

Neurobiologia da Ação da Cocaína

Tadeu Lemos

As drogas de abuso causam alterações persistentes de circuitos neurais levando ao comportamento adictivo e a dependência química. Segundo Nestler (2004), nas últimas três décadas, o principal avanço nas pesquisas neurobiológicas sobre os mecanismos de ação das drogas de abuso foi a identificação dos alvos moleculares das principais drogas, incluindo a cocaína. Isto se tornou possível com o advento das técnicas de "binding" (ligação a radioligantes), a caracterização bioquímica dos sítios de ação das drogas e a aplicação de técnicas de biologia molecular para clonar e isolar estes sítios.

Todas as drogas de abuso atuam sobre a neurotransmissão dopaminérgica, mais especificamente sobre a via mesocorticolímbica, que se projeta da área tegmentar ventral (ATV) do mesencéfalo para o núcleo accumbens (NAcc) e o córtex pré-frontal (CPF). Esta ação pode ocorrer de forma direta, sobre os neurônios dopaminérgicos, ou indireta, sobre neurônios de outros sistemas que modulam a atividade dopaminérgica (glutamato, GABA, noradrenalina, serotonina, opióides). A estimulação do NAcc a partir da ativação da via mesolímbica é responsável pela sensação de prazer obtida com o uso da droga. Por isso, esta via de neurotransmissão é conhecida como via do reforço ou da gratificação. O NAcc é anatomicamente dividido em duas partes: central e cápsula. A cápsula, que também abrange alguns núcleos amigdalianos, emite projeções para a ATV e hipotálamo e parece estar mais relacionada com os efeitos reforçadores, enquanto neurônios da parte central modulam efeitos motores, com projeções para núcleos subtalâmicos e substância negra. O CPF está envolvido nos processos de tomada de decisões, podendo influenciar no escalonamento do consumo de drogas (Koob et al., 1998; Nestler, 2001; Kelley e Berridge, 2002). A via dopaminérgica mesocorticolímbica é modulada por eferências glutamatérgicas (excitatórias) do CPF para ATV e NAcc (Duvauchelle et al., 1998). O CPF por sua vez recebe projeções glutamatérgicas do hipocampo, amígdala, tálamo e CPF contralateral, e projeções GABAérgicas (inibitórias) do núcleo pálido ventral (Tzschentke et al., 2001).

Ações da Cocaína

A cocaína ou benzoilmetil-ecognina (C₁₇H₂₁NO₄), um alcalóide extraído da planta *Erythroxylon coca*, é um anestésico local que bloqueia a despolarização de canais de sódio dependentes de voltagem e por consequência a propagação do impulso nervoso (estímulo doloroso). Provoca vasoconstrição por inibição local da recaptação de noradrenalina. Entretanto, sua alta toxicidade e potencial adictivo estão associados ao bloqueio da recaptação de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) e serotonina nos sistemas nervoso periférico e central (O'Brien, 2001). Seus efeitos euforizantes são devidos principalmente ao bloqueio da recaptação de dopamina no SNC (Volkow et al., 1999).

A recaptação é o principal sistema de retirada de monoaminas da fenda sináptica. Trata-se de um sistema transportador de Na⁺/ Cl⁻ pela membrana neuronal, ao qual se ligam os neurotransmissores. Quando este sistema é bloqueado, ocorre um acúmulo do neurotransmissor na fenda sináptica, permitindo uma maior interação com os receptores, intensificando assim a atividade do sistema.

Cocaína e Dopamina

O aumento da transmissão dopaminérgica no NAcc é responsável pelo efeito reforçador da cocaína e de outras drogas (Kuhar et al., 1991; Koob et al., 1998; Kelley e Berridge, 2002). Assim o aumento de dopamina na fenda sináptica aumenta a atividade sobre os neurônios adjacentes, produzindo um estado de extrema euforia ("high") típico da cocaína. A manutenção do bloqueio da recaptação resultará em up-regulation (aumento) dos transportadores, o que será, em parte, responsável pelos sinais/sintomas de abstinência quando da retirada da droga, uma vez que resultará em menor estimulação dopaminérgica (Leshner, 1996; Robinson e Kolb, 2004).

A cocaína atua sobre receptores dopaminérgicos dos tipos D1 e D2. Estes receptores têm papéis opostos no comportamento de busca (fissura) pela droga. A ativação de receptores D1 parece diminuir a fissura, enquanto a ativação de D2 a intensifica. Por isso, o desenvolvimento de medicamentos agonistas D1 poderão vir a ser úteis na prevenção de recaídas.

Os neurônios do NAcc e da amígdala, cronicamente expostos a cocaína, passam a disparar com maior intensidade a cada exposição, denotando um aumento de sensibilidade. Estes estímulos elétricos, embora subconvulsivantes, quando repetidos de modo intermitente levam ao desenvolvimento de convulsões generalizadas. Segundo alguns autores, este fenômeno, chamado "kindling", parece também estar associado às manifestações psicóticas induzidas pela cocaína (Davis, 1998).

Recentemente, Poo e colaboradores (2005) demonstraram com estudos em animais, que a administração repetida de cocaína "in vivo" facilita a indução de potenciação de longo prazo (LTP) em neurônios dopaminérgicos da ATV. Como a LTP está associada à formação de memória, este

resultado sugere que o aumento da plasticidade sináptica na ATV seja um evento importante para a formação da memória associada ao uso de cocaína e ao fenômeno de sensibilização à droga (Kauer, 2004).

Cocaína, Serotonina e Noradrenalina

O sistema serotoninérgico tem um papel importante no efeito reforçador da cocaína. Várias áreas cerebrais ricas em serotonina têm papel crítico nas propriedades reforçadoras. Eferências serotoninérgicas dos núcleos da rafe modulam (aumentando) a atividade dopaminérgica na ATV, NAcc e estriado (Reith et al., 1997). Um possível efeito aversivo da serotonina sobre o uso de cocaína, caracterizando uma ação dual, também já foi descrito (Uhl, 2002). Entretanto, este mecanismo ainda não foi esclarecido.

Quanto ao sistema noradrenérgico, a ação da cocaína sobre a recaptação deste neurotransmissor não parece ter um papel importante sobre o reforço para o uso da droga Hall et al., 2004). Contudo, o efeito ansiogênico da noradrenalina pode contribuir para uma modulação aversiva dos efeitos da cocaína.

Cocaína, Glutamato e Gaba

Os neurotransmissores glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico) tem um papel modulatório sobre os efeitos da cocaína nos demais sistemas de neurotransmissão, como se o glutamato fosse um acelerador e o GABA um freio na ativação destes neurotransmissores. Recentemente, Kalivas e colaboradores (2005) sugeriram que a transmissão glutamatérgica do CPF para o NAcc estaria envolvida nos déficits de motivação e controle de impulso relacionados ao comportamento adictivo. Quanto a participação do GABA, sabe-se que os interneurônios entre a ATV e o NAcc são potentes inibidores da atividade dopaminérgica. Assim, a desinibição destes interneurônios resultaria em aumento de dopamina, o que estaria indiretamente associado com o reforço e com a ansiedade.

Embora as pesquisas dos últimos 30 anos tenham revelado os principais atores na neurobiologia da ação da cocaína – a dopamina e o núcleo accumbens - e tenham esclarecido o papel modulatório de outros sistemas de neurotransmissão, ainda há muito o que ser compreendido quanto a integração dos eventos neuroquímicos com o fenômeno comportamental para a melhor compreensão dos mecanismos neurobiológicos da ação da cocaína.

Referências Bibliográficas

DAVIS, WM. Psychopharmacologic violence associated with cocaine abuse: kindling of a limbic dyscontrol syndrome? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 20(8):1273-1300, 1996.

DUVAUCHELLE, CL; SAPOZNIK, T; KORNITSKY, C. The synergistic effects of combining cocaine and heroin ("speedball") using a progressive-ratio schedule of drug reinforcement. *Pharmacol Biochem Behav*, 61(3):297-302, 1998.

HALL, FS; SORA, I; DRGONOVA, J; LI, XF; GOEB, M; UHL, GR. Molecular mechanisms underlying the rewarding effects of cocaine. *Ann N Y Acad Sci* 1025:47-56, 2004.

KALIVAS, PW; VOLKOW, N; SEAMANS, J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 45(5):647-50, 2005.

KAUER, JA. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol* 66:447-475, 2004.

KOOB, GF; SANNA, PP; BLOOM, FE. Neuroscience of addiction. *Neuron*, 21:467-476, 1998.

KUHAR, MJ; RITZ, MC; BOJA, JW. The dopamine hypothesis of reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* 14(7):299-302, 1991.

LESHNER, AL. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Eng J Medicine*, 335(2):128-129, 1996.

LIU, Q; PU, L; POO, M. Repeated cocaine exposure in vivo facilitates LTP induction in midbrain dopamine neurons. *Nature*, 437:1027-1031, 2005.

NESTLER, EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *TRENDS Pharmacol Sci*, 25(4):210-218, 2004.

NESTLER, EJ. Molecular basis of neural plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2:119-128, 2001.

O'BRIEN, CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman, JG; Limbird, LE; Gilman, AG (Ed.), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10a. ed. London, McGraw-Hill, 2001. p.621-642.

REITH, ME; CHU, C; CHEN, NH. Pharmacology and regulation of the neuronal dopamine transporter. *Eur J Pharmacol*, 324(1):1-10, 1997.

ROBINSON, TE & KOLB, B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 47(Suppl.):33-46, 2004.

TZSCHENTKE, TM; SCHMIDT, WJ. Functional relationship among medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in locomotion and reward. *Crit Rev Neurobiol*. 14(2):131-42, 2000.

UHL, GR; HALL, FS; SORA, L. Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Mol Psychiatry*, 7(1):21-26, 2002.

VOLKOW, ND; WANG, GL; FOWLER, JS; LOGAN, L; GATLEY, SJ; WONG, C; HITZEMANN, R; PAPAS, NR. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 291:409-415, 1999.