

Parte I

CIÊNCIAS BÁSICAS DA
DEPENDÊNCIA QUÍMICA

1

Neurobiologia e neuroimagem dos comportamentos relacionados ao uso de substâncias

Priscila Previato de Almeida, Rodrigo Affonseca Bressan e Acioly Luiz Tavares de Lacerda

PONTOS-CHAVE

- ✓ Estudos em neurociências são fundamentais para a compreensão da neurobiologia da dependência química.
- ✓ Alterações no sistema de recompensa podem ocorrer com a exposição a quantidades mínimas de substâncias.
- ✓ As regiões pré-frontais são as mais afetadas com o uso de substâncias e parecem intimamente ligadas ao processo de dependência.

Atualmente, os avanços científicos na área da dependência química permitem dizer que, assim como a ação do uso prolongado de substâncias com potencial de abuso no cérebro, aspectos sociais, culturais, educacionais e comportamentais têm papel central no desenvolvimento da síndrome de dependência. As bases neurobiológicas da dependência química têm recebido crescente atenção em inúmeras pesquisas, uma vez que um melhor entendimento dos mecanismos cerebrais ligados ao comportamento de dependência tem permitido a busca de tratamentos medicamentosos mais eficazes para o comportamento repetitivo de busca pela substância, assim como para a síndrome de abstinência.¹

Um dos motivos que têm impedido o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos efetivos para a maioria dos quadros de dependência reside na pouca compreensão das alterações bioquímicas que as substâncias promovem no cérebro humano, assim como da relação entre essas alterações cerebrais e as alterações comportamentais presentes na síndrome de dependência. Nesse contexto, o sistema dopaminérgico, sobretudo as vias dopaminérgicas envolvidas nos circuitos motores, límbicos e cognitivos dos núcleos da base, tem-se apresentado como potencialmente envolvido em mecanismos que desempenhariam um papel central nas síndromes de dependência e abstinência.²

O desenvolvimento de sofisticadas técnicas de neuroimagem tornou possível o estudo *in vivo* da anatomia, da fun-

ção e da composição tecidual do cérebro, permitindo uma avaliação de alterações estruturais funcionais, moleculares e bioquímicas relacionadas ao uso de substâncias. Este capítulo tem como objetivo apresentar noções gerais das bases neurobiológicas dos comportamentos de dependência e as principais técnicas de neuroimagem utilizadas no estudo das alterações produzidas pelo uso de substâncias.

NEUROBIOLOGIA DO USO DE SUBSTÂNCIAS

O estudo da neurobiologia do uso de substâncias tem como objetivo primário compreender os mecanismos genéticos e epigenéticos, além dos mecanismos celulares e moleculares, envolvidos na dependência de substâncias. Esses mecanismos podem mediar a transição entre o padrão de uso chamado “recreacional” e um padrão caracterizado por perda de controle, comportamento de busca apesar de evidentes prejuízos em diferentes esferas, “fissura” e recaídas frequentes, tipicamente descritos nos quadros de dependência. Diferentes fontes de evidência têm sugerido que tal transição pode envolver a reprogramação de circuitos neuronais que processam a motivação, os comportamentos de recompensa, a memória, o condicionamento, a habituação, o funcionamento executivo e o controle inibitório, bem como a reatividade ao estresse. Assim, essa transição é fortemente influenciada por

fatores genéticos, de neurodesenvolvimento e ambientais, como também suas respectivas interações, as quais irão determinar o curso e a gravidade da dependência.³

Esses circuitos neuronais compreendem:

- o chamado sistema de recompensa cerebral, localizado no *nucleus accumbens*
- a região envolvida com a motivação, localizada no córtex orbitofrontal
- o circuito responsável pela memória e pela aprendizagem, localizado na amígdala e no hipocampo
- controle e planejamento, localizados no córtex pré-frontal e no giro do cíngulo anterior

Esses quatro circuitos recebem inervação direta dos neurônios dopaminérgicos, mas são também ligados um ao outro por meio de projeções diretas ou indiretas, principalmente glutamatérgicas. Embora sejam identificadas regiões específicas do cérebro associadas com cada circuito, é possível observar que outras regiões do cérebro também estão envolvidas nesses circuitos (p. ex., o tálamo e a ínsula), que uma região pode participar de mais de um circuito (p. ex., o giro do cíngulo, participando tanto do controle quanto da motivação) e que outras regiões cerebrais (p. ex., o cerebelo) e outros circuitos (p. ex., circuitos da emoção e da atenção) também são suscetíveis em relação ao uso de substâncias.⁴

Grande parte das substâncias atua aumentando o tônus de neurotransmissão monoaminérgica (dopamina, norepinefrina e serotonina), sobretudo por meio do bloqueio da recaptação desses neurotransmissores. Além disso, ácido gama-aminobutírico (GABA), peptídeos opioides, acetilcolina, endocanabinoides e glutamato também parecem desempenhar um importante papel no processo inicial de dependência.

O SISTEMA DE RECOMPENSA

As conexões do sistema de recompensa envolvem a substância negra e a área tegmental ventral, onde os corpos celulares que produzem dopamina estão localizados. Esses corpos celulares projetam-se para o estriado, que inclui a área conhecida como o centro de recompensa, o *nucleus accumbens*, que faz parte do sistema límbico. Todas as substâncias, direta ou indiretamente, aumentam os níveis de dopamina no *nucleus accumbens*,⁵ como ilustra a **Figura 1.1**.⁶

O sistema dopaminérgico é o principal alvo molecular na investigação de alterações neurobiológicas associadas ao uso de substâncias, sobretudo por desempenhar um papel central no sistema de recompensa cerebral. A dopamina tem papel fundamental em relação às respostas condicionadas. Segundo Bear e colaboradores,⁷ o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico tem importante papel na motivação de comportamentos, como, por exemplo, o ato de alimentar-se e a compulsão pelo consumo de substâncias. Em outras pala-

avras, o uso repetido dessas substâncias ativa os mesmos sistemas cerebrais de motivação que costumam ser ativados por comportamentos essenciais, como os relacionados a alimentação, sexualidade e fuga de situações ameaçadoras. O cérebro passa a funcionar como se essas substâncias e seus estímulos associados fossem biologicamente necessários. Com a exposição repetida, a associação torna-se cada vez mais forte, desencadeando uma maior resposta comportamental e neuroquímica, conhecida como sensibilização de estímulo.⁷

A estimulação do sistema de recompensa produz sensação de bem-estar e euforia, aumentando o desejo de repetir tais sensações. Por isso, esse sistema parece desempenhar um papel central no desenvolvimento da dependência. Sabe-se, hoje, que alterações no sistema dopaminérgico podem causar mudanças ocasionais ou permanentes no sistema de recompensa após o uso de qualquer quantidade de substâncias. Tais alterações estão relacionadas ao comportamento impulsivo, que resulta em uma busca repetida de sensações prazerosas de maior intensidade relacionadas ao uso da substância.⁸ A evitação dos sintomas relacionados à síndrome de abstinência e o *craving* (fissura) também explicam o comportamento repetido de busca. Essas alterações podem permanecer por meses após a interrupção do consumo. Elas também podem inibir o efeito euforizante associado ao uso da substância, quando o indivíduo deixa de sentir o prazer de outrora, mas continua impelido a buscá-la, uma vez que houve uma “adaptação funcional” de circuitos neuronais à presença desta (fenômeno de tolerância).⁹

OUTROS NEUROTRANSMISSORES RELACIONADOS AO USO DE SUBSTÂNCIAS

A serotonina é um neurotransmissor que está envolvido na mediação de mecanismos neurobiológicos relacionados à motivação e à resposta ao uso de substâncias. As substâncias interagem com a transmissão serotoninérgica no cérebro de di-

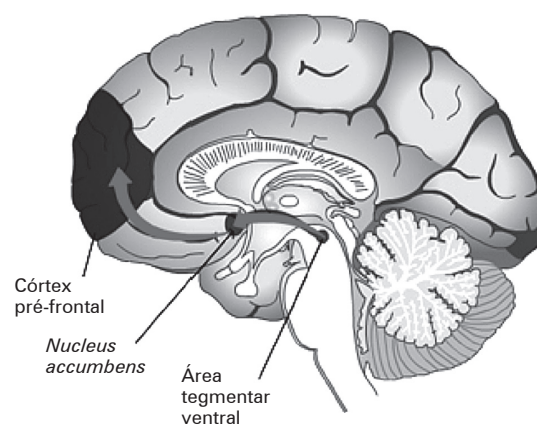


Figura 1.1 Circuito de recompensa cerebral.
Fonte: Silva.⁶



ferentes maneiras. A exposição ao álcool, aguda ou crônica, por exemplo, altera vários aspectos das funções sinápticas do sistema serotoninérgico. Os níveis plasmáticos e urinários dos metabólitos de serotonina aumentam após exposição aguda, indicando um incremento do tônus desse sistema. Substâncias como a cocaína e as anfetaminas afetam a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Além disso, lesões neurotóxicas seletivas dos neurônios serotoninérgicos facilitam a autoadministração de cocaína em modelos animais.¹⁰

Os neurônios estriatais, que recebem inervações dopaminérgicas, são também inervados por vias glutamatérgicas provenientes do córtex pré-frontal, do hipocampo e da amígdala. Devido ao papel da amígdala e do hipocampo na aprendizagem e na memória, é provável que as vias glutamatérgicas ligadas a essas estruturas também influenciem o comportamento de autoadministração de substâncias.¹¹

O GABA consiste no principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), mediando as ações inibidoras dos interneurônios locais no cérebro, podendo mediar a inibição pré-sináptica na medula espinal. Ele também atua no córtex cerebral e entre o núcleo caudado e a substância negra. Estudos pré-clínicos demonstraram que neurônios GABAérgicos modulam o sistema dopaminérgico e os efeitos recompensadores da cocaína. Além disso, a exposição crônica à cocaína pode afetar o funcionamento do sistema GABA. Indivíduos dependentes dessa substância podem ter aumento de receptores GABA_A. Tais mudanças nas respostas do GABA podem estar associadas à diminuição dos níveis de GABA no cérebro em dependentes de cocaína. Ambos os receptores, GABA_A e GABA_B, são também possíveis alvos para o tratamento medicamentoso da dependência de cocaína.¹² Ademais, os mecanismos GABAérgicos no núcleo central da amígdala podem participar das ações de reforço agudo do álcool.¹³

O SNC também tem neurotransmissores (canabinoides endógenos) cujas moléculas são semelhantes à molécula de THC (Δ^9 -tetra-hidrocanabinol), todos derivados do ácido aracônico. Até hoje, três canabinoides endógenos foram identificados: a anandamida (N-aracdonil-etanolamina), o 2-aracdonilglicerol e o 2-aracdonilgliceril éter. A anandamida é a mais conhecida e estudada, sendo 4 a 20 vezes menos potente que o THC, além de apresentar uma meia-vida farmacológica menor.¹⁴ Estudos com animais têm demonstrado que o THC e a anandamida aumentam a concentração de dopamina no estriado e no sistema mesolímbico. O THC aumenta a concentração de dopamina nas vias nigroestriatais, por meio da inibição da recaptação de dopamina pelo transportador dopaminérgico e da facilitação da liberação de dopamina.¹⁵

O sistema opioide, além das estruturas já mencionadas, inclui áreas como o núcleo arqueado, a amígdala, o *locus coeruleus* e a área cinzenta periaqueductal dorsal. Os receptores opíoides são importantes na regulação normal da sensação da dor e do processamento emocional. Sua modulação é

feita pelos neurotransmissores opíoides endógenos, como as endorfinas e as encefalinas. Existem três tipos de receptores opíoides: μ , σ e κ . Os receptores μ são os mais significativos na ação analgésica.¹⁶

ACHADOS DE NEUROIMAGEM E USO DE SUBSTÂNCIAS

TÉCNICAS E UTILIZAÇÕES

As técnicas de neuroimagem funcional e estrutural têm-se mostrado promissoras na investigação de eventuais prejuízos no funcionamento cerebral decorrentes do uso regular de substâncias. Entretanto, na prática clínica, o uso da neuroimagem tem indicação restrita, relacionada sobretudo à exclusão de etiologias não psiquiátricas em casos de alterações de comportamento do paciente. No campo da pesquisa, novas técnicas têm permitido a investigação de aspectos funcionais e anatômicos *in vivo* e se apresentado como instrumentos potencialmente úteis no estudo dos efeitos neurotóxicos relacionados ao uso de substâncias.

Com o desenvolvimento dessas modernas tecnologias de imagem e uma variedade de radiotraçadores, é possível visualizar e quantificar muitos aspectos da farmacocinética e farmacodinâmica das substâncias diretamente no cérebro humano, além de relacionar esses parâmetros às propriedades tóxicas dessas substâncias.¹⁷ Existem cinco técnicas principais de neuroimagem, cada uma com aplicações e objetivos próprios, as quais se encontram descritas de forma resumida no **Quadro 1.1**.¹⁸

A imagem de ressonância magnética estrutural permite a análise do volume e da forma de várias regiões do cérebro. Pode indicar, também, a presença de alterações no tecido cerebral.

A técnica de ressonância magnética funcional produz mapas dos níveis de atividade celular em uma determinada região do cérebro. Estudos comparando diferentes grupos (p. ex., grupo de usuários de substâncias *versus* indivíduos saudáveis) podem revelar diferenças em padrões de atividade cerebral quando da execução de determinada tarefa cognitiva.

A técnica de ressonância magnética por espectroscopia permite a quantificação da composição tecidual de determinada região do cérebro. Para “ser visível” em uma imagem, o elemento químico deve responder de uma única maneira à estimulação por um campo magnético e deve estar presente em uma concentração significativa na região examinada.

A base da neuroimagem molecular são os radiotraçadores, ligantes marcados com isótopos radioativos que permitem a quantificação *in vivo* de neurotransmissores, transportadores e receptores do SNC. Diversos radiotraçadores têm sido desenvolvidos e utilizados em técnicas de neuroimagem molecular de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Ambas as



QUADRO 1.1

Técnicas de neuroimagem usadas em pesquisas sobre dependência de substâncias

Técnica	Imagem de ressonância magnética estrutural (RM)	Imagem de ressonância magnética funcional (RMf)	Ressonância magnética por espectroscopia	Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	Tomografia por emissão de fóton único (SPECT)
Aplicações principais	Permite a visualização da anatomia e a medida de volume das estruturas cerebrais.	Permite a avaliação da atividade cerebral regional por meio da medição da variação da saturação de oxiemoglobina.	Permite avaliar a composição dos tecidos cerebrais e quantificar metabólitos.	Permite a quantificação do metabolismo e do fluxo sanguíneo cerebral regional, de receptores, enzimas transportadoras e outras moléculas cerebrais por meio de radioligantes específicos. Técnica de alta resolução e alto custo.	Permite a quantificação do metabolismo e do fluxo sanguíneo cerebral regional, de receptores, enzimas transportadoras e outras moléculas cerebrais por meio de radioligantes específicos. Técnica de resolução inferior e de custo mais baixo em relação à PET.

Fonte: Elaborado com base em Fowler e colaboradores.¹⁸

técnicas podem detectar moléculas cerebrais com boa sensibilidade. Porém, a técnica de PET apresenta melhor resolução espacial e maior sensibilidade na detecção dessas substâncias quando comparada à SPECT, mas ainda é um exame de alto custo.¹⁹ Atualmente, os estudos sobre substâncias utilizando PET e SPECT têm apresentado um avanço considerável em razão da crescente disponibilidade de uma variedade de radiotraçadores, os quais apresentam especificidade por diferentes componentes celulares relacionados a dopamina cerebral e outros sistemas de neurotransmissão.

COMO E ONDE AS SUBSTÂNCIAS AGEM NO CÉREBRO?

Para entender por que o uso de substâncias pode gerar alterações comportamentais, é necessário responder a duas questões primárias:

1. “como”, ou por meio de quais mecanismos
2. “onde”, em que áreas específicas as substâncias agem, ocasionando prejuízos no funcionamento cerebral

Em relação à primeira questão, várias evidências têm mostrado que o uso de substâncias pode produzir prejuízos neuropsicológicos e comportamentais por meio de diversos mecanismos de ação. Primeiro, podem ocasionar alterações neuroestruturais, como diminuição no volume, redução na porcentagem de substância cinzenta, alargamento do espaço pericortical e dos ventrículos laterais, diminuição do tamanho dos neurônios e necrose ou atrofia cerebral.²⁰ Além disso, o uso dessas substâncias pode produzir efeitos deletérios

no metabolismo e na reorganização de circuitos sinápticos como consequência dos processos de tolerância e abstinência. Conforme já explicitado, as substâncias com potencial de dependência provocam adaptações e alterações bioquímicas nos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico, entre outros. Também podem induzir alterações na vascularização cerebral, como vasoconstrição, hemorragia subaracnoide e isquemia cerebral.²¹

No que se refere à segunda questão, as áreas frontais têm sido mais consistentemente descritas como as mais afetadas pelo uso de substâncias, em especial o córtex pré-frontal. Este estabelece conexões recíprocas com quase todo o encéfalo: com todas as áreas corticais; com os gânglios da base e o cerebelo (envolvidos em vários aspectos do controle motor e dos movimentos); com o núcleo talâmico dorsomedial (principal estação de integração neural com o tálamo); com o hipocampo (relacionado às funções de memória); com a amígdala (relacionada às emoções); com o hipotálamo (responsável pelo controle das funções homeostáticas vitais); e com o tronco encefálico (responsável pela ativação e estimulação).

Constituído por uma dezena de áreas citoarquitetônicas diferentes, o córtex pré-frontal é dividido em três grandes regiões funcionais:²²

1. a região ventromedial, envolvida com o planejamento de ações e o raciocínio e com a tomada de decisão e o ajuste social do comportamento
2. a região dorsolateral, envolvida com a memória operacional, a atenção seletiva, a formação de conceitos e a flexibilidade cognitiva
3. a região do cíngulo anterior, envolvida no processamento emocional e na afetividade



Lesões nas áreas corticais pré-frontais podem ocasionar alterações de comportamento e a desorganização de processos cognitivos, conhecidos como síndromes disexecutivas.²³ Déficits no controle, na regulação e na integração de atividades cognitivas predominam em pacientes com lesões dorsolaterais. O córtex pré-frontal dorsolateral tem função de processamento da informação *on-line*, ou seja, tem a memória operacional a serviço de várias funções cognitivas. Esses processos são mediados por múltiplos circuitos neurais das áreas sensoriais, motoras e límbicas, as quais estão envolvidas no processamento da atenção, da memória, da motricidade e possivelmente de dimensões afetivas do comportamento.²⁴ Lesões na região do cíngulo anterior ou lesões subcorticais que envolvam vias conectando o córtex e os centros de integração afetiva no diencéfalo afetam o comportamento social e emocional por diminuir ou anular a capacidade motivacional para atividades sociais e o interesse sexual, assim como necessidades básicas como alimentação e ingestão de água.²⁵ O córtex pré-frontal ventromedial desempenha um importante papel no controle de impulsos e na regulação e manutenção do comportamento. Danos nessa região ocasionam aumento da impulsividade e desinibição, aspectos associados a transtornos comportamentais como agressividade e promiscuidade. Além disso, ocorre uma interrupção na capacidade de antever as consequências futuras dos atos praticados, o que gera um prejuízo na capacidade de tomada de decisão.²⁶

De acordo com o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5),²⁷ dos 11 critérios para transtornos por uso de substâncias, os sintomas centrais na síndrome de dependência de substâncias são a exposição compulsiva à substância e o desejo intenso de usá-la apesar das consequências desse comportamento em curto ou longo prazo. Nesse sentido, o processo de dependência parece ser mediado por anormalidades estruturais e funcionais nos circuitos que são modulados pela dopamina, incluindo o córtex pré-frontal. Diferentes evidências corroboram essa hipótese. Estudos de neuroimagem estrutural utilizando imagens de ressonância magnética, por exemplo, identificaram diferenças na concentração de substância cinzenta frontal em usuários de cocaína quando comparados a não usuários.²⁸ Outro estudo, que examinou usuários de *crack* e de *crack* associado a álcool abstinentes há seis semanas, verificou uma redução do volume do córtex pré-frontal nesse grupo, quando comparado ao grupo de não usuários.²⁹

Estudos com o radiotraçador para PET [F^{18}] fluorodeoxiglicose (FDG), que mede o metabolismo de glicose cerebral, mostraram uma diminuição na atividade do córtex orbitofrontal em dependentes químicos, incluindo aqui os dependentes de álcool, cocaína, *crack* e maconha. Especificamente nos usuários de cocaína, metanfetamina e álcool, essa redução parece estar associada à diminuição da disponibilidade de receptores de dopamina (D_2) na região do estriado.³⁰ Estudos de neuroimagem que investigaram os efeitos do uso crônico de metanfetamina sobre o sistema dopaminérgico também verificaram perda significativa no transportador

de dopamina (DAT), medida indireta da atividade do sistema dopaminérgico. Nesses estudos, foram utilizados *in vivo* os radiotraçadores para PET [^{11}C]WIN 35428 e [^{11}C]d-treo-metilfenidato. Essas perdas de DAT em usuários de metanfetamina podem estar associadas a redução da atividade motora e prejuízos na aprendizagem.⁴

Em um estudo envolvendo o uso crônico de opioides, em que foi utilizado o marcador de fluxo sanguíneo para SPECT ^{99m}Tc -hexametazina (HMPAO), também foram observadas anormalidades na perfusão cerebral no córtex orbitofrontal.³¹ Bolla e colaboradores,³² utilizando PET ($H^{15}O$), compararam 13 usuários de cocaína a 13 controles em relação à ativação do cíngulo anterior e do córtex pré-frontal dorsolateral durante a execução do teste de Stroop, medida relacionada ao controle inibitório. Esse teste tem o nome de seu idealizador, o norte-americano John Ridley Stroop, sendo considerado um teste-padrão na avaliação neuropsicológica. Um dos modelos do teste consiste na apresentação, ao paciente avaliado, de um cartão com retângulos de cores variadas, como preto, azul, verde, por exemplo, nos quais, no entanto, estão escritos nomes de outras cores. A tarefa do paciente é dizer, o mais rápido que puder, as cores que vê no retângulo, e não as cores que estão escritas neles. Houve uma correlação negativa entre a quantidade de cocaína usada por semana e a ativação dessas regiões cerebrais, as quais estão intimamente ligadas ao funcionamento executivo. A existência de prejuízos nessas áreas influencia a maneira como o indivíduo lida com as propriedades de reforço da substância, assim como a deficiência no controle dos mecanismos de respostas e a qualidade de tomada de decisões.

É interessante observar que o uso repetido de cocaína pode levar a um processo de neuroadaptação da função dopaminérgica e de outros sistemas.³³ Um exemplo ocorre com a suprarregulação dos transportadores de dopamina, que retorna aos níveis normais após alguns meses de abstinência. Essas neuroadaptações podem vir a interferir com a conectividade funcional de diversas regiões do cérebro, sabidamente moduladas pela dopamina, acarretando diminuição na sensibilidade de recompensa, aumento na reatividade ao estresse e disfunção executiva e cognitiva.

É também provável que as diferentes substâncias tenham uma ação distinta em relação às áreas frontais descritas. Em um estudo conduzido por Verdejo-García e colaboradores³⁴ com usuários de diferentes substâncias, abstinentes por no mínimo duas semanas, 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 respectivamente ao cíngulo anterior, ao córtex pré-frontal dorsolateral e ao córtex pré-frontal ventromedial. Os achados mostraram que o uso pesado de maconha está associado de modo consistente a apatia e disfunção executiva, situação semelhante à observada em usuários de álcool e heroína. Em contraste, o uso pesado de cocaína parece estar mais associado a problemas relacionados ao controle dos impulsos (ver Fig. 1.2).

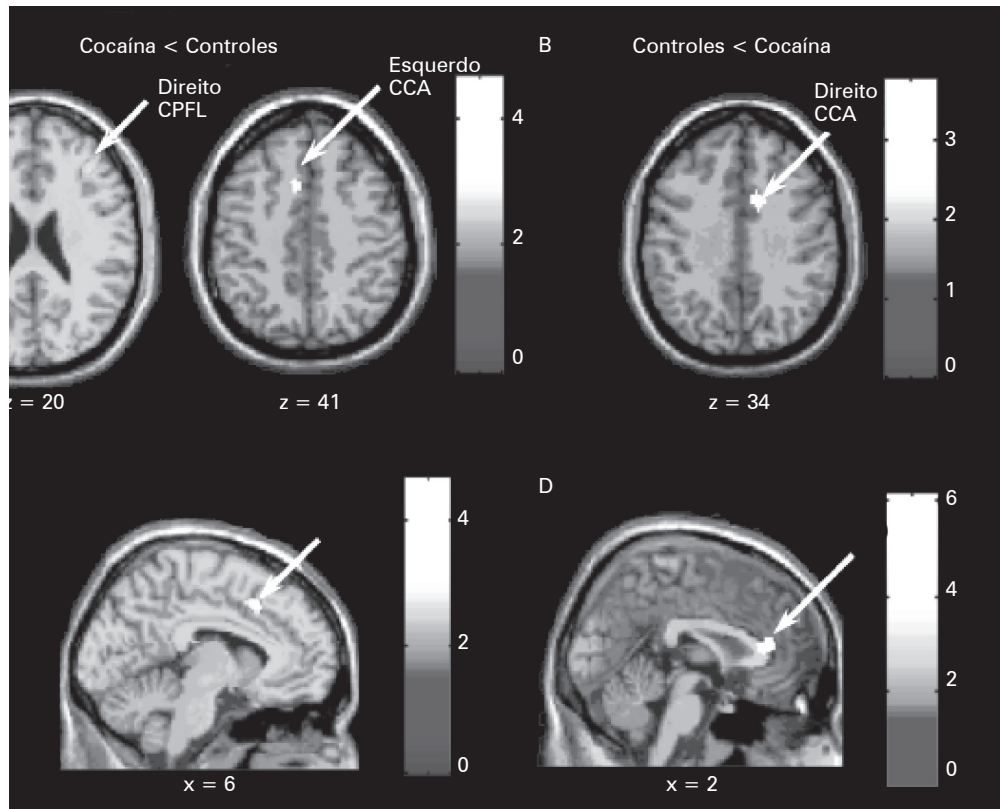


Figura 1.2 (A) Regiões do cérebro mostrando ativação significativamente menor nos dependentes de cocaína, em comparação a controles, com o paradigma de Stroop. Córtex pré-frontal lateral (CPFL) à direita ($x = 38, y = 34, z = 20$), e, à esquerda, córtex cingulado anterior (CCA) à direita ($x = -6, y = 18, z = 41$). (B) Regiões do cérebro mostrando maior ativação em usuários de cocaína do que em controles, no CCA à direita ($x = 10, y = 11, z = 34$). (C) CCA caudal, mostrando menor ativação nos dependentes de cocaína do que nos controles ($x = 6, y = 18, z = 41$) durante a execução da tarefa de Stroop. (D) Ativação do CCA rostral ($x = 2, y = 33, z = 8$), em que a ativação foi negativamente correlacionada ao número de gramas de cocaína usado por semana ($r = -0,88$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, as técnicas de neuroimagem têm sido uma importante ferramenta para a pesquisa na área de neurociências, incluindo a relacionada aos transtornos por uso de substâncias. Tais estudos têm fornecido valiosas informações sobre os efeitos neurobiológicos e potenciais mecanismos fisiopatológicos da dependência química. Porém, muitas questões ainda permanecem não respondidas, e muitos dos achados que têm-se mostrado consistentes não podem ser totalmente atribuídos à síndrome de dependência. Não se pode descartar, por exemplo, que alterações neuroestruturais presentes em usuários crônicos de substâncias estejam presentes em um período pré-mórbido, significando uma predisposição em vez de uma consequência do uso de substâncias.

Apesar dos inquestionáveis avanços, são necessárias mais pesquisas utilizando desenhos mais apropriados, com o uso concomitante de técnicas de neuroimagem estrutural e funcional e testes neuropsicológicos mais sensíveis, que possam, a partir de uma convergência de achados, auxiliar na melhor

compreensão das consequências deletérias do uso de substâncias. Avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na síndrome de dependência também possibilitarão o desenvolvimento de alternativas mais eficazes de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Figlie NB, Bordin S, Laranjeira RR. Aconselhamento em dependência química. 2. ed. São Paulo: Roca; 2010.
2. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. *Semin Nucl Med.* 2003;33(2):114-28.
3. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacol.* 2010;35(1):217-38.
4. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest.* 2003;111(10):1444-51.
5. Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiatry.* 2001;158(1):86-95.



6. Silva CJ, Garbe GG. Circuito de recompensa cerebral [Internet]. São Paulo: UNIFESP; c1997.
7. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociencia: explorando el cerebro. Barcelona: Masson-Williams & Wilkins; 1998. p.662.
8. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):318-25.
9. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Schlyer D, Shiue CY, Alpert R, et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry*. 1990;147(6):719-24.
10. Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):269-76.
11. Sofuoglu M, Kosten TR. Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2006;11(1):91-8.
12. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1996.
13. Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*. 2005;45(5):647-50.
14. Iversen L. Neurotransmitter transporters: fruitful targets for CNS drug discovery. *Mol Psychiatry*. 2000;5(4):357-62.
15. Sakurai-Yamashita Y, Kataoka Y, Fujiwara M, Mine K, Ueki S. Delta 9-tetrahydrocannabinol facilitates striatal dopaminergic transmission. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989;33(2):397-400.
16. Lingford-Hughes A, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *Br J Psychiatry*. 2003;182:97-100.
17. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2001;158(12):2015-21.
18. Fowler JS, Volkow ND, Kassed CA, Chang L. Imaging the addicted human brain. *Sci Pract Perspect*. 2007;3(2):4-16.
19. Brooks DJ. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in central nervous system drug development. *NeuroRx*. 2005;2(2):226-36.
20. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E, et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Res*. 2000;98(2):93-102.
21. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1642-52.
22. Goldberg E. O cérebro executivo. Rio de Janeiro: Imago; 2002.
23. Saboya E, Franco CA, Mattos P. Relationship among cognitive processes in executive functions. *J Bras Psiquiatr*. 2002;51(2):91-100.
24. Goldman-Rakic PS. The cortical dopamine system: role in memory and cognition. *Adv Pharmacol*. 1998;42:707-11.
25. Barrash J, Tranel D, Anderson SW. Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to the ventromedial prefrontal region. *Dev Neuropsychol*. 2000;18(3):355-81.
26. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50(1-3):7-15.
27. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
28. Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2003;19(3):1095-102.
29. Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68(1):87-93.
30. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):3-8.
31. Botelho MF, Relvas JS, Abrantes M, Cunha MJ, Marques TR, Róvira E, et al. Brain blood flow SPET imaging in heroin abusers. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1074:466-77.
32. Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(4):456-64.
33. Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Carrillo JH, Maloney T, Alia-Klein N, et al. Disrupted functional connectivity with dopaminergic midbrain in cocaine abusers. *PLoS ONE*. 2010;5(5):e10815.
34. Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, López-Torrecillas F, Pérez-García M. Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addict Behav*. 2006;31(8):1373-82.