

A IMPORTÂNCIA DE CANAIS IÔNICOS PARA A AÇÃO DE FÁRMACOS CAUSADORES DE DEPENDÊNCIA

THE IMPORTANCE OF ION CHANNELS FOR THE ACTION OF ADDICTING DRUGS

Saulo Rios MARIZ^{1,2}
Bagnólia Araújo da SILVA³

RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão sobre os mecanismos de ação molecular em receptores ionotrópicos dos principais psicofármacos causadores de farmacodependência e tem como objetivo apresentar uma fonte condensada e atualizada de informações científicas que colaborem com o trabalho de profissionais envolvidos na prevenção ao uso indevido de drogas e no tratamento interdisciplinar e multimodal da farmacodependência.

Termos de indexação: canais iônicos; dependência química; mecanismos de ação; psicotrópicos.

ABSTRACT

This work presents a review on the mechanism of action at the molecular level of the major psychotropic drugs that act through ionotropic receptors. The aim is to give concise and updated scientific information relevant to the work of professionals involved in the prevention of drug abuse and in the interdisciplinary and multimodal treatment of addiction.

Indexing terms: ion channels; drug addiction; mechanism of action; psychotropic drugs.

¹ Professor, Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão. Rua 13 de Maio, 506, Centro, 65010-600, São Luís, MA, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.R. MARIS. E-mail: <sjmariz22@hotmail.com>.

² Doutorando em Farmacologia de Produtos Naturais, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, Brasil.

³ Professora Doutora, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, Brasil.

INTRODUÇÃO

O uso indevido de psicofármacos pode trazer diversos prejuízos à saúde pública, entre os quais se destaca a farmacodependência: doença primária de etiologia complexa e abordagem terapêutica multimodal e interdisciplinar.

Os recentes avanços científicos nas áreas de eletrofisiologia e biologia molecular têm esclarecido alguns aspectos dos mecanismos neurobiológicos da farmacodependência. Os efeitos de recompensa (prazer intenso, alívio de tensões e/ou alteração agradável do humor e da percepção) surgem basicamente pela ativação da via dopaminérgica mesocorticolímbica com corpos celulares localizados na área tegmental ventral (ATV) que se projetam no núcleo *accumbens* (NAcc), tubérculo olfatório, córtex frontal, amígdala e área septal¹.

Contudo, o efeito prazeroso é transitório, passando o organismo a experimentar sensações desagradáveis pela redução da dopamina e pela ativação de mecanismos de compensação (transmissão gabaérgica). Com a desensibilização progressiva dos sítios de ação, surge a tolerância. Esses e outros fatores associados determinam a capacidade que a substância tem de induzir a repetição do seu próprio uso (reforço primário). Essa capacidade associada a fatores não relacionados à droga - influência do meio social, predisposições individuais etc. -, conhecida como reforço secundário, determinará a intensidade e a frequência de uso, tornando-se ou não compulsivo¹.

Sabe-se que no Sistema Nervoso Central (SNC) destacam-se os processos comandados por receptores ionotrópicos, que permitem sinalizações rápidas. Esses receptores organizam-se em canais na membrana e regulam o fluxo iônico segundo o seu diâmetro interno e a carga elétrica predominante dos seus aminoácidos constituintes. Ainda influenciam esse processo de permeabilidade, o gradiente de concentração do referido íon e a diferença do potencial elétrico por meio da membrana. São três os estágios de conformação desses canais: fechado, aberto e ainda o inativado, cuja estrutura protéica não mais reage (abre) ao estímulo no receptor².

Os canais iônicos podem ser ativados tanto por variação do potencial de membrana (VOC'S - *voltage operated channels*), quanto por interação com um agonista (receptores ionotrópicos), e ainda por estimulação mecânica ou via agentes intracelulares, como íons cálcio, nucleotídeos cíclicos, trifosfato de inositol e proteína G (que liga nucleotídeos de Guanosina)².

São três os VOC's: canais de potássio (K⁺), de sódio (Na⁺) e de cálcio (Ca²⁺); cada um com vários subtipos. Entre os canais de Ca²⁺ operados por voltagem (VOCC's), por exemplo, existem os subtipos: "P", "T", "N", "Q", "R" e, o melhor estudado, o "L", que se localiza em terminações nervosas pré e pós-sinápticas, além de em outras células corporais. O cálcio, tanto de origem extracelular quanto intracelular, tem um papel de destaque na sinalização celular em várias funções orgânicas².

Entre os receptores ionotrópicos, pode-se destacar diferentes tipos:

- Receptor nicotínico de acetilcolina. Forma um canal catiônico. Quando ativado, induz à despolarização celular, resultando em excitação fisiológica.

- Os receptores de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Esses são seletivos aos íons Na⁺ e Ca²⁺ e despolarizam a célula, sendo bloqueados pelo zinco.

- O cainato (seletivo aos íons Na⁺ e K⁺) e o AMPA (seletivo ao Na⁺). Ambos são receptores ionotrópicos de glutamato do tipo não NMDA e contribuem para as correntes pós-sinápticas excitatórias.

- O receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório, do subtipo A (GABA_A) e o receptor da glicina, que são canais de cloreto (Cl⁻) e que quando ativados geram hiperpolarização. A estricnina bloqueia esses canais.

Além desses, outros receptores são relacionados como ionotrópicos, tais como: o receptor 5HT₃ da serotonina².

O entendimento da ação de psicofármacos nesses sítios de ação pode, em muito, contribuir com

diversos pontos relacionados à prevenção ao uso indevido de drogas, a partir, por exemplo, do fornecimento de informações mais exatas sobre os efeitos tóxicos ao organismo, desenvolvimento de marcadores biológicos para diagnóstico de intoxicações, além do desenvolvimento de medicamentos mais eficazes para a terapêutica da farmacodependência.

Assim, este trabalho se propõe a fazer uma revisão sobre o envolvimento da sinalização celular mediada por canais iônicos com o mecanismo de ação de fármacos causadores de dependência. Os psicoativos abordados foram selecionados por serem os com maior potencial de abuso ou por serem os mais citados em inquéritos epidemiológicos sobre uso de drogas. Assim, objetiva-se apresentar uma fonte condensada e atualizada de informação científica para profissionais envolvidos com ações de prevenção ao uso indevido de drogas e com o tratamento de farmacodependentes.

Principais substâncias psicoativas

Etanol

A ação depressora do etanol no SNC se dá em parte pela dissolução da bicamada lipídica, mas, principalmente, por alterações em vários receptores, enzimas e transporte mitocondrial, além de interferência tanto em subtipos específicos de canais iônicos, VOC's e receptores ionotrópicos, como em sítios relacionados aos efeitos desencadeadores da farmacodependência³⁻⁵.

Ação gabaérgica

O neurotransmissor gabaérgico atua em dois diferentes tipos de receptores: o GABA_A, um canal operado por ligante, e o GABA_B, receptor acoplado à proteína G. Os receptores GABA_A são pentâmeros compostos de três subunidades diferentes (α , β e γ) que formam uma série de α -hélices agrupadas em torno de uma abertura central, que corresponde ao canal. Possui uma porção extracelular à qual se liga o GABA⁶.

O etanol age em receptores GABA do subtipo A (GABA_A), pois tal ação é bloqueada pela bicuculina (antagonista GABA_A) e produz efeitos semelhantes ao muscimol (agonista GABA_A) em determinadas regiões cerebrais. Essa ativação gabaérgica abre canais de cloreto (Cl⁻) acoplados a receptores GABA_A e inibe canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, em várias preparações, inclusive em neurônios. A exposição aguda ao etanol causa aumento tanto na frequência quanto no tempo de abertura do receptor GABA_A. No uso prolongado do álcool, percebe-se um aumento da expressão de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) que codifica as proteínas do receptor GABA_A e a perda de capacidade do GABA_A de aumentar o fluxo de cloreto. Considerando-se a modulação gabaérgica no sistema mesocortico-límbico pode-se estimar a importância dessa ação no desenvolvimento do alcoolismo³.

Essa ação depende da presença de determinadas subunidades do receptor, como a gama, que parece influir na intensidade de consumo e na gravidade da síndrome de abstinência ao etanol. A subunidade alfa-4, cuja expressão está aumentada em exposição prolongada ao fármaco, está envolvida na neuroadaptação a essa droga. O subtipo GABA_A α -4- β 1- γ parece ser mais sensível ao etanol que outros testados até o momento³.

O polimorfismo de receptores GABA_A pode ser a base entre diferentes sensibilidades ao etanol bem como de diferentes intensidades de abstinência em linhagens de camundongos^{3,4,7,8}.

O uso de álcool aumenta a sensibilidade aos efeitos de neuroesteróides, o que explicaria, pelo menos em parte, a menor sensibilidade de alguns adolescentes aos efeitos das bebidas alcoólicas. Tal fato pode ser agravado pelo sentimento de onipotência, característico da personalidade adolescente⁹.

Na Síndrome Fetal Alcoólica (SFA), o receptor GABA_A potencializado pelo etanol desencadeia (provavelmente via VOCC's) uma cascata pró-apoptótica neuronal, provável causa de perda de massa do córtex cerebral do organismo em formação.

Estudos para desenvolvimento de recursos terapêuticos têm sido realizados com moduladores alostéricos de receptores GABA_A, especialmente os que reconhecem sítios ligantes dos benzodiazepínicos. Algumas imidazobenzodiazepinas (Ro 15-4513) e um fármaco da família das β-carbolinas apresentaram certa atividade antagonista. Entretanto, devido ao aparecimento de convulsões e ansiedade, mostraram-se terapeuticamente desinteressantes. Outra imidazobenzodiazepina, o flumazenil, apesar de apresentar evidências conflitantes, parece ser eficaz na redução da ansiedade e das convulsões da abstinência. Outros antagonistas GABA_A, como a bicuculina, ou bloqueadores de canais de cloreto, como a picrotoxina, têm demonstrado certa eficácia no antagonismo de alguns efeitos do etanol³.

Outros elementos podem interferir na ação gabaérgica do etanol. Se ocorrer, por exemplo, uma inativação de um subtipo de proteína cinase C (PKCξ), os receptores GABA_A estarão mais sensíveis ao etanol desestimulando sua auto-administração. Caso haja inativação da PKCγ, os receptores GABA_A tendem a se dessensibilizar aumentando o consumo de etanol. O uso prolongado de álcool ativa a proteína cinase do tipo A (PKA), sendo requisito, em algumas regiões cerebrais, a ativação dessa enzima para ação gabaérgica do etanol^{3,4}.

Ação em canais de Ca²⁺

O etanol aumenta a síntese e a inserção membrânica de canais de Ca²⁺ sensíveis à diidropiridina (DHP), estimulando a corrente de Ca²⁺ em várias regiões cerebrais de animais sob uso crônico desse fármaco.

Entretanto, o etanol também inibe a atividade de canais VOCC's dos tipos "N", "P" e "Q", ação importante para o efeito hipnótico dessa droga que pode ser antagonizado pela fosforilação da PKA. Tem-se observado que a hiperexcitabilidade na abstinência pelo etanol se deve também ao aumento da corrente de Ca²⁺ no *colliculus* inferior, córtex e hipocampo, conduzida por canais de Ca²⁺ dos tipos L e P^{4,8,10,11}.

Assim, é fácil compreender que bloqueadores de canais de Ca²⁺ previnem tanto a tolerância quanto as crises de abstinência ao etanol. Esses canais também medeiam a tolerância aos efeitos anestésicos da droga, pois fármacos como nifedipina e nitrendipina (bloqueadores de canais de Ca²⁺ tipo L) reduzem a hiperalgesia típica da abstinência ao etanol. Outro antagonista desse tipo de canal, a nimodipina, chegou a ser apresentado para tratamento da disforia do alcoolista em abstinência, contudo, realça a tolerância ao etanol por antagonizar também receptores NMDA¹²⁻¹⁴.

Ação glutamatérgica

Os receptores de aminoácidos excitatórios, como o de glutamato, são de quatro tipos: os receptores do tipo N-metil-D-aspartado (NMDA); de AMPA; de cainato e os metabotrópicos. Os três primeiros são canais iônicos regulados por ligantes. São pentâmeros, possuindo o receptor NMDA duas subunidades: NR1 e NR2. Cada receptor NMDA pode apresentar diferentes isoformas^{6,15}.

O etanol inibe de modo específico o receptor de NMDA, inclusive em situação de exposição pré-natal. Em outros receptores de glutamato conhecidos como "não NMDA", tal ação é menos significativa. O etanol ainda inibe o receptor do tipo cainato e é inerte no tipo AMPA^{4,5,16}.

O uso agudo de álcool reduz o glutamato no córtex e no cerebelo e inibe o fluxo iônico mediado por receptores NMDA. No alcoolismo, os níveis do neurotransmissor estão aumentados em córtex, hipocampo e substância nigra, sendo a densidade dos receptores aumentada moderadamente no córtex frontal, provavelmente devido a uma adaptação aos efeitos depressores do etanol, o que explicaria a típica hiperexcitabilidade em abstinência a essa droga. O acamprosato, antagonista do glutamato e agonista gabaérgico, reduz a compulsão pelo álcool e a hiperatividade da abstinência^{3,8,16}.

Em hipocampo de camundongos em abstinência observa-se um aumento da excitação

sináptica mediada por NMDA, resultando em sinergismo com o efeito produzido pelo aumento do influxo de Ca^{2+} por abertura de VOCC's.

A ação do etanol em receptores NMDA também se dá em subunidades específicas. Em exposição prolongada ao etanol ocorre um aumento de subunidades do tipo NR2B em determinadas regiões cerebrais, e a abstinência pelo etanol parece ser reduzida com femprodil (antagonista específico de receptores NMDA-NR2B).

Contudo, não foi observada alteração na expressão protéica de subunidades NMDA-R1 em animais sob exposição pré-natal ao etanol. Quanto à possibilidade do etanol contribuir para a fosforilação, por tirosina, de receptores com subunidade NR2B, como meio de regulação da sua ação, os dados são inconclusivos¹⁵.

Ações em outras sinalizações

O etanol aumenta a atividade de canais de potássio (de grande condutância) ativados pelo Ca^{2+} , e também daqueles acoplados à proteína G. Esses canais parecem participar do desenvolvimento da tolerância ao etanol. Além disso, a analgesia e parestesia resultam também da ativação, pelo etanol, de canais de potássio ativados por cálcio⁴.

A abstinência ao etanol pode ser controlada sem que seus efeitos sedativos sejam potencializados, por derivados da quinolina, que agem como antagonistas de canais de Na^+ dependentes de voltagem e agonistas de receptores NMDA sem se ligarem em outros receptores ionotrópicos¹⁷.

A ação dopaminérgica do etanol ainda é controversa. Apesar de a abstinência em alcoolistas ter sido relacionada com a redução dopaminérgica, o aumento de dopamina no núcleo acúmbens se daria, indiretamente, via estimulação de receptores opióides ou serotoninérgicos⁸.

Na transmissão colinérgica nicotínica, a exposição aguda ao etanol causa inibição enquanto seu uso crônico produz tolerância no sistema. Entre animais de experimentação, doses de nicotina

aumentam o consumo do etanol, e entre fumantes constatou-se uma maior prevalência de alcoolistas^{4,8}.

A ação adrenérgica do etanol ocorre pelo aumento da síntese e liberação do neurotransmissor. No entanto, surge diminuição da sensibilidade pós-sináptica com redução da resposta do AMPc à noradrenalina, que é uma ação importante na tolerância ao álcool⁸.

Os dados sobre a ação em receptores opióides parecem contraditórios. Em exposição aguda elevam-se os níveis de β -endorfinas e reduz-se a ligação de encefalinas aos seus receptores; no uso prolongado as β -endorfinas tendem a diminuir. Mesmo assim, o naltrexone, antagonista de receptores opióides, tem sido apresentado em estudos experimentais de curta duração como potente inibidor do desejo de consumir álcool^{8,16}.

Na transmissão serotoninérgica, o etanol age no receptor 5HT3 que é o único, entre 14 subtipos, capaz de abrir diretamente canais iônicos como os de Na^+ e K^+ , causando despolarização que estimula a liberação do neurotransmissor. A serotonina potencializa a liberação de dopamina no sistema mesolímbico. O receptor 5HT1_A comanda a ansiedade, uma importante motivação para consumo do álcool, tanto que os bloqueadores de recaptção desse neurotransmissor reduzem o consumo de álcool em animais.

É sabido que alcoolistas possuem maior densidade de genes inibidores da monoaminaoxidase (MAO), o que poderia colaborar para a tolerância ao etanol. Ainda o odansetron, antagonista de receptores 5HT3, parece ser útil para diminuir a compulsão pelo álcool^{3,8,15,16}.

O etanol ativa algumas isoformas de adenilil ciclase (AC), tanto que a atividade reduzida de AC tem sido proposta como marcador biológico para o alcoolismo. Em usuários crônicos, relata-se uma menor expressão de receptores de IP_3 (subtipo IP_3R_1) bem como uma menor afinidade do IP_3 por seus sítios receptores, outro possível marcador biológico do alcoolismo. Ainda sugere-se uma inibição direta em subunidades específicas da PKC⁴.

O etanol também interfere nas vias de sinalização da proteína ativadora de mitógeno (MAP cinase ou MAP-K), Tirosina Cinase (TK) e no receptor do fator neutrófico, bem como na sua capacidade de promover translocação de PKA e PKC entre compartimentos intracelulares⁴.

Nicotina e tabagismo

A nicotina possui ação estimulante central em neurônios noradrenérgicos procedentes do *locus coeruleus*, área que comanda funções como estados de vigília, estresse e atividade psicossomática, estimulando também neurônios dopaminérgicos da área tegumentar ventral (ATV) responsável pela estimulação motora e liberação de dopamina no núcleo acúmbens. Também é agonista em receptores colinérgicos tanto no sistema nervoso periférico quanto no central.

Estudos apontam para uma capacidade, ainda pouco conhecida, da nicotina em interferir com a expressão gênica (RNAm) de componentes de vários sistemas de sinalização celular, como, por exemplo: receptores NMDA; MAPK; fosfatidilinositol e receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR)^{18,19}.

Benzodiazepínicos

Estudos demonstram um acoplamento funcional e estrutural de receptores benzodiazepínicos (BZD) com receptores GABA_A, formando um complexo macromolecular no qual a ação gabaérgica seria potencializada pela benzodiazepínica.

A existência de dois sítios de ação nesse complexo receptor GABA/benzodiazepínico, amplamente distribuído pelo SNC, foi demonstrada pela observação experimental de que um agonista potencializava a ação do outro. Tal interação entre sítios receptores de um mesmo complexo é chamada interação alostérica. O fato de benzodiazepínicos não atuarem diretamente em canais de cloreto explica sua maior segurança frente aos barbitúricos, que possuem alto risco de depressão respiratória²⁰.

O pentilenotetrazol (PTZ), droga experimental ansiogênica que age em receptor GABA_A, pode ter sua ação modulada por várias classes de compostos, como ligantes de receptores de canal de Ca²⁺ tipo L, glicina, NMDA, 5-HT_{1A} e 5-HT₃. A abstinência a moduladores de receptores GABA_A como diazepam, clordiazepóxido, entre outros, pode gerar ansiedade - parte da síndrome de abstinência mediada pelo receptor GABA_A - além disso, ressalta-se a influência de hormônios como, por exemplo, a corticosterona na mediação desse efeito gerador de ansiedade, enquanto os estrogênios parecem ser protetores da indução de ansiedade pelo pentilenotetrazol²¹.

Apesar de a transmissão gabaérgica ser mais importante, receptores NMDA colaboram na hipersensibilidade à precipitação de crises pelo PTZ em camundongos com abstinência por diazepam, pois com o uso de antagonistas de NMDA é possível elevar o limiar da capacidade do PTZ em deflagrar tais crises²².

Os benzodiazepínicos induzem tolerância funcional por alterações de número ou de sensibilidade de receptores de benzodiazepínicos, por modificações no acoplamento do GABA ao seu receptor, ou ainda por mudanças em sistemas nos quais o GABA_A interage com a transmissão noradrenérgica ou serotoninérgica. A tolerância aos benzodiazepínicos, via canais de cloreto dependentes de receptores GABA_A, pode se manifestar inclusive de modo cruzado com etanol^{20,23}.

Tanto o tratamento prolongado com diazepam quanto a abstinência a esse fármaco produzem alterações significativas na expressão de subunidades protéicas do receptor benzodiazepínico, como subunidades alfa-1, gama-2 e alfa-4, estritamente correlacionadas com a perda de sensibilidade do complexo receptor GABA_A/canal de cloreto, resultando em diminuição da potencialização gabaérgica pelo diazepam e similares²⁴.

Desse modo, a neuroadaptação, a tolerância e a farmacodependência seriam explicadas pela distribuição límbica de receptores BZP. O uso prolongado desgastaria o acoplamento do receptor BZD com o complexo receptor GABA/canal de cloreto, provavelmente por mudança alostérica²⁰.

Barbitúricos

Os barbitúricos são depressores do SNC por agirem como moduladores alostéricos positivos em receptores GABA pré e pós-sinápticos, além de produzirem leve redução da atividade noradrenérgica. Também agem ativando diretamente canais de cloreto, promovendo significativa depressão da transmissão neuronal, o que os torna mais perigosos que os benzodiazepínicos como causadores de morte por depressão respiratória^{4,20}.

Estudos experimentais demonstram também o envolvimento de canais de Ca^{2+} na abstinência por barbitúricos, pois antagonistas específicos de subtipos desses canais, quando administrados a animais dependentes de barbitúricos, atenuam ou potencializam, de acordo com o tratamento, a gravidade da clínica de abstinência à droga. Contudo, tal envolvimento seria bem menos intenso do que no alcoolismo. A tolerância a esses fármacos se dá de modo similar ao relatado para os receptores GABA expostos ao etanol e benzodiazepínicos^{4,20}.

Maconha

A identificação e a clonagem de receptores específicos para canabinóides (metabotrópicos) sugerem a existência de compostos endógenos similares, participantes de sinais neurais em funções ligadas ao humor, memória, movimento e dor. Já foi demonstrado que a ativação desses receptores canabinóides reduz a corrente de Ca^{2+} pela inibição de canais de Ca^{2+} tipo N em células gliomas de neuroblastomas. A inibição é potente e reversível, mas é menos intensa que a produzida por meio de receptores β_2 -adrenérgicos presentes nessas células. Essa inibição pode ser a base de vários efeitos psicoativos dos canabinóides^{25,26}.

Anfetamina

A principal ação da amfetamina e derivados está relacionada com a ativação de receptores α e β

adrenérgicos, tanto pelo estímulo da liberação do neurotransmissor da vesícula pré-sináptica, quanto pela inibição da sua recaptção, e ainda pela inibição da MAO (monoaminoxidase). Além disso, em função da sua similaridade estrutural com dopamina e noradrenalina, considera-se a possibilidade de agirem como falsos neurotransmissores²⁷.

Os efeitos comportamentais, no entanto, são relacionados ao aumento da atividade dopaminérgica em áreas cerebrais de recompensa por mecanismos ainda não completamente elucidados, supondo-se que sejam diferentes dos da cocaína e que sejam independentes da dopamina liberada. Também uma ação direta em receptores dopaminérgicos D_1 tem sido relacionada com o aumento da resposta ansiogênica após tratamento prolongado com amfetamina. Além disso, demonstrou-se que uma interação entre mecanismos dopaminérgicos e gabaérgicos pode ser responsável por alterações neuroquímicas e comportamentais quando da exposição prolongada a amfetamina^{27,28}.

Apesar de produzirem tolerância e dependência, a neuroadaptação para os amfetamínicos ainda é motivo de controvérsia. O quadro clínico que surge quando da retirada do fármaco não possui estreita correlação com suas ações como no caso de outras drogas.

A exemplo da cocaína, os amfetamínicos também induzem a liberação de glutamato e o seu acoplamento aos seus receptores²⁷.

Cocaína

O uso recreacional da cocaína aumenta, transitoriamente, os níveis de dopamina e noradrenalina com posterior redução para valores abaixo do normal. Isso explica a euforia e a subsequente depressão com o seu uso. A cocaína age no SNC provavelmente por bloqueio da recaptção de dopamina na fenda sináptica, mediante a ligação desse fármaco com sítios transportadores do neurotransmissor. Esse mecanismo de acúmulo de dopamina em receptores D_1 e D_2 induziria a auto-regulação do neurotransmissor, o que explica

seus níveis reduzidos em usuários crônicos. Essa auto-regulação também ocorreria com as transmissões noradrenérgica e serotoninérgica²⁷.

O reforço primário se dá pela ação dopaminérgica da cocaína em sistemas de recompensa (mesocorticolímbico), especificamente em receptores D_1 do núcleo acúmbens. Entretanto, tem sido demonstrado que o reforço secundário é neuroanatomicamente diferente^{1,27,29}.

A ação anestésica da cocaína está relacionada com o bloqueio de canais de Na^+ , o que no miocárdio criaria um substrato ideal para taquicardia e fibrilação ventricular induzida pela noradrenalina. No núcleo acúmbens de animais em abstinência de cocaína foi observada uma redução da excitabilidade, provavelmente responsável por efeitos como a depressão, relacionada com redução na corrente de Na^+ , devido à fosforilação basal de canais de Na^+ por proteína cinase dependente de produção de AMPc (PKA) e mediada por receptores dopaminérgicos D_1 ^{27,30}.

É sabido que o estímulo adrenérgico pode causar aumento de cálcio intracelular, todavia, mediante a observação de que a cocaína antagoniza a ação de bloqueadores de canais de Ca^{2+} é possível apresentar o aumento do influxo de Ca^{2+} como provável mecanismo colaborador para a ação tóxica desse psicoativo²⁷.

No uso prolongado, a cocaína reduz a corrente de cálcio no núcleo acúmbens, alterando a liberação de neurotransmissores, a plasticidade da membrana e a cascata de sinalização intracelular³¹.

O potente efeito psicoestimulante da cocaína ocorre também devido ao bloqueio da recaptção de neurotransmissores glutamatérgicos¹⁵. Nesse caso, sabe-se que efeitos agudos, como convulsões e morte, podem ser prevenidos com o pré-tratamento com antagonistas de receptores de glutamato²⁷.

Esse fármaco também altera a expressão de subunidades de receptores NMDA, como o aumento de NR1 na área tegumentar ventral (ATV) e alterações na expressão de NR2B. Após cerca de duas semanas de abstinência, a expressão dessa subunidade estará aumentada na córtex cerebral e

núcleo acúmbens. Isso poderia ser a base da neuroadaptação.

Apesar das poucas informações sobre os efeitos do uso de cocaína na fosforilação da subunidade NR2B, acredita-se que esse pode ser um mecanismo importante na regulação da ação da cocaína e na sensibilização comportamental a esse fármaco. A PKC pode estar envolvida tanto na expressão da sensibilização comportamental quanto na neuroadaptação após exposição prolongada à cocaína¹⁵.

Opióides e opiáceos

Opióides são substâncias naturais encontradas no ópio, como a morfina, papaverina, codeína etc. Opiáceos são substâncias sintéticas com efeitos semelhantes aos opióides, como, por exemplo, metadona, propoxifeno, etc.

Esses fármacos agem nos chamados receptores opióides (tipo μ). Na exposição aguda, ativam também canais de potássio e inibem a despolarização lenta em canais catiônicos inespecíficos do *Locus coeruleus* (LC) devido, direta ou indiretamente, a um decréscimo de AMPc dependente de proteína G, o que prejudica a fosforilação protéica dependente de AMPc. Na exposição crônica ocorre o aumento dos níveis de proteína Gs, adenilil ciclase, tirosina cinase dependente de AMPc e de fosfoproteínas como tirosina hidroxilase³².

A morfina aumenta o AMPc no LC devido à reação homeostásica. Quando o organismo é, por algum motivo, privado da droga, a falta de antagonismo para o AMPc aumenta a função neuronal gerando a clínica característica da abstinência. O uso prolongado de morfina aumenta a densidade neuronal de canais de Ca^{2+} sensíveis à dihidropiridina (DHP)³².

O uso de bloqueadores de VOCC's, como a nimodipina, tem sido apresentado como um método eficaz na desintoxicação de opióides³³. Os VOCC's tipo "L" e "T", tanto pré quanto pós-sinápticos, parecem estar envolvidos na abstinência à morfina e tolerância ao seu efeito analgésico^{34,35}.

A morfina abre canais de K^+ causando hiperpolarização e redução da excitabilidade neuronal. Fármacos com ação semelhante reduzem a abstinência à essa droga. Contudo, o uso crônico de opióides resulta em alterações de vários RNAm's e nas proteínas codificadas por eles, levando, inclusive, a uma redução na expressão de proteínas de canais de K^+ dependentes de voltagem.

Uma possível explicação para o fato de opióides endógenos não terem a propriedade de induzir tolerância e dependência, como os opióides exógenos e opiáceos, seria a incapacidade desses de promoverem dessensibilização e endocitose de seus sítios de ação³⁶.

Sabe-se que a tolerância a essas drogas pode ser de vários tipos dependendo do tempo que leva para surgir e se é homóloga (específica para receptores opióides) ou heteróloga (caso se estenda a agonistas de outros sistemas). De modo geral, parece ocorrer uma adaptação à resposta agonista via regulação de proteínas celulares³⁷.

Entretanto, os resultados sobre tais mecanismos de tolerância não são consensuais. Connor et al.³⁸ não constataram alteração em tipo ou densidade de canais de Ca^{2+} em ratos sob tratamento prolongado com agonista opióide. O tratamento crônico com morfina reduz, em cerca de 100 vezes, a abertura dos canais de K^+ . A redução do acoplamento receptor/canal, por ser suficientemente ampla, pode se constituir um dos mecanismos que contribuem quantitativamente com o desenvolvimento da tolerância e da dependência a opiáceos/opióides³⁹.

A morfina também foi apresentada como capaz de exercer um controle modulatório no sítio de ligação (receptor sulfoniluréia) do canal de K^+ sensível a ATP, mas alterações significativas nesse canal só surgem em alto grau de tolerância à morfina⁴⁰.

Na abstinência à morfina observa-se, em células neuroendócrinas no núcleo hipotalâmico, a ativação da PKA e aumento do influxo de Ca^{2+} via

VOCC's tipo "L", que pode redundar em estimulação noradrenérgica hipotalâmica⁴¹.

A tolerância ao efeito analgésico da morfina deve-se a uma sinalização integrada entre receptores opióides (μ) e receptores NMDA, fato avaliado por meio do butorfanol, um antagonista opióide misto (receptores μ e κ) que modula a expressão de subunidades NR1, NR2A e NR2B de receptores NMDA. Especificamente, a expressão da subunidade NR2B encontrou-se reduzida em regiões como córtex cerebral, núcleo caudato e putamen, *thalamus* e no hipocampo em animais na sétima hora de abstinência à morfina²⁶.

Além disso, tem se observado que a morfina produz um significativo comportamento de preferência por lugar (dose-dependente) bloqueado por anticorpos específicos para receptores NMDA do tipo NR2B (e não específicos para NR1 e NR2A). Ainda constata-se um aumento de NR2B na região límbica (cérebro anterior) de ratos tratados com morfina, sem que se observe aumento de NR1 ou NR2A¹⁵.

A potencialização a longo prazo em células piramidais de sinapses (CA1) do hipocampo de animais dependentes de morfina pode ser prevenida com o uso de bloqueador de receptor NMDA (d,l-AP5) e bloqueador de VOCC's (nifedipina), mostrando um estreito acoplamento desses dois processos regulatórios do influxo de cálcio⁴².

A exposição crônica à morfina aumenta a eficácia de agonistas de receptores opióides tipo μ na transmissão gabaérgica (o que não ocorre na glutamatérgica) por um maior acoplamento desses receptores em nervos gabaérgicos dependentes das vias da AC e PKA. Isso é confirmado pelo aumento das correntes mediadas por $GABA_A$ na abstinência aos agonistas opióides e pela atenuação da gravidade dessa abstinência com o uso de bloqueadores de PKA⁴³.

Em avaliação de um eventual componente genético da dependência à morfina, não foi encontrada nenhuma correlação das mudanças observadas em neurotransmissores ou em proteínas de receptores e/ou canais com expressão de genes⁴⁴.

Alucinógenos

Apesar da denominação, nem todas as drogas desse grupo têm a capacidade de produzir alucinação. Existem dois grandes grupos químicos: os derivados da indolalquilaminas - como o LSD, psilocina, psilocibina e N,N dimetilriptamina (conhecida como DMT) - que possuem semelhança estrutural com a 5-hidroxitriptamina. O outro grupo é o das fenilalquilaminas, como a mescalina e o dimetoximetilanfetamina (DOM), que possuem semelhança estrutural com a noradrenalina. Há ainda as anfetaminas alucinógenas, como a metilenedióxianfetamina (MDA) - o *ecstasy*, a metilenedióximetanfetamina (MDMA), a fenciclidina (PCP) e a cetamida^{26,45}.

Na sua maioria, essas drogas possuem atividade pelos receptores 5HT₂, correlacionada com suas propriedades alucinógenas; afinal, o efeito alucinógeno é eliminado quando do uso da ritanserina (bloqueador de 5HT₂). Essas drogas também podem agir em outros receptores 5HT, no entanto, com afinidades diferenciadas.

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD₂₅) é o mais conhecido e estudado dos alucinógenos sintéticos. Possui afinidade por quatro diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos: 5HT₂, 5HT_{1A}, 5HT_{1B} e 5HT_{1C}. Os derivados das fenilalquilaminas possuem alta afinidade com o receptor 5HT₂ e em menor grau com 5HT_{1A} e 5HT_{1B}.

A fenciclidina, também conhecida como PCP ou "pó de anjo", foi primeiramente introduzida como anestésico durante os anos 50. Seus efeitos depressores no SNC e alucinógenos a fizeram entrar no mercado ilícito. Atualmente sabe-se que ela age como antagonista específico de receptores NMDA (canais de sódio e cálcio), promovendo inibição independente de voltagem^{26,45}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, em relação ao uso indevido de drogas e ao desenvolvimento da farmacodependência, não há mais espaço para um enfren-

tamento do problema baseado no aspecto moral, que, por vezes, se manifesta preconceituoso. Está claro que a dependência às drogas é uma doença de etiologia complexa que requer uma abordagem interdisciplinar e multiprofissional tanto na prevenção quanto no tratamento.

Nesse sentido, um melhor conhecimento sobre os mecanismos de ação dessas substâncias como causadoras de dependência química, inclusive no nível molecular, pode contribuir significativamente em vários aspectos da questão, como, por exemplo:

- na previsão de efeitos danosos e possibilidades de interações farmacológicas;

- desenvolvimento de novos recursos terapêuticos e diagnósticos mais eficazes e seguros, apesar dos questionamentos sobre o uso de animais de experimentação para avaliação da ação de drogas indutoras de farmacodependência, devido às complexidades da interação de fatores influentes nos reforços primário e secundário de um psicoativo;

- na implementação de ações preventivas mais específicas e eficazes, fundamentadas no fornecimento de informações científicas sobre os males que o uso de drogas acarreta à saúde, inclusive do modo de ação no organismo.

Ressalte-se, assim, que o melhor conhecimento desses vários aspectos pode contribuir para uma atenção mais humanizada aos farmacodependentes.

REFERÊNCIAS

1. Moreau RLM. Fármacos e drogas que causam dependência. In: Oga S. Fundamentos de toxicologia. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.217-25.
2. Garrett RH, Grisham CM. Molecular aspects of cell biology. Orlando: Saunders College Publishing; 1995.
3. Davies M. The role of GABA A receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. J Psychiatry Neurosci. 2003; 28(4):263-74.
4. Fleming M, Mihic SJ, Harris RA. Etanol. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 10a. ed. New York: McGraw Hill; 2003. p.325-37.

5. Sanna E, Harris RA. Recent developments in alcoholism: neuronal ion channels. *Recent Dev Alcohol*. 2003; 11:169-86.
6. Rhang HP, Dave MM, Ritter JM. Aminoácidos transmissores. In: *Farmacologia*. 4a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.392-402.
7. Ma W, Pancrazio JJ, Andreadis JD, Shaffer KM, Stenger DA, Li BS, et al. Ethanol blocks cytosolic Ca²⁺ responses triggered by activation of GABA(A) receptor/Cl⁻ channels in cultured proliferating neuroepithelial cells. *Neuroscience*. 2001; 104(3): 913-22.
8. Scivoletto S, Malbergier A. Etanol. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.272-85.
9. Grobim AC, Matthews DB, Montoya D, Wilson WA, Morrow AL, Swartzwelder HS. Age-related differences in neurosteroid potentiation of muscimol-stimulated 36Cl⁻ flux following chronic ethanol treatment. *Neuroscience*. 2001; 105(3):542-7.
10. Mohri Y, Katsura M, Shuto K, Tsujimura A, Ishii R, Ohkuma S. L-type high voltage-gated calcium channels cause an increase in diazepam binding inhibitor mRNA expression after sustained exposure to ethanol in mouse cerebral cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003; 113(1-2):52-6.
11. N'gouemo P, Morad M. Ethanol withdrawal seizure susceptibility is associated with upregulation of L- and P-type Ca²⁺ channel currents in rat inferior colliculus neurons. *Neuropharmacology*. 2003; 45(3):429-37.
12. Gatch MB. Nitrendipine blocks the nociceptive effects of chronically administered ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26(8):1181-7.
13. Krupitsky EM, Burakoy AM, Romanova TN, Grinenko NI, Grinenko AY, Fletcher J, et al. Attenuation of ketamine effects by nimodipine pretreatment in recovering ethanol dependent men: psychopharmacologic implications of the interaction of NMDA and L-type calcium channel antagonists. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25(6):936-47.
14. Veatch LM, Gonzalez LP. Nifedipine alleviates alterations in hippocampal kindling after repeated ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24(4):484-91.
15. Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2003; 97(1):55-85.
16. Spanagel R, Zieglgansberger W. Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18(12):54-9.
17. Snell LD, Claffey DJ, Ruth JA, Valenzuela CF, Cardoso R, Wang Z, et al. Novel structure having antagonist actions at both the glycine of the N-methyl-D-aspartate receptor and neuronal voltage-sensitive sodium channels: biochemical, electrophysiological, behavioral characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292(1):215-27.
18. Konu O, Kane JK, Barrett T, Vawter MP, Chang R, Ma JZ, et al. Region-specific transcriptional response to chronic nicotine in brain. *Brain Res*. 2001; 909(1-2):194-203.
19. Galvão JF, Moreau RLM. Tabaco. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.297-305.
20. Thornton MGA, Lima IV. Barbitúricos e Benzodiazepínicos. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.258-69.
21. Jung ME, Lal H, Gatch MB. The discriminative stimulus effects of pentylentetrazol as a model of anxiety: recent developments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26(4):429-39.
22. Tsuda M, Suzuki T, Misawa M. Recovery of decreased seizure threshold for pentylentetrazole during diazepam withdrawal by NMDA receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. 1997; 324(1):63-66.
23. Costa E, Auta J, Grayson DR, Matsumoto K, Pappas GD, Zhang X, et al. GABAA receptors and benzodiazepines: a role for dendritic resident subunit mRNAs. *Neuropharmacology*. 2002; 43(6):925-37.
24. Folesa P, Cagetti E, Mancuso L, Biggio F, Manca A, Maciocco EMF, et al. Increase in the expression of GABA(A) receptor alpha(4) subunit gene induced by withdrawal of, but not long-term treatment with, benzodiazepine full or partial agonists. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 92(1-2):138-48.
25. Mackie K, Hille B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma glioma cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1992; 89(9):3825-9.
26. O'Brien CP. Dependência e uso abusivo de drogas. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. editors. *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica*. 10a. ed. New York: McGraw Hill. 2003; p.465-81.
27. Chasin AMM, Silva ES. Estimulantes do Sistema Nervoso Central. In: Oga S. (org.). *Fundamentos de toxicologia*. 2a.ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.239-57.
28. Cancela LM, Basso AM, Martijena ID, Capriles NR, Molina VAA. Dopaminergic mechanism is involved in the anxiogenic-like response induced by chronic amphetamine treatment: a behavioral and neurochemical study. *Brain Res*. 2001; 909(1-2): 179-86.

29. Grimm JW, See RE. Dissociation of primary and secondary reward-relevant limbic nuclei in an animal model of relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(5):473-79.
30. Zhang XF, Hu XT, White FJ. Whole-cell plasticity in cocaine withdrawal: reduced sodium currents in nucleus neurons. *J Neurosci*. 1998; 18(1):488-98.
31. Zhang XF, Cooper DC, White FJ. Repeated cocaine treatment decreases whole-cell calcium currents in rat nucleus accumbens neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(3):1119-25.
32. Oliveira GH. Opiáceos e Opióides. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.227-38.
33. Jimenez-Lerma JM, Landabaso M, Iraurgi L, Calle R, Sanz J, Gutierrez-Fraile M. Nimodipine in opiate detoxification: a controlled trial. *Addiction*. 2002; 97(7):819-24.
34. Blackburn-Munro G, Brown CH, Neumann ID, Landgraf R, Russel. Verapamil prevents withdrawal excitation of oxytocin neurones in morphine-dependent rats. *Neuropharmacology*. 2000; 39(9):1596-607.
35. Dogrul A, Zagli U, Tulunay FC. The role of T-type calcium channels in morphine analgesia, development of antinociceptive tolerance and dependence to morphine, and morphine abstinence syndrome. *Life Sci*. 2002; 71(6):725-34.
36. Wisthler JL, Chuang HH, Cau P, Jan LY, Vonzastrov M. Functional dissociation of mu opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron*. 1999; 23(4):737-46.
37. Taylor DA, Fleming WW. Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 297(1):11-8.
38. Connor M, Borgland SL, Christie MJ. Continued morphine modulation of calcium channel currents acutely isolated locus coeruleus neurons from morphine-dependent rats. *Br J Pharmacol*. 1999; 128(7):1561-9.
39. Chen X, Marrero HG, Murphy R, Lin YJ, Freedman J. Altered gating of opiate receptor-modulated K⁺ channels on amygdala neurons of morphine-dependent rats. *PNAS*. 2000; 97(26):14692-6.
40. Campbell VC, Dewey WL, Welch SP. Comparison of [(3)H] Glyburide binding with opiate analgesic tolerance, and dependence in ICR and Swiss-Webster mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 295(3):1112-9.
41. Martinez PJ, Laorden ML, Cerezo M, Martinez-Pinero MG, Milanés MV. Characterization of the signal transduction pathways mediate morphine withdrawal-stimulated c-fos expression in the hypothalamic nuclei. *Eur J Pharmacol*. 2001; 430(1):59-68.
42. Salmanzadeh F, Fathollahi Y, Semnani S, Shafizadeh M, Kazemnejad A. Dependence on morphine leads to a prominent sharing among the different mechanisms of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus. *Brain Res*. 2003; 963(1-2).
43. Ingram SL, Vaughan CW, Bagley EE, Connor M, Christie MJ. Enhanced opioid efficacy in opioid dependence is caused by an altered signal transduction pathway. *J Neurosci*. 1998; 18(24):10269-76.
44. Ammon S, Mayer P, Riechert U, Tischmeyer H, Hollt V. Microarray analysis of genes expressed in the frontal cortex of rats chronically treated with morphine and after naloxone precipitated withdrawal. *Brain Res Mol Brain*. 2003; 112(1-2):113-25.
45. Cazenave SOS. Alucinógenos. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.319-32.

Recebido em:22/11/2004

Versão final reapresentada em: 26/4/2005

Aprovado em: 30/8/2005