

Factores Biológicos e Toxicodependência

Revisão de estudos no âmbito da neurobiologia das drogas

João Marques-Teixeira, MD, PhD

RESUMO: No actual tecnocosmos em que as ciências do comportamento estão imersas, a pesquisa sobre os fundamentos biológicos da toxicodependência ocupa um lugar de destaque. As novas tecnologias que permitem uma aproximação cada vez mais realista ao "cérebro em situação" têm tido uma importância capital na elucidação dos mecanismos mais íntimos desse comportamento que se edifica, precisamente, através da produção de alterações dos estados do cérebro — a toxicodependência. Também o avanço crescente, quer nos modelos de uma genética rejuvenescida, quer nos esquemas metodológicos para a aplicação desses modelos, tiveram e têm um impacto substancial no que se pode já considerar a "nova era" da investigação das drogas.

É, justamente, decorrente desta constatação que o autor procedeu, neste trabalho, a uma revisão dos estudos empíricos no âmbito da neurobiologia das drogas, no sentido de apresentar o corpo de conhecimentos biológicos que caracteriza actualmente este fenómeno e que poderá desvelar alguns aspectos ligados ao risco de alguém se tornar toxicodependente.

RÉSUMÉ: Dans le techno-cosmos actuel où sont immergées les sciences du comportement, la recherche sur les fondements biologiques de la toxicomanie occupe une place importante. Les nouvelles technologies qui permettent un approche de plus en plus réel au «cerveau en situation», ont joué un rôle d'importance décisive pour l'explication des mécanismes les plus intimes d'un comportement — la toxicomanie — qui précisément s'édifie à travers la production d'altérations des différents états du cerveau. Le progrès croissant qui s'est aussi produit soit dans les modèles de la nouvelle génétique, soit dans les schémas méthodologiques concernant l'application de ces modèles, ont exercé dans le passé et exercent encore de nos jours une influence substantielle sur ce qu'on peut déjà considérer la «nouvelle ère» de l'investigation sur les drogues.

C'est justement en raison de cette constatation que l'auteur décida d'entreprendre dans cet aperçu une révision des recherches empiriques dans le cadre de la neurobiologie des drogues à fin de rendre possible la présentation de la somme de connaissances biologiques caractérisant de nos jours ce phénomène elle pourra révéler quelques aspects liés au risque qu'on court de devenir toxicomane.

ABSTRACT: In the present technocosmos where behavioural sciences are immersed, research on biologic reasons of drug addiction play an important role. New technologies allowing a more and more realistic approach to the "brain in situation" have a capital importance on the clarification of the most intimate mechanisms of that behaviour that occurs, precisely, thanks to the production of alterations in the state of brain - drug addiction. Also the growing advance, either on the models of a rejuvenated genetics, or on the methodologic schemes for the application of those models, had and still have a substantial impact in what may be considered as the "new age" of drugs research.

As a consequence of this verification, the author makes a revision of empirical studies on drugs neurobiology, with a view to present the whole biological knowledge that characterises this phenomenon and that may show some aspects connected with the risk of becoming drug addict.

1. Introdução

A investigação na toxicodependência pode ser dividida em duas grandes linhas reitoras: uma, centrada sobre as variáveis psicológico-comportamentais, outra, centrada sobre os mecanismos neurobiológicos que afectam ou são afectados pelas acções químicas das drogas.

Os que se integram nesta 2ª linha incluem, basicamente, os estudos de hereditariedade, de identificação dos locais dos receptores das diferentes drogas, a determinação dos efeitos das drogas psico-activas nos sistemas de neurotransmissão, ou as tentativas para identificar as áreas do cérebro onde a actividade é alterada pelas acções das drogas. Todos estes estudos têm-se desenvolvido no sentido de encontrar as respostas às questões: quais as influências biológicas determinantes para o abuso de drogas? E, em particular, quais os efeitos das drogas de abuso nos sistemas neurobiológicos? Apesar de ser um domínio da investigação ainda a dar os primeiros passos consistentes, apresenta já um conjunto de dados empíricos, focados nos mecanismos neuroquímicos associados ao comportamento toxicodependente, que permitem fundamentar a influência das determinações biológicas (incluindo os factores genéticos), isoladamente ou em interacção com factores comportamentais e ambientais, no desencadear e na manutenção daquele tipo de comportamentos.

Este trabalho pretende dar conta dos principais resultados das investigações empíricas que, nos últimos anos, se centraram sobre este domínio, com vista a apresentar um corpo coerente de conhecimentos biológicos sobre a toxicodependência focado sobre o risco neurobiológico e os factores de resistência ao abuso de drogas.

2. Sistemas neurobiológicos e drogas de abuso

O cérebro constitui o centro de toda a actividade e, em consequência, todas as substâncias de abuso exercem as suas acções através dele. Um conceito-chave para a compreensão deste tipo de interacções é o de recompensa que constitui uma propriedade característica de muitas drogas adictivas. Muitos trabalhos têm-se concentrado na identificação de aspectos comuns às diferentes adicções a drogas, centrando-se em torno de um circuito que, de uma forma natural,

está na base dos comportamentos que asseguram a manutenção da vida.

Nos anos 50, a investigação científica postulou que os ratos, sob certas circunstâncias, deixavam o prazer da ingestão de água, comida e actividade sexual, para manterem uma área do cérebro sobre-estimulada por um eléctrodo (McLearn e Rodgers, 1959). Essa região foi designada por "centro da recompensa". Este centro "transformou-se" em circuito quando os investigadores verificaram que um determinado número de zonas cerebrais interligadas estavam envolvidas nas actividades ligadas ao prazer. Esse circuito inclui um conjunto de neurónios situados na área tegmental ventral, a qual se liga ao núcleo accumbens e a outras regiões encefálicas. Dados mais recentes sugerem que estas estruturas, quando activadas pela dopamina, permitem uma maior atenção a certos acontecimentos significativos ou surpreendentes, fundamento do futuro reconhecimento ou repetição desses mesmos acontecimentos (Wickelgren, 1997).

A investigação neste domínio esteve sempre ligada à investigação neurofarmacológica das drogas de abuso. De facto, estas são reforçadores muito poderosos e, mesmo em condições de acesso limitado (quando o organismo não está dependente), motivam altos índices de respostas operantes. Esta presumida propriedade hedónica e a especificidade neurofarmacológica deste tipo de drogas, acabaram por constituir um excelente meio para estudar a neurofarmacologia e a neuro-anatomia do que é conhecido como recompensa cerebral. Dos resultados desta investigação está hoje estabelecido que os sistemas bio-químicos envolvidos na recompensa face às drogas são, essencialmente, três: sistema dopaminérgico, sistema dos opiáceos endógenos e sistema gabérgico (Koob e Le Moal, 1997). Em termos anátomo-funcionais, está também estabelecido que o principal circuito implicado é o circuito mesencéfalo-telencéfalo-extrapiramidal com o seu foco no núcleo accumbens. Este circuito não é homogéneo quanto à sua implicação nas diferentes variáveis deste tipo de comportamento. Por exemplo, o reforço indirecto simpaticomimético através do sistema dopaminérgico e o do sistema dos opiáceos endógenos inclui elementos críticos quer no núcleo accumbens quer na área tegmental ventral.

A vasta investigação neste domínio está dispersa por diferentes disciplinas e tem acompanhado, de algum

modo, a evolução dos saberes na área das neurociências. Noutro trabalho (Marques-Teixeira, 1993) procedi à categorização dessa investigação, tendo definido as seguintes categorias: (1) investigações predominantemente neuro-funcionais; (2) investigações predominantemente bioquímicas; (3) investigações predominantemente metabólicas; (4) investigações predominantemente genéticas e (5) investigações predominantemente biológico-comportamentais.

A evolução da investigação desde essa caracterização até ao presente revelou, essencialmente, o avanço espectacular de dois grandes domínios da investigação neste campo: as investigações neurofuncionais / bioquímicas e as investigações genéticas. Com certeza que quer os avanços da biologia molecular, quer a descoberta do genoma humano, exerceram um papel fundamental no ênfase dado àquele tipo de investigações. A partir dos dados resultantes da longa tarefa de identificação e clonagem genética de todos os receptores, transportadores, canais e proteínas reguladoras pertinentes no que respeita aos efeitos das drogas, pode-se afirmar, com segurança, que uma nova era começou na investigação da toxicodependência. De facto, através destes utensílios poderosos a investigação pode, agora, utilizar abordagens previamente inimagináveis e concentrar os seus esforços e recursos na elucidação dos mecanismos básicos de cada substância, bem como os mecanismos celulares e moleculares que estão na base dos fenómenos de tolerância, dependência e abstinência. Para além disso, a utilização de animais continuou a constituir uma importante estratégia para este tipo de estudos, se bem que os estudos em humanos tenham vindo a crescer (quer devido ao advento das novas técnicas de imageologia cerebral e outras, quer a novos modelos de investigação em genética humana). Os estudos animais elucidaram-nos quanto ao substrato neuronal das drogas de abuso e quanto à susceptibilidade individual para a toxicodependência, a partir das técnicas de auto-administração, permitindo não só decodificar, em termos neuro-anatómicos, os circuitos cerebrais activados pelas diferentes drogas de abuso -- e assim contribuir para a compreensão da fisiopatologia da toxicodependência -- como também para os estudos mais modernos de genética molecular -- e assim contribuir para a compreensão de alguns mecanismos genéticos implicados neste tipo de comportamento.

Se é certo que a transposição de dados dos modelos animais para o comportamento humano não é isento de riscos (nomeadamente a incapacidade para representar os aspectos psicológicos do consumo de drogas), também é certo que a determinados níveis de organização do organismo (nomeadamente ao nível molecular e neuro-anatómico) essa transposição é menos problemática (ver, por exemplo, Markou et al., 1993; Piercey, 1994). Para além disso, sem este contributo, a investigação teria praticamente estagnado ou então seria deficitária ou pelo menos muito limitada no domínio da neurobiologia. Estes modelos permitiram métodos muito invasivos e, para alguns propósitos, mais informativos do que os que são aplicados aos sujeitos humanos. Podemos, assim, dizer que a investigação animal dos factores biológicos nas drogas tem corrido paralelamente à investigação em humanos, contribuindo mutuamente para o desenvolvimento de cada uma delas.

Finalmente, quanto ao tipo de drogas estudadas, se bem que praticamente todas tenham sido utilizadas nos diferentes trabalhos, é notória a supremacia dos estudos sobre a cocaína (contrapondo a quase totalidade de estudos em heroína / morfina até aos anos 80), denotando não só o problema social que este tipo de substância representa em alguns países, como também a sua importância para o estudo de algumas funções biopsicológicas do ser humano (nomeadamente, os comportamentos de reforço intracerebral ou ligados ao prazer). A maior parte das investigações têm sugerido que a cocaína produz padrões únicos de abuso e de abstinência que diferem dos de outras drogas de abuso e que o uso prolongado produz alterações neurofisiológicas em sistemas específicos do Sistema Nervoso Central responsáveis pela regulação da capacidade para experienciar o prazer (cf., por exemplo, Gawin, 1991).

2.1. Síntese dos resultados dos estudos empíricos
Os estudos são concordantes quanto às estruturas implicadas nos mecanismos de acção e nos efeitos das diferentes drogas de abuso, hoje englobados sob a designação geral de sistemas de recompensa cerebral. As estruturas que desde os anos 50 vêm sendo investigadas (ver, por exemplo, Hornykiewicz, 1966; Farley et al., 1977; Valdmán e Zvartau, 1982; Miller, 1985) e reconhecidas como "centros de recompensa", a partir dos trabalhos de

Wise (1987) passam a ser consideradas como um sistema. Um conjunto vasto de dados mostram, claramente, o envolvimento de um determinado número de zonas cerebrais interligadas nessa actividade de algum modo ligadas ao prazer (como, por exemplo, a ingestão de água, de comida ou a actividade sexual). Esse sistema é constituído por um conjunto de neurónios situados na área tegmental ventral, os quais se ligam ao núcleo accumbens e a outras áreas encefálicas tais como o córtice préfrontal (Koob, 1992a; Koob, 1992b; Koob, 1992c; Koob, 1992d). O conjunto de neurónios que constitui o sistema de recompensa cerebral é activado quando são executadas funções que ajudam a manter a vida, provocando uma recompensa, caracteristicamente de tonalidade positiva, que por sua vez conduz à repetição de tal actividade. A constituição deste sistema é, actualmente, considerada como sendo muito complexa, integrando outros sub-sistemas cerebrais como, por exemplo, a via nigro-estriada (originária dos neurónios sintetizadores de dopamina do complexo da substância nigra do mesencéfalo) e enervando o estriado dorsal. Este sub-sistema está envolvido na modulação da coordenação sensório-motora e na iniciação do movimento. Um outro sub-sistema envolvido é constituído pela via mesolímbica (originária da área tegmental ventral do mesencéfalo), enervando o estriado ventral (núcleo accumbens e tubérculo olfactivo), bem como algumas partes do sistema límbico e parte do córtice frontal. Alguns trabalhos sugerem que este sub-sistema influencia os comportamentos motivados incluindo a actividade relacionada com o reforço, bem como certos aspectos da memória e da aprendizagem (Le Moal e Simon, 1991). Estes dois sub-sistemas, em conjunto, são tidos como os maiores alvos para as acções farmacológicas dos estimulantes psicomotores como a cocaína e as anfetaminas (Graybiel, 1990; Koob, 1992a; Nestler, 1993).

Os vários estudos sobre a toxicodependência têm demonstrado que a maior parte das drogas de abuso estimulam este sistema e podem induzir ainda maiores sentimentos de prazer do que as funções naturais (Robinson e Berridge, 1993). Por sua vez, a influência das drogas sobre estes circuitos pode conduzir a uma menor necessidade das actividades de sobrevivência e a um uso repetido da droga em causa. O seu uso continuado pode levar à construção de um ciclo poderoso

de adicção e, em alguns casos, a lesões cerebrais ou de outros órgãos.

Contudo, alguns autores consideram, na sequência de trabalhos mais recentes, que o papel da dopamina é mais um papel de facilitação da aprendizagem do que propriamente um mediador do prazer, o que pode explicar a razão de muitas drogas de abuso poderem impulsionar o seu uso continuado sem produzir prazer (Wise, 1996). A consideração exclusiva da hipótese do prazer não permite explicar estes sintomas, mas a ideia de que a dopamina actua aumentando a atenção para acontecimentos exteriores, já permite essa explicação.

2.1.1. Estudos em animais

Foram desenvolvidos diferentes modelos animais que permitiram uma exploração sistemática dos mecanismos neurobiológicos da toxicodependência. O conjunto de trabalhos daí resultante incidiu fundamentalmente sobre substâncias como a cocaína, o etanol, a morfina e os derivados da cannabis.

No que concerne à cocaína, as conclusões são diversas, consoante se analise a sua administração aguda ou crónica. Se, por um lado, as acções de reforço da administração aguda de cocaína, medida pela auto-administração endovenosa da droga, parecem ser mediadas pela libertação pré-sináptica de dopamina na região do núcleo accumbens e pode preferencialmente envolver o subtipo D1 dos receptores da dopamina (Xu et al., 1996), a administração crónica da mesma substância produz um aumento nos limiares de reforço cerebral que se podem reflectir em disforia e anedonia, associados com dependência à droga, sugerindo uma desregulação dos sistemas de recompensa cerebral possivelmente envolvendo a dopamina. Em qualquer dos tipos de administração, o circuito neuronal do núcleo accumbens, envolvido nos efeitos de reforço da cocaína, pode incluir o pallidum ventral e pode ser modulado pela serotonina (Koob e Weiss, 1992).

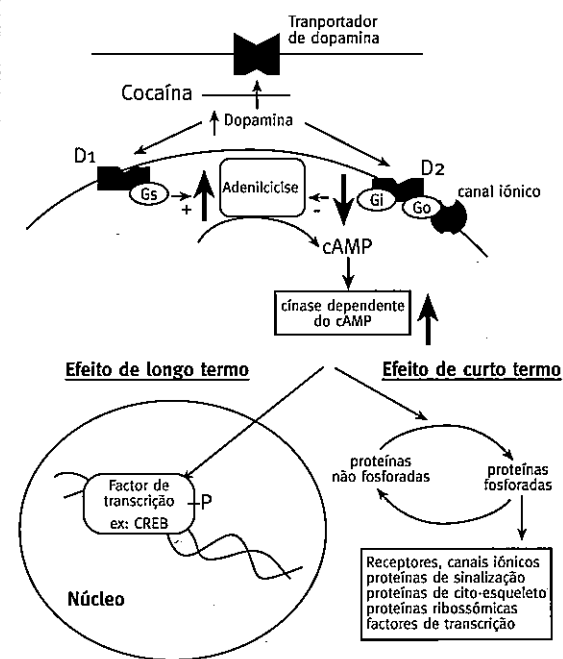
Apesar disso, é actualmente consensual que o neurotransmissor dopamina no sistema dopaminérgico mesolímbico tenha um papel fundamental na regulação dos efeitos de reforço da cocaína e de outras drogas (Fibiger, 1978; Wise, 1990; Nestler, 1992; Koob, 1992b; Kiyatkin, 1994; Self e Nestler, 1995; Koob e Nestler, 1997; Morgan et al., 1997). Este sistema inclui

as células produtoras de dopamina na área tegmental ventral do tronco cerebral, a qual envia fibras para um grande número de regiões alvo no cérebro anterior, incluindo o núcleo accumbens. Os efeitos da dopamina libertada nesta estrutura parece mediar muitos dos efeitos reforçadores da cocaína. É por esta razão que uma grande parte dos estudos se focaram quer na área tegmental ventral quer no núcleo accumbens após a administração de cocaína.

Vejamos, agora, como se processa esta acção das drogas sobre a dopamina, nestas estruturas.

Em termos de funcionamento normal, após a libertação sináptica de dopamina no núcleo accumbens, esta liga-se e activa os receptores, antes de ser rapidamente removida da fenda sináptica pela sua proteína transportadora (Figura 1).

Figura 1. Esquema de uma sinapse dopaminérgica libertando dopamina para um neurónio no núcleo accumbens. (Adaptado de Hope, 1996).



Esta proteína, na presença de cocaína, bloqueia as proteínas de transporte da dopamina, da noradrenalina e da

serotonina e por isso bloqueia a sua recaptação da fenda sináptica. O resultado é um grande aumento destes neurotransmissores naquela fenda, conduzindo a um aumento da activação dos seus receptores nos neurónios aferentes. Apesar de outras proteínas de transporte serem bloqueadas pela cocaína, os efeitos de reforço da ingestão aguda da cocaína correlacionam-se sobretudo com a sua capacidade para bloquear a proteína transportadora da dopamina e activar os receptores dopaminérgicos. Do complexo sistema de receptores dopaminérgicos, os que têm sido indicados como estando mais envolvidos nas acções desta droga, são os receptores D1 e D2. Qualquer um deles usa as vias do segundo mensageiro para traduzir este sinal dopaminérgico extracelular para o interior da célula (Figura 1) (cf., por exemplo, Self e Nestler, 1995). Para os receptores D1, o mecanismo envolve a utilização das proteínas G estimuladoras para activar quer a adenilciclase quer os canais de cálcio de tipo L. Para os receptores D2, envolve a utilização das proteínas G inibitórias (Gi e Go) para inibir a adenilciclase, os canais de potássio e os canais de cálcio dependentes da voltagem (Dolphin, 1990; Monsma et al., 1990; Surmeier et al., 1995). Deve-se, contudo, a Self e Nestler (1995) a demonstração que a regulação farmacológica da via da cAMP com os seus análogos no núcleo accumbens é responsável pela regulação do comportamento de reforço da cocaína. A única maneira que a cAMP tem para desencadear estes efeitos é através da activação de uma outra enzima chamada proteína cinase A, a qual adiciona grupos de fosfatos a proteínas específicas, chamadas fosfoproteínas, alterando, deste modo, a sua actividade. A fosforilação de proteínas é geralmente rápida e persiste por um tempo relativamente curto após a eliminação da cocaína da sinapse. Estas fosfoproteínas estão envolvidas na regulação de muitos aspectos da actividade celular, incluindo a actividade eléctrica do neurónio, a sua resposta a outros inputs neuronais, e à expressão genética.

Moratala et al. (1996) demonstraram que a administração repetida de cocaína nos ratos era acompanhada, nos gânglios basais, por alterações na expressão das proteínas da família das Fos-Jan, no período de sensibilização comportamental à droga. Estes dados sugerem uma re-organização funcional dos circuitos nos gânglios basais após a administração sustentada de cocaína,

podendo estar na base dos comportamentos estereotipados típicos de um animal sensibilizado. Sabe-se que estes mesmos circuitos basais se ligam com as regiões corticais, que têm vindo a ser implicadas, nos seres humanos, com uma alteração da actividade metabólica associada com padrões anormais repetitivos de comportamentos. Uma dessas regiões é a área pré-límbica do córtice préfrontal mediano mas cujo funcionamento é referido como não sendo alterado pelo efeito da cocaína administrada em período pré-natal (Xavier et al., 1995), embora o ritmo de desenvolvimento neuronal seja substancialmente diminuído pela exposição pré-natal a anfetaminas (Tavares e Silva-Araújo, 1993). Muitos investigadores estão agora a dissecar os mecanismos moleculares que são alterados, nestes circuitos, pelas diferentes drogas. O modo como o neurotransmissor dopamina é produzido, o modo como a sua mensagem é recebida, e como é inactivada, tudo isto parece ser alterado pelas drogas. Alguns trabalhos sugerem que a influência da droga nestes mecanismos dopaminérgicos altera, eventualmente, o modo como os neurónios deste sistema trabalham. Os neurónios dopaminérgicos estão, provavelmente, sob uma contínua inibição na área tegmental ventral, muito provavelmente pela acção do ácido gama-amino-butírico (GABA); a libertação de dopamina destes neurónios para os receptores dopaminérgicos do núcleo accumbens produz um reforço positivo. Muitos estimulantes (incluindo a cocaína, as anfetaminas e a nicotina) exercem as suas acções através da elevação dos níveis sinápticos de dopamina, noradrenalina e serotonina. Como vimos, a cocaína inibe a recaptação da dopamina, que é o mecanismo primário para terminar a acção de transmissão. Parece que a administração crónica de cocaína altera a sensibilidade dos receptores no núcleo accumbens e em outras partes do sistema de recompensa/reforço cerebral (Trujillo et al., 1993). As anfetaminas estimulam a libertação de dopamina e de noradrenalina e bloqueiam a sua recaptação. A nicotina exibe os seus efeitos centrais através da interacção com os receptores nicotínicos da acetilcolina que contêm um canal integral transmembranar de sódio (Pratt, 1991; Balfour, 1994; Benowitz, 1996), onde a ligação agonista conduz à abertura do canal e a uma despolarização. O álcool e os sedativos, tais como as benzodiazepinas e os barbitúricos, são drogas que alte-

ram o humor, deprimindo o nível de activação do Sistema Nervoso Central. Pensa-se que potenciam as acções do neurotransmissor inibitório GABA, as quais são mediadas pelo receptor GABAA (Pratt, 1991). Quando o GABA é libertado para a fenda sináptica, liga-se ao seu receptor e abre o canal de cloro; isto conduz, por sua vez, à hiperpolarização da membrana, diminuindo, desse modo, a excitabilidade celular. As alterações de longo termo provocadas por este processo recorrente parecem interagir com as vias de reforço, através de mecanismos que incluem os sistemas de opiáceos endógenos (Terenius, 1996), já que o *craving* para o álcool pode ser parcialmente bloqueado pelo antagonista dos opiáceos (naltrexona). As benzodiazepinas e os barbitúricos também abrem os canais de cloro através das suas acções em receptores específicos. O etanol, não tendo receptor específico, apresenta propriedades de reforço (Holman, 1994) através não só da serotonina, da dopamina e do sistema dos opiáceos endógenos, mas também através da interacção com o complexo receptor GABAA.

O mesmo tipo de estudos tem sido desenvolvido para os opiáceos em geral, tendo-se chegado basicamente às mesmas conclusões: não só os receptores particularmente sensíveis aos efeitos reforçadores da heroína parecem localizar-se na região do núcleo accumbens e na área tegmental ventral (Koob, 1992c), como a tolerância e a dependência aos opiáceos ocorre ao nível da expressão genética (ver, por exemplo, Osugi, 1996). Existe, actualmente, uma evidência robusta para a interacção entre os opiáceos e a dopamina (Herz et al., 1992), como para o contrário, ou seja para a sua independência, ambas localizadas na conexão entre a área tegmental ventral e o núcleo accumbens. Para além disso, os receptores opiáceos desta estrutura podem tornar-se sensíveis durante a abstinência aos opiáceos e por isso tornarem-se responsáveis pelos efeitos aversivos aos estímulos da dependência a estas drogas. Num trabalho recente, (Sklaier-Tavron et al., 1996) estes autores sugeriram que as alterações bioquímicas na área tegmental ventral consequentes ao uso prolongado de opiáceos estão associadas com alterações morfológicas das mesmas estruturas. A administração crónica de morfina acaba por resultar na redução de 25% da área e do perímetro dos neurónios desta área neuronal. O antagonista dos

opiáceos, a naltrexona, ou a infusão do factor de crescimento derivado do cérebro impede a ocorrência de alterações estruturais nos neurónios dopaminérgicos daquela estrutura. Pelo contrário, a administração crónica de morfina não afecta o tamanho dos seus neurónios não-dopaminérgicos ou sequer modifica o número dos seus neurónios dopaminérgicos. Estes dados sugerem que as alterações estruturais nos neurónios dopaminérgicos em consequência da administração crónica de morfina podem estar relacionados com os dados comportamentais específicos da toxicodependência e conduz a novas abordagens do tratamento das perturbações adictivas. É actualmente consensual que a etiologia da adicção aos opiáceos parece envolver algumas das vias finais comuns (sistemas opiáceos – área tegmental ventral – núcleo accumbens). A dependência física e os sintomas de abstinência são mediados por vias anatómicas separadas – fundamentalmente o locus coeruleus (Nestler, 1993) – e, actualmente, não são considerados como sendo um aspecto central da adicção. Contudo, a dependência física e os sintomas da abstinência são clinicamente relevantes e estão relacionados com alterações na reactividade dos sistemas de transmissão, tais como a noradrenalina sob a inibição tónica pelos opiáceos peptídicos endógenos ou opiáceos exógenos. Daí que o síndrome de abstinência inclui um forte componente de activação adrenérgica central. Os derivados da cannabis têm vindo a ser considerados drogas “anómalas”, sem interacção farmacológica com estes sistemas de reforço intra-cerebral. No entanto, é actualmente aceite que o delta-9-tetraidrocanabinol (delta 9-THC), que é o principal princípio activo da marijuana, actua nestes sistemas de reforço de uma forma muito semelhante às outras drogas de abuso (Gardner e Lowinson, 1991; Herkenham, 1991; Jansen et al., 1992; Lynn e Herkenham, 1994). Especificamente, o delta - 9 THC aumenta a estimulação eléctrica do sistema de reforço prosencefálico mediano e aumenta quer a libertação basal quer a libertação estimulada de dopamina, na projecção relevante desse sistema de reforço intracerebral. Para além disso, estas acções, nestes mecanismos, são bloqueadas pela naltrexona. Em conclusão, há evidência para sustentar a hipótese de que os derivados da cannabis interagem com os sistemas de reforço cerebral de uma forma semelhante a outras drogas de abuso.

Para além destas variações genótípicas também o efeito do tipo de consumo de substâncias tem interferência em determinadas zonas do sistema de reforço dopaminérgico. Por exemplo, Simantov (1993) sugeriu que o uso crónico de morfina tem um efeito prolongado na actividade dos transportadores de dopamina naquele sistema, mas não tem no estriado.

2.1.2. Estudos em humanos

Já no domínio das recentes técnicas de imagiologia cerebral e em humanos, estes mesmos dados foram confirmados. Em 1992, Miller et al. (1992) e em 1993, Pearlson et al. (1993) utilizando uma nova tecnologia imagiológica (SECT - tomografia computadorizada de emissão de fotões únicos), apresentaram dados muito interessantes relativamente às alterações regionais do fluxo sanguíneo após a administração de dopamina endovenosa, sugerindo o envolvimento do sistema dopaminérgico neste tipo de acções. Em 1995, Gatley et al. (1995) desenvolveram um modelo para o cálculo da ocupação pela cocaína do transportador da dopamina, baseados em estudos de PET scan, e mais recentemente Volkow et al. (1997) apresentaram-nos uma excelente revisão deste género de estudos. Inicia-se uma nova era em que estudos feitos em humanos acabam por dar suporte à noção segundo a qual algumas partes específicas do cérebro controlam alguns aspectos da toxicodependência (Fowler et al., 1989; Sadzot et al., 1990; Volkow e Fowler, 1994; Gatley et al., 1995; Gatley et al., 1997). Outros estudos com a utilização do PET scan revelam alguns dados interessantes. Nesse sentido, os trabalhos de Volkow et al. (Volkow et al., 1996) demonstraram um aumento transitório na actividade metabólica do córtice orbitofrontal, no tálamo e no estriado, nas 2-4 semanas após a desintoxicação de toxicodependentes de cocaína, bem como uma depressão de longo termo (1-4 meses) dessa actividade nas mesmas regiões. Os autores propõem que a activação secundária precoce encontrada nos toxicodependentes (cuos efeitos se observam dentro de 2-4 semanas) seja um factor importante para explicar a dramática diferença no funcionamento cerebral que se sabe existir entre o consumidor ocasional e o adicto de cocaína. Um outro estudo (Grant et al., 1996) mostra um aumento do metabolismo da glicose na regiões límbicas e corticais (regiões

implicadas em várias formas de memória) de indivíduos voluntários dependentes de cocaína, quando eram expostos a estímulos ligados à droga.

Nesta linha de pesquisa, já não dos efeitos directos das drogas sobre o funcionamento cerebral, mas das específicas organizações desse mesmo funcionamento em toxicodependentes livres de drogas, foi desenvolvido um conjunto de trabalhos, apoiados sobre os modelos mais recentes do funcionamento cerebral – o modelo dos sistemas auto-organizados e o modelo do caos aplicado ao sistema nervoso – cujos resultados sugerem que os toxicodependentes apresentam padrões de funcionamento cerebral que os distinguem dos não toxicodependentes e que, no essencial, se caracterizam pela falência dos mecanismos de auto-organização face ao ruído (Marques-Teixeira, 1993), falência essa devida a uma hiperactivação de base dos circuitos ligados à activação inespecífica do sistema nervoso central (Marques-Teixeira e Queirós, 1995).

Numa outra linha de investigação, tem sido avaliado o efeito sobre a retina e o desenvolvimento ocular da exposição pré-natal à cocaína (Silva-Araújo, 1993; Silva-Araújo et al., 1995; Silva-Araújo et al., 1996a; Silva-Araújo et al., 1996b; Silva-Araújo e Tavares, 1996), tendo os estudos indicado que os efeitos lesionais dos foto-receptores estão associados à isquemia/hipóxia induzidas pela vaso-constricção decorrente da exposição àquela droga. Estes estudos são importantes na medida em que sugerem que, nos períodos críticos em que as catecolaminas podem influenciar o desenvolvimento neuronal, a cocaína afecta o padrão dos neurónios dopaminérgicos na retina. Os autores salientam a importância funcional destes achados devido ao papel deste neurotransmissor como regulador e como factor trófico no desenvolvimento dos circuitos neuronais.

No seu conjunto, estes resultados sugerem que a neurobiologia da toxicodependência envolve não apenas os neurotransmissores que medeiam as propriedades de reforço agudo das drogas, mas também os aspectos motivacionais aversivos e emocionais da abstinência. Por outro lado, vai-se criando a ideia, não da existência de uma “simples” via comum de actuação das diferentes drogas de abuso, mas, antes, de um modelador que facilite a expressão das propriedades adictivas, apoiadas pela interacção das drogas com outras estruturas cere-

brais (Mackler e Eberwine, 1991; Reisine e Bell, 1993; Henry et al., 1994). Esta ideia, conjuga-se com uma outra, a da selectividade de actuação das diferentes drogas dentro de uma mesma via comum (cf. Nestler e Aghajanian, 1997). Para além disso, os avanços na nossa compreensão das alterações cerebrais, quer anatómicas-fisiológicas, quer funcionais, associados quer à administração aguda, quer crónica de drogas, podem trazer-nos uma chave para a compreensão dos mecanismos mais básicos da toxicodependência.

3. Estudos genéticos

Os estudos familiares, gemelares e de adopção, são técnicas clássicas para o estudo dos principais factores genéticos envolvidos em determinada doença. No caso da toxicodependência e na sequência dos primeiros trabalhos (Ginsburg, 1979), a maior fonte de informação sobre a influência genética tem resultado de investigações combinadas com o alcoolismo, para o qual está bem estabelecido o papel deste tipo de factores na vulnerabilidade para o consumo abusivo de álcool (Goodwin, 1981; Cloninger, 1987; Stabenau, 1990). Nesses trabalhos foi encontrado um alto grau de comorbilidade entre o álcool e o consumo de drogas, com valores da ordem dos 30-51% de consumidores de drogas com abuso ou dependência concomitante de álcool, estendendo-se esta correlação para os familiares (Weiss et al., 1988; Miller et al., 1989a; Miller et al., 1989b; Dinwiddie e Reich, 1991; Mirin et al., 1991).

A associação com outras perturbações no enquadramento familiar também tem sido referida na bibliografia, nomeadamente com a perturbação antissocial e a depressão (ver, por exemplo, os estudos na fratria de toxicodependentes de Luthar et al., 1992b e Luthar et al., 1992a), tendo alguns trabalhos sugerido que a incidência de toxicodependência nos familiares de toxicodependentes é superior à incidência de toxicodependência nos familiares de alcoólicos (Hill et al., 1977; Meller et al., 1988; Kosten et al., 1991); estes dados foram interpretados no sentido de a toxicodependência ser a resultante comportamental mais directamente ligada com um substracto genético alterado. Em 1991, Kosten et al. (1991) e Pickens et al. (1991) verificaram um nível de concordância entre 114 gémeos monozigóticos do sexo

masculino da ordem dos 63,4%, comparativamente com 43,8% para os gémeos dizigóticos ($p=0.05$), sugerindo que, no sexo masculino, a influência genética na toxicodependência era comparável à do alcoolismo.

Se, de facto, estes estudos nos dão alguma evidência quanto ao papel dos factores genéticos na toxicodependência, apresentam, no entanto, uma desvantagem pelo facto de não nos propiciarem pistas quanto ao modo como esse material genético está envolvido. Um tipo de estudos que ajudou a esclarecer esta questão foram os estudos efectuados em doentes com o síndrome de La Tourette -- que é uma doença dos impulsos com um quadro genético bem definido (Comings et al., 1984; Pauls e Leckman, 1986) - e usados para estudar os factores genéticos, quer no alcoolismo (Comings, 1994b), quer na toxicodependência (Comings, 1994a). Os estudos demonstraram existir uma correlação significativa entre o grau de influência genética dos genes Gts (que estão envolvidos nesta doença) e os sintomas de toxicodependência, pelo que se passou a atribuir, definitivamente, um papel importante a estes genes neste comportamento. O mesmo tipo de estudos com resultados semelhantes foram obtidos para uma outra doença geneticamente bem definida -- a perturbação de hiperactividade com défice de atenção (Mendelson et al., 1971; Goodwin et al., 1975; Tarter et al., 1977; Gittelman et al., 1985; Cloninger et al., 1988; Mannuzza et al., 1991a; Mannuzza et al., 1991b). Estes estudos preliminares apoiaram a noção segundo a qual diferenças na prevalência de variantes de receptores dopaminérgicos têm um papel importante nos principais traços de personalidade que afectam a vulnerabilidade pessoal para o abuso de drogas, bem como para outros comportamentos impulsivos, compulsivos e adictivos. Vários anos de estudos de famílias, de gémeos e de adoptados (cf. Pickens e Sviki, 1991, para revisão), demonstraram um papel significativo dos determinantes genéticos, não só nos comportamentos de risco relativamente ao abuso de drogas, mas também em relação à toxicodependência em si mesma. Um dos caminhos seguidos pela investigação genética foi o estudo gemelar, constituindo uma das melhores metodologias para separar a influência ambiental da influência genética, relativamente a um determinado comportamento. Por exemplo, gémeos monozigóticos não toxi-

codependentes do par toxicodependente devem ter factores de risco biológicos altos, que não estão presentes nos gémeos monozigóticos não toxicodependentes de pares não toxicodependentes.

Outro caminho seguido baseia-se no pressuposto de que um único gene ou um pequeno número de genes só por si não determina a toxicodependência, mas antes pode codificar um comportamento ou uma característica particular (como, por exemplo, o stress) que funciona como factor de risco ou um determinante intermédio para a toxicodependência.

Mas foi a investigação animal que mais fez avançar os estudos neste domínio. As análises farmacogenéticas sobre a sensibilidade às drogas têm sido encorajadoras no que respeita à identificação de genes anónimos na maior parte dos receptores. Os modelos genéticos animais são, actualmente, empregues utilizando procedimentos desenhados para detectar a influência de vários genes numa única resposta e para identificar a sua localização cromossómica. A rápida identificação de tais conjuntos de genes e o seu padrão de influência na resposta às drogas, é uma das faces mais prometedoras da investigação genética do consumo de drogas.

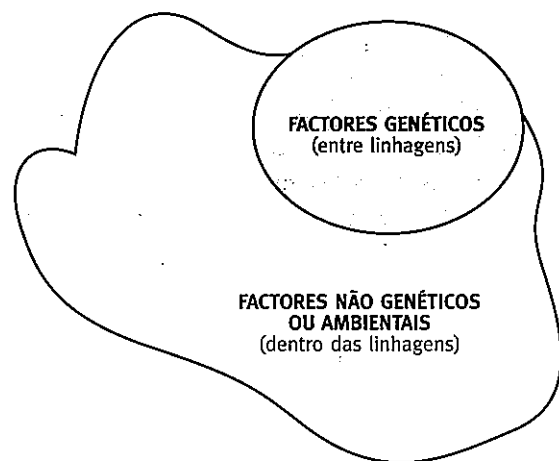
3.2.1. Estudos em animais

No essencial, os estudos em animais revelaram que um dos factores importantes para a determinação diferencial do número de respostas a diferentes drogas, entre várias linhagens de ratos, é a variabilidade genética (Belknap e O'Toole, 1991).

Um dos aspectos mais relevantes da investigação genética neste domínio prende-se com a manipulação genética de animais (Nichols e Hsiao, 1967; Frischknecht et al., 1988) que permitiu a compreensão da influência dos diferentes genes nos efeitos das drogas. Um dos métodos clássicos da farmacogenética resulta da análise de linhagens inatas, iniciado por McLearn e Rodgers (1959) numa célebre investigação com diferentes linhagens inatas de ratos que apresentavam uma diferença marcada no consumo de soluções alcoólicas. Devido ao facto de uma linhagem inata ser criada pelo cruzamento de indivíduos de uma mesma família próxima geneticamente e por muitas gerações, todos os ratos do mesmo sexo dentro de uma linhagem inata são virtualmente idênticos, sob o ponto de vista genético. Há mais de

100 linhagens disponíveis nos circuitos comerciais. Se indivíduos de diferentes linhagens inatas forem testados para uma resposta, em condições ambientais cuidadosamente controladas, as diferenças entre os valores médios das linhagens são devidos a diferenças genéticas, enquanto que as diferenças individuais dentro de cada linhagem são, por definição, devidas a factores não genéticos ou ambientais (Figura 2).

Figura 2. Variabilidade fenotípica: linhagens inatas (conjunto de indivíduos idênticos geneticamente)
Representação esquemática dos factores envolvidos na variabilidade das respostas às drogas em estudos com várias linhagens inatas testadas sob condições ambientais controladas



A partição da variância nas respostas leva-nos a uma estimativa directa da proporção de variabilidade de traço devido às influências genéticas, tecnicamente conhecidas como heredibilidade.

Um dos modelos mais utilizados neste tipo de investigação tem sido a geração de ratos que não possuam, no seu genoma, os genes dos receptores D1 e D2 da dopamina. Xu et al. (1996) usaram este modelo para estudar os mecanismos de acção da cocaína. Os seus dados, quer comportamentais, quer electrofisiológicos, confirmaram os papéis essenciais do receptor D1 da dopamina na indução, pela cocaína, da actividade loco-

motora bem como nos efeitos inibitórios neuronais mediados quer por aquela substância quer pela morfina no núcleo accumbens. Mais do que isso, estes resultados mostram claramente que sem o receptor D1 da dopamina, e na ausência de alterações detectáveis no sistema dopaminérgico cerebral, os ratos são incapazes de exibir uma estimulação psicomotora como resposta à administração de cocaína. Por sua vez, Maldonado et al. (1997), utilizando ratos que não possuíam os genes para os receptores D2 da dopamina, verificaram que esses ratos continuavam a apresentar as manifestações comportamentais da abstinência à morfina, mas apresentavam uma total supressão das propriedades de reforço da droga. O que me pareceu de grande importância neste estudo foi a constatação do facto de este efeito ser específico para a substância dado que, quando a comida era utilizada como reforço, estes ratos comportavam-se como os seus congêneres sem esta manipulação genética. Neste sentido, os autores concluíram que este receptor constitui uma peça fundamental nos aspectos motivacionais da dependência de drogas.

Um outro tipo de trabalhos ocupou-se das diferenças genéticas no metabolismo das drogas de abuso, no número dos seus receptores no cérebro e no *craving*, sugerindo que essas diferenças podem contribuir para a variabilidade das respostas individuais ao abuso de substâncias (para revisão, cf. Shuster, 1990)

Estes dados fizeram re-emergir a velha noção de vulnerabilidade aplicada agora ao abuso de substâncias. Esta noção assenta num modelo proposto por Glantz (1992) relativo à etiologia da toxicodependência – o modelo clínico-psiquiátrico. Este modelo assume que existe uma vulnerabilidade individual antes de qualquer experiência com drogas, desenhando, deste modo, a influência dos factores ambientais. Esta vulnerabilidade pode ser biológica, psicológica ou psiquiátrica. Se um indivíduo vulnerável não for dependente de uma determinada droga, poderá sê-lo de uma outra, ou poderá manifestar a vulnerabilidade sob a forma de outro tipo de comportamento ou problemática. O modelo enfatiza a focagem no efeito desejado (por exemplo, redução da ansiedade) em vez da focagem na droga específica como o dado central da motivação para o comportamento de abuso de substâncias. Deste modo a toxicodependência é vista como um estado psicopatológico qualitativamente dis-

tingido e não, apenas, como um aumento quantitativo a partir de um padrão de uso não abusivo. Este modelo valoriza as diferenças individuais e fundamenta-se nos resultados da investigação animal sobre a importância dos factores genéticos na determinação das diferenças individuais relativamente a muitos aspectos do comportamento relacionados com as drogas, incluindo a preferência por drogas e a reacção às mesmas. Realça a noção de vulnerabilidade específica para uma droga, tal como a cocaína, ou para uma classe de drogas, tais como os estimulantes (Solomon e Corbit, 1974; Wise e Bozarth, 1987; Maddux e Desmond, 1989; Steele e Josephs, 1990), contrapondo-a à noção de vulnerabilidade inespecífica, ou seja vulnerabilidade para o abuso de substâncias psicoactivas em geral. Estes modelos médicos da toxicodependência têm sido muito criticados dado implicarem uma etiologia específica para cada tipo de toxicodependente. Alguns autores (Merikangas et al., 1992; Tarter et al., 1992) afirmam que não existe fundamento que sustente a noção de vulnerabilidade específica, apoiando, através dos resultados dos seus trabalhos, a noção da existência de uma disposição geral para o comportamento de risco.

Os diferentes estudos sobre vulnerabilidade assentam num conjunto de variáveis que podem ser indicadoras das diferenças individuais. Têm sido incluídas variáveis da (1) personalidade (Oreland et al., 1981; Gittelman et al., 1985; Block et al., 1988; Cloninger et al., 1988; Rohsenow et al., 1988; Tarter e Edwards, 1988), da (4) MAO plaquetária (Oreland et al., 1981; von Knorring et al., 1984; Dolinsky et al., 1985; von Knorring et al., 1985; von Knorring et al., 1987; Yehuda et al., 1987), das (5) medidas electrofisiológicas (Pfefferbaum et al., 1991; McCarley et al., 1993) e da (6) co-morbilidade psiquiátrica (Merikangas et al., 1992; Tarter et al., 1992). Mas os que mais se destacaram foram os trabalhos de Mendelson et al. (1991), Mirin et al. (1991) e Weiss et al. (1992) que retomaram a noção de vulnerabilidade através do estudo dos défices neurológicos, primários ou secundários, presentes nos adictos em geral e nos dependentes de substâncias estimulantes em particular. Segundo os autores, estes défices são responsáveis pela manutenção do abuso, a qual pode tomar a forma de auto-medicação.

A relação entre a propensão para a auto-administração de uma droga e a neurosensibilidade para essa mesma

droga (George, 1988; George e Goldberg, 1988; George, 1990; Cunningham et al., 1992), as semelhanças e diferenças entre vários modelos do comportamento de procura activa e a associação entre estes tipos de comportamento, diferentes substâncias e genótipos, constitui uma das faces actuais da investigação neste quadro conceptual. Um dos trabalhos importantes de revisão neste domínio foi feito por George (1990) o qual concluiu que (1) existem importantes determinantes genéticos do comportamento de reforço às drogas; (2) os comportamentos de procura activa desencadeados pelo etanol, pela cocaína e pelos opiáceos podem ter, pelo menos, alguns determinantes biológicos comuns. O mesmo autor, propôs que o grau com que drogas distintas podem funcionar como reforços positivos dentro de um conjunto de sujeitos com um quadro genético estabelecido, define a sua associação no mesmo tipo de substâncias (George, 1991).

É certo que ainda estão algumas questões por resolver, nomeadamente as que se ligam à transição do nível de investigação molecular para o nível comportamental (por exemplo, é necessário esclarecer em que medida o reforço induzido por determinada droga define variações dentro de um fenómeno comportamental único ou em que medida o reforço e o abuso devem ser definidos individualmente para cada substância envolvida – ver, por exemplo Hishida (1996), mas isso é compreensível na medida em que se trata de um domínio a dar ainda os primeiros passos.

A história recente da investigação sobre a toxicodependência tem revelado um grande interesse pelo fenómeno da sensibilização às drogas (tolerância inversa), o qual se deve, em parte, ao facto de ter sido sugerido que a sensibilização constitui um factor importante no desenvolvimento de comportamentos de abuso de drogas, em que a variação genética apresenta um papel chave no desenvolvimento da sensibilidade para várias drogas, assim como na associação entre álcool e abuso de drogas. Há um considerável conjunto de trabalhos feitos em animais utilizando linhagens inatas, linhas seleccionadas, e linhagens inatas recombinadas que, de uma forma algo surpreendente, apoia a hipótese do controle genético parcial da sensibilização (ver, por exemplo, Tella et al., 1991; Schindler et al., 1992; Shippenberg e Heidbreder, 1995; Phillips, 1997; Phillips et al., 1997).

Os genes que determinam a variação quantitativa no grau de sensibilização à cocaína e ao etanol foram provisoramente mapeados para regiões cromossômicas específicas do rato. Contudo, a investigação necessária para fundamentar o estabelecimento de uma ligação entre a sensibilização e o risco de abuso de drogas, bem como a identificação dos mediadores genéticos da sensibilização, precisa de ser expandida (cf. Phillips, 1997). Algum trabalho está já feito, sendo sugerido que o aumento do efeito das drogas tem sido associado com a exposição prévia à droga e com a exposição a estímulos stressantes, nomeadamente que a sensibilização aos efeitos psicomotores estimulantes das drogas influencia a sensibilidade ao efeito reforçador da mesma. As drogas mais bem caracterizadas quanto a este efeito são a cocaína, as anfetaminas e a morfina. Phillips et al. (1997) sugerem que existe uma ligação biológica entre o reforço da droga e a sensibilização aos seus efeitos e Sarnyai e Kovacs (1994) sugerem que essa ligação envolve as hormonas do eixo HPA ou mesmo a occitocina.

Após o isolamento dos genes para os receptores opiáceos humanos μ , δ e κ (Wang et al., 1994) e de se ter verificado a multiplicidade e complexidade destes sistemas de receptores, houve um avanço enorme através dos estudos anatómicos sobre a distribuição topográfica desses mesmos receptores. Por exemplo, Goodman et al. (1996) desenvolveram trabalhos no sentido de determinarem a relação entre as diferenças individuais relativas à concentração nos receptores dos opiáceos mesolímbicos e a eficácia da morfina enquanto reforçador primário. Neste trabalho foram utilizadas, para além de técnicas neuroanatómicas, técnicas de genética do comportamento e as diferenças hereditárias na concentração regional de receptores opiáceos (geneticamente manipulados mas naturalmente ocorridas) foram usadas como meio de manipulação das concentrações regionais daqueles receptores. Foram utilizados grupos de ratos, manipulados geneticamente, de modo a expressarem quer a superabundância dos receptores opiáceos quer a sua escassez (duas linhas recombinadas com concentrações altas e baixas de receptores opiáceos e duas linhas comuns), para estudar o comportamento de auto-administração endovenosa de morfina. Os resultados demonstraram que a concentração de receptores na amígdala é responsável por 64% da variância (r^2) na auto-administração, enquanto

que se os cálculos forem efectuados incluindo, para além da amígdala, também núcleo accumbens e a área tegmental ventral, então este conjunto de estruturas são responsáveis por 98% da variância (r^2) no comportamento de auto-administração, através do genótipo. Estes resultados sugerem que a concentração de receptores opiáceos em uma ou mais regiões do sistema mesolímbico é preditiva da diferenciação quanto à auto-administração de morfina dependente do genótipo. Para além disso, lança-nos as bases para a identificação de receptores neuronais envolvidos nos subsistemas neurobiológicos da vulnerabilidade à toxicodependência.

Um avanço importante neste tipo de modelos de investigação, traduzido pelos recentes avanços nas técnicas de marcação genética, tornaram possível gerar regiões específicas, quebras de regiões ligadas a etapas específicas do desenvolvimento, e modificações subtis (tais como modificações pontuais) dos receptores da dopamina no genoma do rato para, então, estudar onde e como eles funcionam na presença da cocaína. Para além disso, podem ser gerados ratos com deleção simultânea de diferentes genes de subtipos de receptores da dopamina e, assim, possibilitar o estudo dos efeitos sinérgicos ou antagónicos entre estes subtipos de receptores. Estes estudos trarão novas luzes aos mecanismos de acção da cocaína e a muitos aspectos dos mecanismos moleculares do comportamento.

3.2.2. Estudos em humanos

A transposição destes dados para a investigação em humanos foi sendo caracterizada por uma gradual mutação do tipo de investigação a ser desenvolvida. A genética do comportamento teve um grande desenvolvimento nas duas últimas décadas, situando-se actualmente muito para além da mera atribuição de um factor genético às diferenças individuais num determinado comportamento (Gordon, 1994; Phillips, 1997). A evolução deu-se no sentido de se retomar a velha noção de "fenótipo comportamental" (Hay, 1980), segundo a qual são consideradas as diferenças numa grande variedade de comportamentos e não apenas focando-se num comportamento ou numa resposta a uma droga particular ou a um específico contexto. Para além disso, a interacção gene-ambiente passa também a ser considerada (Altman, 1996).

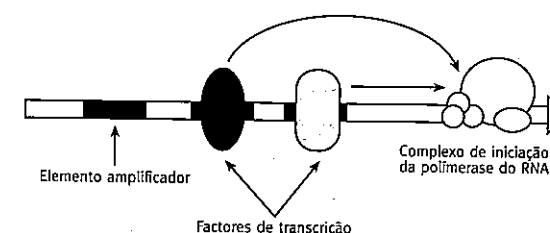
Os estudos de adopção e os estudos gêmeares têm contribuído, em conjunto, para o esclarecimento das influências genéticas no comportamento toxicodependente. Apesar disso, se bem que para o álcool os dados sejam consistentes, para as outras drogas foram sobretudo escassos até ao início dos anos 90 (Pickens e Svikis, 1991). Mas, a partir daí, tem havido um crescimento acentuado no número deste tipo de estudos (ver, por exemplo, van Dyke et al., 1985; Meyer, 1986; Wood e Zhou, 1991; Tsuang et al., 1996; Dinwiddie, 1997). Por exemplo, a incidência familiar do uso de substâncias ilícitas foi objecto de uma extensa investigação por Tsuang et al. (1996). Os autores utilizaram 3.372 pares de gémeos do sexo masculino utilizando como critério de abuso de drogas os definidos no DSM-III-R; concluíram que 10% dos sujeitos da amostra tinham abusado ou sido dependentes pelo menos de uma droga ilícita e verificaram uma diferença significativa nos ritmos de concordância para os gémeos monozigóticos (26.2%) e dizigóticos (16.5%), sugerindo uma influência genética neste tipo de comportamento. Os modelos biométricos indicaram que os factores genéticos (34% da variância), o ambiente partilhado pelos gémeos (28% da variância) e o ambiente não partilhado pelos gémeos (34% da variância) tinham influências significativas, de magnitudes semelhantes, no risco individual para o desenvolvimento da toxicodependência. Estes resultados levantaram, mais uma vez, a necessidade da utilização de estudos mais microscópicos, do âmbito da genética molecular, no sentido de se elucidar, de uma forma não controversa, a influência dos factores genéticos no comportamento toxicodependente.

Este tipo de estudos foram sendo desenvolvidos segundo duas grandes linhas: (1) a elucidação dos mecanismos mais finos que regulam as alterações de longo termo induzidas pela administração crónica de drogas; (2) a elucidação dos complexos de sub-categorias de genes que estão envolvidos, pelo menos em parte, no comportamento toxicodependente. Relativamente à 1ª linha e muitos anos após a recomendação de Krooth, (1971), tornou-se consensual que o mecanismo mais importante da regulação das alterações de longo termo induzidas pelo uso crónico de cocaína é a regulação da expressão dos genes que codificam essas proteínas (Hyman e Nestler, 1993; Hope, 1996). Este

mecanismo é extremamente importante e está na base da genética molecular moderna, já que é através dele que as células se adaptam a novos ambientes, como por exemplo, a exposição prolongada à cocaína. A expressão genética inclui tanto a transcrição e translação de uma mensagem de RNAm como a sua translação em proteínas. Para além destes mecanismos, a expressão genética pode também incluir a degradação da mensagem de RNAm ou a própria proteína.

Um dos mecanismos mais importantes para a regulação desta expressão genética ocorre ao nível da transcrição. A polimerase do RNA e um grande número de proteínas associadas formam o aparelho geral de transcrição o qual transcreve o RNAm da quase totalidade dos genes (Figura 3).

Figura 3. Os factores específicos de transcrição das proteínas ligam-se a sequências específicas de DNA chamados amplifadores na região reguladora de um gene chamado promotor. Estes factores de transcrição interagem ambos directa ou indirectamente quer à ligação desencadeadora ou inibidora do complexo de iniciação da polimerase do RNA (factores de transcrição gerais). A ligação deste complexo aos locais de iniciação desencadeia a transcrição e forma o ritmo da transcrição de quase todos os genes (Adaptado de Hope, 1996).



A actividade deste aparelho geral de transcrição num determinado gene é finamente controlada por uma grande classe de proteínas chamadas factores específicos de transcrição.

Tem havido um grande interesse numa classe particular de factores de transcrição codificados pelos genes precoces imediatos, os quais são induzidos nos neurónios por uma grande variedade de estímulos extracelulares (cf.

Morgan e Curran, 1991), os quais parecem estar associados às alterações de longo termo provocadas pelo sistema de reforço da cocaína (Hope, 1996). Com este tipo de investigações sugere-se, actualmente, como hipótese de trabalho, que exista uma alteração prolongada na expressão genética responsável pela adaptação do sistema a doses persistentes de cocaína no seu ambiente. Uma das linhas seguidas por este conjunto de trabalhos centra-se na semelhança, em termos de heredibilidade, de indivíduos com problemas de abuso de drogas. Nomeadamente, Atramantova (1991) sugere que o grau de exogamia dos pais não tem influência na resistência das suas filhas ao alcoolismo e à toxicodependência. As mulheres doentes que apresentam uma linhagem hereditária têm maior probabilidade para formar pares concordantes do que as que não apresentam essa linhagem. Mas tem sido a identificação de diferentes sub-tipos de receptores da dopamina em alcoólicos crónicos que tem ocupado a investigação nesta área (George et al., 1993; Finckh et al., 1996), tendo George et al. (1993) verificado que o genótipo para este tipo de receptores é heterogéneo, com indivíduos homozigóticos e indivíduos heterozigóticos para os vários alelos dos receptores D4. Os alcoólicos demonstram uma maior prevalência dos alelos D4(3) e D4(6) do que os normais, tendo sido determinada uma grande prevalência do abuso de nicotina em todos os genótipos D4. A frequência de outros abusos de drogas foi maior nos grupos D4(3,3) e D4(4,7), e a história familiar era fortemente positiva nos grupos D4(2,4). A distribuição dos alelos D2 mostrou-se equivalente em todos os genótipos D4, excepto nos D4(2,4) e D4(4,7), nos quais a prevalência do alelo D2 A1A2 era duas vezes maior. Mais recentemente têm sido feitos estudos deste género nos toxicodependentes (cf. Noble et al., 1993; Comings et al., 1994, entre outros) tendo-se chegado mais ou menos aos mesmos resultados. Ou seja, as variações polimórficas dos genes dos receptores D4 podem estar entre os factores considerados como responsáveis pelas diferenças individuais na susceptibilidade para as doenças tais como abuso de álcool ou de outras substâncias as quais podem ser mediadas através dos sistemas dopaminérgicos centrais. Contudo, o papel dos receptores D4 do sistema dopaminérgico na toxicodependência é ainda contro-

verso. Apesar de estar claramente estabelecido que aquele sistema funciona como uma modificação do comportamento auto-reforçado, o reconhecimento de vários genes novos dos receptores dopaminérgicos implica uma reavaliação dos vários componentes deste sistema. A ausência de uma vasta variedade de agonistas e antagonistas que sejam altamente selectivos para os diferentes receptores tem impedido a avaliação do papel funcional destes receptores na toxicodependência, mas a partir dos resultados do estudo de Caine e Koob (1993) torna-se claro que diferentes receptores dopaminérgicos podem contribuir diferentemente para o comportamento auto-reforçado, embora relativamente ao receptor D4, o estudo de George et al. (1993) indica uma maior frequência da ocorrência de alelos D4.3 e D4.6 nos alcoólicos e o estudo Adamson et al. (1995) não consegue estabelecer tal associação. Uma outra hipótese de investigação tem vindo a ser colocada, fundamentada num conjunto de dados empíricos, postulando que os indivíduos com défices neurológicos associados com défices de atenção, anomalias desenvolvimentais neuroanatómicas, intoxicação por chumbo, alcoolismo ou lesões cerebrais pós-traumáticas sejam mais vulneráveis à adicção de drogas (cf. Volkow et al., 1992; Majewska, 1996). Esta hipótese tem-se fundamentado, essencialmente, nos estudos em animais com lesões do córtice pré-frontal, os quais se tornavam supersensíveis à cocaína (Schenk et al., 1991) ou em animais com lesões na amígdala, área tegmental ventral ou núcleos do rafe, que manifestavam uma aquisição mais rápida da auto-administração de anfetaminas do que os seus congéneres do grupo de controle (Deminier et al., 1989). Nesta linha, vários estudos familiares, de adopção e gêmeares, têm indicado a existência de uma vulnerabilidade ou factores de risco para um indivíduo abusar de drogas, dependentemente quer do uso de drogas pelos progenitores quer, mesmo, pela existência de certas patologias nesses mesmos progenitores (Gordon, 1994). Os estudos de genética molecular tentaram determinar quais os genes candidatos à contribuição para esse risco. Por exemplo, Comings et al. (1994a) verificaram que a perturbação de hiperactividade com défice da atenção na criança constitui um dos factores de risco e estudos familiares sobre o síndrome de La Tourette revelaram

um aumento da prevalência do abuso de substâncias em familiares desses doentes. Estas observações sugerem que os genes para o síndrome de La Tourette e para a perturbação de hiperactividade com défice da atenção podem ter um papel importante no desenvolvimento do abuso de drogas, sendo atribuído esse papel ao gene receptor da dopamina D2 (DrD2) já que variantes neste locus estão significativamente aumentados em frequência no síndrome de La Tourette, na perturbação de hiperactividade com défice da atenção, nas alterações da conduta e no abuso de drogas. Os mesmos autores, num outro estudo, concluíram que variantes genéticas do DRD2 desempenham um papel muito importante não só no risco para o abuso de drogas, mas também para o jogo patológico, dando, deste modo, sustentação ao conceito que variantes deste gene são um factor de risco para os comportamentos adictivos e impulsivos (Comings et al., 1996). Finalmente, com a descoberta dos receptores para o tetraidrocanabinol, também se descobriu que o polimorfismo (AAT)n do gene do receptor do canabinol CB1 consiste em 9 alelos. Dado que este sistema de receptores faz parte da via de reforço, Comings et al. (1997) examinaram a hipótese de que as variantes genéticas do gene CNR1 poderiam estar associadas com a susceptibilidade para o álcool ou dependência de drogas; concluíram que os receptores do canabinol desempenham um papel na modulação das vias de reforço da dopamina e dos derivados da cannabis, mas são necessários mais estudos para confirmar a hipótese de que os receptores do canabinol podem contribuir para o desenvolvimento da susceptibilidade para o abuso de drogas.

4. Conclusão

Os estudos neurobiológicos podem-se perspectivar segundo uma dupla acepção: a do seu objecto e a do nível de investigação. Quanto ao objecto, estes estudos focalizam-se nas correspondências e concomitâncias entre as alterações do sistema nervoso e as modificações observáveis no organismo; a principal premissa decorrente daqui é que os toxicodependentes têm uma predisposição biológica para continuar a escalada desde o uso ao abuso de substâncias psico-activas, e desde a dependência à adicção.

Decorrente desta premissa postulou-se que devem existir diferenças individuais mensuráveis nas variáveis neurobiológicas.

Quanto ao nível de investigação ou ao carácter da abordagem efectuada, a pesquisa estendeu-se desde a procura de diferenças na reactividade cerebral regional, metabolismo ou padrões de activação associados com a vulnerabilidade para o abuso de drogas ou para comportamentos de risco que conduzam ao abuso de drogas. Uma grande parte dos estudos foram feitos em animais e identificaram muitos dos mais importantes sistemas de neurotransmissão afectados pelas diferentes substâncias psico-activas. Pode-se afirmar que existe uma grande consistência quanto aos dados acerca da regulação dos pós-receptores e das vias de mensageiros intracelulares pelos opiáceos e pela cocaína, não só no que respeita ao efeito da administração aguda de drogas mas, sobretudo, no que respeita às adaptações de longo termo consecutivas à administração crónica dessas mesmas drogas. A exposição repetida às drogas de abuso parece elicitar adaptações de longo termo nos segundos mensageiros dos pós-receptores e nas vias de fosforilação proteica, em regiões cerebrais específicas. Contudo, ainda não foi possível obter informações acerca dos dados que permitem diferenciar os sujeitos toxicodependentes cujos sistemas cerebrais críticos se tornam particularmente vulneráveis à presença de substâncias, de tal modo que alguns desses indivíduos acabam por se envolver no uso abusivo de drogas. Apesar disso, já se fizeram avanços notáveis: algumas técnicas actuais (nomeadamente o PET scan, a Ressonância Magnética funcional e a espectroscópica, os potenciais evocados e outras medidas periféricas da actividade cerebral, entre outras) conseguem evidenciar os efeitos das drogas no cérebro dos toxicodependentes, tendo alguns desses estudos demonstrado a existência de alterações regionais no fluxo sanguíneo cerebral medido pela tomografia computadorizada de emissão de fotões únicos (SPECT) ou padrões de funcionamento distintivos deste grupos de sujeitos que se envolveram no consumo de drogas.

Os sistemas dopaminérgicos ocuparam o domínio neuroquímico das investigações, tendo emergido claramente como as principais estruturas de suporte da experiência do prazer. No entanto, os trabalhos que relacionem o sistema serotoninérgico, dopaminérgico e

outros sistemas endógenos com a vulnerabilidade para o abuso de drogas são muito limitados. De facto, os modelos explicativos de onde derivam a maior parte das investigações revistas, falham ao nível da integração de dados advindos de diferentes níveis de organização do ser humano. A orientação molecular nas ciências do cérebro fê-las inflectir para os elementos organizados mais reduzidos da matéria biológica, onde dominam as abordagens da neurobiologia, da neurofarmacologia e da genética molecular. A complexidade dessa interacção reclama um outro tipo de abordagem que, no essencial, faça corresponder, simultaneamente, os dados moleculares com um contexto e uma história pessoal e genética. A confrontação entre os processos psicológicos e os comportamentais é praticamente excluída nos modelos explicativos inspiradores das abordagens neurobiológicas (exceptuam-se os trabalhos assentes em modelos integradores de tipo auto-organizativo), nas quais a molécula é concretamente conhecida e, no limite, também o são as capacidades neurofisiológicas que permitem o comportamento. A causalidade molécula-comportamento tornou-se banal, o mesmo estando a acontecer à relação gene-comportamento.

Os estudos no domínio genético sofreram um crescimento exponencial, correspondidos com o desenvolvimento de metodologias complexas e rigorosas. Actualmente é consensual que o abuso de substâncias num parente biológico parece estar associado com o abuso de drogas num dos seus descendentes adoptados noutra família, mesmo quando os factores ambientais são controlados por procedimentos estatísticos. Esta observação sugere que, pelo menos, uma das variáveis determinantes para o abuso de drogas está relacionado com traços geneticamente codificados. Apesar disso, muitas das suposições e perspectivas veiculadas pelas grandes linhas de investigação genética revelam algumas controvérsias: enquanto que alguns autores se baseiam em quadros conceptuais que consideram os factores genéticos como exercendo influências remotas e os comportamentos como exercendo influências mais proximais, outros argumentam exactamente ao contrário. Muitas influências genéticas no comportamento estão contrariamente presentes, de tal modo que o seu impacto é sentido muito menos remotamente do que as influências do ambiente.

A genética pôde também ser mais perfeitamente controlada nos estudos em humanos. Os estudos de gémeos, incluindo o trabalho do grupo de Tsuang et al. (1996), enfatizaram a importância do ambiente não partilhado como uma das diferenças dominantes entre os determinantes ambientais das diferenças inter-individuais relativas à vulnerabilidade para a toxicodependência. Os estudos gêmeos, de pares de irmãos e outros métodos genéticos, acabaram por tornar mais fácil o controle dos factores genéticos nas investigações em humanos do que o controle a partir de muitas desses tipos de influências ambientais. É verdade que alguns autores estudaram este tipo de influências através da noção que os factores ambientais têm mais influência no desenvolvimento da toxicodependência e que os factores genéticos afectam os factores psicológicos e fisiológicos que medeiam a expressão deste comportamento. No entanto, outros autores exploraram as diferenças individuais traduzidas por indicadores como os potenciais evocados, os testes neuro-psicológicos específicos, o estudo dos traços de personalidade específicos, entre outros. Outros, ainda, utilizaram o poder das suas amostras de gémeos para estudar separadamente as influências genéticas no abuso de diferentes substâncias e alguns fizeram estudos correlativos entre as variantes dos genes da dopamina com alguns diagnósticos clínicos associados à toxicodependência.

Do conjunto desses trabalhos pôde concluir-se que:

1. Os factores genéticos têm um papel importante na vulnerabilidade para a toxicodependência que varia em função do grau de gravidade do consumo.
2. A polimorfia determinativa é evidente, sugerindo-se jogos complexos entre factores ambientais, sociais, co-morbilidade psiquiátrica, bioquímicos e genéticos.
3. As doenças impulsivas da criança tais como, alterações da conduta, perturbação de hiperactividade com défice da atenção e síndrome de La Tourette, estão associadas com a vulnerabilidade para o abuso de drogas e álcool.
4. Os adultos toxicodependentes têm uma maior incidência de co-morbilidade psiquiátrica.

5. Não existem genes únicos da toxicodependência. Os genes envolvidos são responsáveis pela modificação do balanço dos neurotransmissores resultando num espectro de doenças impulsivas, compulsivas, adictivas, afectivas e ansiosas, ao longo da vida.
6. Não há um único gene responsável por este espectro de doenças; pelo contrário, um pequeno número de genes major e um grande número de genes modificadores desempenham um determinado papel. Os genes que afectam o balanço serotoninina-dopamina no cérebro parecem ser particularmente importantes, assim como as variações alelomórficas no locus DrD2, se bem que haja outros genes candidatos para este espectro de comportamento (DaD1, D3, D4 e D5; gene transportador da DA; β -hidroxilase da DA; TDO2; serotonina; entre outros).

Este conjunto amplo de trabalhos constitui uma excelente imagem do estudo genético sobre o desenvolvimento da vulnerabilidade para o consumo de drogas. Este domínio está em transição, a partir do seu estágio inicial de identificação da presença de influências genéticas no desenvolvimento da vulnerabilidade para a toxicodependência, até ao início de uma era na qual a identificação de genes particulares envolvidos e sub-tipos nosológicos de toxicodependentes geneticamente determinados poderão permitir uma identificação cada vez mais precisa da natureza da genética e das interacções gene-ambiente que determinam a vulnerabilidade para esta condição.

A hipótese de uma contribuição genética para a toxicodependência tem vindo a ganhar crédito, sobretudo após esta autêntica revolução metodológica.

O desafio está lançado: como é que os genes modificam o comportamento humano para aumentar o risco de abuso de drogas?

Mas é justamente este desafio que tem relançado as velhas questões sobre as ligações entre o genótipo e o fenótipo: qual é realmente a causa das perturbações

observadas? Qual é o papel do ambiente genético? E qual o papel da aprendizagem? Como se descodificam genótipos em fenótipos comportamentais, se entre o gene e o comportamento se intercalam o ambiente e a história?

No conjunto dos estudos analisados o comportamento toxicodependente é apresentado como um ciclo de desregulação em espiral do sistema de reforço cerebral que aumenta progressivamente acabando por resultar no uso compulsivo da droga e na perda de controlo sobre o seu uso. Tem sido levantado como hipótese que a sensibilização e a contra-adaptação contribuem para essa desregulação do sistema homeostático hedónico e dos mecanismos neurobiológicos envolvidos, tais como o sistema dopaminérgico mesolímbico, os sistemas opiáceos peptídicos e os sistemas hormonais do stress. Todos estes começaram a ser caracterizados.

O papel dos índices neurofisiológicos, diferenciadores desses mesmos indivíduos, é crucial. À medida que a imageologia e os modelos neuroquímicos do comportamento humano são desenvolvidos, caminha-se para a diferenciação dos mecanismos neuroquímicos da vulnerabilidade às drogas que conduzirá, certamente, ao estabelecimento das ligações entre o cérebro e o comportamento toxicodependente.

Seguramente que este caminho torna possível uma abordagem realística para a identificação, cada vez mais precisa, dos processos neurobiológicos envolvidos no desenvolvimento da vulnerabilidade às drogas e na recaída de indivíduos com história de toxicodependência.

Mas é no confronto entre este conhecimento preciso (molécula / via / sistema) e do desconhecimento relativo (comportamento) que reside o grande desafio do futuro da investigação fundamental sobre o fenómeno da toxicodependência. ■

João Marques-Teixeira, MD, PhD

Professor Associado da Universidade do Porto

Centro de Ciências do Comportamento Desviante

Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade do Porto

B I B L I O G R A F I A

- ADAMSON, M., KENNEDY, J., PETRONIS, A., DEAN, M., VIRKKUNEN, M., LINNOILA, M. E GOLDMAN, D. (1995): "DRD4 dopamine receptor genotype and CSF monoamine metabolites in Finnish alcoholics and controls." *Am J Med Genet*, 60(3), 199-205.
- ALTMAN, J. (1996): "A biological view of drug abuse." *Mol Med Today*, 2(6), 237-41.
- ATRAMENTOVA, L. (1991): "Genealogic study of women suffering from alcoholism and drug addiction." *Tsitol Genet*, 25(6), 26-9.
- BALFOUR, D. (1994): "Neural mechanisms underlying nicotine dependence." *Addiction*, 89(11), 1419-23.
- BELKNAP, J. E O'TOOLE, L. (1991): "Studies on genetic differences in response to opioid drug". In Crabbe, J. a. H., R. (Ed.), *The genetics basis of alcohol and drug actions*. Nova Iorque: Plenum.
- BENOWITZ, N. (1996): "Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics." *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36, 597-613.
- BLOCK, J., BLOCK, J. E KEYES, S. (1988): "Longitudinally foretelling drug usage in adolescence: early childhood personality and environmental precursors." *Child Dev*, 59(2), 336-55.
- CAINE, S. E KOOB, G. (1993): "Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors." *Science*, 260(5115), 1814-6.
- CLONINGER, C. (1987): "Recent advances in family studies of alcoholism." *Prog Clin Biol Res*, 241, 47-60.
- CLONINGER, C., SIGVARDSSON, S. E BOHMAN, M. (1988): "Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults." *Alcohol Clin Exp Res*, 12(4), 494-505.
- COMINGS, D. (1994A): "Genetic factors in substance abuse based on studies of Tourette syndrome and ADHD probands and relatives. I. Drug abuse." *Drug Alcohol Depend*, 35(1), 1-16.
- COMINGS, D. (1994B): "Genetic factors in substance abuse based on studies of Tourette syndrome and ADHD probands and relatives. II. Alcohol abuse." *Drug Alcohol Depend*, 35(1), 17-24.
- COMINGS, D., COMINGS, B., DEVOR, E. E CLONINGER, C. (1984): "Detection of major gene for Gilles de la Tourette syndrome." *Am J Hum Genet*, 36(3), 586-600.
- COMINGS, D., MUHLEMAN, D., AHN, C., GYSIN, R. E FLANAGAN, S. (1994): "The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse." *Drug Alcohol Depend*, 34(3), 175-80.
- COMINGS, D., MUHLEMAN, D., GADE, R., JOHNSON, P., VERDE, R., SAUCIER, G. E MACMURRAY, J. (1997): "Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use." *Mol Psychiatry*, 2(2), 161-8.
- COMINGS, D., ROSENTHAL, R., LESIEUR, H., RUGLE, L., MUHLEMAN, D., CHIU, C., DIETZ, G. E GADE, R. (1996): "A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling." *Pharmacogenetics*, 6(3), 223-34.
- CUNNINGHAM, C., NIEHUS, D., MALOTT, D. E PRATHER, L. (1992): "Genetic differences in the rewarding and activating effects of morphine and ethanol." *Psychopharmacology (Berl)*, 107(2-3), 385-93.
- DEMNIERE, J., PIAZZA, P., LE MOAL, M. E SIMON, H. (1989): "Experimental approach to individual vulnerability to psychostimulant addiction." *Neurosci Biobehav Rev*, 13(2-3), 141-7.
- DINWIDDIE, S. (1997): "Characteristics of injection drug users derived from a large family study of alcoholism." *Compr Psychiatry*, 38(4), 218-29.
- DINWIDDIE, S. E REICH, T. (1991): "Epidemiological perspectives on children of alcoholics." *Recent Dev Alcohol*, 9, 287-99.
- DOLINSKY, Z., SHASKAN, E. E HESSELBROCK, M. (1985): "Basic aspects of blood platelet monoamine oxidase activity in hospitalized men alcoholics." *J Stud Alcohol*, 46(1), 81-5.
- DOLPHIN, A. (1990): "G protein modulation of calcium currents in neurons." *Annu Rev Physiol*, 52, 243-55.
- FARLEY, I., PRICE, K. E HORNYKIEWICZ, O. (1977): "Dopamine in the limbic regions of the human brain: normal and abnormal." *Adv Biochem Psychopharmacol*, 16, 57-64.
- FIBIGER, H. (1978): "Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory." *Annual Review of Pharmacol. Toxicol.*, 18, 37-56.
- FINCKH, U., ROMMELSPACHER, H., SCHMIDT, L. E ROLFS, A. (1996): "Allele-specific PCR for simultaneous amplification of both alleles of a deletion polymorphism in intron 6 of the human dopamine 2 receptor gene (DRD2)." *DNA Seq*, 6(2), 87-94.

- FOWLER, J., VOLKOW, N., WOLF, A., DEWEY, S., SCHLYER, D., MACGREGOR, R., HITZEMANN, R., LOGAN, J., BENDRIEM, B., GATLEY, S. E ET, A. (1989): "Mapping cocaine binding sites in human and baboon brain in vivo." *Synapse*, 4(4), 371-7.
- FRISCHKNECHT, H., SIEGFRIED, B. E WASER, P. (1988): "Opioids and behavior: genetic aspects." *Experientia*, 44(6), 473-81.
- GARDNER, E. E LOWINSON, J. (1991): "Marijuana's interaction with brain reward systems: update 1991." *Pharmacol Biochem Behav*, 40(3), 571-80.
- GATLEY, S., VOLKOW, N., FOWLER, J., DEWEY, S. E LOGAN, J. (1995): "Sensitivity of striatal [11C]cocaine binding to decreases in synaptic dopamine." *Synapse*, 20(2), 137-44.
- GATLEY, S., VOLKOW, N., GIFFORD, A., DING, Y., LOGAN, J. E WANG, G. (1997): "Model for estimating dopamine transporter occupancy and subsequent increases in synaptic dopamine using positron emission tomography and carbon-11-labeled cocaine." *Biochem Pharmacol*, 53(1), 43-52.
- GAWIN, F. (1991): "Cocaine addiction: psychology and neurophysiology." *Science*, 251(5001), 1580-6.
- GEORGE, F. (1988): "Genetic tools in the study of drug self-administration." *Alcohol Clin Exp Res*, 12(5), 586-90.
- GEORGE, F. (1990): "Genetic approaches to studying drug abuse: correlates of drug self-administration." *Alcohol*, 7(3), 207-11.
- GEORGE, F. (1991): "Is there a common biological basis for reinforcement from alcohol and other drugs?" *J Addict Dis*, 10(1-2), 127-39.
- GEORGE, F. E GOLDBERG, S. (1988): "Genetic differences in responses to cocaine." *NIDA Res Monogr*, 88, 239-49.
- GEORGE, S., CHENG, R., NGUYEN, T., ISRAEL, Y. E OQDOWD, B. (1993): "Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism." *Biochem Biophys Res Commun*, 196(1), 107-14.
- GINSBURG, B. (1979): "The genetic interface of addiction." *Drug Alcohol Depend*, 4(1-2), 97.
- GITTELMAN, R., MANNUZZA, S., SHENKER, R. E BONAGURA, N. (1985): "Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status." *Arch Gen Psychiatry*, 42(10), 937-47.
- GLANTZ, M. (1992): "A developmental psychopathology model of drug abuse vulnerability." In Pickens, M. G. a. R. (Ed.), *Vulnerability to Drug Abuse*. Washington, DC: APA.
- GOODMAN, C., EMILIEN, B., BECKETTS, K., CADET, J. E ROTHMAN, R. (1996): "Downregulation of mu-opioid binding sites following chronic administration of neuropeptide FF (NPFF) and morphine." *Peptides*, 17(3), 389-97.
- GOODWIN, D. (1981): "Adoption studies of alcoholism." *Prog Clin Biol Res*, 69 Pt C, 71-6.
- GOODWIN, D., SCHULSINGER, F., HERMANSEN, L., GUZE, S. E WINOKUR, G. (1975): "Alcoholism and the hyperactive child syndrome." *J Nerv Ment Dis*, 160(5), 349-53.
- GORDON, H. (1994): "Human neuroscience at National Institute on Drug Abuse: implications for genetics research [see comments]." *Am J Med Genet*, 54(4), 300-3.
- GRANT, S., LONDON, E., NEWLIN, D., VILLEMAGNE, V., LIU, X., CONTOREGGI, C., PHILLIPS, R., KIMES, A. E MARGOLIN, A. (1996): "Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(21), 12040-5.
- GRAYBIEL, A., MORATALLA, R. E ROBERTSON, H. (1990): "Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the c-fos gene striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 6912-6916.
- HAY, D. (1980): "Genetics in the analysis of behaviour." *Neurosci Biobehav Rev*, 4(4), 489-508.
- HENRY, C., LE MOAL, M. E BOURGEOIS, M. (1994): "[Individual susceptibility to addiction. Contribution of animal models]." *Encephale*, 20(1), 1-6.
- HERKENHAM, M. (1991): "Characterization and localization of cannabinoid receptors in brain: an in vitro technique using slide-mounted tissue sections." *NIDA Res Monogr*, 112, 129-45.
- HERZ, A., SHIPPENBERG, T., BALS-KUBIK, R. E SPANAGEL, R. (1992): "[Opiate addiction. Pharmacologic and biochemical aspects]." *Arzneimittelforschung*, 42(2A), 256-9.
- HILL, S., CLONINGER, C. E AYRE, F. (1977): "Independent familial transmission of alcoholism and opiate abuse." *Alcohol Clin Exp Res*, 1, 335-342.
- HISHIDA, S. (1996): "Application of operant conditioning techniques to forensic toxicology: experimental studies on alcohol and abusable drugs." *Nippon Hoigaku Zasshi*, 50(5), 292-319.
- HOLMAN, R. (1994): "Biological effects of central nervous system stimulants." *Addiction*, 89(11), 1435-41.

HOPE, B. (1996): "Novel transcription factors are induced by chronic cocaine treatment." In Takahashi, S. A. e. Y. (Ed.), Cellular and molecular mechanisms of drugs of abuse. Cocaine, ibogaine, and substituted amphetamines. (Vol. 801, pp. 1-12). Nova Iorque: The New York Academy of Sciences.

HORNYKIEWICZ, O. (1966): "Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function." *Pharmacol Rev*, 18(2), 925-64.

HYMAN, S. E. NESTLER, E. (1993). The molecular basis of Psychiatry. Washington: American Psychiatric Press.

JANSEN, E., HAYCOCK, D., WARD, S. E. SEYBOLD, V. (1992): "Distribution of cannabinoid receptors in rat brain determined with aminoalkylindoles." *Brain Res*, 575(1), 93-102.

KIYATKIN, E. (1994): "Dopamine mechanisms of cocaine addiction." *Int J Neurosci*, 78(1-2), 75-101.

KOOB, G. (1992A): "Dopamine, Addiction and reward." *Neurosciences*, 4, 139-148.

KOOB, G. (1992B): "Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways." *Trends Pharmacol Sci*, 13(5), 177-84.

KOOB, G. (1992C): "Neural mechanisms of drug reinforcement." *Ann N Y Acad Sci*, 654, 171-91.

KOOB, G. (1992D): "Neurobiological mechanisms in cocaine and opiate dependence." *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 70, 79-92.

KOOB, G. E. LE MOAL, M. (1997): "Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation." *Science*, 278(5335), 52-8.

KOOB, G. E. NESTLER, E. (1997): "The neurobiology of drug addiction." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(3), 482-97.

KOOB, G. E. WEISS, F. (1992): "Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence." *Recent Dev Alcohol*, 10, 201-33.

KOSTEN, T., ROUNSAVILLE, B., KOSTEN, T. E. MERIKANGAS, K. (1991): "Gender differences in the specificity of alcoholism transmission among the relatives of opioid addicts." *J Nerv Ment Dis*, 179(7), 392-400.

KROOTH, R. (1971): "Molecular models for pharmacological tolerance and addiction." *Ann N Y Acad Sci*, 179, 548-60.

LE MOAL, M. E. SIMON, H. (1991): "Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles." *Physiological Review*, 71, 155-234.

LUTHAR, S., ANTON, S., MERIKANGAS, K. E. ROUNSAVILLE, B. (1992A): "Vulnerability to drug abuse among opioid addicts' siblings: individual, familial, and peer influences." *Compr Psychiatry*, 33(3), 190-6.

LUTHAR, S., ANTON, S., MERIKANGAS, K. E. ROUNSAVILLE, B. (1992B): "Vulnerability to substance abuse and psychopathology among siblings of opioid abusers." *J Nerv Ment Dis*, 180(3), 153-61.

LYNN, A. E. HERKENHAM, M. (1994): "Localization of cannabinoid receptors and nonsaturable high-density cannabinoid binding sites in peripheral tissues of the rat: implications for receptor-mediated immune modulation by cannabinoids." *J Pharmacol Exp Ther*, 268(3), 1612-23.

MACKLER, S. E. EBERWINE, J. (1991): "The molecular biology of addictive drugs." *Mol Neurobiol*, 5(1), 45-58.

MADDUX, J. E. DESMOND, D. (1989): "Family and environment in the choice of opioid dependence or alcoholism." *Am J Drug Alcohol Abuse*, 15(2), 117-34.

MAJEWSKA, M. (1996): "Cocaine addiction as a neurological disorder: implications for treatment." *NIDA Res Monogr*, 163, 1-26.

MALDONADO, R., SAIARDI, A., VALVERDE, O., SAMAD, T. A., ROQUES, B. P. E. BORRELLI, E. (1997): "Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors." *Nature*, 388(6642), 586-9.

MANNUZZA, S., KLEIN, R. E. ADDALLI, K. (1991A): "Young adult mental status of hyperactive boys and their brothers: a prospective follow-up study." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30(5), 743-51.

MANNUZZA, S., KLEIN, R., BONAGURA, N., MALLOY, P., GIAMPINO, T. E. ADDALLI, K. (1991B): "Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status." *Arch Gen Psychiatry*, 48(1), 77-83.

MARKOU, A., WEISS, F., GOLD, L., CAINE, S., SCHULTEIS, G. E. KOOB, G. (1993): "Animal models of drug craving." *Psychopharmacology (Berl)*, 112(2-3), 163-82.

MARQUES-TEIXEIRA, J. (1993). Toxicodependência e Auto-organização. Lisboa: Instituto Piaget.

MARQUES-TEIXEIRA, J. E. QUEIROS, C. (1995): "Caos, anti-caos e droga. Fundamentos empíricos para um modelo biológico da toxicodependência baseado na teoria do caos." *Toxicodependências*, 1(1), 14-25.

MCCARLEY, R., SHENTON, M., OGDONNELL, B., FAUX, S., KIKINIS, R., NESTOR, P. E. JOLESZ, F. (1993): "Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry*, 50(3), 190-7.

MCLEARN, G. E. RODGERS, D. (1959): "Differences in alcohol preference among inbred strains of mice." *Q. J. Stud Alcohol*, 20, 691-695.

MELLER, W., RINEHART, R., CADORET, R. E. TROUGHTON, E. (1988): "Specific familial transmission in substance abuse." *Int J Addict*, 23(10), 1029-39.

MENDELSON, J., WEISS, R., GRIFFIN, M., MIRIN, S., TEOH, S., MELLO, N. E. LEX, B. (1991): "Some special considerations for treatment of drug abuse and dependence in women." *NIDA Res Monogr*, 106, 313-27.

MENDELSON, W., JOHNSON, N. E. STEWART, M. (1971): "Hyperactive children as teenagers: a follow-up study." *J Nerv Ment Dis*, 153(4), 273-9.

MERIKANGAS, K., ROUNSAVILLE, B. E. PRUSOFF, B. (1992): "Familial factors in vulnerability to substance abuse." In Pickens, M. G. a. R. (Ed.), Vulnerability to Drug Abuse. Washington, DC: APA.

MEYER, R. (1986): "Psychobiology and the treatment of drug dependence: the biobehavioral interface." *Am J Drug Alcohol Abuse*, 12(3), 223-33.

MILLER, B. L., MENA, I., GIOMBETTI, R., VILLANUEVA-MEYER, J. E. DJENDEREDJIAN, A. H. (1992): "Neuropsychiatric effects of cocaine: SPECT measurements." *J. Addict Disorders*, 11(4), 47-58.

MILLER, L. (1985): "Neuropsychological assessment of substance abusers: review and recommendations." *J Subst Abuse Treat*, 2(1), 5-17.

MILLER, N., GOLD, M., BELKIN, B. E. KLAHR, A. (1989A): "The diagnosis of alcohol and cannabis dependence in cocaine dependents and alcohol dependence in their families." *Br J Addict*, 84(12), 1491-8.

MILLER, N., GOLD, M., BELKIN, B. E. KLAHR, A. (1989B): "Family history and diagnosis of alcohol dependence in cocaine dependence." *Psychiatry Res*, 29(2), 113-21.

MIRIN, S., WEISS, R., GRIFFIN, M. E. MICHAEL, J. (1991): "Psychopathology in drug abusers and their families." *Compr Psychiatry*, 32(1), 36-51.

MONSMA, F., JR, MAHAN, L., MCVITTIE, L., GERFEN, C. E. SIBLEY, D. (1990): "Molecular cloning and expression of a D1

dopamine receptor linked to adenylyl cyclase activation." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(17), 6723-7.

MORATALLA, R., ELIBOL, B., VALLEJO, M. E. GRAYBIEL, A. (1996): "Network-level changes in expression of inducible Fos-Jun proteins in the striatum during chronic cocaine treatment and withdrawal." *Neuron*, 17(1), 147-56.

MORGAN, A., PORTER, S., CLARKSON, F., VOLKOW, N., FOWLER, J. E. DEWEY, S. (1997): "Direct approach for attenuating cocaine's effects on extracellular dopamine: targeting the dopamine transporter." *Synapse*, 26(4), 423-7.

MORGAN, J. E. CURRAN, T. (1991): "Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun." *Annual Review of Neuroscience*, 14, 421-451.

NESTLER, E. (1992): "Molecular mechanisms of drug addiction." *J. of Neurosciences*, 12, 2439-2450.

NESTLER, E. (1993): "Cellular responses to chronic treatment with drugs of abuse." *Crit Rev Neurobiol*, 7(1), 23-39.

NESTLER, E. E. AGHAJANIAN, G. (1997): "Molecular and cellular basis of addiction." *Science*, 278(5335), 58-63.

NICHOLS, J. E. HSIAO, S. (1967): "Addiction liability of albino rats: breeding for quantitative differences in morphine drinking." *Science*, 157(788), 561-3.

NOBLE, E., BLUM, K., KHALSA, M., RITCHIE, T., MONTGOMERY, A., WOOD, R., FITCH, R., OZKARAGOZ, T., SHERIDAN, P., ANGLIN, M. E. ET, A. (1993): "Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence [published erratum appears in Drug Alcohol Depend 1993 Dec;34(1):83-4]." *Drug Alcohol Depend*, 33(3), 271-85.

ORELAND, L., FOWLER, C. E. SCHALLING, D. (1981): "Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers." *Life Sci*, 29(24), 2511-8.

OSUGI, T., DING, Y. E. MIKI, N. (1996): "Characterization of single-stranded cAMP response element binding protein (ssCRE-BP) from mouse cerebellum." In Takahashi, S. A. e. Y. (Ed.), Cellular and molecular mechanisms of drugs of abuse. Cocaine, ibogaine and substituted amphetamines. (Vol. 801, pp. 39-50). Nova Iorque: The New York Academy of Sciences.

PAULS, D. E. LECKMAN, J. (1986): "The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission." *N Engl J Med*, 315(16), 993-7.

PEARLSON, G., JEFFERY, P., HARRIS, G., ROSS, C., FISCHMAN, M. E. CAMARGO, E. (1993): "Correlation of acute cocaine-induced changes in local cerebral blood flow with subjective effects." *Am J Psychiatry*, 150(3), 495-7.

PFEFFERBAUM, A., FORD, J., WHITE, P. E. MATHALON, D. (1991): "Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption." *Alcohol Clin Exp Res*, 15(5), 839-50.

PHILLIPS, T. (1997): "Behavior genetics of drug sensitization." *Crit Rev Neurobiol*, 11(1), 21-33.

PHILLIPS, T., ROBERTS, A. E. LESSOV, C. (1997): "Behavioral sensitization to ethanol: genetics and the effects of stress." *Pharmacol Biochem Behav*, 57(3), 487-93.

PICKENS, R. E. SVIKIS, D. (1991): "Genetic influences in human substance abuse." *J Addict Dis*, 10(1-2), 205-13.

PIERCEY, M. (1994): "Imaging brain function in animals to understand drugs of abuse and potential pharmacotherapies." *NIDA Res Monogr*, 138, 25-40.

PRATT, J. (1991): "Psychotropic drug tolerance and dependence: common underlying mechanisms?" In Pratt, E. (Ed.), *The biological bases of drug tolerance and dependence*. Londres: Academic Press.

REISINE, T. E. BELL, G. (1993): "Molecular biology of opioid receptors [see comments]." *Trends Neurosci*, 16(12), 506-10.

ROBINSON, T. E. BERRIDGE, K. (1993): "The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction." *Brain Res Brain Res Rev*, 18(3), 247-91.

ROHSENOW, D., CORBETT, R. E. DEVINE, D. (1988): "Molested as children: a hidden contribution to substance abuse? [published erratum appears in *J Subst Abuse Treat* 1988;5(2):129]." *J Subst Abuse Treat*, 5(1), 13-8.

SADZOT, B., MAYBERG, H. E. FROST, J. (1990): "Imaging opiate receptors in the human brain with positron emission tomography. Potential applications for drug addiction research." *Acta Psychiatr Belg*, 90(1), 9-19.

SARNYAI, Z. E. KOVACS, G. (1994): "Role of oxytocin in the neuroadaptation to drugs of abuse." *Psychoneuroendocrinology*, 19(1), 85-117.

SCHENK, S., HORGER, B., PELTIER, R. E. SHELTON, K. (1991): "Supersensitivity to the reinforcing effects of cocaine following 6-hydroxydopamine lesions to the medial prefrontal cortex in rats." *Brain Res*, 543(2), 227-35.

SCHINDLER, C., MARLEY, R. E. GOLDBERG, S. (1992): "Enhanced sensitivity to naltrexone is associated with an up-regulation in GABA receptor function." *Life Sci*, 50(4), PL1-6.

SELF, D. E. NESTLER, E. (1995): "Molecular mechanism of drug reinforcement and addiction." *Annual Review of Neuroscience*, 18, 463-495.

SHIPPENBERG, T. E. HEIDBREDE, C. (1995): "Sensitization to the conditioned rewarding effects of cocaine: pharmacological and temporal characteristics." *J Pharmacol Exp Ther*, 273(2), 808-15.

SHUSTER, L. (1990): "Genetics of responses to drugs of abuse." *Int J Addict*, 25(1A), 57-79.

SILVA-ARAUJO, A. (1993): "Vasculopatia disruptiva da retina após consumo pré-natal de cocaína. Estudo no homem versus modelo experimental." *Jornal de Ciências Médicas*, 157, 47-61.

SILVA-ARAUJO, A., ABREU-DIAS, P., SILVA, M. E. TAVARES, M. (1995): "Effects of prenatal cocaine exposure in the photoreceptor cells of the rat retina." *Molecular Neurobiology*, 11(1-3), 77-86.

SILVA-ARAUJO, A., SILVA, M., SIMON, A., NGUYEN-LEGROS, J., ALI, S. E. TAVARES, M. (1996A): "The effects of prenatal exposure to cocaine on the dopaminergic cells in the rat retina. An immunocytochemical and neurochemical study." *Experimental Eye Research*, 62, 697-708.

SILVA-ARAUJO, A., TAVARES, M., PATACÃO, M. E. CAROLINO, R. (1996B): "Retinal hemorrhages associated with in utero exposure to cocaine. Experimental and clinical findings." *Retina*, 16, 411-418.

SILVA-ARAUJO, M. E. TAVARES, M. (1996): "Differential effects of prenatal exposure to cocaine and amphetamine on growth parameters and morphometry of the prefrontal cortex in the rat." *Annals of the New York Academy of Sciences*, 801, 256-273.

SIMANTOV, R. (1993): "Chronic morphine alters dopamine transporter density in the rat brain: possible role in the mechanism of drug addiction." *Neurosci Lett*, 163(2), 121-4.

SKLAIR-TAVRON, L., SHI, W., LANE, S., HARRIS, H., BUNNEY, B. E. NESTLER, E. (1996): "Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(20), 11202-7.

SOLOMON, R. E. CORBIT, J. (1974): "An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect." *Psychol Rev*, 81(2), 119-45.

STABENAU, J. (1990): "Additive independent factors that predict risk for alcoholism." *J Stud Alcohol*, 51(2), 164-74.

STEELE, C. E. JOSEPHS, R. (1990): "Alcohol myopia. Its prized and dangerous effects." *Am Psychol*, 45(8), 921-33.

SURMEIER, D., BARGAS, J., HEMMINGS HC, J., NAIRN, A. E. GREENGARD, P. (1995): "Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons." *Neuron*, 14(2), 385-97.

TARTER, R. E. EDWARDS, K. (1988): "Psychological factors associated with the risk for alcoholism." *Alcohol Clin Exp Res*, 12(4), 471-80.

TARTER, R., MCBRIDE, H., BUONPANE, N. E. SCHNEIDER, D. (1977): "Differentiation of alcoholics. Childhood history of minimal brain dysfunction, family history, and drinking pattern." *Arch Gen Psychiatry*, 34(7), 761-8.

TARTER, R., MEZZICH, A. E. VANYUKOV, M. (1992): "The psychiatric diagnosis of alcoholism: critique and proposed reformulation." *Alcohol Clin Exp Res*, 16(1), 106-116.

TAVARES, M. E. SILVA-ARAUJO, M. (1993): "Body weight gain and hippocampal volumes of rats exposed neonatally to psychostimulants." *Brain Research*, 619, 137-145.

TELLA, S., SCHINDLER, C. E. GOLDBERG, S. (1991): "Rapid sensitization to the cardiovascular effects of cocaine in rats." *Eur J Pharmacol*, 194(1), 119-22.

TERENIUS, L. (1996): "Alcohol addiction (alcoholism) and the opioid system." *Alcohol*, 13(1), 31-4.

TRUJILLO, K., HERMAN, J., SCHAFER, M. E. AL. (1993): "Drug reward and brain circuitry: recent advances and future directions." In S. Korenman, J. B. (Ed.), *Biological Basis of Substance Abuse*. Nova Iorque: Oxford University Press.

TSUANG, M., LYONS, M., EISEN, S., GOLDBERG, J., TRUE, W., LIN, N., MEYER, J., TOOMEY, R., FARAONE, S. E. EAVES, L. (1996): "Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs." *Am J Med Genet*, 67(5), 473-7.

VALDMAN, A. E. ZVARTAU, E. (1982): "Systems of reinforcement and drug dependence." *Drug Alcohol Depend*, 10(4), 295-301.

VAN DYKE, D., TRABILCY, E., MORAN, E. E. HARTZOG, S. (1985): "Drug and environmental exposure histories in selective patient populations." *J Fam Pract*, 20(1), 51-4.

VOLKOW, N. E. FOWLER, J. (1994): "Brain-imaging studies of the combined use of cocaine and alcohol and of the pharmacokinetics of cocaethylene." *NIDA Res Monogr*, 138, 41-56.

VOLKOW, N., HITZEMANN, R., WANG, G., FOWLER, J., BURR, G., PASCANI, K., DEWEY, S. E. WOLF, A. (1992): "Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics." *Am J Psychiatry*, 149(8), 1016-22.

VOLKOW, N., WANG, G. E. FOWLER, J. (1997): "Imaging studies of cocaine in the human brain and studies of the cocaine addict." *Ann N Y Acad Sci*, 820, 41-54; discussion 54-5.

VOLKOW, N., WANG, G., FOWLER, J., LOGAN, J., HITZEMANN, R., GATLEY, S., MACGREGOR, R. E. WOLF, A. (1996): "Cocaine uptake is decreased in the brain of detoxified cocaine abusers." *Neuropsychopharmacology*, 14(3), 159-68.

VON KNORRING, A., BOHMAN, M., VON KNORRING, L. E. ORELAND, L. (1985): "Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism." *Acta Psychiatr Scand*, 72(1), 51-8.

VON KNORRING, L., ORELAND, L. E. VON KNORRING, A. (1987): "Personality traits and platelet MAO activity in alcohol and drug abusing teenage boys." *Acta Psychiatr Scand*, 75(3), 307-14.

VON KNORRING, L., ORELAND, L. E. WINBLAD, B. (1984): "Personality traits related to monoamine oxidase activity in platelets." *Psychiatry Res*, 12(1), 11-26.

WANG, J., JOHNSON, P., WU, J., WANG, W. E. UHL, G. (1994): "Human kappa opiate receptor second extracellular loop egleaves dynorphin's affinity for human mu/kappa chimeras." *J Biol Chem*, 269(42), 25966-9.

WEISS, R., GRIFFIN, M. E. MIRIN, S. (1992): "Drug abuse as self-medication for depression: an empirical study." *Am J Drug Alcohol Abuse*, 18(2), 121-9.

WEISS, R., MIRIN, S., GRIFFIN, M. E. MICHAEL, J. (1988): "A comparison of alcoholic and nonalcoholic drug abusers." *J Stud Alcohol*, 49(6), 510-5.

WICKELGREN, I. (1997): "Getting the brain's attention." *Science*, 278, 35-37.

WISE, R. (1990): "The role of reward pathways in the development of drug dependence." In Balfour, D. (Ed.), *Psychotropic Drugs of Abuse* (pp. 23-57). Oxford: Pergamon Press.

WISE, R. (1996): "Neurobiology of addiction." *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 243.

WISE, R. E. BOZARTH, M. (1987): "A psychomotor stimulant theory of addiction.". *Psychol Rev*, 94(4), 469-92.

WOOD, A. E. ZHOU, H. (1991): "Ethnic differences in drug disposition and responsiveness.". *Clin Pharmacokinet*, 20(5), 350-73.

XAVIER, M., TAVARES, M., MACHADO, J., SILVA-ARAUJO, A. E SILVA, M. (1995): "Effects of prefrontal cocaine exposure in the prefrontal cortex of the rat". *Molecular Neurobiology*, 11(1-3), 99-110.

XU, M., XIU-TI, H., COOPER, D., WHITE, F. E. TONEGAWA, S. (1996): "A genetic approach to study mechanisms of cocaine action.". In S. Ali e Takahashi, Y. (Ed.), *Cellular and molecular mechanisms of drugs of abuse. Cocaine, ibogaine, and substituted amphetamines*. (Vol. 801, pp. 51-63). Nova Iorque: The New York Academy of Sciences.

YEHUDA, R., EDELL, W. E. MEYER, J. (1987): "Platelet MAO activity and psychosis proneness in college students.". *Psychiatry Res*, 20(2), 129-42.