

## **Neurociência do Uso de Substâncias**

Autores:

**Ilza Rosa Batista, Priscila P Almeida, Gustavo Fadel, Rodrigo A. Bressan**

LiNC - Lab Interdisciplinar de Neurociências Clínicas

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Rua Dr Bacelar, 334 CEP: 04026 001

São Paulo - SP, Brazil

Tel/Fax: 55 11 5539 1468; 55 11 5083 2371

Cel: 55 11 8144 8844

## Introdução

O entendimento das bases neurológicas da drogadição continua desafiando clínicos e pesquisadores. Não é de hoje que o sistema dopaminérgico vem sendo considerado como o mais importante no que se refere ao uso abusivo de substâncias, sendo a via dopaminérgica mesocorticolímbica a mais referida. Juntamente com a dopamina, outros neurotransmissores em conjunto parecem colaborar para a atividade da via dopaminérgica com o chamado “sistema de recompensa”. Incluem-se à dopamina, por exemplo: o ácido gama-aminobutírico (GABA), o glutamato, a serotonina e os peptídeos opióides. Além de atuar sobre o sistema recompensa, o sistema dopaminérgico apresenta importante função sobre o sistema motor além de funções refinadas de cognição e memória. Já o sistema opióide é responsável pelo componente hedônico (de prazer) do sistema de recompensa cerebral além estar relacionado também à dor e ao processamento emocional<sup>1</sup>.

Quando observamos os mecanismos de ação das diferentes drogas de abuso verificamos que todas apresentam uma relação direta ou indireta com um ou mais destes neurotransmissores como veremos a seguir:

### Cocaína

A cocaína se liga aos transportadores de dopamina (DAT), serotonina (5-HTT) e noradrenalina. Entretanto, os efeitos subjetivos e comportamentais desta substância são geralmente atribuídos à sua ação sobre o sistema dopaminérgico. Acredita-se que 50% de ocupação de transportador de dopamina seja necessário para que um indivíduo perceba os efeitos da substância e que, para a sensação de euforia, pelo menos 60% dos sítios de DAT devem estar ocupados<sup>2</sup>. Nas três vias de administração – aspirada, injetada e fumada (*crack*) - a ocupação de DAT é superior a 60%<sup>3</sup>.

A cocaína *per se* provoca efeitos deletérios indiscutíveis, mas quando é ingerida concomitante ao álcool, leva a formação de um metabólito conjugado chamado *cocaetileno*. Esse metabólito apresenta propriedades psicoativas importantes e uma meia-vida muito maior do que se a cocaína e o álcool fossem

ingeridos separadamente, seu acúmulo leva rapidamente a um quadro de intoxicação.

### **Metanfetamina e Ecstasy (MDMA -3,4-metilenodiox,metanfetamina)**

As drogas classificadas como derivados anfetamínicos podem atuar no Sistema Nervoso Central (SNC) de formas distintas. Seu alvo principal são as monoaminas cerebrais: dopamina, serotonina e noradrenalina. Assim, farmacologicamente são classificadas como agonistas indiretos pois não atuam especificamente sobre receptores monoaminérgicos pós-sinápticos mas, indiretamente da seguinte forma<sup>4</sup>:

- ✓ impedem a recaptação dos neurotransmissores através do bloqueio competitivo do transportador de dopamina e noradrenalina e em altas doses, também de serotonina;
- ✓ inibem a atividade das enzimas de metabolismo (monoaminoxidase - MAO<sup>A</sup> e MAO<sup>B</sup>);
- ✓ estimulam a liberação do neurotransmissor independente de Ca<sup>++</sup> (ou seja independente da despolarização do botão sináptico).

### **Maconha**

O principal componente psicoativo da maconha é o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Seu mecanismo de ação do THC ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que ele atue no SNC através de receptores canabinóides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. As áreas cerebrais com maior densidade de receptores CB<sub>1</sub> são o córtex frontal, núcleos da base, cerebelo e hipocampo. Estudos com animais têm demonstrado que o THC e a anandamida (canabinóide endógeno mais estudado), aumentam a concentração de dopamina no estriado e no sistema mesolímbico<sup>5</sup>.

### **Nicotina**

A nicotina é a principal substância do cigarro responsável pelos efeitos psicoativos e pela dependência de tabaco. No entanto, há milhares de compostos químicos na fumaça do cigarro e alguns deles podem contribuir para os efeitos comportamentais e tóxicos do tabaco. Nicotina é um agonista direto em receptores colinérgicos nicotínicos onde age acetilcolina endógena e estão amplamente

distribuídos no SNC. Os receptores nicotínicos implicados na ação da Nicotina<sup>6</sup> estão localizados no sistema dopaminérgico mesocorticolímbico.

## **Álcool**

Os mecanismos pelos quais o álcool atua no cérebro assim como as alterações cerebrais produzidas pelo seu consumo crônico ainda não estão compreendidos sendo que a maioria dos estudos indica a participação dos sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e principalmente gabaérgicos.

O sistema de recompensa associado ao uso do álcool, além dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral e *núcleo accumbens*, inclui também estruturas que usam o ácido gama-aminobutírico (GABA) como transmissor, tais como o córtex, cerebelo, hipocampo, colículos superiores, inferiores e a amígdala.

## **Opióides:**

Os opióides modulam a liberação de neurotransmissores como a acetilcolina, serotonina, noradrenalina, além de outros peptídeos, como a substância P. O *locus coeruleos*, responsável pela maior parte da produção de noradrenalina no SNC, apresenta-se estimulado na síndrome de abstinência a opiáceos, o que provoca os típicos sintomas de estimulação simpática. **L**

O sistema de recompensa aos opiáceos, além das estruturas antes mencionadas inclui também áreas que usam como neurotransmissores opiáceos endógenos, tais como o núcleo arqueado, a amígdala, o *locus coeruleos* e a área cinzenta periaquedutal dorsal.

## **Sistema de Recompensa Cerebral**

Vários estudos têm mostrado ao longo do tempo que existe uma cadeia de reações, envolvendo os diversos neurotransmissores citados nos mecanismos de ação das diferentes drogas de abuso, que culmina com a liberação da dopamina na porção ventral do núcleo estriado chamada de *núcleo accumbens (NA)*. O NA recebe projeções de neurônios dopaminérgicos localizados na área tegmental ventral, local de convergência para estímulos procedentes da amígdala, hipocampo, córtex entorrinal, giro do cíngulo anterior e parte do lobo temporal. Do *núcleo accumbens* partem eferências para o septo hipocampal, hipotálamo, área cingulada anterior e lobos frontais. Devido às suas conexões aferentes e eferentes o NA

desempenha importante papel na regulação da atribuição de saliência (relevância) das emoções, da motivação e da cognição.

O sistema mesocorticolímbico de recompensa como comentado, estende-se a partir da área tegmental ventral até o NA, passando para diferentes áreas, como o sistema límbico e o córtex órbito-frontal. Alterações no sistema dopaminérgico, como por exemplo, a diminuição dos receptores D<sub>2</sub> de dopamina, poderiam ser responsáveis por alterações neste sistema recompensa quando da utilização de drogas de abuso.

Este sistema está ativado quando sentimos prazer, satisfação, ou seja, sensação de bem-estar. Esta circuitaria do sistema recompensa é 'alimentada' por estas sensações. Quando se utiliza drogas de abuso, por exemplo, que proporcionem sensações de prazer, o sistema é ativado, sempre mediado pela dopamina. Interessante perceber que pessoas com deficiência no sistema recompensa sempre estão buscando externamente (através de substâncias de abuso, por exemplo) uma maneira de ativar o sistema que pode ser deficiente de maneira inata. Assim, por meio da memória neuronal, esse sistema estaria marcado pelo prazer obtido pela droga, o que acarreta o comportamento de procura pela substância.

Como o circuito de recompensa é mediado pela liberação de dopamina, além de alterações na quantidade do neurotransmissor ou na sensibilidade dos receptores D<sub>2</sub> podem provocar, naqueles que apresentam estas alterações, uma falta de controle nos impulsos, buscando sempre uma maior intensidade nas sensações prazerosas, ou seja, impulsividade.

Inicialmente, o impulso que é perfeitamente controlável para a maioria das pessoas é conduzido de forma diferente por uma minoria. Este controle está localizado em uma região cerebral chamada de córtex órbito-frontal. Pessoas com lesões funcionais nesta circuitaria podem apresentar dificuldades de controlar seus impulsos, aspecto determinante no processo de dependência. Foi demonstrado que, mesmo drogas que não estão diretamente relacionadas ao sistema dopaminérgico, são capazes de promover a ativação dopaminérgica indiretamente pela sensação de conforto e prazer. Essa ativação pode gerar um circuito reverberativo, acarretando na busca incessante pelo objeto de prazer: a droga

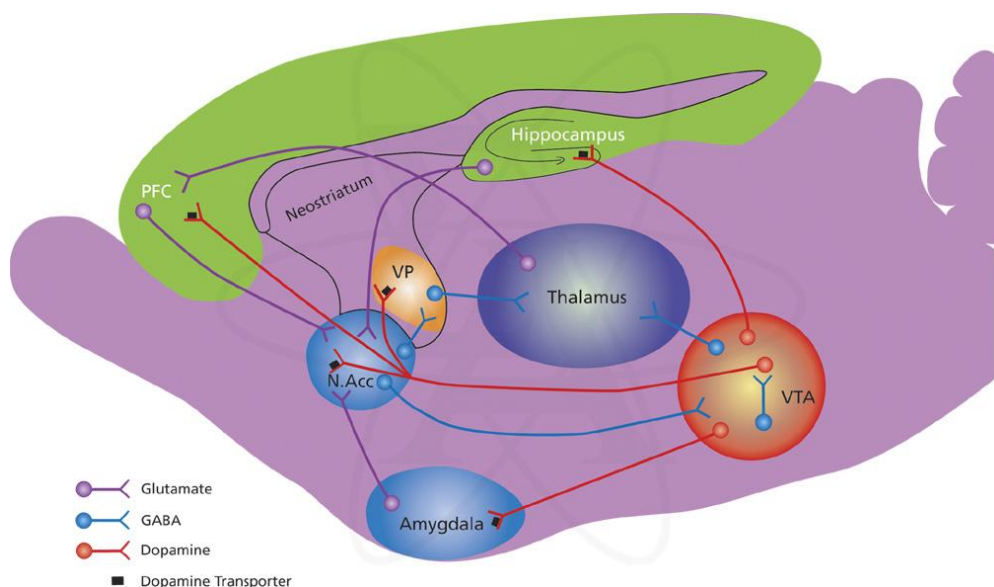
### **Achados farmacológicos sobre sistema límbico de recompensa**

O bloqueio do transportador de dopamina (DAT) aumenta substancialmente as concentrações extracelulares de dopamina, resultando em elevada estimulação de neurônios nas regiões cerebrais envolvidas com o comportamento de reforço e recompensa. Como o *núcleo accumbens* é a principal estrutura em importância no sistema mesocorticolímbico, recebe projeções dopaminérgicas da área tegmental ventral e glutamatérgicas do córtex pré-frontal, amígdala e hipocampo. Estas projeções integram as regiões corticais e límbicas, conectando motivação à ação. De forma simples podemos dizer que o sistema recompensa exerce uma mediação importante nos efeitos naturalmente prazerosos e gratificantes de comer, do sexo e não naturais como das drogas de abuso.

Estudos mostram que lesões no *núcleo accumbens* reduzem os efeitos prazerosos de psicoestimulantes e opíoides. Diversos estudos farmacológicos utilizando animais já mostraram a relação dos receptores D<sub>2</sub> em exercer uma função importante no sistema recompensa<sup>7,8</sup>. Um exemplo mostra estudos envolvendo micro infusão direta destas drogas no NA. Por exemplo, ratos treinados a receber auto-administração de anfetamina diretamente no NA demonstraram o efeito reforçador verificado bioquimicamente através dos níveis extracelulares aumentados de dopamina nesta região. No entanto ratos que auto-administram um inibidor da recaptção de dopamina (cocaína) no NA apresentaram este efeito é surpreendentemente fraco quando comparado ao da anfetamina. Esta observação fez especular-se que os efeitos de recompensa da cocaína seriam realizados em outras regiões fora do *núcleo accumbens* incluindo por exemplo o tubérculo olfatório<sup>9</sup>. No entanto cabe aqui lembrar que a propriedade anestésica local da cocaína é um enorme viés para estudos de administração da droga diretamente em estruturas cerebrais.



**Figura 1: Sistema límbico de recompensa**



Esta figura representa um corte sagital do cérebro de um rato onde estão representadas as estruturas que compõem o sistema límbico, incluindo a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal (PFC), o *nucleus accumbens* (N. Acc.), o globo pálido ventral (VP) e a área tegmental ventral (VTA). Os neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral modulam as informações através do circuito límbico via projeções para o *nucleus accumbens*, a amígdala, o hipocampo, o córtex pré-frontal e o globo pálido ventral. O aumento da transmissão dopaminérgica no sistema límbico, particularmente no *nucleus accumbens*, sustenta o efeito reforçador provocado pelas drogas de abuso no chamado sistema de recompensa. Esta figura representa a ação de psicoestimulantes aumentando a transmissão dopaminérgica em áreas que recebem projeções da área tegmental ventral via interação com o transportador de dopamina.

**Copyrights © 2008 Sigma-Aldrich Co. All Rights Reserved.**

**Reproduction of any materials from the site is strictly forbidden without permission.**

**Sigma-Aldrich brand products are sold exclusively through Sigma-Aldrich, Inc**





## Qual a relação do estresse com o sistema límbico de recompensa?

Evidências mostram uma importante participação do CRF (fator liberador de corticotrofina) numa função neurotrófica fora do SNC. Atuando sobre o eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) sugere um mecanismo paralelo de mediação autonômica de resposta comportamental ao estresse e uma contribuição para o estado comportamental de estresse na dependência química através da liberação de esteróides adrenais.

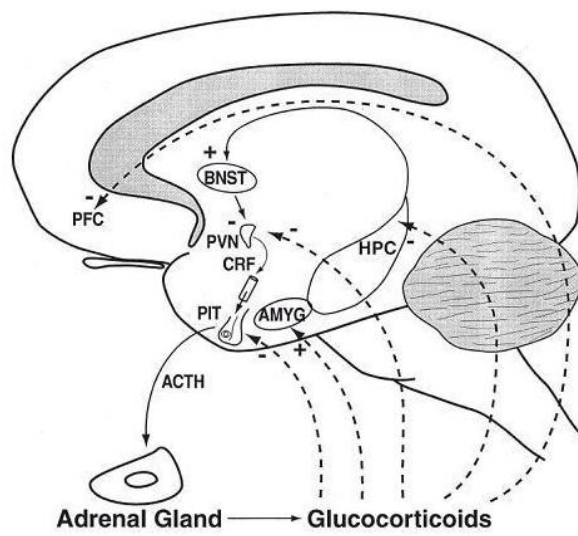
Tanto o estresse agudo mas principalmente o crônico contribuem de forma significativa com a liberação intensa de glicocorticóides (GC). Os GC são capazes de aumentarem a sensibilidade do *nucleus accumbens* ao uso abusivo de drogas, justamente por facilitarem a liberação de dopamina no NA<sup>10</sup>.

Estudos mostram que por exemplo, a retirada aguda de drogas de abuso produz aumento nas respostas de ansiedade e aumento nos níveis de CRF no núcleo central da amígdala. Um sistema de estresse cerebral é hipotetizado estar ativado por conta do uso agudo exacerbado de drogas de abuso e ficando sensibilizado durante retirada da droga, persistindo na abstinência e contribuindo para a compulsividade da drogadição<sup>11</sup>.

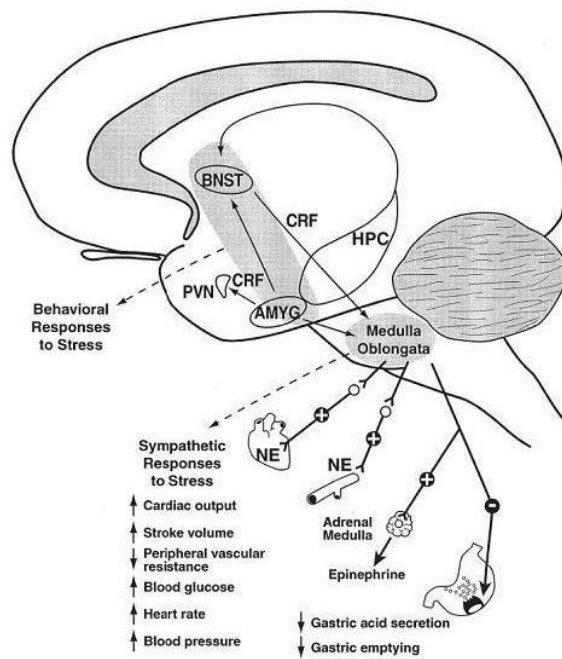
Sendo assim podemos dizer que drogadição impacta múltiplos mecanismos e poderia ser inserido no conceito de desordem que progride da impulsividade (reforço positivo) à compulsão (reforço negativo). O construto de reforço negativo poderia ser definido como uma droga que alivia um estado emocional negativo. O estado emocional negativo que rege tal reforço negativo é hipotetizado como uma derivação da desregulação do elemento neuroquímico chave envolvido na recompensa (DA) e estresse (CRF) com as estruturas cerebrais envolvidas no sistema recompensa<sup>11</sup>.

As figuras abaixo ilustram a participação do eixo HPA e do CRF no sistema recompensa

**FIGURA 2 – CRF e eixo HPA**



**FIGURA A**



## FIGURA B

ADAPTADA de: Koob, G.F. and Le Moal, M. ***Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis*** NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 2001 – VOL 24,nº2

As figuras ilustram a função principal do CRF (fator liberador de corticotrofina) no eixo HPA **(A)** (hipotálamo-hipófise-adrenal), e **(B)** o sistema de estresse cerebral. A interação funcional entre os glicocorticóides, CRF e o estresse representa um refinado balanço entre o stress system. **(A)** Eixo **HPA** stress system. Estímulo estressor aumenta a liberação de CRF, o qual estimula a liberação de ACTH da hipófise, que estimula a liberação de glicocorticóides (GLU) da adrenal. Níveis elevados de GLU através de *feedback* negativo diminuem a síntese de CRF no núcleo paraventricular do hipotálamo mas ativa CRF ao nível do núcleo central da amígdala. **(B)** CRF extra-hipotalâmico stress system. Estímulo estressor também ativa CRF systems in the basal forebrain, notably the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala que auxilia a mediar respostas comportamentais de agentes estressores e também a ativação simpática associada aos agentes estressores. GLU exercem um *feedback* supressor da síntese de CRF no núcleo central da amígdala, na verdade, aumentando na síntese de CRF. **ACTH (hormônio adrenocorticotrófico); AMYG - amígdala; BNST - bed nucleus of the stria terminalis; CRF - fator liberador de corticotrofina; HPC - hipocampo; NE - noradrenalina; PIT - hipófise; PFC - córtex pré-frontal; PVN - núcleo para ventricular do hipotálamo**

**Processo de Dependência**

Por que nem todos os usuários de substâncias tornam-se dependentes? A provável resposta esteja justamente nesta alteração de circuitaria que acabamos de comentar. É possível adicionar a esta resposta, fatores psicológicos, genéticos e ambientais (e, neste caso entrariam a educação, questões sociais e demográficas). Assim, é necessária a combinação de diversos fatores para que a pessoa se torne dependente.

Cabe aqui comentar que, segundo a APA (Associação Americana de Psiquiatria) devemos distinguir aqueles indivíduos que fazem uso moderado de substâncias, daqueles que abusam de substâncias e os que se tornam dependentes químicos. O uso implica em um vínculo frágil com a substância que permite a manutenção de outras relações. É possível usar moderadamente certas substâncias sem abusar delas. Assim, no caso dos medicamentos, o uso correto tem a ver com a dosagem adequada, além da indicação de um fármaco apropriado por um médico.

O termo abuso refere-se a qualquer uso que transgride normas sociais vigentes, compreendendo uso de substâncias ilícitas, uso inadequado de drogas lícitas, bem como o uso de medicamentos sem prescrição médica. A dependência é definida como um padrão mal adaptado de uso de substâncias psicoativas, levando a perturbações clinicamente importantes, associado à dificuldade de interromper o uso, juntamente com a existência de tolerância, desejo compulsivo (*craving*) e sintomas de abstinência. Existem graus variáveis de dependência que se estendem num *continuum*, desde um grau mais leve até o mais intenso.

O *craving* ou “fissura” está relacionado com as alterações em vários sistemas de neurotransmissão, como dopamina, serotonina, opióides, glutamato e noradrenalina que podem variar com o comportamento de procura pelas drogas. Lembrando que a maior quantidade de dopamina induz reforço positivo no centro de recompensa cerebral relacionando-se assim com o *craving*<sup>12</sup>.

Quanto se questiona: existe um componente genético que poderia caracterizar a dependência química? A resposta é: muitíssimo provável. O difícil é imaginar que seja algo isolado, já que o que verificamos existir hoje é uma interação gene-ambiente. Este modelo que compreende a herança genética das vulnerabilidades e sua modulação ao longo dos anos pelos efeitos ambientais é hoje conhecido como modelo epigenético<sup>13</sup>. De fato, o componente genético tem uma participação importante, mas se não estiver ligada a fatores ambientais apresenta pouca relevância. Outro fato é que, provavelmente, não seja um único gene isolado

o responsável pela dependência química e tão pouco seria transmitido de forma também isolada. O que provavelmente aconteça é que uma quantidade de genes contribua de forma diferente para produzir uma situação de “perigo”, em termos de dependência, contribuindo assim para o fenótipo final<sup>13</sup>.

Sendo assim, poderíamos dizer que vários são os fatores que concorrem para o uso de substâncias químicas, por exemplo: sintomas depressivos podem predispor o uso de substâncias químicas (hipótese da automedicação), resultado de dificuldades socioeconômicas, como desemprego, divórcio, desilusões, (hipótese socioeconômica) ou serem decorrentes de alterações neuroquímicas (transitórias ou persistentes) produzidas pelo uso crônico ou pela síndrome de abstinência (hipótese neurotóxica). Por fim, é possível que sejam patologias independentes ocorrendo coincidentemente num mesmo indivíduo (hipótese genética<sup>14,15</sup>).

### **Genética e drogadição:**

Recentemente estudos têm relacionado o *craving* em dependentes de substâncias psicoativas a fatores genéticos<sup>16</sup> (Hutchison,2002). Por exemplo, dependentes do tabaco com história familiar de tabagismo experimentam maior intensidade de *craving* em situação de estresse daqueles que não tem histórico na família de uso de tabaco<sup>17</sup>.

Estudos genéticos realizados com famílias e gêmeos sugerem um componente genético na vulnerabilidade de indivíduos a tornarem-se dependentes após exposição à cocaína. Dados mostram que variantes funcionais polimórficas no gene do transportador de dopamina pode modificar a susceptibilidade para o uso, abuso e dependência de cocaína<sup>18</sup>.

Outro estudo com gêmeos monozigóticos (idênticos) filhos de alcoolistas mostram que o risco está aumentado para desenvolver dependência ao álcool do que gêmeos dizigóticos (não idênticos). Filhos de alcoolistas têm 4 vezes mais chance de tornarem-se alcoolistas do que os filhos de não alcoolistas, mesmo que separados de seus pais biológicos ao nascer e educados por pais adotivos não alcoolistas. Filhos de pais não alcoolistas têm baixo risco de alcoolismo mesmo quando adotados e criados por pais adotivos alcoolistas. Há um risco de alcoolismo de 25 a 50% entre filhos e irmãos de homens com alcoolismo grave<sup>19</sup>.

Estudos têm verificado a relação entre polimorfismos no gene do receptor D<sub>2</sub> de dopamina e a dependência de álcool e drogas<sup>20,21</sup>. Da mesma forma, o

receptor D<sub>3</sub> de dopamina, o qual está localizado preferencialmente em áreas límbicas (comportamento de recompensa) também poderia ser um gene candidato a vulnerabilidade de desenvolvimento de dependência de cocaína<sup>22,23</sup>. Estudos *post mortem* em humanos que foram vítima de *overdose* de cocaína, mostraram resultados semelhantes pois estes apresentavam uma maior densidade de receptor D3 nas mesmas regiões<sup>24,25</sup>.

### **Neuropsicologia e drogadição**

Outra questão relevante seria: quais as conseqüências no funcionamento cerebral decorrentes do uso de substâncias? Diferentes estratégias têm sido utilizadas para investigar eventuais prejuízos no funcionamento cerebral decorrentes do uso regular de substâncias, destacando-se a avaliação neuropsicológica e as técnicas de neuroimagem funcional e estrutural.

O desafio, do ponto de vista neuropsicológico, é estabelecer a relação entre o uso de substâncias e a presença de prejuízos cognitivos permanentes que podem, potencialmente, produzir alterações comportamentais, emocionais e de personalidade nesses indivíduos, bem como a possível influência dessas alterações dentro de um processo de reabilitação.

Os efeitos neurotóxicos e as possíveis conseqüências comportamentais do uso de substâncias vão depender do tipo de droga ingerida. No caso da cocaína, os déficits neuropsicológicos encontrados em usuários crônicos apontam prejuízos na memória operacional (capacidade de manter e manipular a informação de curto prazo para gerar uma ação num futuro próximo), atenção (condição necessária para a capacidade de concentração e para a realização de atividades mentais), controle inibitório (processo que objetiva suprimir influências internas ou externas que possam interferir na seqüência comportamental em curso), raciocínio abstrato e funções psicomotoras. Estes prejuízos são acentuados pelo uso concomitante de álcool e parcialmente recuperados após um período de abstinência prolongado<sup>26,27</sup>.

Já o uso crônico de opióides, como a heroína, parece afetar processos relacionados ao funcionamento executivo como raciocínio abstrato, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, tomada de decisão e memória operacional<sup>28,29</sup>. A gravidade do uso de álcool tem sido consistentemente associada a prejuízos no desempenho de testes que avaliam o funcionamento executivo e a danos em diferentes regiões do córtex pré-frontal<sup>30</sup>.

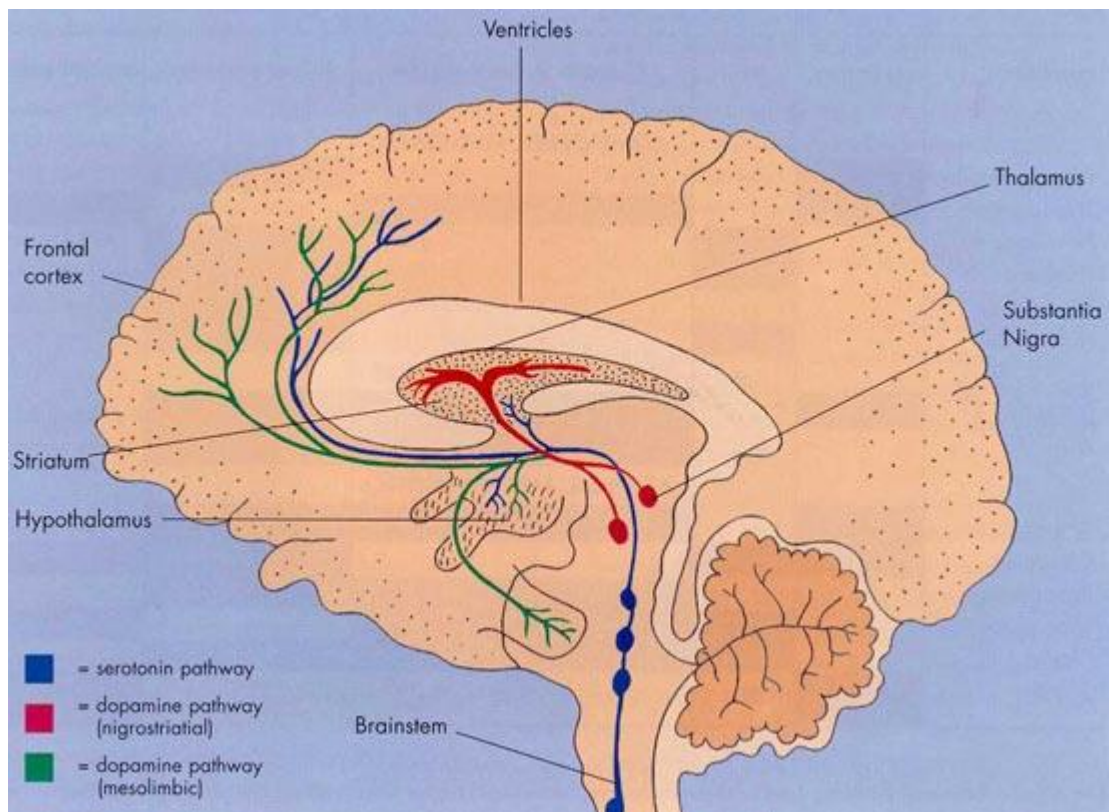
Diferentemente do que ocorre com o uso de outras substâncias, as quais requerem uso de longo prazo para que surjam efeitos deletérios, sujeitos que fazem uso esporádico de *ecstasy* (MDMA) apresentam déficits cognitivos relacionados, principalmente, ao efeito tóxico agudo da droga no sistema serotoninérgico cerebral e parecem afetar, sobretudo, estruturas temporais (hipocampo) e funções de memória, fluência verbal e memória operacional<sup>31</sup>. Os processos de fluência verbal e de memória operacional estão associados ao funcionamento executivo, entretanto não foram encontrados prejuízos em outros aspectos como tarefas que envolvem planejamento, controle de impulsos e tomada de decisão.

Em relação à maconha estudos recentes sugerem que os prejuízos em decorrência do uso de maconha estão relacionados mais a efeitos residuais da substância do que a efeitos em longo prazo<sup>32</sup>. Estas alterações são usualmente sutis, resultam do uso crônico e pesado da droga e referem-se, sobretudo, ao funcionamento executivo, memória e atenção<sup>33,34</sup>.

Em um estudo comparativo entre consumidores de diversas substâncias, classificados de acordo com a principal droga de consumo, foi observado que: o consumo de heroína e *ecstasy* está associado a prejuízos em tarefa de fluência verbal; a gravidade do consumo de álcool, anfetaminas, cocaína e heroína relaciona-se inversamente com o desempenho na tarefa de memória operacional; a gravidade do consumo de anfetaminas e heroína relaciona-se inversamente com o desempenho em tarefa de formação de conceitos e flexibilidade cognitiva; a gravidade de consumo de maconha relaciona-se com pior desempenho em tarefas de atenção seletiva e controle inibitório. Não foram encontrados prejuízos em relação à tarefa de tomada de decisão<sup>35</sup>.

Em outro estudo conduzido pelo mesmo autor, também com usuários de diferentes substâncias, foi utilizada como medida uma escala de comportamento relacionada aos sistemas frontais (*Frontal Systems Behavior Scale*), a qual avalia apatia, disfunção executiva e controle de impulsos, aspectos ligados às regiões cerebrais, respectivamente, ao cíngulo anterior, córtex pré-frontal dorsolateral e córtex pré-frontal ventromedial. Os resultados mostraram que o uso pesado da maconha está fortemente associado à apatia e à disfunção executiva, situação semelhante à observada para usuários de álcool e heroína. Em contraste, o uso grave de cocaína parece estar mais associado a problemas de controle de impulsos<sup>36</sup>.





### Referenciar a figura

### Achados de Neuroimagem da drogadição

Estudos de neuroimagem têm hoje um papel fundamental nos estudos de dependência de substâncias, provendo informações sobre os seus efeitos neurobiológicos. O desenvolvimento das técnicas de imagem cerebral tornou possível estudar *in vivo* como (através de quais mecanismos) e onde (em que áreas cerebrais) as diferentes substâncias de abuso atuam sobre a estrutura e o funcionamento do cérebro.

Sabe-se hoje que o uso de substâncias químicas pode produzir alterações morfológicas em estruturas cerebrais como a perda de volume total, a redução na porcentagem de substância cinzenta, o aumento de ventrículos e a diminuição no número de neurônios<sup>37</sup>. Além disso, pode ocasionar vasoconstrição, hemorragias e acidente vascular cerebral. As áreas descritas como sendo mais frequentemente afetadas pelo uso abusivo de drogas são as áreas frontais - córtex órbito-frontal e suas projeções para as estruturas subcorticais do sistema de recompensa<sup>38,39</sup>.

Alterações estruturais nestas áreas têm sido observadas em usuários de cocaína, anfetaminas e opióides. Os achados em relação aos usuários de maconha

são controversos. Em imagens de ressonância magnética, observou-se que indivíduos que iniciam o uso de maconha antes dos 17 anos de idade apresentam redução do volume cerebral total e do percentual de substância cinzenta cortical, além de um aumento no percentual de substância branca. No entanto, esta constatação ainda permanece controversa<sup>40</sup>.

Neste capítulo iremos dar ênfase os estudos de PET (Tomografia por Emissão e Pósitron) e SPECT (Tomografia por Emissão de Fóton Único) que permitem o estudo de componentes fundamentais da comunicação celular, incluindo receptores, transportadores e enzimas envolvidas na síntese e metabolismo de neurotransmissores<sup>41,42,43,44</sup>. Cada uma destas técnicas apresenta suas vantagens e desvantagens. De modo geral, PET possui resolução espacial e temporal superior ao SPECT, mas é menos disponível em centros diagnósticos e apresenta custos mais elevados.

Através de estudos de PET e SPECT foram observadas importantes diminuições do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em usuários de cocaína. Estas alterações ocorrem, sobretudo, nas regiões anteriores do cérebro e são em parte atribuídas às propriedades vasoconstritoras da droga<sup>45,46,47</sup>. Dependentes de cocaína parecem apresentar reduções persistentes nos níveis de receptores D<sub>2</sub> de dopamina<sup>48,49</sup> e ainda uma significativa redução na liberação de dopamina em áreas límbicas em exames de PET<sup>50</sup>. Isso leva a pensar que decréscimos de receptores D<sub>2</sub> associados a uma menor liberação de dopamina poderiam resultar num circuito límbico sub-estimulado que faria com que indivíduos buscassem a droga para ativá-lo como compensação. Além disso, já foi demonstrado que diminuições destes receptores D<sub>2</sub> em usuários de cocaína estão associadas à atividade metabólica reduzida em áreas de projeções dopaminérgicas mesolímbicas, o giro do cíngulo anterior e o córtex órbito-frontal<sup>51</sup>. Como já citado, estas áreas estão envolvidas com questões relacionadas à motivação, controle inibitório emocional e comportamentos compulsivos que poderiam explicar a perda de controle do consumo de cocaína.

Outra evidência bastante consistente em estudos de neuroimagem molecular é a supra-regulação de transportadores de dopamina (DAT) em dependentes de cocaína<sup>52,53,54</sup>. Recentemente, um estudo sugere que essa alteração é temporária e que os níveis de DAT devem voltar a níveis normais após cerca de um mês de abstinência<sup>55</sup>.

O consumo de cocaína também está associado a alterações em outros sistemas de neurotransmissores. Dentre elas, vale citar o aumento de receptores *mu* opióides que se propõe estar correlacionado com a intensidade do *craving* ou fissura condição já comentada anteriormente<sup>56</sup>.

Estudos de neuroimagem de receptores D<sub>2</sub> de dopamina e metabolismo de glicose também foram realizados em usuários de metanfetamina. Assim como na cocaína, os usuários de metanfetamina apresentam níveis mais baixos de receptores D<sub>2</sub> e esta redução está associada ao metabolismo da região órbito-frontal<sup>57</sup>.

Reduções de DAT também têm sido descritas e relacionadas à gravidade de sintomas psiquiátricos em usuários de metanfetamina. Geralmente, atribuí-se esta alteração à toxicidade desta substância sobre neurônios dopaminérgicos<sup>58</sup>. Essa redução de DAT parece também estar associada a prejuízos psicomotores e de aprendizado verbal destes indivíduos dependentes de metanfetamina<sup>59</sup>.

A relação entre o consumo de *ecstasy* (MDMA) e as possíveis alterações no metabolismo cerebral de glicose aponta para mudanças duradouras entre usuários desta substância, com menor captação de glicose na região estriatal e na amígdala<sup>60</sup>. Ao longo dos últimos anos, várias pesquisas sobre os efeitos do MDMA têm sido realizadas, obtendo resultados diversos. Uma recente revisão da literatura mostra que nível reduzido de transportadores de serotonina (5-HTT) em usuários de *ecstasy* parece ser o achado mais consistente na literatura<sup>61</sup>.

Em indivíduos que interromperam o uso de MDMA há mais de um ano, os níveis corticais de 5-HTT parecem ser comparáveis ao encontrados em indivíduos saudáveis, ao passo que entre aqueles que pararam há pouco tempo apresentavam níveis reduzidos. Sugere-se que isto se deva à ação neurotóxica do MDMA sobre os neurônios serotoninérgicos. Outro achado importante é que, independente do tempo desde o último uso, os usuários de *ecstasy* apresentaram déficits de memória verbal, em um efeito dose-dependente. Por fim, este estudo ainda indica que as mulheres parecem ser mais vulneráveis aos efeitos deletérios do consumo de MDMA no que diz respeito aos níveis de 5-HTT<sup>62</sup>.

Como ainda não existem radiotraçadores específicos para sistema canabinoide para utilização em humanos, os estudos de neuroimagem molecular sobre os efeitos do uso de THC têm buscado, sobretudo, investigar alterações do fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebral de glicose.

Foi observado que após a administração de THC, a maioria dos indivíduos apresenta aumento do fluxo sanguíneo nas regiões corticais e cerebelar, o que é consistente com a maioria dos estudos. Este padrão de ativação pode estar relacionado às alterações de coordenação motoras durante o período de intoxicação<sup>63,64</sup>. De forma distinta, pessoas que apresentaram diminuição do FSC na região cerebelar relataram alteração da percepção do tempo, o que corrobora a idéia de que o cerebelo está ligado a um sistema de percepção e de estimativa de tempo<sup>65</sup>.

Em relação ao uso de tabaco, estudos de PET observaram que as enzimas MAO<sup>A</sup> e MAO<sup>B</sup> (monoamina oxidase) podem apresentar redução de 30% e 40% em fumantes<sup>66, 67</sup>. Uma vez que estas enzimas são responsáveis por degradar a dopamina, é possível que a inibição de MAO aumente os níveis deste neurotransmissor na fenda sináptica. A hipótese de aumento de transmissão dopaminérgica também se reflete em estudos de receptores D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> de dopamina nos quais foram encontradas reduções destes receptores entre fumantes, indicando um aumento na liberação de dopamina<sup>68, 69</sup>.

Já em relação ao consumo de álcool, achados de PET e SPECT têm mostrado que o álcool produz reduções de fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral, principalmente nas regiões dos lobos frontais e cerebelo<sup>70, 71,72</sup>. O padrão de alterações de fluxo, assim como reduções de receptores do sistema gabaérgico em alcoolistas, sugere que o álcool altera a neurotransmissão deste sistema<sup>73,74</sup>. Também foram observadas alterações dopaminérgicas em dependentes de álcool, nos quais receptores D<sub>2</sub> se apresentam reduzidos e parecem não se restabelecer em até quatro meses de abstinência<sup>75,76</sup>. Ainda não está estabelecido se os níveis reduzidos de D<sub>2</sub> se devem ao uso crônico de álcool ou se eles representam um fator de vulnerabilidade ao alcoolismo.

Reduções nos níveis de DAT e 5-HTT têm sido encontradas em alcoolistas e podem estar associadas a sintomas de depressão e ansiedade<sup>77, 78,79</sup>. Acredita-se que haja recuperação de DAT a níveis normais após abstinência prolongada<sup>80</sup>.

Existem poucos estudos de neuroimagem em dependentes e usuários de opióides. Pesquisadores observaram que existe um padrão anormal de perfusão cerebral, sobretudo na região dos lobos temporais<sup>81, 82</sup>, além de diminuição de receptores D<sub>2</sub><sup>83</sup>. Já em voluntários saudáveis, a administração de um agonista

opióide, como o fentanil, provocou aumento de FSC no cíngulo, córtices órbito-frontal e pré-frontal medial, além do núcleo caudado <sup>84</sup>.

### **Conclusões**

Pode-se notar que as alterações cerebrais mais consistentemente observadas em usuários de diversas substâncias correlacionam-se com o a existência de prejuízos em diversos aspectos do sistema de recompensa cerebral e do funcionamento executivo responsável pela regulação deste sistema. As alterações neuroanatômicas e de neuroreceptores encontradas nos estudos citados sugerem que o funcionamento dos lobos frontais, exerce um papel fundamental no processo de dependência e na dificuldade para a interrupção do uso de substâncias. Os indivíduos tendem a ignorar as conseqüências futuras e advindas do seu comportamento de compulsão em relação à droga em detrimento da recompensa imediata ligada aos seus efeitos psicotrópicos.

Apesar dos inquestionáveis avanços, ainda são necessárias pesquisas que considerem a relação entre mecanismos neurais, funcionamento cognitivo, bem com a influência de fatores genéticos e ambientais. A convergência destes achados poderá contribuir no futuro para melhor compreensão das conseqüências deletérias do uso de substâncias, do processo da drogadição e de suas repercussões no tratamento comportamental e psicofarmacológico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips L, Kimes AS, Margolin A (1996): Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:12040–12045.
2. Volkow ND, Wang G-J, Fischman M, et al: Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386:827-830, 1997.
3. Volkow, ND, Wang GJ, Fischman MW, et al: Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sci* 67:1507-1515, 2000.
4. Rudnick G, Clark J (1993): From synapse to vesicle: The reuptake and storage of biogenic amine neurotransmitters. *Biochim Biophys Acta* 1144:249–263.
5. Gessa *et al* 1998).
6. Malin DH, Lake JR, Carter VA, Cunningham JS, Hebert KM, Conrad DL, Wilson OB (1994): The nicotine antagonist mecamylamine precipitates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology* 115:180–184.
7. Caine, S.B., Negus, S.S., Mello, N.K., Bergman, J., 1999. Effects of dopamine D(1-like) and D(2-like) agonists in rats that self-administer cocaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291, 353–360.
8. Caine, S.B., Negus, S.S., Mello, N.K., 2000. Effects of dopamine D(1-like) and D(2-like) agonists on cocaine self-administration in rhesus monkeys: rapid assessment of cocaine dose–effect functions. *Psychopharmacology* 148, 41–51.
9. Ikemoto, S., Glazier, B.S., Murphy, J.M., McBride, W.J., 1997. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *J. Neurosci.* 17, 8580–8587.
10. Koob, G.F. and Le Moal, M. *Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis* NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 2001 – VOL 24, n°2.
11. Koob, G.F. Neurobiological Substrates for the Dark Side of Compulsivity in Addiction, *Neuropharmacology* (2008) j.neuropharm.2008.07.043.

12. Araújo, RB, da Silva Oliveira, M, Pedroso, RS, Miguel, AC de Castro, MGT. *Craving and chemical dependence: concept, evaluation and treatment*. J Bras Psiquiatr. 2008;57(1):57-3.
13. Messas, Guilherme Peres *A participação da genética nas dependências químicas*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 1999, vol.21, n. , ISSN 1516-4446.
14. Merikangas K. The genetic epidemiology of alcoholism. Psychol Med 1990; 20: 11-22..
15. Strakowski, S.M.; Delbello, M.P.; Fleck, D.E. et al. The Impact of Substance Abuse on the Course of Bipolar Disorder. Biol Psychiatry 48:477-485, 2000.
16. Hutchison KE, Lachance H, Niaura R, Bryan A, Smolen A. The DRD4 VNTR polymorphism influences reactivity to smoking cues. J Abnorm Psychol. 2002;111(1):134-43.
17. Erblich J, Boyarsky Y, Spring B, Niaura R, Bovbjerg DH. A family history of smoking predicts heightened levels of stress-induced cigarette craving. Addiction. 2003;98(5):657-64.
18. Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D, Ammar N, et al. A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 21;103(12):4552-7.
19. Messas, G; Meira-Lima, I; Turchi, M ; Franco, O; Guindalini, C; Castelo, A.; Laranjeira, R.; Vallada, H. *Association study of dopamine D2 and D3 receptor gene polymorphisms with cocaine dependence*. Psychiatric Genetics 2005, 15:171–174.
20. Arinami T, Itokawa M, Komiyama T, Mitsushio H, Mori H, Mifune H, et al. (1993). Association between severity of alcoholism and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene TaqI A RFLP in Japanese. Biol Psychiatry 33:108–114.
21. Pato CN, Macciardi F, Pato MT, Verga M, Kennedy H (1993). Review of the putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism: a metaanalysis. Am J Med Genet 48:78–82.
22. Diaz J, Levesque D, Lammers C, Griffon N, Martres M, Schwartz J (1995). Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain. Neuroscience 65:731–745.



23. Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth C, et al. (1999). Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 400:371–375.
24. Segal D, Moraes C, Mash D (1997). Up-regulation of D3 dopamine receptor mRNA in the nucleus accumbens of human cocaine fatalities. *Mol Brain Res* 45:335–339.
25. Mash D, Staley J (1999). D3 dopamine and kappa opioid receptor alterations in human brains of cocaine-overdose victims. *Ann NY Acad Sci* 877:507–522.
26. Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999 Summer;11(3):361-9.
27. Toomey R, Lyons MJ, Eisen SA, Xian H, Chantarujikapong S, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT. A twin study of the neuropsychological consequences of stimulant abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar;60(3):303-10.
28. Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Apr;11(2):250-7. Review.
29. Pau CW, Lee TM, Chan SF. The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002 Oct;17(7):663-70.
30. Adams, KM, Gilman S, Koeppe T, Klun L et al. Correlation of neuropsychological function with cerebral metabolic rate in subdivisions of the frontal lobes of older alcoholic patients measured with [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neuropsychology*. 1995; 9: 275-280.
31. McCann UD, Mertl M, Eligulashvili V, Ricaurte GA. Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Apr;143(4):417-25.
32. Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D: Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:909-15
33. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychological Soc*. 2003, 9: 679-89.



34. Almeida, P P et al. Revisão: funcionamento executivo e uso de maconha. Rev. Bras. Psiquiatr., Mar 2008, vol.30, no.1, p.69-76.
35. Verdejo-Garcia A, Lopez-Torrecillas F, Gimenez CO, Perez-Garcia M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. Neuropsychol Rev. 2004 Mar;14(1):1-41. Review.
36. Verdejo-Garcia AJ, Lopez-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Perez-Garcia M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. Addict Behav. 2005 Jan;30(1):89-101.
37. Bartzokis G, Beckson M, Lu P H, Edwards N, Rapoport, et al. Age – related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. Psychiatry Res Neuroimag. 2000. (98): 93-102.
38. Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. Neuroimage. 2003 Jul;19(3):1085-94.
39. Chang L, Ernst T, Witt MD, Ames N, Gaiefsky M, Miller E. Relationships among brain metabolites, cognitive function, and viral loads in antiretroviral-naive HIV patients. Neuroimage. 2002 Nov;17(3):1638-48.
40. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J: Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. J Addict Dis. 2000; 19:1-22.
41. Fowler JS, Volkow ND, Kassed CA, Chang L. Imaging the addicted human brain. Sci Pract Perspect. 2007 Apr;3(2):4-16.
42. Gatley SJ, Volkow ND. Addiction and imaging of the living human brain. Drug Alcohol Depend. 1998 Jun-Jul;51(1-2):97-108.
43. Gatley SJ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Ding YS, et al. PET imaging in clinical drug abuse research. Curr Pharm Des. 2005;11(25):3203-19.
44. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. Semin Nucl Med. 2003 Apr;33(2):114-28.

45. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, et al: Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 152:641-648, 1988a
46. Holman B, Carvalho P, Mendelson J, et al: Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: A study using technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 32: 1206-1210, 1991
47. Wallace E, Wisniewski G, Zubal G, et al: Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacology* 128:17-20, 1996
48. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al: Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 147:719-724, 1990
49. Martinez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, Frankle WG, Cooper T, Kleber HD, Fischman MW, Laruelle M. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jun;29(6):1190-202
50. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Decreased striatal dopaminergic responsivity in detoxified cocaine abusers. *Nature* 386:830-833, 1997
51. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14:169-177, 1993
52. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Fischman M, Foltin R, Abumrad NN, Logan J, Pappas NR. Cocaine abusers do not show loss of dopamine transporters with age. *Life Sci*. 1997;61(11):1059-65.
53. Malison RT, Best SE, van Dyck CH, McCance EF, Wallace EA, Laruelle M, et al. Elevated striatal dopamine transporters during acute cocaine abstinence as measured by [123I] beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*. 1998 ;155(6):832-4.
54. Jacobsen LK, Staley JK, Malison RT, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, et al. Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. *Am J Psychiatry*. 2000 ;157(7):1134-40.
55. Crits-Christoph P, Newberg A, Wintering N, Ploessl K, Gibbons MB, Ring-Kurtz S, Gallop R, Present J. Dopamine transporter levels in cocaine dependent subjects. *Drug Alcohol Depend*. 2008 1;98(1-2):70-6.

56. Zubieta JK, Gorelick DA, Stauffer R, et al: Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med* 2:1225-1229, 1996
57. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al: Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 158:2015-2021, 2001
58. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, et al: Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 158:1206-1214, 2001
59. Volkow ND, Chang L, Wang GJ: Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 158:377-382, 2001
60. Buchert R, Obrocki J, Thomasius R, Väterlein O, Petersen K, Jenicke L, Bohuslavizki KH, Clausen M. Long-term effects of 'ecstasy' abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun.* 2001 Aug;22(8):889-97
61. Cowan RL. Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Jan;189(4):539-56.
62. Reneman L, Booij J, de Bruin K et al. Effects of dose, sex, and long-term abstention from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* 2001; 358: 1864–9
63. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, et al: Cerebellar metabolic activation by delta-9-tetrahydrocannabinol in human brain: A study with positron emission tomography and F-18-2fluoro-2-deoxyglucose. *Psychiatry Res* 40:69-78, 1991
64. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, et al: Brain glucose metabolism in chronic marijuana users during baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 67:29-38, 1996
65. Mathew RI, Wilson WH, Turkington TG, et al: Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Res* 797:183-189, 1998
66. Fowler JS, Wang G-J, Volkow ND, et al: Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 379: 733-736, 1996
67. Fowler JS, Volkow ND, Wang G-J, et al: Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Nat Acad Sci USA* 93: 14065-14069, 1996

68. Dagher A, Bleicher C, Aston JA, et al: Reduced dopamine D1 receptor binding in the ventral striatum of cigarette smokers. *Synapse* 42:48-53, 2001
69. Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, Lee GS, Huang J, Hahn EL, Mandelkern MA: smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1211-1218.
70. VOLKOW, N.D.; MULLANI, N.; GOULD, L.; ET AL. Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Research* 24:201–209, 1988.
71. Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1992 Aug;149(8):1016-22.
72. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 357–68
73. Gilman S, Koeppe RA, Adams K, et al: Positron emission tomographic studies of cerebral benzodiazepine-receptor binding in chronic alcoholics. *Ann Neurol* 40:163-171, 1996
74. Abi-Dargham A, Krystal JH, Anjilvel S, et al: Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [123I]iomazenil. *Am J Psychiatry* 155:1550-1555, 1998
75. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 20:1594-1598, 1996
76. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, DingYS, Gatley SJ, Hitzemann R et al.: Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2002, 116:163-172.
77. Laine TP, Ahonen A, Räsänen P, Tiihonen J. Dopamine transporter availability and depressive symptoms during alcohol withdrawal. *Psychiatry Res*. 1999 Jun 30;90(3):153-7.
78. Repo E, Kuikka JT, Bergstrom KA, et al: Dopamine transporter and D2-receptor density in late-onset alcoholism. *Psychopharmacology (Berl)* 147:314-318, 1999
79. Heinz A, Ragan P, Jones-DW, et al: Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 155: 1544-1549, 1998

80. Laine TP, Ahonen A, Torniainen P, Heikkilä J, Pyhtinen J, Räsänen P, Niemelä O, Hillbom M. Dopamine transporters increase in human brain after alcohol withdrawal. *Mol Psychiatry*. 1999 Mar;4(2):189-91, 104-5.
81. Galynker IL, Watras-Ganz S, Miner C, et al: Cerebral metabolism in opiate-dependent subjects: Effects of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med*. 67:381-387, 2000
82. Danos P, Kasper S, Grunwald F, et al: Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: A HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology* 37:194-199, 1998
83. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, et al: Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 16:174-182, 1997
84. Firestone LL, Gyulai F, Mintun M, Adler LJ, Urso K, Winter PM. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1996; 82: 1247–51