e euforia, fluxo rápido de idéias, sensações de aumento das capacidades mentais e físicas, excitação, agitação, febre e sudorese. Idéias paranóides, confusão e alucinações também são observadas. A *overdose* grave pode ocasionar febre alta, convulsões, coma, hemorragia cerebral e morte (Jacobs e Fehr, 1987).

As anfetaminas são potentes psicotomiméticos e podem intensificar sintomas ou precipitar episódio psicótico em indivíduos vulneráveis (Ujike, 2002). Pessoas que utilizam anfetaminas de forma crônica quase sempre desenvolvem psicose muito parecida com a esquizofrenia (Robinson e Becker, 1986; Yui *et al.*, 1999).

As anfetaminas são prontamente auto-administradas em animais (Hoebel *et al.*, 1983), mostram condicionamento robusto por preferência de lugar (Bardo, Valone e Bevins, 1999), efeito discriminador de estímulo (Bevins, Klebaur e

Quadro 4.6 – Uso de drogas estimulantes para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é caracterizado por hiperatividade, impulsividade e déficits de atenção que não são apropriados para uma criança na idade de desenvolvimento. Os psicoestimulantes, como o metilfenidato, são usados no tratamento do TDAH. Esse uso pode parecer paradoxal, entretanto, acredita-se que indivíduos com TDAH tenham baixa atividade de noradrenalina e dopamina e, dessa forma, tenham pouca atenção e dificuldade em controlar comportamentos com base em estímulos externos. Os neurotransmissores noradrenalina e dopamina promovem alerta sensorial e motor. Com tão pouca ativação cortical, acredita-se que sistemas emocionais subcorticais governem o comportamento impulsivamente. Quando o alerta cortical é facilitado com psicoestimulantes, a atenção das crianças com TDAH melhora e elas passam a se concentrar na tarefa. Assim, com atenção melhor, indivíduos com TDAH podem controlar melhor seu próprio comportamento.

Fonte: Panksepp, 1998.

Quadro 4.7 – Epidemia crescente de uso de estimulantes tipo anfetamina (ETA)

ETA referem-se a um grupo de drogas cujos principais membros incluem a anfetamina e a metanfetamina. Entretanto, uma variedade de outras substâncias também é incluída nesse grupo, como a metacatinona, fenetilina, efedrina, pseudoefedrina, metilfenidato e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) ou *ecstasy* – um derivado tipo anfetamina com propriedades alucinógenas. O uso de ETA é global e um fenômeno crescente e, em anos recentes, houve aumento pronunciado na produção e no uso de ETA ao redor do mundo.

Ao longo da década passada, o emprego de ETA se infiltrou na corrente cultural principal em certos países. Pessoas jovens, em particular, parecem possuir percepção enviesada da segurança em relação a essas substâncias, acreditando erroneamente que elas são seguras e benignas. Enquanto isso, os ETA estão colocando sérias ameaças para a saúde, sociais e econômicas para as famílias, comunidades e países. Para muitos países, o problema dos ETA é relativamente novo, cresce rapidamente e com pouca probabilidade de desaparecer. Geograficamente, sua ocorrência está se espalhando, mas o alerta quanto aos ETA é limitado e a resposta não é integrada nem consistente. Dados recentes mostraram estabilização no uso de ETA no norte da América e Europa ocidental, enquanto os níveis mais altos de abuso ao redor do mundo surgiram no leste da Ásia e na Oceania. De acordo com revisão conduzida pela UNDCP em 1996, existem 20 países nessas regiões nos quais o abuso de ETA está mais disseminado do que o abuso de cocaína e de heroína combinados. No Japão, na República da Coreia e nas Filipinas, o uso de ETA é cinco a sete vezes o uso de heroína e de cocaína.

Fumar, cheirar e inalar são os métodos mais populares de uso de ETA, mas as vias de uso da droga variam muito ao longo da região. Em países como a Austrália, em que mais de 90% daqueles que relatam usar ETA (principalmente metanfetamina) os injetam, a droga representa um fator de risco significativo na transmissão de vírus presentes no sangue. As Filipinas e o Vietnã também relatam sinais de que o uso de metanfetamina injetável está crescendo, enquanto na Tailândia, o número de usuários de metanfetamina atualmente representa a maioria de todos os casos novos para tratamento de drogas. Existem, na atualidade, dados muito limitados para indicar a proporção de usuários atuais que são dependentes. Pesquisadores têm apontado que é provável que a dependência e o uso crônico estejam associados com psicose por metanfetamina e conseqüências adversas relacionadas e que, em decorrência das altas taxas de uso, a freqüência de apresentação de psicose por metanfetamina em serviços de saúde mental esteja aumentando dramaticamente.

Em resumo, a situação atual requer atenção imediata, com um uso epidêmico importante de metanfetamina na Tailândia, que parece estar se disseminando ao longo de toda a Região do Pacífico Asiático. Pesquisadores têm frisado a necessidade urgente de mapear essa epidemia para avaliar a disseminação e a escala dos problemas, conseqüências e respostas.

Fontes: WHO, 1997b; Farrell *et al.*, 2002; UNODCCP, 2002.

Bardo, 1997) e efeitos de recompensa de estimulação cerebral (Phillips, Brooke e Fibiger, 1975; Glick, Weaver e Meibach, 1980).

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação primário das anfetaminas é a estimulação da liberação de dopamina dos terminais nervosos pelo transportador de dopamina. Assim, a dopamina

pode ser liberada independentemente de excitação neuronal. Esse mecanismo contrasta com os efeitos da cocaína, que bloqueia a recaptura de monoaminas no terminal nervoso e, portanto, afeta apenas neurônios ativos. Como a cocaína, as anfetaminas também inibem, em certa extensão, a recaptura das catecolaminas, aumentando, dessa forma, suas capacidades de ativar receptores. As anfetaminas também ativam diretamente os receptores de catecolamina, contribuindo ainda mais para a atividade monoaminérgica.

Tolerância e Abstinência

A tolerância se desenvolve rapidamente para muitos dos efeitos comportamentais e fisiológicos das anfetaminas, como supressão do apetite, insônia, euforia e efeitos cardiovasculares (Jacobs e Fehr, 1987). De maneira interessante, os efeitos das anfetaminas no comportamento de crianças com TDAH e em pessoas com narcolepsia não mostram sinais de tolerância. É importante destacar que apesar da metanfetamina ser usada para tratar crianças com TDAH, as doses terapêuticas para TDAH e outros transtornos, como a narcolepsia, são muito inferiores às utilizadas com propósitos não médicos.

Embora a tolerância se desenvolva para alguns aspectos do uso de psicoestimulantes, sensibilização ou aumento na hiperatividade ou estereotipia, induzidos por anfetaminas também ocorre, mesmo se as doses forem distribuídas ao longo de dias ou semanas. Há sensibilização cruzada com a cocaína que, acredita-se, ser resultado do aumento de dopamina no *striatum* (Kalivas e Weber, 1988). Acredita-se que a sensibilização tenha um papel crítico na dependência (ver Cap. 3).

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

O uso a longo prazo de anfetaminas pode resultar em problemas para dormir, ansiedade, supressão do apetite e aumento da pressão arterial. Pessoas que usam anfetaminas, muitas vezes, tomam drogas sedativas/hipnóticas para contrabalançar esses efeitos e, portanto, a incidência de uso de múltiplas drogas é alto (Jacobs e Fehr, 1987).

Usuários de anfetamina, algumas vezes, ingerem quantidades crescentes de anfetamina em *corridas* que duram de 3 a 6 dias. Esse uso contínuo foi modelado em animais e observaram-se mudanças no comportamento consistentes com efeitos semelhantes a alucinatórios. Esse padrão de uso é neurotóxico e produz danos cerebrais. Infusões contínuas de baixas doses de anfetaminas em ratos produzem depleção da dopamina nigroestriatal, de seus precursores e metabólitos e receptores (Robinson e Becker, 1986).

Com o uso a longo prazo de metanfetamina há diminuição na disponibilidade do receptor D2 de dopamina no caudado e no putâmen e redução na taxa metabólica no córtex orbitofrontal (Volkow *et al.*, 2001a) (Fig. 4.3) e perda dos transportadores de dopamina que estão associados com prejuízo motor e cognitivo (Volkow *et al.*, 2001b).

85-7241-666-8

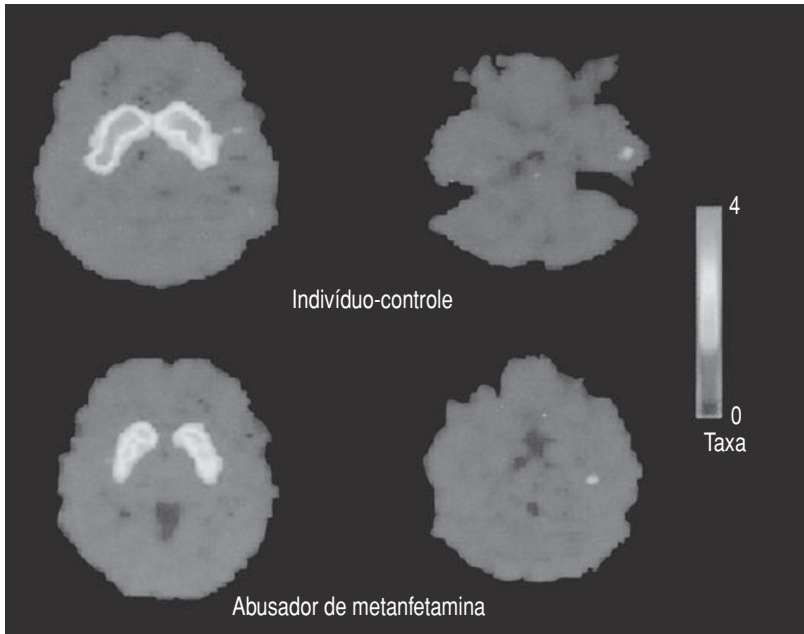


Figura 4.3 – Comparação da ligação a receptores D2 de dopamina nos cérebros de um indivíduo-controle e de uma pessoa com dependência de metanfetamina (ver prancha colorida). Fonte: Volkow *et al.*, 2001a. Reproduzido com permissão dos editores.

Existem dados limitados disponíveis sobre a proporção de usuários de anfetamina que são dependentes (ver Quadro 4.7). Uma revisão da literatura médica indica que algumas drogas antidepressivas podem reduzir a fissura por anfetaminas (Srisurapanont, Jarasuraisin e Kittirattanapaiboon, 2001). Entretanto, isso também pode estar relacionado à co-morbidade de dependência de psicoestimulantes e depressão (ver Cap. 6).

Ecstasy

O *ecstasy* ou 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma anfetamina sintética, também conhecida como XTC, E, Adam, MDM ou *droga do amor* (Shaper, 1996). Pode ser classificado como psicoestimulante e pertence ao mesmo grupo da cocaína e das anfetaminas, uma vez que seus efeitos agudos são similares aos dessas substâncias. O *ecstasy* é classificado como alucinógeno em razão do seu potencial de causar alucinações se utilizado em doses extremamente altas (American Psychiatric Association, 1994; WHO, 2001). Como os efeitos subjetivos da MDMA em humanos não são os mesmos produzidos pela dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e como a droga não apresenta estrutura ou atividade farmacológica similar

aos alucinógenos, o termo *entactogênios*, que significa *entrando em contato com você mesmo* (Nichols, 1986; Morgan, 2000), foi proposto para definir uma nova classe farmacológica. Conforme o entendimento sobre a ação da droga aumentar, sua classificação se tornará mais acurada. O uso de *ecstasy* foi recentemente associado com a moda global de festas para dançar (ou *raves*) e música *techno* (WHO, 2001).

Os efeitos psicoestimulantes da MDMA são observados 20 a 60min após a ingestão oral de doses moderadas (50 a 125mg) de *ecstasy* e dura de 2 a 4h (Grispoon e Bakalar, 1986). O pico dos níveis plasmáticos de *ecstasy* ocorre 2h após a administração oral e apenas níveis residuais são encontrados após 24h da última dose (Verebey, Alrazi e Jafre, 1988; Cami *et al.*, 1997). A MDMA tem um perfil farmacocinético não linear: o consumo de doses elevadas da substância pode produzir elevação desproporcional nos níveis plasmáticos de *ecstasy* (Cami *et al.*, 1997; De la Torre *et al.*, 2000).

A MDMA se distribui amplamente, cruzando membranas com facilidade, assim como a barreira hematoencefálica. Sua eliminação depende parcialmente de metabolismo pelo fígado, entre 3 e 7% são convertidos para a substância ativa metilenedioxianfetamina (MDA), 28% são biotransformados para outros metabólitos e cerca de 65% eliminados sem modificação pelos rins (Verebey, Alrazi e Jafre, 1988; Cami *et al.*, 1997).

A meia-vida do *ecstasy* no plasma é de 7,6h. Essa informação é relevante para o tratamento de intoxicações: seis a oito meias-vidas são necessárias para eliminação completa do *ecstasy*, dando tempo total de cerca de 48h para a droga ser completamente eliminada. Também pode ser visto que a um nível plasmático de 8mg/L – considerado o nível de intoxicação grave – mais do que 24h serão necessárias para a diminuição do nível plasmático para menos que 1mg/L, o qual produz menos efeitos clínicos. Dessa forma, 24h é o tempo estimado de tratamento intensivo necessário para pacientes intoxicados que tenham tomado poucas cápsulas de *ecstasy*.

Efeitos Comportamentais

A MDMA pode produzir efeitos em humanos que são similares, mas distinguíveis dos efeitos dos psicoestimulantes delta-anfetamina e cocaína. Autoconfiança, compreensão e empatia aumentadas, junto com sensação de maior proximidade e intimidade com outras pessoas e melhora na comunicação e nas habilidades de relacionamento são descritas em estudos não controlados. Euforia e energia emocional e física aumentada presume-se que ocorram com esse psicoestimulante (Downing, 1986; Nichols, 1986; WHO, 2001). Efeitos psicológicos negativos, como ansiedade, paranóia e depressão, também podem ocorrer (WHO, 2001).

O comportamento de auto-administração injetável em primatas (Beardsley, Balster e Harris, 1986) e em ratos (Acquas *et al.*, 2001) é mantido em uma gama de doses de *ecstasy*.

Mecanismo de Ação

De maneira similar a outras anfetaminas (McKenna e Peroutka, 1990), os efeitos do *ecstasy* podem estar relacionados a vários neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina e noradrenalina (Downing, 1986; Nichols, 1986; Kalant, 2001; Montoya *et al.*, 2002). Entretanto, a serotonina tem papel principal na mediação dos efeitos do *ecstasy* (Shulgin, 1986; Mascaró *et al.*, 1991; Marona-Lewicka *et al.*, 1996; Kalant, 2001; Montoya *et al.*, 2002). Ocorre liberação aumentada de serotonina, pois a MDMA se liga e bloqueia o transportador de serotonina, bloqueando, assim, a sua recaptura (Kalant, 2001). Ao final, isso causa depleção de longa duração de serotonina e concentração de metabólitos no cérebro (WHO, 2001). A MDMA também aumenta a liberação de dopamina (WHO, 2001).

Tolerância e Abstinência

A tolerância se desenvolve rapidamente com o uso de *ecstasy* e alguns indivíduos usam quantidades progressivamente maiores para reforçar seus efeitos psicoativos (McCann e Ricaurte, 1991; WHO, 2001). Em alguns indivíduos, ocorre tolerância para os efeitos psicoativos prazerosos, mas não aos efeitos físicos colaterais, dessa forma, qualquer aumento de dose para elevar os efeitos psicoativos pode produzir disforia (Grispoon e Bakalar, 1986). Nesse grupo de indivíduos, a MDMA não causará dependência e, assim, o uso de grandes quantidades de *ecstasy* por longos períodos é raro (Peroutka, 1989). Ainda é necessário definir quais são os fatores sociais, genéticos, culturais, ambientais e hormonais envolvidos nessas diferenças individuais a longo prazo nos efeitos do *ecstasy*.

Por dois a três dias após o uso de MDMA, pode haver efeitos residuais associados com a abstinência aguda da droga, incluindo rigidez e dor muscular, cefaléia, náusea, perda de apetite, visão turva, boca seca e insônia (Kalant, 2001). Efeitos psicológicos também podem ser observados, mais comumente, depressão, ansiedade, fadiga e dificuldade de concentração (Kalant, 2001). Isso é típico da *ressaca* que também se vê após o uso de anfetaminas e cocaína.

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

A neurotoxicidade induzida pela MDMA é acumulativa e está relacionada à dose e à frequência de uso da droga (McKenna e Peroutka, 1990; Kalant, 2001). Em animais, os efeitos neuroquímicos agudos são observados após doses de *ecstasy* de cerca de 5 a 10mg/kg e efeitos a longo prazo ocorrem após doses quatro vezes maiores ou administração freqüente de doses menores. Um esquema neurotóxico de *ecstasy* reduz as concentrações de serotonina no cérebro de ratos em 45%. Danos ou neuroadaptações cerebrais vêm sendo claramente demonstrados em humanos e em modelos animais, que apresentam concentrações de serotonina, neurônios, transportadores e terminais serotoninérgicos reduzidos (Kalant, 2001).

Existem também problemas físicos e psiquiátricos associados ao uso de MDMA. Prejuízos de memória, da tomada de decisões e do autocontrole são observados, assim como paranóia, depressão e ataques de pânico (Kalant, 2001; Montoya *et al.*, 2002). Pode haver, ainda, efeitos tóxicos hepáticos, cardiovasculares e cerebrais importantes (Kalant, 2001; Montoya *et al.*, 2002). A depleção de longa duração da serotonina cerebral pelo *ecstasy* também é acompanhada por alterações no controle da temperatura corporal e das respostas comportamentais (Shankaran e Gudelsky, 1999). As implicações desses achados para a saúde pública são evidentes.

Solventes Voláteis

Introdução

Várias substâncias químicas voláteis (incluindo gases como o óxido nítrico, solventes voláteis como o tolueno e nitritos alifáticos) produzem efeitos no SNC e são usadas principalmente por crianças e adolescentes em razão de sua pronta disponibilidade (Quadro 4.8). O termo *inalantes* aplica-se a um grupo diverso de substâncias que podem ser encontradas em produtos como gasolina, removedores de esmalte para unhas, removedores de tinta e cola adesiva (Weir, 2001). Esses compostos são aspirados intencionalmente, seja diretamente ou com um pano encharcado com o solvente colocado na boca da pessoa, ou em um saco plástico. Os compostos solventes voláteis têm poucas características em comum além de sua toxicidade e dos efeitos comportamentais que produzem.

Quadro 4.8 – Uso dos solventes voláteis

O termo *uso de solvente volátil* descreve a inalação intencional de uma variedade de substâncias voláteis (principalmente solventes orgânicos) para efeitos psicoativos. O termo *inalantes* surgiu para englobar um grupo de substâncias químicas psicoativas que são definidas pela via de administração em vez de por seus efeitos no sistema nervoso central. Assim, substâncias tão diversas quanto tolueno, éter e nitritos foram classificadas como inalantes porque todas são utilizadas através do nariz e da boca por inalação.

O uso de solventes voláteis (incluindo cheirar cola, o uso de solventes e inalantes) foi agora relatado em várias partes do mundo, especialmente entre adolescentes, entre indivíduos que vivem em comunidades remotas e entre aqueles cuja ocupação fornece fácil acesso a essas substâncias. Em certos países, o uso de solventes voláteis está associado com grupos particulares de pessoas jovens, como crianças de rua e crianças de populações indígenas. Muitos produtos, que podem ser usados para se obter intoxicação, estão prontamente disponíveis nos lares e em uma variedade de lojas.

Fontes: WHO, 1999; Brouette e Anton, 2001.

Efeitos Comportamentais

A intoxicação induzida pela inalação de vapor solvente produz alguns efeitos comportamentais similares àqueles do álcool. Minutos após a inalação, tontura, desorientação e curto período de excitação e euforia são observados, seguidos por sensação de tontura e período mais longo de depressão da consciência. Além disso, mudanças marcadas são induzidas em pessoas que abusam de tolueno ou outros solventes. A maioria dos usuários relata elevação do humor e alucinações. Delírios potencialmente perigosos, como acreditar que pode voar ou nadar, também podem ocorrer, os pensamentos parecem mais lentos, o tempo parece passar mais rapidamente e alucinações táteis são comuns (Evans e Raistrick, 1987). Esses efeitos comportamentais são acompanhados por distúrbios visuais, nistagmo, incoordenação e marcha instável, fala empastada, dor abdominal e vermelhidão na pele.

Estudos em animais mostraram que, em comum com drogas depressoras clássicas, os solventes voláteis têm efeitos bifásicos na atividade motora, alteram o desempenho psicomotor, têm efeitos anticonvulsivantes, produzem efeitos semelhantes a drogas bifásicas nas taxas de comportamento operante controlado por programação, aumentam as taxas de respostas punidas, servem como reforçadores em estudos de auto-administração e compartilham efeitos de discriminação de estímulos com barbitúricos e o etanol (Evans e Balster, 1991). O tolueno é auto-administrado em primatas (Weiss, Wood e Macys, 1979) e tem efeitos bifásicos na auto-estimulação intracraniana, aumentando a frequência de estimulação em concentrações baixas e diminuindo em concentrações altas. Vários solventes contidos no vapor de cola, incluindo tolueno, induzem preferência por lugar condicionado e ativam o sistema cerebral de recompensa na auto-estimulação intracraniana em ratos, predizendo o potencial de produzir dependência dos solventes voláteis (Yavich, Patkina, e Zvartau 1994; Yavich e Zvartau, 1994).

Mecanismo de Ação

Pouco se sabe sobre o mecanismo de ação dos solventes e eles têm recebido bem menos atenção em pesquisa do que outras substâncias psicoativas. A maioria dos revisores analisa a natureza dos efeitos agudos dos solventes orgânicos comparando suas ações àquelas das drogas depressoras clássicas como os barbitúricos, os benzodiazepínicos e o etanol. Com base em seus efeitos físicos, é assumido que os solventes induzem mudanças bioquímicas similares ao etanol e aos anestésicos e, dessa forma, tem-se procurado por um mecanismo de ação GABAérgico. Em camundongos, o efeito discriminativo de estímulo do etanol pode ser substituído por vários anestésicos voláteis, por tolueno e outros solventes voláteis (Bowen e Balster, 1997). A aquisição de discriminação por tolueno por ratos e camundongos se generaliza para agentes GABAérgicos como barbitúricos e benzodiazepínicos, sugerindo que o tolueno pode ter potencial de dependência de droga do tipo depressor do SNC (Knisely, Rees e Balster, 1990).

Os solventes comumente utilizados, incluindo o tolueno, também afetam a atividade do canal iônico aberto por ligante. O tolueno, de maneira similar ao etanol, aumenta reversivelmente as correntes sinápticas mediadas pelo receptor GABA-A. Dessa forma, os locais de ação molecular desses compostos podem se sobrepôr aos do etanol e dos anestésicos voláteis (Beckstead *et al.*, 2000). O tolueno tem efeitos bifásicos excitatório e inibitório na neurotransmissão, relacionados com a neurotransmissão GABAérgica.

A dopamina no *nucleus accumbens* está proximamente relacionada à dependência de substância para todas as substâncias psicoativas (ver Cap. 3). A inalação aguda de tolueno por ratos resulta em aumento dos níveis de dopamina extracelular no *striatum* (Stengard, Hoglund e Ungerstedt, 1994) e mudanças no disparo neuronal de neurônios da ATV (Riegel e French, 1999). Assim, esse estudo eletrofisiológico sugere que a neurotransmissão dopaminérgica mesolímbica possa ser modificada pela exposição ao tolueno, apontando para as mesmas conclusões dos estudos neuroquímicos.

Outras evidências do envolvimento da dopamina após a inalação de tolueno vêm de estudos em toxicologia ocupacional. A exposição à inalação subcrônica a concentrações de tolueno prováveis de serem encontradas em ambientes ocupacionais induz mudanças persistentes na atividade locomotora e no número de receptores D2 no caudado de ratos (von Euler *et al.*, 1993; Hillefors-Berglund, Liu e von Euler, 1995). A hiperatividade locomotora induzida por tolueno pode ser bloqueada por antagonistas do receptor D2 (Riegel e French, 1999).

Tolerância e Abstinência

Os efeitos neurocomportamentais agudos dos solventes voláteis, incluindo ansiólise e sedação, são aqueles tipicamente associados a depressores do SNC e esses efeitos podem resultar em uso contínuo, tolerância e abstinência (Beckstead *et al.*, 2000).

Pode haver tolerância, mas é considerada de difícil estimativa em humanos. Parece se estabelecer após um a dois meses de exposição repetitiva aos solventes voláteis (American Psychiatric Association, 1994). Ratos expostos a altas concentrações ambientais de vapores de tolueno por longos períodos apresentam tolerância às anormalidades motoras (Himnan, 1984).

A abstinência de solventes voláteis em camundongos é caracterizada por maior suscetibilidade a convulsões e pode ser revertida ou diminuída por outros vapores de solvente, assim como por etanol, midazolam e pentobarbital. Esses dados dão suporte à hipótese de que a base para o uso de solventes voláteis pode ser sua capacidade de produzir efeitos semelhantes aos do etanol e de drogas depressoras (Evans e Balster, 1991).

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

Mudanças persistentes na ligação e na função do receptor de dopamina foram encontradas em ratos expostos a baixas concentrações de tolueno. Ademais, a

exposição inalatória aguda ao tolueno é acompanhada por aumento nos níveis de dopamina extracelular no *nucleus accumbens* de ratos (Beyer *et al.*, 2001).

A exposição repetida ao tolueno aumenta a resposta de estimulação motora aguda à cocaína e potencializa e prolonga aumentos induzidos por cocaína no efluxo de dopamina no *nucleus accumbens*, mostrando que a exposição repetitiva ao tolueno aumenta respostas comportamentais e neuroquímicas à administração subsequente de cocaína em ratos. Isso é evidência de sensibilização e sensibilização cruzada, que são características-chave no desenvolvimento da dependência (ver Cap. 3). Esses achados sugerem que a exposição ao tolueno altera a função neuronal em uma área sabidamente envolvida criticamente na dependência de substância, elevando a sensibilidade a outras substâncias psicoativas e pode, por conseguinte, aumentar a probabilidade de dependência de substância (Beyer *et al.*, 2001).

A inalação de solventes orgânicos é causa de várias mudanças neuropatológicas associadas com diminuição das funções cognitivas. Trabalhadores cronicamente expostos a misturas de solventes orgânicos no ambiente em concentrações dentro ou ligeiramente acima dos valores aceitáveis apresentam déficits cognitivos sutis, detectados por meio de potenciais evocados visualmente (Indulski *et al.*, 1996). A inalação crônica de solventes com base primária de tolueno pode produzir psicose paranóide persistente, epilepsia de lobo temporal e diminuição do quociente de inteligência (QI). Essas seqüelas psiquiátricas e neurológicas do uso crônico de solventes são sérias e potencialmente irreversíveis (Byrne *et al.*, 1991). O grau em que esses efeitos neuropsiquiátricos crônicos modulam o uso persistente de solventes ou outras substâncias necessita de esclarecimento.

Alucinógenos

Introdução

Os alucinógenos são uma classe diversa quimicamente, mas caracterizada pela capacidade de produzir distorções nas sensações e por alterar marcadamente o humor e os processos cognitivos. Incluem substâncias de uma grande variedade de fontes naturais e sintéticas e são estruturalmente diferentes (Jacobs e Fehr, 1987). O nome *alucinógenos* faz referência às propriedades dessas drogas de produzir alucinações. Entretanto, as alucinações não são o único efeito causado por elas e quase sempre ocorrem apenas em doses muito altas. As alucinações são mais freqüentemente visuais, porém podem afetar qualquer um dos sentidos, assim como a percepção individual de tempo, do mundo e de si mesmo. Os efeitos subjetivos variam grandemente entre indivíduos e de um uso para o próximo na mesma pessoa.

Os alucinógenos são divididos em classes com bases em similaridades estruturais das drogas. Uma classe é relacionada à LSD. São as indolealqui-

lamínas que são estruturalmente similares ao neurotransmissor serotonina. Esse grupo inclui o LSA (ácido d-lisérgico amina, encontrado nas sementes de diversas variedades de *morning glory*), psilocibina e dimetiltriptamina (DMT). Esses três últimos compostos ocorrem todos naturalmente.

O próximo grupo de alucinógenos consiste nas drogas feniletilaminas, das quais a mescalina, a metilenodioxianfetamina (MDA) e a MDMA são os membros mais populares. A MDMA, ou *ecstasy*, foi considerada separadamente neste capítulo por causa de seu uso disseminado e popularidade atual. A parame-tioxianfetamina (PMA), 2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM) e a trimetoxianfetamina (TMA) são outros membros desse grupo. Essas drogas se relacionam estruturalmente de maneira próxima às amfetaminas.

A fenciclidina (PCP) e a cetamina são anestésicos dissociativos que pertencem à família das drogas arilcicloalquilaminas e atuam nos receptores de glutamato.

Finalmente, existe a família atropínica que inclui atropina, escopolamina e hiosciamina. São encontradas naturalmente em várias espécies de batatas. Também são encontradas na *Atropa belladonna* (*deadly nightshade*), *Datura stramonium* (*jimsonweed*) e várias espécies relacionadas ao redor do mundo.

A *cannabis* também é classificada como um alucinógeno, mas é considerada separadamente neste capítulo.

Efeitos Comportamentais

Essas drogas produzem elevação na frequência cardíaca e na pressão arterial, temperatura corporal elevada, diminuição do apetite, náusea, vômitos, desconforto abdominal, reflexos rápidos, incoordenação motora e dilatação pupilar (Jacobs e Fehr, 1987).

Os efeitos alucinatórios estão relacionados à dose e distorções de qualquer modalidade sensorial podem ocorrer. A mistura de duas modalidades sensoriais também é possível (por exemplo, “ver” a música) e é chamada sinestesia (Jacobs e Fehr, 1987). Essas drogas também afetam os processos de pensamento e de memória.

A intensidade dos efeitos e a reação emocional a eles diferem de uma pessoa para outra. As reações podem variar de júbilo e euforia a medo e pânico. Pode haver sensação de compreensão profunda, assim como episódios psicóticos.

Os efeitos dos alucinógenos são bastante similares entre as classes de drogas nessa categoria e variam de excitação a efeitos depressores, analgésicos e anestésicos, dependendo da dose utilizada e da situação. A PCP e a cetamina podem produzir alucinações em doses muito baixas.

Mecanismo de Ação

A LSD atua no sistema serotoninérgico e é um agonista de auto-receptores no núcleo da rafe. Um auto-receptor é um receptor em um neurônio para o trans-

missor que o neurônio libera. A ativação de um auto-receptor atua por um mecanismo de retroalimentação negativa para diminuir os disparos do neurônio. Isso ajuda a regular o disparo neuronal e a impedir ativação excessiva dos neurônios. A LSD também atua como um agonista de serotonina-2, ou como agonista parcial (Jaffe, 1990). É utilizado oralmente e doses tão baixas como 20 a 25mg podem produzir efeitos.

A PCP é uma antagonista não competitiva no receptor NMDA (Lodge e Johnson, 1990). A psicose induzida por PCP pode durar por semanas apesar da abstinência da substância (Allen e Young, 1978; Luisada, 1978). De maneira similar à PCP, a cetamina, um análogo da PCP que também é um antagonista não competitivo do receptor NMDA e que exhibe seletividade maior que a PCP para o receptor NMDA (Lodge e Johnson, 1990), também induz efeitos psicotomiméticos em voluntários saudáveis (Newcomer *et al.*, 1999) e exacerba sintomas em pacientes com esquizofrenia (Lahti *et al.*, 1995).

A classe de alucinógenos atropínicos é antagonista dos receptores muscarínicos colinérgicos.

Tolerância e Abstinência

A tolerância se desenvolve rapidamente tanto para os efeitos físicos como psicológicos dos alucinógenos. Os efeitos psicoativos não ocorrem mais após três a quatro dias de uso repetitivo e não irão recorrer a menos que aconteça um período de vários dias de abstinência. Não existem evidências de ocorrência de abstinência com qualquer dos alucinógenos (Jacobs e Fehr, 1987).

Adaptações Neurobiológicas ao Uso Prolongado

Poucos dados estão disponíveis sobre os efeitos neurológicos a longo prazo com os alucinógenos. *Flashbacks* podem ocorrer em período curto após o uso dessas drogas ou até cinco anos depois (Jacobs e Fehr, 1987). *Flashbacks* são recorrências espontâneas de experiências que sucederam durante um episódio anterior de uso de LSD. Outros efeitos a longo prazo incluem aumento da apatia, diminuição dos interesses, passividade, falhas em planejar o futuro e pode haver também desprezo por normas sociais. Entretanto, é difícil atribuir esses efeitos inteiramente aos alucinógenos, por serem usados quase sempre com outras drogas. Por fim, o uso crônico de alucinógenos pode resultar em episódios psicóticos agudos ou a longo prazo.

Resumo

É evidente que quase todas as substâncias psicoativas compartilham a propriedade comum de aumentar a função dopaminérgica mesolímbica. Não apenas psicoestimulantes como a cocaína (Kuczenski e Segal, 1992) e anfetaminas (Carboni *et al.*, 1989), mas também analgésicos narcóticos (Di Chiara e Imperato,

1988b), nicotina (Imperato, Mulas e Di Chiara, 1986), etanol (Imperato e Di Chiara, 1986) e fenciclidina (Carboni *et al.*, 1989) estimulam a transmissão de dopamina no *nucleus accumbens* (Di Chiara e Imperato, 1988a), a principal área do *striatum* ventral. As implicações disso com respeito à dependência foram discutidas no Capítulo 3.

O entendimento dos efeitos agudos e crônicos das substâncias psicoativas no cérebro tem se expandido grandemente nos últimos anos para começar a fornecer substancial impressão digital molecular e celular das extensas modificações nos sistemas neuronais. A principal concepção resultante foi que o uso de substâncias psicoativas usurpa os mecanismos fisiológicos normais que intermedeiam a recompensa, seu aprendizado e memória e finalmente resulta em remodelação dos contatos e vias neuronais, produzindo mudanças de longa duração, quase permanentes. O aumento do nosso entendimento dos mecanismos envolvidos ainda requer intenso esforço de pesquisa e a disponibilidade de ferramentas moleculares e bioquímicas sofisticadas deve facilitar bastante esse processo.

Embora as substâncias psicoativas tenham esses efeitos comuns, ainda há variabilidade considerável entre classes de drogas em termos dos efeitos físicos e psicológicos primários, mecanismos de ação, desenvolvimento de tolerância e abstinência e efeitos a longo prazo (ver Tabelas 4.1 e 4.2). Diferenças na disponibilidade, custo, legalidade, comercialização e atitudes culturais em relação às substâncias psicoativas e seus usos também afetam quais substâncias são utilizadas e o desenvolvimento de dependência delas. Portanto, o estudo da dependência de substância deve levar esses fatores em consideração, enquanto, ao mesmo tempo, percebem-se as semelhanças entre as classes de drogas. O próximo capítulo examinará os efeitos genéticos no uso de substância, tanto nos grupos de substância como entre eles. O Capítulo 6 discutirá como o uso de substâncias interage, precipita ou pode resultar de doenças psiquiátricas. É importante manter em mente que a dependência de substância é o resultado não apenas das propriedades farmacológicas primárias da substância psicoativa, mas também das complexas inter-relações entre os fatores biológicos e ambientais que rodeiam seu uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acquas E *et al.* (2001) Intravenous administration of ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) enhances cortical and striatal acetylcholine release in vivo. *European Journal of Pharmacology*, **418**:207-211.
- Adams IB, Martin BR (1996) Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, **91**:1585-1614.
- Ahijevych K (1999) Nicotine metabolism variability and nicotine addiction. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl.):S59-S62.
- Akil H *et al.* (1997) Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid systems: implications for the treatment of opiate addiction. *Seminars in Neuroscience*, **9**:70-83.
- Ali R *et al.* (1999) Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts. *Sucht*, **45**:160-170.

- Allen RM, Young SJ (1978) Phencyclidine-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, **135**:1081-1084.
- Ameri A (1999) The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, **58**:315-348.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Andrews CM, Lucki I (2001) Effects of cocaine on extracellular dopamine and serotonin levels in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* (Berlin), **155**:221-229.
- Bammer G et al. (1999) The heroin prescribing debate: integrating science and politics. *Science*, **284**:1277-1278.
- Bardo MT, Valone JM, Bevins RA (1999) Locomotion and conditioned place preference produced by acute intravenous amphetamine: role of dopamine receptors and individual differences in amphetamine self-administration. *Psychopharmacology*, **143**:39-46.
- Barnard EA et al. (1998) International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid-A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacological Reviews*, **50**:291-313.
- Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA (2001) A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction*, **96**:683-690.
- Barros HM, Miczek KA (1996) Withdrawal from oral cocaine in rats: ultrasonic vocalizations and tactile startle. *Psychopharmacology* (Berlin), **125**:379-384.
- Bauer LO (1996) Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. *NIDA Research Monograph*, **163**:66-93.
- Baumann MH et al. (1994) GBR12909 attenuates cocaine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **271**:1216-1222.
- Beardsley PM, Balster RL, Harris LS (1986) Self-administration of methylenedioxyamphetamine (MDMA) by rhesus monkeys. *Drug and Alcohol Dependence*, **18**:149-157.
- Beckstead MJ et al. (2000) Glycine and gamma-aminobutyric acid(A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Molecular Pharmacology*, **57**:1199-1205.
- Benowitz NL et al. (2002) Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *Journal of the National Cancer Institute*, **94**:108-115.
- Bevins RA, Klebaur JE, Bardo MT (1997) Individual differences in response to novelty, amphetamine-induced activity and drug discrimination in rats. *Behavioural Pharmacology*, **8**:113-123.
- Beyer CE et al. (2001) Repeated exposure to inhaled toluene induces behavioural and neurochemical cross-sensitization to cocaine in rats. *Psychopharmacology*, **154**:198-204.
- Bordnick PS, Schmitz JM (1998) Cocaine craving: an evaluation across treatment phases. *Journal of Substance Abuse*, **10**:9-17.
- Bowen SE, Balster RL (1997) Desflurane, enflurane, isoflurane and ether produce ethanol-like discriminative stimulus effects in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:191-198.
- Brouette T, Anton R (2001) Clinical review of inhalants. *American Journal of Addiction*, **10**:79-94.
- Brown RM (1989) Pharmacology of cocaine abuse. In: *Cocaine, marijuana, and designer drugs: chemistry, pharmacology, and behavior*. Redda KK, Walker CA, Barnett G, eds. Boca Raton, FL, CRC Press.
- Brownstein MJ (1993) A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **90**:5391-5393.
- Butschky MF et al. (1995) Smoking without nicotine delivery decreases withdrawal in 12-hour abstinent smokers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **50**:91-96.
- Byrne A et al. (1991) Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. *Canadian Journal of Psychiatry*, **36**:735-738.

- Caine SB, Koob GF (1994) Effects of dopamine D-1 and D-2 antagonists on cocaine self-administration under different schedules of reinforcement in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **270**:209-218.
- Cami J et al. (1997) Pharmacokinetics of ecstasy (MDMA) in healthy subjects. In: Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2nd - Berlin, Germany, 1997. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **52**:168.
- Carboni E et al. (1989) Amphetamine, cocaine, phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely-moving rats. *Neuroscience*, **28**:653-661.
- Carden SE, Coons EE (1990) Diazepam's impact on self-stimulation but not stimulation-escape suggests hedonic modulation. *Behavioral Neuroscience*, **104**:56-61.
- Chen JP et al. (1990) Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology*, **102**:156-162.
- Clarke PBS, Pert A (1985) Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic projections. *Brain Research*, **348**:355-358.
- Collier HO (1980) Cellular site of opiate dependence. *Nature*, **283**:625-629.
- Collins AC, Marks MJ (1989) Chronic nicotine exposure and brain nicotinic receptors: influence of genetic factors. *Progress in Brain Research*, **79**:137-46.
- Corrigall WA (1999) Nicotine self-administration in animals as a dependence model. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**:11-20.
- Corringer PJ, Le Novere N, Changeux JP (2000) Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **40**:431-458.
- Dani JA, De Biasi M (2001) Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:439-446.
- Davis WM, Smith TE, Smith SG (1987) Intravenous and intragastric self-administration of chlordiazepoxide in the rat. *Alcohol and Drug Research*, **7**:511-516.
- De la Torre R et al. (2000) Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **49**:104-109.
- Devane WA et al. (1988) Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, **34**:605-613.
- Devane WA et al. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, **258**:1946-1949.
- Di Chiara G (2000) Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *European Journal of Pharmacology*, **393**:295-314.
- Di Chiara G, Imperato A (1988a) Drug abuse by humans preferentially increases synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely-moving rats. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **94**:5274-5278.
- Di Chiara G, Imperato A (1988b) Opposite effects of mu- and kappa-opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely-moving rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **244**:1067-1080.
- Di Marzo V (1999) Biosynthesis and inactivation of endocannabinoids: relevance to their proposed role as neuromodulators. *Life Sciences*, **65**:645-655.
- Di Marzo V et al. (1998) Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neuroscience*, **21**:521-528.
- Downing J (1986) The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *Journal of Psychoactive Drugs*, **18**:335-340.
- Evans AC, Raistrick D (1987) Phenomenology of intoxication with toluene-based adhesives and butane gas. *British Journal of Psychiatry*, **150**:769-773.
- Evans EB, Balster RL (1991) CNS depressant effects of volatile organic solvents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **15**:233-241.

- Fadda F, Rossetti ZL (1998) Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, **56**:385-431.
- Farrell M et al. (2002) Methamphetamine: drug use and psychoses becomes a major public health issue in the Asia-Pacific region. *Addiction*, **9**:771-772.
- Feigenbaum JJ, Yanai J (1983) Evidence for the involvement of central dopaminergic receptors in the acute and chronic effects induced by barbiturates. *Neuropsychobiology*, **9**:83-87.
- Fischer B et al. (2002) Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence in established market economies: an overview. *European Journal of Public Health*, **12**:228-34.
- Fischer G et al. (2000) Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction*, **95**:239-244.
- Foulds J et al. (1997) Mood and physiological effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, **44**:105-115.
- Fowler JS et al. (2001) [(11)] Cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nuclear Medicine and Biology*, **28**:561-572.
- Fox BS et al. (1996) Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature Medicine*, **2**:1129-1132.
- French ED (1997) Delta 9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neuroscience Letters*, **226**:159-162.
- Galiegue S et al. (1995) Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, **232**:54-61.
- Gessa GL et al. (1985) Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research*, **348**:201-203.
- Gessa GL et al. (1998) Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology*, **341**:39-44.
- Glick SD, Weaver LM, Meibach RC (1980) Lateralization of reward in rats: differences in reinforcing thresholds. *Science*, **207**:1093-1095.
- Goldberg SR, Henningfield JE (1988) Reinforcing effects of nicotine in humans and experimental animals responding under intermittent schedules of IV drug injection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **30**:227-234.
- Goldberg SR et al. (1983) Control of behavior by intravenous nicotine injections in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **19**:1011-1020.
- Gomez TH, Roache JD, Meisch RA (2002) Orally delivered alprazolam, diazepam, and triazolam as reinforcers in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* (Berlin), **161**:86-94.
- Grahame NJ et al. (2001) Alcohol place preference conditioning in high- and low-alcohol preferring selected lines of mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **68**:805-814.
- Griffiths RR, Weerts EM (1997) Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals: implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology* (Berlin), **134**:1-37.
- Griffiths RR, Bigelow GE, Henningfield JE (1980) Similarities in animal and human drug-taking behavior. In: Mello NK, ed. *Advances in substance abuse*. Greenwich, CT, JAI Press:1-90.
- Grispoon L, Bakalar J (1986) Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *American Journal of Psychotherapeutics*, **40**:393-404.
- Grobin AC et al. (1998) The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology*, **139**:2-19.
- Haefly WE (1978) Central action of benzodiazepines: general introduction. *British Journal of Psychiatry*, **133**:231-238.
- Hanus L et al. (2001) 2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **98**:3662-3665.

- Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE (1994) Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, **2**:345-395.
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR (1985) Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **234**:1-12.
- Henningfield JE, Keenan RM, Clarke PBS (1996) Nicotine. In: Schuster CR, Kuhar M, eds. *Pharmacological aspects of drug dependence*. Berlin, Springer-Verlag:272-314.
- Hillard CJ, Jarrahan A (2000) The movement of *N*-arachidonylethanolamine (anandamide) across cellular membranes. *Chemistry and Physics of Lipids*, **108**:123-134.
- Hillefors-Berglund M, Liu Y, von Euler G (1995) Persistent, specific and dose-dependent effects of toluene exposure on dopamine D2 agonist binding in the rat caudate-putamen. *Toxicology*, **100**:185-194.
- Himnan DJ (1984) Tolerance and reverse tolerance to toluene inhalation: effects on open-field behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **21**:625-631.
- Hodge CW et al. (2001) Allopregnanolone and pentobarbital infused into the nucleus accumbens substitute for the discriminative stimulus effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**:1441-1447.
- Hoebel BG et al. (1983) Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology*, **81**:158-163.
- Hoffman BB, Lefkowitz RJ (1990) Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: Gilman AG et al., eds. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York, NY, Pergamon Press:187-220.
- Holt RA, Bateson AN, Martin IL (1996) Chronic treatment with diazepam or abecarnil differently affects the expression of GABA(A) receptor subunit mRNAs in the rat cortex. *Neuropharmacology*, **35**:1457-1463.
- Hughes JR, Higgins ST, Hatsukami D (1990) Effects of abstinence from tobacco: a critical review. In: Kozlowski LT et al., eds. *Research advances in alcohol and drug problems*. New York, Plenum Publishing Corporation: 317-398.
- Hughes J et al. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, **258**:577-579.
- Imperato A, Di Chiara G (1986) Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely-moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **239**:219-228.
- Imperato A, Mulas A, Di Chiara G (1986) Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *European Journal of Pharmacology*, **132**:337-338.
- Indulski JA et al. (1996) Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in paint and varnish production. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, **9**:235-244.
- ItzhakY, Martin JL (2002) Cocaine-induced conditioned place preference in mice: induction, extinction and reinstatement by related psychostimulants. *Neuropsychopharmacology*, **26**:130-134.
- Jacobs MR, Fehr KOB (1987) *Drugs and drug abuse: a reference text*, 2nd ed. Toronto, Addiction Research Foundation.
- Jaffe JH (1990) Drug addiction and drug abuse. In: Gilman AG et al., eds. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York, NY, Pergamon Press:522-573.
- Johns A (2001) Psychiatric effects of cannabis. *The British Journal of Psychiatry*, **178**:116-122.
- Jones HE, Garrett BE, Griffiths RR (1999) Subjective and physiological effects of intravenous nicotine and cocaine in cigarette smoking and cocaine abusers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **288**:188-197.
- Kalant H (1998) Research on tolerance: what can we learn from history? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:67-76.

85-7241-666-8

- Kalant H (2001) The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, **165**:917-928.
- Kalivas PW, Weber B (1988) Amphetamine injection into the ventral mesencephalon sensitizes rats to peripheral amphetamine and cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **245**:1095-1102.
- Kantak KM et al. (2001) Time course of changes in cocaine self-administration behavior during immunization with the cocaine vaccine IPC-1010. *Psychopharmacology*, **153**:334-340.
- Kenny PJ, Markou A (2001) Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:531-549.
- Khanolkar AD, Palmer SL, Makriyannis A (2000) Molecular probes for the cannabinoid receptors. *Chemistry and Physics of Lipids*, **108**:37-52.
- Kieffer BL (1999) Opioids: first lessons from knock-out mice. *Trends in Pharmacological Sciences*, **20**:537-544.
- Kieffer BL, Evans CJ (2002) Opioid tolerance: in search of the holy grail. *Cell*, **108**:587-590.
- Kita K et al. (1999) Effects of D1 and D2 dopamine receptor antagonists on cocaine-induced self-stimulation and locomotor activity in rats. *European Neuropsychopharmacology*, **9**:1-7.
- Knisely JS, Rees DC, Balster RL (1990) Discriminative stimulus properties of toluene in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, **12**:129-133.
- Koob GF (1992) Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **28**:171-191.
- Koob GF (1995) Animal models of drug addiction. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, **66**:759-772.
- Koob GF and Bloom FE (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, **42**:715-723.
- Koob GF and Nestler EJ (1997) The neurobiology of drug addiction. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, **9**:482-497.
- Kornetsky C et al. (1988) Brain stimulation reward: effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **12**:609-616.
- Kosten TR et al. (2002) Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*, **20**:1196-1204.
- Krambeer LL et al. (2001) Methadone therapy for opioid dependence. *American Family Physician*, **15**:2404-2410.
- Kranzler HR (2000) Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:537-547.
- Krausz M (2002) Modellprojekt: heroin als medicament [Model project: heroin as medication]. *Deutsches Ärzteblatt*, **99**:A26-A28.
- Kreek MJ (2000) Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction: history, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **909**:186-216.
- Kuczenski R, Segal DS (1992) Differential effects of amphetamine and dopamine uptake blockers (cocaine, nomifensine) on caudate and accumbens dialysate dopamine and 3-methoxytyramine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **262**:1085-1094.
- Kuhar MJ et al. (2001) Anticocaine catalytic antibodies have no affinity for RTI compounds: implications for treatment. *Synapse*, **41**:176-178.
- Lahti AC et al. (1995) Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*, **6**:869-782.
- Leshner AI, Koob GF (1999) Drugs of abuse and the brain. *Proceedings of the Association of American Physicians*, **111**:99-108.
- Ling W et al. (1998) Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*, **93**:475-486.

- Lodge D, Johnson KM (1990) Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*, **11**:81-86.
- Luisada PV (1978) The phencyclidine psychosis: phenomenology and treatment. *NIDA Research Monograph*, **21**:241-253.
- Lukas RJ et al. (1999) Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacological Reviews*, **51**:397-401.
- Maccarrone M et al. (1998) Anandamide hydrolysis by human cells in culture and brain. *Journal of Biological Chemistry*, **273**:32 332-32 339.
- Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F (2002) Cannabinoid addiction: behavioural models and neural correlates. *Journal of Neuroscience*, **22**:3326-3331.
- Malin DH (2001) Nicotine dependence studies with a laboratory model. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:551-559.
- Mansour A, Watson SJ (1993) Anatomical distribution of opioid receptors in mammalian: an overview. In: Hertz A, ed. *Opioids I*. Berlin, Springer-Verlag:79-105.
- Mansour A et al. (1995) Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends in Neuroscience*, **18**:22-29.
- Marona-Lewicka D et al. (1996) Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **53**:99-105.
- Martin BR et al. (1976) ³H-delta-9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **196**:128-144.
- Mascaró BI et al. (1991) MDMA “extasis”: revisión y puesta al día. [MDMA “ecstasy”: revision and updates]. *Revista Española de Drogodependencias*, **16**:91-101.
- Mason BJ (2001) Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. *Journal of Clinical Psychiatry*, **62**(Suppl.)20:S42-S48.
- Matsuda LA et al. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, **346**:561-564.
- McBride WJ (2002) Central nucleus of the amygdala and the effects of alcohol and alcohol-drinking behavior in rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **71**:509-515.
- McBride WJ, Li TK (1998) Animal models of alcoholism: neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents. *Critical Reviews in Neurobiology*, **12**:339-369.
- McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P (1998) Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone: a multiple-dose study. *Biological Psychiatry*, **44**:250-259.
- McCann U, Ricaurte G (1991) Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxyamphetamine (“ecstasy”) in recreational users. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **11**:302-305.
- McKenna DJ, Peroutka SJ (1990) Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxyamphetamine, MDMA (“ecstasy”). *Journal of Neurochemistry*, **54**:14-22.
- Mechoulam R et al. (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, **50**:83-90.
- Meisch RA (2001) Oral drug self-administration: an overview of laboratory animal studies. *Alcohol*, **24**:117-128.
- Miyazawa A et al. (1999) Nicotinic acetylcholine receptor at 4.6 Å resolution: transverse tunnels in the channel wall. *Journal of Molecular Biology*, **288**:765-786.
- Molina-Holgado F, Lledo A, Guaza C (1997) Anandamide suppresses nitric oxide and TNF-alpha responses to Theiler’s virus or endotoxin in astrocytes. *Neuroreport*, **8**:1929-1933.
- Montoya AG et al. (2002) Long-term neuropsychiatric consequences of “ecstasy” (MDMA): a review. *Harvard Review of Psychiatry*, **10**:212-220.
- Morgan MJ (2000) Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology*, **152**:230-248.

- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, **365**:61-65.
- Munzar P et al. (2001) High rates of midazolam self-administration in squirrel monkeys. *Behavioural Pharmacology*, **12**:257-265.
- Naruse T, Asami T (1990) Cross-dependence on ethanol and pentobarbital in rats reinforced on diazepam. *Archives of International Pharmacodynamic Therapy*, **304**:147-162.
- Nestler EJ (2001) Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews in Neuroscience*, **2**:119-128.
- Newcomer JW et al. (1999) Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, **20**:106-118.
- Nichols DE (1986) Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *Journal of Psychoactive Drugs*, **18**:305-313.
- Nutt DJ, Malizia AL (2001) New insights into the role of the GABA(A) benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *British Journal of Psychiatry*, **179**:390-396.
- O'Brien CP (2001) Drug addiction and drug abuse. In: *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw Hill:621-667.
- Ong WY, Mackie K (1999) A light and electron microscopic study of the CB1 cannabinoid receptor in primate brain. *Neuroscience*, **92**:1177-1191.
- Panagis G et al. (2000) Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha-7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berlin)*, **149**:388-396.
- Panksepp J (1998) *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. New York, NY, Oxford University Press.
- Pasternak GW (1993) Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clinical Pharmacology*, **16**:1-18.
- Paterson D, Nordberg A (2000) Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Progress in Neurobiology*, **61**:75-111.
- Perkins KA et al. (1993) Chronic and acute tolerance to subjective effects of nicotine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **45**:375-381.
- Peroutka SJ (1989) "Ecstasy": a human neurotoxin? *Archives of General Psychiatry*, **46**:191.
- Pertwee RG (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, **74**:129-180.
- Pertwee RG (1999) Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Current Medicinal Chemistry*, **6**:635-664.
- Pertwee RG (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, **63**:569-611.
- Pfefferbaum A et al. (1998) A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of General Psychiatry*, **55**:905-912.
- Phillips AG, Brooke SM, Fibiger HC (1975) Effects of amphetamine isomers and neuroleptics on self-stimulation from the nucleus accumbens and dorsal noradrenergic bundle. *Brain Research*, **1**:13-22.
- Pickworth WB, Heishman SJ, Henningfield JE (1995) Relationships between EEG and performance during nicotine withdrawal and administration. *Brain Imaging of Nicotine and Tobacco Smoking*. Ann Arbor, MI, NPP Books:1-13.
- Piomelli D et al. (1999) Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **96**:5802-5807.
- Platt DM, Rowlett JK, Spealman RD (2001) Discriminative stimulus effects of intravenous heroin and its metabolites in rhesus monkeys: opioid and dopaminergic mechanisms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **299**:760-767.

- Pope HG Jr, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D (1995) The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, **38**:25-34.
- Reggio PH, Traore H (2000) Conformational requirements for endocannabinoid interaction with the cannabinoid receptors, the anandamide transporter and fatty acid amidohydrolase. *Chemistry and Physics of Lipids*, **108**:15-35.
- Rehm J et al. (2001) Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet*, **358**:1417-1420.
- Riegel AC, French ED (1999) An electrophysiological analysis of rat ventral tegmental dopamine neuronal activity during acute toluene exposure. *Pharmacology and Toxicology*, **85**:37-43.
- Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ (1990) Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life Sciences*, **46**:635-645.
- Robinson TE, Becker JB (1986) Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Reviews*, **11**:157-198.
- Rocha BA et al. (1998) Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neuroscience*, **1**:132-137.
- Rodriguez de Fonseca F et al. (1997) Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, **276**:2050-2054.
- Rogers RD, Robbins TW (2001) Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology*, **11**:250-257.
- Rose JE, Behm FM, Levin ED (1993) Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **44**:89-1900.
- Rosecrans JA, Karan LD (1993) Neurobehavioral mechanisms of nicotine action: role in the initiation and maintenance of tobacco dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, **10**:161-170.
- Rothman RB, Glowa JR (1995) A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development: focus on GBR12909. *Molecular Neurobiology*, **11**:1-19.
- Royal College of Physicians (2000) *Nicotine addiction in Britain: a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*. London, Royal College of Physicians.
- Russell MAH (1987) Nicotine intake and its regulation by smokers. In: Martin WR et al., eds. *Advances in behavioral biology. Vol 31. Tobacco smoking and nicotine*. New York, NY, Plenum Press:25-31.
- Samson HH, Chappell A (2001) Muscimol injected into the medial prefrontal cortex of the rat alters ethanol self-administration. *Physiology and Behavior*, **74**:581-587.
- Scallet AC (1991) Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **40**:671-676.
- Schilstrom B et al. (1998) Nicotine- and food-induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: putative role of alpha-7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, **85**:1005-1009.
- Shankaran M, Gudelsky GA (1999) A neurotoxic regimen of MDMA suppresses behavioral, thermal and neurochemical responses to subsequent MDMA administration. *Psychopharmacology*, **147**:66-72.
- Shaper AG (1996) Walking on the moon. *Lancet*, **347**:207-208.
- Shiffman S, Mason KM, Henningfield JE (1998) Tobacco dependence treatments: review and prospectus. *Annual Review of Public Health*, **19**:335-358.
- Shulgin AT (1986) The background and chemistry of MDMA. *Journal of Psychoactive Drugs*, **18**:291-304.
- Solowij N, Michie PT, Fox AM (1995) Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological Psychiatry*, **37**:731-739.

- Sora I et al. (2001) Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **98**:5300-5305.
- Soria R et al. (1996) Subjective and cardiovascular effects of intravenous nicotine in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology* (Berlin), **128**:221-226.
- Spyraki C, Kazandjian A, Varonos D (1985) Diazepam-induced place preference conditioning: appetitive and antiaversive properties. *Psychopharmacology* (Berlin), **87**:225-232.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P (2001) Treatment for amphetamine dependence and abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**:CD003022.
- Stengard K, Hoglund G, Ungerstedt U (1994) Extracellular dopamine levels within the striatum increase during inhalation exposure to toluene: a microdialysis study in awake, freely-moving rats. *Toxicology Letters*, **71**:245-255.
- Streeton C, Whelan G (2001) Naltrexone: a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence'- a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, **36**:544-552.
- Sugiura T et al. (1995) 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in the brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **215**:89-97.
- Sutherland G (2002) Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs*, **62**(Suppl. 2):S53-S61.
- Swedberg MDB, Henningfield JE, Goldberg SR (1990) Nicotine dependency: animal studies. In: Wonnacott S, Russell MAH, Stolerman IP, eds. *Nicotine psychopharmacology: molecular, cellular and behavioural aspects*. New York, Oxford University Press:38-76.
- Szostak C, Finlay JM, Fibiger HC (1987) Intravenous self-administration of the short-acting benzodiazepine midazolam in the rat. *Neuropharmacology*, **26**:1673-1676.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G (1997) Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common 1-opioid receptor mechanism. *Science*, **276**:2048-2050.
- Taylor P (1996) Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Hardman JG et al., eds. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. New York, NY, McGraw-Hill:177-197.
- Tramer MR et al. (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *British Medical Journal*, **323**:16-21.
- Tyndale RF, Sellers EM (2001) Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metabolism and Disposition*, **29**:548-552.
- Uchtenhagen A et al. (1999) *Prescription of narcotics for heroin addicts: main results of the Swiss national cohort study*. Basel, Karger.
- Ujike H (2002) Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Current Psychiatry Reports*, **4**:177-184.
- United States Department of Health and Human Services (1988) *The health consequences of smoking: nicotine addiction. A report of the Surgeon General*. Washington, DC, US Government Printing Office.
- UNODCCP (2002) Amphetamine-type stimulants threaten East Asia. *ODCCP Update*, March 2002:
- Vaccarino AL, Kastin AI (2001) Endogenous opiates: 2000. *Peptides*, **22**:2257-2328.
- Van den Brink et al. (2002) *Medical co-prescription of heroin: two randomized controlled trials. Report to Government*. Utrecht, Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (disponível na Internet em <http://www.ccbh.nl>).
- Van Ree JM, Gerrits MA, Vanderschuren LJ (1999) Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology and medicine. *Pharmacological Reviews*, **51**:341-396.
- Verebey K, Alrazi J, Jafre JH (1988) The complications of "ecstasy" (MDMA). *Journal of the American Medical Association*, **259**:1649-1650.

- Vidal C (1996) Nicotinic receptors in the brain: molecular biology, function, and therapeutics. *Molecular Chemistry and Neuropathology*, **28**:3-11.
- Vogel-Sprott M, Sdao-Jarvie K (1989) Learning alcohol tolerance: the contribution of response expectancies. *Psychopharmacology*, **98**:289-296.
- Volkow ND, Fowler JS (2000) Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, **10**:318-325.
- Volkow ND et al. (1996) Cocaine addiction: hypothesis derived from imaging studies with PET. *Journal of Addictive Diseases*, **15**:55-71.
- Volkow ND et al. (1999) Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **291**:409-415.
- Volkow ND et al. (2001a) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, **158**:2015-2021.
- Volkow ND et al. (2001b) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, **158**:377-382.
- Von Euler G et al. (1993) Persistent effects of subchronic toluene exposure on spatial learning and memory, dopamine-mediated locomotor activity and dopamine D2 agonist binding in the rat. *Toxicology*, **77**:223-232.
- Wang GJ et al. (2000) Regional brain metabolism during alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:822-829.
- Weir E (2001) Inhalant use and addiction in Canada. *Canadian Medical Association journal*, **164**:397.
- Weiss B, Wood RW, Macys DA (1979) Behavioral toxicology of carbon disulfide and toluene. *Environmental Health Perspectives*, **30**:39-45.
- Wettstein JG, Gauthier B (1992) Discriminative stimulus effects of alprazolam and diazepam: generalization to benzodiazepines, antidepressants and buspirone. *Behavioural Pharmacology*, **3**:229-237.
- WHO (1994) *Lexicon of alcohol and drug terms*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1997a) *Cannabis: a health perspective and research agenda*. Geneva, World Health Organization (document WHO/MSA/PSA/97.4).
- WHO (1997b) *Amphetamine-type stimulants: a report from the WHO Meeting on Amphetamines, MDMA and other Psychostimulants, Geneva, 12-15 November 1996*. Geneva, World Health Organization (document WHO/MSA/PSA/97.5).
- WHO (1998) *Expert committee on drug dependence: thirtieth report*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 873).
- WHO (1999) *Volatile solvents abuse: a global overview*. Geneva, World Health Organization (document WHO/HSC/SAB/99.7).
- WHO (2001) *Ecstasy: MDMA and other ring-substituted amphetamines*. Geneva, World Health Organization (document WHO/MSD/MSB/01.3).
- Williams JT, Christie ML, Manzoni O (2001) Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, **81**:299-343.
- Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Reviews*, **94**:469-492.
- Woolverton WL, Johnson KM (1992) Neurobiology of cocaine abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, **13**:193-200.
- Yavich L, Zvartau E (1994) A comparison of the effects of individual organic solvents and their mixture on brain stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **48**:661-664.
- Yavich L, Patkina N, Zvartau E (1994) Experimental estimation of addictive potential of a mixture of organic solvents. *European Neuropsychopharmacology*, **4**:111-118.
- Yui K et al. (1999) Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Molecular Psychiatry*, **4**:512-523.

BASES GENÉTICAS DAS DEPENDÊNCIAS DE SUBSTÂNCIA

Introdução

O objetivo deste capítulo é avaliar criticamente as evidências de uma contribuição genética para o risco do desenvolvimento do uso e da dependência de substâncias psicoativas em humanos. Enquanto diferenças genéticas individuais contribuem para o desenvolvimento de dependência de substância, os fatores genéticos são apenas um contribuinte para as complexas inter-relações de fatores fisiológicos, sociais, culturais e pessoais que estão envolvidos. Uma lista dos termos genéticos é fornecida no Quadro 5.1.

A visão clássica (e popular) da genética humana é aquela em que a mutação genética é a causa direta, e geralmente única, de uma doença particular, por exemplo, as doenças de gene único – ou mendelianas – como a doença de Huntington. Doenças de gene único são causadas pela mutação de um gene específico e a mutação é tanto necessária como suficiente para provocar a doença. Diferentemente de doenças de gene único, que são raras e devem afetar uma pessoa em 10.000, doenças complexas, como a dependência de substâncias, são comuns na população, quase sempre afetando uma ou mais pessoas em cada 100. As doenças complexas claramente não são causadas apenas por genes, mas pela interação entre genes e o ambiente. Portanto, a exposição a substâncias psicoativas pode ter efeito muito maior em alguém que carregue uma vulnerabilidade genética para dependência de substância do que em alguém que não a carregue.

A vulnerabilidade genética, ou predisposição, para a dependência de substância está provavelmente ligada a vários genes distintos (ou múltiplos alelos), cada um produzindo um efeito pequeno, o que pode aumentar o risco de desenvolvimento de dependência de substância em duas a três vezes. Qualquer um dos genes sozinho seria insuficiente para causar a dependência, mas vários genes diferentes podem juntos contribuir para a vulnerabilidade. Faz-se a hipótese de que nem todos que carregam um *gene de risco* para uso ou dependência de substância irão se tornar dependentes e, da mesma forma, alguns daqueles que se tornam dependentes não carregarão aquele risco genético particular. É a combinação de vários genes distintos, ou alelos, que deve ser importante, em vez de um gene sozinho. Essas contribuições genéticas para a vulnerabilidade parecem provavelmente estar distribuídas em várias regiões (*loci*) distintas dos cromossomos.

Quadro 5.1 – Termos genéticos comumente utilizados**Alelo**

Um membro de um par de genes homólogos em uma célula diplóide. Um indivíduo com alelos idênticos em um locus genético é um homocigoto; um com alelos não idênticos é um heterocigoto. No caso em que um alelo leva a um produto genético observável e o outro não tem fenótipo, o alelo funcional é chamado de dominante e o alelo não funcional de alelo recessivo.

Estudos de ligação

Estes estudos utilizam múltiplas famílias acometidas para examinar traços que sejam herdados conjuntamente. O conceito baseia-se no fato de que genes localizados próximos um do outro têm mais chances de serem herdados juntos de um dos pais do que dois genes com localizações distantes.

Fenótipo

A manifestação física perceptível da célula ou indivíduo em razão da expressão vigente dos alelos que estão presentes.

Gene

Em genética, uma unidade inferida do padrão de herança; na biologia molecular, definido mais estritamente como uma secção do DNA que é expressa como RNA ou, mais amplamente, como uma seqüência codificadora de DNA e as seqüências reguladoras associadas.

Genes candidatos

Genes com relevância presumida para o traço em questão, que podem ser usados para comparar as freqüências de alelos entre grupos de afetados e não afetados.

Genótipo

O arcabouço genético de qualquer organismo.

Herdabilidade

A proporção da variância fenotípica que pode ser atribuída à variância genética aditiva.

Ligação (*Linkage*)

A ocorrência maior do que a esperada randomicamente de dois traços juntos devido à proximidade dos seus genes correspondentes no mesmo cromossomo. A probabilidade de um evento recombinante separando os dois genes diminui conforme aumenta a proximidade no cromossomo.

Locus gênico

O lugar específico em um cromossomo no qual um gene se localiza.

Poligênico

Um traço que surge de mais do que um gene.

Polimorfismo

A ocorrência de algo em várias formas, por exemplo, a ocorrência na população de dois ou mais alelos de um gene no mesmo locus genético.

Este capítulo irá abordar a genética dos transtornos de uso de substâncias em geral, mas também examinará, especificamente, os dados para a dependência de opióide, de álcool e de tabaco, pois essas substâncias receberam quantidade substancial de atenção das pesquisas genéticas. Entretanto, um achado importante dos estudos genéticos das substâncias psicoativas é que a herdabilidade

(isto é, a contribuição genética) da dependência de uma substância correlaciona-se fortemente com a dependência de outras substâncias. Portanto, deve haver alguns componentes genéticos comuns para a dependência de substância em geral, assim como para a dependência de substâncias psicoativas específicas. Também existe alto grau de associação entre dependência de substância com doenças mentais (ver Cap. 6). Os tipos mais comuns de estudos genéticos em humanos e o tipo de informação fornecida por eles são resumidos a seguir. Estudos em animais também são brevemente apresentados.

Estudos de Família, Gêmeos e Adoção: Estimativas da Herdabilidade

Estudos de família, de gêmeos e de adoção podem ser utilizados para determinar se existe ou não contribuição genética para o uso e a dependência de substâncias psicoativas, mas eles não fornecem evidências para determinar que gene particular esteja envolvido. Estudos de gêmeos e de adoção também podem ajudar a separar fatores ambientais de fatores genéticos.

Estudos de famílias examinam a herança de traços em uma família, com o objetivo de encontrar os padrões de herança e o risco relativo de herdar um transtorno.

Estudos de gêmeos são fundamentados no fato de que gêmeos monozigóticos (idênticos) compartilham materiais genéticos idênticos, enquanto gêmeos dizigóticos (fraternos) compartilham o mesmo grau de similaridade genética que irmãos não gêmeos. Presumivelmente, gêmeos criados juntos compartilham ambientes muito parecidos. Se efeitos genéticos estão presentes, então gêmeos monozigóticos devem ser mais parecidos, com respeito a esses efeitos, do que gêmeos dizigóticos. Isso permite uma estimativa da contribuição genética para a dependência de substância psicoativa. Esses tipos de estudos fornecem evidências de que a variação na vulnerabilidade para a dependência de substância nas populações é influenciada tanto por genótipos individuais como por diferenças ambientais (Heath *et al.*, 1999a; Vanyukov e Tarter, 2000).

Os estudos de adoção são capazes de separar quase completamente influências genéticas de ambientais na variação na vulnerabilidade para um transtorno (exceto contribuições pré-natais e fatores ambientais pós-natais imediatos) (Heath *et al.*, 1999a; Vanyukov e Tarter, 2000); nesse sentido, eles complementam os estudos mais tradicionais de gêmeos. Utilizando-se estudos de adoção, fatores ambientais podem ser separados de fatores genéticos, uma vez que crianças adotadas ao nascimento são criadas em ambiente diferente daquele de suas famílias genéticas. Nesse sentido, fatores ambientais como *status* socioeconômico, aprendizado sobre o uso de substâncias, exposição a drogas psicoativas, etc., são randomizados. Por exemplo, se uma família particular mostra alto nível de dependência de substância de geração para geração, é difícil saber quanto disso é atribuível a genes compartilhados e quanto é atribuível ao ambiente compartilhado. Com os estudos de adoção, o efeito do ambiente pode ser excluído e, dessa forma, é mais fácil determinar, mais claramente, a contribuição da genética.

Identificação de Regiões Cromossômicas de Interesse:

Estudos de Ligação

Estudos de gêmeos e de adoção dão uma estimativa da proporção da variação em um traço que se deve à genética; entretanto, eles não fornecem qualquer informação sobre quais genes ou cromossomos estão envolvidos. Estudos de ligação e de associação são usados para identificar regiões do ácido desoxirribonucléico (DNA) que podem estar envolvidas na expressão de um traço, como a dependência de substância. Estudos de ligação examinam a herança em indivíduos relacionados, enquanto estudos de associação examinam a herança em indivíduos não relacionados. O conceito de ligação baseia-se no fato de que genes localizados próximos um do outro em um cromossomo são mais prováveis de serem herdados juntos de um dos pais do que são dois genes com localizações distantes, em razão do processo de reorganização de genes que ocorre durante o processo de recombinação. Diz-se que os genes estão *ligados*, uma vez que existe probabilidade maior de serem herdados juntos. Estudos de ligação vêm sendo ferramenta importante para a localização de regiões cromossômicas que contribuem para a dependência de substância; eles dão suporte aos estudos de genes candidatos e fornecem identidades potenciais de genes desconhecidos relacionados ao fenótipo (Arinami, Ishiguro e Onaivi, 2000). Os estudos examinam localizações cromossômicas que são herdadas geneticamente em pessoas que têm o fenótipo em questão (por exemplo, que tenham dependência de nicotina) com o objetivo de encontrar áreas dos cromossomos importantes para a condição.

Abordagem por meio de Genes Candidatos

A abordagem por meio de genes candidatos requer a seleção de genes que podem ter relevância para o fenótipo em questão. Por exemplo, seria apropriado investigar os genes do receptor nicotínico ao se examinar a genética da dependência de nicotina. Esses estudos examinam genes candidatos em pessoas com ou sem dependência, para procurar diferenças entre esses grupos.

Estudos em Animais

Muitos estudos genéticos sobre a dependência de substâncias empregam modelos animais. Estes têm uma grande vantagem visto que a história de exposição a substâncias psicoativas e a maior parte de outros fatores ambientais podem ser controladas e manipuladas, permitindo o uso de análise estatística poderosa. Além disso, estudos genéticos em animais permitem estudos com linhagens específicas que não podem ser feitos com humanos e os seus resultados podem ser obtidos em um período relativamente curto. Além do mais, enquanto estudos iniciais podiam apenas controlar o arcabouço genético dos animais experimentais pela linhagem, a moderna metodologia transgênica e *knock-out* permite que o genótipo desses animais seja manipulado de maneira especificada para que o papel de genes específicos nos comportamentos de interesse possa ser investigado.

Os animais transgênicos (geralmente camundongos) são criados pela injeção de um gene alheio (transgene) em ovos fertilizados de camundongo. O transgene se integra ao cromossomo do camundongo em uma ou várias cópias em um local aleatório. Os ovos são então implantados em mães adotivas. Quando os embriões se desenvolvem até o termo, uma proporção deles terá o transgene integrado ao genoma do camundongo. Os animais com a integração transgênica resultantes são criados para dar origem a linhagens transgênicas de camundongos (Picciotto e Wickman, 1998; Bowers, 2000). A aplicação da abordagem transgênica depende do entendimento de mecanismos reguladores da expressão gênica no camundongo, que é atualmente relativamente limitado (Quinn, 1996; Spergel *et al.*, 2001).

A metodologia de *knock-out* gênico permite a deleção de um gene – ou de um fragmento de um gene – do cromossomo do animal. Nessa metodologia, uma cópia mutada do gene de interesse é introduzida em células-tronco embrionárias de camundongo em cultura. Por recombinação homóloga, o gene mutante integra-se ao genoma da célula-tronco e destrói (ou modifica, na tecnologia chamada *knock-in*) sua função. Células-tronco, em que o gene está disfuncional, são injetadas em blastocistos que são então implantados em mães adotivas. Os camundongos resultantes têm o gene disfuncional em algumas, mas não em todas as células e são, em seguida, criados para gerar linhagens *knock-out* de camundongos (Capecchi, 1994; Picciotto e Wickman, 1998).

Camundongos transgênicos e *knock-out* podem servir como poderosas ferramentas de pesquisa para se observar os efeitos de modificações genéticas. Entretanto, resultados de estudos transgênicos e *knock-out* precisam ser interpretados com cuidado por várias razões. O local de integração do transgene no cromossomo do camundongo é aleatório e é ainda impossível de ser controlado. Assim, alguns dos fenótipos observados nos camundongos transgênicos podem ocorrer em consequência das funções do transgene, mas alguns podem também se dever à disfunção do gene ao qual o transgênico foi integrado. A criação de várias linhagens transgênicas é então necessária para se verificar que o fenótipo observado se deve realmente ao transgene (Bowers, 2000). A tecnologia *knock-out* não tem o problema da integração aleatória do transgene, pois a mutação nesses camundongos é direcionada para um gene específico. Entretanto, há outros problemas, por exemplo, o problema com o genótipo de base (Crawley *et al.*, 1997).

Tanto a abordagem transgênica como a *knock-out* também enfrentam o problema da compensação no desenvolvimento. Isto é, enquanto o gene que é modificado ou expresso em excesso no animal mutante pode ser importante para o fenótipo investigado, mecanismos compensatórios podem também ocorrer durante o desenvolvimento (por exemplo, quando uma subunidade de um receptor é eliminada, outra pode ser expressa em excesso para compensar a ausência da subunidade eliminada). Se essa compensação estiver ocorrendo, a mudança predita do fenótipo do camundongo mutante não irá acontecer. Novas metodologias, incluindo abor-

tagens transgênicas e *knock-out* que possam ser induzidas ou restritas a regiões cerebrais específicas, estão sendo desenvolvidas e devem, no futuro, diminuir bastante esses problemas (Sauer, 1998; Le e Sauer, 2000).

Outra abordagem utilizada em estudos animais é a análise de *loci* de traço quantitativo (LTQ). A dependência de substância é considerada um traço quantitativo, no qual a ação combinada de múltiplos alelos acarreta predisposição para a dependência. Essa abordagem não assume nenhum conhecimento *a priori* dos genes envolvidos nos transtornos relacionados à substância e procura encontrá-los com base em fenótipos relacionados. A análise LTQ é análoga aos estudos de ligação em humanos. Por exemplo, linhagens produzidas de camundongos geneticamente idênticos podem ser cruzadas com outras linhagens produzidas e a presença ou ausência de uma seqüência mapeada de DNA (marcador) em cada linhagem pode ser correlacionada com uma medida quantitativa do fenótipo (por exemplo, a quantidade de substância psicoativa auto-administrada). A correlação forte entre um fenótipo e a presença de um marcador genético sugere que a seqüência genética na proximidade desse marcador está envolvida na regulação dessa medida. Uma vez que a localização da seqüência marcadora é mapeada nos cromossomos do camundongo, essa análise permite aos pesquisadores criarem mapas genéticos de *loci* importantes para os traços (Gora-Maslak *et al.*, 1991; Grisel, 2000).

Genética da Dependência de Tabaco

Herdabilidade da Dependência de Tabaco

Existem evidências de herdabilidade significativa do uso de tabaco em diferentes populações, gêneros e idades, como relatado em alguns estudos em larga escala com gêmeos. Estudos de família e com gêmeos demonstraram um efeito genético em ter fumado *alguma vez* (ou fumar ao longo da vida, isto é, ter fumado um cigarro pelo menos uma vez) (Cheng, Swan e Carmelli, 2000; McGue, Elkins e Iacono, 2000). Influência genética maior na probabilidade de que o indivíduo se torne um fumante (*iniciação*) de cerca de 60% foi observada e de manter o hábito de fumar visto que o tabagismo tenha começado (*persistência*) de cerca de 70% (Kaprio *et al.*, 1982, Carmelli *et al.*, 1992; Heath *et al.*, 1995; Heath *et al.*, 1999a; Koopmans *et al.*, 1999; Sullivan e Kendler, 1999; Kendler, Thornton e Pedersen, 2000).

A iniciação ao tabagismo é separada do desenvolvimento da dependência de nicotina. Um grupo de fatores genéticos mostrou ter papel etiológico significativo tanto na iniciação como na dependência, enquanto outro grupo de fatores familiares, provavelmente em parte genéticos, influencia apenas a dependência (Kendler *et al.*, 1999). Em outras palavras, fatores genéticos, que contribuem para a variabilidade da iniciação ao tabagismo e da dependência, se sobrepõem apenas em parte (Heath e Martin, 1993; Kendler *et al.*, 1999; Madden *et al.*, 1999; Sullivan e Kendler, 1999; Heath *et al.*, 2002).

Outros aspectos do tabagismo, como a idade de início, também são influenciados por efeitos genéticos em ambos os sexos (Heath *et al.*, 1999a; Koopmans *et al.*, 1999). Uma vez que o tabagismo é iniciado, fatores genéticos determinam em grande parte (86%) a quantidade que é fumada (Kaprio *et al.*, 1982; Koopmans *et al.*, 1999). Ademais, alguns aspectos do tabagismo como *nunca* fumar ou a intensidade do tabagismo mostraram contribuição genética em homens que não é clara em mulheres (Edwards *et al.*, 1995). Um estudo em adolescentes demonstrou herdabilidade estimada em mais de 80% para suscetibilidade para fumar ao longo da vida e uso atual (Maes *et al.*, 1999). Outros aspectos do tabagismo são também influenciados geneticamente como ganho de peso após a interrupção (Swan e Carmelli, 1995).

É evidente que existem diferentes contribuições genéticas para diferentes aspectos do comportamento de fumar, como iniciação, quantidade utilizada, desenvolvimento de uso compulsivo, sintomas de abstinência e desenvolvimento de tolerância. Esses fatores contribuem individualmente para os critérios da Classificação Internacional de Doenças – 10ª revisão (CID-10) para dependência (ver Quadro 1.2, no Cap. 1). Portanto, pode-se observar que existem fatores genéticos múltiplos (assim como fatores ambientais como disponibilidade e comercialização) que contribuem em diferentes estágios do desenvolvimento da dependência.

Dependência de Tabaco e Estudos de Ligação

Existe alguma evidência de que o comportamento de fumar esteja associado com pelo menos 14 localizações cromossômicas diferentes (Bergen *et al.*, 1999; Duggirala, Almasy e Blangero, 1999; Straub *et al.*, 1999). Esses estudos sugerem que o efeito de qualquer gene sobre o comportamento de fumar é, provavelmente, pequeno (Bergen *et al.*, 1999; Arinami, Ishiguro e Onaivi, 2000; Duggirala, Almasy e Blangero, 1999). Um dos *loci* de interesse está localizado no cromossomo 5q próximo ao locus do receptor de dopamina D1 e esse receptor foi associado ao tabagismo (Comings *et al.*, 1997; Duggirala, Almasy e Blangero, 1999).

Genes Candidatos à Dependência de Tabaco

A nicotina é o composto primário do tabaco que estabelece e mantém a sua dependência (Henningfield, Miyasato e Jasinski, 1985). Tabagistas que são dependentes do tabaco ajustam seu hábito de fumar para manter seus níveis de nicotina (Russell, 1987). Estudos vêm sendo conduzidos para examinar se a variação genética nos receptores específicos para nicotina (Mihalescu e Drucker-Colin, 2000), assim como nas vias de eliminação desta (Tyndale e Sellers, 2002), alteram aspectos do comportamento de fumar.

Receptores Nicotínicos

Vários tipos de evidência sugerem que um receptor de nicotina contendo uma subunidade beta-2 é necessário para, pelo menos, algumas das propriedades

reforçadoras da nicotina (Mihalescu e Drucker-Colin, 2000). Entretanto, não foram encontradas associações com modificações nesses receptores (Silverman *et al.*, 2000).

Estudos recentes sobre o uso de etanol e tabaco por humanos sugeriram que genes comuns poderiam influenciar a dependência de tabaco e etanol. O resultado de um estudo com linhagens de camundongos desenvolvidas e selecionadas, com base em sua preferência pelo etanol, sugeriu que o gene do receptor nicotínico alfa-4 deveria ser avaliado por seu papel potencial na regulação do uso de etanol e de tabaco em humanos (Tritto *et al.*, 2001).

Metabolismo da Nicotina

A variação no metabolismo da nicotina é importante por causa do papel da nicotina na produção da dependência de tabaco e na regulação de padrões de tabagismo (Henningfield, Miyasato e Jasinski, 1985; Russel, 1987). O hábito de fumar aumenta se o conteúdo de nicotina nos cigarros diminui ou se a excreção de nicotina aumenta e o hábito de fumar diminui se a nicotina for administrada concomitantemente, seja por via intravenosa ou por adesivo transdérmico. Os genes envolvidos no metabolismo da nicotina podem ser significantes fatores de risco para o tabagismo; a extensão da variação é provavelmente uma determinante maior para os níveis e o acúmulo de nicotina no cérebro.

A enzima metabólica CYP2A6 é polimórfica geneticamente (isto é, existe em mais de uma forma). É responsável por cerca de 90% da inativação metabólica da nicotina para cotinina (Nakajima *et al.*, 1996; Messina, Tyndale e Sellers, 1997). Um impacto significativo da variabilidade genética da CYP2A6 foi encontrado no risco de dependência de tabaco, idade ao começar a fumar, quantidade e padrões de consumo de cigarros, duração do tabagismo, probabilidade de parar e alguns aspectos do risco de desenvolver câncer de pulmão (Miyamoto *et al.*, 1999; Gu *et al.*, 2000; Rao *et al.*, 2000; Tyndale *et al.*, 2002; Tyndale e Sellers, 2002). Entretanto, nem todos os estudos concordam com esses achados (Loriot *et al.*, 2001; Tiihonen *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2001).

Entre fumantes caucasianos, aqueles com metabolismo geneticamente lento de nicotina necessitam de menos cigarros por dia, o que se reflete em níveis mais baixos de monóxido de carbono para manter níveis estáveis de nicotina plasmática, enquanto aqueles com a duplicação do gene CYP2A6 (metabolizadores rápidos) fumam mais e com mais intensidade (Rao *et al.*, 2000). Em caucasianos, as frequências de genótipos com pelo menos um alelo diminuído ou inativado foram maiores em não fumantes do que em fumantes (Tyndale *et al.*, 2002), indicando que inativação lenta da nicotina protege modestamente as pessoas de se tornarem fumantes. Também vem sendo mostrado que a inibição da CYP2A6 (mimetizando o efeito genético) em fumantes resulta em diminuição do tabagismo e reorientação dos pró-carcinogênicos para outras vias de desintoxicação (Sellers, Kaplan e Tyndale, 2000; Sellers *et al.*, 2002). Existe

uma variação substancial nas frequências de alelos e genótipos da *CYP2A6* entre grupos étnicos (Oscarson *et al.*, 1999; Tyndale *et al.*, 2002). Esses dados sugerem que o genótipo da *CYP2A6* provavelmente altera o risco para tabagismo e pode alterar o risco para doenças relacionadas ao tabagismo (Bartsch *et al.*, 2000) entre grupos étnicos.

Genética da Dependência de Álcool

Herdabilidade da Dependência de Álcool

As estimativas da herdabilidade da dependência de álcool dependendo do critério diagnóstico utilizado (por exemplo, DSV-IV, CID-10; ver Quadros 1.2 e 1.3) variam de 52 a 63% (van den Bree *et al.*, 1998a).

Estudos com gêmeos fornecem estimativas da herdabilidade da predisposição para dependência de álcool entre 51 e 65% em mulheres e entre 48 e 73% em homens (Carmelli *et al.*, 1992; Kendler *et al.*, 1994; Heath *et al.*, 1997; Johnson *et al.*, 1998; Han *et al.*, 1999a; Prescott, Aggen e Kendler, 1999; Prescott e Kendler, 1999; Enoch e Goldman, 2001). A herdabilidade estimada foi de 66% em mulheres e entre 42 e 75% em homens para a frequência de consumo de álcool (Heath *et al.*, 1991; Heath e Martin, 1994) e 57% em mulheres e de 24 a 61% em homens para a quantidade média ingerida ao beber (Heath *et al.*, 1991).

Não está claro se o risco genético é um fator maior na iniciação ao beber, ou beber durante a adolescência (Han *et al.*, 1999a; Maes *et al.*, 1999; Stallings *et al.*, 1999). Pode ser que efeitos comportamentais expliquem a maior parte da variação da iniciação ao beber, mas fatores genéticos são mais importantes para explicar a frequência de intoxicação (Viken *et al.*, 1999). Fatores genéticos contribuem para a estabilidade no tempo (68 a 80%) da frequência e da quantidade de álcool consumida por ocasião de ingestão (Kaprio *et al.*, 1992; Carmelli *et al.*, 1993).

Estudos com gêmeos também podem ser usados para examinar outros aspectos da dependência de álcool. A herdabilidade estimada do uso de álcool precoce foi significativamente maior em meninos (55%) do que em meninas (11%) (Rose *et al.*, 2001). Homens (mas não mulheres) que estejam sob risco genético aumentado da dependência de álcool exibem sensibilidade reduzida a ele (Heath *et al.*, 1999b). O risco genético para a dependência do álcool esteve elevado naqueles que relataram história de transtorno de conduta ou depressão maior e naqueles com altos escores de neurotização, inconformidade social, mentalidade inflexível, busca por novidade, ou (em mulheres apenas) extroversão (Heath *et al.*, 1997). Genes específicos provavelmente também influenciam a herdabilidade da síndrome de abstinência alcoólica (revisado por Schuckit, 2000). Além disso, influências genéticas também alteram a busca pelo tratamento (41%) para a dependência de álcool, com o ambiente compartilhado explicando uma variabilidade adicional de 40% (True *et al.*, 1996).

Esses achados indicam também que existem influências genéticas em vários estágios do desenvolvimento da dependência de substância e, de fato, fatores que influenciam o comportamento de busca pelo tratamento. O critério definidor do fenótipo em questão pode ter efeitos maiores nos resultados do estudo. Embora seja claro que existe um componente genético para vários aspectos da ingestão de álcool (por exemplo, iniciação, frequência, quantidade e resposta ao álcool), a relação entre genes e o comportamento de beber álcool não é simples.

Dependência de Álcool e Estudos de Ligação

No cromossomo 4q, uma região identificada está muito próxima à região dos genes da álcool-desidrogenase (ADH) (Long *et al.*, 1998; Reich *et al.*, 1998; Saccone *et al.*, 2000); esses genes foram associados a efeitos protetores em asiáticos, como será discutido posteriormente neste capítulo (Reich *et al.*, 1998). O achado de ligação com 4q em uma tribo de índios do sudoeste americano e em americanos descendentes de europeus embasa fortemente um papel de genes nessa localização na dependência de álcool. Ligação ao cromossomo 4p também foi observada próximo ao gene do receptor GABA beta-1 (Long *et al.*, 1998).

Em um estudo com irmãos pareados (pares de irmãos) na Finlândia, a dependência de álcool mostrou evidência fraca de ligação com uma localização do cromossomo 6 e evidência significativa de ligação com o receptor de serotonina 1B G861C (ver a seguir); em uma tribo de índios do sudoeste americano, também foi observada ligação significativa em pares de irmãos no cromossomo 6 (Lappalainen *et al.*, 1998). As mais fortes sugestões de ligação com *loci* de suscetibilidade para dependência de álcool estão nos cromossomos 1 e 7 e evidências mais modestas para um locus no cromossomo 2 (Reich *et al.*, 1998). A melhor evidência de ligação foi observada no cromossomo 11p (D11S1984), em grande proximidade com os genes do receptor de dopamina D4 (DRD4) e da tirosina-hidroxilase (TH) (Long *et al.*, 1998).

Genes Candidatos à Dependência de Álcool

Aldeído-desidrogenase

O álcool é metabolizado para acetaldeído que, por sua vez, é metabolizado para acetato antes da eliminação pelo corpo. A forma mitocondrial da aldeído-desidrogenase (ALDH2) é a enzima primariamente responsável pela metabolização do acetaldeído para acetato [para revisões do metabolismo do etanol e sua dependência ver Agarwal (2001); Li (2000); Ramchandani *et al.*, (2001)]. A deficiência da ALDH2 resulta em resposta aversiva ao álcool em decorrência dos níveis elevados de acetaldeído, aumentando os sintomas da *ressaca* (Wall *et al.*, 2000) e da resposta de ruborização ao álcool ou sensibilidade ao álcool (Quadro 5.2) (Tanaka *et al.*, 1997; Li, 2000). O gene da ALDH2 é encontrado no cromossomo 4p, que foi ligado à dependência de álcool em asiáticos e europeus.

Quadro 5.2 – Resposta de rubor ao álcool ou *sensibilidade ao álcool*

Alguns indivíduos apresentam um conjunto de sintomas após o consumo de álcool que foram relacionados a níveis elevados de acetaldeído. Essas elevações no acetaldeído se devem a alterações no metabolismo do etanol e podem provocar os seguintes sintomas:

- Vasodilatação, aumento da temperatura da pele, sensação de calor, rubor facial.
- Aumento das freqüências cardíacas e respiratórias.
- Diminuição da pressão arterial.
- Broncoconstrição.
- Náusea e cefaléia.
- Euforia ou reações aversivas.

Os neurotransmissores envolvidos nessa resposta são as catecolaminas, opióides, prostaglandinas, histamina e bradicinina.

Fonte: Eriksson, 2001.

A *ALDH2*1* é uma forma muito ativa, encontrada com alta freqüência na maioria das etnias, enquanto a *ALDH2*2* é inativa (ou tem atividade muito baixa) e é encontrada com alta freqüência em asiáticos (por exemplo, chineses, japoneses e coreanos). Demonstrou-se que a *ALDH2*2* está associada à proteção substancial do álcool em japoneses (Maezawa *et al.*, 1995; Nakamura *et al.*, 1996; Okamoto *et al.*, 2001), chineses da etnia *Han* (Chen *et al.*, 1999), e coreanos (Lee *et al.*, 2001). A variação genética da *ALDH2* em grupos étnicos múltiplos altera a quantidade de álcool consumida (Tanaka *et al.*, 1997; Sun *et al.*, 1999; Okamoto *et al.*, 2001) e o risco para consumo compulsivo (Luczak *et al.*, 2001). Uma associação com doença hepática foi observada em alguns (Chao *et al.*, 1997), mas não em todos os estudos (Maruyama *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2001) e pode se dever ao efeito nos níveis de consumo. Outras variantes da *ALDH2* estão sob investigação.

Álcool-desidrogenase

A álcool-desidrogenase (ADH) metaboliza o álcool para acetaldeído; ocorre como uma família de poligenes no cromossomo 4p, que foi ligada à dependência de álcool.

A freqüência do alelo *ADH2*2* é menor em populações com dependência de álcool, indicando um papel protetor para o *ADH2*2* (Thomasson *et al.*, 1994; Maezawa *et al.*, 1995; Nakamura *et al.*, 1996; Chen *et al.*, 1999). Por exemplo, em aborígenes de Taiwan (Thomasson *et al.*, 1994), que têm baixas freqüências do alelo protetor *ALDH2*2* (e, portanto, poderiam ser mais vulneráveis), mas que também têm altas freqüências de *ADH2*2* (que também é protetor), o efeito protetor da *ADH2*2* é evidente. Isso também foi observado em uma população judia (Neumark *et al.*, 1998; Shea *et al.*, 2001). Um estudo descobriu que o genótipo *ADH2* teve efeitos significantes tanto no consumo como na dependên-

cia em homens, mas não em mulheres (Whitfield *et al.*, 1998). O polimorfismo da ADH2 foi associado com risco de pancreatite crônica induzida por álcool (Maruyama *et al.*, 1999).

CYP2E1

O citocromo P450 2E1 (CYP2E1) é uma enzima hepática que também metaboliza etanol para acetaldeído. Em humanos, foi observado que os níveis de atividade da CYP2E1 hepática variam cerca de 15 vezes. O gene 2E1 parece ser geneticamente polimórfico e alelos variantes de 2E1 raros estão associados à alteração do metabolismo do etanol. (Watanabe, Hayashi e Kawajiri, 1994; Fairbrother *et al.*, 1998; McCarver, 1998; Hu *et al.*, 1999; Sun *et al.*, 1999; Yoshihara *et al.*, 2000a). A nicotina aumenta a CYP2E1 hepática em modelos animais e fumantes têm maior atividade CYP2E1 do que não fumantes (Benowitz, Jacob e Saunders, 1999; Howard *et al.*, 2001). Em concordância com esses achados, dados de estudos com gêmeos sugeriram que o tabagismo pode contribuir para o desenvolvimento de tolerância aos efeitos do álcool e diminuição da sensação de intoxicação (Madden *et al.*, 1995; Madden, Heath e Martin, 1997), sugerindo que o tabagismo induz a aumento no metabolismo do álcool. Enquanto os estudos não focarem se a variação genética de CYP2E1 altera o risco de fumar por si mesma, uma associação intrigante entre um polimorfismo de CYP2E1 e os níveis do metabólito de nicotina cotinina sugere que CYP2E1, direta ou indiretamente, pode alterar o tabagismo e/ou o metabolismo nicotina/cotinina (Yang *et al.*, 2001). A determinação de um papel para a variação genética na CYP2E1 no risco de tabagismo está atualmente sendo investigada (Howard *et al.*, 2002).

O consumo crônico de etanol resulta na indução da CYP2E1, o que, acredita-se, tem papel importante na patogênese da doença hepática induzida pelo álcool e é responsável pelas taxas aumentadas de metabolismo de etanol observadas naqueles que consomem quantidades relativamente altas de álcool (Oneta *et al.*, 2002). Variantes genéticas da CYP2E1 podem alterar sua capacidade relativa de indução, o que pode mudar o impacto no risco de dependência de álcool ou o dano hepático resultante (Lucas *et al.*, 1995; Ueno *et al.*, 1996).

Genética da Dependência de Opióides

Herdabilidade da Dependência de Opióide

A herdabilidade da dependência de opióides é alta, estimada em 70% (Tsuang *et al.*, 2001). Estudos com gêmeos descobriram, consistentemente, maior concordância para dependência de opióides em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos, indicando contribuição genética significativa (Lin *et al.*, 1996; Tsuang *et al.*, 1996; 1999; 2001). O risco genético para a dependência pode ser dividido em vulnerabilidade comum, ou compartilhada, entre diferentes classes de drogas e vulnerabilidade genética para a droga específica em questão. A dependência

de opiáceos tem a menor extensão de vulnerabilidade comum à dependência de substância, cerca de 50%, indicando que deve haver componentes neuroquímicos específicos relacionados a opiáceos para a dependência de heroína. Está claro, pelo que foi dito, que o uso e dependência de opiáceos são, pelo menos em parte, influenciados por fatores genéticos.

Dependência de Opióides e Estudos de Ligação

Não foram realizados estudos de ligação genética em famílias para a dependência de opióides em humanos.

Genes Candidatos à Dependência de Opióides

A abordagem por genes candidatos requer a seleção de genes com relevância presumida para o traço em questão. No caso dos opióides isso é fácil, pois a farmacologia dos receptores é bem compreendida e existem, portanto, bons genes candidatos do sistema opióide endógeno. Dados de epidemiologia genética nos informam que a maior contribuição genética para a dependência de opióides é de efeitos genéticos particulares – isto é, aqueles não conectados com a dependência de outras drogas – apontando para componentes do sistema opióide endógeno como bons genes candidatos. Todos os três receptores conhecidos (*mu*, *delta* e *kappa*) e genes que codificam ligantes opióides vêm sendo avaliados para variação genética (Mayer e Holtt, 2001).

Receptor Opióide *mu*

O subtipo *mu* do receptor opióide é o alvo primário da morfina e o mediador dos efeitos de reforço e recompensa dos opióides, o que torna o gene do receptor opióide *mu* o principal candidato para vulnerabilidade genética. Os dados, entretanto, não associaram, de maneira consistente, esse gene com a dependência de opióide. O seqüenciamento do gene do receptor opióide *mu* identificou cinco polimorfismos de um único nucleotídeo (uma única mudança em par de bases na seqüência de nucleotídeos) no gene (Bond *et al.*, 1998). No entanto, esse polimorfismo não esteve associado com dependência de heroína em uma amostra de indivíduos da China dependentes de heroína (Li *et al.*, 1997) ou da Alemanha (Franke *et al.*, 2001). Um estudo entre chineses de Hong Kong encontrou, porém, uma associação significativa (Szeto *et al.*, 2001). Pessoas que expressam uma variante do receptor opióide *mu* têm alterações na função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e respostas alteradas em outros processos fisiológicos regulados pela estimulação do receptor opióide *mu* (Wand *et al.*, 2002). Variações naturais da seqüência do gene do receptor opióide *mu* têm pouca influência na ligação de ligantes ou na regulação para baixo (*down-regulation*) do receptor, mas poderiam modificar a densidade e a sinalização dos receptores (Befort *et al.*, 2001).

Receptor Opióide *kappa*

O receptor opióide *kappa* também foi examinado e uma associação positiva foi observada em um estudo (Mayer *et al.*, 1997), mas não foi replicada em um segundo (Franke *et al.*, 1999). Sete variantes alélicas no receptor opióide *kappa*-1 foram descobertas (LaForge *et al.*, 2000; Mayer e Holtt, 2001), mas não há evidências de que qualquer delas seja funcional.

Receptor de Dopamina D4

O receptor de dopamina D4 (DRD4) também mostrou evidência de associação com a dependência de opióide (Kotler *et al.*, 1997; Li *et al.*, 1997; Vandenberg *et al.* 2000) embora isto não seja embasado por outro estudo (Franke *et al.*, 2000).

Prodinorfina

A prodinorfina também foi examinada (Zimprich *et al.*, 2000). Entretanto, as distribuições de alelos de prodinorfina não foram diferentes entre pessoas com dependência de heroína e controles.

CYP2D6

As enzimas que metabolizam os opióides também são fortes genes candidatos para envolvimento na suscetibilidade. O achado mais significativo na dependência de opióide é a associação encontrada entre dependência de codeína oral e a enzima de metabolização CYP2D6 (Tyndale, Droll e Sellers, 1997). Muitos opióides (por exemplo, codeína, oxicodona e hidrocodona) são metabolizados pela CYP2D6 para metabólitos de maior atividade, principalmente morfina. É estimado que 4 a 10% dos caucasianos não tenham atividade CYP2D6 devido à herança de dois alelos não funcionais. Tyndale, Droll e Sellers (1997) observaram que em um grupo de pessoas com dependência a opióides orais não havia metabolizadores pobres de CYP2D6 (teste exato de Fisher, p menor ou igual 0,05). Isso está em contraste com os 4% das pessoas no grupo de não dependentes que eram metabolizadores pobres da CYP2D6, sugerindo que o genótipo variante da CYP2D6 oferece proteção contra a dependência de opióides orais. Entretanto, esse achado permanece controverso (Mikus *et al.*, 1998).

Genética do Risco combinado de Dependência de Tabaco, Álcool, Opióides e outras Substâncias Psicoativas

Herdabilidade da Dependência de Substância

O risco genético influencia a predisposição para o uso e desenvolvimento de dependência de álcool, tabaco e opióides individualmente. Entretanto, também existe uma contribuição genética para o uso e dependência de uma combinação

de álcool, tabaco e outras substâncias (Carmelli *et al.*, 1992; Reed *et al.*, 1994; Swan, Carmelli e Cardon, 1996, 1997; Daeppen *et al.*, 2000; Hopfer, Stallings e Hewitt, 2001; Tsuang *et al.*, 2001).

Os estudos clássicos de adoção de Cadoret foram fundamentais na definição da importância de fatores genéticos no abuso de substância (Cadoret *et al.*, 1986, 1995). Esses estudos demonstraram que o abuso de substância foi significativamente maior em adotados cujos pais biológicos eram dependentes de álcool ou de outras substâncias psicoativas, ou que tivessem transtorno de personalidade. Isso levou a um modelo em que dois fatores genéticos e um fator independente, ambiental, da família adotiva, aumentam o risco de abuso de substância.

A co-ocorrência de dependência de tabaco e de álcool tem uma correlação genética substancial, sugerindo uma vulnerabilidade genética comum (True *et al.*, 1999). Características ambientais têm uma grande influência no início do uso de tabaco e de álcool por adolescentes, enquanto o uso de álcool e tabaco em adultos jovens ligeiramente mais velhos foi mais influenciado por fatores de risco genéticos (Koopmans, van Doornen e Boomsma, 1997). Pessoas que fumam estão também sob maior risco de dependência grave de álcool (Daeppen *et al.*, 2000). Existem correlações genéticas significantes entre problemas com a bebida e já ter fumado ou fumar pelo menos meio maço (dez cigarros) por dia (Hopfer, Stallings e Hewitt, 2001). A influência genética compartilhada do uso de álcool e tabagismo em mulheres é mais clara para os sujeitos com maior gravidade do uso de álcool (Hopfer, Stallings e Hewitt, 2001).

O tabagismo mostrou ser um fator de risco significativo para promover a progressão para a dependência de álcool (Bucholz, Heath e Madden, 2000). Esse efeito pode ocorrer pela diminuição dos efeitos do álcool, pois a nicotina pode aumentar a atividade da enzima metabolizadora de álcool CYP2E1 (Madden *et al.*, 1995). Entretanto, a dependência de álcool está associada com abstinência mais séria de nicotina (Madden *et al.*, 1997). Isso indica que as dependências de tabaco e de álcool compartilham uma proporção considerável de genes (Carmelli *et al.*, 1990; Hetta, Corey e Kendler, 1999; Vanyukov e Tarter, 2000). Essas influências genéticas comuns podem explicar parcialmente as observações clínicas e epidemiológicas de que pessoas que são dependentes de álcool são também mais frequentemente dependentes de tabaco.

Estudos de famílias mostraram forte agregação familiar da dependência de substância (Meller *et al.*, 1988; Mirin *et al.*, 1991; Kendler, Davis e Kessler, 1997; Bierut *et al.*, 1998; Merikangas *et al.*, 1998). Estima-se que exista um risco de oito vezes para a dependência de substância entre familiares de pessoas dependentes em relação a controles, o que se aplicou a uma grande variedade de substâncias incluindo opióides, *cannabis*, sedativos e cocaína (Bierut *et al.*, 1998; Merikangas *et al.*, 1998).

Um estudo maior em gêmeos, com base na população, foi utilizado para examinar o papel dos genes na transmissão familiar da dependência de substância

(Kendler e Prescott, 1998). Esse estudo de larga escala mostrou que fatores genéticos influenciam substancialmente a vulnerabilidade para a dependência de substância. O ambiente familiar também é importante, mas ele influencia predominantemente a iniciação, enquanto fatores genéticos têm uma influência mais forte sobre o uso pesado e a dependência (van den Bree *et al.*, 1998b; Kendler, 2001). Esses estudos colocaram a herdabilidade estimada para a dependência de substância entre 50 e 80%.

Poucos estudos visaram especificamente à inter-relação ou sobreposição da herdabilidade entre dependência de opióides e dependência de álcool. Existem evidências tanto de fatores específicos como de fatores aditivos específicos transmitidos em famílias (Bierut *et al.*, 1998). De maneira geral, as evidências sugerem que fatores causais independentes atuam principalmente na dependência de álcool e de opióides, embora haja alguns fatores genéticos comuns relacionados à dependência em geral.

Estudos de Ligação em Dependência de Substância

A ligação bem estabelecida entre dependência de álcool e tabagismo foi revisada recentemente (Narahashi *et al.*, 2001). Aproximadamente um terço dos *loci* que mostraram evidência de ligação com o comportamento de fumar também mostrou evidência de ligação com a dependência de álcool (Bergen *et al.*, 1999). Forte evidência de ligação com o cromossomo 15 foi observada em um estudo em famílias envolvendo pessoas com dependência de álcool e fumantes pesados (Merette *et al.*, 1999). Notadamente, a ligação com álcool foi encontrada no cromossomo 19q12-13, o que pode se dever à ligação com tabagismo e a enzima polimórfica CYP2A6 (19q13.2) que pode inativar a nicotina (Messina, Tyndale e Sellers, 1997).

Genes Candidatos Envolvidos na Dependência de Substância

Os estudos de genes candidatos examinam alelos que poderiam razoavelmente imaginar-se estar envolvidos com um transtorno. Atualmente, a melhor variante alélica candidata preenche pelo menos dois critérios: mostrou alterar a função e tem boa probabilidade de ser biologicamente relevante (Stoltenberg e Burmeister, 2000).

Existem dois tipos principais de genes que foram associados com dependência de droga; aqueles que são provavelmente específicos para a dependência particular (por exemplo, receptores de nicotina para o tabagismo, metabolismo do etanol e dependência de álcool [Grant *et al.*, 1999]) e aqueles que podem ter um papel comum em todas ou em um subgrupo de dependências. Alterações genéticas em várias combinações de genes para neurotransmissores e receptores (isto é, serotonina, noradrenalina, GABA, glutamato e opióides) que modificam a função do neurônio dopaminérgico podem colocar indivíduos em risco para a dependência (Comings e Blum, 2000; Quattrocki, Baird e Yurgelun-Todd, 2000). Como outros transtornos comportamentais, a dependência de substância tem uma herança poligênica (isto é, com muitos genes) e cada gene provavelmente

contribui com apenas um pequeno percentual da variância. Em cada seção subsequente, genes candidatos que podem afetar a dependência de maneira mais geral irão seguir-se a genes candidatos específicos para dependência de tabaco, álcool e opióides.

Sistemas GABAérgicos

A inibição dos sistemas GABAérgicos na substância negra faz o ajuste fino da dopamina liberada no *nucleus accumbens*, um local importante para o efeito de todas as substâncias psicoativas (ver Caps. 3 e 4). Os bloqueadores do receptor $GABA_A$ reduzem alguns comportamentos induzidos pelo etanol, como o prejuízo motor e a sedação. O papel desse receptor na dependência de álcool é, além disso, embasado pela melhora efetiva de sintomas de abstinência alcoólica por agonistas $GABA_A$ (Parsian e Cloninger, 1997). Ademais, um dos agrupamentos dos receptores $GABA_A$ está localizado no cromossomo 4, em um locus que se acredita esteja envolvido proeminentemente na dependência de álcool. Portanto, o sistema GABAérgico pode alterar o risco para tabagismo e dependência de álcool (Loh e Ball, 2000).

A nicotina pode estimular a frequência de disparos dos neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral (ATV), mas neurônios GABAérgicos podem também ser um alvo importante para os efeitos da nicotina no sistema nervoso central.

Receptor $GABA_A$ alfa-1. Não se encontrou associação com qualquer tipo de dependência de substância (Parsian e Cloninger, 1997).

Receptor $GABA_A$ alfa-3. Uma associação foi encontrada para dependência de álcool, mas não com seus subtipos (Parsian e Cloninger, 1997).

Receptor $GABA_A$ alfa-6. Existe alguma evidência do envolvimento desta subunidade do receptor na dependência de álcool, tanto em estudos animais como em humanos. Um locus para os efeitos agudos do álcool está localizado no cromossomo 11 do camundongo e codifica as subunidades gama-2, alfa-1, alfa-6, beta-2 do receptor $GABA_A$ sugerindo um papel para estas subunidades em resposta ao álcool (Hood e Buck, 2000). Uma variante do receptor $GABA_A$, subunidade alfa-6, se segrega em uma linhagem de ratos que voluntariamente evita consumo de álcool, fornecendo embasamento para um possível papel para variantes deste subtipo de receptor na alteração da predisposição genética para preferência por álcool (Saba *et al.*, 2001). Variantes diferentes da subunidade $\alpha 6$ estão associadas a resposta ao álcool (Iwata, Virkkunen e Goldman, 2000), dependência de álcool (Loh *et al.*, 2000) e psicose de Korsakoff (Loh *et al.*, 1999) mais baixas.

Receptor $GABA_A$ beta-1. Variantes do gene do receptor $GABA_A$ beta-1 foram associadas com dependência de álcool (Parsian e Zhang, 1999).

Receptor $GABA_A$ beta-2. Variantes do gene do receptor $GABA_A$ beta-2 foram testadas e não mostraram associação com dependência ou abstinência de álcool (Sander *et al.*, 1999a). A *BanI RFLP* no gene da subunidade beta-2 do

receptor GABA_A se associou tanto com dependência de álcool como com psicose de Korsakoff (Loh *et al.*, 1999).

Receptor GABA_A beta-3. Uma associação de variantes do receptor GABA_A beta-3 foi encontrada com dependência de álcool grave (Noble *et al.*, 1998a).

Receptor GABA_A gama-2. A variação funcionalmente relevante da GABA_A gama-2, ou um gene proximamente ligado, está correlacionada geneticamente com algumas respostas comportamentais ao álcool em certas linhagens de camundongos (Hood e Buck, 2000). Não se encontrou associação em humanos (Hsu *et al.*, 1998; Sander *et al.*, 1999a), exceto na presença de transtorno de personalidade anti-social (ver Quadro 6.1) (Loh *et al.*, 2000).

Receptor GABA_B R1. Dados sugerem que variantes do receptor GABA_B R1 não contribuem com efeito substancial para a variação genética na dependência de álcool (Sander *et al.*, 1999b). No entanto, possíveis evidências de associações alélicas potenciais enfatizam a necessidade de estudos adicionais para testar relações fenótipo – genótipo mais definidas.

Sistema Dopaminérgico

Devido à sua importância nos circuitos de recompensa cerebral, o sistema dopaminérgico mesolímbico vem sendo implicado nos efeitos reforçadores de muitas substâncias, incluindo a nicotina e o etanol (Uhl *et al.*, 1998; Merlo Pich, Chiamulera e Carboni, 1999; Comings e Blum, 2000) (ver também o Cap. 3). Em concordância, polimorfismos dos genes do sistema dopaminérgico são genes candidatos funcionais plausíveis para a dependência de tabaco e de álcool. Estudos ao longo da década passada mostraram que alelos do sistema de receptores de dopamina estão associados a dependência de álcool e tabaco, dependência de outras drogas psicoativas, busca de novidades, obesidade, jogo compulsivo e vários traços de personalidade. Esse é um exemplo de variação genética em um sistema (por exemplo, dopamina) que pode alterar certo número de comportamentos, incluindo a dependência de álcool e de tabaco.

Receptor de dopamina D1. Como mencionado previamente, o comportamento de fumar (definido pelo número de cigarros por dia em um ano) foi ligado à localização genética no cromossomo 5q (D5S1354) (Duggirala, Almasy e Blangero, 1999) que está próximo ao locus do receptor de dopamina D1 (DRD1). Foi feita uma associação entre um polimorfismo e o tabagismo, uso de álcool e de drogas ilícitas, compras compulsivas, comer e jogo compulsivo (Comings *et al.*, 1997), embora nem todos os estudos confirmem um papel para o DRD1 no uso de álcool (Hietala *et al.*, 1997; Sander *et al.*, 1995). Esses resultados sugerem um papel para variantes genéticas do gene do DRD1 em alguns comportamentos relacionados à dependência e, além disso, sugerem uma interação de variantes genéticas do gene do DRD1 e do DRD2 (Comings *et al.*, 1997).

Receptor de dopamina D2. Variantes do gene do receptor de dopamina D2 (DRD2) foram associadas com dependência de álcool, nicotina, cocaína e

opióides e com busca de novidades, obesidade e jogo, mas estes resultados não foram consistentes (Noble, 2000; Noble *et al.*, 1998b). Foi feita a hipótese que o gene do DRD2 esteja envolvido no reforçamento (ver Cap. 3).

Entre caucasianos não hispânicos que fumaram pelo menos um maço de cigarros por dia, tentaram parar de fumar sem sucesso e não eram dependentes de álcool ou outras drogas, o alelo DRD2 A1 foi mais prevalente do que em controles (Comings *et al.*, 1996), embora isso não seja observado em todos os estudos (Singleton *et al.*, 1998). Existe uma relação inversa, significativa entre a prevalência de alelos DRD2 A1 e a idade de início do tabagismo e a duração máxima de tempo desde que os fumantes deixaram de fumar por conta própria (Comings *et al.*, 1996). Esses resultados embasam o conceito que o gene DRD2 é um dentro de um grupo multifatorial de fatores de risco associados com o tabagismo (Comings *et al.*, 1996).

Em resumo, o DRD2 pode alterar o risco para a dependência de álcool, mas pacientes dependentes de álcool com o alelo DRD2 A1 podem apresentar maior gravidade do seu transtorno ao longo de uma gama de índices de problemas com a bebida (Connor *et al.*, 2002).

Existem poucos exemplos nos quais a variação genética do DRD2 tenha sido examinada em conjunto com outros genes. Variantes tanto do gene do DRD2 como do receptor GABA_A subunidade beta-3 foram associadas com risco de dependência de álcool; entretanto, este risco é mais robusto quando estas variantes estão combinadas do que quando são consideradas separadamente (Noble *et al.*, 1998a). De maneira similar, as variantes de DRD2 e de ADH2 mostraram ter uma associação mais forte com o risco de dependência de álcool quando combinadas do que quando sozinhas (Amad *et al.*, 2000).

Receptor de dopamina D3. O receptor DRD3 é encontrado em altos níveis no *nucleus accumbens*, uma região envolvida na recompensa e na dependência de droga (ver Cap. 3). Uma variante do gene DRD3 mostrou, em alguns estudos, alterar a função. O papel dessa variante no tabagismo não foi estudado, mas mostrou alterar o uso de algumas outras substâncias e transtornos psiquiátricos. Estudos do DRD3 e da dependência de álcool não demonstraram associação significativa (Parsian *et al.*, 1997; Henderson *et al.*, 2000).

Receptor de dopamina D4. Uma variante do gene do DRD4 foi identificada e acredita-se que tenha um papel na dependência de nicotina. Quando expostos a sinais de tabagismo antes de fumar cigarros com alto nível de nicotina ou cigarros controles, indivíduos com o alelo variante de DRD4 tiveram mais fissura, mais alerta, menos afetos positivos e mais atenção para os sinais de tabagismo do que aqueles sem o alelo variante (Hutchison *et al.*, 2002a). Esses resultados preliminares sugerem que os efeitos recompensadores do tabagismo e os efeitos benéficos da terapia de reposição de nicotina podem depender, em parte, de fatores genéticos envolvidos na transmissão dopaminérgica.

Um estudo de associação com o gene de DRD4 mostrou que americanos de origem africana que tinham pelo menos um alelo variante apresentaram um risco

maior de tabagismo, um período de tempo mais curto para o primeiro cigarro de manhã e uma idade menor no início do tabagismo (Shields *et al.*, 1998). Após aconselhamento para interrupção do tabagismo, nenhum dos fumantes com o alelo variante estava abstinente após dois meses, em comparação com 35% dos fumantes que eram homozigotos para o genótipo não variante. A análise dos caucasianos não sugeriu um risco similar.

Alguns estudos mostraram uma associação entre dependência de álcool e variação do receptor DRD4 (George *et al.*, 1993; Hutchison *et al.*, 2002b), enquanto outros não (Parsian *et al.*, 1997; Ishiguro *et al.*, 2000; Albanese *et al.*, 2001).

É interessante que a variação do DRD4 aumente o risco para dependência de álcool em indivíduos com variantes protetoras *ALDH2*2*, indicando que os efeitos protetores da *ALDH2*2* foram neutralizados pela variante DRD4 (Muramatsu *et al.*, 1996).

Receptor de dopamina D5. Vários polimorfismos funcionais do DRD5 foram identificados (Cravchik e Gejman, 1999); entretanto, para a iniciação ao tabagismo, não houve associação significativa com quatro marcadores DRD5 estudados. Enquanto esses dados não são consistentes com um papel forte do DRD5 na etiologia de comportamentos do tabagismo, um estudo sugeriu o envolvimento do lócus na variação do risco de uso de substância e comportamento anti-social (Vanyukov *et al.*, 2000), indicando que mais estudos são necessários.

Transportador de dopamina. Um polimorfismo do transportador de dopamina foi identificado, o qual altera a taxa de transcrição (produção de RNA mensageiros [mRNA]) (Michelhaugh *et al.*, 2001) e está associado a níveis alterados da proteína transportadora de dopamina no cérebro (Heinz *et al.*, 2000), sugerindo que o polimorfismo resulta em diferenças funcionais. Entretanto, não se encontrou associação com dependência de substância.

Dopamina beta-hidroxilase. Fumantes com um genótipo particular da dopamina beta-hidroxilase (DBH) fumaram menos cigarros quando comparados com aqueles sem o genótipo (McKinney *et al.*, 2000). Fumantes pesados (mais de 20 cigarros por dia) tiveram uma frequência maior do alelo variante DBH quando comparados com fumantes leves (McKinney *et al.*, 2000).

Monoamina-oxidase A. As vias de recompensa dopaminérgicas centrais dão origem à dependência e são ativadas por nicotina e álcool, indicando que variantes alélicas de genes envolvidos no metabolismo de dopamina podem ser importantes na dependência. A monoamina-oxidase (MAO) está envolvida no metabolismo de neurotransmissores, incluindo dopamina, serotonina e noradrenalina. Existem duas formas distintas de MAO: MAO-A e MAO-B; ambas são codificadas por genes do cromossomo X.

A atividade da MAO é reduzida pelo tabagismo (Checkoway, 1998). Um estudo encontrou que fumantes com certo genótipo MAO-A fumaram mais cigarros que aqueles sem este genótipo (McKinney *et al.*, 2000).

Baixa atividade da MAO plaquetária associou-se à dependência de álcool, tornando a variação genética destes genes de interesse. Variações nos genes da MAO-A e da MAO-B diferem entre pessoas com dependência de álcool e controles (Parsian *et al.*, 1995). Uma variante do gene da MAO-A está associada tanto ao risco de dependência de álcool como à menor idade de início da dependência de substância em homens (Vanyukov *et al.*, 1995).

Associações significantes da dependência de álcool com alelos MAO-A foram encontradas entre chineses Han, mas não entre grupos aborígenes taiwaneses (Hsu *et al.*, 1996). Um polimorfismo funcional do alelo da MAO-A foi identificado e a frequência esteve aumentada em homens com transtorno de personalidade anti-social e dependência de álcool, mas não naqueles com dependência de álcool isolada ou em controles (Samochowiec *et al.*, 1999; Schmidt *et al.*, 2000).

Catecol-O-metiltransferase. A catecol-O-metiltransferase (COMT) inativa catecolaminas e drogas catecol. Um polimorfismo genético comum em humanos está associado com três a quatro vezes a variação na atividade da enzima COMT (Lachman *et al.*, 1996). Como o uso de etanol e nicotina está associado com liberação rápida de dopamina em áreas límbicas, é concebível que sujeitos que herdem alelos de baixa atividade inativem a dopamina mais lentamente, alterando sua vulnerabilidade para o desenvolvimento de dependência. Um polimorfismo funcional, que resulte em aumento da atividade enzimática, foi associado a dependência de álcool e uso de polissubstâncias (Vandenbergh *et al.*, 1997; Horowitz *et al.*, 2000). Não se encontrou associação entre esse polimorfismo da COMT e iniciação ao tabagismo e persistência e interrupção deste (David *et al.*, 2002).

Homens com um genótipo específico da COMT (30% de todos os sujeitos) relataram consumo de álcool semanal 27% maior em comparação com os dois outros grupos de genótipos (Kauhanen *et al.*, 2000). Os resultados indicam que o polimorfismo da COMT pode contribuir para a quantidade de álcool ingerida, não apenas em pessoas com dependência de álcool, mas também na população masculina em geral. Distúrbios visuais e auditivos entre pessoas com dependência de álcool com sintomas de abstinência foram significativamente diferentes entre os genótipos da COMT (Nakamura *et al.*, 2001), sugerindo que a atividade da COMT pode afetar parcialmente o surgimento de *delirium tremens* nesses indivíduos.

Tirosina-hidroxilase. A tirosina-hidroxilase (TH) é a enzima limitante na biossíntese de catecolaminas. A nicotina mostrou regular a TH e camundongos com mais TH são menos sensíveis à nicotina. Não se encontrou associações entre o polimorfismo genético da TH e o tabagismo (Lerman *et al.*, 1997).

Os resultados até esta data não sugerem influência maior na dependência de álcool dos genes associados com variantes TH (Geijer *et al.*, 1997; Ishiguro *et al.*, 1998; Albanese *et al.*, 2001).

Sistemas Serotonérgicos

Os genes do sistema serotonérgico são candidatos plausíveis para associação com dependência de tabaco ou de álcool devido ao papel da serotonina na regulação do humor, controle de impulsos, apetite e agressividade (Veenstravan der Weele *et al.*, 2000). A nicotina pode aumentar a liberação de serotonina sugerindo que alguns aspectos do tabagismo poderiam ser alterados por variação no sistema serotonérgico (por exemplo, distúrbios variáveis do humor durante a abstinência resultando em taxas de interrupção diferentes). Adicionalmente, alguns inibidores de recaptura de serotonina estão sendo examinados quanto à sua utilidade na interrupção do tabagismo e na prevenção do ganho de peso associado à essa interrupção. Alterações na neurotransmissão serotonérgica foram descritas em pacientes com dependência de álcool, transtornos de ansiedade e narcolepsia, portanto, o sistema serotonérgico fornece genes candidatos adicionais para a variação genética da dependência de álcool e do tabagismo.

Receptores de serotonina. Enquanto polimorfismos funcionais foram identificados nos receptores de serotonina e associados a dimensões relevantes da personalidade (por exemplo, evitação de danos, dependência de recompensa), não existem relatos de associações entre receptores de serotonina e o comportamento de fumar. Nos estudos com variantes de receptores de serotonina e dependência de álcool existem alguns achados positivos e negativos (Yoshihara *et al.*, 2000b). Um fenótipo mais claro, incluindo variáveis de personalidade, pode ser necessário antes que um quadro melhor do papel dos receptores de serotonina no risco genético para comportamentos relacionados ao álcool possa ser elucidado.

Receptor de serotonina 1B. A variante gênica do receptor 5HT1B (G861C) não foi associada com dependência de álcool (Gorwood *et al.*, 2002; Kranzler *et al.*, 2002), tanto isolada quanto com co-morbidade com transtorno anti-social (Kranzler *et al.*, 2002). Entretanto, em pessoas com dependência de álcool e ALDH2 inativa, mas não naquelas com ALDH2 ativa, houve uma associação com a variante do receptor 5HT1B (G861C), sugerindo seu envolvimento no desenvolvimento em algum tipo de dependência de álcool (Hasegawa *et al.*, 2002).

Receptor de serotonina 2A. Os dados sugerem que possa haver uma variabilidade genética relativamente pequena do gene do receptor 5HT2A envolvida no desenvolvimento da dependência de álcool (Nakamura *et al.*, 1999; Hwu e Chen, 2000; Preuss *et al.*, 2001; Hasegawa *et al.*, 2002).

Receptor de serotonina 2C. Não há evidências de associação de alelos do HTR2C com dependência de álcool (Lappalainen *et al.*, 1999; Schuckit *et al.*, 1999; Fehr *et al.*, 2000; Parsian e Cloninger, 2001).

Receptor de serotonina 5. Não houve evidência de diferenças nos alelos do HTR5 em um estudo finlandês com pessoas com dependência de álcool e controles (Iwata *et al.*, 1998).

Receptor de serotonina 7. A variante L279 do HTR7 não esteve associada significativamente com dependência de álcool ou impulsividade, entretanto, pode ser um alelo predisponente em um subgrupo de pessoas com dependência de álcool e múltiplos problemas comportamentais (Pesonen *et al.*, 1998).

Triptofano-hidroxilase. A variação genética da triptofano-hidroxilase (TPH) poderia alterar significativamente a neurotransmissão serotoninérgica e, dessa forma, alterar o risco de dependência.

Nenhuma associação entre os alelos da TPH e o *status* do tabagismo foi encontrada (Lerman *et al.*, 2001), entretanto, indivíduos com um genótipo específico começaram a fumar em uma idade mais precoce (Lerman *et al.*, 2001). Além disso, um outro estudo encontrou uma associação com iniciação ao tabagismo, mas não com progressão para dependência de nicotina (Sullivan *et al.*, 2001). Esses dados sugerem que a variação na produção de serotonina pode estar envolvida na etiologia da iniciação ao tabagismo.

Uma frequência maior do alelo TPH A foi encontrada em japoneses com dependência de álcool e histórias de comportamentos anti-sociais relacionados à bebida (Ishiguro *et al.*, 1999) e em finlandeses com dependência de álcool que também praticaram crimes (Nielsen *et al.*, 1998). Entretanto, não se encontrou associação entre o alelo TPH A e dependência de álcool sem transtornos de personalidade (Han *et al.*, 1999b; Ishiguro *et al.*, 1999; Fehr *et al.*, 2001).

Transportador de serotonina. O gene do transportador de serotonina (5-HTT) (*SLC6A4*) é um gene candidato plausível para o tabagismo e predisposição para dependência de álcool devido à sua associação com traços psicológicos relevantes para o comportamento de fumar e beber. Um polimorfismo específico desse gene foi associado a numerosos transtornos psiquiátricos (por exemplo, depressão, transtornos de ansiedade, transtornos bipolares e esquizofrenia).

Outros Sistemas de Interesse

Colecistocinina. O neuropeptídeo colecistocinina (CCK) tem um papel importante no funcionamento do sistema nervoso central pela interação com a dopamina e com outros neurotransmissores. A interação da CCK com o sistema dopaminérgico foi implicada em comportamentos associados a drogas psicoativas (Vaccarino, 1994; Crawley e Corwin, 1994).

A exposição aguda e crônica à nicotina resulta em perda de peso associada a um aumento da CCK no hipotálamo; antagonistas da CCK aliviam sintomas da abstinência de nicotina, concordante com um papel do gene da CCK como um fator de risco para o tabagismo (Comings *et al.*, 2001).

Receptores opióides. Tanto o etanol quanto os opióides ativam o sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico e diferenças genéticas na sensibilidade do sistema opióide endógeno ao álcool podem ser fatores importantes na determinação do risco para o desenvolvimento de dependência de álcool ou de seu consumo excessivo (Gianoulakis, 2001). Nenhuma associação foi identificada.

Transportador de glutamato. Vias excitatórias mediadas por glutamato têm um papel importante na patogênese da dependência de álcool. O transportador de glutamato astroglial EAAT2 confere vulnerabilidade para a dependência de álcool; entretanto, nenhuma associação de um polimorfismo com dependência de álcool ou com dependência de álcool com sintomas de abstinência fisiológica grave ou dependência de álcool com comportamento anti-social foi observada (Sander *et al.*, 2000).

Fatores de Confusão em Estudos de Ligação e de Genes Candidatos

Ambiente

Os estudos com gêmeos e de famílias indicam um papel significativo do risco genético para a dependência de álcool e de tabaco e um papel substancial para fatores ambientais (Stoltenberg e Burmeister, 2000; Crabbe, 2002). É importante lembrar essa última fonte de variação do risco e procurar maneiras de integrar estudos sobre as influências genéticas e ambientais (ver a seguir). Essa difícil tarefa foi revisada para uma série de transtornos complexos (Kiberstis e Roberts, 2002). Entretanto, desenvolvimentos recentes em genética abriram a possibilidade de esclarecer as interações complexas entre genótipo e ambiente para determinar o desenvolvimento do fenótipo comportamental individual. É uma direção que claramente necessita de muita atenção.

Heterogeneidade Genética

Além da heterogeneidade genética e diagnóstica, se antecipa que o risco para muitos transtornos complexos como a dependência de substâncias necessite de variantes genéticas múltiplas em combinação (Stoltenberg e Burmeister, 2000; Crabbe, 2002). Muitos transtornos psiquiátricos são provavelmente causados por múltiplos genes que interagem uns com os outros (Cooper, 2001). Isso sugere que ter um alelo predisponente não implica em alto risco; de fato, não se espera que a maioria dos portadores desenvolva o transtorno (Stoltenberg e Burmeister, 2000). Fatores de heterogeneidade genética criam complexidades para os estudos de ligação assim como para estudos que examinam apenas um gene ou alelo por vez (Wahlsten, 1999).

Fenótipo

Pelo menos algumas alterações genéticas parecem predispor populações para formas de dependência que não se enquadram nas categorias bem definidas do DSM-IV ou da CID-10 (ver Quadros 1.2 e 1.3, no Cap. 1). É esse certamente o caso da dependência de tabaco, na qual outras formas de definir a dependência têm sido propostas e utilizadas (por exemplo, Fagerstrom e Schneider, 1989; Heatherton *et al.*, 1991). Do mesmo modo, foi descoberto que diferentes sintomas da dependência de álcool têm herdabilidade estimada variando entre 3 e 53%

(Slutske *et al.*, 1999) e o mesmo foi observado com diferentes instrumentos diagnósticos para a dependência de álcool (van den Bree *et al.*, 1998a). Esses achados indicam a necessidade de se definir o fenótipo de interesse. Em outras palavras, definir claramente o objetivo (por exemplo, risco relativo de beber mais de oito doses por dia, abstinência de álcool, risco relativo para a iniciação ao tabagismo, tolerância inicial) pode melhorar a capacidade de identificar os genes específicos envolvidos.

Co-morbidade

Muitos transtornos psiquiátricos ocorrem em co-morbidade com a dependência de substância (ver Cap. 6). A co-morbidade entre os transtornos será entendida apenas com o aumento do conhecimento da neurobiologia subjacente aos transtornos. Abordagens genéticas comportamentais permitirão aos investigadores testar causas para cada transtorno assim como para a co-morbidade e estimar o tamanho do efeito de cada fator contribuinte.

Questões Metodológicas

Estudos de genes candidatos muitas vezes encontram resultados conflitantes. As razões para as diferenças nos achados incluem:

- Inconsistências na definição de *fumantes* (isto é, alguma vez *versus* nunca, ex-fumante, mais de 100 cigarros na vida, dependência) e de *comportamentos relacionados ao tabagismo* (isto é, iniciação, manutenção, parar, cessar, recaída).
- Questões sobre polimorfismos sem função, metodologia (por exemplo, técnicas de genotipagem erradas) e poder estatístico.
- Ascendência étnica.

Diferenças nas definições de *fumantes*, *consumidores de álcool* e *ascendência étnica* provavelmente contribuem substancialmente para os diferentes resultados dos estudos. Outra questão é que genes candidatos *atraentes* serão estudados por vários laboratórios e há, freqüentemente, um viés para a publicação de resultados positivos.

Uma questão adicional é a prática de se examinar um gene e, algumas vezes, um alelo por vez. Embora isso seja mais simples e necessite de tamanhos menores de amostra, existem exemplos que indicam que apenas quando dois ou mais genes com variações genéticas (por exemplo, ALDH2 e ALD) são examinados em conjunto serão encontrados resultados com significado. Outra limitação da abordagem de gene candidato é a quantidade de conhecimento sobre a biologia do transtorno em estudo. Essa questão também embasa abordagens integrativas de pesquisa utilizando localizações cromossômicas identificadas por estudos

de ligação ou estudos QTL, assim como genes candidatos identificados em sistemas modelo como a drosófila, para identificar outros genes candidatos potenciais. Para entender as contribuições genéticas para os comportamentos de fumar e beber, muitos dos seus aspectos precisam ser avaliados, pois diferentes genes podem afetar os vários comportamentos de maneira diferente. Grandes estudos de variantes de múltiplos genes e fenótipos definidos claramente levarão a um entendimento mais claro dos genes específicos e dos mecanismos envolvidos.

Direções Futuras

As abordagens genéticas e os achados expostos neste capítulo fornecem uma indicação das promessas que a pesquisa genética oferece. Esses dados genéticos podem ser, e vêm sendo, utilizados para melhorar o entendimento da etiologia da dependência de substância e da variação do risco entre indivíduos. Uma vez que genes que alterem a predisposição para dependência sejam identificados, um desafio principal será entender como as funções destes genes interagem com influências ambientais na dependência (Swan, 1999). A análise de genes específicos irá permitir uma exploração racional da base bioquímica das ações da nicotina, do álcool e de outras substâncias e torna possível a ligação entre a mudança comportamental, a predisposição genética e a ação bioquímica. Esses genes e as proteínas que eles codificam se tornarão alvos primários para a criação de novas ferramentas diagnósticas assim como a base de novos tratamentos comportamentais e farmacológicos.

A informação genética pode ser útil na identificação de indivíduos com risco aumentado para dependência de substância (e assim refinar abordagens preventivas) e para prever as conseqüências para a saúde da dependência de substância (por exemplo, toxicidade hepática). Obtendo-se um melhor entendimento dos genes que estão envolvidos na iniciação, manutenção e interrupção da dependência de substâncias, novas abordagens de tratamento comportamental e farmacológico podem ser criadas (Swan, 1999; Sellers e Tyndale, 2000; Marteau e Lerman, 2001; Johnstone, York e Walton, 2002). Esse campo de pesquisa também oferece grande potencial para se utilizar informação genética pessoal para personalizar as abordagens de tratamento (isto é, escolher o tratamento, a droga e a dose apropriados) e para minimizar as reações adversas. Novamente, é importante enfatizar que certo arcabouço genético não necessariamente significa que a pessoa irá desenvolver a dependência, mas pode fornecer informações úteis para abordagens de tratamento e prevenção.

Em resumo, o melhor entendimento das influências genéticas na dependência de substância promete aumentar nosso entendimento dos processos que produzem a dependência e deve fornecer novas abordagens de prevenção e de tratamento.

Aspectos Sociais e Culturais

Deve ser enfatizado que fatores de risco genéticos complexos e fatores protetores para a dependência atuam em um *milieu* biológico, social e cultural que afeta o desfecho para cada pessoa individualmente. A seção seguinte realça brevemente alguns fatores relevantes sociais e culturais.

Fatores de Risco e Fatores Protetores para a Dependência: Visão Geral

A pesquisa em fatores de risco para a dependência envolve comparações de pessoas com e sem dependência e estudos longitudinais com sujeitos que se tornarão dependentes ou evitarão a dependência. Existem fatores ambientais (por exemplo, classe social, mobilidade, mudanças sociais, grupo cultural, estilo educacional e grupos de risco ocupacionais) e fatores de risco individuais (por exemplo, predisposição genética, abuso na infância, transtorno de personalidade) (Uchtenhagen, 2000a, b). Normas culturais, atitudes e pontos de vista sobre o uso de substâncias (por exemplo, aceitabilidade social, tolerância, estigma) e políticas locais, nacionais e regionais para as drogas ilícitas, tabaco e álcool também podem ser considerados como fatores de risco ambientais.

Fatores de risco para problemas com o uso de drogas incluem desintegração familiar e problemas de dependência na família, baixo desempenho na escola, privação social, uso de substância em idade mais precoce e depressão e comportamentos suicidas durante a adolescência (Lloyd, 1998).

Enquanto os fatores de risco enfatizam influências negativas e a importância da prevenção, os fatores de proteção realçam alternativas positivas e a necessidade de promoção de saúde. Os fatores de proteção podem ter um efeito principal independente ou atuar como variáveis que intervêm com os fatores de risco e o desfecho comportamental.

Os indivíduos extraem recursos pessoais e ambientais que podem capacitá-los melhor para enfrentar o estresse e os desafios relacionados à saúde (Antonovsky, 1987). Esse conceito da psicologia social é espelhado na sociologia, na teoria do capital social. Capital social é a soma dos recursos a que um indivíduo ou um grupo têm acesso por meio de suas relações sociais, familiares, ou institucionais (Klingemann *et al.*, 2001).

Os recursos ambientais incluem a situação econômica, o suporte social, a integração social, os modelos de aprendizado e fatores temporais (Schmid, 2000). Com relação aos fatores temporais, a idade de início do uso da substância é importante, assim como eventos vitais que possam ser caracterizados por uma maior vulnerabilidade para o uso de substância, como experimentar drogas no início da adolescência, como compensação para fatores de estresse ao entrar no mundo adulto profissional, ou para enfrentar a aposentadoria entre 55 e 65 anos de idade (ver Vogt, 2000a, b).

Existe alguma evidência empírica de que diferenças sociais e de classe estejam relacionadas ao uso de risco de substâncias psicoativas tanto lícitas como ilícitas. Por exemplo, o declínio no tabagismo em alguns países vem sendo mais rápido em homens do que em mulheres das classes socioeconômicas mais altas e a ingestão de álcool mostra uma relação inversa com o *status* ocupacional (Marmot, 1997). Em relação às drogas ilícitas, estudos ecológicos mostraram que o estado de pobreza de comunidades é um preditivo poderoso de *overdoses* fatais de cocaína e opióides em países desenvolvidos. Por exemplo, em um estudo em uma comunidade urbana de New York, 69% da variação nas *overdoses* fatais de drogas foram explicadas pelo estado de pobreza (Marzuk *et al.*, 1997).

A pobreza também está associada a problemas de nutrição e uma grande quantidade de condições contextuais negativas; indivíduos malnutridos são especialmente vulneráveis aos efeitos adversos do consumo de substâncias lícitas e ilícitas (Charness, 1999). O estado geral de saúde e o estado nutricional têm um papel importante; por exemplo, diabetes, hipertensão e o vírus da hepatite C aumentam a vulnerabilidade para o álcool (Regev e Jeffers, 1999; Weathermon e Crabb, 1999). Mais especificamente, o conhecimento relacionado à saúde sobre o uso de álcool e sobre atitudes contrárias à bebida diminui o risco de beber (Epstein *et al.*, 1995).

Os recursos pessoais incluem habilidades de enfrentamento, auto-eficácia, percepção de risco, otimismo, comportamentos relacionados à saúde, capacidade de resistir a pressões sociais e o comportamento em relação à saúde em geral. Esses recursos interagem e possivelmente são potencializados por programas comunitários que podem preencher as necessidades das pessoas, levando-as a procurar com menos frequência o uso de substâncias e isso fornece um ambiente saudável no qual o indivíduo se sente menos pressionado a usar substâncias lícitas e ilícitas.

Resumo

A Tabela 5.1 apresenta resumo da herdabilidade da dependência de substâncias selecionadas.

Estudos de família, de gêmeos e de adoção fornecem fortes evidências para uma contribuição genética significativa, mas não exclusiva para o desenvolvimento do uso e da dependência de substância. Fatores ambientais e experiências individuais específicas também são de grande importância. Estudos de família e de adoção, que focaram o risco geral para uso de substância, mostraram que a dependência é um traço familiar que tanto pode ser atribuído ao ambiente quanto aos genes compartilhados. Os estudos com gêmeos, consistentemente, mostraram maior concordância entre monozigóticos do que entre dizigóticos para a dependência de substância, indicando um efeito genético.

As contribuições genéticas significantes e complexas para a dependência de substância continuam a motivar esforços para identificar variantes alélicas que contribuam para a vulnerabilidade para a dependência, mesmo que cada variante alélica contribua com apenas uma modesta fração de todo o problema. Os

genótipos nos *loci* contendo alelos vulneráveis poderiam fornecer abordagens melhores para tratar indivíduos vulneráveis e, assim, maximizar o uso de recursos para prevenção e tratamento. O sofrimento individual e da sociedade poderia ser aliviado por melhor entendimento dos processos humanos complexos da dependência pela aplicação cuidadosa de abordagens genéticas complexas.

As duas abordagens principais para estimar os componentes genético e ambiental da variação fenotípica são os estudos de gêmeos e de adoção. Os estudos de gêmeos indicam fortemente a presença de fatores de risco genéticos para múltiplos aspectos do tabagismo e da dependência de álcool, incluindo a iniciação, continuação, quantidade consumida e interrupção. Além disso, um conjunto de estudos indica considerável co-morbidade entre dependência de tabaco e de álcool, tornando a sua identificação freqüente e as influências genéticas particulares dessas substâncias cruciais e desafiadoras. Além de estimar a responsabilidade genética, esses estudos fornecem informações adicionais sobre contribuições ambientais, identificando aquelas que são compartilhadas (isto é, aquelas que ambos os gêmeos têm em comum e aquelas que contribuem para sua similaridade) e as que não são

85-7241-666-8

Tabela 5.1 – Resumo da herdabilidade da dependência de substâncias selecionadas

Substância	Herdabilidade estimada (%)	Ligação	Genes candidatos
Nicotina	60 – 80	Cromossomo 5q próximo aos <i>loci</i> do receptor D1	<i>CYP2A6</i> Receptor de dopamina D4 Dopamina beta-hidroxilase
Álcool	52 – 63	<i>Loci</i> nos cromossomos 4q, 6, 1, 7, 2, 11p, 10q	<i>ALDH2</i> <i>ADH</i> <i>CYP2E1</i> <i>GABA_A</i> α 6, β 1, β 3, γ 2 Receptor de dopamina D4 COMT (catecol-O-metiltransferase) Receptor de serotonina 2A
Opióides	70	Nenhum identificado	<i>CYP2D6</i>
Risco combinado para dependência de substância em geral	50 – 80	<i>Loci</i> nos cromossomos 15, 19q12-13	Receptor de dopamina D1 Receptor de dopamina D2 Receptor de dopamina D4 Monoamina-oxidase A

compartilhadas (contribuindo para as diferenças relativas) (Heath, Madden e Martin, 1998; Vanyukov e Tarter, 2000; Jacob *et al.*, 2001).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal DP (2001) Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:703-709.
- Albanese V et al. (2001) Quantitative effects on gene silencing by allelic variation at a tetranucleotide microsatellite. *Human Molecular Genetics*, **10**:1785-1792.
- Amad S et al. (2000) Association of D2 dopamine receptor and alcohol dehydrogenase 2 genes with Polynesian alcoholics. *European Psychiatry*, **15**:97-102.
- Antonovsky A (1987) *Unraveling the mystery of health: how people manage stress and stay well*. San Francisco, CA, Jossey-Bass.
- Arinami T, Ishiguro H, Onaivi ES (2000) Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *European Journal of Pharmacology*, **410**:215-226.
- Bartsch H et al. (2000) Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers Preview*, **9**:3-28.
- Befort K et al. (2001) A single nucleotide polymorphic mutation in the human [micro]-opioid receptor severely impairs receptor signalling. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**:3130-3137.
- Benowitz NL, Jacob III P, Saunders S (1999) Carbon monoxide, cigarette smoke and CYP2E 1 activity [abstract]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **63**:154.
- Bergen AW et al. (1999) A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcohol dependence. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl. 1):S55-S60.
- Bierut LJ et al. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:982-988.
- Bond C et al. (1998) Single nucleotide polymorphism in the human mu-opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **95**:9608-9613.
- Bowers BJ (2000) Applications of transgenic and knockout mice in alcohol research. *Alcohol Research and Health*, **24**:175-184.
- Bucholz KK, Heath AC, Madden PA (2000) Transitions in drinking in adolescent females: evidence from the Missouri adolescent female twin study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:914-923.
- Cadore RJ et al. (1986) An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Archives of General Psychiatry*, **43**:1131-1136.
- Cadore RJ et al. (1995) Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Archives of General Psychiatry*, **52**:42-52.
- Capecchi MR (1994) Targeted gene replacement. *Scientific American*, **270**:52-59.
- Carmelli D, Heath AC, Robinette D (1993) Genetic analysis of drinking behavior in World War II veteran twins. *Genetic Epidemiology*, **10**:201-213.
- Carmelli D et al. (1990) Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* (Roma), **39**:918.
- Carmelli D et al. (1992) Genetic influence on smoking: a study of male twins. *New England Journal of Medicine*, **327**:829-833.
- Chao YC et al. (1997) Alcoholism and alcoholic organ damage and genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes in Chinese patients. *Hepatology*, **25**:112-117.
- Charness ME (1999) Intracranial voyeurism: revealing the mammillary bodies in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1941-1944.
- Checkoway H (1998) A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology*, **50**:1458-1461.

- Chen CC et al. (1999) Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *American Journal of Human Genetics*, **65**:795-807.
- Cheng LS, Swan GE, Carmelli D (2000) A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction*, **95**:427-435.
- Comings DE, Blum K (2000) Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, **126**:325-341.
- Comings DE et al. (1996) The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics*, **6**:73-79.
- Comings DE et al. (1997) Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Molecular Psychiatry*, **2**:44-56.
- Comings DE et al. (2001) Cholecystokinin (CCK) gene as a possible risk factor for smoking: a replication in two independent samples. *Molecular Genetics and Metabolism*, **73**:349-353.
- Connor JP et al. (2002) D2 dopamine receptor (DRD2) polymorphism is associated with severity of alcohol dependence. *European Psychiatry*, **17**:17-23.
- Cooper B (2001) Nature, nurture and mental disorder: old concepts in the new millennium. *British Journal of Psychiatry*, **178**(Suppl. 40):S91-S101.
- Crabbe JC (2002) Genetic contributions to addiction. *Annual Review of Psychology*, **53**:435-462.
- Cravchik A, Gejman PV (1999) Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities. *Pharmacogenetics*, **9**:199-206.
- Crawley JN, Corwin RL (1994) Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*, **15**:731-755.
- Crawley JN et al. (1997) Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies. *Psychopharmacology* (Berlin), **132**:107-124.
- Daepfen JB et al. (2000) Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women: the Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:171-175.
- David SP et al. (2002) No association between functional catechol O-methyl transferase 1947A>G polymorphism and smoking initiation, persistent smoking or smoking cessation. *Pharmacogenetics*, **12**:265-268.
- Duggirala R, Almasy L, Blangero J (1999) Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, **17** Suppl 1:S139-S144.
- Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP (1995) Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. *Clinical Genetics*, **47**:236-244.
- Enoch MA, Goldman D (2001) The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*, **3**:144-151.
- Epstein JA et al. (1995) The role of social factors and individual characteristics in promoting alcohol use among inner-city minority youths. *Journal of Studies on Alcohol*, **56**:39-46.
- Eriksson CJP (2001) The role of acetaldehyde in the actions of alcohol: update 2000. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25** (Suppl):S15-S32.
- Fagerstrom KO, Schneider NG (1989) Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, **12**:159-182.
- Fairbrother KS et al. (1998) Detection and characterization of novel polymorphisms in the CYP2E1 gene. *Pharmacogenetics*, **8**:543-552.
- Fehr C et al. (2000) Sex differences in allelic frequencies of the 5-HT2C Cys23Ser polymorphism in psychiatric patients and healthy volunteers: findings from an association study. *Psychiatric Genetics*, **10**:59-65.
- Fehr C et al. (2001) Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, **25**:965-982.
- Franke P et al. (1999) Human delta-opioid receptor gene and susceptibility to heroin and alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **88**:462-464.

- Franke P et al. (2000) DRD4 exon III VNTR polymorphism-susceptibility factor for heroin dependence: results of a case-control and a family-based association approach. *Molecular Psychiatry*, **5**:101-104.
- Franke P et al. (2001) Nonreplication of association between mu-opioid receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **105**:114-119.
- Geijer T et al. (1997) Tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor allelic distribution in Scandinavian chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:35-39.
- George SR et al. (1993) Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **196**:107-114.
- Gianoulakis C (2001) Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **26**:304-318.
- Gora-Maslak G et al. (1991) Use of recombinant inbred strains to identify quantitative trait loci in psychopharmacology. *Psychopharmacology* (Berlin), **104**:413-424.
- Gorwood P et al. (2002) Reappraisal of the serotonin 5-HT(1B) receptor gene in alcoholism: of mice and men. *Brain Research Bulletin*, **57**:103-107.
- Grant JD et al. (1999) An assessment of the genetic relationship between alcohol metabolism and alcoholism risk in Australian twins of European ancestry. *Behavior Genetics*, **29**:463-472.
- Grisel JE (2000) Quantitative trait locus analysis. *Alcohol Research and Health*, **24**:169-174.
- Gu DF et al. (2000) The use of long PCR to confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. *Annals of Human Genetics*, **64**:383-390.
- Han C, McGue MK, Iacono WG (1999a) Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction*, **94**:981-993.
- Han L et al. (1999b) No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biological Psychiatry*, **45**:615-619.
- Hasegawa Y et al. (2002) Association of a polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and alcohol dependence with inactive aldehyde dehydrogenase-2. *Journal of Neural Transmission*, **109**:513-521.
- Heath AC, Martin NG (1993) Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addictive Behaviors*, **18**:19-34.
- Heath AC, Martin NG (1994) Genetic influences on alcohol consumption patterns and problem drinking: results from the Australian NH & MRC twin panel follow-up survey. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **708**:72-85.
- Heath AC, Madden PA, Martin NG (1998) Statistical methods in genetic research on smoking. *Statistical Methods in Medical Research*, **7**:165-186.
- Heath AC et al. (1991) The inheritance of alcohol consumption patterns in a general population twin sample. II. Determinants of consumption frequency and quantity consumed. *Journal of Studies on Alcohol*, **52**:425-433.
- Heath AC et al. (1995) Personality and the inheritance of smoking behavior: a genetic perspective. *Behavior Genetics*, **25**:103-117.
- Heath AC et al. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, **27**:1381-1396.
- Heath AC et al. (1999a) Genetic and social determinants of initiation and age at onset of smoking in Australian twins. *Behavior Genetics*, **29**:395-407.
- Heath AC et al. (1999b) Genetic differences in alcohol sensitivity and the inheritance of alcoholism risk. *Psychological Medicine*, **29**:1069-1081.
- Heath AC et al. (2002) Estimating two-stage models for genetic influences on alcohol, tobacco or drug use initiation and dependence vulnerability in twin and family data. *Twin Research*, **5**:113-124.

- Heatherton TF et al. (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, **86**:1119-1127.
- Heinz A et al. (2000) Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, **22**:133-139.
- Henderson AS et al. (2000) COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:102-107.
- Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR (1985) Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **234**:1-12.
- Hettema JM, Corey LA, Kendler KS (1999) A multivariate genetic analysis of the use of tobacco, alcohol, and caffeine in a population based sample of male and female twins. *Drug and Alcohol Dependence*, **57**:69-78.
- Hietala J et al. (1997) Allelic association between D2 but not D1 dopamine receptor gene and alcoholism in Finland. *Psychiatric Genetics*, **7**:19-25.
- Hood HM, Buck KJ (2000) Allelic variation in the GABA A receptor gamma2 subunit is associated with genetic susceptibility to ethanol-induced motor incoordination and hypothermia, conditioned taste aversion, and withdrawal in BXD/Ty recombinant inbred mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24**:1327-1334.
- Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK (2001) Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **62**:717-723.
- Horowitz R et al. (2000) Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:599-603.
- Howard LA, Sellers EM, Tyndale RF (2002) The role of pharmacogenetically-variable cytochrome P450 enzymes in drug dependence. *Pharmacogenomics*, **3**:185-199.
- Howard LA et al. (2001) Low doses of nicotine and ethanol induce CYP2E 1 and chlorzoxazone metabolism in rat liver. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **299**:542-550.
- Hsu YP et al. (1996) Association of monoamine oxidase A alleles with alcoholism among male Chinese in Taiwan. *American Journal of Psychiatry*, **153**:1209-1211.
- Hsu YP et al. (1998) Search for mutations near the alternatively spliced 8-amino acid exon in the GABA A receptor gamma2 subunit gene and lack of allelic association with alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan. *Brain Research. Molecular Brain Research*, **56**:284-286.
- Hu Y et al. (1999) Structural and functional characterization of the 5'-flanking region of the rat and human cytochrome P450 2E1 genes: identification of a polymorphic repeat in the human gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **263**:286-293.
- Hutchison KE et al. (2002a) The DRD4 VNTR polymorphism influences reactivity to smoking cues. *Journal of Abnormal Psychology*, **111**:134-143.
- Hutchison KE et al. (2002b) The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychology*, **21**:139-146.
- Hwu HG, Chen CH (2000) Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:797-800.
- Ishiguro H et al. (1998) Systematic search for variations in the tyrosine hydroxylase gene and their associations with schizophrenia, affective disorders, and alcoholism. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:388-396.
- Koopmans JR, van Doornen LJ, Boomsma DI (1997) Association between alcohol use and smoking in adolescent and young adult twins: a bivariate genetic analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:537-546.

- Koopmans JR et al. (1999) The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. *Behavior Genetics*, **29**:383-393.
- Kotler M et al. (1997) Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Molecular Psychiatry*, **2**:251-254.
- Kranzler HR, Hernandez-Avila CA, Gelernter J (2002) Polymorphism of the 5-HT1B receptor gene (HTR1B): strong within-locus linkage disequilibrium without association to antisocial substance dependence. *Neuropsychopharmacology*, **26**:115-122.
- Lachman HM et al. (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, **6**:243-250.
- LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ (2000) Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *European Journal of Pharmacology*, **410**:249-268.
- Lappalainen J et al. (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Archives of General Psychiatry*, **55**:989-994.
- Lappalainen J et al. (1999) HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnoses. *Biological Psychiatry*, **46**:821-826.
- Le Y, Sauer B (2000) Conditional gene knockout using cre recombinase. *Methods in Molecular Biology*, **136**:477-485.
- Lee HC et al. (2001) Association between polymorphisms of ethanol-metabolizing enzymes and susceptibility to alcoholic cirrhosis in a Korean male population. *Journal of Korean Medical Science*, **16**:745-750.
- Lerman C et al. (1997) Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics*, **7**:521-524.
- Lerman C et al. (2001) Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *American Journal of Medical Genetics*, **105**:518-520.
- Li TK (2000) Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:5-12.
- Li TK et al. (1997) Association analysis of the dopamine D4 gene exon III VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. *Molecular Psychiatry*, **2**:413-416.
- Lin N et al. (1996) The influence of familial and non-familial factors on the association between major depression and substance abuse/dependence in 1874 monozygotic male twin pairs. *Drug and Alcohol Dependence*, **43**:49-55.
- Lloyd C (1998) Risk factors for problem drug use: identifying vulnerable groups. *Drugs Education, Prevention and Policy*, **5**:217-232.
- Loh EW, Ball D (2000) Role of the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6, GABA(A)alpha1 and GABA(A)gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochemistry International*, **37**:413-423.
- Loh EW et al. (1999) Association between variants at the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6 and GABA(A)gamma2 gene cluster and alcohol dependence in a Scottish population. *Molecular Psychiatry*, **4**:539-544.
- Loh EW et al. (2000) Association analysis of the GABA(A) receptor subunit genes cluster on 5q33-34 and alcohol dependence in a Japanese population. *Molecular Psychiatry*, **5**:301-307.
- Long JC et al. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:216-221.
- Loriot MA et al. (2001) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2A6 in a case-control study on lung cancer in a French population. *Pharmacogenetics*, **11**:39-44.
- Lucas D et al. (1995) Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in healthy and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics*, **5**:298-304.

- Luczak SE et al. (2001) Binge drinking in Chinese, Korean, and White college students: genetic and ethnic group differences. *Psychology of Addictive Behaviors*, **15**:306-309.
- Madden PA, Heath AC, Martin NG (1997) Smoking and intoxication after alcohol challenge in women and men: genetic influences. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:1732-1741.
- Madden PA et al. (1995) Alcohol sensitivity and smoking history in men and women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **19**:1111-1120.
- Madden PA et al. (1997) Nicotine withdrawal in women. *Addiction*, **92**:889-902.
- Madden PA et al. (1999) The genetics of smoking persistence in men and women: a multicultural study. *Behavior Genetics*, **29**:423-431.
- Maes HH et al. (1999) Tobacco, alcohol and drug use in eight- to sixteen-year-old twins: the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *Journal of Studies on Alcohol*, **60**:293-305.
- Maezawa Y et al. (1995) Alcohol-metabolizing enzyme polymorphisms and alcoholism in Japan. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **19**:951-954.
- Marmot M (1997) Inequality, deprivation and alcohol use. *Addiction*, **92**(Suppl. 1):S13-S20.
- Marteau TM, Lerman C (2001) Genetic risk and behavioural change. *British Medical Journal*, **322**:1056-1059.
- Maruyama K et al. (1999) Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23** (Suppl 4):S85-S91.
- Marzuk PM et al. (1997) Poverty and fatal accidental drug overdoses of cocaine and opiates in New York City: an ecological study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, **23**:221-228.
- Mayer P, Hollt V (2001) Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacology and Therapeutics*, **91**:167-177.
- Mayer P et al. (1997) Association between a delta-opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport*, **8**:2547-2550.
- McCarver DG (1998) A genetic polymorphism in the regulatory sequences of human CYP2E1: association with increased chlorzoxazone hydroxylation in the presence of obesity and ethanol intake. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **152**:276-281.
- McGue M, Elkins I, Iacono WG (2000) Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:671-677.
- McKinney EF et al. (2000) Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics*, **10**:483-491.
- Meller WH et al. (1988) Specific familial transmission in substance abuse. *The International Journal of the Addictions*, **23**:1029-1039.
- Merette C et al. (1999) Evidence of linkage in subtypes of alcoholism. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl. 1):S253-S258.
- Merikangas KR et al. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, **55**:973-979.
- Merlo Pich E, Chiamulera C, Carboni L (1999) Molecular mechanisms of the positive reinforcing effect of nicotine. *Behavioral Pharmacology*, **10**:587-596.
- Messina ES, Tyndale RF, Sellers EM (1997) A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **282**:1608-1614.
- Michelhaugh SK et al. (2001) The dopamine transporter gene (SLC6A3) variable number of tandem repeats domain enhances transcription in dopamine neurons. *Journal of Neurochemistry*, **79**:1033-1038.
- Mihailescu S, Drucker-Colin R (2000) Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Archives of Medical Research*, **31**:131-144.
- Mikus G et al. (1998) Relevance of deficient CYP2D6 in opiate dependence. *Pharmacogenetics*, **8**:565-568.

- Mirin SM et al. (1991) Psychopathology in drug abusers and their families. *Comprehensive Psychiatry*, **32**:36-51.
- Miyamoto M et al. (1999) CYP2A6 gene deletion reduces susceptibility to lung cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **261**:658-660.
- Muramatsu T et al. (1996) Association between alcoholism and the dopamine D4 receptor gene. *Journal of Medical Genetics*, **33**:113-115.
- Nakajima M et al. (1996) Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metabolism and Disposition*, **24**:1212-1217.
- Nakamura A et al. (2001) Association between catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and severe alcoholic withdrawal symptoms in male Japanese alcoholics. *Addiction Biology*, **6**:233-238.
- Nakamura K et al. (1996) Characteristics of Japanese alcoholics with the atypical aldehyde dehydrogenase 2*2.I. A comparison of the genotypes of ALDH2, ADH2, ADH3, and cytochrome P-4502E1 between alcoholics and nonalcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**:52-55.
- Nakamura T et al. (1999) Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Molecular Psychiatry*, **4**:85-88.
- Narahashi T et al. (2001) Mechanisms of alcohol-nicotine interactions: alcoholics versus smokers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**(Suppl. ISBRA):S152-S156.
- NeumarkYD et al. (1998) Association of the ADH2*2 allele with reduced ethanol consumption in Jewish men in Israel: a pilot study. *Journal of Studies on Alcohol*, **59**:133-139.
- Nielsen DA et al. (1998) A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:593-602.
- Noble EP (2000) Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *European Psychiatry*, **15**:79-89.
- Noble EP et al. (1998a) D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatry Research*, **81**:133-147.
- Noble EP et al. (1998b) D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:257-267.
- Okamoto K et al. (2001) Effect of ALDH2 and CYP2E1 gene polymorphisms on drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese male workers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**(Suppl.):S19-S23.
- Oneta CM et al. (2002) Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *Journal of Hepatology*, **36**:47-52.
- Oscarson M et al. (1999) Characterization and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a Chinese population. *FEBS Letters*, **448**:105-110.
- Parsian A, Cloninger CR (1997) Human GABA(A) receptor alpha and alpha3 subunits genes and alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:430-433.
- Parsian A, Zhang ZH (1999) Human chromosomes 11 p15 and 4p12 and alcohol dependence: possible association with the GABRB1 gene. *American Journal of Medical Genetics*, **88**:533-538.
- Parsian A, Cloninger CR (2001) Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies. *Psychiatric Genetics*, **11**:89-94.
- Parsian A et al. (1995) Monoamine oxidases and alcoholism. I. Studies in unrelated alcoholics and normal controls. *American Journal of Medical Genetics*, **60**:409-416.
- Parsian A et al. (1997) No association between polymorphisms in the human dopamine D3 and D4 receptors genes and alcoholism. *American Journal of Medical Genetics*, **74**:281-285.
- Pesonen U et al. (1998) Mutation screening of the 5-hydroxytryptamine7 receptor gene among Finnish alcoholics and controls. *Psychiatry Research*, **77**:139-145.
- Picciotto MR, Wickman K (1998) Using knockout and transgenic mice to study neurophysiology and behavior. *Physiology Reviews*, **78**:1131-1163.

- Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, **156**:34-40.
- Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (1999) Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of US twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1136-1144.
- Preuss UW et al. (2001) Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology*, **43**:186-191.
- Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D (2000) Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harvard Review of Psychiatry*, **8**:99-110.
- Quinn JP (1996) Neuronal-specific gene expression – the interaction of both positive and negative transcriptional regulators. *Progress in Neurobiology*, **50**:363-379.
- Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK (2001) Research advances in ethanol metabolism. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:676-682.
- Rao Y et al. (2000) Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Molecular Pharmacology*, **58**:747-755.
- Reed T et al. (1994) Correlations of alcohol consumption with related covariates and heritability estimates in older adult males over a 14- to 18-year period: the NHLBI Twin Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:702-710.
- Regev A, Jeffers L (1999) Hepatitis C and alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1543-1551.
- Reich T et al. (1998) Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:207-215.
- Rose RJ et al. (2001) Drinking or abstaining at age 14? A genetic epidemiological study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **25**:1594-1604.
- Russell MAH (1987) Nicotine intake and its regulation by smokers. In: Martin WR et al., eds. *Advances in behavioral biology. Vol. XX. Tobacco, smoking and nicotine*. New York, NY, Plenum Press:25-50.
- Saba L et al. (2001) The R100Q mutation of the GABA(A) alpha(6) receptor subunit may contribute to voluntary aversion to ethanol in the sNP rat line. *Molecular Brain Research*, **87**:263-270.
- Saccone et al. (2000) A genome screen of maximum number of drinks as an alcoholism phenotype. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:632-637.
- Samochowiec J et al. (1999) Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Research*, **86**:67-72.
- Sander T et al. (1995) Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, **5**:171-176.
- Sander T et al. (1999a) Association analysis of sequence variants of GABA(A) alpha6, beta2, and gamma2 gene cluster and alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:427-431.
- Sander T et al. (1999b) Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABA(B) receptor and alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, **9**:69-73.
- Sander T et al. (2000) Genetic variation of the glutamate transporter EAAT2 gene and vulnerability to alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, **10**:103-107.
- Sauer B (1998) Inducible gene targeting in mice using the Cre/lox system. *Methods*, **14**:381-392.
- Schuckit MA (2000) Genetics of the risk for alcoholism. *American Journal of the Addictions*, **9**:103-112.
- Schuckit MA et al. (1999) Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA alpha6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biological Psychiatry*, **45**:647-651.

- Schmid H (2000) Protektive faktoren. [Protective factors.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:226-234.
- Schmidt LG et al. (2000) Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *Journal of Neural Transmission*, **107**:681-689.
- Sellers EM, Tyndale RF (2000) Mimicking gene defects to treat drug dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **909**:233-246.
- Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF (2000) Inhibition of cytochrome P4502A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **68**:35-43.
- Sellers EM et al. (2002, in press) Inhibiting CYP2A6 decreases smoking and increases the detoxification of the procarcinogen 4-(methylnitrosamino) - (3-pyridyl) -1-butanone (NNK). *Nicotine and Tobacco Research* (in press).
- Shea SH et al. (2001) ADH2 and alcohol-related phenotypes in Ashkenazic Jewish American college students. *Behavior Genetics*, **31**:231-239.
- Shields PG et al. (1998) Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiology und Biomarkers Preview*, **7**:453-458.
- Silverman MA et al. (2000) Haplotypes of four novel single nucleotide polymorphisms in the nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit (CHRN2) gene show no association with smoking initiation or nicotine dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:646-653.
- Singleton AB et al. (1998) Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics*, **8**:125-128.
- Slutske WS et al. (1999) The heritability of alcoholism symptoms: "indicators of genetic and environmental influence in alcohol-dependent individuals" revisited. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:759-769.
- Spergel DJ et al. (2001) Using reporter genes to label selected neuronal populations in transgenic mice for gene promoter, anatomical, and physiological studies. *Progress in Neurobiology*, **63**:673-686.
- Stallings MC et al. (1999) A twin study of drinking and smoking onset and latencies from first use to regular use. *Behavior Genetics*, **29**:409-421.
- Stoltenberg SF, Burmeister M (2000) Recent progress in psychiatric genetics – some hope but no hype. *Human Molecular Genetics*, **9**:927-935.
- Straub RE et al. (1999) Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Molecular Psychiatry*, **4**:129-144.
- Sullivan PF, Kendler KS (1999) The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 2):S51-S57; S69-S70.
- Sullivan PF et al. (2001) Association of the tryptophan hydroxylase gene with smoking initiation but not progression to nicotine dependence. *American Journal of Medical Genetics*, **105**:479-484.
- Sun F et al. (1999) Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Human Genetics*, **105**:295-300.
- Swan GE (1999) Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 1):S49-S56.
- Swan GE, Carmelli D (1995) Characteristics associated with excessive weight gain after smoking cessation in men. *American Journal of Public Health*, **85**:73-77.
- Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1996) The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *Journal of Substance Abuse*, **8**:19-31.
- Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1997) Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **58**:182-190.

- Szeto CY et al. (2001) Association between mu-opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. *Neuroreport*, **12**:1103-1106.
- Tanaka F et al. (1997) Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **21**:596-601.
- Thomasson HR et al. (1994) Low frequency of the ADH2*2 allele among Atayal natives of Taiwan with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:640-643.
- Tiihonen J et al. (2000) CYP2A6 genotype and smoking. *Molecular Psychiatry*, **5**:347-348.
- Tritto T et al. (2001) Potential regulation of nicotine and ethanol actions by alpha4-containing nicotinic receptors. *Alcohol*, **24**:69-78.
- True WR et al. (1996) Models of treatment seeking for alcoholism: the role of genes and environment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**:1577-1581.
- True WR et al. (1999) Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry*, **56**:655-661.
- Tsuang MT et al. (1996) Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *American Journal of Medical Genetics*, **67**:473-477.
- Tsuang MT et al. (1999) Genetic and environmental influences on transitions in drug use. *Behavior Genetics*, **29**:473-479.
- Tsuang MT et al. (2001) The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, **9**:267-279.
- Tyndale RF, Sellers EM (2002) Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Therapeutic Drug Monitoring*, **24**:163-171.
- Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM (1997) Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics*, **7**:375-379.
- Tyndale RF et al. (2002) CYP2A6 lower activity genotypes are associated with decreased risk for smoking and varying frequency among ethnic groups. In: *Microsomes and drug oxidations*. Sapporo, Japan: International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations:150.
- Uchtenhagen A (2000a) Determinanten für drogenkonsum und -abhängigkeit. [Determinants of drug use and addiction.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:193-195.
- Uchtenhagen A (2000b) Risikofaktoren und schutzfaktoren: eine übersicht. [Risk and protective factors: an overview.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag: 195-198.
- Ueno Y et al. (1996) Effect of the cytochrome P450IIE1 genotype on ethanol elimination rate in alcoholics and control subjects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**(Suppl. 1):A17-A21.
- Uhl GR et al. (1998) Dopaminergic genes and substance abuse. *Advances in Pharmacology*, **42**:1024-1032.
- Vaccarino FJ (1994) Nucleus accumbens dopamine-CCK interactions in psychostimulant reward and related behaviors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **18**:207-214.
- Vandenbergh DJ et al. (1997) High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *American Journal of Medical Genetics*, **74**:439-442.
- Vandenbergh DJ et al. (2000) Long forms of the dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers: no interaction with functional alleles of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:678-683.
- van den Bree MB, Svikis DS, Pickens RW (1998a) Genetic influences in antisocial personality and drug use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, **49**:177-187.
- van den Bree MB et al. (1998b) Genetic analysis of diagnostic systems of alcoholism in males. *Biological Psychiatry*, **43**:139-145.

- Vanyukov MM, Tarter RE (2000) Genetic studies of substance abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, **59**:101-123.
- Vanyukov MM et al. (1995) Preliminary evidence for an association of a dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA gene with early onset alcoholism/ substance abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **60**:122-126.
- Vanyukov MM et al. (2000) Antisociality, substance dependence, and the DRD5 gene: a preliminary study. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:654-658.
- Veenstra-van der Weele J, Anderson GM, Cook EH Jr (2000) Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *European Journal of Pharmacology*, **410**:165-181.
- Viken RJ et al. (1999) Longitudinal analyses of the determinants of drinking and of drinking to intoxication in adolescent twins. *Behavior Genetics*, **29**:455-461.
- Vogt I (2000a) Risikoperioden im lebenszyklus. [Risk periods in the life cycle.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.]* Munich, Urban & Fischer Verlag:212-215.
- Vogt I (2000b) Geschlechtsspezifische gefährdungen. [Gender specific dangers.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.]* Munich, Urban & Fischer Verlag:215-219.
- Wall TL et al. (2000) Hangover symptoms in Asian Americans with variations in the aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:13-17.
- Wahlsten D (1999) Single-gene influences on brain and behavior. *Annual Review of Psychology*, **50**:599-624.
- Wand GS et al. (2002) The mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) alters HPA axis activation induced by opioid receptor blockade. *Neuropsychopharmacology*, **26**:106-114.
- Watanabe J, Hayashi S, Kawajiri K (1994) Different regulation and expression of the human CYP2E1 gene due to the RsaI polymorphism in the 5'-flanking region. *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, **116**:321-326.
- Weathermon R, Crabb D (1999) Alcohol and medication interactions. *Alcohol Health and Research World*, **23**:40-54.
- Whitfield JB et al. (1998) ADH genotypes and alcohol use and dependence in Europeans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:1463-1469.
- Yang M et al. (2001) Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers: relation to genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Preview*, **10**:589-593.
- Yoshihara E et al. (2000a) The effects of the ALDH2*1/2, CYP2E1 C1/C2 and C/D genotypes on blood ethanol elimination. *Drug and Chemical Toxicology*, **23**:371-379.
- Yoshihara E et al. (2000b) The human serotonin receptor gene (HTR2) MspI polymorphism in Japanese schizophrenic and alcoholic patients. *Neuropsychobiology*, **41**:124-126.
- Zhang X et al. (2001) Lack of association between smoking and CYP2A6 gene polymorphisms in a Japanese population. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, **36**:486-490.
- Zimprich A et al. (2000) An allelic variation in the human prodynorphin gene promoter alters stimulus-induced expression. *Journal of Neurochemistry*, **74**:472-477.

TRANSTORNOS CO-MÓRBIDOS

Introdução

Ao longo da última década, vem havendo uma consciência crescente de que existe um alto grau de co-morbidade (co-ocorrência no mesmo indivíduo) entre vários transtornos psiquiátricos. Isto é, indivíduos com história de um transtorno psiquiátrico têm muito mais chance do que o esperado pelo acaso de ter história de outro transtorno psiquiátrico (Robins e Regier, 1991; Kessler *et al.*, 1994). Mais relevantes para esta publicação são os dados indicando que existe alta co-morbidade entre qualquer transtorno mental e dependência de substância. Especificamente, esses dados indicam que:

- A prevalência ao longo da vida de transtorno relacionado ao álcool é de 22,3% para indivíduos com qualquer transtorno mental, em comparação com 14% para a população geral, e a chance de ter um transtorno relacionado ao álcool se a pessoa tem qualquer transtorno mental é 2,3 vezes maior do que se não o tivesse (Regier *et al.*, 1990).
- Entre pessoas com transtornos de uso de substâncias (exceto álcool), 53% também sofrem de pelo menos um outro transtorno mental, com uma razão de chances de 4,5 em comparação com pessoas sem transtornos relacionados a substâncias (exceto álcool) (Regier *et al.*, 1990).
- Percentuais maiores de pessoas com doenças mentais, particularmente aquelas com esquizofrenia, fumam tabaco em relação à população geral e pessoas sem transtorno mental. Dependendo da doença mental em particular, tem sido relatado que 26 a 88% dos pacientes psiquiátricos fumam em comparação com 20 a 30% da população geral (Glassman *et al.*, 1990; Breslau, 1995; Hughes *et al.*, 1986).

Apesar do fato de que a maioria dos estudos foi realizada em poucos países desenvolvidos e de que o grau de co-morbidade em muitas culturas seja amplamente desconhecido, este alto grau de co-morbidade entre transtornos mentais e transtornos de uso de substância sugere fortemente que estejam ligados por anormalidades neurobiológicas e comportamentais. Embora muitos cientistas e clínicos possam concordar com essa sugestão, permanecem obscuros quais seriam esses fatores causais. Isto é, as doenças mentais levam à dependência de substância, ou a dependência de substância leva à doença mental, ou tanto a doença mental quanto a dependência de substância são manifestações sintomáticas das

mesmas neuropatologias subjacentes? Esses são tópicos de considerável interesse recente e de pesquisa tanto clínica como pré-clínica.

A proposta deste capítulo é apresentar várias hipóteses que podem explicar o alto grau de co-morbidade entre doenças mentais e dependência de substância. As co-morbidades da esquizofrenia e da depressão com dependência de drogas ilícitas, tabagismo e uso de álcool serão enfatizadas, com referências particulares para a dependência de psicoestimulantes e de tabaco. A esquizofrenia e a depressão foram selecionadas com base nos altos custos econômicos e sociais desses dois transtornos (Rupp e Keith, 1993; Mauskopf *et al.*, 1999; Meltzer, 1999; Wong e Licinio, 2001) e pelo fato de parecerem estar altamente associadas com transtornos do uso de substâncias. De maneira geral, os achados das pesquisas ao longo da última década serão ressaltados, embora achados anteriores também sejam relatados quando relevantes. Finalmente, os rumos para pesquisas clínicas e pré-clínicas futuras serão discutidos, assim como considerações sobre o tratamento e a prevenção dos transtornos de uso de substância.

Também é importante reconhecer que os efeitos de muitas substâncias psicoativas podem produzir síndromes semelhantes às psiquiátricas. Por exemplo, como discutido no Capítulo 4, as anfetaminas e a cocaína podem induzir sintomas psicóticos e algumas drogas podem produzir alucinações que são um aspecto de algumas psicoses. Além do mais, as substâncias psicoativas alteram o estado de humor, produzindo tanto euforia e sensações de bem-estar quanto induzindo depressão, especialmente durante a abstinência da substância. Substâncias psicoativas também podem alterar o funcionamento cognitivo, o que também é uma característica central de várias doenças mentais. Todos esses fatores sugerem mecanismos neurobiológicos comuns tanto para as doenças mentais como para a dependência de substâncias.

A pesquisa em co-morbidade de doenças mentais com dependência de substância irá fornecer novas compreensões sobre estes transtornos e poderá fornecer melhores estratégias de tratamento e prevenção para os dois problemas independentemente ou quando ocorram concomitantemente. A pesquisa em países desenvolvidos, na população geral e entre pessoas procurando ou recebendo tratamento, é também de extrema importância para um melhor entendimento da relação entre fatores biológicos e ambientais em relação à co-morbidade.

Hipóteses que Podem Explicar a Co-morbidade Observada

Como discutido acima, a alta co-morbidade entre qualquer doença mental e a dependência de substâncias em humanos em certas populações (Rounsaville *et al.*, 1982; Robins *et al.*, 1984; Rounsaville *et al.*, 1987; Robins e Regier, 1991; Rounsaville *et al.*, 1991; Kessler *et al.*, 1994; Kosten, Markou e Koob, 1998) provavelmente reflete similaridades na neurobiologia desses transtornos psiquiátricos.

Quatro hipóteses neurobiológicas podem ser postuladas para explicar essa co-morbidade.

- Transtornos do uso de substâncias psicoativas e outras doenças mentais são expressões sintomáticas diferentes da mesma anormalidade neurobiológica preexistente.
- A administração repetitiva de substância leva – por meio de neuroadaptações possivelmente aberrantes ou excessivas aos efeitos agudos da substância – a mudanças biológicas que têm alguns elementos em comum com as anormalidades que mediam outras doenças mentais como a depressão.
- O uso de substâncias psicoativas pode refletir a intenção de se automedicar para reverter algumas das anormalidades associadas com doença mental; essas anormalidades podem ter existido anteriormente ao uso de substância ou podem ter sido causadas pelo uso da substância. Essa hipótese está proximamente relacionada, e não é independente da segunda hipótese.
- A dependência de substância e outras doenças mentais têm mecanismos neurobiológicos independentes e diferentes e a co-morbidade observada deve-se ao acaso. Entretanto, essa hipótese é improvável, considerando os extensos dados epidemiológicos e neurobiológicos indicando o contrário.

Também existem outras possíveis razões não neurobiológicas para esta comorbidade, como fatores ambientais comuns; entretanto, uma discussão detalhada desses fatores está além do escopo desta publicação, cujo foco são os mecanismos neurobiológicos. Também existem fortes evidências genéticas e neurobiológicas de que pelo menos algumas associações têm uma base neurobiológica, como discutido adiante.

Deve ser enfatizado que as três primeiras hipóteses não são, necessariamente, mutuamente exclusivas: a primeira hipótese pode ser verdadeira para um transtorno mental e uma substância, enquanto a segunda e a terceira hipótese podem ser verdadeiras para outros transtornos e outras substâncias. De fato, dados neurobiológicos e clínicos atuais são consistentes com a noção de que hipóteses diferentes podem ser verdadeiras para diferentes transtornos mentais, como discutido a seguir. Além disso, as três primeiras hipóteses podem ser verdadeiras na mesma população de pacientes. Isto é, uma doença mental e uma dependência de substância particular podem, originalmente, ser expressões sintomáticas das mesmas anormalidades neurobiológicas subjacentes; enquanto ao mesmo tempo o uso da substância pode aliviar temporariamente alguns sintomas (isto é, pela automedicação), embora a longo prazo o mesmo uso de substância possa piorar a gravidade geral do transtorno mental. Essas hipóteses serão exploradas no contexto da esquizofrenia e da depressão.

Esquizofrenia

Tabagismo e Esquizofrenia

Existe um alto grau de co-morbidade entre esquizofrenia e tabagismo. Onde foi estudada, a prevalência de tabagismo entre indivíduos com esquizofrenia é duas

a três vezes maior do que na população geral e consideravelmente maior do que a prevalência entre qualquer outra população psiquiátrica (Masterson e O'Shea, 1984; Goff, Henderson e Amico, 1992; de Leon *et al.*, 1995; Hughes, 1996). As estimativas indicam que, em alguns países, mais de 80 a 90% dos pacientes com esquizofrenia fumam, comparados com 20 a 30% na população geral (Masterson e O'Shea, 1984; Goff, Henderson e Amico, 1992; de Leon *et al.*, 1995; Hughes, 1996; Diwan *et al.*, 1998). Além do mais, indivíduos com esquizofrenia são comumente fumantes pesados (definido como um indivíduo que fume mais do que um maço de cigarros por dia), fumam cigarros com altas taxas de alcatrão (que também têm alto conteúdo de nicotina) e extraem mais nicotina dos cigarros do que fumantes sem esquizofrenia (Masterson e O'Shea, 1984; Hughes *et al.*, 1986; Olincy, Young e Freedman, 1997).

Hipóteses para Explicar a Alta Incidência de Tabagismo entre Pacientes com Esquizofrenia

A primeira hipótese postula que a alta prevalência de tabagismo entre pacientes com esquizofrenia reflete uma tentativa de reduzir os efeitos colaterais induzidos por neurolépticos, como parkinsonismo (dificuldade em iniciar o movimento) e discinesias tardias (explicadas a seguir) (Jarvik, 1991). A esquizofrenia está associada a atividade excessiva nas vias dopaminérgicas mesolímbicas e mesocorticais (ver Cap. 2). As drogas neurolépticas utilizadas no tratamento da esquizofrenia bloqueiam os receptores de dopamina; entretanto, elas bloqueiam tanto as vias afetadas (mesolímbica, mesocortical) quanto as vias não afetadas, tais como a nigroestriatal que está envolvida com a função motora. Dessa forma, as medicações neurolépticas podem também levar a efeitos colaterais associados a mudanças no cérebro que ocorrem em resposta ao bloqueio a longo prazo dos receptores de dopamina, como um aumento no número ou na sensibilidade desses receptores. Essas mudanças resultam em movimentos involuntários excessivos, mais frequentemente na boca, na região da face e nas extremidades, chamados de discinesia tardia. Evidências anedóticas indicam que uma pequena proporção de pacientes com esquizofrenia relata que o tabagismo ajuda a reduzir os efeitos colaterais de suas medicações antipsicóticas (Glynn e Sussman, 1990). Pacientes com esquizofrenia que são fumantes recebem geralmente prescrições de doses mais altas de medicação neuroléptica do que não fumantes (Goff, Henderson e Amico, 1992; Ziedonis *et al.*, 1994), pois o tabagismo aumenta o metabolismo dessas medicações. Essa mudança no metabolismo é causada não pela nicotina, mas pelo *alcatrão* (hidrocarbonetos aromáticos polinucleares) do cigarro, que induz enzimas microsossomais hepáticas (Glassman, 1993; Ziedonis *et al.*, 1994). Os resultados de estudos sobre tabagismo e efeitos colaterais das medicações antipsicóticas têm sido mistos, com relatos de aumento, diminuição e ausência de alteração nos efeitos colaterais (Binder *et al.*, 1987; Yassa *et al.*, 1987; Decina *et al.*, 1990; Menza *et al.*, 1991; Goff, Henderson e Amico, 1992;

Sandyk, 1993; Ziedonis *et al.*, 1994). A nicotina pode ajudar a diminuir esses efeitos colaterais pelos seus efeitos estimulantes sobre a dopamina e também poderia diminuí-los através de seus efeitos na acetilcolina, que atua nos gânglios da base (ver Cap. 2) e em outras áreas cerebrais que ajudam a coordenar os movimentos. Entretanto, o mecanismo exato não é conhecido atualmente. Isso será discutido em mais detalhes no final desta seção.

A segunda hipótese a respeito da dependência de tabaco e esquizofrenia postula que a administração de nicotina pelo cigarro de tabaco melhora déficits do bloqueio sensorial e talvez até déficits cognitivos mais generalizados (Dalack, Healy e Meador-Woodruff, 1998) que são característicos de pacientes com esquizofrenia (Freedman *et al.*, 1997). Novamente, o mecanismo exato responsável por isso não é atualmente conhecido, mas os efeitos estimulantes da nicotina nos sistemas dopaminérgico e colinérgico são fortes candidatos.

A terceira hipótese postula que a administração de nicotina por meio de cigarros de tabaco melhora os sintomas negativos da esquizofrenia que são os mais resistentes à maioria dos tratamentos antipsicóticos atualmente disponíveis (Marder, Wirshing e Van Putten, 1991; Dalack, Healy e Meador-Woodruff, 1998; Jibson e Tandon, 1998; Moller, 1998). A esquizofrenia é caracterizada pelos chamados sintomas positivos e negativos (American Psychiatric Association, 1994). Os sintomas positivos refletem um excesso ou distorções de funções normais, como as alucinações, delírios e pensamento e discurso desorganizados. Os sintomas negativos refletem uma diminuição ou perda de funções normais, como a perda do prazer em atividades normalmente prazerosas, perda de motivação, relutância em falar ou discurso empobrecido e embotamento das emoções. Esses sintomas parecem resultar de alterações nos processos de recompensa e motivação associados com a dopamina mesolímbica e mesocortical. Evidências clínicas acumuladas ao longo da década passada fornecem algum embasamento para a hipótese de que pacientes com esquizofrenia automedicam sintomas negativos com o tabagismo (Marder, Wirshing e Van Putten, 1991; Dalack, Healy e Meador-Woodruff, 1998; Jibson e Tandon, 1998; Moller, 1998). Em um estudo com 182 pacientes com esquizofrenia, fumantes pesados tiveram significativamente menos sintomas negativos do que não fumantes com esquizofrenia (Ziedonis *et al.*, 1994). Além disso, pacientes com sintomas negativos menos provavelmente pararam de fumar do que outros pacientes com esquizofrenia que exibiam poucos sintomas negativos, enquanto não se mostrou associação entre sintomas positivos e interrupção do tabagismo (Hall *et al.*, 1995). De maneira interessante, pacientes tratados com drogas antipsicóticas atípicas como clozapina, risperidona e olanzapina, que são consideradas mais efetivas contra os sintomas negativos do que as medicações antipsicóticas neurolépticas tradicionais como o haloperidol (Claghorn *et al.*, 1987), reduziram o tabagismo em 25 a 30% em comparação com pacientes que receberam medicações típicas tradicionais (George *et al.*, 1995; McEvoy *et al.*, 1995; McEvoy *et al.*, 1999;

George *et al.*, 2000). Se realmente as drogas antipsicóticas atípicas são mais efetivas contra os sintomas negativos do que as medicações neurolépticas (Claghorn *et al.*, 1987), isto pode refletir uma necessidade menor de automedicar os sintomas negativos com o tabagismo após o tratamento mais eficaz destes sintomas com antipsicóticos atípicos. Isso também pode estar relacionado com o fato de que antipsicóticos atípicos não permanecem nos receptores D2 tanto quanto os neurolépticos tradicionais, permitindo, assim, transmissão dopaminérgica mais fisiológica (Kapur e Seeman, 2001). Portanto, antipsicóticos atípicos não têm tantos efeitos colaterais e a necessidade de nicotina para reduzir esses efeitos é menor. Em conjunto, os resultados anteriores sugerem que a nicotina tenha um efeito benéfico nos sintomas negativos de pacientes com esquizofrenia e esse efeito pode ser uma das razões pelas quais esses pacientes fumam excessivamente. O mecanismo neurobiológico mais provável para esse efeito é o aumento das funções dopaminérgica e colinérgica no cérebro. Pesquisas adicionais nessa matéria são necessárias para determinar o mecanismo exato que irá fornecer entendimento da etiologia e do tratamento tanto da esquizofrenia como da dependência de nicotina.

Embora os dados clínicos disponíveis não embasem qualquer uma das duas interpretações para a redução do tabagismo com medicações antipsicóticas atípicas, esses achados levaram a especulações promissoras de que esses medicamentos “podem ter um papel diferencial no tratamento de pacientes com esquizofrenia que usem substâncias” por razões que são pouco entendidas (Wilkins, 1997; Krystal *et al.*, 1999; McEvoy, Freudenreich e Wilson, 1999). Além disso, como indicado abaixo, pacientes com esquizofrenia podem fumar para melhorar todos os três domínios, isto é, sintomas negativos, déficits cognitivos e efeitos colaterais extrapiramidais induzidos pelas medicações neurolépticas. Finalmente, deve ser enfatizado que o grau de co-morbidade entre tabagismo e esquizofrenia também dependerá dos níveis de tabagismo na população geral de um dado país. Estudos comparativos internacionais são necessários para esclarecer o papel relativo da neurobiologia e do ambiente na co-morbidade entre tabagismo e esquizofrenia.

Dependência de Psicoestimulantes (Cocaína e Anfetamina) e Esquizofrenia

Existe um alto grau de co-morbidade entre esquizofrenia e o uso de psicoestimulantes em países com taxas elevadas de uso de cocaína e anfetaminas. O uso de psicoestimulantes é duas a cinco vezes maior entre pacientes com esquizofrenia em comparação com a população geral e é mais prevalente do que em outras populações psiquiátricas (Le Duc e Mittleman, 1995). Foi estimado que 19 a 50% dos pacientes com esquizofrenia usam drogas psicoestimulantes (Cuffel, 1992; Ziedonis *et al.*, 1992; Le Duc e Mittleman, 1995; Patkar *et al.*, 1999). De maneira interessante, entretanto, pacientes com esquizofrenia parecem preferir

psicoestimulantes a substâncias psicoativas com propriedades sedativas como opiáceos, barbitúricos e álcool (Schneier e Siris, 1987; Dixon *et al.*, 1990; Mueser *et al.*, 1990). Certos sintomas da abstinência de psicoestimulantes também se assemelham aos sintomas negativos da esquizofrenia (American Psychiatric Association, 1994; Markou, Kosten e Koob, 1998; Green *et al.*, 1999; Ellenbroek e Cools, 2000). Em conjunto, essas observações levaram a várias hipóteses que tentam explicar a alta incidência de uso de psicoestimulantes entre pacientes com esquizofrenia. Essas hipóteses não são mutuamente exclusivas e são análogas àquelas postuladas para explicar a alta incidência de tabagismo entre pacientes com esquizofrenia. As semelhanças entre essas hipóteses não são surpreendentes considerando que a cocaína e a anfetamina são drogas estimulantes da psicomotricidade e a nicotina também é considerada um psicoestimulante relativamente leve.

Hipóteses para Explicar a Taxa Elevada de Uso de Psicoestimulantes entre Pacientes com Esquizofrenia

A primeira hipótese postula que a taxa elevada de uso de psicoestimulantes entre pacientes com esquizofrenia reflete uma tentativa de reduzir os efeitos colaterais desagradáveis do tratamento crônico com neurolépticos, incluindo os efeitos colaterais motores (Schneier e Siris, 1987; Robinson *et al.*, 1991). A razão para isso é provavelmente a mesma que para a nicotina. Brevemente, uma vez que as drogas neurolépticas bloqueiam a dopamina e o bloqueio excessivo de dopamina resulta em efeitos colaterais motores entre outros, o uso de substâncias que elevam a função dopaminérgica pode fornecer alívio desses efeitos.

A segunda hipótese postula que a administração de psicoestimulantes melhora os déficits cognitivos associados com a esquizofrenia (Cesarec e Nyman, 1985; Krystal *et al.*, 1999). Novamente, o mecanismo desse efeito é, provavelmente, o aumento da transmissão dopaminérgica mesolímbica e mesocortical; entretanto, existe muito pouca evidência a favor ou contra essas duas hipóteses.

A terceira hipótese postula que a administração de psicoestimulantes melhora os sintomas negativos da esquizofrenia que são mais resistentes à maioria dos tratamentos antipsicóticos atualmente disponíveis (Khantzian, 1985, 1997; Schneier e Siris, 1987; Dixon *et al.*, 1990; Sevy *et al.*, 1990; Rosenthal, Hellerstein e Miner, 1994; Krystal *et al.*, 1999). Estudos experimentais em humanos, ao longo de várias décadas, indicaram claramente que embora a administração aguda de anfetaminas exacerbe os sintomas positivos da esquizofrenia, a administração crônica diminui os negativos (Angrist, Rotrosen e Gershon, 1980; Angrist *et al.*, 1982; Desai *et al.*, 1984; Khantzian, 1985; van Kammen e Boronow, 1988; Le Duc e Mittleman, 1995; Sanfilippo *et al.*, 1996; Krystal *et al.*, 1999). Além do mais, pacientes com esquizofrenia que usam psicoestimulantes exibem sintomas negativos menos graves do que pacientes que não usam (Dixon *et al.*, 1991; Soni e Brownlee, 1991; Buckley *et al.*, 1994; Lysaker *et al.*, 1994). De maneira interessante, a clozapina, uma droga neuroléptica que ajuda a diminuir os sintomas

negativos da esquizofrenia, reduziu o uso de psicoestimulantes em mais de 85% dos pacientes e preveniu o reinício do uso de substância (Zimmet *et al.*, 2000).

Uso de Álcool e Esquizofrenia

Ligações similares também são observadas entre dependência de álcool e esquizofrenia como aquelas entre esquizofrenia e uso de nicotina ou psicoestimulantes. Como relatado em um grande estudo, um indivíduo com dependência de álcool é 3,3 vezes mais provável de também ter esquizofrenia, enquanto um paciente com esquizofrenia é 3,8 vezes mais provável de apresentar dependência de álcool do que a população geral (Regier *et al.*, 1990). No entanto, não é claro quais fatores levariam a essa co-morbidade e poucas hipóteses avançaram para explicar essa associação.

Hipóteses para Explicar a Taxa Elevada de Uso de Álcool entre Pacientes com Esquizofrenia

Assim como para outras substâncias psicoativas, vem sendo sugerido que o uso de álcool pode ser uma automedicação para os sintomas da esquizofrenia; entretanto, os dados disponíveis não embasam esta hipótese de automedicação. A maior parte dos estudos clínicos, relatos de pacientes e observações clínicas anedóticas indicam que o uso excessivo de álcool leva a uma clara exacerbação da sintomatologia da esquizofrenia (Soyka, 1994; Tsuang e Lohr, 1994; Pristach e Smith, 1996; Gerding *et al.*, 1999). Além disso, aparentemente cerca de 30% dos pacientes com a co-morbidade apresentam uso nocivo de álcool antes do surgimento dos primeiros sinais da esquizofrenia (Hambrecht e Hafner, 1996). Em termos da esquizofrenia e da dependência de álcool, a hipótese que melhor explica os dados disponíveis é que a ambas são expressões sintomáticas diferentes das mesmas anormalidades neurobiológicas subjacentes, com o uso do álcool exacerbando os sintomas da esquizofrenia. A natureza precisa da base neurobiológica da associação não é conhecida, porém mais pesquisas ajudarão a esclarecer a epidemiologia, a etiologia e o tratamento da esquizofrenia e da dependência de álcool. As hipóteses a respeito da base neurobiológica dessa associação serão discutidas a seguir.

Interações Neurobiológicas entre Esquizofrenia e Efeitos das Substâncias Psicoativas

Existem vários sistemas cerebrais nos quais anormalidades relacionadas à esquizofrenia e os efeitos de substâncias psicoativas podem interagir, levando ao elevado grau de co-morbidade da esquizofrenia com dependência de substâncias. Um desses sistemas é o sistema dopaminérgico mesolímbico em conjunto com suas conexões eferentes e aferentes com outros locais e sistemas cerebrais. Esse sistema é composto por projeções dopaminérgicas de uma área do mesencéfalo,

chamada área tegumentar ventral (ATV), para a região do prosencéfalo, do *nucleus accumbens* (também chamado *striatum* ventral) (Mogenson *et al.*, 1980) (ver Cap. 2). Existe evidência considerável de que aumento na atividade do sistema dopaminérgico mesolímbico esteja criticamente envolvido na mediação dos efeitos recompensadores da maior parte das substâncias psicoativas (Koob, 1992; Koob *et al.*, 1993; Wise, 1998) e possivelmente da fissura por drogas (Markou *et al.*, 1993; Self, 1998; Kilts *et al.*, 2001), embora sistemas de memória também possam estar criticamente envolvidos na fissura e na dependência (Holden, 2001; Vorel *et al.*, 2001) (ver Cap. 3). Mostrou-se que a administração da maioria das substâncias psicoativas como a cocaína, as anfetaminas, a nicotina e os opióides, aumenta os níveis de dopamina no *nucleus accumbens* (por exemplo, Di Chiara *et al.*, 1999) (ver Caps. 3 e 4). Além disso, aumentos similares no nível de dopamina são vistos na amígdala, uma região do sistema límbico cerebral que se acredita que esteja envolvida nos efeitos recompensadores das substâncias psicoativas e interconectada com o *nucleus accumbens*. Um funcionamento aumentado do sistema dopaminérgico mesolímbico vem sendo implicado na fisiopatologia da esquizofrenia há longo tempo (Snyder, 1976; Carlsson, 1977). As medicações antipsicóticas são antagonistas dos receptores de dopamina e, dessa forma, seus efeitos terapêuticos, acredita-se, envolvem diminuição da hiperatividade do sistema dopaminérgico (Carlsson, 1978). Consistentemente com essa noção está a observação de que a administração de altas doses de drogas psicoestimulantes que aumentam os níveis de dopamina no *nucleus accumbens* pode induzir a um estado psicótico transitório em indivíduos saudáveis (Bell, 1965; Angrist e Gershon, 1970; Griffith *et al.*, 1972). Assim, tem-se argumentado que a hiperatividade dos sistemas dopaminérgicos, ou hiperdopaminergia, dos pacientes com esquizofrenia confere a eles maior probabilidade de buscar e utilizar substâncias psicoativas e serem mais suscetíveis aos seus efeitos recompensadores (Chambers, Krystal e Self, 2001).

Adicionalmente, anormalidades do desenvolvimento do hipocampo e do córtex pré-frontal associadas com a esquizofrenia podem contribuir para o mau funcionamento do sistema do *nucleus accumbens* (Chambers, Krystal e Self, 2001). Existem evidências de que pacientes com esquizofrenia apresentam alteração na distribuição das células do hipocampo (Scheibel e Conrad, 1993; Fatemi, Earle e McMenomy, 2000; Webster *et al.*, 2001) e redução no volume hipocampal (Bogerts *et al.*, 1993; Razi *et al.*, 1999; Heckers, 2001; Rajarethinam *et al.*, 2001). No cérebro saudável, projeções glutamatérgicas do hipocampo e do córtex pré-frontal mostraram modular tanto a atividade dos neurônios dopaminérgicos no *nucleus accumbens* (em conjunto com a entrada [*inputs*] de informações de outras regiões cerebrais como a amígdala, o tálamo e o córtex entorinal) como o desfecho (*output*) comportamental do *nucleus accumbens* (Wilkinson *et al.*, 1993; Grace, 1995; Finch, 1996; Blaha *et al.*, 2007; Mittleman, Bratt e Chase, 1998; Legault, Rompre e Wise, 2000). Faz-se a hipótese de que, na esquizofrenia,

ocorra uma disfunção do controle glutamatérgico inibitório normal exercido por projeções do hipocampo e do córtex pré-frontal sobre o *nucleus accumbens*, resultando em comportamentos aumentados de busca e de uso de drogas. Isto é, a neuropatologia da esquizofrenia pode contribuir para a vulnerabilidade do uso e, ao final, da dependência de substância, ao aumentar a sensibilidade dos pacientes com esquizofrenia aos efeitos recompensadores positivos das substâncias psicoativas. Embasando essa hipótese, dados preliminares indicam que pacientes com esquizofrenia apresentam fissura por cocaína mais intensa nos primeiros três dias de abstinência em comparação com usuários de cocaína que não têm esquizofrenia (Carol *et al.*, 2001). A conceituação teórica anterior é consistente com a primeira hipótese discutida no início deste capítulo; que a esquizofrenia e a dependência de substância são expressões sintomáticas diferentes da mesma neuropatologia.

Somando-se ao excesso de função dopaminérgica nas regiões cerebrais mesolímbicas e mesocorticais, outra anormalidade neurobiológica que caracteriza a esquizofrenia é uma diminuição no funcionamento de sistemas dopaminérgicos corticais. Vem sendo sugerido que esta hipofrontalidade contribui para os déficits cognitivos associados à esquizofrenia (Knable e Weinberger, 1997; Dalack, Healy e Meador-Woodruff, 1998; Hazlett *et al.*, 2000). Medicamentos antipsicóticos atípicos que são relativamente efetivos em melhorar os déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia também aumentam a atividade dopaminérgica no córtex frontal (Nomikos *et al.*, 1994; Meltzer, Park e Kessler, 1999; Pallanti, Quercioli e Pazzagli, 1999; Rowley *et al.*, 2000; Cuesta, Peralta e Zarzuela, 2001; Harvey e Keefe, 2001). Aumentos no funcionamento do sistema dopaminérgico também podem ser induzidos pela administração de uma variedade de substâncias psicoativas que são utilizadas por pacientes com esquizofrenia. Especificamente, os psicoestimulantes como as anfetaminas, a cocaína e a nicotina aumentam os níveis de dopamina no córtex frontal (Sorg e Kalivas, 1993; Marshall *et al.*, 1997; Tanda *et al.*, 1997; Beyer e Steketee, 2000; Balla *et al.*, 2001). Realmente, vem-se mostrando que a administração de nicotina por meio do fumo melhora alguns déficits cognitivos de pacientes com esquizofrenia (George *et al.*, 2002), o que mostrou envolver uma ativação do córtex pré-frontal (Funahashi e Kubota, 1994; Goldman-Rakic, 1995; Kikuchi-Yorioka e Sawaguchi, 2000; Manoach *et al.*, 2000). Em conclusão, a especulação anterior, de que as substâncias psicoativas aumentam o funcionamento do córtex pré-frontal e, portanto, levam a uma melhora na função cognitiva em pacientes com esquizofrenia, é consistente com a hipótese de automedicação para a comorbidade entre esquizofrenia e dependência de substância.

Outro sistema de neurotransmissão que recentemente foi fortemente implicado tanto na esquizofrenia como na dependência de substância é o sistema glutamatérgico. Elaborou-se a hipótese de que alterações na neurotransmissão glutamatérgica estejam criticamente envolvidas na mediação de sintomas esqui-

zofrênicos com base na observação bem estabelecida de que a administração de fenciclidina (PCP) induz tanto sintomas positivos quanto negativos da esquizofrenia em usuários de PCP e em voluntários humanos e exacerba tanto sintomas positivos como negativos em pacientes com esquizofrenia, mimetizando um episódio psicótico agudo (Allen e Young, 1978; Snyder, 1980; Javitt e Zukin, 1991; Duncan, Sheitman e Lieberman, 1999; Jentsch e Roth, 1999). A PCP é um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Lodge e Johnson, 1990) (ver Cap. 4). A psicose induzida por PCP pode durar semanas, apesar da abstinência (Allen e Young, 1978; Luisada, 1978). Similarmente, a cetamina, um análogo da PCP que apresenta maior seletividade que ela pelo receptor NMDA (Lodge e Johnson, 1990), também induz efeitos psicóticos em voluntários saudáveis (Newcomer *et al.*, 1999) e exacerba sintomas em pacientes com esquizofrenia (Lahti *et al.*, 1995; Malhotra *et al.*, 1997). Com base no descrito anteriormente, especula-se que ações glutamatérgicas diminuídas nos receptores NMDA poderiam mediar sintomas psicóticos. Dando suporte ao argumento de que as psicoses induzidas por PCP e por cetamina são similares neurobiologicamente à esquizofrenia, existem dados mostrando que os efeitos da PCP e da cetamina são revertidos pelos medicamentos antipsicóticos atípicos tanto em humanos como em animais (Malhotra *et al.*, 1997), mas não pelo neuroléptico típico haloperidol (Lahti *et al.*, 1995).

Se uma diminuição da neurotransmissão glutamatérgica está envolvida na esquizofrenia, então a administração de substâncias psicoativas como a cocaína, as anfetaminas e a nicotina poderiam reverter esses déficits aumentando agudamente a neurotransmissão glutamatérgica nas áreas límbicas. Foi mostrado que a administração aguda de antagonistas do receptor NMDA junto com substâncias psicoativas bloqueia o desenvolvimento de sensibilização comportamental (ver Cap. 3) aos efeitos de ativação locomotora de substâncias psicoativas como a cocaína (Kalivas e Alesdatter, 1993; Wolf e Jeziorski, 1993) e a nicotina (Shoib e Stolerman, 1992); e o desenvolvimento e/ou expressão da dependência de opióides (Gonzalez *et al.*, 1997), etanol (Liljequist, 1991) e benzodiazepínicos (Steppuhn e Turski, 1993). Esses achados sugerem que as ações glutamatérgicas nos receptores NMDA estão envolvidas no desenvolvimento da dependência de substâncias. Essa hipótese é embasada por dados que demonstram que a administração aguda de substâncias psicoativas, como a cocaína ou as anfetaminas, aumenta os níveis de glutamato na ATV e no *nucleus accumbens* o que, por sua vez, aumenta a neurotransmissão dopaminérgica nas áreas límbicas, como o *nucleus accumbens* (Smith *et al.*, 1995; Kalivas e Duffy, 1998), que mediam parcialmente os efeitos recompensadores de substâncias psicoativas (Koob, 1992; Koob *et al.*, 1993; Wise, 1998). Por sua vez, esse aumento na neurotransmissão glutamatérgica levaria a alterações na neurotransmissão dopaminérgica (aumentos ou diminuições dependendo da região cerebral) que produziriam efeitos recom-

pensadores, mas pode potencialmente piorar alguns sintomas da esquizofrenia se realmente a hiperdopaminergia for uma das anormalidades centrais da esquizofrenia.

Uma região cerebral na qual as múltiplas interações discutidas acima poderiam ocorrer é a ATV (Mogenson, Jones e Yim, 1980). Aferências glutamatérgicas para a ATV, originárias do córtex pré-frontal, aumentam o disparo de neurônios dopaminérgicos na ATV, o que resulta em níveis aumentados de dopamina no *nucleus accumbens* (Kalivas, Duffy e Barrow, 1989; Suaud-Chagny *et al.*, 1992; Taber e Fibiger, 1995). Existem receptores pré-sinápticos de acetilcolina nicotínicos alfa-7 localizados nessas aferências glutamatérgicas (Mansvelder e McGehee, 2000) que, quando estimulados, aumentam a liberação de glutamato. Esse aumento atua então em locais receptores NMDA e não NMDA em neurônios dopaminérgicos pós-sinápticos e aumenta sua frequência de disparos (Fu *et al.*, 2000; Grillner e Svensson, 2000; Mansvelder e McGehee, 2000). Essas interações entre os sistemas glutamatérgico e dopaminérgico e receptores de acetilcolina nicotínicos são particularmente relevantes devido à frequência extremamente elevada de tabagismo entre pacientes com esquizofrenia. Além do aumento da liberação de glutamato na ATV, a nicotina também aumenta a liberação de glutamato em outras regiões límbicas, como o *nucleus accumbens* (Reid *et al.*, 2000), o córtex pré-frontal (Gioanni *et al.*, 1999) e o hipocampo (Gray *et al.*, 1996). Finalmente, existem evidências clínicas e pré-clínicas que sugerem que algumas formas de déficits cognitivos que os pacientes com esquizofrenia apresentam podem depender criticamente dos receptores de acetilcolina nicotínicos alfa-7 no hipocampo (Adler *et al.*, 1998). Embora a nicotina tenha baixa afinidade pelos receptores de acetilcolina nicotínicos alfa-7 (Clarke *et al.*, 1985), pode ativá-los no hipocampo, o que acarreta aumento na liberação de glutamato para compensar este déficit (Dalack, Healy e Meador-Woodruff, 1998) e, portanto, pode levar à automedicação por meio do tabagismo. Todos os dados anteriores sugerem maneiras pelas quais o uso de substâncias psicoativas poderia automediar sintomas da esquizofrenia pelo aumento da neurotransmissão glutamatérgica de forma a compensar uma possível hipoglutamatergia que pode caracterizar essa doença.

A descrição anterior representa um pequeno subgrupo de regiões e mecanismos nos quais os efeitos das substâncias psicoativas e a neurobiologia da esquizofrenia podem se sobrepor e/ou interagir para levar ao elevado grau de co-morbidade entre os dois transtornos. Embora muitos dos mecanismos neurobiológicos anteriores sejam especulativos e a maioria dos estudos tenha sido conduzida nos EUA, a atenção recente à questão da co-morbidade levou ao início de múltiplos estudos clínicos e pré-clínicos. Esses estudos vão investigar diretamente a neurobiologia de como e porque tantos pacientes com esquizofrenia usam substâncias psicoativas em comparação com pessoas sem esquizofrenia ou pacientes com outros transtornos psiquiátricos em diferentes países e contextos.

Depressão

85-7241-666-8

A co-morbidade entre depressão e uso de substâncias é de grande importância devido à alta prevalência ao longo da vida dos transtornos afetivos e do humor em geral. Aproximadamente 8 a 13% da população geral apresentam depressão clínica em algum momento da vida (Regier *et al.*, 1990; Kessler *et al.*, 1994). A co-morbidade com uso de substância é de 32% com uma razão de chances de 2,6. Isto é, indivíduos com um transtorno afetivo têm probabilidade 2,6 vezes maior de usar substâncias psicoativas do que aquelas sem transtornos afetivos (Regier *et al.*, 1990). Considerando os vários transtornos afetivos separadamente, o transtorno bipolar tem a mais alta proporção de co-morbidade, com mais de 60% daqueles que sofrem desta doença usando substâncias psicoativas, em comparação com mais de 27% daqueles que sofrem de depressão maior unipolar. A discussão a seguir irá focar na depressão maior unipolar, pois é o transtorno afetivo mais comum (Regier *et al.*, 1990; Kessler *et al.*, 1994).

Tabagismo e Depressão

Existem várias ligações próximas entre o transtorno depressivo maior e o tabagismo. Estudos mostraram que mais de 60% dos fumantes pesados têm história de transtorno mental (Hughes *et al.*, 1986; Glassman *et al.*, 1988) e a prevalência de transtorno depressivo maior entre fumantes é duas vezes a de não fumantes (Glassman *et al.*, 1990). Além disso, fumantes que têm história de depressão clínica apresentam metade da chance de parar de fumar em relação a fumantes sem esse antecedente (14 *versus* 28%) (Glassman *et al.*, 1990).

Parar de fumar resulta em uma síndrome de abstinência aversiva em humanos (Shiffman e Jarvik, 1976; Hughes *et al.*, 1991) cujos componentes podem se manifestar por uma a dez semanas (Hughes, 1992). Humor deprimido é um dos sintomas centrais da síndrome de abstinência de tabaco que é sentido por uma grande proporção de pessoas que tentam parar de fumar (Hughes *et al.*, 1984; West *et al.*, 1984; Glassman *et al.*, 1990; Hughes, 1992; Hughes e Hatsumaki, 1992; Glassman, 1993; Parrott, 1993; American Psychiatric Association, 1994; Hughes, Higgins e Bickel, 1994). A maioria dos pesquisadores nesse campo postula que ocorra automedicação dos sintomas depressivos com o tabagismo; essa sintomatologia depressiva pode tanto ser preexistente ao tabagismo ou ser induzida pelo uso crônico de cigarros (Pomerleau, Adkins e Pertschuk, 1978; Waal-Manning e de Hamel, 1978; Hughes *et al.*, 1986; Glassman, 1993; Markou, Kosten e Koob, 1998; Watkins, Koob e Markou, 2000).

A ligação entre o tabagismo, a síndrome de abstinência de tabaco e a depressão também tem embasamento no fato de que a bupropiona, um composto antidepressivo (Feighner *et al.*, 1984; Caldecott-Hazard e Schneider, 1992), inibidor de recaptura de dopamina e fraco de noradrenalina (Ascher *et al.*, 1995) e antagonista de receptor nicotínico de acetilcolina (Fryer e Lukas, 1999;

Slemmer, Martin e Damaj, 2000), mostrou ser duas vezes mais eficaz que o placebo em ensaios clínicos para a interrupção do tabagismo (Hurt *et al.*, 1997; Jorenby *et al.*, 1999) e foi aprovado para essa indicação pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos. A bupropiona é o único tratamento que não se baseia em nicotina aprovado pela FDA como um agente antitabagismo. Ensaios clínicos também foram conduzidos utilizando fluoxetina, doxepina e moclobemida, um inibidor da monoamina-oxidase (IMAO) (Robbins, 1993; Ferry e Burchette, 1994; Dalack *et al.*, 1995; Aubin, Tilikete e Barrucand, 1996). Esses estudos mostraram um efeito modesto desses antidepressivos nos sintomas de abstinência de tabaco. Isto é, pacientes tratados com antidepressivos mostraram taxas de abstinência melhores do que aqueles tratados com placebo após quatro semanas, embora as taxas de recaída após três a seis meses permanecessem altas. De maneira mais interessante, entretanto, pacientes com mais depressão na linha de base permaneceram abstinentes por períodos mais longos do que aqueles sem depressão quando tratados com o antidepressivo fluoxetina, embora sua depressão fosse leve e não pudesse ser considerada clinicamente significativa (Hitsman *et al.*, 1999).

Em conclusão, vários agentes antidepressivos têm alguma utilidade na redução da recaída do tabagismo após o fumante com depressão parar de fumar, com a bupropiona tendo a maior eficácia em geral e a fluoxetina (um inibidor seletivo de recaptura de serotonina) sendo o mais eficaz em pessoas com depressão. A eficácia de drogas antidepressivas, particularmente a bupropiona e a fluoxetina, como agentes antitabagismo embasa a hipótese que a sintomatologia depressiva preexistente ou a depressão associada com abstinência de nicotina protraída contribuem para a perpetuação da dependência de substância (West *et al.*, 1984; Glassman *et al.*, 1990; Hughes *et al.*, 1991; Hughes e Hatsukami, 1992; Parrott, 1993; West e Gossop, 1994; Markou, Kosten e Koob, 1998).

De muitos dos estudos revisados anteriormente, não é claro se indivíduos que sofrem de sintomatologia depressiva têm uma probabilidade maior de iniciar o tabagismo ou se os sintomas depressivos são induzidos ou exacerbados pelo tabagismo a longo prazo ou pela abstinência do tabagismo (Markou, Kosten e Koob, 1998). Dados epidemiológicos dão suporte aos dois processos (Breslau, Kilbey e Andreski, 1993; Breslau *et al.*, 1998), sugerindo que o tabagismo e a depressão compartilham os mesmos substratos neurobiológicos (Breslau *et al.*, 1998). Embora o mecanismo não seja atualmente conhecido, os sistemas de neurotransmissão candidatos são o serotoninérgico e o dopaminérgico, ambos podendo estar desregulados na depressão e são aumentados pela nicotina. A via dopaminérgica mesolímbica está fortemente associada com recompensa e dependência (ver Cap. 3), mas também é uma via candidata a estar desregulada na depressão (Nestler *et al.*, 2002).

Outra evidência clínica que embasa a ligação entre o tabagismo e a depressão vem de uma agregação familiar potencial. Foi mostrado que pares de gêmeos dizigóticos, os quais compartilham apenas cerca de metade de seus genes, têm

um nível intermediário de associação entre tabagismo e depressão, que se enquadra entre aquele de pares de gêmeos monozigóticos (com um nível mais alto) e aquele da população geral (com um nível mais baixo) (Kendler *et al.*, 1993). Esses dados são consistentes com a hipótese de que genes comuns ou compartilhados são uma fonte de associação entre depressão e tabagismo.

Dependência de Psicoestimulantes e Depressão

Dados epidemiológicos dos EUA indicam que a prevalência de depressão maior ao longo da vida é de 32% em usuários de cocaína e apenas 8 a 13% entre não usuários de cocaína (Robins *et al.*, 1984; Regier *et al.*, 1990; Robins e Regier, 1991; Rounsaville *et al.*, 1991; Kessler *et al.*, 1994). De maneira similar ao tabagismo, o tratamento com antidepressivo em pessoas com dependência de substância resulta em maior melhora tanto do humor como da redução no uso de psicoestimulantes naqueles que também sofrem de depressão do que naqueles não sofrem.

O tratamento com antidepressivos parece diminuir o uso de cocaína assim como a depressão. O tratamento com o antidepressivo tricíclico desmetil-imipramina resultou em redução de 90% no uso de cocaína em usuários com depressão, enquanto usuários que não estavam deprimidos mostraram redução de 50% no uso de cocaína (Ziedonis e Kosten, 1991). Similarmente, 26% dos usuários de cocaína com depressão que foram tratados com imipramina (outro antidepressivo tricíclico) tiveram pelo menos três semanas consecutivas livres de cocaína em comparação com apenas 5% daqueles tratados com placebo (Nunes *et al.*, 1995). Esses resultados sugerem que usuários de psicoestimulantes podem consumi-los em uma tentativa de automedicar um estado afetivo negativo subjacente (Khantzian, 1997; Markou, Kosten e Koob, 1998).

A abstinência de psicoestimulantes em humanos é caracterizada por graves distúrbios do humor, incluindo sintomas depressivos combinados com irritabilidade e ansiedade (Gawin e Kleber, 1986; Weddington *et al.*, 1990; Satel *et al.*, 1991; American Psychiatric Association, 1994). Esses sintomas duram de várias horas até dias, sendo a anedonia um dos sintomas mais salientes (isto é, interesse ou prazer diminuído), que também é um sintoma central da depressão. Essa anedonia pode ser um dos fatores motivadores na etiologia e na manutenção do ciclo da dependência de psicoestimulantes. Dessa forma, a similaridade entre um episódio depressivo maior e a abstinência de psicoestimulantes fornece suporte adicional à hipótese de que existam substratos neurobiológicos que se sobrepõem e mediam esses sintomas depressivos comuns aos dois transtornos. Novamente, o sistema dopaminérgico mesolímbico parece ser um candidato provável para mediar a recompensa do uso de substância e a falta de prazer associada com a abstinência de substância e a depressão. No caso da dependência de psicoestimulantes, é claro que, pelo menos em alguns casos, os sintomas depressivos são induzidos pela droga. O uso de substância também pode refletir uma tentativa de automedicar uma depressão preexistente.

Uso de Álcool e Depressão

Estudos nos EUA durante os últimos 20 anos indicaram que a prevalência ao longo da vida do transtorno depressivo maior foi de 38 a 44% em pessoas com dependência de álcool em comparação com apenas 7% em indivíduos não dependentes (Rounsaville *et al.*, 1982; Myers *et al.*, 1984; Robins *et al.*, 1984; Rounsaville *et al.*, 1987; Robins e Regier, 1991; Rounsaville *et al.*, 1991; Kessler *et al.*, 1994; Miller *et al.*, 1996b; Schuckit *et al.*, 1997a, b). Além disso, aproximadamente 80% das pessoas com dependência de álcool têm sintomas de depressão (Schuckit, 1985; Regier *et al.*, 1990; Roy *et al.*, 1991; Kessler *et al.*, 1996). Portanto, existem dados substanciais indicando que a frequência de depressão entre pessoas com dependência de álcool e a frequência de uso de álcool entre pessoas com depressão são substancialmente maiores do que as frequências individuais esperadas desses transtornos.

Embora não de maneira consistente, outras evidências embasando a hipótese de que a depressão e a dependência de álcool sejam transtornos ligados vêm de estudos clínicos que indicam que, em alguns casos, o tratamento com antidepressivos resultou tanto em melhora do humor como em redução do uso de álcool. Pessoas com depressão que são dependentes de álcool mostram taxas de recaída menores do uso de álcool quando tratadas com antidepressivos (por exemplo, imipramina ou fluoxetina) em comparação com sujeitos que receberam placebo, com ou sem depressão (Nunes *et al.*, 1993; Cornelius *et al.*, 1995; McGrath *et al.*, 1996; Mason *et al.*, 1996). Essas observações em pessoas com depressão e dependência de álcool são significativas, considerando que 80% das pessoas com dependência de álcool têm sintomas de depressão, um terço das quais preenche os critérios para um episódio depressivo maior (Schuckit, 1985; Regier *et al.*, 1990; Roy *et al.*, 1991; Kessler *et al.*, 1996).

Em resumo, evidências epidemiológicas e clínicas sugerem que a depressão e a dependência de álcool estejam associadas. Contudo, a maioria desses estudos clínicos e epidemiológicos não foi capaz de determinar se a depressão era primária (isto é, com início antes do surgimento da dependência de álcool) ou secundária (ou seja, surgindo após o início do uso de álcool) e, portanto, potencialmente induzida pelo álcool. Essa distinção é crítica para estabelecer se a dependência de álcool e a depressão são expressões sintomáticas diferentes das mesmas anormalidades neurobiológicas ou se a depressão é induzida pelo álcool e como a automedicação poderia levar à co-morbidade observada. Um estudo recente desenhado para examinar essa questão sugeriu que a dependência de álcool e a depressão são divididas quase de maneira igual entre transtornos primários e secundários (Compton *et al.*, 2000a). Outros dados sugerem que a dependência de álcool leva à depressão (isto é, a depressão é secundária) e uma vez que o uso de álcool pare, os sintomas depressivos remitem (Schuckit, 1994).

Considerando os dados resumidos anteriormente e as várias hipóteses expostas que tentam explicar a co-morbidade de transtornos psiquiátricos com o

uso de substâncias, no caso do álcool e da depressão parece existir alguma agregação familiar que embasaria a primeira hipótese de substratos neurobiológicos comuns com diferentes expressões sintomáticas, embora existam muitos dados que não embasam essa ligação genética. A hipótese da automedicação não tem embasamento, pois o álcool não melhora sintomas da depressão (Hendrie, Sairally e Starkey, 1998). De fato, existem amplos dados que sugerem que o uso excessivo de álcool leva à depressão (Schuckit, 1994), embasando a hipótese de depressão induzida por droga para explicar o alto grau de co-morbidade observado entre a dependência de álcool e a depressão.

Interações Neurobiológicas entre Depressão e Efeitos de Substâncias Psicoativas

A abstinência de substâncias, uma das síndromes que podem estar associadas com a dependência de substância (Himmelsbach, 1943; Wikler, 1973; Koob e Le Moal, 2001) (ver Cap. 1), mostra semelhanças com a depressão. A interrupção do uso crônico de droga leva à expressão física e comportamental das neuroadaptações que se desenvolvem em resposta à exposição à droga. Estas se expressam como as síndromes de abstinência que são diferentes para cada classe de substâncias psicoativas (Koob *et al.*, 1993; Markou, Kosten e Koob, 1998) (ver Cap. 4). De maneira interessante, entretanto, a depressão é um sintoma comum da abstinência de substâncias de uma variedade de classes farmacológicas incluindo psicoestimulantes (Gawin e Kleber, 1986; Weddington *et al.*, 1990; Satel *et al.*, 1991), opióides (Haertzen e Hooks, 1969; Henningfield, Johnson e Jasinski, 1987; Jaffe, 1990), etanol (Jaffe, 1990; Edwards, 1990; Bokstrom e Balldin, 1992; Goodwin, 1992; West e Gossop, 1994; Schuckit *et al.*, 1997) e nicotina (West *et al.*, 1984; West e Gossop, 1994). Essa sintomatologia depressiva é concebida como reflexo de alterações nos processos de recompensa e motivacionais (Markou, Kosten e Koob, 1998). Essa similaridade e evidências neurobiológicas (revisadas a seguir) sugerem diversas semelhanças entre a neurobiologia da sintomatologia depressiva e a dependência de substância, que embasam as duas hipóteses descritas no início deste capítulo.

Alterações na neurotransmissão de serotonina, noradrenalina, acetilcolina, dopamina, GABA, fator de liberação de corticotropina (CRF), neuropeptídeo Y (NPY) e somatostatina têm sido observadas em indivíduos com depressão (Caldecott-Hazard *et al.*, 1991; Markou, Kosten e Koob, 1998). Em animais, muitos desses sistemas neurotransmissores também são modulados pelo tratamento com antidepressivos, sugerindo o envolvimento deles no modo de ação das drogas antidepressivas. Muitos desses sistemas também foram implicados na abstinência de substâncias psicoativas, embora nem todos tenham sido implicados na abstinência de cada substância psicoativa. Além disso, alguns deles estão implicados diretamente nos aspectos afetivos/depressivos da abstinência de substância que constituem a sintomatologia comum da dependência de substância e da depressão (Markou, Kosten e Koob, 1998).

Serotonina

Uma diminuição da neurotransmissão serotoninérgica é uma das mudanças mais consistentes que ocorrem durante a abstinência de uma variedade de substâncias como estimulantes (Parsons, Smith e Justice, 1991; Imperato *et al.*, 1992; Rossetti, Hmaidan e Gessa, 1992; Weiss *et al.*, 1992; Parsons, Koob e Weiss, 1995), etanol (Rossetti, Hmaidan e Gessa, 1992; Weiss *et al.*, 1996) e benzodiazepínicos (Lima, Salazar e Trejo, 1993). De maneira interessante, no caso da abstinência de estimulantes, a diminuição nos níveis de serotonina no *nucleus accumbens* foi maior e surgiu antes da diminuição da dopamina (Parsons, Smith e Justice, 1991); e, durante a abstinência de etanol, a diminuição nos níveis de serotonina foi mais resistente à reversão por auto-administração adicional de etanol do que a diminuição de dopamina (Weiss *et al.*, 1996).

A serotonina parece estar criticamente envolvida na depressão e elabora-se a hipótese de que uma diminuição na neurotransmissão serotoninérgica media a depressão (Schildkraut, 1965; Coppen, 1967). Medidas no fluido cefalorraquidiano refletem uma atividade serotoninérgica reduzida em humanos com depressão fornecendo evidência para uma menor atividade serotoninérgica (Caldecott-Hazard *et al.*, 1991). Da mesma forma, alguns dos mais eficazes antidepressivos são inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS), com quase todos os ISRS já testados mostrando eficácia no tratamento da depressão (Caldecott-Hazard e Schneider, 1992). A alteração dos níveis de serotonina produz humor disfórico tanto em indivíduos saudáveis (Young *et al.*, 1985; Benkelfat *et al.*, 1994; Ellenbogen *et al.*, 1996) como naqueles com depressão (Shopsin *et al.*, 1975; Shopsin, Friedman e Gershon, 1976; Delgado *et al.*, 1990, 1991, 1993; Lam *et al.*, 1996; Miller *et al.*, 1996a), sugerindo um papel da serotonina na depressão (embora nem todos os estudos tenham relatado esses efeitos [Delgado *et al.*, 1994; Heninger *et al.*, 1996]). Finalmente, o tratamento crônico com uma variedade de tratamento antidepressivo, como tricíclicos, IMAO, eletroconvulsoterapia, antidepressivos atípicos e ISRS, produz mudanças robustas na função serotoninérgica por meio dos mecanismos tanto pré-sinápticos como pós-sinápticos (Willner, 1985; Green, 1987; Blier, de Montigny e Chaput, 1990; Caldecott-Hazard *et al.*, 1991; Blier e de Montigny, 1994). As mudanças neuroquímicas observadas no sistema serotoninérgico consistem primariamente em mudanças nos receptores de serotonina 1A e 2A (Blier e de Montigny, 1994; Stahl, 1994).

Experimentos recentes com ratos fornecem fortes evidências de uma ligação entre a abstinência de psicoestimulante e de nicotina com a depressão. Os déficits de recompensa observados durante a abstinência de anfetamina e de nicotina foram revertidos pelo tratamento com droga que aumenta a função serotoninérgica (Allen *et al.*, 1997), sem efeito nos aspectos somáticos da abstinência (Harrison, Liem e Markou, 2001). A reversão dos aspectos depressivos da abstinência de duas diferentes substâncias (isto é, anfetamina e nicotina) com diferentes mecanismos primários de ação, por um tratamento antidepressivo clini-

camente provado com droga serotoninérgica, embasa a hipótese de anormalidades neurobiológicas que se sobrepõem mediando a sintomatologia depressiva observada em categorias diagnósticas psiquiátricas diferentes (Geyer e Markou, 1995; Markou, Kosten e Koob, 1998; Geyer e Markou, 2002).

No caso da dependência de substância, a maior parte das evidências disponíveis enfatiza o papel crítico da neurotransmissão dopaminérgica, em vez da serotoninérgica, na mediação dos efeitos recompensadores agudos de diversas substâncias psicoativas como os estimulantes, opióides, nicotina e o etanol (Koob e Le Moal, 2001). Em contraste, um papel crítico da dopamina na depressão não foi mostrado de maneira persuasiva (Markou, Kosten e Koob, 1998), pois agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos não parecem ser tratamentos antidepressivos eficazes (Caldecott-Hazard *et al.*, 1991; Caldecott-Hazard e Schneider, 1992; Kapur e Mann, 1992). Pode-se fazer a hipótese de que uma diminuição na neurotransmissão dopaminérgica possa levar a alguns sintomas da depressão, mas a maioria dos sintomas deve ser mediada por outros sistemas neurotransmissores.

Sistemas de Peptídeos

Outro aspecto comum intrigante entre a neurobiologia da depressão e da dependência de substância é a observação consistente de aumento da neurotransmissão de CRF tanto na depressão (Post *et al.*, 1982; Nemeroff *et al.*, 1984) como na abstinência de todas as substâncias psicoativas já investigadas (Richter e Weiss, 1999; Koob e Le Moal, 2001). Adicionalmente, existem evidências indicando uma atenuação na neurotransmissão de NPY e de somatostatina na depressão (Heilig e Widerlov, 1990; Rubinow, 1986) e neurotransmissão atenuada de NPY na abstinência de psicoestimulantes (Wahlestedt *et al.*, 1991). Com base na hipótese de que os sistemas de NPY e de somatostatina atuam em oposição ao sistema CRF (Heilig *et al.*, 1994), existe um valor heurístico na investigação adicional dos papéis do NPY e da somatostatina na substância de dependência. Uma hipótese é que o NPY e a somatostatina possam ser *tampões* endógenos contra a liberação de CRF induzida por estressantes. Dado o papel do CRF e do NPY nas respostas comportamentais ao estresse (Heilig *et al.*, 1994), é concebível que a neurotransmissão do CRF, do NPY e da somatostatina esteja principalmente relacionada à ansiedade e à sintomatologia associada ao estresse observada tanto em um subgrupo de pessoas com depressão como naquelas com abstinência de substância. O mesmo argumento pode também ser construído para o sistema GABAérgico que também foi implicado na depressão (Lloyd *et al.*, 1989; Petty, 1995) e na dependência de álcool e de benzodiazepínicos (Andrews e File, 1993; Roberts, Cole e Koob, 1996), considerando que benzodiazepínicos, que aumentam a neurotransmissão GABAérgica, são ansiolíticos. A administração de substâncias psicoativas, como a cocaína e o álcool, modula a neurotransmissão de CRF (Goeders, Bienvenu e de Souza, 1990; Merlo Pich *et al.*, 1995; Richter *et al.*, 1995; Richter e Weiss, 1999) e de NPY (Wahlestedt *et al.*, 1991) e, portanto,

poderia potencialmente restaurar temporariamente o desequilíbrio hipotético entre os dois sistemas.

Papel das Estruturas Límbicas na Depressão e na Dependência de Substância

Outro elemento comum entre a depressão e a dependência de substância é que a maioria das mudanças observadas após tratamento antidepressivo ou após a administração de substâncias psicoativas é observada em estruturas relacionadas ao sistema límbico como o córtex pré-frontal, o *nucleus accumbens*, tubérculo olfativo, hipocampo, amígdala e o hipotálamo. Por exemplo, no córtex frontal, os antidepressivos alteram o número de receptores de serotonina 1A (Peroutka e Snyder, 1980) e aumentam os níveis de serotonina (Bel e Artigas, 1993). Os antidepressivos também produzem receptores de serotonina 1A supersensíveis na amígdala (Wang e Aghajanian, 1980) e no hipocampo (de Montigny e Aghajanian, 1978; Chaput, de Montigny e Blier, 1991). O tratamento crônico com antidepressivos também aumenta a atividade dopaminérgica no *nucleus accumbens* (Nomikos *et al.*, 1991) e regula para cima (*upregulate*) os receptores GABA_A no córtex frontal (Lloyd, Thuret e Pilc, 1985). Adicionalmente, os receptores de CRF estão diminuídos no córtex frontal em indivíduos com depressão (Nemeroff *et al.*, 1988); choques eletroconvulsivos aumentam os níveis cerebrais de NPY no córtex frontal, no hipotálamo e no hipocampo (Wahlestedt *et al.*, 1990); e a desmetil-imipramina aumenta o número de receptores de somatostatina no *nucleus accumbens* (Gheorvassaki *et al.*, 1992).

Similarmente, evidências consideráveis sugerem um papel importante para estruturas relacionadas ao sistema límbico na dependência e na abstinência de substância. Por exemplo, durante a abstinência de psicoestimulantes (Parsons, Smith e Justice, 1991; Richter e Weiss, 1999) ou de etanol (Rossetti, Hmaidan e Gessa, 1992; Merlo Pich *et al.*, 1995; Weiss *et al.*, 1996) os níveis de dopamina estão diminuídos no *nucleus accumbens*, enquanto os níveis de CRF estão elevados na amígdala. Além disso, o bloqueio de receptores opióides no *nucleus accumbens* ou na amígdala prontamente induz alguns sinais afetivos da abstinência de opióides (Koob, Wall e Bloom, 1989; Stinus, Le Moal e Koob, 1990), enquanto o bloqueio de receptores no *nucleus accumbens* produz pelo menos os sinais somáticos da abstinência de opióides (Harris e Aston-Jones, 1994). As estruturas límbicas, como a ATV, o *nucleus accumbens*, o hipocampo e o córtex frontal estão também criticamente envolvidos na dependência de nicotina (Dani e Heinemann, 1996; Kenny e Markou, 2001). Tomados em conjunto, esses dados sugerem que alterações em vários sistemas de neurotransmissores implicados na depressão podem também mediar a dependência de substâncias psicoativas e que esses aspectos comuns podem embasar a co-morbidade entre esses transtornos psiquiátricos.

Discussão e Conclusões

85-7241-666-8

Em resumo, as evidências clínicas, epidemiológicas e neurobiológicas, junto com considerações teóricas, sugerem vários aspectos em comum na neurobiologia da dependência de substância, da esquizofrenia e da depressão que embasam as três primeiras hipóteses discutidas no começo deste capítulo. O mais provável substrato neurobiológico subjacente às doenças mentais e à dependência de substância em geral é uma disfunção no sistema dopaminérgico mesolímbico. Entretanto, os vários efeitos neuroquímicos das substâncias psicoativas e as várias expressões comportamentais das doenças mentais sugerem que devam existir alguns fatores causais. A pesquisa sobre a co-morbidade entre dependência de substância e doença mental irá iluminar fatores comuns causais, preventivos e do tratamento. Poucos estudos epidemiológicos focaram diretamente essa questão e faltam pesquisas internacionais. Breslau *et al.* determinaram que, em termos da depressão e do tabagismo, parece que ambos os processos são operantes, isto é, a depressão predispõe ao tabagismo e o tabagismo predispõe à depressão (Breslau, Kilbey e Andreski, 1993; Breslau, 1995; Breslau *et al.*, 1998). Em termos de outros transtornos psiquiátricos e dependência de substância em geral, um estudo retrospectivo concluiu que o transtorno de personalidade anti-social (Quadro 6.1) e as fobias geralmente aparecem antes do início da dependência de substância, enquanto para todos os outros transtornos psiquiátricos, aparece antes do início da dependência de substância para quase metade dos casos e, para a outra metade, o inverso é verdadeiro. Finalmente, um estudo em esquizofrenia e dependência de substância concluiu que a causalidade unidirecional para os dois transtornos não é embasada pelos dados (Hambrecht e Hafner, 1996). Esses investigadores descobriram que 30% dos pacientes tanto com esquizofrenia como dependência utilizaram álcool ou drogas ilícitas antes dos primeiros sinais de esquizofrenia, enquanto o restante iniciou o uso de substância por volta ou após os primeiros sinais da esquizofrenia. Concluindo, embora haja indicações de uma associação clara entre esquizofrenia, depressão e dependência de substâncias, não existem dados suficientes para favorecer qualquer hipótese específica de neurobiologia compartilhada; é possível que todas as três hipóteses sejam verdadeiras. Estudos epidemiológicos longitudinais futuros serão necessários para abordar essas questões diretamente.

Uma extensão das três hipóteses de neurobiologia compartilhada é que a dependência de substância pode envolver, pelo menos em alguns casos, a automedicação para reverter algumas das anormalidades em neurotransmissores associadas com a depressão ou com a esquizofrenia que existiam antes ou que foram induzidas pelo uso de substância. Nenhuma das substâncias psicoativas é considerada uma medicação antidepressiva ou antipsicótica clinicamente eficaz por clínicos. Contudo, persiste a possibilidade de que o uso simultâneo ou sequencial de várias substâncias – *auto-administradas* de acordo com as

Quadro 6.1 – Uso de substância e o desenvolvimento de transtorno de personalidade anti-social (TPAS)

Adolescentes com depressão freqüentemente desenvolvem transtornos do uso de substâncias (TUS), provavelmente por esforços de automedicação. Os efeitos do uso de substância, como impulsividade e comportamentos irresponsáveis e agressivos, e as conseqüências do uso de substâncias, como problemas escolares e comprometimento do funcionamento social e a exposição subsequente a modelos anti-sociais de comportamento e cognição social, podem contribuir para o desenvolvimento de TPAS. O uso de substância pode ser o principal mediador entre depressão e TPAS em adolescentes e adultos jovens.

Pesquisas recentes mostraram alguma evidência de que os TUS são um correlato de transtornos depressivos maiores em adolescentes e TPAS em adultos jovens. Outros correlatos podem incluir funcionamento social precário ou fracasso escolar. Correlatos comparáveis embasam relações causais entre transtornos heterotípicos e, no caso do TPAS, podem fornecer diretrizes para o entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento dos transtornos de personalidade.

Fonte: Chabrol e Armitage, 2002.

85-7241-666-8

necessidades emocionais ou cognitivas do indivíduo – leve a um efeito terapêutico adequado para sintomas específicos, enquanto o uso de substância pode simultaneamente piorar outros sintomas ou os sintomas automedicados a longo prazo. Existem, de fato, relatos de que a dependência de substância esteja associada com desfecho mais grave e pior prognóstico para pacientes com esquizofrenia em comparação com pacientes não usuários (Khantzian, 1985; Dixon, 1999). Portanto, é possível que as substâncias psicoativas forneçam um alívio a curto prazo para alguns sintomas, mas que o desfecho de longo prazo seja agravado em relação a pacientes que não usam nenhuma droga (Kosten e Ziedonis, 1997).

O melhor embasamento clínico para a hipótese de automedicação é fornecido por evidências de que:

- O tratamento antidepressivo é mais eficaz em reduzir o uso de substância em usuários que sofrem de depressão do que em usuários que não sofrem, sugerindo que as medicações antidepressivas podem suprir a necessidade pelo consumo de substâncias psicoativas.
- Medicações antipsicóticas atípicas, que são mais eficazes contra os sintomas negativos e os déficits cognitivos associados com a esquizofrenia, reduzem o uso de substância pela redução na necessidade de automedicação.
- Esses estudos enfatizam a importância de tratar doenças psiquiátricas co-mórbidas e mostram que este tratamento pode ser eficaz no manejo da dependência de substância.

As investigações clínicas e pré-clínicas dos fatores que podem levar ao alto grau de co-morbidade provavelmente fornecerão informações valiosas sobre a neurobiologia da esquizofrenia e da depressão, o que, por sua vez, levaria ao desenvolvimento de tratamentos melhores para esses transtornos debilitantes. Se de fato pacientes com esquizofrenia e com depressão automedicam vários sintomas com substâncias psicoativas, então se pode obter conhecimento a partir dos padrões de uso de substância pelos pacientes de forma que novas medicações que tenham efeitos benéficos nesses transtornos possam ser desenvolvidas. Em concordância, devido à conscientização recente da co-morbidade da dependência de substâncias com transtornos psiquiátricos, estudos pré-clínicos em animais foram iniciados para investigar os substratos neurobiológicos que expliquem essa co-morbidade.

Estudos futuros devem continuar a visar diretamente as hipóteses de substratos neurobiológicos compartilhados, utilizando modelos animais de depressão, esquizofrenia e dependência de substância fundamentados no entendimento atual da neurobiologia desses três transtornos psiquiátricos. De maneira geral, pode ser frutífero desenhar programas de pesquisa que possam explicitamente testar, com abordagens experimentais similares, hipóteses geradas no campo da depressão e da esquizofrenia em modelos animais da dependência de substância e vice-versa. Considerando que todos os transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão, a esquizofrenia e a dependência de substância, envolvem primariamente sintomas comportamentais que refletem anormalidades neurobiológicas subjacentes, o progresso no entendimento desses transtornos em qualquer nível de análise envolverá certamente uma abordagem multidisciplinar de pesquisa. Devem-se enfatizar tanto estudos clínicos como pré-clínicos no estudo de dimensões comportamentais específicas ou processos psicológicos (por exemplo, sintomas específicos) que se acredita sejam afetados pelo transtorno de interesse (Geyer e Markou, 1995, 2002). Estudos prospectivos a longo prazo que sigam indivíduos desde uma idade precoce seriam também muito informativos, embora difíceis na prática.

Outra área que requer mais atenção de pesquisa é o papel do gênero na presença de co-morbidade em pessoas com transtornos do uso de substância. Embora essa seja uma área com implicações práticas para o tratamento, poucos estudos sistemáticos sobre a prevalência de gênero específica de dependência de substância e transtornos psiquiátricos foram conduzidos. Os achados dos estudos disponíveis mostram que diferenças relacionadas ao gênero na prevalência dos transtornos psiquiátricos em pessoas com dependência de substância tendem a ser consistentes com achados em levantamentos na população geral (Compton *et al.*, 2000b; Frye *et al.*, 2003). Em um desses estudos (Frye *et al.*, 2003), o risco de dependência de álcool em pacientes com transtorno bipolar mostrou-se maior em mulheres do que em homens, quando comparado com a população geral. Escamilla *et al.* (2002) também mostraram que entre pacientes

com transtorno bipolar na Costa Rica o gênero esteve fortemente associado com transtorno do uso de substâncias, primariamente com dependência de álcool. Entre adolescentes com problemas relacionados ao uso de substância, não houve diferenças na frequência de transtorno bipolar, mas as mulheres usuárias mostraram uma frequência mais elevada de depressão maior do que homens usuários (Latimer *et al.*, 2002).

Estudos transculturais são urgentemente necessários para uma melhor avaliação e entendimento entre o uso de substâncias psicoativas e vários outros transtornos mentais. A disponibilidade e o uso crescente de diferentes substâncias em várias culturas e políticas específicas relacionadas a essas substâncias provavelmente influenciam as taxas de co-morbidade. O entendimento de diferenças culturais que podem estar presentes ajudará a clarear o papel da neurobiologia na etiologia de transtornos concomitantes.

Finalmente, a co-morbidade dos transtornos psiquiátricos com dependência de substância e a aparente ligação neurobiológica entre esses transtornos têm importantes implicações tanto para o tratamento destas doenças como para políticas de saúde pública. É importante para a comunidade, profissionais da área de saúde e para os elaboradores da política reconhecer que essa ligação neurobiológica claramente indica que os transtornos psiquiátricos e a dependência de substância são doenças que se originam de neuropatologias subjacentes. Além disso, a co-morbidade indica que muitos usuários pesados de substâncias psicoativas têm transtornos mentais ativos que poderiam se beneficiar muito de serviços e tratamentos psiquiátricos e psicológicos. Existem diversos tratamentos eficazes para a depressão e para a esquizofrenia. Fornecer tratamento farmacológico e terapias comportamentais para pacientes com transtornos mentais poderia facilitar a abstinência ou a redução do uso de substância, o que poderia, enfim, melhorar o prognóstico do paciente. Também deve ser reconhecido que muitos dos pacientes com dependência de substância podem ser refratários às intervenções atuais, pois a abstinência piora seus sintomas psiquiátricos. Portanto, intervenções mais intensivas podem ser necessárias para pessoas com comorbidades para facilitar a abstinência, incluindo tratamento farmacológico para ajudar com os sintomas desta. Concluindo, o entendimento de que existe um alto grau de co-morbidade da dependência de substância com transtornos psiquiátricos irá facilitar em muito a implementação de tratamentos médicos e políticas de saúde pública que objetivariam diretamente essa questão médica e social.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adler LE et al. (1998) Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bulletin*, **24**:189-202.
- Allen AR et al. (1997) The 5-HT 1^a receptor antagonist p-MPPI blocks responses mediated by postsynaptic and presynaptic 5-HT 1^a receptors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **57**:301-307.

- Allen RM, Young SJ (1978) Phencyclidine-induced psychosis. *American Journal of Psychiatry*, **135**:1081-1084.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-Fourth Edition* Washington, DC, American Psychiatric Press.
- Andrews N, File SE (1993) Increased 5-HT release mediates the anxiogenic response during benzodiazepine withdrawal: a review of supporting neurochemical and behavioural evidence. *Psychopharmacology*, **112**:21-25.
- Angrist B, Gershon S (1970) The phenomenology of experimentally-induced amphetamine psychosis: preliminary observations. *Biological Psychiatry*, **2**:95-107.
- Angrist B, Rotrosen J, Gershon S (1980) Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology*, **72**:17-19.
- Angrist B et al. (1982) Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology*, **78**:128-130.
- Ascher JA et al. (1995) Bupropion: a review of its mechanisms of antidepressant activity. *Journal of Clinical Psychiatry*, **56**:395-401.
- Aubin HJ, Tilikete S, Barrucand D (1996) Depression and smoking. *Encephale*, **22**:17-22.
- Balla A et al. (2001) Phencyclidine-induced dysregulation of dopamine response to amphetamine in prefrontal cortex and striatum. *Neurochemistry Research*, **26**:1001-1006.
- Bel N, Artigas F (1993) Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in the frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse*, **15**:243-245.
- Bell DS (1965) Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **111**:701-707.
- Benkelfat C et al. (1994) Mood-lowering effect of tryptophan depletion: enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, **51**:687-697.
- Beyer CE, Steketee JD (2000) Intra-medial prefrontal cortex injection of quinpirole, but not SKF 38393, blocks the acute motor-stimulant response to cocaine in the rat. *Psychopharmacology*, **151**:211-218.
- Binder RL et al. (1987) Smoking and tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry*, **22**:1280-1282.
- Blaaha CD et al. (1997) Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, **9**:902-911.
- Blier P, de Montigny C (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in Pharmacological Sciences*, **15**:220-226.
- Blier P, de Montigny C, Chaput Y (1990) A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, **51** Suppl: S14-S20.
- Bogerts B (1993) Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **33**:236-246.
- Bokstrom K, Balldin J (1992) A rating scale for assessment of alcohol withdrawal psychopathology (AWIP). *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **16**:241-249.
- Breslau N (1995) Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, **25**:95-101.
- Breslau N, Kilbey MM, Andreski P (1993) Nicotine dependence and major depression: new evidence from a prospective investigation. *Archives of General Psychiatry*, **50**:31-35.
- Breslau N et al. (1998) Major depression and stages of smoking: a longitudinal investigation. *Archives of General Psychiatry*, **55**:161-166.
- Buckley P et al. (1994) Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *American Journal of Psychiatry*, **151**:385-389.

- Caldecott-Hazard S, Schneider LS (1992) Clinical and biochemical aspects of depressive disorders. III. Treatment and controversies. *Synapse*, **10**:141-168.
- Caldecott-Hazard S et al. (1991) Clinical and biochemical aspects of depressive disorders. II. Transmitter/receptor theories. *Synapse*, **9**:251-301.
- Carlsson A (1977) Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychological Medicine*, **7**:583-597.
- Carlsson A (1978) Mechanism of action of neuroleptic drugs. In: Lipton MA, Di Mascio A, Killian KF, eds. *Psychopharmacology: a generation in progress*. New York, NY, Raven Press: 1057-1070.
- Carol G et al. (2001) A preliminary investigation of cocaine craving among persons with and without schizophrenia. *Psychiatry Services*, **52**:1029-1031.
- Cesarec Z, Nyman AK (1985) Differential response to amphetamine in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **71**:523-538.
- Chabrol H, Armitage J (2002) Substance use and the development of antisocial personality in depressed adolescents. *Archives of General Psychiatry*, **59**:665.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **50**:71-83.
- Chaput Y, de Montigny C, Blier P (1991) Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments: an in vivo electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacology*, **5**:219-229.
- Claghorn J et al. (1987) The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **7**:377-384.
- Clarke PB et al. (1985) Nicotine binding in rat brain: autoradiographic comparison of [3H] acetylcholine, [3H]nicotine, and [125I]-alpha-bungarotoxin. *Journal of Neuroscience*, **5**:1307-1315.
- Compton III WM et al. (2000a) Psychiatric disorders among drug dependent subjects: are they primary or secondary? *American Journal on Addictions*, **9**:126-134.
- Compton III WM et al. (2000b) Substance dependence and other psychiatric disorders among drug dependent subjects: race and gender correlates. *American Journal on Addictions*, **9**:113-125.
- Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, **113**:1237-1264.
- Cornelius JR et al. (1995) Preliminary report: double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed alcoholics. *Psychopharmacology Bulletin*, **31**:297-303.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A (2001) Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, **48**:17-28.
- Cuffel BJ (1992) Prevalence estimates of substance abuse in schizophrenia and their correlates. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **180**:589-592.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH (1998) Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *American Journal of Psychiatry*, **155**:1490-1501.
- Dalack GW et al. (1995) Mood, major depression, and fluoxetine response in cigarette smokers. *American Journal of Psychiatry*, **152**:398-403.
- Dani JA, Heinemann S (1996) Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, **16**:905-908.
- Decina P et al. (1990) Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism. *Biological Psychiatry*, **28**:502-508.
- de Leon J et al. (1995) Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *American Journal of Psychiatry*, **152**:453-455.
- Delgado PL et al. (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, **47**:411-418.
- Delgado PL et al. (1991) Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacology Bulletin*, **27**:321-330.

- Delgado PL et al. (1993) Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacology Bulletin*, **29**:389-396.
- Delgado PL et al. (1994) Serotonin and the neurobiology of depression: effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, **51**:865-874.
- de Montigny C, Aghajanian GK (1978) Tricyclic antidepressants: long-term treatment increases responsiveness of rat forebrain neurons to serotonin. *Science*, **202**:1303-1306.
- Desai NG et al. (1984) Treatment of negative schizophrenia with d-amphetamine. *American Journal of Psychiatry*, **141**:723-724.
- Di Chiara G et al. (1999) Drug addiction as a disorder of associative learning: role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **877**:461-485.
- Diwan A et al. (1998) Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. *Schizophrenia Research*, **33**:113-118.
- Dixon L (1999) Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact outcomes. *Schizophrenia Research*, **35** Suppl: S93-S100.
- Dixon L et al. (1990) Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophrenia Bulletin*, **16**:69-79.
- Dixon L et al. (1991) Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*, **148**:224-230.
- Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA (1999) An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, **29**:250-264.
- Edwards G (1990) Withdrawal symptoms and alcohol dependence: fruitful mysteries. *British Journal of Addiction*, **85**:447-461.
- Ellenbogen MA et al. (1996) Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology*, **15**:465-474.
- Ellenbroek BA, Cools AR (2000) Animal models for the negative symptoms of schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, **11**:223-233.
- Escamilla MA et al. (2002) Comorbidity of bipolar disorder and substance abuse in Costa Rica: pedigree- and population-based studies. *Journal of Affective Disorders*, **71**:71-83.
- Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T (2000) Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Molecular Psychiatry*, **5**:654-663.
- Feighner JP et al. (1984) A double-blind study of bupropion and placebo in depression. *American Journal of Psychiatry*, **141**:525-529.
- Ferry LH, Burchette RJ (1994) Evaluation of bupropion versus placebo for treatment of nicotine dependence. In: *American Psychiatric Association New Research*, Washington, DC, American Psychiatric Press:199-200.
- Finch DM (1996) Neurophysiology of converging synaptic inputs from the rat prefrontal cortex, amygdala, midline thalamus, and hippocampal formation onto single neurons of the caudate/putamen and nucleus accumbens. *Hippocampus*, **6**:495-512.
- Freedman R et al. (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:587-592.
- Frye MA et al. (2003) Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, **160**:883-889.
- Fryer JD, Lukas RJ (1999) Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **288**:88-92.
- Fu Y et al. (2000) Systemic nicotine stimulates dopamine release in nucleus accumbens: re-evaluation of the role of N-methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **294**:458-465.

- Funahashi S, Kubota K (1994) Working memory and prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, **21**:1-11.
- Gawin FH, Kleber HD (1986) Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: clinical observations. *Archives of General Psychiatry*, **43**:107-113.
- George TP et al. (1995) Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, **56**:344-346.
- George TP et al. (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **157**:1835-1842.
- George TP et al. (2002) Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **26**:75-85.
- Gerding LB et al. (1999) Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **38**:71-75.
- Geyer MA, Markou A (1995) Animal models of psychiatric disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York, NY, Raven Press:787-798.
- Geyer MA, Markou A (2002) The role of preclinical models in the development of psychotropic drugs. In: Charney D et al., eds. *Psychopharmacology: the fifth generation of progress*. Hagerstown, MD: Lippincott, Williams & Wilkins:445-455.
- Gheorvassaki EG et al. (1992) Effects of acute and chronic desipramine treatment on somatostatin receptors in brain. *Psychopharmacology*, **108**:363-366.
- Gioanni Y et al. (1999) Nicotinic receptors in the rat prefrontal cortex: increase in glutamate release and facilitation of mediodorsal thalamo-cortical transmission. *European Journal of Neuroscience*, **11**:18-30.
- Glassman AH (1993) Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, **150**:546-553.
- Glassman AH et al. (1988) Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, **259**:2863-2866.
- Glassman AH et al. (1990) Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*, **264**:1546-1549.
- Glynn SM, Sussman S (1990) Why patients smoke. *Hospital and Community Psychiatry*, **41**:1027-1028.
- Goeders NE, Bienvu OJ, de Souza EB (1990) Chronic cocaine administration alters corticotropin-releasing factor receptors in the rat brain. *Brain Research*, **531**:322-328.
- Goff DC, Henderson DC, Amico E (1992) Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *American Journal of Psychiatry*, **149**:1189-1194.
- Goldman-Rakic PS (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron*, **14**:477-485.
- Gonzalez P et al. (1997) Decrease of tolerance to, and physical dependence on, morphine by glutamate receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, **332**:257-262.
- Goodwin DW (1992) Alcohol: clinical aspects. In: Lowinson JH et al., eds. *Substance abuse: a comprehensive textbook*, 2nd ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins:144-151.
- Grace AA (1995) The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug and Alcohol Dependence*, **37**:111-129.
- Gray R et al. (1996) Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, **383**:713-716.
- Green AI et al. (1999) Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard Review of Psychiatry*, **6**:287-296.
- Green AR (1987) Evolving concepts on the interactions between antidepressant treatments and monoamine neurotransmitters. *Neuropharmacology*, **26**:815-822.
- Griffith JD et al. (1972) Dextroamphetamine: evaluation of psychotomimetic properties in man. *Archives of General Psychiatry*, **26**:97-100.

- Grillner P, Svensson TH (2000) Nicotine-induced excitation of mid-brain dopamine neurons in vitro involves ionotropic glutamate receptor activation. *Synapse*, **38**:1-9.
- Haertzen CA, Hooks NT Jr (1969) Changes in personality and subjective experience associated with the chronic administration and withdrawal of opiates. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **148**:606-614.
- Hall RG et al. (1995) Level of functioning, severity of illness, and smoking status among chronic psychiatric patients. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **183**:468-471.
- Hambrecht M, Hafner H (1996) Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **40**:1155-1163.
- Harris GC, Aston-Jones G (1994) Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature*, **371**:155-157.
- Harrison AA, Liem YT, Markou A (2001) Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology*, **25**:55-71.
- Harvey PD, Keefe RS (2001) Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*, **158**:176-184.
- Hazlett EA et al. (2000) Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophrenia Research*, **43**:33-46.
- Heckers S (2001) Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, **11**:520-528.
- Heilig M, Widerlov E (1990) Neuropeptide Y: an overview of central distribution, functional aspects, and possible involvement in neuropsychiatric illnesses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **82**:95-114.
- Heilig M et al. (1994) Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends in Neuroscience*, **17**:80-85.
- Hendrie CA, Sairally J, Starkey N (1998) Self-medication with alcohol appears not to be an effective treatment for the control of depression. *Journal of Psychopharmacology*, **12**:108.
- Heninger GR, Delgado PL, Charney DS (1996) The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, **29**:2-11.
- Henningfield JE, Johnson RE, Jasinski DR (1987) Clinical procedures for the assessment of abuse potential. In: Bozarth MA, ed. *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs*. New York, NY, Springer-Verlag:573-590.
- Himmelsbach CK (1943) Can the euphoric, analgetic, and physical dependence effects of drugs be separated? IV. With reference to physical dependence. *Federation Proceedings*, **2**:201-203.
- Hitsman B et al. (1999) Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **67**:547-554.
- Holden C (2001) Drug addiction: zapping memory center triggers drug craving. *Science*, **292**:1039.
- Hughes JR (1992) Tobacco withdrawal in self-quitters. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **60**:689-697.
- Hughes JR (1996) The future of smoking cessation therapy in the United States. *Addiction*, **91**:1797-1802.
- Hughes JR, Hatsukami D (1992) The nicotine withdrawal syndrome: a brief review and update. *International Journal on Smoking Cessation*, **1**:21-26.
- Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK (1994) Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction*, **89**:1461-1470.
- Hughes JR et al. (1984) Effect of nicotine on the tobacco withdrawal syndrome. *Psychopharmacology*, **83**:82-87.
- Hughes JR et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*, **143**:993-997.

- Hughes JR et al. (1991) Symptoms of tobacco withdrawal: a replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, **48**:52-59.
- Hurt RD et al. (1997) A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **337**:1195-1202.
- Imperato A et al. (1992) Chronic cocaine alters extracellular dopamine: neurochemical basis for addiction. *European Journal of Pharmacology*, **212**:299-300.
- Jaffe JH (1990) Drug addiction and drug abuse. In: Goodman AG et al., eds. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York, NY, Pergamon Press:522-573.
- Jarvik ME (1991) Beneficial effects of nicotine. *British Journal of Addiction*, **86**:571-575.
- Javitt DC, Zukin SR (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **148**:1301-1308.
- Jentsch JD, Roth RH (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **20**:201-225.
- Jibson MD, Tandon R (1998) New atypical antipsychotic medications. *Journal of Psychiatric Research*, **32**:215-228.
- Jorenby DE et al. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **340**:685-691.
- Kalivas PW, Alesdatter JE (1993) Involvement of *N*-methyl-D-aspartate receptor stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **267**:486-495.
- Kalivas PW, Duffy P (1998) Repeated cocaine administration alters extracellular glutamate in the ventral tegmental area. *Journal of Neurochemistry*, **70**:1497-1502.
- Kalivas PW, Duffy P, Barrow J (1989) Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **251**:378-387.
- Kapur S, Mann JJ (1992) Role of the dopaminergic system in depression. *Biological Psychiatry*, **32**:1-17.
- Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics: a new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, **158**:360-369.
- Kendler KS et al. (1993) Smoking and major depression: a causal analysis. *Archives of General Psychiatry*, **50**:36-43.
- Kenny PJ, Markou A (2001) Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **70**:531-549.
- Kessler RC et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8-19.
- Kessler RC et al. (1996) The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *American Journal Orthopsychiatry*, **66**:17-31.
- Khantzian EJ (1985) The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, **142**:1259-1264.
- Khantzian EJ (1997) The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, **4**:231-244.
- Kikuchi-Yorioka Y, Sawaguchi T (2000) Parallel visuospatial and audiospatial working memory processes in the monkey dorsolateral prefrontal cortex. *Nature Reviews in Neuroscience*, **3**:1075-1076.
- Kilts CD et al. (2001) Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of General Psychiatry*, **58**:334-341.
- Knable MB, Weinberger DR (1997) Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, **11**:123-131.

- Koob GF (1992) Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, **13**:177-184.
- Koob GF, Le Moal M (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, **24**:97-129.
- Koob GF, Wall TL, Bloom FE (1989) Nucleus accumbens as a substrate for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Psychopharmacology*, **98**:530-534.
- Koob GF et al. (1993) Opponent process and drug dependence: neurobiological mechanisms. *Seminars in Neuroscience*, **5**:351-358.
- Kosten TR, Ziedonis DM (1997) Substance abuse and schizophrenia: editors' introduction. *Schizophrenia Bulletin*, **23**:181-186.
- Kosten TR, Markou A, Koob GF (1998) Depression and stimulant dependence: neurobiology and pharmacotherapy. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **186**:737-745.
- Krystal JH et al. (1999) Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, **35**(Suppl.):S35-S49.
- Lahti AC et al. (1995) Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **13**:9-19.
- Lam RW et al. (1996) Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Archives of General Psychiatry*, **53**:41-44.
- Latimer WW et al. (2002) Gender differences in psychiatric comorbidity among adolescents with substance use disorders. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, **10**:310-315.
- Le Duc PA, Mittleman G (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, **121**:407-427.
- Legault M, Rompre PP, Wise RA (2000) Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, **20**:1635-1642.
- Liljequist S (1991) NMDA receptor antagonists inhibit ethanol-produced locomotor stimulation in NMRI mice. *Alcohol*, **8**:309-312.
- Lima L, Salazar M, Trejo E (1993) Modulation of 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus and the raphe area of rats treated with clonazepam. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, **17**:663-677.
- Lloyd KG, Thuret F, Pilc A (1985) Upregulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: a common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **235**:191-199.
- Lloyd KG et al. (1989) The GABAergic hypothesis of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, **13**:341-351.
- Lodge D, Johnson KM (1990) Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*, **11**:81-86.
- Luisada PV (1978) The phencyclidine psychosis: phenomenology and treatment. *NIDA Research Monograph*, **21**:241-253.
- Lysaker P et al. (1994) Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **182**:109-112.
- Malhotra AK et al. (1997) Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, **17**:141-150.
- Manoach DS et al. (2000) Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, **48**:99-109.
- Mansvelder HD, McGehee DS (2000) Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*, **27**:349-357.

- Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T (1991) Drug treatment of schizophrenia: overview of recent research. *Schizophrenia Research*, **4**:81-90.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF (1998) Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, **18**:135-174.
- Markou A et al. (1993) Animal models of drug craving. *Psychopharmacology*, **112**:163-182.
- Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S (1997) Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naïve and chronic nicotine-treated rats. *Journal of Neurochemistry*, **68**:1511-1519.
- Mason BJ et al. (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *Journal of the American Medical Association*, **275**:761-767.
- Masterson E, O'Shea B (1984) Smoking and malignancy in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **145**:429-432.
- Mauskopf JA et al. (1999) Annual health outcomes and treatment costs for schizophrenia populations. *Journal of Clinical Psychiatry*, **60** Suppl: S14-S19.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH (1999) Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **46**:125-129.
- McEvoy J et al. (1995) Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **37**:550-552.
- McGrath PJ et al. (1996) Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: a placebo-controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry*, **53**:232-240.
- Meltzer HY (1999) Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *Journal of Clinical Psychiatry*, **60** Suppl: S3-S7.
- Meltzer HY, Park S, Kessler R (1999) Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**:13 591-13 593.
- Menza MA et al. (1991) Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biological Psychiatry*, **30**:109-115.
- Merlo Pich E et al. (1995) Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *Journal of Neuroscience*, **15**:5439-5447.
- Miller HL et al. (1996a) Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Archives of General Psychiatry*, **53**:117-128.
- Miller NS et al. (1996b) Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs*, **28**:111-124.
- Mittleman G, Bratt AM, Chase R (1998) Heterogeneity of the hippocampus: effects of subfield lesions on locomotion elicited by dopaminergic agonists. *Behavioural Brain Research*, **92**:31-45.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, **14**:69-97.
- Moller HJ (1998) Novel antipsychotics and negative symptoms. *International Clinical Psychopharmacology*, **13** Suppl: S43-S47.
- Mueser KT et al. (1990) Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophrenia Bulletin*, **16**:31-56.
- Myers JK et al. (1984) Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities, 1980 to 1982. *Archives of General Psychiatry*, **41**:959-967.
- Nemeroff CB et al. (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, **226**:1342-1344.
- Nemeroff CB et al. (1988) Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, **45**:577-579.
- Nestler EJ et al. (2002) Neurobiology of depression. *Neuron*, **34**:13-25.

- Newcomer JW et al. (1999) Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, **20**:106-118.
- Nomikos GG et al. (1991) Electroconvulsive shock produces large increases in the interstitial concentrations of dopamine in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Neuropsychopharmacology*, **4**:65-69.
- Nomikos GG et al. (1994) Systemic administration of amperozide, a new atypical antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, **115**:147-156.
- Nunes EV et al. (1993) Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *American Journal of Psychiatry*, **150**:963-965.
- Nunes EV et al. (1995) Imipramine treatment of cocaine abuse: possible boundaries of efficacy. *Drug and Alcohol Dependence*, **39**:185-195.
- Olinca A, Young DA, Freedman R (1997) Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biological Psychiatry*, **42**:1-5.
- Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A (1999) Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Research*, **86**:239-249.
- Parrott AC (1993) Cigarette smoking: effects upon self-rated stress and arousal over the day. *Addictive Behaviors*, **18**:389-395.
- Parsons LH, Smith AD, Justice JB Jr (1991) Basal extracellular dopamine is decreased in the rat nucleus accumbens during abstinence from chronic cocaine. *Synapse*, **9**:60-65.
- Parsons LH, Koob GF, Weiss F (1995) Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **274**:1182-1191.
- Patkar AA et al. (1999) Changing patterns of illicit substance use among schizophrenic patients: 1984-1996. *American Journal on Addictions*, **8**:65-71.
- Peroutka SJ, Snyder SH (1980) Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labelled serotonin receptor binding. *Science*, **210**:88-90.
- Petty F (1995) GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, **34**:275-281.
- Pomerleau O, Adkins D, Pertschuk M (1978) Predictors of outcome and recidivism in smoking cessation treatment. *Addictive Behaviors*, **3**:65-70.
- Post RM et al. (1982) Peptides in the cerebrospinal fluid of neuropsychiatric patients: an approach to central nervous system peptide function. *Life Sciences*, **31**:1-15.
- Pristach CA, Smith CM (1996) Self-reported effects of alcohol use on symptoms of schizophrenia. *Psychiatric Services*, **47**:421-423.
- Rajarethinam R et al. (2001) Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Research*, **108**:79-87.
- Razi K et al. (1999) Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, **174**:512-519.
- Regier DA et al. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, **264**:2511-2518.
- Reid MS et al. (2000) Nicotine stimulation of extracellular glutamate levels in the nucleus accumbens: neuropharmacological characterization. *Synapse*, **35**:129-136.
- Richter RM, Weiss F (1999) In vivo CRF release in rat amygdala is increased during withdrawal after cocaine withdrawal in self-administering rats. *Synapse*, **32**:254-261.
- Richter RM et al. (1995) Sensitization of cocaine-stimulated increase in extracellular levels of corticotropin-releasing factor from the rat amygdala after repeated administration as determined by intracranial microdialysis. *Neuroscience Letters*, **187**:169-172.

- Robbins AS (1993) Pharmacological approaches to smoking cessation. *American Journal of Preventive Medicine*, **9**:31-33.
- Roberts AJ, Cole M, Koob GF (1996) Intra-amygdala muscimol decreases operant ethanol self-administration in dependent rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **20**:1289-1298.
- Robins LN et al. (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, **41**:949-958.
- Robins LN, Regier DA, eds (1991) *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, NY, The Free Press.
- Robinson D et al. (1991) Mood responses of remitted schizophrenics to methylphenidate infusion. *Psychopharmacology*, **105**:247-252.
- Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Miner CR (1994) Positive and negative syndrome typology in schizophrenic patients with psychoactive substance use disorders. *Comprehensive Psychiatry*, **35**:91-98.
- Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL (1992) Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *European Journal of Pharmacology*, **221**:227-234.
- Rounsaville BJ et al. (1982) Heterogeneity of psychiatric disorders in treated opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*, **39**:161-168.
- Rounsaville BJ et al. (1987) Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **44**:505-513.
- Rounsaville BJ et al. (1991) Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, **48**:43-51.
- Rowley HL et al. (2000) A comparison of the acute effects of zotepine and other antipsychotics on rat cortical dopamine release, in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **361**:187-192.
- Roy A et al. (1991) Depression among alcoholics: relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Archives of General Psychiatry*, **48**:428-432.
- Rubinow DR (1986) Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biological Psychiatry*, **21**:341-365.
- Rupp A, Keith S (1993) The costs of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North Am*, **16**:413-423.
- Sandyk R (1993) Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, **70**:193-197.
- Sanfilippo M et al. (1996) Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology*, **123**:211-214.
- Satel SL et al. (1991) Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. *American Journal of Psychiatry*, **148**:1712-1716.
- Scheibel AB, Conrad AS (1993) Hippocampal dysgenesis in mutant mouse and schizophrenic man: is there a relationship? *Schizophrenia Bulletin*, **19**:21-33.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, **122**:509-522.
- Schneier FR, Siris SG (1987) A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **175**:641-652.
- Schuckit MA (1985) The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **42**:1043-1049.
- Schuckit MA (1994) Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **377**:28-32.
- Schuckit MA et al. (1997a) Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, **154**:948-957.

- Schuckit MA et al. (1997b) The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, **92**:1289-1304.
- Self DW (1998) Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction. *Annals of Medicine*, **30**:379-389.
- Sevy S et al. (1990) Significance of cocaine history in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, **178**:642-648.
- Shiffman SM, Jarvik ME (1976) Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. *Psychopharmacology*, **50**:35-39.
- Shoaib M, Stolerman IP (1992) MK801 attenuates behavioural adaptation to chronic nicotine administration in rats. *British Journal of Pharmacology*, **105**:514-515.
- Shopsin B, Friedman E, Gershon S (1976) Parachlorophenylalanine reversal of tranylcypromine effects in depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, **33**:811-819.
- Shopsin B et al. (1975) Use of synthesis inhibitors in defining a role for biogenic amines during imipramine treatment in depressed patients. *Psychopharmacology Communications*, **1**:239-249.
- Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI (2000) Bupropion is a nicotinic antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **295**:321-327.
- Smith JA et al. (1995) Cocaine increases extraneuronal levels of aspartate and glutamate in the nucleus accumbens. *Brain Research*, **683**:264-269.
- Snyder SH (1976) Dopamine and schizophrenia. *Psychiatric Annals*, **6**:53-64.
- Snyder SH (1980) Phencyclidine. *Nature*, **285**:355-356.
- Soni SD, Brownlee M (1991) Alcohol abuse in chronic schizophrenics: implications for management in the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **84**:272-276.
- Sorg BA, Kalivas PW (1993) Effects of cocaine and footshock stress on extracellular dopamine levels in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, **53**:695-703.
- Soyka M (1994) Alcohol dependence and schizophrenia: what are the interrelationships? *Alcohol and Alcoholism*, Suppl 2: S473-S478.
- Stahl S (1994) 5-HT receptors and pharmacotherapy: is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? *Psychopharmacology Bulletin*, **30**:39-43.
- Stephuhn KG, Turski L (1993) Diazepam dependence prevented by glutamate antagonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**:6889-6893.
- Stinus L, Le Moal M, Koob GF (1990) The nucleus accumbens and amygdala are possible substrates for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal. *Neuroscience*, **37**:767-773.
- Suaud-Chagny MF et al. (1992) Relationship between dopamine release in the rat nucleus accumbens and the discharge activity of dopaminergic neurons during local *in vivo* application of amino acids in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, **49**:63-72.
- Taber MT, Fibiger HC (1995) Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *Journal of Neuroscience*, **15**:3896-3904.
- Tanda G et al. (1997) Contribution of blockade of the noradrenaline carrier to the increase of extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex by amphetamine and cocaine. *European Journal of Neuroscience*, **9**:2077-2085.
- Tsuang JW, Lohr JB (1994) Effects of alcohol on symptoms in alcoholic and nonalcoholic patients with schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, **45**:1229-1230.
- Van Kammen DP, Boronow JJ (1988) Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, **3**:111-121.
- Vorel SR et al. (2001) Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, **292**:1175-1178.
- Waal-Manning HJ, de Hamel FA (1978) Smoking habit and psychometric scores: a community study. *New Zealand Medical Journal*, **88**:188-191.
- Wahlestedt C et al. (1990) Electroconvulsive shocks increase the concentration of neocortical and hippocampal neuro peptide Y (NPY)-like immunoreactivity in the rat. *Brain Research*, **507**:65-68.

- Wahlestedt C et al. (1991) Cocaine-induced reduction of brain neuropeptide Y synthesis dependent on medial prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**:2078-2082.
- Wang RY, Aghajanian GK (1980) Enhanced sensitivity of amygdaloid neurons to serotonin and norepinephrine after chronic antidepressant treatment. *Communications in Psychopharmacology*, **4**:83-90.
- Watkins SS, Koob GF, Markou A (2000) Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine and Tobacco Research*, **2**:19-37.
- Webster MJ et al. (2001) Immunohistochemical localization of phosphorylated glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex and hippocampus from patients with schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Brain Behavior and Immunology*, **15**:388-400.
- Weddington WW et al. (1990) Changes in mood, craving, and sleep during short-term abstinence reported by male cocaine addicts: a controlled, residential study. *Archives of General Psychiatry*, **47**:861-868.
- Weiss F et al. (1992) Basal dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Research*, **593**:314-318.
- Weiss F et al. (1996) Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *Journal of Neuroscience*, **16**:3474-3485.
- West RJ, Gossop M (1994) Overview: a comparison of withdrawal symptoms from different drug classes. *Addiction*, **89**:1483-1489.
- West RJ et al. (1984) Effect of nicotine replacement on the cigarette withdrawal syndrome. *British Journal of Addiction*, **79**:215-219.
- Wikler A (1973) Dynamics of drug dependence: implications of a conditioning theory for research and treatment. *Archives of General Psychiatry*, **28**:611-616.
- Wilkins JN (1997) Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophrenia Bulletin*, **23**:215-228.
- Wilkinson LS et al. (1993) Enhancement of amphetamine-induced locomotor activity and dopamine release in nucleus accumbens following excitotoxic lesions of the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, **55**:143-150.
- Willner P (1985) Antidepressants and serotonergic neurotransmission: an integrative review. *Psychopharmacology*, **85**:387-404.
- Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13-22.
- Wolf ME, Jeziorski M (1993) Co-administration of MK-801 with amphetamine, cocaine or morphine prevents rather than transiently masks the development of behavioral sensitization. *Brain Research*, **613**:291-294.
- Wong ML, Licinio J (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews in Neuroscience*, **2**:343-351.
- Yassa R et al. (1987) Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry*, **22**:67-72.
- Young SN et al. (1985) Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*, **87**:173-177.
- Ziedonis DM, Kosten TR (1991) Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacology Bulletin*, **27**:337-343.
- Ziedonis DM et al. (1992) Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin*, **28**:309-314.
- Ziedonis DM et al. (1994) Nicotine dependence and schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry*, **45**:204-206.
- Zimmer SV et al. (2000) Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *Journal of Clinical Pharmacology*, **20**:94-98.

QUESTÕES ÉTICAS NA PESQUISA NEUROCIENTÍFICA SOBRE TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA

Introdução

Os capítulos anteriores apresentaram os achados mais recentes da pesquisa neurocientífica e apontaram estratégias de tratamento e estratégias preventivas potenciais. Entretanto, existem muitas implicações éticas da pesquisa em si, assim como das estratégias de tratamento e prevenção que precisam ser consideradas. O ritmo rápido das mudanças no campo da neurociência traz consigo uma gama de novas questões éticas que precisam ser abordadas. Este capítulo considera importantes questões éticas e de direitos humanos que foram levantadas pela pesquisa neurocientífica na dependência de substâncias psicoativas.

Tipos de Pesquisa Neurocientífica da Dependência de Substância

A pesquisa neurocientífica em dependência de substância é classificada aqui em cinco amplas categorias: experimentos animais; estudos epidemiológicos na dependência de substância; estudos experimentais em humanos; ensaios clínicos de farmacoterapia para dependência de substância; e ensaios clínicos de farmacoterapia para prevenir a dependência de substância.

Experimentos em Animais

Os experimentos em animais investigam os processos biológicos subjacentes à dependência de substância utilizando modelos animais da dependência humana de substância. As principais razões para conduzir esses estudos são as possibilidades de um controle experimental muito maior com animais e de experimentos mais invasivos em animais do que seria permitido em humanos.

Estudos Epidemiológicos na Dependência de Substância

Embora não sejam estudos estritamente neurocientíficos, as pesquisas epidemiológicas informam e complementam a pesquisa neurocientífica. Pesquisas epidemiológicas sobre o padrão de uso de substância e dependência incluem: levantamentos na população geral e em populações especiais de usuários de drogas e de indivíduos dependentes (Anthony e Helzer, 1991; Kessler *et al.*, 1994; Andrews,

Henderson e Hall, 2001), estudos de famílias (Swendsen *et al.*, 2002), estudos de adoção (Hjern, Lindblad e Vinnerljung, 2002), estudos de gêmeos sobre a genética da dependência de substância (Heath, 1995) e estudos longitudinais sobre o uso de substâncias e suas conseqüências (Fergusson e Horwood, 2000; Kandel e Chen, 2000) e entre pessoas que foram tratadas para a dependência de substância (Hser *et al.*, 2001). Os achados desses estudos fornecem informações para a pesquisa neurocientífica descrevendo o fenômeno da dependência de substância que precisa ser explicado pelas teorias neurocientíficas, por exemplo, as características individuais que predizem o uso e o desenvolvimento da dependência de substância e outros problemas relacionados a drogas e a epidemiologia genética da dependência de substância em estudos com gêmeos e de adoção. A distinção entre pesquisa epidemiológica e neurocientífica na dependência de substância provavelmente se tornará pouco clara quando estudos epidemiológicos incluírem medidas biológicas como o ácido desoxirribonucléico (DNA), a partir do qual genes específicos de suscetibilidade podem ser testados, assim como outros marcadores biológicos de risco.

Estudos Experimentais em Humanos

Experimentos neurocientíficos em humanos envolvem, tipicamente, estudos laboratoriais, sob condições controladas, sobre os efeitos da exposição crônica à droga no funcionamento cerebral naquele momento ou sobre os efeitos agudos da exposição a elas, análogos de drogas ou sugestões relacionadas à droga (por exemplo, a presença do equipamento para injeção) no comportamento e na função cerebral (Adler, 1995). Um tipo de estudo que vem se tornando mais comum envolve o uso de tecnologias de imagem cerebral tais como tomografia por emissão de pósitron (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e ressonância magnética nuclear funcional (RMNf) (Gilman, 1998; Fu e McGuire, 1999) para estudar os efeitos agudos das drogas e as conseqüências neurobiológicas do uso crônico de substância e da dependência (Sell *et al.*, 1999; Kling *et al.*, 2000; Martin-Soelch *et al.*, 2001) (ver Caps. 2 e 4).

Ensaio Clínico de Farmacoterapia para Dependência de Substância

Os ensaios clínicos de farmacoterapia para dependência de substância comparam os efeitos de diferentes tratamentos medicamentosos, e algumas vezes placebos, nos padrões de uso de drogas, no ajustamento social e no bem-estar de pessoas dependentes de drogas (Brody, 1998). As drogas que são avaliadas vêm, de maneira crescente, sendo identificadas como tratamentos potenciais para a dependência de substância como resultado da pesquisa neurocientífica sobre os mecanismos biológicos subjacentes a esta dependência. Podem incluir ensaios clínicos de drogas que auxiliem a atingir a abstinência de uma substância psicoativa, de drogas que pretendam reduzir a recaída da dependência de substância após a abstinência e de drogas que pretendam fornecer manutenção a longo prazo da abstinência ou da estabilidade psicossocial.

Os ensaios clínicos têm alguma chance de beneficiar os participantes do estudo (Brody, 1998). Isso pode ocorrer pela obtenção de tratamento de boa qualidade para a dependência de substância (no caso de receber tratamento padrão ou placebo) ou acesso a um tratamento experimental promissor para a dependência de substância (se forem designados para um novo tratamento). Como participantes de estudos experimentais eles podem também ser expostos aos riscos do tratamento medicamentoso, tais como efeitos colaterais e toxicidade (Brody, 1998; Gorelick *et al.*, 1999).

Ensaio Clínicos de Farmacoterapias para Prevenir a Dependência de Substância

Ensaio clínicos preventivos incluem avaliações controladas de tratamentos farmacológicos que visam prevenir o desenvolvimento da dependência de substância. Isso pode ser feito utilizando-se um medicamento para tratar uma condição que aumente o risco individual de desenvolver a dependência de substância (por exemplo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade [TDAH], ver Cap. 4). Poderia possivelmente incluir a administração de imunoterapia contra a droga (por exemplo, nicotina ou cocaína) para pessoas jovens que estejam sob risco da dependência de substância com o objetivo de reduzir suas chances de desenvolvê-la.

Ensaio de farmacoterapias preventivas são mais um panorama no horizonte do que uma realização importante no momento; no entanto, dois desenvolvimentos de pesquisas sugerem que esses ensaios brevemente serão defendidos. Um é o desenvolvimento de imunoterapias contra cocaína e nicotina (ver Cap. 4). A motivação inicial para o desenvolvimento dessas imunoterapias foi a redução da recaída no uso da substância em pessoas que tenham sido tratadas para dependência de substância (Fox, 1997). Entretanto, essas imunoterapias poderiam ser administradas para crianças e adolescentes com a intenção de reduzir a probabilidade de se tornarem dependentes. O segundo desenvolvimento é o que foi chamado de *intervenções precoces*, as quais já incluíram pessoas com alto risco de desenvolver esquizofrenia, mas é provável que o mesmo seja proposto para a dependência de substância. Envolvem uma combinação de intervenções psicossociais e farmacológicas. Como esse trabalho tem sido controverso no campo da psiquiatria, pesquisadores da neurociência da dependência de substância poderiam se beneficiar da discussão de questões que podem surgir em ensaios de tratamentos farmacológicos preventivos para a dependência de substância.

Abordagem da Análise Ética

Ao longo dos últimos 30 anos ou mais, um influente conjunto de princípios morais surgiu nas análises anglo-americanas da ética nas pesquisas biomédicas

(Brody, 1998; Jonsen, 1998). São os princípios da autonomia, da não maleficência, da beneficência e da justiça (Beauchamp e Childress, 2001). Também foram incluídos em influentes declarações internacionais de princípios éticos para pesquisa médica, tais como a declaração de Helsinki (Quadro 7.1) e as declarações de organizações das Nações Unidas (Brody, 1998). Esses princípios podem ser considerados como uma linha de base moral para a análise ética da pesquisa neurocientífica em dependência de substância; com a ressalva de que podem necessitar de suplementação para enfrentar novas questões.

Quadro 7.1 – Declaração de Helsinki*

Princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos

A. Introdução

1. A World Medical Association desenvolveu a Declaração de Helsinki como uma declaração de princípios éticos para fornecer diretrizes para médicos e outros participantes em pesquisas médicas envolvendo seres humanos. Pesquisa médica envolvendo seres humanos inclui pesquisas com material humano ou dados identificáveis.
2. É dever do médico promover e salvaguardar a saúde das pessoas. O conhecimento e a consciência do médico são dedicados ao cumprimento desse dever.
3. A declaração de Genebra da World Medical Association liga o médico com as palavras: “a saúde do meu paciente será minha primeira consideração”, e o Código Internacional de Ética Médica declara que “o médico deve agir apenas no interesse do paciente quando fornecer cuidado médico que possa ter o efeito de debilitar a condição física ou mental do paciente”.
4. O progresso médico baseia-se em pesquisas que, em última análise, precisam se embasar, em parte, em experimentos envolvendo seres humanos.
5. Na pesquisa médica com seres humanos, as considerações relacionadas ao bem-estar do ser humano devem preceder os interesses da ciência e da sociedade.
6. A proposta primária da pesquisa médica envolvendo seres humanos é melhorar os procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos e o entendimento da etiologia e a patogênese da doença. Mesmo os métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos mais bem provados devem ser continuamente submetidos à avaliação por meio de pesquisas sobre sua eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade.
7. Na prática médica atual e na pesquisa médica, a maioria dos procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos envolve riscos e prejuízos.
8. A pesquisa médica está sujeita a normas éticas que promovem respeito por todos os seres humanos e protegem sua saúde e seus direitos. Algumas populações de pesquisa são vulneráveis e precisam de proteção especial. As necessidades particulares dos desfavorecidos médica e economicamente precisam ser reconhecidas. Atenção especial também é necessária para aqueles que não podem dar ou recusar o consentimento para eles mesmos, para aqueles que estejam sujeitos a fornecer o consentimento sob coação, para aqueles que não irão se beneficiar pessoalmente da pesquisa e para aqueles cuja pesquisa esteja combinada com a assistência.

9. Os investigadores da pesquisa devem estar conscientes das exigências éticas, legais e regulatórias para a pesquisa em seres humanos em seus próprios países, assim como das exigências internacionais aplicáveis. Não se deve permitir que nenhuma exigência nacional ética, legal ou regulatória reduza ou elimine qualquer das proteções aos seres humanos delineadas nesta Declaração.

B. Princípios básicos para toda pesquisa médica

10. É dever do médico na pesquisa médica proteger a vida, a saúde, a privacidade e a dignidade do ser humano.
11. A pesquisa médica envolvendo seres humanos deve estar em conformidade com os princípios científicos aceitos em geral, ser fundamentada em conhecimento completo da literatura científica e de outras fontes relevantes de informação e em laboratório e, quando apropriado, em experimentação em animais.
12. Cuidado apropriado deve ser tomado na condução de pesquisa que possa afetar o ambiente, e o bem-estar dos animais utilizados para pesquisa deve ser respeitado.
13. O desenho e a execução de cada procedimento experimental envolvendo seres humanos devem ser claramente formulados em um protocolo experimental. Esse protocolo deve ser submetido para consideração, comentários, orientações e, quando apropriado, aprovação de uma comissão revisora de ética especialmente designada, que deve ser independente do investigador, do patrocinador ou de qualquer outro tipo de influência indevida. Essa comissão independente deve estar em conformidade com as leis e os regulamentos do país no qual o experimento de pesquisa é executado. A comissão tem o direito de monitorar ensaios em andamento. O pesquisador tem a obrigação de fornecer informações de monitoramento à comissão, especialmente qualquer evento adverso grave. O pesquisador deve também submeter à comissão, para revisão, informações a respeito de financiamentos, patrocinadores, filiações institucionais, outros possíveis conflitos de interesse e incentivos para os indivíduos.
14. O protocolo de pesquisa deve sempre conter uma declaração das considerações éticas envolvidas e deve indicar que está em concordância com os princípios enunciados nesta Declaração.
15. A pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoas qualificadas cientificamente e sob a supervisão de pessoal médico qualificado. A responsabilidade pelo ser humano deve sempre estar com o pessoal médico qualificado e nunca com o indivíduo da pesquisa, mesmo que ele tenha fornecido consentimento.
16. Todo projeto de pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser precedido de avaliação cuidadosa dos riscos e prejuízos previsíveis em comparação com possíveis benefícios para os sujeitos ou para outros. Isso não impede a participação de voluntários saudáveis em pesquisas médicas. O desenho de todo estudo deve estar disponível publicamente.
17. Os médicos devem se abster de participar de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos a menos que estejam confiantes de que os riscos envolvidos foram avaliados adequadamente e que possam ser manejados de forma satisfatória. Os médicos devem interromper qualquer investigação se os riscos encontrados suplantarem os benefícios potenciais ou se houver prova conclusiva de resultados positivos ou benéficos.

Quadro 7.1 – (Cont.) Declaração de Helsinki*

18. A pesquisa médica envolvendo seres humanos só deve ser conduzida se a importância do objetivo superar os riscos e prejuízos inerentes para o indivíduo. Isto é especialmente importante quando os seres humanos forem voluntários saudáveis.
19. A pesquisa médica só é justificável se houver probabilidade razoável de que as populações nas quais a pesquisa é conduzida possam se beneficiar dos seus resultados.
20. Os indivíduos devem ser voluntários e estarem informados para a participação no projeto de pesquisa.
21. O direito dos indivíduos da pesquisa de salvaguardar sua integridade deve sempre ser respeitado. Deve-se tomar toda precaução para respeitar a privacidade do indivíduo, a confidencialidade das informações do paciente e para minimizar o impacto do estudo na integridade física e mental e na personalidade dele.
22. Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada indivíduo em potencial deve ser adequadamente informado dos objetivos, dos métodos, das fontes de financiamento, de quaisquer possíveis conflitos de interesse, filiações institucionais do pesquisador, dos benefícios previstos e dos riscos potenciais e do desconforto que possa estar associado. O indivíduo deve ser informado do direito de se abster da participação no estudo ou de retirar o consentimento em participar em qualquer momento, sem represálias. Após assegurar-se que ele entendeu as informações, o médico deve então obter o termo de consentimento livre e informado, preferencialmente por escrito. Caso o consentimento não possa ser obtido por escrito, o consentimento não escrito deve ser formalmente documentado e testemunhado.
23. Ao obter o consentimento informado para o projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso se o indivíduo estiver em uma relação de dependência com o médico ou se puder sentir sob coação. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por médico adequadamente informado que não esteja engajado na investigação e que seja completamente independente desse relacionamento.
24. Para o indivíduo de pesquisa que seja legalmente incapacitado, física ou mentalmente, de fornecer o consentimento ou um menor legalmente incapacitado, o investigador deve obter o consentimento informado do representante autorizado legalmente em concordância com a legislação pertinente. Esses grupos não devem ser incluídos em pesquisa, a menos que ela seja necessária para promover a saúde da população representada e que não possa ser realizada em pessoas capazes legalmente.
25. Quando o sujeito considerado legalmente incapacitado, como uma criança menor de idade, for capaz de assentir sobre decisões de participação na pesquisa, o investigador deve obter a concordância adicionalmente ao consentimento do representante autorizado legalmente.
26. A pesquisa em indivíduos dos quais não seja possível obter consentimento, incluindo consentimento antecipado ou por procuração, deve ser feita apenas se a condição física/mental que impede a obtenção do consentimento informado seja uma característica necessária da população da pesquisa. As razões específicas para se envolver indivíduos de pesquisa com uma condição que os torne incapazes de fornecer o consentimento informado devem ser declaradas no protocolo para consideração e aprovação pela comissão revisora. O protocolo deve declarar que o consentimento para permanecer na pesquisa deve ser obtido assim que possível do indivíduo ou de seu substituto legalmente autorizado.
27. Tanto os autores como os editores têm obrigações éticas. Na publicação dos resultados da pesquisa, os investigadores são obrigados a preservar a acurácia

dos resultados. Tanto resultados negativos como positivos devem ser publicados ou disponibilizados publicamente de outra maneira. As fontes de financiamento, as filiações institucionais e quaisquer conflitos de interesse devem ser declarados na publicação. Relatos de experimentos que não estejam em concordância com os princípios contidos nesta Declaração não devem ser aceitos para publicação.

C. Princípios adicionais para pesquisa médica combinada com assistência médica

28. Os médicos devem combinar pesquisa e assistência médica apenas na medida em que a pesquisa seja justificada pelo seu potencial valor profilático, diagnóstico ou terapêutico. Quando a pesquisa médica for combinada com a assistência médica, critérios adicionais se aplicam para proteger os pacientes que forem sujeitos da pesquisa.
29. Os benefícios, riscos, prejuízos e a eficácia de um método novo devem ser testados contra os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos disponíveis. Isso não exclui o uso de placebo, ou ausência de tratamento, em estudos em que não existam métodos profiláticos, diagnósticos ou terapêuticos comprovados.
30. Na conclusão do estudo, cada paciente incluído no estudo deve ter assegurado o acesso aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo.
31. O médico deve informar completamente ao paciente quais aspectos da sua assistência estão relacionados ao estudo. A recusa do paciente em participar do estudo nunca deve interferir com o relacionamento médico-paciente.
32. No tratamento de um paciente, no qual métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos não existam ou tenham se mostrado ineficazes, o médico, com o consentimento informado do paciente, deve ser livre para utilizar medidas profiláticas, diagnósticas e terapêuticas novas ou não comprovadas se, no julgamento do médico, ela ofereça a possibilidade de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento. Quando possível, essas medidas devem ser objeto de pesquisa desenhada para avaliar sua segurança e eficácia. Em todos os casos, as novas informações devem ser registradas e, quando apropriado, publicadas. As outras diretrizes relevantes desta Declaração devem ser seguidas.

Nota de esclarecimento ao parágrafo 29

A World Medical Association (WMA) por meio desta reafirma sua posição de que extremo cuidado deve ser tomado ao se utilizar um ensaio controlado por placebo e que, em geral, essa metodologia deve ser empregada apenas na inexistência de terapia comprovada. Entretanto, um ensaio controlado por placebo pode ser eticamente aceitável, mesmo se terapia comprovada estiver disponível, sob as seguintes circunstâncias:

- Quando, por razões metodológicas prementes e cientificamente evidentes, seu uso for necessário para determinar a eficácia ou a segurança de um método profilático, diagnóstico, ou terapêutico; ou
- Quando um método profilático, diagnóstico ou terapêutico estiver sendo investigado para uma condição menor e os pacientes ao receberem placebo não estarão sujeitos a qualquer risco adicional de dano sério ou irreversível.

Todas as outras recomendações da Declaração de Helsinki devem ser seguidas, especialmente a necessidade de revisão científica e ética apropriada.

Fonte: World Medical Association, 2002 (disponível no website http://www.wma.net/e/policy17-e_e.html).

* A declaração de Helsinki é um documento da política oficial da World Medical Association, o corpo de representação global para os médicos. Foi adotada pela primeira vez em 1964 (Helsinki, Finlândia) e revisada em 1975 (Tóquio, Japão), 1983 (Veneza, Itália), 1989 (Hong Kong), 1996 (Somerset-West, África do Sul) e 2000 (Edimburgo, Escócia). Uma nota de esclarecimento foi adicionada no Parágrafo 29 pela Assembléia Geral da WMA em Washington, 2002.

Princípios de Ética Biomédica

Respeito pela Autonomia

Respeitar a autonomia significa respeitar e não interferir com as ações de uma pessoa racional que tenha capacidade para ação autônoma, isto é, adultos que sejam capazes de decidir livremente sobre o curso de uma ação sem influência, coerção, ou imposição (Beauchamp e Childress, 2001). No contexto da pesquisa biomédica, o princípio do respeito pela autonomia é utilizado ao se requerer o seguinte: consentimento informado para participação no tratamento ou pesquisa, participação voluntária na pesquisa e manutenção da confidencialidade e da privacidade das informações fornecidas ao pesquisador (Beauchamp e Childress, 2001).

Não maleficência

O princípio da não maleficência significa simplesmente *não lesar* (Beauchamp e Childress, 2001). Seguir o princípio da não maleficência requer que as pessoas evitem causar danos ou lesões, ou de colocar outros em risco de danos ou lesões. No contexto da pesquisa biomédica, o princípio da não maleficência exige que os pesquisadores minimizem os riscos associados com a participação na pesquisa (Brody, 1998; Beauchamp e Childress, 2001).

Beneficência

Beauchamp e Childress identificaram a *beneficência positiva* e a *utilidade* como dois elementos do princípio da beneficência (Beauchamp e Childress, 2001). A beneficência positiva requer que as pessoas tenham ações que resultem em benefícios. A utilidade requer que os benefícios das ações das pessoas sobreponham-se aos prejuízos impostos a outros. O princípio da beneficência, dessa forma, requer que uma ação produza benefícios e que estes se sobreponham aos prejuízos. No contexto da pesquisa biomédica, isso significa que os benefícios da pesquisa para a sociedade devem se sobrepor aos riscos para os participantes.

Justiça Distributiva

Justiça é provavelmente o mais controverso dos quatro princípios morais. Para a proposta desta discussão, *justiça* se refere à *justiça distributiva* e não à justiça retributiva (criminal) ou retificatória (compensatória) (Beauchamp e Childress, 2001). Em bioética, o princípio da justiça distributiva tem sido central nos debates sobre como assegurar acesso equitativo à assistência à saúde e reduzir a desigualdade dos desfechos no âmbito da saúde. No caso de pesquisa, o princípio da justiça distributiva se refere à distribuição equitativa dos riscos, assim como dos benefícios da participação na pesquisa (Brody, 1998). Uma política de pesquisa equilibrada e justa deve objetivar uma distribuição dos benefícios e dos prejuízos da participação na pesquisa que seja tão justa e equitativa quanto possível.

Direitos Humanos

Em 1948, a Declaração Universal dos Direitos Humanos (DUDH) estabeleceu um conjunto internacional de direitos humanos que devem ser honrados por todas as nações que assinaram a declaração (Assembléia Geral das Nações Unidas, 10 de dezembro de 1948). A DUDH reconheceu que todas as pessoas têm direitos em virtude de serem seres humanos e que são universais no sentido de que se aplicam igualmente para todas as pessoas ao redor do mundo, independentemente de quem sejam ou de onde vivam (International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies e François-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights, 1999; Mann *et al.*, 1999). A DUDH encorajou as nações a tratar todas as pessoas igualmente e a promover e proteger o direito à vida, à liberdade e à segurança das pessoas. Inclui *direitos negativos*, como os direitos de não sofrer escravidão ou servidão, de não ser torturado ou sujeito a tratamento cruel, desumano, degradante, ou punitivo. Também obriga os estados signatários a fornecerem tratamento igualitário perante a lei e igual proteção pela lei, sem discriminação, ao requerer que todo aquele acusado de uma ofensa criminal deva ser presumido inocente até que a culpa seja provada (DUDH, 1948, artigo 11).

Tanto os princípios éticos na medicina como os direitos humanos personificam proibições quanto a agir de maneiras específicas, mas diferem para quem são aplicados (Mann, 1999). Os princípios éticos tipicamente se aplicam a indivíduos, geralmente trabalhadores da área da saúde e pesquisadores, enquanto os direitos humanos impõem obrigações, para estados e governos, de promover e proteger os direitos dos cidadãos de violações pelo estado ou por outros (Mann, 1999). Os direitos humanos são mais relevantes para a maneira como os tratamentos e intervenções derivados da pesquisa neurocientífica são usados para tratar e prevenir a dependência de substância. Isso porque o tratamento e a prevenção podem envolver o uso de poderes coercitivos de estado para ameaçar os direitos humanos de pessoas que sejam dependentes de substâncias psicoativas (Gostin e Mann, 1999).

Ética da Experimentação em Animais na Pesquisa Neurocientífica

O uso de animais na pesquisa biomédica é tradicionalmente justificado pelo argumento que o dano infringido aos animais no curso da pesquisa é sobreposto pelos ganhos no conhecimento científico para os humanos (e para os animais) (Resnik, 1998). A comunidade científica tem geralmente aceito esta defesa, mas ela não tem recebido o mesmo apoio do público, como resultado do relato de exemplos controversos de experimentação em animais pela mídia (Brody, 1998).

As pesquisas com animais forneceram alguns benefícios significativos para os humanos, por exemplo, a identificação de mecanismos que causam doenças e a melhoria nos tratamentos (Naquet, 1993).

Embora existam alternativas aos modelos animais em algumas situações, como culturas de tecidos ou simulações por computador (Resnik, 1998), estes modelos não podem substituir o uso de animais nas pesquisas, pois não podem modelar o rico ambiente comportamental e fisiológico dos animais vivos (American Psychological Association Science Directorate, 2001).

Uma crítica à experimentação com animais é que os animais utilizados não forneceriam bons modelos da biologia, fisiologia e psicologia (Resnik, 1998). Por exemplo, pesquisas mostraram que a organização cortical do cérebro varia entre espécies e que alguns primatas não possuem características encontradas em humanos (Preuss, 2000). Também se tem argumentado que a psicologia e a neurobiologia da dependência de substância não são bem modeladas pelos animais comumente utilizados, tais como camundongos e ratos (Resnik, 1998), e que modelos de primatas não humanos são mais desejáveis, pois a anatomia cortical e o repertório comportamental dos primatas se assemelham mais àquelas dos humanos (National Academy of Science, 1996). Entretanto, muito do conhecimento atual a respeito da neurociência da dependência de substância provém de experimentos em animais, utilizando certo número de espécies diferentes. Camundongos geneticamente modificados, por exemplo, vêm sendo usados para identificar alvos iniciais para as drogas, como o receptor canabinoide CB1, e vias envolvidas no metabolismo da cocaína foram investigadas (Nestler, 2000). Ratos e outras espécies não primatas vêm fornecendo bons modelos para certos aspectos da psicologia e da neurobiologia da dependência de substância, reduzindo, assim, o número de primatas necessários para pesquisa.

Parece existir um compromisso social entre aqueles que se opõem à experimentação animal e aqueles que a consideram necessária (Varner, 1994). As objeções morais à experimentação em animais têm aumentado a quantidade de provas que os defensores da pesquisa precisam reunir (Varner, 1994). Esse é um resultado razoável, na medida em que a quantidade de provas não é insuperável.

Na maioria dos países, a legislação adota uma de duas perspectivas que reconhecem a necessidade de experimentação animal enquanto coloca restrições à prática (Brody, 1998). A legislação na Europa e na América toma uma posição de *prioridade humana* na qual o sofrimento e a perda dos animais são minimizados, mas os interesses humanos precedem os interesses dos animais quando em conflito (Brody, 1998). Em contraste, a legislação na Austrália e no Reino Unido baseia-se em uma posição *balanceada* na qual os interesses dos humanos são geralmente considerados mais importantes, mas algumas vezes podem ser suplantados com o objetivo de proteger os animais (Brody, 1998). Diferentemente das legislações na América e na Europa, a legislação na Austrália e no Reino Unido requer que durante o processo de revisão ética, os benefícios dos experimentos propostos sejam comparados com os danos que serão infligidos aos animais (Brody, 1998).

Princípios Éticos na Pesquisa Biomédica em Humanos

Desde os julgamentos de Nuremberg, de médicos pesquisadores alemães após a II Guerra Mundial, um consenso se desenvolveu sobre as exigências éticas básicas para pesquisa biomédica em humanos (Brody, 1998; Jonsen, 1998). Na maioria dos países desenvolvidos, códigos de ética nacionais estabelecem obrigações que os investigadores devem cumprir para que a pesquisa seja legitimada ética e cientificamente. Embora condições específicas para a aprovação ética possam diferir de país para país, o mesmo conjunto de princípios éticos básicos é encontrado na maioria das diretrizes nacionais (Brody, 1998). Isso inclui revisão ética independente das propostas de pesquisa, respeito pela privacidade do paciente, consentimento informado para participar da pesquisa e proteção da privacidade e confidencialidade da informação (Brody, 1998).

Revisão Ética independente dos Riscos e dos Benefícios

Com o objetivo de ganhar a aprovação para qualquer pesquisa em humanos, os investigadores devem obter a aprovação de uma comissão de ética revisora independente. Uma revisão externa de um protocolo de estudo fornece uma avaliação independente de se os benefícios do ensaio proposto superam qualquer risco que possua para os participantes (Brody, 1998).

Consentimento Informado

O consentimento informado para participar de uma pesquisa é geralmente uma maneira de pedir ao participante da pesquisa para consentir com a sua participação no estudo após uma discussão detalhada do que será exigido e uma descrição de qualquer evento adverso que possa ocorrer (Brody, 1998). A participação de pessoas com idade menor que 18 anos normalmente exige o consentimento dos pais ou do responsável legal, além da concordância do participante. Qualquer incerteza sobre os riscos da participação deve ser comunicada cuidadosamente e deve haver monitoração próxima de qualquer evento adverso, com o fornecimento de assistência médica prontamente para qualquer resultado desfavorável. A inclusão de pessoas com comprometimento cognitivo em um estudo exige considerações especiais (ver a seguir). O consentimento pode precisar ser obtido de uma pessoa próxima que tome a decisão de acordo com o interesse do participante da pesquisa com o comprometimento (Brody, 1998). Isso tem implicações para a pesquisa envolvendo pessoas com dependência de substância se a pessoa tiver disfunções cognitivas, psiquiátricas, ou neurológicas crônicas como resultado do uso de substância (ver Cap. 4), ou se a pessoa tiver uma doença psiquiátrica concomitante (ver Cap. 6).

Todas as formas de consentimento devem ser dadas após os participantes terem sido informados do que o envolvimento na pesquisa exigirá deles. Os participantes da pesquisa devem ter tempo para refletir e para considerar suas

obrigações a cada estágio do procedimento de consentimento. Idealmente, o processo de consentimento deve incluir uma terceira parte, geralmente um clínico não envolvido com o estudo, para assegurar a integridade do processo. Deve-se permitir que os participantes desistam do estudo a qualquer momento. Se decidirem desistir, a decisão deve ser respeitada e eles devem ser informados de que não sofrerão qualquer consequência, tais como a recusa de consultas de rotina ou da assistência médica (Brody, 1998). Se qualquer paciente desistir do estudo, os dados coletados devem ser omitidos dos resultados finais.

Recrutamento de Indivíduos

As condições nas quais as pessoas são recrutadas para o estudo não devem envolver qualquer forma de coerção ou o uso de persuasão excessiva para participar (Brody, 1998). Em anos recentes, tornou-se comum reembolsar os participantes pelo envolvimento em alguns estudos de pesquisa. A justificativa mais comum é que os reembolsos maximizam o recrutamento inicial e a retenção de participantes no estudo. Pequenos reembolsos são oferecidos para compensar os participantes pelo tempo despendido para participar do ensaio ou pelas despesas de transporte. Os reembolsos podem ser interpretados por alguns sujeitos potenciais como recompensa pela participação e, por alguns pesquisadores, como uma forma de aumentar o número de participantes do ensaio. Ashcroft argumenta que os reembolsos são eticamente aceitáveis se servirem para recompensar um participante pelos inconvenientes, de forma que não é visto como pagamento para qualquer lesão causada (Ashcroft, 2001). Na Austrália, por exemplo, tem sido uma prática comum desde o início da década de 1980 que pesquisadores em drogas paguem A\$20 aos usuários de drogas se eles participarem de entrevistas de pesquisa. O dinheiro pretende compensar os participantes pelo tempo, pelas despesas de transporte e pela inconveniência. O pagamento dos participantes em pesquisas também é uma prática padrão na pesquisa de drogas no Canadá e nos EUA.

Na Austrália, essa estratégia provou ter sucesso como forma de recrutar usuários de drogas ilícitas para estudos de pesquisa sobre fatores de risco para a transmissão de vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite C e outras doenças transmissíveis pelo sangue; sobre o padrão de uso de anfetaminas (incluindo o uso injetável, as razões para fazer a transição para esse uso e a prevalência de problemas psicológicos e de saúde causados por ele); sobre a prevalência e correlatos da *overdose* de droga em usuários de heroína; e no monitoramento nacional das tendências do uso de drogas ilícitas desde 1996. As informações coletadas nesses estudos não poderiam facilmente ser obtidas de outra maneira. Entrevistar usuários de droga em tratamento, por exemplo, seria de utilidade limitada, pois muitos não procuram tratamento e aqueles que o procuram, geralmente o fazem após anos de problemas com o uso de droga. Obter informação dessa maneira fornece um alerta antecipado das tendências do uso de drogas ilícitas.

Também cria a oportunidade de fornecer aos usuários informações sobre os riscos do uso de drogas e estas informações também podem ajudar na elaboração de campanhas educacionais focadas em usuários de drogas ilícitas. Os achados desses estudos também são apresentados regularmente para as equipes de centros de tratamento para alertá-los de problemas emergentes entre as pessoas que procuram sua ajuda.

Uma preocupação expressa por críticos dessa prática de pagar os participantes é que o dinheiro servirá como um estímulo devido ao seu potencial para comprar drogas. A primeira questão é se os usuários de drogas têm o mesmo direito de qualquer outra pessoa de serem compensados pelo tempo e pela inconveniência de serem entrevistados. O dinheiro pode bem ser utilizado para comprar tabaco, álcool, ou drogas ilícitas, assim como o dinheiro conseguido pelos usuários de drogas através de emprego, previdência social, ou crime. Em termos de padrão de uso diário da maior parte dos usuários de drogas injetáveis, \$20 compra apenas uma pequena quantidade das drogas de rua normalmente utilizadas por dia. Essa questão é controversa e permanece não resolvida.

Privacidade e Confidencialidade

Os pesquisadores são obrigados a proteger a privacidade dos participantes do estudo. As informações pessoais dos participantes não devem ser divulgadas a qualquer indivíduo ou grupo de indivíduos sem seu consentimento direto e eles não devem ser identificáveis a partir dos resultados publicados do estudo (Brody, 1998). Essas regras são especialmente importantes quando os participantes do estudo têm uma condição estigmatizante, tal como uma doença mental ou a dependência de drogas.

A proteção da privacidade dos participantes e da confidencialidade das informações que eles fornecerem é crítica em pesquisas nas quais se coletam dados sobre o uso de substâncias. O uso de algumas substâncias psicoativas (por exemplo, *cannabis*, cocaína e heroína) é ilegal, assim como o uso de álcool por pessoas com idade menor que a mínima legal para beber. Levantamentos sobre o uso de drogas podem também perguntar sobre o uso de drogas ilícitas e o cometimento de outros atos ilegais, como dirigir intoxicado, vender drogas ilícitas ou se envolver em roubo, fraudes, ou violência para financiar o uso de droga. Se esses dados estiverem ligados a um indivíduo identificado e forem entregues à polícia, então os participantes poderiam enfrentar acusações criminais. Nos EUA, os pesquisadores podem obter certificados de confidencialidade que dão aos sujeitos a segurança de que isso não ocorrerá. No entanto, o *status* legal desses certificados não é claro, uma vez que eles são federais; há dúvidas se teriam validade em cortes estaduais. Além do mais, a ameaça de acesso a esses documentos a partir de processos legais civis também não é clara. A situação legal em muitos outros países, de maneira similar, também não é clara.

A confidencialidade é um problema muito menor quando os dados são coletados em uma única entrevista transversal. A informação fornecida geral-

mente não contém o nome, ou outros identificadores, dos participantes, pois essa informação não precisa ser coletada. A confidencialidade se torna uma questão mais importante se as entrevistas forem gravadas (por exemplo, em fitas cassette), pois isto poderia ser utilizado em uma corte legal. A confidencialidade se torna uma questão potencialmente séria em estudos longitudinais nos quais os dados que permitem a identificação dos sujeitos (por exemplo, o nome e o endereço dos participantes e os nomes e endereços de sua família e amigos) são coletados de forma que os indivíduos possam ser recontatados para entrevistas adicionais em uma data posterior. Precaução padrão é armazenar nomes e identificadores de forma que estejam seguros e mantê-los separados dos dados do levantamento. A confidencialidade se tornará uma questão ainda mais importante quando amostras de DNA (ou de tecidos biológicos dos quais o DNA possa ser obtido) forem coletadas, pois o DNA fornece uma forma inequívoca de identificar todos os indivíduos (exceto gêmeos idênticos). Quando ligados com questionários ou dados de entrevistas, o DNA permite que informações de atos ilegais autorrelatados sejam ligadas de maneira confiável ao indivíduo. Precauções especiais serão, dessa forma, necessárias para proteger a privacidade em estudos epidemiológicos de uso de drogas ilícitas que também coletem amostras biológicas. Uma legislação similar à que é aplicada nos EUA pode ser necessária.

85-7241-666-8

Questões Éticas Emergentes na Pesquisa Neurocientífica

Pesquisa em Pessoas Vulneráveis

A pesquisa envolvendo pessoas que possuam comprometimento cognitivo ou físico requer considerações éticas especiais (Brody, 1998). Uma questão ética maior é se as pessoas vulneráveis são capazes de fornecer o consentimento informado, especificamente se são capazes de entender o raciocínio por trás de um ensaio clínico (Mora, 2000), de entender exatamente o que será exigido delas e porque (Stahl, 1996) e de fornecer seu consentimento livre e informado para participarem do estudo (Anthony e Helzer, 1991).

Uma pessoa pode ser vulnerável por uma ou mais das três seguintes razões: limitações pessoais à sua liberdade (intrínseca); fatores ambientais que limitem sua liberdade (extrínseca) e limitações de sua liberdade em virtude do relacionamento com outra pessoa ou grupo (relacional) (Roberts e Roberts, 1999).

Pessoas com Dependência de Substância São Vulneráveis?

Poucos estudos foram conduzidos sobre se as pessoas que são dependentes de substância têm uma capacidade comprometida para consentir com a participação em pesquisa (Adler, 1995; Gorelick *et al.*, 1999). A maior parte da controvérsia recente sobre a pesquisa neurocientífica em populações vulneráveis tem sido sobre a pesquisa em pessoas com esquizofrenia (Shamoo, 1998) e acidente vascular cerebral (Alves e Maccicchi, 1996). Nesses casos, existem sérias dú-

vidas sobre a capacidade de alguns pacientes de dar o consentimento livre e esclarecido, pois estão comprometidos cognitivamente, seja de maneira intermitente, seja cronicamente. Existem algumas analogias entre esses casos e questões envolvendo pesquisa experimental em pessoas dependentes de substância. Existem conseqüências neurológicas, cognitivas e psiquiátricas crônicas de alguns tipos de uso de substância (ver Cap. 4) que podem afetar a capacidade de alguns indivíduos de dar o consentimento informado.

As pessoas dependentes de drogas podem ser vulneráveis a coerção e indução para participar de pesquisa quando estão intoxicadas ou quando estão apresentando sintomas agudos de abstinência (Adler, 1995; Gorelick *et al.*, 1999). Pessoas gravemente intoxicadas por álcool ou cocaína, por exemplo, sofrem comprometimentos similares a pessoas que estejam agudamente psicóticas. De maneira similar, uma pessoa que esteja apresentando sintomas agudos de abstinência pode ser induzida a consentir com a participação em estudos de pesquisa pela oferta da substância da qual são dependentes ou de medicações para aliviar seus sintomas de abstinência (Adler, 1995; Gorelick *et al.*, 1999). Pessoas intoxicadas deveriam normalmente ser excluídas de estudos experimentais no terreno dos bons desenhos de pesquisa, sem contar com os problemas éticos associados com sua inclusão. Questões sobre o consentimento informado surgem na condução de ensaios clínicos controlados de drogas para tratar sintomas da toxicidade ou *overdose* da droga. Nesses casos em que a pessoa esteja incapaz de dar consentimento, o consentimento por procuração pode ser necessário.

Estudos de Provocação

Estudos de provocação na pesquisa neurocientífica da dependência frequentemente usam neuroimagem para estudar os efeitos de uma substância psicoativa na função cerebral em usuários de substância e pessoas dependentes de substância. Por exemplo, pessoas dependentes de heroína podem receber uma substância injetável marcada radioativamente, em um PET ou SPECT *scan* (Fu e McGuire, 1999), e então uma droga opióide, ou serem expostos a estímulos relacionados à droga, com o objetivo de identificar locais no cérebro nos quais as drogas atuam (Sell *et al.*, 1999; Kling *et al.*, 2000; Martin-Soelch *et al.*, 2001). Esses estudos de provocação envolvem pouca ou nenhuma perspectiva de ganho terapêutico para os participantes. Seu mais provável benefício é um entendimento não comprovado da dependência de substância que pode beneficiar futuros pacientes melhorando o resultado do tratamento.

Os procedimentos de consentimento esclarecido para os estudos de provocação na dependência de substância precisam tornar claros, para os participantes em potencial, a ausência de qualquer ganho terapêutico e os riscos da participação. Os participantes que estiverem procurando tratamento devem ser ativamente encaminhados a um serviço de tratamento (Gorelick *et al.*, 1999). Cuidados também devem ser tomados para assegurar que a capacidade de dar o consenti-

mento voluntário não esteja comprometida devido aos participantes estarem intoxicados ou experimentando sintomas de abstinência. Isso pode requerer uma triagem para sintomas de intoxicação e abstinência na época do recrutamento (Adler, 1995).

A administração de droga nestes estudos é consideravelmente menos arriscada do que o uso de drogas que ocorre fora das condições laboratoriais. Doses significativamente menores de drogas farmacologicamente puras são usadas em estudos laboratoriais na ausência de uso concomitante de outras drogas, como ocorre na comunidade. Adicionalmente, a droga é administrada sob supervisão médica com protocolos no local para lidar com qualquer evento adverso (Adler, 1995). Os riscos da administração da droga podem ser adicionalmente reduzidos pela exclusão de pessoas que houverem apresentado efeitos adversos de drogas, como psicoestimulantes. O uso de estímulos associados com a substância é muito menos invasivo e possui menos riscos do que a exposição a drogas. As substâncias marcadas radioativamente utilizadas em algumas formas de neuroimagem representam muito pouco risco para os participantes e os novos métodos de imagem, com a RMNf, não envolvem exposição a radiação ou substâncias radioativas (Gilman, 1998).

Questões Éticas na Pesquisa Epidemiológica da Dependência de Substância

As principais questões éticas na pesquisa epidemiológica são: assegurar que todo participante forneça o consentimento livre e esclarecido e proteger sua privacidade e a confidencialidade de qualquer informação que seja coletada. Também existem questões próprias dos estudos epidemiológicos. Uma vez que não estão envolvidos procedimentos experimentais, os principais riscos que os participantes enfrentam surgem da possibilidade de mau uso de qualquer informação por eles fornecida. Esses riscos podem, potencialmente, incluir o ostracismo social e a estigmatização, se o uso de droga se tornar conhecido da família, amigos, ou vizinhos; e processo criminal se qualquer informação fornecida sobre uso de droga ilegal ou outro comportamento criminoso se tornar conhecida da polícia de maneira que possa ser relacionada com o indivíduo.

A equidade e os critérios para uma boa pesquisa epidemiológica requerem que uma amostra representativa da população em risco seja recrutada em estudos sobre o padrão de uso e de dependência de substância na população. Pode haver questões levantadas pela pouca adesão a estudos longitudinais de indigentes e sem-tetos que podem apresentar um risco aumentado de desenvolver dependência de substância. A equidade pode também ser uma questão se houver uma preponderância de estudos de pessoas em tratamento financiado publicamente e ausência de representatividade daqueles tratados em serviços de saúde privados ou por

médicos e psiquiatras especialistas particulares. Também é possível que os resultados de um estudo possam, potencialmente, levar à estigmatização de um grupo se, por exemplo, um estudo identificar uma alta taxa de dependência de substância em um grupo social, cultural, ou étnico particular.

Questões Éticas em Ensaio Clínicos de Tratamentos Farmacológicos para Dependência de Substância

Os ensaios clínicos de novas drogas terapêuticas são necessários para o registro de drogas na maioria dos países desenvolvidos e são atualmente uma parte amplamente aceita da prática médica. Existe uma concordância internacional sobre os critérios para a conduta ética nesses estudos. Além das questões previamente discutidas de revisão ética independente – isto é, consentimento livre e esclarecido pelos participantes do estudo; uma relação risco-benefício aceitável para os participantes; e proteção da privacidade do paciente e a confidencialidade (Brody, 1998) – também existem questões do desenho do ensaio, conflitos de interesse e justiça distributiva.

Desenho do Ensaio Clínico

Um ensaio clínico randomizado e controlado é amplamente aceito como o *padrão-ouro* para a avaliação de tratamento na medicina, pois minimiza o viés na determinação de quais pacientes recebem quais tratamentos (Cochrane, 1972). A distribuição aleatória para o tratamento é eticamente aceitável se existir incerteza genuína sobre o valor comparativo dos dois tratamentos; se os participantes do ensaio estiverem cientes de que serão randomizados; e se estiverem informados sobre o tipo de tratamento para o qual podem ser designados (por exemplo, placebo ou ativo) e dos riscos destes tratamentos quando da obtenção do consentimento esclarecido para participar do ensaio.

A escolha de um ensaio clínico controlado e randomizado como condição de comparação levanta a questão de quando é eticamente aceitável comparar a eficácia de um novo tratamento com droga para a dependência de substância com um placebo. Alguns autores têm argumentado que é antiético fornecer apenas o tratamento placebo, caso exista um tratamento que seja eficaz para a condição (Brody, 1998). Esse argumento é relevante no caso da dependência de substância, pois algumas formas podem colocar a vida em risco na ausência de tratamento. Seria eticamente aceitável, entretanto, usar uma condição de comparação com placebo se não houver farmacoterapia eficaz para a condição e se os dois grupos de tratamento receberem o melhor tratamento psicossocial disponível (Gorelick *et al.*, 1999). Nesse caso, o ensaio clínico poderia perguntar: a adição de farmacoterapia ao acompanhamento psicossocial de boa qualidade melhora o resultado em comparação com a adição de placebo? Uma vez que é

provável que qualquer farmacoterapia seja de fato utilizada em combinação com tratamento psicossocial de boa qualidade (Fox, 1997), esta é, geralmente, a questão mais relevante para um estudo randomizado controlado de uma nova farmacoterapia para a dependência de droga.

Justiça Distributiva

Tanto a equidade como os critérios de ensaio clínicos de repercussão exigem que uma amostra representativa da população de risco seja recrutada nestes estudos (Brody, 1998). Esforços especiais podem ser necessários para se assegurar que mulheres, crianças e grupos minoritários sejam incluídos em ensaios clínicos para assegurar que tenham acesso aos benefícios da participação em pesquisa e que os resultados dos estudos de pesquisa possam ser aplicados a estes grupos se as drogas testadas forem eventualmente aprovadas e registradas para uso clínico (Brody, 1998).

Conflitos de Interesse

Uma questão ética de significância crescente, dada a extensão do financiamento dos ensaios clínicos por companhias farmacêuticas, é assegurar a confiabilidade pública dos resultados (Davidoff *et al.*, 2001; de Angelis, Fontanarosa e Flanagin, 2001). A confiança pública tem sido minada nos últimos anos, pois os investigadores têm falhado na apresentação de seus interesses financeiros pessoais nos desfechos dos ensaios clínicos (por exemplo, como resultado do pagamento de grandes honorários de consultoria pela promoção de produtos farmacêuticos ou pela participação em uma companhia farmacêutica). Este tem se tornado um problema cada vez maior na medida em que o financiamento público para pesquisa médica e para as universidades tem diminuído e as companhias farmacêuticas vêm se tornando a principal fonte de financiamento para pesquisa. Além do mais, as pesquisas financiadas por estas companhias vêm sendo conduzidas por organizações de pesquisa contratadas, com condições em que os dados podem ser publicados sob controle dos patrocinadores farmacêuticos (de Angelis, Fontanarosa e Flanagin, 2001; Anon, 2001).

Não importa quão científica e eticamente rigorosa a condução de um estudo possa ser, seus achados são de uso limitado se o público não tiver confiança na sua validade (Davidoff *et al.*, 2001; de Angelis, Fontanarosa e Flanagin, 2001). Certo número de políticas vem sendo implementado pelos editores das principais revistas médicas em um esforço de restaurar a confiança na pesquisa clínica. Uma é a decisão por esses editores de exigir que os autores apresentem as fontes de financiamento e conflitos de interesse potenciais e que assintam que tiveram controle completo sobre os dados do estudo e sua análise (Davidoff *et al.*, 2001; de Angelis, Fontanarosa e Flanagin, 2001). Outra política é a criação de um registro de protocolos de pesquisa clínica antes do início do estudo para minimizar a supressão de resultados desfavoráveis ou a seleção de resultados *ex post facto* e métodos de análise de forma a fazer a droga parecer melhor (Horton, 1997).

Recomendações políticas adicionais têm sido feitas, mas ainda não implementadas. Estas incluem: monitoramento independente da adesão ao protocolo de estudo, em especial com o relato de qualquer efeito adverso apresentado pelos participantes e a exigência de que os investigadores e os patrocinadores de um ensaio clínico comprometam-se a publicar os resultados em até dois anos após completar a coleta de dados, como condição para que o protocolo do estudo seja aprovado por uma comissão de ética (Reidenberg, 2001). Esta última estando bem embasada, uma vez que a principal justificativa ética para a realização de estudos de pesquisa é contribuir para o conhecimento científico (Brody, 1998) e isto não pode ocorrer se os resultados da pesquisa não forem publicados (Reidenberg, 2001).

Ensaio Clínico de Intervenções Farmacológicas Preventivas para a Dependência de Substância

Intervenções psicossociais educacionais vêm sendo amplamente empregadas com o objetivo de prevenir que jovens utilizem drogas (Spoonner e Hall, 2002). Intervenções universais visam todos os jovens, enquanto as intervenções indicadas, focadas, ou seletivas visam àqueles jovens que são identificados como em risco mais elevado de iniciar o uso de droga. O impacto tanto de intervenções universais como de seletivas nas taxas de uso de drogas frequentemente é modesto (National Research Council, 2001).

Intervenções psicossociais preventivas levantam questões éticas. Intervenções universais (aquelas direcionadas a todos os jovens) levantam preocupações sobre conseqüências adversas não pretendidas, tais como o encorajamento da experimentação de drogas pelos jovens. Intervenções focadas ou indicadas levantam questões éticas adicionais, pois exigem a identificação de jovens que tenham risco aumentado de usar drogas. Os seus consentimentos, assim como os dos seus pais, são necessários para a participação em intervenções preventivas. No processo de obtenção desse consentimento, os pais e seus filhos podem ser informados do seu *status* de risco. A participação em ensaios de intervenções preventivas pode também expor as crianças à estigmatização social e discriminação, se isto se tornar conhecido de seus professores, colegas e dos pais de seus colegas. Por exemplo, os pais de crianças julgadas como de *baixo risco* podem desencorajar ativamente seus filhos de se aproximarem de crianças de *alto risco*, ou podem insistir para que as crianças de alto risco sejam excluídas ou removidas da escola.

As mesmas questões éticas de estigmatização e discriminação também são levantadas por intervenções farmacológicas ou imunológicas que visem prevenir a dependência de substância. Duas dessas intervenções são discutidas a seguir: intervenções farmacológicas precoces em pessoas em risco para dependência de

substância, que podem ser inspiradas pelos esforços similares para prevenir psicose (McGorry, Yung e Phillips, 2001); e o uso preventivo de imunoterapias contra os efeitos das drogas para reduzir o risco de dependência de substância (Cohen, 1997).

Estudos de Intervenção Precoce

As intervenções precoces para a dependência de substância vêm sendo discutidas e seriam análogas aos estudos com esquizofrenia que identificam pessoas que têm um risco aumentado de desenvolver o transtorno devido a uma história familiar de esquizofrenia, ou por apresentarem sintomas que possam ser iniciais ou *prodrômicos* do transtorno. O objetivo dessa abordagem é prevenir o desenvolvimento da esquizofrenia pela combinação de cuidados psicossociais de boa qualidade e doses baixas de drogas neurolépticas que são utilizadas no tratamento da esquizofrenia (McGorry, Yung e Phillips, 2001). Estudos na Austrália e nos EUA mostraram que é possível, usando critérios padronizados, identificar um grupo de jovens que tem um alto risco (30 a 40%) de desenvolver esquizofrenia nos 6 a 12 meses seguintes (McGlashan, 2001; McGorry, Yung e Phillips, 2001). Certo número de quase-experimentos e de ensaios clínicos randomizados e controlados sugerem que a intervenção combinada reduz a taxa de ocorrência da esquizofrenia e sua gravidade (McGorry, Yung e Phillips, 2001). Estudos similares podem ser vislumbrados para a dependência de substância, uma vez que a pesquisa torne mais claros os fatores de risco e de proteção, as predisposições genéticas e as opções de tratamento.

Críticos desses estudos levantaram uma série de questões éticas (Cornblatt, Lencz e Kane, 2001; de Grazia, 2001). Estas incluem o fato de que existe uma taxa de falsos positivos: 60% daqueles identificados como tendo alto risco de desenvolver a esquizofrenia não desenvolvem o transtorno. Isso também pode se aplicar ao desenvolvimento da dependência de substância. Também existe o potencial de estigmatização e de discriminação contra aqueles que forem identificados como estando em risco. Mesmo se não houver discriminação, existe a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos nos indivíduos por serem rotulados como em risco. Também existe a preocupação sobre a capacidade de crianças e adolescentes de consentir para participar desses estudos e dúvidas sobre a aceitabilidade de se utilizar o consentimento por procuração pelos pais. Tratamentos preventivos a longo prazo podem ter conseqüências para a saúde. McGorry, Yung e Phillips (2001) descobriram que, a respeito da esquizofrenia, os benefícios potenciais (a prevenção da esquizofrenia e o tratamento precoce dos casos que realmente ocorrem) superam os riscos potenciais da medicação neuroléptica e da estigmatização, ambos, pelo que eles sugerem (com base em estudos controlados), têm sido exagerados.

Abordagens análogas de intervenções precoces podem ser utilizadas para a dependência de substância, embora até hoje nenhum ensaio clínico tenha, expli-

citamente, sido conduzido com o objetivo de utilizar terapias farmacológicas como intervenções preventivas para a dependência de substância. É provável que muitas dessas questões éticas venham a surgir. Drogas psicoestimulantes, tais como o metilfenidato e a dexanfetamina, vêm sendo utilizadas para tratar crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), uma intervenção que é controversa (Levy, 1997). Uma vez que o TDAH, em combinação com transtornos de conduta, aumente o risco de desenvolvimento de transtornos de uso de substância (Lynskey e Hall, 2001) e drogas psicoestimulantes reduzam os sintomas do TDAH (Swanson *et al.*, 1998), um subproduto não pretendido da medicação psicoestimulante pode ser a prevenção dos transtornos de uso de substância. Entretanto, ninguém argumenta em favor do uso de medicação psicoestimulante para prevenir a dependência de substância e é improvável que alguém o faça. A preocupação pública sobre o uso crônico de drogas estimulantes para tratar o TDAH sugere que qualquer proposta desse tipo receberá oposição e o suporte para o uso crônico de drogas no final da infância ou na adolescência para prevenir o desenvolvimento da dependência de substância será ainda menos provável.

85-7241-666-8

Uso Preventivo de Imunoterapia para Drogas

Estudos em animais mostraram que é possível induzir a formação de anticorpos contra substâncias tais como a cocaína (Fox *et al.*, 1996; Carrera *et al.*, 2000). Esses anticorpos se combinam no sangue com a substância de modo a evitar que penetre no cérebro e exerça seus efeitos (Fox *et al.*, 1996) (ver Cap. 4). Estudos em animais mostram que os anticorpos contra cocaína atenuam marcadamente seus efeitos estimulantes e bloqueiam a auto-administração em ratos (Carrera *et al.*, 1995; Johnson e Ettinger, 2000). Se as imunoterapias para cocaína se mostrarem seguras e eficazes no tratamento de pessoas com dependência de cocaína, elas poderiam ser utilizadas para prevenir a dependência de cocaína em adolescentes e adultos jovens, assim como em adultos em tratamento legalmente compulsório. Essas possibilidades foram levantadas e discutidas brevemente (Cohen, 1997, 2000). Argumentos similares irão sem dúvida surgir com o uso preventivo proposto das imunoterapias para nicotina.

Se os ensaios clínicos controlados demonstrarem que as imunoterapias para nicotina e cocaína são tratamentos seguros e eficazes para esses tipos de dependência de substância, então uma série de questões éticas a respeito do seu uso no tratamento voluntário de adultos dependentes de substância precisa ser abordada (Cohen, 1997; Hall e Carter, 2002). O uso preventivo das imunoterapias para cocaína e nicotina seria ético no caso de adultos que voluntariamente decidam utilizá-las após serem informados sobre qualquer risco. As imunoterapias teriam que se mostrar seguras e eficazes para esse propósito, com padrões de comprovação mais altos sendo geralmente exigidos para as medidas de segurança e eficácia (Hall e Carter, 2002). Os riscos previstos do uso da imunoterapia teriam

que ser comunicados à pessoa que forneceria o consentimento esclarecido para o uso e seriam necessários cuidados para proteger a privacidade da pessoa. Sob essas circunstâncias, a administração voluntária de uma imunoterapia para cocaína para adultos que consentirem e que se considerem como suscetíveis à dependência de cocaína seria eticamente aceitável (Hall e Carter, 2002). Entretanto, esse uso, provavelmente, será pouco habitual.

Uma característica em potencial única da imunização ativa contra cocaína é que ela pode, em princípio, ter conseqüências de longa duração, pela criação de anticorpos que podem ser detectados no sangue de pacientes tratados por meses a anos. Esses níveis de anticorpos podem não ser suficientemente altos para serem terapêuticos, mas o fato de poderem ser detectados levanta as questões éticas da privacidade e da discriminação (Cohen, 1997).

Gera preocupação especial, a possibilidade de perda de privacidade pelos indivíduos dependentes de cocaína recuperados se empregadores e companhias de seguro tiverem acesso a essas informações. Os empregadores e as companhias de seguro freqüentemente obtêm informações médicas pessoais detalhadas e, ocasionalmente, amostras de sangue de empregados ou clientes em potencial. Como a comunidade muitas vezes desaprova fortemente a dependência de cocaína, a perda da privacidade por um indivíduo dependente de cocaína em recuperação pode levar a constrangimentos, na melhor das hipóteses, e a estigmatização e ostracismo social pelas pessoas de seu ambiente social e na comunidade em geral. No futuro, a estigmatização social crescente dos fumantes e a possibilidade de discriminação pelos empregadores e pela indústria de seguros de saúde, podem levantar questões similares para fumantes que usem a imunização para nicotina para parar de fumar.

A discriminação pode surgir se testes para drogas no local de trabalho procurarem por anticorpos anticocaína antes e durante o emprego. Uma pessoa dependente de cocaína em recuperação estaria em risco de perder uma oportunidade de emprego ou seu trabalho se anticorpos contra cocaína forem detectados em uma amostra sanguínea. Se essa informação for mais amplamente divulgada para outros empregadores, isto teria um efeito devastador nas perspectivas de emprego e de recuperação do indivíduo (Cohen, 1997).

Uma forma de evitar este resultado seria aceitar a proposta de Cohen de que a sociedade que desejar ter os benefícios da imunoterapia para cocaína “deve instituir mudanças legais e comportamentais que preservem a privacidade e a confidencialidade” (Cohen, 1997). Isso requer uma cultura que encoraje e dê suporte para a recuperação de pessoas com dependência de substância. Uma legislação que pune comportamentos discriminatórios contra pessoas em recuperação tem sido adotada no caso de pacientes infectados pelo HIV. A adoção de uma abordagem similar para pessoas que foram tratadas para a dependência de cocaína seria um passo importante para a redução da discriminação e para a proteção da privacidade.

Os riscos de se perder a privacidade e de discriminação também podem ser minimizados utilizando-se imunização *passiva* em vez de *ativa* para prevenir a recaída (por exemplo, pela administração de anticorpos contra cocaína em vez da imunização). Essa abordagem não produziria mudança duradoura no sistema imunológico da pessoa e os anticorpos desapareceriam em um período de semanas. Essas vantagens seriam obtidas à custa de um período mais curto de proteção (sem uma injeção ativadora), o que pode reduzir a eficácia do tratamento. É uma troca que o paciente preocupado com a privacidade deve estar preparado para fazer, mas é uma escolha que deve lhe ser oferecida (Hall e Carter, 2002).

A *imunização* preventiva de crianças e adolescentes contra a dependência de cocaína é uma questão ética muito mais complexa. As crianças poderiam presumivelmente ser imunizadas contra a dependência de cocaína por solicitação dos pais. Os pais consentiriam em nome de seus filhos que, por serem menores de idade, não estariam legalmente capacitados para fornecer o consentimento esclarecido. Os pais já tomam decisões em nome de seus filhos que afetarão seu futuro (por exemplo, a respeito da dieta, ou da educação). Alguns têm argumentado, dessa forma, que a imunização contra a dependência de cocaína seria simplesmente mais uma decisão que alguns pais tomariam pelos seus filhos (Cohen, 1997). Com base nesse argumento, um pai teria o direito de imunizar seus filhos contra a dependência de cocaína da mesma forma que tem o direito de imunizá-los contra o sarampo ou qualquer outra doença infecciosa (Kaebnick, 2000).

O uso de cocaína pode se iniciar na adolescência. Adolescentes abaixo da idade de maioridade têm capacidade suficiente para se envolver em decisões sobre seu futuro, tais como se querem ser imunizados contra a dependência de cocaína. Mesmo se for aceitável eticamente que os pais consentam em nome de seus filhos, a aceitação por um adolescente ou uma criança mais velha deve ser obtida e, se eles não a fornecerem, raramente a sua decisão não deveria ser levada em consideração e, apenas, se houver uma razão forte para isso (Brody, 1998). Deve ser lembrado que nem todos que usam cocaína pela primeira vez se tornam dependentes.

Implicações da Pesquisa Neurocientífica para os Modelos de Dependência de Substância

Existe um conflito de longa duração entre os modelos moral e médico da dependência de substância (Gerstein e Harwood, 1990; Leshner, 1997). Um modelo moral da dependência de substância a vê como um comportamento largamente voluntário no qual a pessoa se engaja livremente. Usuários de drogas que agem contra o código penal, devem, portanto, ser processados e aprisionados se considerados culpados (Szasz, 1985). Um modelo médico da dependência de substância, em contraste, reconhece que, enquanto muitas pessoas utilizam subs-

tâncias psicoativas sem desenvolverem dependência, uma pequena proporção de usuários desenvolve a dependência que necessita de tratamento específico (Leshner, 1997).

Os modelos médicos da dependência de substância podem não ser um avanço totalmente positivo se levarem a políticas sociais excessivamente simplificadas. Por exemplo, a idéia de que a dependência de substância é uma doença categorial leva, por ela mesma, a uma simplificação no caso do álcool, isto é, que se as pessoas que são geneticamente vulneráveis à dependência de álcool forem identificadas, então se assumiria que o resto da população pode usar álcool sem desenvolver dependência (Hall e Sannibale, 1996). Essa visão não leva em consideração os efeitos adversos para a saúde pública da intoxicação pelo álcool. Também está em desacordo com a natureza multidimensional do uso de álcool e de drogas ilícitas e dos sintomas da dependência de substância e com a evidência genética de que múltiplos genes estão envolvidos na vulnerabilidade da dependência de substância (ver Cap. 5). Isso também pode levar os usuários a abdicarem da responsabilidade pelo seu comportamento (Nelkin e Lindee, 1996) e a uma preocupação com a explicação individual do comportamento com uma correspondente falta de atenção para causas sociais remediáveis e opções de política social para reduzir a prevalência da dependência de substância, incluindo políticas de controle de drogas.

As implicações de uma visão neurocientífica da dependência de substância para a política de controle de drogas (ver a seguir) também não são tão simples quanto poderiam parecer. A exposição ao uso de droga continua sendo uma condição necessária para o desenvolvimento da dependência de substância. Portanto, o esforço da sociedade ainda precisa ser feito (seja por meio de leis criminais, ou de medidas de saúde pública) para limitar o acesso às drogas pelos jovens (Leshner, 1997). A desaprovação social permanece um importante meio de desencorajar o uso de droga. Espera-se que as explicações neurocientíficas da dependência de substância possam mitigar a estigmatização e o ostracismo social de pessoas com dependência de substância. Demonstrações de uma melhor relação custo-benefício do tratamento em comparação com o aprisionamento podem também fornecer uma justificativa econômica para uma resposta mais humana, assim como mais efetiva e eficiente, da sociedade para dependência de substância.

O desafio para a comunidade neurocientífica no campo da dependência da substância é explicá-la em termos biológicos sem encarar as pessoas com dependência química como autômatos controlados pelos receptores do seu cérebro (Valenstein, 1998). Isso significa ver a dependência de substância como o resultado, em parte, de escolhas que são feitas pelo indivíduo, nem sempre de maneira independente. No caso de jovens, muitos deles atuam com uma visão a curto prazo, uma sensação de invulnerabilidade pessoal e com ceticismo a respeito dos avisos dos mais velhos sobre os riscos do uso de substância. Adolescentes

são particularmente mais vulneráveis a pressões de propaganda, especialmente a respeito do uso de tabaco e de álcool. Também significa ver a dependência de substância como uma questão de grau, com os usuários dependentes de droga mantendo a capacidade de escolher tornarem-se abstinentes e de procurar ajuda para isso. Isso também significa reconhecer que o tratamento farmacológico é apenas o início do processo de recuperação e reintegração da pessoa dependente de droga à comunidade. Além disso, será necessária atenção para uma gama mais abrangente de políticas sociais na procura da prevenção do uso de drogas por jovens (Spooner e Hall, 2002).

Implicações da Pesquisa Neurocientífica para o Tratamento da Dependência de Substância

Acesso ao Tratamento

Se os tratamentos farmacológicos derivados da pesquisa neurocientífica provarem ser efetivos, a questão de se assegurar acesso equitativo ao tratamento por todos aqueles que podem necessitar dele é uma questão ética que precisa ser abordada. Se uma proporção substancial de pessoas dependentes de substância for incapaz de ter acesso ao tratamento por não poderem arcar com ele, o financiamento público pode ser necessário (Gerstein e Harwood, 1990). Provisões públicas para esse tratamento irão exigir justificativa econômica, especialmente no caso de pessoas que sejam dependentes de drogas ilícitas, muitas das quais serão indigentes e incapazes de pagar pelo seu tratamento. Os defensores para o subsídio público para o tratamento para droga deverão tornar claros os custos econômicos e sociais comparativos de tratar pessoas dependentes de droga contra a política corrente em muitos países de enfrentar a dependência de substância apenas pelo sistema de justiça criminal (Gerstein e Harwood, 1990; National Research Council, 2001).

Tratamento legalmente Compulsório

O uso potencial de um tratamento farmacológico para a dependência de substância ou de uma imunoterapia para a droga sob coação legal precisa ser considerado (Cohen, 1997). Esse é freqüentemente o primeiro uso possível levantado quando o conceito de imunoterapia para a droga é mencionado; a preocupação da comunidade sobre esta maneira de utilizar as imunoterapias para droga deve também afetar negativamente atitudes para outros usos terapêuticos. Assim, essa questão precisa ser discutida, mesmo que exista um longo percurso até a sua realização. Existem boas razões para se ter cuidado sobre qualquer uso coercitivo de tratamento farmacológico ou imunoterapia para droga. A comunidade tem pouca simpatia por criminosos dependentes de droga que se engajam em crimes relacionados à propriedade ou em outros crimes, então deve-se ter uma atenção

particular para a proteção dos direitos legais e humanos daqueles que cometem crimes relacionados à droga.

O Racional para o Tratamento sob Coação Legal

O tratamento legalmente compulsório é dirigido para pessoas acusadas ou condenadas por um crime para o qual a sua dependência de substância tenha contribuído. É mais freqüentemente oferecido como uma alternativa à prisão e, geralmente, sob essa ameaça se a pessoa falhar no cumprimento do tratamento (Hall, 1997; Spooner *et al.*, 2001).

Uma das principais justificativas para o tratamento sob coerção é que esta é uma maneira efetiva de tratar dependentes de substância que cometem crimes e que irá reduzir a probabilidade de reincidência (Gerstein e Harwood, 1990; Inciardi e McBride, 1991). Essa abordagem foi, historicamente, utilizada, com mais freqüência, no tratamento de praticantes de crimes que são dependentes de heroína (Leukefeld e Tims, 1988), embora tenha sido mais recentemente usada com praticantes de crimes dependentes de cocaína em *tribunais de drogas* nos EUA (National Research Council, 2001). Uma questão é se deveria haver um maior grau de eficácia comprovada para o tratamento compulsório em vez do tratamento voluntário. Outra questão é que se o tratamento é imposto por um tribunal, pode haver uma tendência para que o período de tratamento dure tanto quanto duraria a prisão. Portanto, a forma e a duração do tratamento seriam definidas por critérios que se relacionam com o sistema judicial e não necessariamente com as melhores práticas terapêuticas.

O advento do HIV/AIDS forneceu um argumento adicional para o tratamento em vez do aprisionamento de praticantes de crimes dependentes de droga. Prisioneiros que injetam drogas têm mais risco de ter contraído o HIV e da hepatite C pelo compartilhamento de agulhas antes do aprisionamento (Dolan, 1996). Eles estão sob o risco de transmitir essas doenças infecciosas para outros prisioneiros pelo compartilhamento de agulhas e atos sexuais com penetração enquanto estão na prisão (Vlahov e Polk, 1988) e também para seus parceiros sexuais antes ou depois da prisão. Fornecer o tratamento para droga sob coerção na comunidade é uma maneira de reduzir a transmissão do HIV. Os argumentos correcionais e de saúde pública para o tratamento para a droga sob coerção são reforçados pelo argumento econômico de que é menos custoso tratar os praticantes de crimes que são dependentes de drogas na comunidade do que aprisioná-los (Gerstein e Harwood, 1990).

Formas de Coação Legal

Os praticantes de crimes podem ser coagidos a iniciar um tratamento para a droga de diversas maneiras (Gostin, 1991; Spooner *et al.*, 2001). Após um crime ter sido constatado, a polícia pode decidir não acusar seu praticante se ele concordar em iniciar um tratamento para droga. Essa forma de coação não é,

geralmente, vantajosa, pois não está sob supervisão judicial e, portanto, está suscetível a abusos. A coação para o tratamento também pode ocorrer após a acusação do praticante do delito e antes do processo pelo tribunal. Esse é o caso nos tribunais de droga dos EUA, onde o julgamento pode ser adiado até que o tratamento seja completado (General Accounting Office, 1995).

Um praticante de delito pode ser coagido para o tratamento após a condenação. Se isto for feito antes da sentença, a corte pode tornar o término do tratamento uma condição para suspendê-la. Alternativamente, um praticante de delito pode ser encorajado a iniciar o tratamento para a droga para ajudá-lo a permanecer abstinente enquanto a sentença é suspensa. O tratamento para a droga também pode ser exigido após parte da sentença ter sido cumprida: o envolvimento no tratamento para a droga pode ser uma condição para a liberdade condicional. Como alternativa, o envolvimento no tratamento para a droga pode ser encorajado como uma maneira de permanecer livre de drogas ilícitas enquanto em liberdade condicional.

Questões Éticas no Tratamento sob Coação

O tratamento compulsório envolve o uso do poder do estado para obrigar as pessoas a receber tratamento e, portanto, inevitavelmente levanta questões éticas e de direitos humanos (Mann, 1999). Evidências dos EUA sugerem que o tratamento para a dependência de heroína, como a manutenção com metadona, comunidades terapêuticas e aconselhamento para permanecer livre de drogas, é benéfico para aqueles que o recebem (Gerstein e Harwood, 1990). Entretanto, os benefícios para qualquer indivíduo são ainda incertos uma vez que o tratamento tem comparecimento de apenas 50% daqueles que recebem a indicação (Gerstein e Harwood, 1990) e a recaída no uso de heroína após o tratamento é alta. O tratamento para a dependência de cocaína é muito menos eficaz do que o tratamento para dependência de opióide (Platt, 1997). Isso enfraquece a justificativa ética do *compromisso civil* com a dependência de cocaína, mas não descarta formas menos coercitivas de tratamento.

Uma visão consensual do tratamento para droga sob coação preparada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Porter, Arif e Curran, 1986) concluiu que esse tratamento só é legal e eticamente justificado se os direitos dos indivíduos forem protegidos por *processo adequado* (de acordo com os princípios dos direitos humanos) (Mora, 2000) e se tratamento eficaz e humano for fornecido (Stahl, 1996).

Os benefícios incertos do tratamento sob coação levaram alguns proponentes a argumentar que os praticantes de crimes devem ter duas *escolhas compulsórias* (Fox, 1992). A primeira escolha compulsória seria se eles querem ou não participar do tratamento para a droga. Se eles declinarem o tratamento, eles serão tratados pelo sistema judiciário criminal da mesma maneira que qualquer outro acusado pelo mesmo crime. A segunda escolha compulsória seria dada àqueles

que concordassem em participar do tratamento para a droga: a eles seria dada a chance de escolher o tipo de tratamento que irão receber. Existe algum embasamento empírico para essas recomendações, uma vez que existe evidência para uma melhor eficácia do tratamento sob coação que exija algum *interesse voluntário* pelo praticante do crime (Gerstein e Harwood, 1990).

A forma mais defensável eticamente de tratamento compulsório legal para praticantes de crimes dependentes de droga é o uso do aprisionamento como um incentivo para o início do tratamento e o medo de retornar à prisão como uma razão para aderir ao tratamento para a droga. Os praticantes de crimes devem ter uma escolha compulsória se farão o tratamento ou não e, se escolherem por fazê-lo, eles devem poder escolher entre uma gama de opções de tratamento. Além disso, o processo deve estar sujeito à supervisão e à revisão judicial.

No caso de serem utilizados imunoterapias e tratamentos farmacológicos sob coação legal, sua segurança, eficácia e custo-benefício devem ser rigorosamente avaliados (National Research Council, 2001). Qualquer desses usos deve ser cuidadosamente testado em ensaios clínicos e avaliado e utilizado apenas após considerável experiência ter sido adquirida com o uso terapêutico em pacientes voluntários.

Resumo e Conclusões

A dependência de substância é uma questão de saúde pública e pessoal séria ao redor do mundo. Muitas formas de dependência de substância são difíceis de tratar devido à ausência de tratamentos psicossociais ou farmacológicos eficazes.

Estudos experimentais sobre as bases neurobiológicas da dependência de substância em humanos levantam uma série de questões éticas, uma das quais é a capacidade das pessoas dependentes de fornecer consentimento para participar desses estudos. Uma vez que os participantes não estejam intoxicados ou sofrendo de sintomas agudos de abstinência no momento de fornecer o consentimento, não existe uma razão clara para acreditar que as pessoas que são dependentes de substância não possam dá-lo livre e esclarecido. Os riscos da administração de drogas e o uso de métodos de neuroimagem nesses experimentos, de maneira geral, não impõem riscos sérios aos participantes.

As questões éticas levantadas por ensaios clínicos de novas terapias farmacológicas vêm sendo extensamente debatidas e existe um consenso sobre as condições que devem ser cumpridas. Estas incluem consentimento livre e informado, uma razão risco-benefício aceitável e proteção da privacidade do participante e da confidencialidade. Os ensaios clínicos com pessoas dependentes de substância requerem atenção especial ao consentimento informado, no sentido de assegurar que as pessoas não estejam intoxicadas ou experimentando sintomas de abstinência ao decidir participar do ensaio clínico. Comparações com placebo podem ser eticamente aceitáveis nestes ensaios se não houver farmacoterapia eficaz e caso também seja oferecido tratamento psicossocial de boa qualidade aos participantes.

As intervenções farmacológicas preventivas para a dependência de substância não existem ainda e provavelmente serão bastante controversas se forem desenvolvidas. É uma possibilidade que surjam em larga medida no futuro com o desenvolvimento de intervenções que têm o potencial de uso preventivo, principalmente por estarem entre elas as imunoterapias para drogas. As questões éticas levantadas por estas abordagens precisam ser debatidas agora. Os riscos de estigmatização e de discriminação que surjam com qualquer intervenção preventiva que identifique sujeitos em alto risco precisarão ser enfrentados. Da mesma forma, questões sobre o consentimento de menores e os riscos potenciais para os participantes de intervenções imunológicas também precisarão.

O uso de farmacoterapias e imunoterapias para drogas sob coação legal, provavelmente, será controverso. É uma política eticamente defensável se o processo estiver sob supervisão judicial e se aos praticantes de crimes forem oferecidas escolhas compulsórias sobre se aceitam ou não o tratamento e o tipo de tratamento que aceitam. Qualquer uso compulsório da imunoterapia para cocaína deve ser feito com cuidado e apenas após experiência clínica considerável do seu uso em pacientes voluntários. Ela deve ser testada em ensaios clínicos e sua segurança, eficácia e custo-benefício devem ser rigorosamente avaliados. Essa avaliação também precisa examinar qualquer consequência adversa ética ou social.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adler MW (1995) Human subject issues in drug abuse research: college on problems of drug dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, **37**:167-175.
- Alves WA, Macciocchi SN (1996) Ethical considerations in clinical neuroscience: current concepts in neuroclinical trials. *Stroke*, **27**:1903-1909.
- American Psychological Association Science Directorate (2001) *Research with animals in psychology*. Washington, DC, American Psychological Association.
- Andrews G, Henderson S, Hall W (2001) Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation: overview of the Australian national mental health survey. *British Journal of Psychiatry*, **178**:145-153.
- Anon (2001) The tightening grip of big pharma. *Lancet*, **357**:1141.
- Anthony JC, Helzer J (1991) Syndromes of drug abuse and dependence. In: Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric disorders in America*. New York, NY, Academic Press:116-154.
- Ashcroft R (2001) Selection of human research subjects. In: Chadwick R, Ed. *The concise encyclopedia of the ethics of new technologies*. New York, NY, Academic Press:255-266.
- Beauchamp TL, Childress JF (2001) *Principles of biomedical ethics*. Oxford, Oxford University Press.
- Brody BA (1998) *The ethics of biomedical research: an international perspective*. Oxford, Oxford University Press.
- Carrera MR et al. (1995) Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*, **378**:727-730.
- Carrera MR et al. (2000) Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**:6202-6206.
- Cochrane AL (1972) *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. Abingdon, Berkshire, Nuffield Provincial Hospitals Trust.
- Cohen PJ (1997) Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:167-174.

- Cohen PJ (2000) No more kicks. *New Scientist*, **166**:23-36.
- Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM (2001) Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophrenia Research*, **51**:31-38.
- Davidoff F et al. (2001) Sponsorship, authorship, and accountability. *New England Journal of Medicine*, **345**:825-827.
- de Angelis CD, Fontanarosa PB, Flanagan A (2001) Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *Journal of the American Medical Association*, **286**:89-91.
- de Grazia D (2001) Ethical issues in early-intervention clinical trials involving minors at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **51**:77-86.
- Dolan K (1996) HIV risk behaviour of IDUs before, during and after imprisonment in New South Wales. *Addiction Research*, **4**:151-160.
- Fergusson DM, Horwood LJ (2000) Cannabis use and dependence in a New Zealand birth cohort. *New Zealand Medical Journal*, **113**:156-158.
- Fox BS (1997) Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:153-158.
- Fox BS et al. (1996) Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nature Medicine*, **2**:1129-1132.
- Fox RG (1992) The compulsion of voluntary treatment in sentencing. *Criminal Law Journal*, **16**:37-54.
- Fu CH, McGuire PK (1999) Functional neuroimaging in psychiatry. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London (Series B: Biological Sciences)*, **354**:1359-1370.
- General Accounting Office (1995) *Drug courts: information on a new approach to address drug-related crime*. Washington, DC, United States General Accounting Office.
- Gerstein DR, Harwood HJ (1990) *Treating drug problems. Vol. 1. A study of effectiveness and financing of public and private drug treatment systems*. Washington, DC, National Academy Press.
- Gilman S (1998) Imaging the brain: first of two parts. *New England Journal of Medicine*, **338**:812-820.
- Gorelick D et al. (1999) Clinical research in substance abuse: human subjects issues. In: Pincus HA et al., eds. *Ethics in psychiatric research: a resource manual for human subjects protection*. Washington, DC, American Psychiatric Association:177-218.
- Gostin LO (1991) Compulsory treatment for drug-dependent persons: justifications for a public health approach to drug dependency. *Milbank Quarterly*, **69**:561-593.
- Gostin LO, Mann JM (1999) Toward the development of a human rights impact assessment for the formulation and evaluation of public health policies. In: Mann JM et al., eds. *Health and human rights: a reader*. London, Routledge:54-71.
- Hall W (1997) The role of legal coercion in the treatment of offenders with alcohol and heroin problems. *Australian and New Zealand Journal of Criminology*, **30**:103-120.
- Hall W, Sannibale C (1996) Are there two types of alcoholism? *Lancet*, **348**:1258.
- Hall W, Carter L (2002) Ethical and policy issues in trialing and using a cocaine vaccine to treat and prevent cocaine dependence. *Bulletin of the World Health Organization*, (in press).
- Heath AC (1995) Genetic influences on alcoholism risk: a review of adoption and twin studies. *Alcohol Health and Research World*, **19**:166-171.
- Hjern A, Lindblad F, Vinnerljung B (2002) Suicide, psychiatric illness, and social maladjustment in intercountry adoptees in Sweden: a cohort study. *Lancet*, **360**:443-448.
- Horton R (1997) Medical editors trial amnesty. *Lancet*, **350**:756.
- Hser YI et al. (2001) A 33-year follow up of narcotic addicts. *Archives of General Psychiatry*, **58**:503-508.
- Inciardi JA, McBride DC (1991) *Treatment alternatives to street crime: history, experiences and issues*. Rockville, MD, National Institute of Drug Abuse.
- International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies and Francois-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights (1999) Human rights: an introduction. In: Mann JM et al., eds. *Health and human rights: a reader*. London, Routledge:21-28.

- Johnson MW, Ettinger RH (2000) Active cocaine immunization attenuates the discriminative properties of cocaine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, **8**:163-167.
- Jonsen AR (1998) *The birth of bioethics*. Oxford, Oxford University Press.
- Kaebnick GE (2000) Vaccinations against bad habits. *Hastings Center Report*, **30**:48.
- Kandel DB, Chen K (2000) Types of marijuana users by longitudinal course. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:367-378.
- Kessler RC et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8-19.
- Kling MA et al. (2000) Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [(18)F] cyclofoxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **295**:1070-1076.
- Leshner AI (1997) Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, **278**:45-47.
- Leukefeld CG, Tims FM (1988) Compulsory treatment: a review of the findings. In: Leukefeld CG, Tims FM, eds. *Compulsory treatment of drug abuse*. Rockville, MD, National Institute of Drug Abuse:236-251.
- Levy F (1997) Attention deficit hyperactivity disorder. *British Medical Journal*, **315**:894-895.
- Lynskey MT, Hall W (2001) Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: is there a causal link? *Addiction*, **96**:815-822.
- Mann JM (1999) Medicine and public health, ethics and human rights. In: Mann JM et al., eds. *Health and human rights: a reader*. London, Routledge:439-452.
- Mann JM et al. (1999) Health and human rights. In: Mann JM et al., eds. *Health and human rights: a reader*. London, Routledge:7-20.
- Martin-Soelch C et al. (2001) Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Research Reviews*, **36**:139-149.
- McGlashan TH (2001) Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. *Schizophrenia Research*, **51**:47-54.
- McGorry PD, Yung A, Phillips L (2001) Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophrenia Research*, **51**:17-29.
- Mora F (2000) The brain and the mind. In: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, eds. *The new Oxford textbook of psychiatry*. Oxford, Oxford University Press:153-157.
- Naquet R (1993) Ethical and moral considerations in the design of experiments. *Neuroscience*, **57**:183-189.
- National Academy of Science (1996) *Pathways of addiction: opportunities in drug abuse research*. Washington, DC, National Academy Press.
- National Bioethics Advisory Commission (1999) *Research involving persons with mental disorders that may affect decision-making capacity*. Rockville, MD, National Bioethics Advisory Commission.
- National Research Council (2001) *Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us*. Washington, DC, National Academy Press.
- Nelkin D, Lindee MS (1996) "Genes made me do it": the appeal of biological explanations. *Politics and Life Sciences*, **15**:95-97.
- Nestler EJ (2000) Genes and addiction. *Nature Genetics*, **26**:277-281.
- Platt JJ (1997) *Cocaine addiction: theory, research, and treatment*. Cambridge, MA, Harvard University Press.
- Porter L, Arif AE, Curran WJ (1986) *The law and the treatment of drug- and alcohol-dependent persons: a comparative study of existing legislation*. Geneva, World Health Organization.
- Preuss TM (2000) Taking the measure of diversity: comparative alternatives to the model-animal paradigm in cortical neuroscience. *Brain Behavior and Evolution*, **55**:287-299.
- Reidenberg MM (2001) Releasing the grip of big pharma. *Lancet*, **358**:664.
- Resnik DB (1998) *The ethics of science: an introduction*. London, Routledge.

- Roberts LW, Roberts B (1999) Psychiatric research ethics: an overview of evolving guidelines and current ethical dilemmas in the study of mental illness. *Biological Psychiatry*, **46**:1025-1038.
- Sell LA et al. (1999) Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *European Journal of Neuroscience*, **11**:1042-1048.
- Shamoo AE (1998) *Ethics in neurobiological research with human subjects: the Baltimore Conference on Ethics*. Amsterdam, Gordon & Breach.
- Spooner C, Hall W (2002) Preventing substance misuse among young people: we need to do more than “just say no”. *Addiction*, **97**:478-481.
- Spooner C et al. (2001) An overview of diversion strategies for drug-related offenders. *Drug and Alcohol Review*, **20**:281-294.
- Stahl SM (1996) *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Swanson JM et al. (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, **351**:429-433.
- Swendsen JD et al. (2002) Are personality traits familial risk factors for substance use disorders: results of a controlled family study. *American Journal of Psychiatry*, **159**:1760-1766.
- Szasz TS (1985) *Ceremonial chemistry*. Holmes Beach, FL, Holmes Learning Publications.
- Valenstein ES (1998) *Blaming the brain: the truth about drugs and mental health*. New York, NY, The Free Press.
- Varner GE (1994) The prospects for consensus and convergence in the animal rights debate. *Hastings Center Report*, **24**:24-28.
- Vlahov D, Polk BF (1988) Intravenous drug use and human immunodeficiency virus (HIV) infection in prison. *AIDS Public Policy Journal*, **3**:42-46.
- World Medical Organization (1996) Declaration of Helsinki. *British Medical Journal*, **313**:1448-1449.

CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES PARA POLÍTICAS DE SAÚDE PÚBLICA

Introdução

Existe atualmente um entendimento muito melhor dos mecanismos de ação de diferentes substâncias psicoativas no cérebro e do porque as pessoas experimentam prazer ou alívio da dor ao utilizá-las. As substâncias diferem em relação à classe particular de receptores em que atuam no cérebro, mas existem semelhanças consideráveis entre elas. As vias neurais que as substâncias psicoativas influenciam são aquelas também influenciadas por muitos outros comportamentos humanos incluindo ingerir uma refeição, manter relações sexuais e jogar por dinheiro. Nesse sentido, o uso das substâncias psicoativas, pelo menos inicialmente, é parte de um espectro de comportamentos humanos que potencialmente trazem prazer ou evitam a dor. Dependendo da via de administração, as substâncias podem ter um efeito especialmente intenso e altas concentrações de algumas delas são fatais.

Avanços na Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas e suas Implicações

As substâncias psicoativas também diferem nos seus efeitos biológicos não neurais. A forma e o meio de administração da substância são importantes nessa dimensão. O potencial de efeitos adversos para a saúde da nicotina consumida na forma de cigarro é alto em comparação com a nicotina em gomas de mascar. Existe, portanto, um forte interesse de saúde pública em diferenciar a disponibilidade de diferentes formas da substância de acordo com seus efeitos adversos para a saúde.

À parte os seus efeitos biológicos tóxicos, existem dois outros mecanismos pelos quais as substâncias psicoativas podem ter efeitos adversos na saúde e sociais, como descrito no Capítulo 1 (ver Fig. 1.2). Um é pelos seus efeitos psicoativos e, particularmente, pela intoxicação. As diferentes substâncias psicoativas diferem na natureza e na gravidade dos efeitos da sua intoxicação. Os do álcool, por exemplo, são intensos e o potencial para conseqüências adversas acidentais, dessa forma, grande, enquanto os efeitos da nicotina, da forma como geralmente é consumida, são pequenos. Limitar os danos da intoxicação, não apenas para o usuário de substância, mas também para os outros, é um objetivo importante das restrições orientadas pela saúde pública no uso de substâncias psicoativas.

O terceiro mecanismo principal pelo qual as substâncias psicoativas podem ter efeitos adversos é a dependência. Como tecnicamente definido, o conceito de dependência inclui elementos que são mensuráveis diretamente, tais como a tolerância e a abstinência e outros que são cognitivos ou subjetivos, como a fissura e a perda ou comprometimento do controle. Esses últimos elementos podem ser mensurados ou inferidos de medidas biológicas, mas não podem ainda ser medidos diretamente. Portanto, embora a pesquisa neurocientífica possa medir diretamente estados e efeitos que são relevantes para os conceitos de dependência, não pode medir a dependência propriamente dita. A dependência é vista como um contribuidor importante para os danos para a saúde e sociais do uso de substâncias psicoativas de acordo com sua definição como força motriz do uso continuado. De fato, um elemento da definição de dependência é a imputação retroativa da ocorrência de danos: que o uso continuou apesar do conhecimento de danos (ver Quadro 1.2, critério 3, Cap. 1). A força do efeito de vários componentes da dependência difere entre as diferentes substâncias psicoativas e de acordo com a dosagem e o esquema de doses. O potencial de uma dada substância de produzir vários aspectos da dependência também é afetado pelas circunstâncias socioculturais em que ela é usada e pela herança genética individual.

A dependência é um transtorno complexo; a forma como um indivíduo se torna dependente de drogas é provavelmente tão complexa quanto o próprio cérebro. Alguns aspectos da síndrome são claros, mas ainda é preciso aprender sobre muitos deles, por exemplo, nas áreas da fissura e da perda de controle. Não existe relação linear entre a quantidade de substância utilizada e a gravidade da dependência, nenhuma relação simples entre o padrão de uso e o início da dependência e nenhuma relação fixa entre a experimentação e a dependência. Portanto, apesar de nosso conhecimento sobre questões como a vulnerabilidade, os mecanismos da tolerância, da abstinência e da fissura, não podemos atualmente prever quem irá perder o controle, usar excessivamente e se tornar dependente. Muito ainda precisa ser aprendido sobre esses processos ao se estudar a neurociência e a ciência social dos comportamentos relacionados à dependência.

Dessa forma, um lado dos achados da neurociência tem sido enfatizado: como as substâncias psicoativas atuam em termos da herança biológica comum compartilhada por todos os humanos. O outro lado da pesquisa neurocientífica, refletido no Capítulo 5 e parcialmente no Capítulo 6 é, em alguma extensão, uma contraposição a isso. A pesquisa genética foca as diferenças de ação das substâncias entre um humano e outro que são atribuíveis a diferentes heranças genéticas. Os achados nessa literatura sugerem que a genética modula muitos aspectos das ações das substâncias psicoativas em humanos. Portanto, as diferenças genéticas podem tornar o uso da substância mais ou menos prazeroso ou aversivo para um indivíduo em particular e pode afetar a toxicidade da substância, tanto em termos de *overdose* como de efeitos crônicos para a saúde. A genética também pode afetar a intensidade dos efeitos psicoativos de uma dada formula-

ção e dose de uma substância, assim como a probabilidade da ocorrência de diferentes aspectos da dependência, isto é, tolerância e abstinência, e dos aspectos que não são biologicamente mensuráveis de maneira direta.

Da mesma forma que com o nosso conhecimento dos mecanismos da dependência, muito precisa ser aprendido sobre sua genética. Estamos muito distantes da identificação genética dos indivíduos que se tornarão dependentes ou que irão experimentar drogas. A vulnerabilidade genética nos diz pouco sobre a probabilidade de uso de substâncias psicoativas e de problemas relacionados a ele.

Existe a necessidade dos governos darem suporte, na extensão que for possível, à pesquisa neurocientífica, para desenvolver um quadro de especialistas para facilitar a ligação entre a neurociência e a ciência social. Os governos de países desenvolvidos devem fornecer suporte para colaborações internacionais e ajudar os países em desenvolvimento a obter capacitação local.

Avanços Potenciais em Política, Prevenção e Tratamento a partir dos Achados Neurocientíficos

Os achados neurocientíficos dos últimos anos transformaram nosso entendimento sobre as ações das substâncias psicoativas. Esse conhecimento deve ser utilizado não apenas para a prevenção e o tratamento dos transtornos e dos problemas decorrentes do uso agudo ou crônico destas substâncias, mas também para atualizar a forma como são controladas tanto por convenções internacionais sobre drogas como por leis e políticas nacionais e locais.

Sob a luz dos achados neurocientíficos, existe um entendimento crescente de que os transtornos do uso de substância são como muitos outros transtornos, tendo determinantes biológicos, psicológicos e sociais. Entretanto, uma diferença fundamental no caso da dependência de substância é o extremo estigma que esse transtorno enfrenta em muitas sociedades. Um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre as atitudes perante 18 problemas de saúde em 14 países descobriu que a *adicção a drogas* esteve no topo do *ranking* ou próximo dele, em termos de desaprovação social ou estigma e que o *alcoolismo* esteve logo abaixo na maioria das sociedades (Room *et al.*, 2001). A reintegração de pessoas tratadas para problemas com o uso de substâncias psicoativas à sociedade irá exigir o desenvolvimento e a disseminação de abordagens efetivas para reduzir esse estigma.

Com relação às estratégias de prevenção, a principal aplicação potencial dos achados neurocientíficos até o momento pode vir dos estudos genéticos. As triagens genéticas, com base em achados de pesquisa, podem potencialmente identificar subgrupos da população com uma maior suscetibilidade para dependência ou danos de um grupo particular de substâncias psicoativas. Até o presente, essa possibilidade está mais para o terreno das probabilidades do que das certezas. As ações que poderiam ser tomadas com base em uma triagem positiva

poderiam incluir a notificação da pessoa (ou dos parentes ou responsáveis no caso de uma criança) e as intervenções preventivas como educação terapêutica ou intervenções voltadas para a redução da vulnerabilidade para o uso ou dependência de substância. Possíveis medidas preventivas resultantes de outras pesquisas neurocientíficas incluem as imunoterapias preventivas, por exemplo, contra cocaína ou nicotina, feitas ou na população em geral ou naqueles identificados geneticamente ou de outra forma como de alto risco. Como discutido no Capítulo 7 e a seguir, existem importantes considerações éticas em qualquer triagem genética ou imunoterapia preventiva.

Com relação às estratégias de tratamento derivadas da pesquisa neurocientífica, as imunoterapias poderiam, presumivelmente, ser utilizadas em casos que procurem tratamento. Desenvolvimentos futuros na neurociência poderão produzir modificações genéticas que poderiam modificar a suscetibilidade para o uso ou dependência de uma classe particular de substâncias, embora esses desenvolvimentos sejam vistos como muito distantes no futuro.

À parte o descrito anteriormente, parece haver duas opções principais em termos de intervenções biológicas. Ambas já estão em cena e o principal retorno da pesquisa neurocientífica provavelmente ocorrerá em melhorias na medicação em particular ou na formulação utilizada. A primeira escolha é o uso de medicamentos ou procedimentos que interfiram de uma forma ou de outra com a ação da substância no corpo, retirando os reforços positivos do uso da substância ou tornando seu uso aversivo. Essas medicações estão em uso há mais de meio século. A extensa experiência sugere que o principal problema com estas intervenções é a falta de adesão do paciente, pois aqueles com história de extenso uso de uma substância, frequentemente, mostram-se incapazes de manter qualquer acordo que tenham feito para usar continuamente a substância antagonista ou aversiva.

A outra escolha é o uso de substâncias que são agonistas completos ou parciais, substituindo a substância ou o modo de administração problemático por outro que produza pelo menos alguns dos mesmos efeitos biológicos e subjetivos. Essa escolha tem sido mais amplamente explorada e utilizada para opióides, como a codeína, a metadona, a buprenorfina e outras substâncias que substituem a heroína ou outros opiáceos. A terapia de reposição de nicotina, que substitui os cigarros, é atualmente amplamente utilizada, desta forma eliminando muitos dos danos para a saúde pública.

Questões Éticas na Aplicação dos Achados Neurocientíficos

Em sentido amplo, as questões éticas sempre foram importantes no uso de substâncias psicoativas e na resposta da sociedade a esse uso. Se elas devem ser usadas de alguma forma, permanece uma questão controversa. Dessa maneira, por exemplo, o Islamismo e alguns braços de outras religiões mundiais principais

proíbem o uso de álcool para os fiéis. Os julgamentos éticos estão registrados nas principais convenções internacionais para o controle de drogas (ver Quadro 1.1, Cap. 1). Por outro lado, os argumentos contra a criminalização do uso de substância também são frequentemente expressos em termos éticos (por exemplo, Husak, 2002).

No contexto mais estreito da ética nos serviços, pesquisas e intervenções de saúde em humanos, o Capítulo 7 considera com algum detalhamento várias questões éticas que são relevantes para a pesquisa neurocientífica e para a aplicação de seus achados. Apenas alguns desses são enfatizados aqui, com referência particular a suas aplicações potenciais mencionadas.

Talvez as mais urgentes considerações éticas surjam em torno da questão da triagem genética, que já está no horizonte. Uma pessoa identificada pela triagem genética como estando vulnerável ou em risco é potencialmente prejudicada de diversas formas. Em primeiro lugar, a auto-estima da pessoa pode ser reduzida; como uma exigência mínima, um benefício substancial tangível da identificação seria necessário para contrabalançar o risco. Os interesses financeiros e de *status* da pessoa podem ser adversamente afetados se a identificação se tornar disponível para qualquer outra pessoa; por exemplo, uma companhia de seguros pode recusar o seguro, um empregador pode não empregá-la, alguém pode recusá-la para se casar. No presente, em muitos países, esses efeitos adversos da identificação não são, de forma alguma, teóricos: por exemplo, companhias de seguro podem ter acesso rotineiro a registros de saúde ou podem requerer esse acesso como uma condição para fazer o seguro (dessa forma, coagindo o consentimento).

Há uma necessidade urgente de considerar as questões éticas levantadas por essas identificações genéticas ao se fornecer serviços de saúde em um contexto internacional, assim como nas esferas nacionais e locais. A questão não se limita ao campo do uso e da dependência de substâncias psicoativas e a OMS elaborou considerações gerais para essas questões no contexto de aconselhamento genético. Por exemplo, as “diretrizes éticas propostas para testes e triagens genéticas” (WHO, 1998) afirmam que “os resultados não devem ser disponibilizados para empregadores, seguradoras, escolas ou outros sem o consentimento do indivíduo com o objetivo de evitar possível discriminação”. Entretanto, conforme a genética aumenta seu poder preditivo, a estigmatização e a discriminação muitas vezes associadas ao uso de substâncias psicoativas tornam essa questão particularmente urgente e requerem ações que vão além dessas diretrizes gerais.

Como discutido no Capítulo 5, o uso das imunoterapias e de outras intervenções neurológicas, em especial na medida em que forem irreversíveis, trará questões éticas difíceis. Os achados neurocientíficos de que o uso de substâncias psicoativas compartilha muitas vias cerebrais com outras atividades humanas levanta a questão de quais outros prazeres e atividades podem ser afetados adversamente por estas intervenções. A aplicação de modificações genéticas, particularmente se hereditárias, levantaria muitas das mesmas questões éticas atualmente discutidas no contexto da clonagem humana.

As principais questões a respeito das terapias que interferem com os efeitos psicoativos do uso de substâncias ou que sejam aversivas são a necessidade do paciente consentir com o tratamento, a capacidade do paciente de fazê-lo e a ética do tratamento sob coação (ver Cap. 7). As medicações, ou outras intervenções biológicas, em questão aqui são apenas um aspecto dos meios pelos quais as sociedades ou grupos coagem os indivíduos para comportamentos não desejados e todos estes meios estão sujeitos a considerações éticas similares. Uma consideração adicional para medicações prescritas e procedimentos médicos são as proibições e obrigações éticas pelas quais os médicos e outros profissionais de saúde são guiados (por exemplo, Declaração de Helsinki, ver Quadro 7.1, Cap. 7). Além disso, qualquer modalidade de tratamento que seja coerciva deve, presumivelmente, ter se mostrado eficaz.

A terapia de substituição – utilizando um medicamento que seja farmacologicamente relacionado à substância que produz dependência – é freqüentemente controversa, com o argumento colocado em termos éticos. Por um lado, é considerado antiético o estado, ou o profissional de saúde, contribuir para a continuidade da dependência, mesmo se em um regime de substituição. Por outro lado, os contra-argumentos das reduções demonstradas nos danos à sociedade (por exemplo, da atividade criminal) ou para o indivíduo (por exemplo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]) pela terapia de substituição também são éticos em sua essência. A aceitação geral da terapia de reposição de nicotina pode ser encarada como uma indicação de uma mudança gradual na visão de que a dependência propriamente dita seja o dano, para um foco da saúde pública nos danos sociais e de saúde que vêm do uso, seja dependente ou não.

Deve-se notar que os tópicos discutidos aqui e no Capítulo 7 não esgotam a gama de questões éticas que envolvem as substâncias psicoativas no contexto da prática e da pesquisa em saúde. Por exemplo, problemas éticos especiais surgem quando medicações psicoativas são usadas para tratar problemas comportamentais em crianças; isto pode trazer problemas que durem toda a vida (isto é, predispondo-as a uso problemático de drogas posteriormente) e pode refletir prescrição excessiva dessas substâncias. Outro exemplo é a ética dos estudos de *período livre de drogas* para estudar medicações psicoativas, nos quais os pacientes em instituições de tratamento entram em ensaios clínicos nos quais primeiro param de tomar todas as medicações psicoativas que estejam tomando (seja por automedicação ou por prescrição) para avaliar sua condição *basal*.

Certo número de questões conceituais e políticas pode ser abordado por organizações científicas e agências intergovernamentais sob a luz desses desenvolvimentos neurocientíficos e de outras pesquisas. Elas incluem matérias como a base conceitual e os achados empíricos relevantes para as definições de dependência e outros transtornos do uso de substâncias na Classificação Internacional de Doenças – 10ª revisão (CID-10) e no Manual para Diagnóstico e Estatística 4ª edição (DSM-IV); a eficácia dos tratamentos para os transtornos de uso de

substância e o lugar deles nos sistemas de serviços de saúde e sociais e, em particular, a eficácia, a disponibilidade e a ética do uso de medicações e outras intervenções biomédicas no tratamento. Como discutido anteriormente neste capítulo, cada terapia atualmente em uso ou ainda no horizonte carrega seu próprio conjunto de questões éticas e estas deveriam ser consideradas no contexto do desenvolvimento de padrões internacionais para os direitos humanos em serviços de saúde.

A OMS já exerce o papel de um árbitro científico nos aspectos *científicos e médicos* da classificação de substâncias controladas através dos tratados de controle de droga internacionais (Bruun, Pan, Rexed, 1975; Bayer e Ghodse, 1999). Ela exerce seu papel primariamente por meio de um Comitê de *Experts* em Dependência de Drogas, que se encontra a cada dois anos. Como agência intergovernamental com responsabilidade primária pela saúde pública global, a OMS tem responsabilidades e interesses a respeito das substâncias psicoativas que vão além do escopo dos tratados internacionais. Um meio de abordar essas responsabilidades mais amplas foi expandir o escopo do Comitê de *Experts*, pelo menos em alguns anos (WHO, 1993), com o objetivo de cobrir toda a gama de substâncias psicoativas e de considerar uma abordagem de saúde pública mais ampla. Entretanto, alcançar um julgamento de excelência e a construção de uma resposta global a respeito dessas matérias irá exigir outros recursos e especialistas além dos mecanismos existentes no Comitê de *Experts* da OMS.

Implicações para Políticas de Saúde Pública

Uma porção substancial dos prejuízos globais das doenças e incapacitações são atribuíveis ao uso de substâncias psicoativas. Por sua vez, uma porção substancial do prejuízo atribuível ao uso de substância está associada à dependência. O uso de tabaco e de álcool são particularmente contribuidores proeminentes para o prejuízo total. Medidas para reduzir o risco de dano pelo tabaco, álcool e outras substâncias psicoativas são, portanto, uma parte importante da política de saúde.

A neurociência é um campo de pesquisa científica que cresce rapidamente. Embora a base de conhecimento esteja longe de ser completa, há uma quantidade considerável de dados úteis, com enorme potencial para influenciar as políticas para reduzir os prejuízos das doenças e das incapacitações associadas com uso de substância. As seguintes recomendações são feitas para facilitar maior abertura e para assistir a todos os financiadores em ações de mobilização:

- Todas as substâncias psicoativas podem ser prejudiciais para a saúde, dependendo de como são utilizadas, em que quantidades e com que frequência. O dano difere entre substâncias e a resposta de saúde pública ao uso de substância deve ser proporcional ao dano que elas causam à saúde.

- O uso de substâncias psicoativas é esperado devido aos seus efeitos prazerosos, assim como pela pressão e contexto social do uso. A experimentação não necessariamente leva à dependência, mas quanto maior a frequência e a quantidade de substância utilizada, maior o risco de se tornar dependente.
- O dano à sociedade não é causado apenas por indivíduos com dependência de substância. Dano significativo também vem de indivíduos não dependentes, originando-se de intoxicação aguda e de *overdose* e da forma de administração (por exemplo, pelo uso de injeções não seguras). Existem, entretanto, políticas de saúde pública efetivas e programas que podem ser implementados e que levarão à redução significativa no prejuízo global relacionado ao uso de substância.
- A dependência de substância é um transtorno complexo com mecanismos biológicos que afetam o cérebro e sua capacidade de controlar o uso de substância. Ela não é determinada apenas por fatores biológicos e genéticos, mas também por fatores psicológicos, sociais, culturais e ambientais. Atualmente, não existem meios de identificar aqueles que se tornarão dependentes, seja antes ou depois do início do uso de drogas.
- A dependência de substância não é uma falha da vontade ou da força do caráter, mas um transtorno médico que pode afetar qualquer ser humano. A dependência é um transtorno crônico e recidivo, que frequentemente ocorre concomitantemente com outras condições mentais e físicas.
- Existe co-morbidade significativa da dependência de substância com várias doenças mentais; a avaliação, o tratamento e a pesquisa seriam mais efetivos se uma abordagem integrada fosse adotada. O entendimento do tratamento e da prevenção de outras doenças mentais ou da dependência de substância pode ser utilizado para melhorar as estratégias de prevenção e de tratamento no domínio do outro. Portanto, é necessária atenção para a co-morbidade entre os transtornos do uso de substância e outros transtornos mentais como um elemento da boa prática no tratamento ou nas intervenções tanto para as doenças mentais como para a dependência de substância.
- O tratamento para a dependência de substância não visa apenas parar o uso de drogas – é um processo terapêutico que envolve mudanças comportamentais, intervenções psicossociais e, frequentemente, o uso de uma droga psicotrópica substituta. A dependência pode ser tratada e manejada pesando custos e benefícios, salvando vidas, melhorando a saúde de indivíduos afetados e de suas famílias e reduzindo os custos para a sociedade.
- O tratamento deve ser acessível para todos que necessitarem dele. Existem intervenções efetivas e que podem ser integradas aos sistemas de saúde, incluindo o sistema de saúde primário. O setor de assistência à saúde deve fornecer os tratamentos com o melhor custo-benefício.

- Uma das principais barreiras para o tratamento e para a assistência de pessoas com dependência de substância e problemas relacionados é o estigma e a discriminação contra elas. Independentemente do nível de uso e de qual substância um indivíduo usa, ele tem o mesmo direito à saúde, à educação, a oportunidades de trabalho e de reintegração à sociedade como qualquer outro indivíduo.
- Os investimentos em pesquisa neurocientífica devem continuar e se expandir para incluir investimentos em ciência social, prevenção, tratamento e política de pesquisa. A redução nos prejuízos do uso de substância e transtornos relacionados deve se apoiar em políticas baseadas em evidências e em programas resultantes de pesquisas e de suas aplicações.

Conclusão

Esta publicação resumiu os avanços no nosso entendimento da neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas nas últimas décadas e considerou algumas das questões éticas que estão conectadas com estes avanços. Os desenvolvimentos da neurociência aumentaram muito nosso conhecimento sobre o uso e a dependência de substância e o conhecimento novo coloca desafios substanciais em relação às escolhas éticas na aplicação dos seus frutos, tanto global como localmente. Corpos organizacionais e profissionais relevantes devem ter um papel principal na superação desses desafios tanto na esfera global como na regional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bayer I, Ghodse H (1999) Evolution of international drug control, 1945-1995. *Bulletin on Narcotics*, 51:1-17.
- Bruun K, Pan L, Rexed I (1975) *The Gentlemen's Club: international control of drugs and alcohol*. Chicago, University of Chicago Press.
- Husak D (2002) *Legalize this! The case for decriminalizing drugs*. London, Verso.
- Room R et al. (2001) Cross-cultural views on stigma, valuation, parity and societal values towards disability. In: Üstün TB et al., eds. *Disability and culture: universalism and diversity*. Seattle, WA, Hogrefe & Huber:247-291.
- WHO (1993) *WHO Expert Committee on Drug Dependence. Twenty-eighth report*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 836).
- WHO (1998) *Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services: report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics, Geneva, 15-16 December 1997*. Geneva, World Health Organization (document WHO/HGN/GL/ETH/98.1; disponível na Internet em <http://www.who.int/ncd/hgn/hgnetic.htm>).

ÍNDICE REMISSIVO

A

Abstinência alcoólica, 74
Acetaldeído, 72
Acetilcolina, 34, 90, 165
Acidente vascular cerebral, 19, 210
Ácido
 araquidônico, 89
 desoxirribonucleico, 27
 gama-aminobutírico, 32
 ribonucleico mensageiro, 37
Adesivo transdérmico, 81
Agressividade, 142
Aglulhas, compartilhamento, 222
Alcatrão, 81, 164
Álcool, 5, 39, 71
 desidrogenase, 131
 efeito sedativo, 72
 intoxicação, 220
Aldeído-desidrogenase, 130
Alucinógenos, 2, 35, 107
Anestésicos, 105
Anfetamina, 29, 51, 97
Animais
 experimentos, 197
 transgênicos, 125
Ansiedade, 100, 179
Anticorpos, 217
Antidepressivo tricíclico, 175
Antipsicóticos, 166
Apetite, 80
 perda, 103
Área tegmentar ventral, 137
Atividade locomotora, 55
Automedicação, 2
Autonomia, 204
Axônio, 29

B

Barbitúricos, 32, 33, 76
Barreira hematoencefálica, 102
Batimentos cardíacos, 20
Benzodiazepínicos, 32, 74, 76
Benzopireno, 91
Blastocistos, 125
Bupropiona, 81

C

Camundongos *knock-out*, 94
Canabinóides, 88
Câncer de pulmão, 11, 78
Cannabis, 89, 135
Catecolaminas, 100
Células-tronco embrionárias, 125
Cérebro, 90
 transtornos, 19
Cetamina, 109, 171
Choques eletroconvulsivos, 180
Circuitos orbitofrontais, 94
Clonagem humana, 233
Clozapina, 165
Cocaína, 9, 29, 56, 92
Colecistocinina, 143
Comportamento anti-social, 140
Condicionamento
 instrumental, 47
Consentimento informado, 207
Coriza nasal, 84
Corrente sanguínea, 71
Córtex, 21
 cerebral, 23f
 orbitofrontal, 100
Corticotropina, 91
 fator de liberação, 177
Cotina, 128
Crack, 51

D

Declaração
 de Helsinque, 200q
 Universal dos Direitos Humanos, 205
Delírios, 105
Dependência, 43
 de álcool, 72, 129
 de opióide, 132
 de psicoestimulantes, 175
 de substância,
 estudos epidemiológicos,
 197
 de tabaco, 126
Depressão, 173
Desintoxicação supervisionada,
 87

Desmetil-imipramina, 175, 180
Desorientação, 105
Despolarização celular, 79
Diencéfalo, 21
Dietilamida do ácido
 lisérgico, 36
Discinesia tardia, 164
Disforia, 103
Doença
 de Alzheimer, 19
 de Parkinson, 19
 mental, 81
Dopamina, 79
 D4, receptor, 134
Drogas
 auto-administração, 50
 ilícitas, 138, 181

E

Eletroconvulsoterapia, 178
Encefalinas endógenas, 82
Endocanabinóide, 89
Enfiseama, 11
Epilepsia, 19, 77
Erythroxylon coca, 92
Esquizofrenia, 35, 91, 163, 164
Estimulação cerebral, 99
Estímulo aversivo, 48
Estresse, 179
Estudos experimentais em
 humanos, 198
Esvaziamento gástrico, 71
Euforia, 98
Excitação neuronal, 100

F

Fadiga, 51, 98
Farmacoterapia, 213
Febre, 98
Fenciclidina, 35, 108
Fenda sináptica, 29
Fígado, 102
Flashbacks, 109
Fluido extracelular, 29
Fluoxetina, 174
Fluxo sanguíneo, 20
Fobias, 181
Fumantes, 218

G

Gêmeos, 148
 dizigóticos, 123
 monozigóticos, 123
 Genes, 174
 Genoma, 125
 Genótipos, 123
 Glutamato, 35

H

Haloperidol, 171
 Hemisfério cerebral, 22
 Hepatite, 85
 C, 208
 Heroína, 9, 51, 84, 133
 Hidrocodona, 134
 Hiperatividade locomotora, 106
 Hiperdopaminergia, 169
 Hipófise, 21
 Hipoglutamatergia, 172
 Hipotálamo, 21
 Humor, 142

I

Impulsos, 142
 Imunização, 96, 219
 Imunoterapia, 96
 Inalantes psicoativos, 2
 Incentivo, 49
 Indigentes, 212
 Intervenções psicossociais, 215
 Intoxicação, 72, 132

M

Maconha, 9
 Medicamentos antipsicóticos, 164
 Medula espinhal, 19, 90
 Memória, 169
 Metadona, 84
 Metanfetamina, 100
 Monoaminas, 34
 Monóxido de carbono, 11, 128
 Morfina, 39, 87
 Motivação, 50

N

Naloxona, 87
 Naltrexona, 87
 Narcolepsia, 100, 142
 Náusea, 84
 Neuroadaptações, 163
 Neuroanatomia, 1, 19

Neurobiologia, 19
 Neurociência, 12
 Neuroimagem, 211
 técnicas, 24q
 Neurolépticos, 164
 Neurônio, 21, 27f
 Neuropeptídeo Y, 177
 Neurotoxicidade, 91
 Neurotransmissão, 171
 potencial de ação, 29
 Nicotina, 11, 35, 142
 goma, 81
 metabolismo, 128
 Noradrenalina, 35, 90
Nucleus accumbens, 169

O

Olanzapina, 165
 Opióides, 39, 82
Overdose, 10, 76, 230
 Oxicodeona, 134

P

Parametoxianfetamina, 108
 Peptídeos, 36, 83
 Peso, ganho, 142
 Placebo, 75, 174
 Plaquetas, 36
 Polimorfismos, 142
 Prodinorfina, 134
 Prosencéfalo, 20
 Proteína G, 32, 83
 Psicoestimulantes, 93, 166, 178
 Psicomotricidade, 55, 167
 Psicose, 109, 162
 Psilocibina, 108

R

Receptor
delta, 82
 nicotínicos, 127
 opióide, 82, 133, 134
 Religiões, 232
 Respiração, 72
 Risperidona, 165
 Roedores, 96
 Rombencéfalo, 20

S

Sangue, 72
 Sedativos, 12
 Sensibilização, 55
 Serotonina, 36, 92, 142, 143, 178

Sistema
 dopaminérgico, 94, 138
 mesolímbico, 44, 181
 glutamatérgico, 170
 límbico, 20
 nervoso
 central, 19
 colinérgico, 78
 periférico, 19
 serotoninérgico, 142
 Solventes, 104, 107
 Somatostatina, 177, 179
 Sonolência, 98
 Substância
 controlada, 9
 negra, 21
 psicoativa, 1
 efeitos adversos, 10
 farmacologia, 65
 mecanismos de ação, 10
 uso global, 4
 químicas, 29
 Substratos neurobiológicos, 183
 Sudorese, 98

T

Tabaco, 4, 78, 127, 142
 Tálamo, 21
 Telencéfalo, 21
 Terapia
 comportamental, 78
 de substituição, 85, 234
 Terminais nervosos, 99
 Tirosina hidroxilase, 79
 Tolueno, 105, 106
 Tomografia por emissão de
 pósitron, 25, 93
 Toxicologia ocupacional, 106
 Tranquilizantes, 76
 Transgene, 125
 Transmissão dopaminérgica, 139
 Transtorno
 co-mórbido, 161
 de personalidade anti-social,
 182
 do uso de substâncias, 182
 Trato gastrointestinal, 36
 Tremor, 84
 Trimetoxianfetamina, 108
 Tubérculo olfativo, 180
 Tuberculose, 85

V

Vulnerabilidade genética, 121

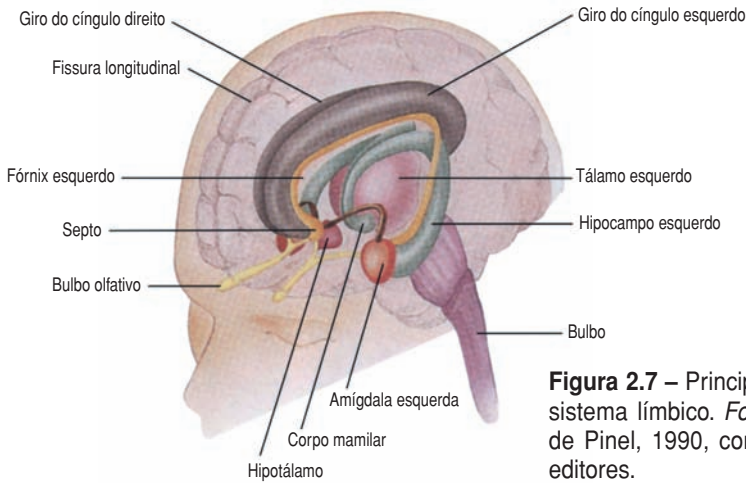


Figura 2.7 – Principais estruturas do sistema límbico. *Fonte:* Reproduzido de Pinel, 1990, com permissão dos editores.

85-7241-666-8

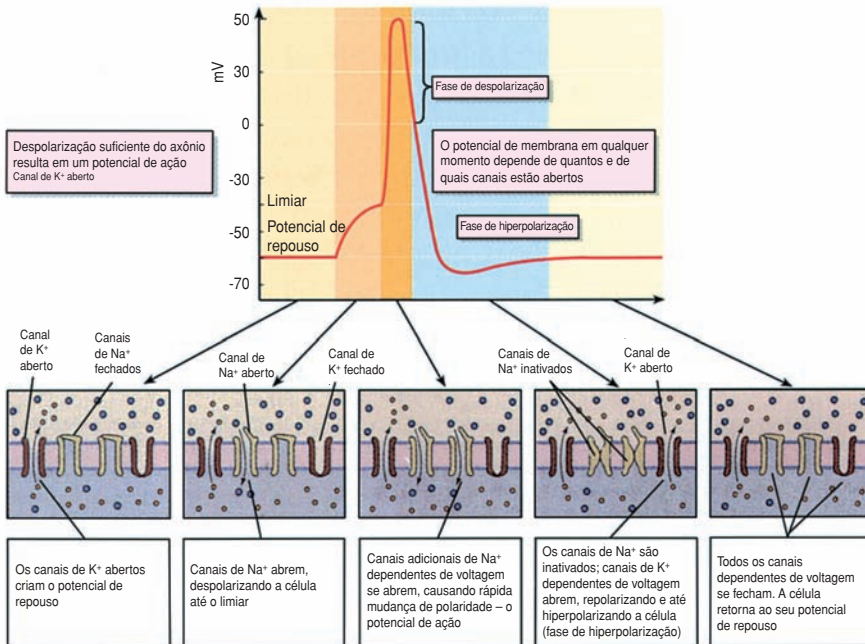


Figura 2.11 – Potencial de ação. Durante um potencial de ação, canais de sódio sensíveis à voltagem se abrem provocando rápido influxo de sódio e resultando em despolarização da célula. Esta é repolarizada pela abertura de canais de potássio que permitem o efluxo de potássio da célula e restauram o potencial de membrana de repouso. Bombas iônicas ativas posteriormente trocam sódio por potássio na célula. *Fonte:* Reproduzidos de Rosenzweig, Leiman e Breedlove, 1999, com permissão dos editores.

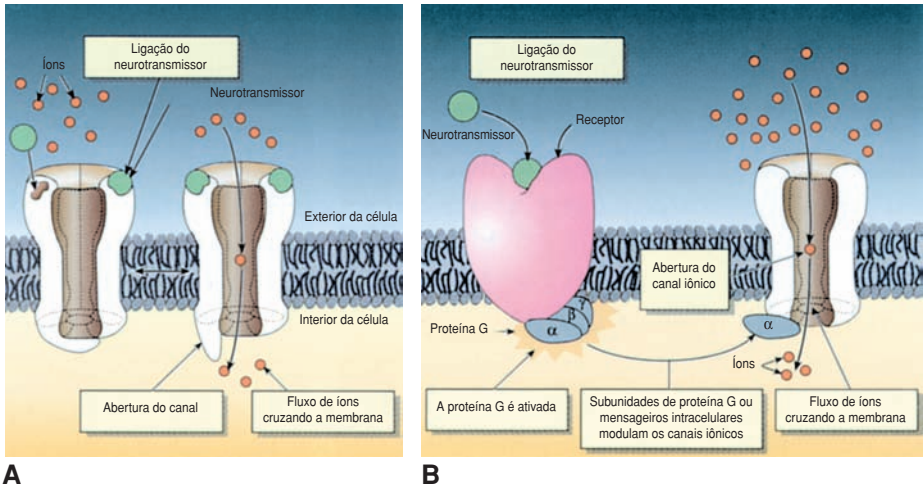


Figura 2.12 – Dois tipos de sinapses químicas. (A) Mostra a ligação e a abertura de um canal iônico aberto por ligante. (B) Demonstra a ativação de um receptor acoplado à proteína G, resultando na abertura de um canal iônico via segundo mensageiro. *Fonte:* Reproduzido de Rosenzweig, Leiman e Breedlove, 1999, com permissão dos editores.

85-7241-666-8

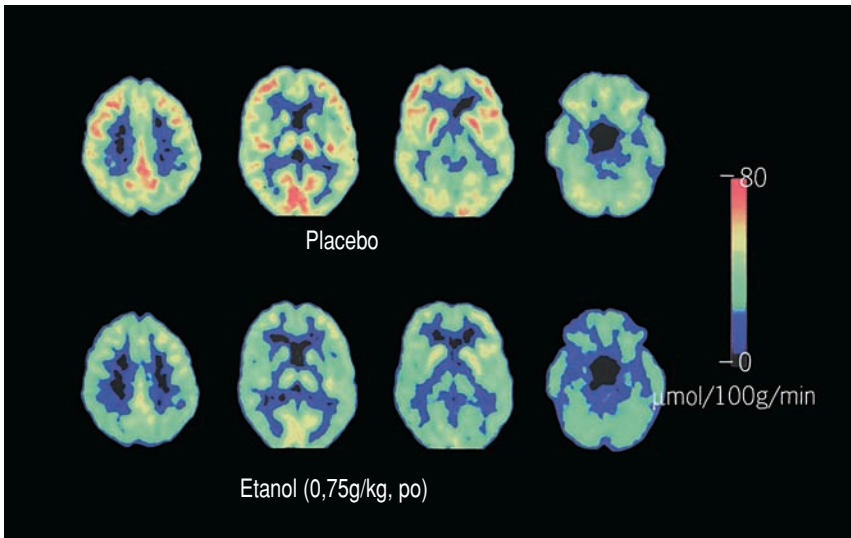


Figura 4.1 – Imagens de PET com fluordesoxiglicose (FDG) de indivíduos normais após placebo (soda dietética) e etanol (0,75g/kg). *Fonte:* Wang *et al.*, 2000. Reproduzido com permissão dos editores.

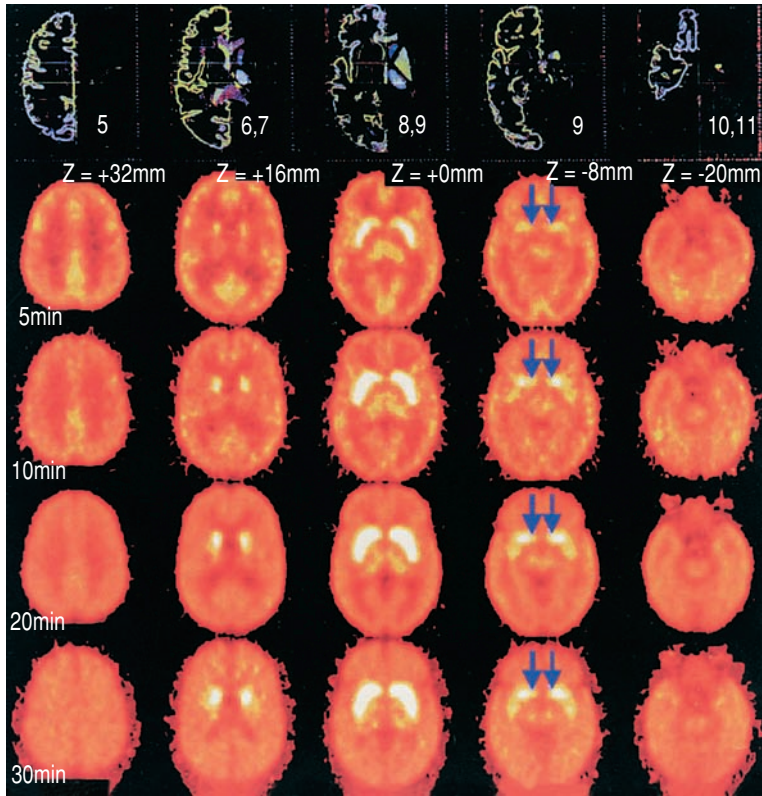
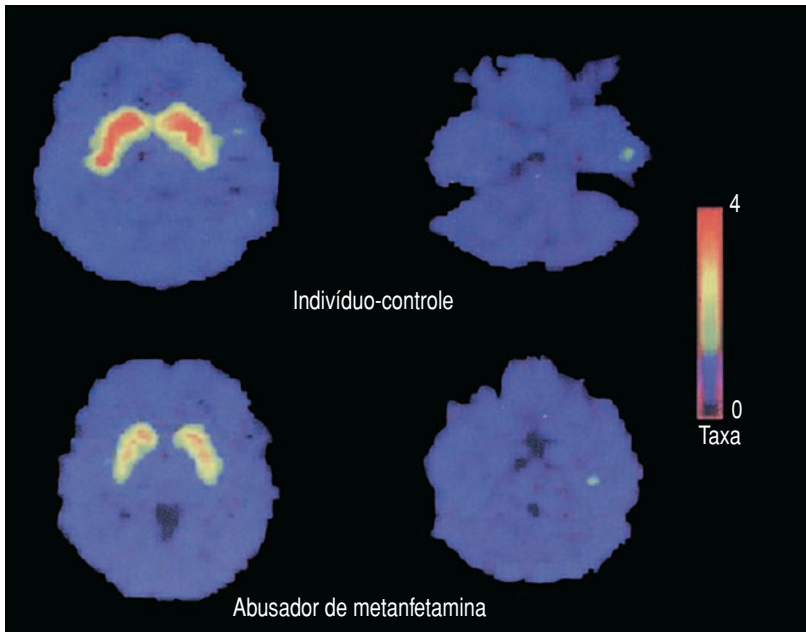


Figura 4.2 – Imagens da distribuição de $[(11)\text{C}]$ cocaína no cérebro humano em diferentes tempos após a injeção. *Fonte:* Fowler *et al.*, 2001. Reproduzido com permissão dos editores.



85-7241-666-8

Figura 4.3 – Comparação da ligação a receptores D2 de dopamina nos cérebros de um indivíduo-controle e de uma pessoa com dependência de metanfetamina. *Fonte:* Volkow *et al.*, 2001a. Reproduzido com permissão dos editores.