

Resumo: Os conhecimentos que têm emergido na área da neurobiologia permitiram clarificar as alterações neuronais que estão na base da dependência de drogas. Descrevem-se as características biológicas do cérebro dependente e os processos metabólicos afectados; refere-se o papel determinante dos estímulos ambientais, na dependência, e alude-se à importância da ciência do comportamento como elemento descondicionante capaz de anular os estímulos que induzem a recaídas.

Analizam-se, ainda, para algumas das classes de substâncias de abuso, quais as alterações que perspectivam uma intervenção terapêutica.

Résumé: Les connaissances qui de plus en plus émergent en neurobiologie, ont permis la clarification des changements neuronaux qui sont la base de la dépendance des drogues. On décrit les caractéristiques biologiques du cerveau dépendant et les procédés métaboliques atteints; on réfère le rôle déterminante des stimulus de l'environnement, dans la dépendance et on fait allusion à l'importance de la science du comportement comme un élément «déconditionnant» capable d'annuler les stimulus qu'induisent les rechutes. On fait aussi l'analyse, pour quelques classes de substances d'abus, des altérations que prospectent une intervention thérapeutique.

Abstract: The evolving results from the neurobiology area allow us to clarify the neuronal alterations which are the basis of the drugs addiction. The biological features of the addicted brain, and the affected metabolics processes are both described in this article. The decisive role of environmental stimuli in addiction is also referred. And it is mentioned the importance of behavior science as a disconditionant element able to annihilate the stimuli which induce recidivism. The alterations that enable therapeutic intervention are also analysed, for some classes of substances of abuse.

Contributo das Neurociências para a compreensão da Toxicodependência.

Tice de Macedo

Introdução

As substâncias consideradas de uso lícito ou ilícito (drogas de abuso) dependem da sociedade em que se vive. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos da América, a cafeína, a nicotina e o álcool são vulgarmente aceites enquanto que no Médio Oriente poderíamos juntar a cannabis à lista das drogas permitidas, mas teríamos de suprimir o álcool. A coca, considerada ilícita entre nós, é usada pelos nativos dos Andes, na América do Sul, para suportar o trabalho árduo a altitudes elevadas e não como substância recreativa. O uso das drogas de abuso, visto pela sociedade de forma diferente de outros tipos de recompensa ou autogratificação, como comer bem ou o sexo, foi durante largo tempo considerada uma doença comportamental, consubstanciada no desejo da droga associado a um comportamento de procura. A única manifestação fisiopatológica verdadeiramente valorizada era a síndrome de privação consecutiva à ausência de consumo.

O conceito de doença cerebral é mais recente e decorreu da viabilidade técnica da demonstração, *in vivo*, em humanos, da redução do metabolismo cerebral de glicose consecutiva a abuso agudo, das alterações da expressão genética e das modificações aos estímulos ambientais. Contribuiu, para o desenvolvimento deste conceito, o progresso da ciência do comportamento, ao revelar que o cérebro dependente está condicionado de modo anormal e que os estímulos ambientais, que rodeiam a utilização da droga são parte integrante da dependência que pode assim ser considerada como "uma doença cerebral embutida num contexto social".

As alterações fisiopatológicas decorrentes do uso de substâncias tão diferentes como a morfina, a cocaína e a marijuana começou a interessar verdadeiramente os investigadores a partir da década de 70, quando o eleva-

do número de consumidores obrigou à procura de uma terapêutica para a intoxicação aguda e para a síndrome de privação.

A necessidade de clarificar a base cerebral da dependência das drogas tornou-se imperiosa, motivou muitos investigadores e inspirou projectos multidisciplinares de grande envergadura que proporcionaram uma enorme profusão de conhecimentos.

Na revisão agora apresentada, reunimos alguns dos resultados da investigação de especialistas neste domínio que, animados de um interesse equivalente na pesquisa fundamental e aplicada pretendem responder às necessidades terapêuticas não satisfeitas até ao momento e à redução muito significativa da dependência a par da capacidade de prevenção da doença.

A neurobiologia da toxicodependência

A identificação por *Olds e Miner, em 1954*, dos circuitos de recompensa no cérebro influenciou de modo notável o desenvolvimento da neurobiologia da toxicodependência, que havia dado os seus primeiros passos em 1940, com *Spragg*, ao demonstrar que os animais de laboratório apresentavam determinados comportamentos recompensados pela administração de drogas de abuso. Posteriormente, *Weeks (1962)* observou que os animais em que se haviam implantado cateteres venosos se auto-administravam drogas de abuso. O conhecimento destes factos foi determinante porque chamou a atenção para a capacidade de todas estas substâncias produzirem recompensa (isto é, darem prazer interoceptivo) e reforço positivo no homem e nos animais. As primeiras provas da capacidade, comum a todas as drogas de abuso, de activar os circuitos de recompensa no cérebro e originar a sensação de bem-estar referida pelos toxicodependentes foram apresentadas por *Killan e col., em 1957* e depois repetidamente confirmadas.

Ao mesmo tempo que se procedeu ao reconhecimento dos substractos neuro-anatómicos e localização dos circuitos de recompensa, identificaram-se os neurotransmissores intervenientes. Foi assim demonstrado que: a) o sistema mesolencefálico da dopamina (DA) é um componente crucial do circuito de recompensa do cérebro; b) este sistema tem origem na área do tegmento

ventral (ATV) (adjacente à substância negra) e projecta-se para o Nucleus Accumbens (N.Ac.) através do hipotálamo em direcção à zona mais frontal do prosencéfalo; c) o mesmo sistema distribui os seus axónios por várias regiões, além do N.Ac. e das áreas pré-frontais do cortex cerebral, as quais mantêm ligações importantes com as estruturas límbicas do prosencéfalo; d) no sistema mesolímbico, e em particular no N.Ac. (a principal estrutura no circuito motivacional e que integra neurónios GABAérgicos, glutamatérgicos e dopaminérgicos), as substâncias de abuso (opiáceos, cocaína, anfetaminas, marijuana, cafeína, nicotina, álcool) estimulam a transmissão mediada pela DA, elevando os níveis do neurotransmissor por aumento da sua libertação nas sinapses (anfetaminas), por bloqueio da recaptção neuronal (cocaína e anfetaminas) ou ainda por mecanismo indirecto (opiáceos). Os aferentes do N. Ac. servem, em parte, para promover funções distintas: os de natureza dopaminérgica assinalam variações nos estímulos de recompensa, enquanto que os neurónios glutamatérgicos provenientes da amígdala servem a recompensa condicionada e os aferentes do cortex pré-frontal integram a informação da memória recente nas respostas comportamentais (*Kalivas and Nakamura, 1999*).

O sistema mesolímbico da DA, além de estar envolvido na recompensa e no reforço positivo, participaria ainda noutros componentes do comportamento, como a antecipação, a expectativa e as respostas de consumo. O possível envolvimento destas estruturas no reforço negativo do comportamento de toxicodependência e na compulsão para a droga, um estado descrito pelos consumidores como muito desagradável, tem merecido uma atenção redobrada, embora pouco esclarecedora.

A utilização de qualquer droga de abuso é a resultante da interacção entre três factores: o consumidor, o ambiente, ou circunstância em que é consumida, e a própria droga. Deste modo, tanto a personalidade do indivíduo como o ambiente em que ocorre o uso de uma substância de abuso exercem uma forte influência naquilo que o consumidor experimenta. O stress ambiental é um dos factores que predispõe o organismo para um comportamento de consumo e tem provavelmente efeitos sobre os mecanismos de recompensa.

Independentemente do facto de todas as classes de subs-

tâncias de que se abusa (depressores centrais, estimulantes centrais, analgésicos narcóticos, etc.) poderem activar uma estrutura comum, que serve de medianeira às suas propriedades de recompensa, é possível identificar, para cada uma dessas classes, um núcleo de efeitos farmacológicos característicos que é experimentado por quase todos os indivíduos e em qualquer circunstância, desde que a dose seja adequada. Também já foi descrita, para cada classe uma estrutura neuroanatômica, uma biologia mais ou menos complexa e os diferentes neurotransmissores e transportadores envolvidos, bem como os sistemas do segundo, terceiro e quarto mensageiros intracelulares durante a intoxicação aguda e a síndrome de privação, uma vez estabelecida a dependência (*Self and Neslter, 1995*).

Observação *in vivo* dos efeitos agudos das substâncias de abuso

As alterações neurobiológicas definidas em modelos animais têm sido sucessivamente confirmadas em estudos humanos que incluem provocação farmacológica, com avaliação dos efeitos neuroendócrinos e comportamentais, medida dos níveis de ligandos endógenos no líquido céfalo-raquidiano de toxicod dependentes ou de catecolaminas e serotonina no plasma (*Macedo et al. 1995; 1998 e 2000*) e ainda estudos imagiológicos do sistema nervoso, em particular de neuroreceptores. As anomalias do comportamento associadas com as alterações neuronais, consecutivas à dependência a substâncias de abuso, têm sido avaliadas com o recurso a técnicas com radionuclídeos, na tentativa de elucidar a disfunção cerebral. Estas técnicas incluem a tomografia de emissão de positrões (PET), que requer a administração de um radiofármaco marcado com um nuclídeo emissor de positrões (por exemplo o ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N) e a tomografia computadorizada de emissão de fótons (SPECT), onde o traçador é marcado quer com ^{123}I ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (*Ernest and London, 1997*). O PET tem sido usado para analisar uma função cerebral integrada, que traduza a actividade de sistemas neuronais heterogéneos em áreas cerebrais individualizadas.

As medidas mais vezes efectuadas têm sido o índice metabólico cerebral ou de utilização da glicose em regiões cerebrais (rCMR glc), com recurso à [^{18}F]-fluordesoxigli-

cose (FDG) como traçador e o fluxo sanguíneo cerebral em regiões definidas (rCBF). Esta última medida é particularmente adequada para apreciar variações na actividade neuronal, associadas a estados comportamentais transitórios, como as acções euforigénicas agudas ("rush"), embora a interpretação das alterações funcionais requeira prudência, em particular se o fármaco tem propriedades vasoactivas directas.

Os radioligandos disponíveis possibilitaram também a observação de receptores e transportadores da dopamina e de receptores opioides, além da análise da actividade funcional do cérebro, com base no fluxo sanguíneo ou na utilização da glicose (*Wickelgren, 1998*). Estes estudos imagiológicos dos receptores demonstraram que a tolerância, a dependência e a sensibilização consecutivas ao abuso crónico de drogas podem estar associadas ao número de receptores afectados (por ex., os receptores D2 da dopamina diminuem nos que abusam de cocaína). Os estudos do fluxo sanguíneo e da utilização de glicose têm mostrado que o uso agudo de morfina e buprenorfina, ou de cocaína, está associado a uma redução substancial da actividade metabólica cerebral e que a rapidez de alteração está relacionada com os efeitos de reforço das drogas consumidas.

Não foi observada redução no metabolismo da glicose no córtex cerebral após administração de marijuana, ocorrendo mesmo uma elevação no cerebelo relacionada com as concentrações de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), consistente com o elevado número de receptores canabinóides nesta região (*Herkenham et al., 1990*).

Desconhece-se, todavia, se a redução no metabolismo cerebral reflecte ou não os mecanismos pelos quais as drogas de abuso produzem recompensa ou se, pelo contrário, é secundária ao estado afectivo que produz o reforço. Sendo numerosos os mediadores neuroquímicos que reduzem a actividade global do cérebro, e existindo tão amplas provas do envolvimento dos sistemas serotoninérgico, glutamatérgico e GABAérgico, entre outros, na modulação dos efeitos das drogas de abuso, só o estudo imagiológico não invasivo de cada um dos sistemas de neurotransmissores e do seu envolvimento no fenómeno da recompensa tornará possível uma avaliação mais correcta da função cerebral *in vivo* (*Ernest and London, 1997*).

Desenvolvimento da Dependência aos Opiáceos

O desenvolvimento da dependência aos opiáceos é um processo moroso e complexo que passa por diferentes etapas. No início predomina a sensação de bem-estar consecutiva aos efeitos euforizantes destes compostos. Com a exposição prolongada originam-se diferentes fenómenos de adaptação em que a redução da dor ocupa o primeiro lugar, seguindo-se a inibição do sistema nervoso autónomo e a perda do potencial euforizante, quer dizer, a tolerância. A tolerância designa a necessidade de aumento progressivo da dose de opiáceo para se conseguir o efeito inicial. Em algumas condições, porém, desenvolve-se sensibilização, isto é, o aumento crescente dos efeitos de reforço em resposta a uma dose constante do opiáceo (um dos efeitos que pode contribuir para a compulsão para a droga (adicação) (Nestler, 1997). A dependência descreve um estado fisiológico alterado, produzido pela exposição repetida ao opiáceo, de tal modo que a interrupção do consumo origina uma síndrome de privação, caracterizada por alterações fisiológicas graves (dependência física) - acompanhada de sintomas emocionais (dependência psíquica) - os determinantes mais fortes da compulsão para a droga. Tanto a dependência física como psicológica são mediadas pelo cérebro, embora os sintomas físicos da privação se atribuam ao córtex e espinhal medula e os sintomas motivacionais se refiram ao sistema mesolímbico da DA e outras estruturas límbicas (amígdala, hipocampo). A tolerância e a dependência traduzem alterações neuronais pós-receptor μ no fenótipo (Nestler, 1993; Wang et al., 1991) e incluem variações de adenilciclase (Nestler, 1995), da cascata das proteinocinases (Mau et al., 1995; Ortiz et al., 1995), do elemento de ligação proteico de resposta ao AMPc (CREB) (Nestler et al., 1993; Widnell et al., 1994) e dos factores de transcrição C-Fos ou outros relacionados (Rasmussen et al., 1995; Couceyro e Douglas, 1995). O sistema do AMPc está supra-regulado na tolerância e dependência (Inturrisi, 1997).

São vários os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da tolerância: 1. a dessensibilização dos receptores opiáceos (μ , δ , κ), que inclui várias etapas reguladoras, tais como a fosforilação, a internalização e a sub-regula-

ção (Law et al., 1983; Law et al., 1984; Lei et al., 1995); 2. a participação de mecanismos pós-receptor, como a ausência de acoplamento na transmissão do sinal inibitório a nível das proteínas Gi ou Gs, a falta de regulação específica de canais de K^+ e de Ca^{2+} , e a alteração directa na fosforilação proteica dependente da actividade da adenilciclase e do Ca^{2+} em neurónios específicos, como no locus coeruleus (Vachon et al., 1987; Avidor-Reiss et al., 1995); 3. a alteração na síntese e libertação de neurotransmissores, transporte axonal e expressão genética e na sensibilidade dos receptores de vários neurotransmissores; e também 4. a auto-indução das enzimas metabolizadoras do fígado, acompanhada de redução dos níveis plasmáticos dos opiáceos (Hensel and Kox, 1999).

Um outro mecanismo de adaptação é representado pelo desenvolvimento da dependência psicológica, que se manifesta por sintomas emocionais e motivacionais simultâneos com os sintomas de dependência física e que constitui provavelmente um dos determinantes mais fortes da dependência aos opiáceos (adicação), embora a sensibilização aos efeitos de reforço possa também contribuir (Nestler, 1997).

São várias as estruturas cerebrais que integram o designado sistema de recompensa aos opiáceos: 1. O locus ceruleus, um núcleo do tronco cerebral que contém fundamentalmente neurónios noradrenérgicos e que se admite influenciar o estado de activação de quase todo o SNC; está implicado na dependência física aos opiáceos, uma vez que é reduzida a libertação de noradrenalina durante a administração aguda. Em abuso crónico, porém, as células noradrenérgicas tornam-se mais excitáveis e a sua actividade é praticamente normal. Quando os níveis de opiáceos diminuem, a actividade torna-se anormalmente elevada, surgindo então os sintomas de abstinência (Kools e Bloon, 1988; Rasmussen et al., 1990). 2. O sistema mesolímbico da dopamina, com o nucleus accumbens (N.Ac), a área do tegmento ventral (ATV), a substância cinzenta periaquedutal e outras estruturas límbicas, como a amígdala e o hipocampo, às quais se atribuem os efeitos agudos de reforço e os sintomas motivacionais de privação (Wise, 1988; Maldonado et al., 1992). Em condições normais este sistema é necessário para "recompensar" actividades essenciais, como a comi-

da, a bebida e a sexualidade, perante as quais um animal exhibe um comportamento de auto-reforço e que pode eventualmente corresponder à euforia aguda descrita pelos toxicod dependentes humanos (Leshner, 1998). Quando os toxicod dependentes consomem opiáceos exógenos ou outras substâncias que provocam dependência, ganham acesso ao sistema de recompensa, no qual o mediador neuroendócrino é a dopamina. Todas as estruturas cerebrais mencionadas possuem uma elevada densidade de receptores dopaminérgicos que respondem ao neurotransmissor libertado (Freye, 1998). Todavia, a associação entre o N.Ac. e o comportamento de auto-reforço não explica a actividade cerebral responsável pelo desejo e procura da droga, admitindo-se que outras áreas, nomeadamente a ATV, com as projecções que sobem até ao lobo frontal estejam comprometidas na função cognitiva e no comportamento dirigido por objetivos. 3. Outro componente importante do auto-sistema de recompensa é o sistema dos opiáceos endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) e dos seus receptores (μ , δ e κ). A libertação de endorfinas vai diminuindo durante o abuso prolongado. Calcula-se em cerca de 10 dias o tempo necessário para a reconstituição completa da síntese endógena destes mediadores qualquer que seja o tratamento de desintoxicação utilizado (Freye, 1998; Hensel e Kox, 1999).

Vias de transdução do sinal reguladas pelos opiáceos

Os opiáceos situam-se entre as classes de drogas de abuso mais antigas e uma das melhores caracterizadas. Em administração aguda actuam em receptores específicos μ , δ , κ (dependendo do tipo celular), envolvidos no processamento de sinais dolorosos e que estão ligados a proteínas G (de tipo G_i e G_o). A transdução do sinal implica o recrutamento de uma proteína G_i , acoplada ao sistema de adenilciclase com inibição desta, redução da actividade da proteína cinase A, activação de canais de K^+ e inibição de canais de Ca^{2+} (por ligação a uma proteína G_o). Todavia, em alguns sistemas os opiáceos aumentam o segundo mensageiro, a adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e, através da fosforilação de várias proteínas intracelulares iniciam uma cascata de altera-

ções no DNA e no núcleo. Alguns genes, tais como o *C-Fos* e *C-Jun* são imediatamente activados, seguindo-se a participação de outros com efeitos mais persistentes sobre a transcrição proteica, que podem levar à subregulação de alguns receptores e à supra-regulação de sistemas dos segundos mensageiros. Existem ainda referências isoladas de outros segundos mensageiros, além do AMPc, principalmente do sistema do fosfatidilinositol que seria estimulado após ligação aos receptores κ . As funções dos receptores dos opiáceos e dos canabinoides foram clarificadas pela identificação de ligandos endógenos para estes receptores, tais como as β -endorfinas para o receptor μ dos opiáceos e a anandamida para o receptor canabinoide. Estes locais de ligação são considerados críticos para os efeitos agudos destas drogas mas a sua relação com a síndrome de privação, após consumo crónico ou mesmo com o reforço agudo já não é tão evidente. As variações do número de receptores opiáceos ou da sua afinidade para os ligandos, avaliados por técnicas de marcação com radionuclédeos, não foram suficientes para justificar a tolerância, a dependência e a privação. A clonagem de receptores, associados às proteínas G, possibilitou uma análise mais penetrante das formas de dessensibilização. A clonagem das cinases activadas pelo receptor ligado à proteína G (GRKs) permitiu demonstrar que a fosforilação leva à dessensibilização da função do receptor (Pei et al., 1995). Outros tipos de regulação incluem a sequestração do receptor e a sua reciclagem dentro das células, bem como a alteração dos níveis de expressão do receptor no RNA mensageiro e nos níveis de proteínas (Nestler, 1997).

A exposição crónica aos opiáceos produz aumento da expressão e actividade da adenilciclase, da proteína cinase A e de várias fosfoproteínas, incluindo o CREB, o qual pode iniciar algumas das alterações da função do LC, a longo prazo. Esta supra-regulação representaria a equivalente bioquímica da tolerância, dependência e privação. A activação do LC, o principal núcleo noradrenérgico no cérebro, envolvido no controlo da função do sistema nervoso autónomo e dos estados de atenção, é um dos principais determinantes da privação física aos opiáceos. A superactivação dos neurónios do LC durante a privação provém de áreas extrínsecas (estímulos excitatórios glutamatérgicos provenientes do núcleo paragigantocelular) e

de fontes intrínsecas (supra-regulação da via do AMPc nos mesmos neurónios) e de uma corrente de entrada dependente do Na⁺ que contribui para o fenotipo alterado do estado de dependência. Na presença continuada de opiáceos, os neurónios do LC recuperam gradualmente do efeito agudo, inibidor; o fenotipo alterado mantém-se, em parte, pela supra-regulação da expressão CREB. Na sequência de subtracção da droga, os neurónios mostram uma activação várias vezes superiores à da situação de controlo.

As alterações neuronais, observadas após exposição crónica a uma droga de abuso na ATV, consistem em modificações morfológicas nos corpos celulares e descida dos níveis das proteínas nos neurofilamentos com redução do tamanho e do funcionamento. Há também aumento nos níveis de tirosina hidroxilase (TH) e de uma subunidade do receptor AMPA do glutamato (GluR1). No N.Ac. observa-se a supra-regulação da via do AMPc com redução dos níveis de Gi e elevação dos teores de adenilciclase e de proteína cinase A que se opõe à activação por exposição aguda. Estas várias adaptações justificariam as alterações na actividade funcional do sistema mesolímbico da DA que contribui, em parte, para o estado de dependência e também para o estado aversivo durante a privação (*Nestler, 1996*).

O desenvolvimento de dependência física expõe o dependente de heroína ao risco de síndrome de privação se a administração é interrompida de forma abrupta ou se inadvertidamente é injectado um antagonista dos opioides. Os substractos neurobiológicos da síndrome de privação são melhor conhecidos na dependência aos opioides. A síndrome de privação implica a activação dos sistemas adrenérgicos do cérebro, nomeadamente do LC, o que explica o uso da clonidina (um agonista α_2 pré-sináptico que reduz a libertação de noradrenalina) no tratamento desta síndrome.

Evidências experimentais apontam para um papel do sistema glutamatérgico (Glu) na tolerância e/ou dependência aos opiáceos (*Inturrisi, 1997*). No indivíduo dependente de opiáceos a tolerância para os efeitos de bem-estar resulta na escalada rápida da dose e a sua subtracção é um estímulo poderoso que origina um comportamento de procura. Um dos subtipos de receptores do Glu, o do N-metil-D-aspartato (NMDA), provoca a abertura

de um canal de membrana específico, caracterizado pelo bloqueio do Mg⁺⁺ dependente da voltagem e alta permeabilidade para os iões Ca²⁺. O aumento fisiológico do cálcio intracelular consecutivo à activação do receptor pode iniciar alterações metabólicas na célula, incluindo a activação da sintetase do óxido nítrico (NOS) mediada pela calmodulina-cálcio que leva à produção de óxido nítrico (NO) (*Bredt and Snyder, 1992*). A activação dos receptores NMDA pode também alterar a expressão dos genes reguladores celulares, como o C-Fos (*Bading et al., 1993; Rasmussen et al., 1995*). Contudo, os grandes e prolongados aumentos no cálcio intracelular, como aqueles que decorrem da estimulação excessiva do receptor NMDA, são tóxicos para as células pelo que se admite poder a estimulação dos receptores do Glu constituir a base fisiopatológica da neurodegenerescência em afecções agudas (isquémia cerebral/hipoxia ou lesão traumática do SNC), crónicas (doença de Alzheimer, demência da SIDA) (*Inturrisi, 1997*) ou outras, como o consumo de drogas.

Mecanismos celulares na dependência física

Os mecanismos celulares subjacentes ao desenvolvimento de dependência física são muito complexos. Evidências bioquímicas comprovaram o envolvimento do sistema noradrenérgico na expressão dos sintomas somáticos da síndrome de privação aos opiáceos (*Rasmussen et al., 1990; Maldonado, 1997*). Já foi referido que a estrutura que medeia a expressão da abstinência parece ser o *locus ceruleus* onde, durante a privação, se verifica um aumento da resposta à adenilciclase que foi designada por "resposta exagerada da adenosina-monofosfato cíclico" (AMPc) (*Thomas, Hoffman, 1987*). Os sinais somáticos resultantes da hiperactividade simpato-adrenérgica de privação aguda são a taquicardia, a elevação da pressão arterial, a hipertermia e a taquipneia. Outros sintomas presentes na "privação fria" ou "perú frio", incluem diarreia, movimentos desordenados dos membros, bocejos, rinorreia, piloerecção, suores, lacrimejamento, midríase, tremor, baforadas de calor e períodos de frio, cansaço, vômitos, fasciculações e dores musculares, câibras abdominais, ansiedade e psicose (*Gossop et al., 1989*).

Estudos em animais permitiram demonstrar que a gravidade dos sintomas de privação é, pelo menos em parte, determinada geneticamente, admitindo-se que o mesmo possa ocorrer nos Humanos (*Suzuki et al., 1987*). Admite-se, todavia, que características específicas de algumas drogas de abuso possam concorrer de igual modo para uma maior intensidade dos sintomas de privação observadas em alguns indivíduos.

É do conhecimento geral que os doentes a tomar metadona têm síndromas de privação significativamente mais intensos de que os dependentes de heroína, morfina ou codeína, podendo este efeito ser consequência das propriedades farmacocinéticas da metadona, em particular a elevada lipossolubilidade e biodisponibilidade após administração oral, o grande volume de distribuição e a reduzida depuração, (consequência da diminuta metabolização hepática) e da semivida de eliminação longa (*Bruwer et al., 1996*). Concorre ainda para a maior intensidade da síndrome a elevada tendência deste opiáceo para se acumular no sangue e nos tecidos (*Jage, 1989*). Além do síndrome de privação aguda tem sido descrito, principalmente após substituição com a metadona, uma síndrome de privação retardada que pode persistir durante meses após o processo de desintoxicação estar concluído (*Satil et al., 1993; Latowski, 1996*). Este fenómeno clínico é caracterizado por alterações psicológicas, como a compulsão para a droga, ansiedade, disforia e alteração das relações interpessoais.

Canabinóides

A marijuana, o nome mais comum da planta *Cannabis sativa*, usada desde há séculos pelos seus efeitos euforizantes, é uma das substâncias de abuso nos nossos dias. Contém canabinóides psicoactivos, dos quais o mais importante é o Δ^9 -tetrahydro-canabinol (Δ^9 -THC). Os efeitos subjectivos variam um pouco de um indivíduo para outro em função da dose, via de administração, ambiente, experiência, expectativas do indivíduo e vulnerabilidade a alguns efeitos psicotóxicos. Variam ainda com a quantidade de material activo que alcança a corrente sanguínea, na dependência da técnica de fumar, do teor de canabinóides da amostra e da quantidade alterada pela pirólise (*Abood and Martin, 1992*).

Os vários efeitos atribuídos à marijuana incluem um período inicial de euforia com sensação de bem-estar e felicidade, seguido de um período de sonolência ou sedação; há alterações da percepção do tempo, distorções do ouvido e da visão, dissociação de ideias, eventuais alucinações e perda da memória. Com doses mais elevadas ocorrem reacções de pânico e, eventualmente, paranóia. Os efeitos psicopatológicos do uso continuado são descritos como uma síndrome amotivacional exibindo os consumidores apatia, embotamento, incapacidade de decisão, diminuição da concentração e da memória, perda de interesse na aparência pessoal e dos objectivos convencionais.

Os canabinóides aumentam o fluxo pré-sináptico basal de dopamina no N.Ac. e no cortex pré-frontal e esta hiperactividade dopaminérgica no cortex frontal, responsável pelos efeitos negativos da marijuana sobre a memória é mediada pelos receptores D2 da dopamina e CB1 dos canabinóides (*Nava et al., 2000*). A administração prolongada de doses crescentes origina tolerância e dependência. A interrupção do consumo origina irritabilidade, inquietação, insónia, anorexia, suores abundantes e náuseas, associadas a perda de peso, hipertermia e tremores das mãos, alterações que podem ser diminuídas pela readministração de Δ^9 -tetrahydrocanabinol (Δ^9 -THC).

A descoberta mais excitante, relativamente aos canabinóides, foi a identificação recente de receptores específicos CB1 (expressos em neurónios centrais e periféricos) e CB2 (expressos maioritariamente nas células do sistema imunitário) acoplados a proteínas G e dos agonistas endógenos para estes receptores, a anandamida e o 2-araquinodilglicerol (*Pertwee, 1999*). É convicção generalizada que, estes conhecimentos determinarão a possibilidade do desenvolvimento racional de compostos terapeuticamente benéficos, que não possuam a maioria dos efeitos negativos do Δ^9 -tetrahydrocanabinol (Δ^9 -THC) (*Izzo et al., 2000*). Os receptores canabinóides estão localizados em áreas do cérebro que estão directamente envolvidas no controlo dos processos cognitivos (*Hampson and Deadwyler, 1999*). Estudos de PET revelaram aumento do metabolismo, após consumo de THC nas mesmas áreas onde estão localizados os receptores (gânglios basais, substância negra, pars reticulata, globus pallidus, hipocampo e cortex), o que é sugestivo do envolvimento dos receptores nas acções clínicas da droga. Um agonista de síntese (HU 210) admi-

nistrado a ratos provocou quebra de aprendizagem (um efeito que desaparece gradualmente após privação do composto) e induziu um estado de ansiedade e pânico em tudo semelhante ao observado em humanos após doses elevadas de marijuana (Izzo *et al.*, 2000). A diminuição da memória nos consumidores de *Cannabis* estaria associada ao receptor CB1, porque é revertida por um antagonista específico deste receptor, e a uma redução da neurotransmissão relacionada com a acetilcolina (Carta *et al.*, 1998). Os agonistas dos receptores canabinoides reduzem a dor por activarem os receptores CB1 no cérebro, espinhal medula e neurónios sensoriais periféricos. O uso da palmitoiletanolamida (uma aciletanolamida co-libertada com a anandamida pelos neurónios) reduz a dor periférica por activação de receptores de tipo CB2 ainda mal caracterizados. A aplicação tópica de anandamida (agonista parcial dos receptores CB1) e de palmitoiletanolamida produz efeitos antinociceptivos em modelos experimentais de hiperalgisia não inflamatória e de dor periférica de origem inflamatória. O controlo da dor pelos agonistas dos receptores canabinoides, envolve a activação dos receptores metabotrópicos mglu 5 do glutamato (Palazzo, 2000).

Os receptores CB1 têm um papel específico na manifestação de efeitos de recompensa induzidos pela morfina, mas não nos efeitos induzidos pela cocaína, anfetamina e nicotina. Estudos bioquímicos efectuados em ratos sem receptores CB1 evidenciaram que das drogas de abuso apenas a morfina era capaz de estimular a libertação mesolímbica de dopamina que tem, como já foi referido, um papel fundamental na mediação da recompensa (Izzo *et al.*, 2000). Estes dados poderão constituir o ponto de partida para futuras estratégias farmacológicas, a usar no controlo de dependência aos opiáceos.

Cocaína

A cocaína altera o comportamento condicionado e não condicionado e tem efeitos subjacentes e de reforço positivo, que são particularmente relevantes para o seu abuso (Woolveerton and Johnson, 1992). No homem produz euforia, estimulação mental, acresce o rendimento na realização de algumas tarefas, normaliza o rendimento intelectual que segue a privação do sono e produz activa-

ção generalizada do sistema nervoso simpático; é uma das drogas com maior capacidade de produzir reforço em auto-administração. A determinante principal das propriedades de reforço e da sensibilização comportamental desta droga é a intensa amplificação no cérebro da neurotransmissão dopaminérgica, que resulta do bloqueio competitivo da recaptação da dopamina pelo transportador pré-sináptico no SNC, com elevação dos níveis sinápticos, seguida de processamento tanto pelos receptores D1 como D2. Este mecanismo é consistente com estudos de auto-administração em que foram provocadas lesões neurotóxicas específicas para ilustrar que a integridade da via mesolímbica da DA para o núcleo accumbens é necessária para a auto-administração da cocaína. O recurso à microdiálise *in vivo* permitiu concluir, de igual modo, que as propriedades de recompensa da cocaína são mediadas por aumento dos níveis de DA no núcleo accumbens, no estriado e no cortex frontal (Di Chiara and Imperato, 1988). Ao bloqueio da recaptação soma-se uma alteração conformacional no local de reconhecimento da dopamina de que resulta uma diminuição na afinidade de neurotransmissor em várias áreas do SNC.

A estimulação do SNC com libertação de DA e activação sistémica do sistema nervoso simpático, a que se soma o envolvimento de outros sistemas de neurotransmissores, incluindo a serotonina e, em menor grau, a noradrenalina, cuja recaptação é inibida pela cocaína, têm sido considerados nos efeitos de reforço e recompensa (Figura 1).

Os receptores para cocaína no cérebro parecem ser os transportadores das aminas (Figura 2). Os efeitos de recompensa e muitos dos efeitos tóxicos da cocaína podem ser bloqueados pelos antagonistas da DA, facto consistente com a ideia de que a libertação de DA é crítica para a acção da droga. Dados mais recentes, contudo, são sugestivos de que o envolvimento da DA não é suficiente para explicar os complexos efeitos psicoemocionais e de reforço da cocaína, incluindo a propriedade de induzir um comportamento de auto-administração (Kiyatkin *et al.*, 2000). Por exemplo, a euforia provocada pela cocaína *i.v.* nos utilizadores experimentados é totalmente resistente ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos (Gawin, 1986) e ambas, a auto-administração e a preferência de local condicionado, são facilmente estabelecidas pela cocaína em ratos a que falta o transportador da DA

Figura 1.

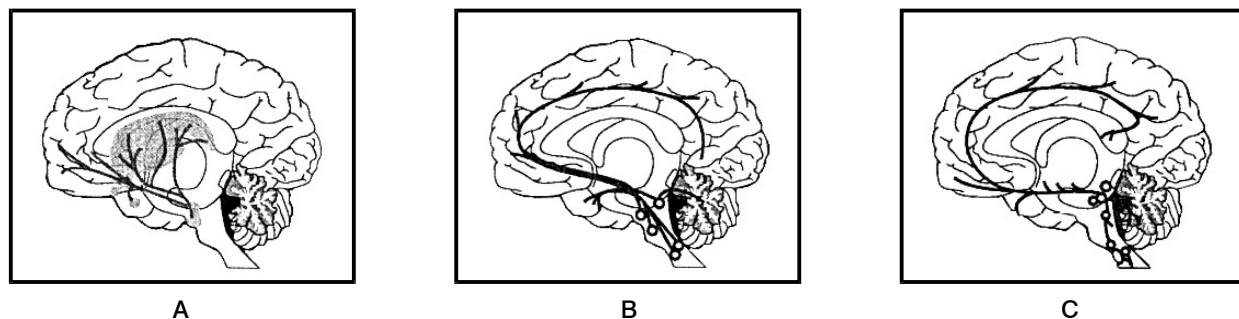


Fig. 1 - Vias dos diferentes neurotransmissores no cérebro com as quais interferem, em grau variável, os opiáceos, a cocaína e as anfetaminas. A - Via dopaminérgica; B - Via noradrenérgica; C - Se-rotinérgica

Figura 2.

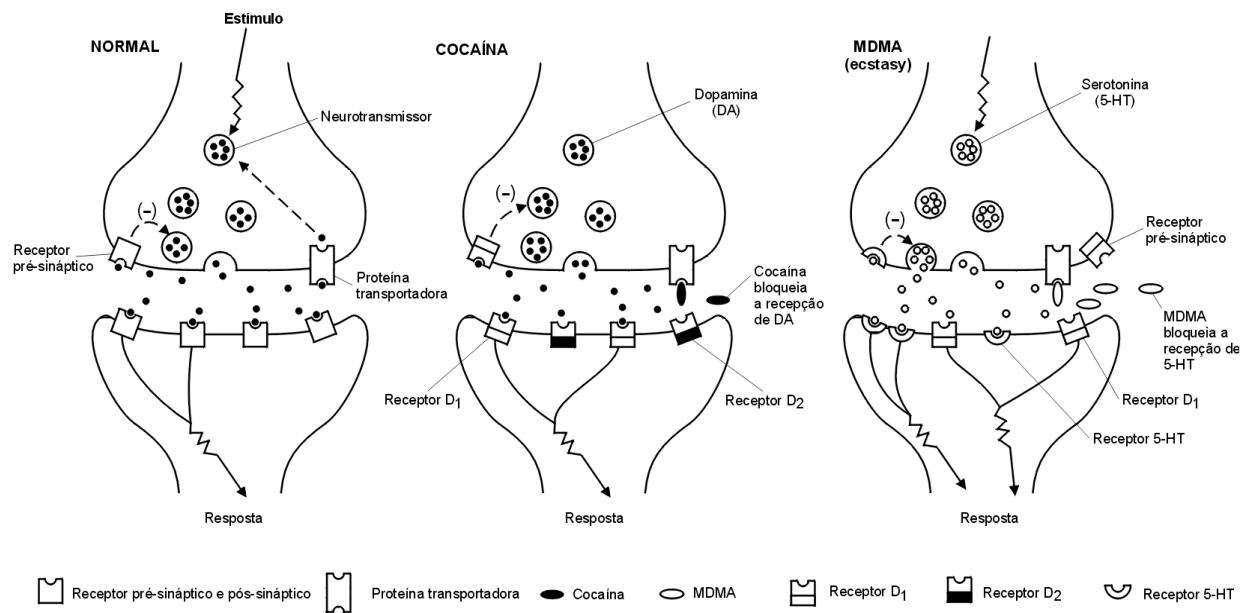


Figura 2 - Os efeitos psicostimulantes da cocaína e do MDMA resultam principalmente das drogas em neurónios cujas sinapses libertam os neurotransmissores, DA e 5-HT. A cocaína impede que a DA libertada na sinapse entre de novo na terminação nervosa por bloqueio ao nível do transportador; o mesmo mecanismo é aceite para a MDMA em relação à 5-HT. Não havendo recaptação, mais neurotransmissor se acumula na sinapse e continua a estimular as células receptoras.

(Rocha et al. 1998; Sora et al.,1998). Provas adicionais sugerem que a alteração na transmissão dos aminoácidos excitatórios contribui para a expressão da sensibilização comportamental (Pierce et al., 1996).

A cocaína é também um anestésico local potente que inibe o transporte de Na^+ por acção directa nas membranas neuronais (Catterall and Mackie, 1996), tendo sido reunidas várias provas sugestivas da contribuição deste efeito para as propriedades aditivas da droga e também para a produção de convulsões (Kiyatkin et al., 2000).

A administração repetida de cocaína desenvolve tolerância, sensibilização e dependência. A sensibilização desempenha um papel nos ataques de pânico provocados pela cocaína, na paranóia e na letalidade (Jaffe, 1990). Os factores ambientais influenciam de forma notável as variações na sensibilidade aos efeitos da droga nos diversos consumidores.

As alterações do comportamento, associadas com a privação são, de um modo geral, mais subtis do que as observadas com os opiáceos. Observa-se, no entanto, uma exaustão profunda, muitas vezes acompanhada de

ansiedade, depressão e compulsão. A falta de forças, a anedonia e hipersonolência podem persistir durante semanas ou meses. Os mecanismos neurofarmacológicos, subjacentes às modificações do comportamento que ocorrem com a administração repetida, não estão classificados e referem-se fundamentalmente ao número de receptores D2 ou D1, que estariam diminuídos, bem como a uma redução de um neuropéptido, o NPY, no córtex frontal e no N.Ac. (Woolverton *et al.*, 1992).

Recentemente, diversas experiências animais mostraram que um anticorpo catalítico para a cocaína poderá proteger das propriedades de reforço e da toxicidade (Mets *et al.*, 2000). Este efeito benéfico, sobre as sequelas do abuso da cocaína, foi conseguido através da capacidade deste anticorpo acelerar o metabolismo da cocaína até um metabolito menos tóxico, o metilester da ecgonina, o que poderá ter influência no tratamento da dependência à droga.

Anfetaminas

Representam uma classe de fármacos com numerosos análogos - dextroanfetamina, metanfetamina, fenmetrazina, metilfenidato e outros - que continua a multiplicar-se. Entre os membros com maior consumo como drogas de abuso, além da metanfetamina (a que se sintetiza com mais facilidade) contam-se a 2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM, "STP") e a metilenedioxianfetamina (MDMA, "ecstasy") que são neurotóxicas para os sistemas serotoninérgicos centrais.

As anfetaminas são psicoestimulantes e simpaticomiméticos que actuam a nível central, onde aumentam a disponibilidade de catecolaminas nos receptores da dopamina e da noradrenalina. As concentrações extracelulares de catecolaminas estão elevadas por deslocamento, a partir das terminações nervosas e bloqueio dos sistemas de captação na membrana plasmática (Kuczenski, 1983). Foram identificadas duas etapas no deslocamento do transmissor: a primeira, refere-se à mobilização das aminas vesiculares por interferência com o armazenamento vesicular ou captação; a segunda, ao transporte inverso pelo transportador plasmático. Debate-se se a primeira etapa é um pré-requisito para a segunda, mas a importância relativa destas etapas foi recentemente analisada para o sistema dopaminérgico (Jones *et al.*, 1998). Possuem, ainda,

uma fraca actividade inibidora da monoamina oxidase (MAO) e, pela sua semelhança estrutural, são agonistas catecolaminérgicos no cérebro (Kosten e Hollister, 1998).

Os cristais de metanfetamina base ("ice") fumados, fornecem ao cérebro um bólus rápido, semelhante à administração intravenosa com efeitos psicoactivos variados e intensos. A duração de acção da metanfetamina é muito maior do que a da cocaína, podendo a intoxicação durar várias horas após uma única sessão de fumo. A tolerância desenvolve-se rapidamente, consumindo os dependentes doses elevadíssimas em comparação com as usadas em terapêutica como anorexiantes. O uso crónico de anfetaminas por via intravenosa acarreta, além da psicose paranoide, uma arterite necrotizante que pode envolver artérias de médio e pequeno calibre e conduzir a hemorragia cerebral fatal ou insuficiência renal. As doses elevadas de anfetaminas, administradas por consumidores crónicos, só raramente conduzem à morte e podem, em regra, ser controladas por sedação do doente com haloperidol. A euforia, o comportamento estereotipado e as alucinações são provavelmente uma consequência da acção da dopamina nos seus receptores no cérebro (Piff *et al.*, 1999). Os efeitos simpaticomiméticos periféricos e, eventualmente, os efeitos tóxicos como a hipertensão, cefaleias, taquicardia e arritmias, são consequência da estimulação dos receptores noradrenérgicos no sistema cardiovascular; também alguns efeitos centrais como a vigília, a anorexia e componentes da acção estimulante locomotora são presumivelmente mediados pela noradrenalina (Jaffe, 1990).

O comportamento típico de privação de anfetaminas manifesta-se por sinais e sintomas opostos aos que são produzidos pelas drogas. Uma vez em privação tornam-se sonolentos, têm um apetite voraz, sentem-se exaustos e estão deprimidos, podendo o quadro durar vários dias. Um dos derivados anfetamínicos largamente consumido nas rave dances, o MDMA ou "ecstasy" actua como uma mistura de LSD e anfetamina. Os indivíduos referem sintomas idênticos aos experimentados numa situação de medo: taquicardia, boca seca, tremores, palpitações, suores, em alguns casos alucinações e insónias. Os "ravers" sofrem de excesso de calor pelo elevado nível de actividade física, exagerado pela dança durante uma noite inteira, associada à subida automática da temperatura corporal, por aumento da produção de calor. A sede é

intensa e se não tiverem possibilidade de lutar contra o superaquecimento e a desidratação, a morte pode ocorrer por choque térmico agravado, em regra, pelas condições dos clubes. As convulsões e coagulação intravascular generalizada podem acompanhar a súbita hipertermia, evoluindo as vítimas para um coma terminal. Alguns indivíduos apresentam lesões hepáticas graves, de que podem recuperar-se (parcialmente), necessitar um transplante hepático ou morrer. À medida que o consumo cresce, o produto é cada vez mais contaminado com MDA, LSD, quetamina e heroína com interações farmacológicas imprevisíveis.

O "ecstasy" inunda a circulação cerebral de 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina, um dos neurotransmissores com um efeito subtil e complexo no cérebro, mas com a tarefa principal de modificar as respostas dos neurónios a outros neurotransmissores, o que explica porque é que a 5-HT influencia um dos atributos mais subtis do homem - o humor. O efeito principal do "ecstasy" é bloquear as proteínas transportadoras que captam o excesso de 5-HT na sinapse para o neurónio onde é sintetizada e armazenada para ser libertada aquando de um estímulo. Isto significa que o efeito da 5-HT é de muito curta duração e que as reservas dentro dos neurónios são continuamente repostas. O "ecstasy", ao bloquear o retorno da 5-HT para os neurónios, por ocupar os seus locais de ligação na proteína transportadora, leva a que a 5-HT não possa ser armazenada (Figura 2).

Os níveis de 5-HT nas sinapses sobem acentuadamente num curto espaço de tempo, amplificando a transmissão interneuronal. Este efeito intenso desaparece quando os neurónios ficam esvaziados das suas reservas de 5-HT, especulando-se se esta depleção não corresponde ao colapso ("crash") sentido por alguns consumidores de "ecstasy" na manhã seguinte. Admite-se que a subida da temperatura corporal possa ser causada pela subida dos níveis de 5-HT no hipotálamo, a área do SNC que regula a temperatura. Nestas condições, o hipotálamo pode ser incapaz de responder ao superaquecimento causado pela doença (Simonato, 1992).

É provável que a influência do "ecstasy" no cérebro não se restrinja à 5-HT e que a noradrenalina, afectada pelo mesmo mecanismo, seja a responsável pelos sintomas já referidos: taquicardia, tremores, palpitações, suores, alucinações e insónia (Abbot et al., 1992).

O "ecstasy" bloqueia a actividade da triptofano-hidroxilase, a enzima necessária à síntese de 5-HT. Experiências em ratos mostraram que, sob o efeito da droga, os axónios sofrem interrupção e ficam edemaciados; o efeito sobre os corpos celulares é mais reduzido, podendo eventualmente reter a capacidade de se refazerem. A destruição dos neurónios conduziria, no homem, à depressão, à alteração do sono e à psicose crónica. A possibilidade de que a droga afecte os genes, por interferência com o núcleo dos neurónios 5-HT, é um aspecto em análise. São ainda intrigantes os efeitos da DA, que é libertada em grande quantidade, quando o "ecstasy" alcança o cérebro e que vai possivelmente lesar os neurónios que estão esvaziados de 5-HT. Os efeitos neurológicos são certamente graves, porquanto a libertação conjunta de DA e 5-HT provou ser tóxica em animais de experimentação.

As noções que acabámos de trazer à consideração dos leitores, sobre o contributo das neurociências para a interpretação de toxicod dependência, precisam de ser completadas por uma pesquisa persistente e crítica que determine o ponto em que a droga, como sinal de desadaptação social, se converte numa desadaptação neuronal e inicia uma verdadeira patologia cerebral cuja terapêutica, de momento, se não vislumbra. ■

Tice Macedo
Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental
Faculdade de Medicina - Universidade de Coimbra
Rua Larga, 300-004
Coimbra

Bibliografia

- Abbott A. and Concar D. (1992) - A trip into the unknown. *New Scientist* 29 Aug : 30-34.
- Aboud M. E. and Martin B. R. (1992) - Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol. Sci.* 13; 201-206.
- Avidor-Reiss T., Bayewitch M., Levy R., Matus-Lebovitch N., New J., Vogel Z. (1995) - Adenyliclase supersensitization in μ -opioid receptor transfected Chinese hamster ovary cells following chronic opioid treatment. *J. Biol Chem* 270; 2972-2978.
- Bading H., Ginty D. D. and Greenberg M. E. (1993) - Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways. *Science* 260; 181-186.
- Bredt D. S. and Snyder S. H. (1992) - Nitric oxide a novel neuronal messenger neuron 8; 3-11.
- Brewer C. (1997) - Ultra-rapid, antagonist-precipitated opiate detoxification under general anaesthesia or sedation. *Addict Biol* 2/3; 291-302.
- Carta G. et al. (1998) - Inhibition of hippocampal acetylcholine release after acute and repeated Δ^9 -tetrahydrocannabinoid in rats. *Brain Res* 809; 1-4.
- Catterall W. and Mackie K. (1996) - Local anesthetic. In Hardman J. G. and Limbird L. E. (eds). Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed McGraw, New York pp 331-347.
- Chiueh C. C. and Kopin I. J. (1978) - Centrally mediated release by cocaine of endogenous epinephrine and norepinephrine from the sympathoadrenal medullary system of unanesthetized rats. *J. Pharmacol Exp Ther* 205; 148-154.
- Couceyro P. and Douglas J. (1995) - Precipitated morphine withdrawal stimulates multiple activator protein - 1 signaling pathways in rat brain. *Mol Pharmacol* 47; 29-39.
- DiChiara G. and Imperato A. (1988) - Opposite effects of μ and κ opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J. Pharmacol Exp Ther* 244; 1967-1080.
- Ernest M. and London D. (1997) - Brain Imaging Studies of Drug Abuse.: Therapeutic Implications. *Semin Neurosc* 9; 120-130.
- Foy R. A., Myles J. L. and Wilkerson R. D. (1991) - Contraction of bovine coronary vascular smooth muscle induced by cocaine is not mediated by norepinephrine. *Life Sci* 49; 299-308.
- Frey E. (1998) - Der opioidabhängige Patient. Der konsum nimmt zu. *Anästhesiologie Intensiv Medizin* 2; 73-86
- Gardner E. L. (1993) - Introduction: The neurobiology of drug addiction/dependency. *Seminars in Neurosci* 5; 313-314.
- Gawin F. (1986) - Neuroleptic reduction of cocaine-induced paranoia but not euphoria? *Psychopharmacology* 90; 142-143.
- Gossop M., Griffiths P., Bradley B., Strang J. (1998) - Opiate withdrawal symptoms in response to 10-day and 21-day methadone withdrawal. *Br J. Psychiatry* 154; 360-363.
- Hampson R. E. and Deadwyler S. A. (1999) - Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci* 65; 715-723.
- Hensel M., Kox W. J. (1999) - Rapid opiate detoxification under general anesthesia: a new challenge for anesthesiologists and intensivists. *Anaesthesist* 58; 362-408.
- Herkenham M., Lynn A. B., Little M. D., Johnson R. M., Melvin L. S., de Costa B. N. and Rice K. C. (1990) - Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87; 1932-1936.
- Herman B. H. and O'Brien (1997) - Clinical medications Development for Opiate Addiction: Focus on Nonopioids and Opioid Antagonists for the Amelioration of Opiate Withdrawal Symptoms and Relapse Prevention. *Semin Neurosc* 9; 158-172.
- Inturisi C. E. (1997) - Preclinical Evidence for a Role of Glutamatergic systems in opioid tolerance and dependence. *Seminars in Neuroscience* 9; 110-119.
- Isner J. M. and Clokshi S. K. (1989) - Cocaine and vasospasm. *N. Engl J. Med* 321; 1604-1606.
- Izzo A. A., Mascolo Nand Capasso F. (2000) - Marijuana in the new millenium: perspectives for cannabinoid research. *TIPS* 21; 281-282.
- Jaffe J. (1990) - In the Pharmacological Basis of Therapeutics (Gilman A. G., Rall T. W., Nies A. S. and Taylor P., eds), 1990: pp 522-573, Masmillan.
- Jage J. (1989) - Methadone - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an opiate. *Anaesthesist* 38; 159-166.
- Jentsch J. D., Andrusiak E., Tran A., Bower Jr, M. B. & Roth R. H. (1997) - Delta-9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in rat: blockade of dopaminergic effects with HA 966. *Neuropsychopharmacol* 16; 426-432.
- Jones S. R., Gainetdinov R. R., Wightman R. M., Caron M. G. (1998) - Mechanisms of amphetamine revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J. Neurosci* 18; 1979-1986.
- Kalivas P. W. and Nakamura M. (1999) - Neural Systems for behavioral activation and reward. *Current Opinion in Neurobiology* 9; 233-227.
- Killam K. F., Olds J., Sinclair J. (1957) - Further studies on the effects of centrally acting drugs on self-administration. *J. Pharmacol Exp* 119;157.
- Kiritsky-Roy J. A., Halter J. B., Gordon S. M., Smith M. J. and Terry L. C. (1999) - Role of the nervous system in hemodynamic and sympathoadrenal responses to cocaine in rats. *J. Pharmacol Exp Ther* 255; 154-160.
- Kiyatkin E. A. and Rebec G. V. (2000) - Dopamine independent action of cocaine on striatal and accumbal neurons. *Eur J. Neurosci* 12; 1789-1800.
- Koob G. F., Bloom F. E. (1988) - Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242; 715-723.
- Kosten T. R. & Hollister L. E. (1998) - Drugs of abuse. In "Basic & Clinical Pharmacology" - 7th ed. Katzung B.G. Appleton & Lange, Stamford Connecticut pp 516-531.

- Kuckenski R. (1983)- Biochemical action of amphetamine and other stimulants. In: Greese J. (Ed), Stimulants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives, Raven, New York; pp 31-61.
- Latowsky M. (1996) - Improving detoxification outcomes from methadone maintenance treatment: the interrelationship of affective states and protracted withdrawal. *J. Psychoactive Drugs* 28; 251-257.
- Law P. Y., Hom D. S., Loh H. H. (1984) - Down regulation of opiate receptor in neuroblastoma X glioma NG 108-15 hybrid cells: Chloroquine promotes accumulation of enkephalin in the lysosomes. *J. Biol Chem* 270; 4096-4104.
- Leshner A. (1998) - Dependência de drogas: implicações terapêuticas. *Hospital Practice* 6; 25-37.
- London E. D., Brousolle E. P. M., Links J. M., Wong D. F., Cascella N. G., Dannals R. F., Sano M., Herning R., Snyder F. R., Rippeto L. R., Toung T. J. K., Jaffe J. H. and Wagner H. N. J. (1990) - Morphine-induced metabolic changes in human brain. Studies with positron emission tomography and [fluorine 18] fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 47; 73-81.
- London E. D., Cascella N. G., Wong D. F., Phillips R. L., Dannals R. F., Links J. M., Herning R., Grayson R., Jaffe J. H. and Wagner H. N. Jr (1990) - Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatr* 47; 567-574.
- Macedo T., Fontes Ribeiro C., Cotrim D., Tavares P., Morgadinho M. T., Caramona M., Nunes Vicente M. T., Rodrigues L., Cardoso M. G. and Keating M. L. (1995) - Catecholamine and MHPG plasma levels, platelet MAO activity and 3H-Imipramine binding in heroin and cocaine addicts *Molecular Neurobiology* 11 21-29.
- Macedo T. R. A., Fontes Ribeiro C. A., Morgadinho T. and Abreu M. A. V. (1998) - Influence of concurrent heroin and cocaine abuse on the adrenergic and serotonergic systems in man. *The Neurochemistry of Drugs of Abuse, Annals New York Acad Sci* 844 208-213.
- Macedo T. R. A., Relvas J., Fontes Ribeiro C. A., Pacheco F., Morgadinho M. T., Pinto C. M., Gomes P. C., Ventura M., Henriques V., Nunes S. V., Reis G. R., Ramalheira R., Boto I., and L. L. Vale (2000) - Plasma catecholamines during an ultrarapid heroin detoxification. Neurobiological mechanisms of drugs of abuse: cocaine, ibogaine and substituted amphetamines. *Ann New York Acad Sci* 914 303-311.
- Maldonado R. (1997) - Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Ver* 21; 91-104.
- Maldonado R., Bendy J. A., Tzavara E., Gass P., Roques B. P., Hanoune J. and Schutz G. (1996) - Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. *Science* 273; 657-659.
- Maldonado R., Stinus L., Gold L. H., Koob G. E. (1992) - Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J. Pharmacol Exp Ther* 261; 669-677.
- Manzanares J. et al. (1999) - Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 20; 287-294.
- Mao J., Price D. D. and Mayer D. J. (1995) - Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. *Pain* 62, 259-274.
- Mendelson H. and Mello N. K. (1996) - Management of cocaine abuse and dependence. *N. Engl J. Med* 334; 965-972.
- Mets B., Soo E., Diaz J., Pantuck C., Single G. and Blair J. A. (2000) - Chronic continuous cocaine infusion in rats: effect on urine cocaine, ecgonine methylester and benzoylecgonine concentrations and bolus-dose cocaine pharmacokinetics. *J. Pharm Pharmacol* 52; 389-395.
- Miyakawa T., Yagi T., Kitazawa H., Yasuda M., Kawai N., Tsuboi K. et al. (1997) - Fyn-kinase as a determinant of ethanol sensitivity: relation to NMDA-receptors function. *Science* 278; 698-701.
- Nava F., Carta G., Battasi A. M. and Gossa G. L. (2000) - D2 dopamine receptors enable 9-tetrahydrocannabinol induced memory impairment and reduction of hippocampal extracellular acetylcholine concentration. *Br J. Pharmacol* 130; 1201-1210.
- Nestler E. J. (1996) - Under siege: the brain on opiates. *Neuron* 16; 897-900.
- Nestler E. J. (1997) - Molecular mechanisms underlying opiate addiction: Implications for medications development. *Seminars in Neurosci* 9; 84-93.
- Nestler E. J., Hope B. T. and Widnell K. L. (1993) - Drug addiction: A model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 11; 995-1006.
- Olds J., Milner P. (1954) - Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp Physiol Psychol* 47; 419-427.
- Ortiz J., Harris H. W., Guitart X., Terwilliger R. Z., Haycock J. W. and Nestler E. J. (1995) - Extracellular signal-regulated protein kinases (ERKS) and ERK kinase (MEK) in brain: Regional distribution and regulation by chronic morphine. *J. Neurosci* 15; 1285-1297.
- Pallazzo E. (2000) - Cannabis and Cannabinoid Receptors. Third Monothematic Meeting of Italian Society of Pharmacology, Naples, Italy, 27 May.
- Pei G., Kieffer B. L., Lefkowitz R. J. and Freedman N. J. (1995) - Agonist-dependent phosphorylation of the mouse delta-opioid receptor: Involvement of G protein - coupled receptor kinases but not protein kinase C. *Mol Pharmacol* 48; 173-177.
- Peoples R. W., Weight (1999) - Differential alcohol modulation of GABAA and NMDA receptors. *Neuroreport* 10; 97-101.
- Peoples R. W., White G., Lovinger D. M., Weight F. F. (1997) - Ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate-activated current in mouse hippocampal neurones: whole-cell patch-clamp analysis. *Br. J. Pharmacol* 122; 1035-1042.

- Pertwee R. G. (1999) - Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 6; 635-664.
- Pierce R. C., Bello K., Duffy O. P. and Kalivas P. W. (1996) - Repeated cocaine augments excitatory amino acid transmission in the Nucleus Accumbens only in rats having developed behavioral sensitization. *J. Neurosci* 16 1550-1560.
- Piffl C., Agneter E., Drobny H., Sitte H. H., Singer E. A. (1999) - Amphetamine reverses or blocks the operation of the human noradrenaline transporter depending on its concentration: superfusion studies on transfected cells. *Neuropharmacology* 38; 157-165.
- Pitts D. K., Udom C. E. and Marwah J. (1987) - Cardiovascular effects of cocaine in anesthetized and conscious rats. *Life Sci* 40; 1099-1111.
- Rasmussen K., Beitner-Johnson D., Aghajanian G. K., Nestler E. J. (1990) - Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological and biochemical correlates. *J Neurosci* 10; 2308-2317.
- Rasmussen K., Brodsky M. and Inturrisi C. (1995) - NMDA antagonists and clonidine block C-fos expression during morphine withdrawal. *Synapse* 20; 68-74.
- Ritz M. C., Lamb R. J., Goldberg S. R. and Kuhar M. J. (1987) - Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science (Wash D. C.)* 237; 1219-1223.
- Rocha B. A., Fumagalli F., Gainedinov R. R., Jones S. R., Ator R., Giros B., Miller G. W. and Garon M. G. (1998) - Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neurosci* 1; 132-137.
- Rongione A. J., Steg P. G., Gal D. and Isner J. M. (1988) - Cocaine causes endothelium independent vasoconstriction of vascular smooth muscle (Abstract). *Circulation* 78; Suppl II, 436.
- Satel S. L., Kosten T. R., Schuckit M. A., Fischman M. W. (1993) - Should protracted withdrawal from drugs be included in DSM-IV? *Am J. Psychiatry* 150, 695-704.
- Self D. W., Nestler E. J. (1995) - Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 18; 463-495.
- Simonato M. (1996) - The neurochemistry of morphine addiction in the neocortex. *TIPS* 17; 419-415.
- Sora J., Wilchems G., Takahashi N., Li ZX-F, Zeng Z., Revay R., Lesch K. P., Murphy D. L. and Uhl G. R. (1998) - Cocaine reward models: conditioned place preference can be established by dopamine and serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 95; 7699-7704.
- Sprag S. D. S. (1940) - Morphine addiction in chimpanzees. *Comp Psychol Mongr* 15(7); 1-132.
- Suzuki T., Koike Y., Yanaura S., George F. R., Meisch R. A. (1987) - Genetic differences in the development of physical dependence on pentobarbital in four inbred strains of rats. *Jpn J. Pharmacol* 45; 479-486.
- Tella S. R., Schindler C. W. and Goldberg S. R. (1993) - Cocaine cardiovascular effects in relation to inhibition of peripheral neuronal monoamine uptake and central stimulation of the sympathoadrenal system. *J. Pharmacol Exp Ther* 267; 153-162.
- Thomas J. M., Hoffman B. B. (1987) - Adenylate cyclase supersensitivity: A general means of cellular adaptation to inhibitory agonists. *Trends Pharmacol Sci* 8; 308-311.
- Vachon L., Costa T., Herz A. (1987) - GTPase and adenylate cyclase desensitize at different rates in NG 108-15 cells. *Mol Pharmacol* 31; 159-168.
- Vitullo J. C., Karam R., Mekhail N., Wicker P., Engelmann G. L. and Khairallah P. (1989) - Cocaine-induced small vessel spasm in isolated hearts. *Am J. Pathol* 135; 85-91.
- Walsh S. L., Gilson S. F., Jasinski D. R., Stapleton J. M., Phillips R. L., Dannals R. F., Schmidt J., Preston K. L., Grayson R. (1994) - Buprenorphine reduces cerebral glucose metabolism in polydrug abusers. *Neuropsychopharmacology* 10; 157-170.
- Wang Z., Bilsky E. J., Porreca F. and Sadee W. (1994) - Contributive m opioid receptor activation as a regulator mechanism underlying narcotic tolerance and dependence. *Life Sci* 54, PL 339-350.
- Weeks J. R. (1962) - Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science* 138; 143-144.
- Wick M. J., Mihic S. J., Veno S., Mascia M. P., Trudell J. R., Brozowski S. J. et al. (1998) - Mutations of γ -aminobutyric acid and glycine receptors change alcohol cutoff: evidence for an alcohol receptor?. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 95; 6504-6509.
- Wickelgren J. (1998) - Teaching the brain to take drugs. *Science* 280; 2045-2047.
- Widnell K. L., Russel D. and Nestler E. J. (1994) - Regulation of cAMP response element binding protein in the locus coeruleus in vivo in a locus coeruleus-like (CATH.a) cell line in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 10947-10951.
- Wise R. A. (1990) - In *Psychotropic Drugs of Abuse*, D. J. K. Balfour, ed (Oxford: Pergamon Press) pp 23-57.
- Woolverton W. L. and Johnson K. M. (1992) - Neurobiology of cocaine abuse. *TIPS* 13; 193-200.
- Wright J. M., Peoples R. W., Weight F. F. (1996) - Single-channel and whole-cell analysis of ethanol inhibition of NMDA-activated currents in cultured mouse cortical and hippocampal neurons. *Brain Res* 738; 249-256.