

Ana Sofia Velosa da Costa

Neurotransmissores e Drogas:  
Alterações e implicações clínicas



Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015



Ana Sofia Velosa da Costa

Neurotransmissores e Drogas:

Alterações e implicações clínicas



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Autora:

Ana Sofia Velosa da Costa

Neurotransmissores e Drogas

Alterações e implicações clínicas

---

(Assinatura)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

## **Resumo**

Os neurotransmissores e neuromoduladores, são moléculas do sistema nervoso que desempenham um papel fundamental na comunicação intercelular. Quando estimulados os neurónios libertam estas moléculas que posteriormente vão atuar em recetores pré e/ou pós-sinápticos, desencadeando uma resposta biológica.

A comunicação intercelular no sistema nervoso central exige um controlo rigoroso da duração e intensidade da ação de um neurotransmissor num determinado alvo. Os neurotransmissores podem ser excitatórios ou inibitórios dependendo do recetor que é ativado.

As drogas de abuso, como o álcool, as metanfetaminas, a cocaína, a heroína, o LDS e a cannabis, influenciam a comunicação entre as células nervosas ao alterar a forma como os neurotransmissores transmitem sinais (informação) de neurónio para neurónio. As drogas possuem diversas ações psicotrópicas que vão desde a supressão de sensações negativas à potenciação de emoções positivas. Além disso, estão associadas a diferentes graus de toxicidade, bem como a efeitos adversos graves, a nível mental e físico, e dependência. Grande parte da ação das drogas de abuso deve-se a alterações na transmissão sináptica.

**Palavras-chave:** neurotransmissores; recetores; drogas de abuso; sistema nervoso central; dependência, sistema dopaminérgico mesolímbico, via de recompensa.

## **Abstract**

Neurotransmitters and neuromodulators are molecules that are part of the nervous system and play a fundamental role in the intercellular communication. When stimulated, the neurons release these molecules that will then act on pre or post-synaptic receptors, triggering a biological response.

The intercellular communication in the central nervous system requires a rigorous control on the duration and intensity of a neurotransmitter action on a determined target. Neurotransmitters may be excitatory or inhibitory depending on the receptor that is activated.

Drug abuse, such as alcohol, methamphetamines, cocaine, heroin, LSD and cannabis influence the communication between nervous cells by altering the way neurotransmitters transmit signals (information) between neurons. Drugs have different psychotropic actions, from the suppression of negative sensations to the potentiation of positive emotions. Besides, they are associated to different levels of toxicity as well as to severe adverse physical and mental effects and dependency. A major part of the abuse drugs action is due to alterations in the synaptic transmission.

**Key words:** neurotransmitters; receptors; drugs of abuse; nervous central system; addiction; mesolimbic dopaminergic system; reward pathway.

## Índice Geral

Resumo .....	V
Abstract.....	VI
Índice de Figuras .....	IX
Lista de Abreviaturas.....	XI
Introdução.....	13
Capítulo I.....	15
1.1.  Recetores dos neurotransmissores .....	15
1.2.  Neurotransmissores.....	19
1.2.1  Monoaminas .....	20
Acetilcolina (ACh) .....	20
i.  Metabolismo .....	20
ii. Recetores. ....	22
Serotonina (5-Hidroxitriptamina – 5-HT) .....	22
i.  Metabolismo.....	23
ii. Recetores. ....	23
Histamina.....	23
i.  Metabolismo.....	24
ii. Recetores .....	24
1.2.2. Catecolaminas .....	24
Dopamina, Noradrenalina, Adrenalina.....	24
i.  Metabolismo.....	25
ii. Recetores. ....	25
1.2.3. Aminoácidos excitatórios.....	26
Glutamato .....	26
i.  Metabolismo .....	27
ii. Recetores. ....	28

1.2.4. Aminoácidos Inibitórios .....	29
GABA (ácido $\gamma$ -aminobutírico) .....	29
i. Metabolismo. ....	29
ii. Recetores. ....	30
Glicina .....	30
i. Metabolismo. ....	30
ii. Recetores. ....	31
1.2.5. Neuropeptídeos .....	31
Capítulo II.....	33
2.1. Drogas e a sua ação sobre os neurotransmissores.....	33
2.1.1. Álcool.....	34
2.1.2. Anfetaminas e derivados .....	35
2.1.3. Cocaína.....	39
2.1.4. Heroína .....	40
2.1.5. LSD .....	41
2.1.6. Cannabis .....	42
Capítulo III .....	43
3.1. Drogas de abuso e o Sistema dopaminérgico mesolímbico.....	43
Conclusão .....	49
Bibliografia.....	50

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Recetor ionotrópico .....	16
<b>Figura 2</b> - Recetor metabotrópico.....	17
<b>Figura 3</b> – Recetor metabotrópico. Ativação da proteína G e conseqüentes ações .....	18
<b>Figura 4</b> - Reação de síntese da acetilcolina.....	20
<b>Figura 5</b> - Transmissão sináptica da ACh numa junção neuromuscular (modelo de uma sinapse química) .....	21
<b>Figura 6</b> - Degradação enzimática da Acetilcolina.....	22
<b>Figura 7</b> - Reação de biossíntese da Serotonina .....	23
<b>Figura 8</b> - Reação da biossíntese da histamina.....	24
<b>Figura 9</b> - Distribuição dos recetores adrenérgicos.....	26
<b>Figura 10</b> - Ciclo da síntese de glutamato .....	27
<b>Figura 11</b> - Metabolismo do GABA.....	29
<b>Figura 12</b> - Metabolismo da Glicina.....	30
<b>Figura 13</b> – Libertação de neurotransmissores resultante da modulação neuropeptídica pré-sináptica: (A) Esquema de dois axónios em contacto sináptico com uma dendrite normal; (B) Esquema da libertação de neuropéptidos (axónio da esquerda) que difundem lateralmente até ao axónio adjacente, potenciando a libertação de neurotransmissores de ação rápida.....	32
<b>Figura 14</b> - Estruturas químicas dos isómeros das anfetaminas e das catecolaminas ...	37
<b>Figura 15</b> - Mecanismo de ação das anfetaminas.....	38
<b>Figura 16</b> - Mecanismo de ação da cocaína.....	40
<b>Figura 17</b> – Concentração de dopamina na fenda sináptica após consumo de comida e de cocaína.....	44
<b>Figura 18</b> - Diminuição dos recetores de dopamina devido ao consumo de drogas .....	45

**Figura 19** - Representação simplificada das estruturas envolvidas na via de recompensa ..... 46

**Figura 20** - Esquema simplificado das ações imediatas das drogas na VTA e no núcleo *accumbens* ..... 47

## Lista de Abreviaturas

<b>5 – HT</b>	5-Hidroxitriptamina ou serotonina
<b>Acetil CoA</b>	Acetil coenzima A
<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
<b>AMPc</b>	Adenosina 3, 5 monofosfato cíclico
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Cálcio
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Cloreto
<b>COMT</b>	Catecol – O – metiltransferase
<b>DA</b>	<i>Dopamina, do inglês dopamine</i>
<b>DAT</b>	Transportador de monoaminas, do inglês <i>Dopamine Transporter</i>
<b>DOPA</b>	Dihidroxfenilalamina, do inglês <i>Dihydroxyphenylalanine</i>
<b>GABA</b>	Ácido $\gamma$ -aminobutírico, do inglês <i><math>\gamma</math>-Aminobutyric Acid</i>
<b>GAT</b>	Transportadores de glutamato, do inglês <i>GABA Transporter</i>
<b>GDP</b>	Guanosina difosfato
<b>GTP</b>	Guanosina trifosfato
<b>iGluR</b>	Recetores ionotrópicos de glutamato
<b>K<sup>+</sup></b>	Potássio
<b>LSD</b>	Dietilamida do ácido lisérgico, do inglês <i>Lysergic Acid Diethylamide</i>
<b>MAO</b>	Monoaminoxidase
<b>MDMA</b>	Metilendioximetanfetamina ou ecstasy

<b>Mg<sup>2+</sup></b>	Magnésio
<b>mGluR</b>	Recetores metabotrópicos de glutamato
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sódio
<b>NAc</b>	Núcleo <i>accumbens</i> , do inglês <i>Nucleus Accumbens</i>
<b>NET</b>	Transportador de noradrenalina, do inglês <i>Norepinephrine Transporter</i>
<b>N<sub>N</sub></b>	Recetor nicotínico neuronal
<b>N<sub>M</sub></b>	Recetor nicotínico muscular
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>SERT</b>	Transportador de serotonina, do inglês <i>Serotonin Transporter</i>
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SNc</b>	Substância negra, do inglês <i>substantia nigra</i>
<b>SNS</b>	Sistema nervoso simpático
<b>VGLUT</b>	Transportador vesicular de glutamato, do inglês <i>Vesicular Glutamate Transporter</i>
<b>VIATT</b>	Transportador vesicular de aminoácidos inibitórios, do inglês <i>Vesicular Inhibitory Amino Acid Transporter</i>
<b>VMAT</b>	Transportador vesicular de monoaminas, do inglês <i>Vesicular Monoamine Transporter</i>
<b>VTA</b>	Área Ventral Tegmental, do inglês <i>Ventral Tegmental Area</i>

## Introdução

A funcionalidade do sistema nervoso depende da comunicação entre os neurónios. Os neurotransmissores têm um papel fundamental na eficácia desta comunicação, qualquer alteração na sua libertação, ligação aos recetores ou recaptação compromete, de forma mais ou menos grave, o estado físico e mental do indivíduo (Borodinsky *et al.*, 2012; Pereda, 2014).

Os neurotransmissores atuam como mediadores químicos na comunicação intercelular através da ativação de recetores específicos e mensageiros secundários nas células pós-sinápticas. Esta definição de neurotransmissor não é única. Devido a inúmeras definições existentes de neurotransmissores foram estabelecidos critérios para determinar se uma substância química é considerada um neurotransmissor. A substância deve ser (1) sintetizada em neurónios pré-sinápticos; (2) armazenada em vesículas nos terminais sinápticos; (3) libertada após um estímulo nervoso; (4) atuar em recetores específicos pré ou pós-sinápticos; (5) removida ou degradada após exercer a sua ação, e (6) a sua aplicação exógena deve mimetizar o efeito pós-sináptico (Sámano *et al.*, 2012).

Apesar da grande variedade de neurotransmissores, estes podem ser classificados em três categorias: (1) monoaminas como a acetilcolina, a serotonina e a histamina; (2) catecolaminas como a dopamina, a adrenalina e a noradrenalina; e (3) aminoácidos como o glutamato, o GABA e a glicina. Existem ainda os neuropéptidos que são moléculas de maiores dimensões quando comparadas com os neurotransmissores acima referidos; os neuropéptidos coexistem com as vesículas contendo os neurotransmissores não peptídicos, presentes no citoplasma do terminal pré-sináptico (Barret *et al.*, 2010).

A comunicação entre os neurónios pré e pós-sinápticos ocorre em junções especializadas denominadas sinapses que permitem a transmissão sináptica química. O neurónio pré-sináptico liberta o neurotransmissor que se liga a proteínas específicas presentes nos neurónios pós-sinápticos designadas recetores. Os neurotransmissores ligam-se aos recetores e modificam a função neuronal pós-sináptica. Existem dois tipos de recetores de neurotransmissores: (1) recetores ionotrópicos, uma vez ativados induzem rápidas alterações na permeabilidade e potencial na membrana do neurónio pós-sináptico; e os (2) recetores metabotrópicos, que ao contrário dos ionotrópicos desencadeiam respostas pós-sinápticas mais lentas, uma vez que estes recetores regulam indiretamente a abertura

e o fecho dos canais iónicos e estão ligados à proteína G (Lovinger, 2008; Kandel *et al.*, 2008).

As drogas de abuso, como a cocaína ou a heroína, têm a capacidade de influenciar a via de recompensação do cérebro quer por alteração direta da ação da dopamina no sistema dopaminérgico, quer por modificação da atividade de outros neurotransmissores que exercem um efeito modulatório no sistema dopaminérgico mesolímbico. Os sistemas GABAérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, noradrenérgicos e opióides interagem com o sistema dopaminérgico mesolímbico e modulam a sua atividade (Tomkins e Sellers, 2001).

## Capítulo I

### 1.1. Recetores dos neurotransmissores

Todos os organismos multicelulares dependem da comunicação química entre as células de modo a coordenar o comportamento celular do organismo. Os recetores, juntamente com os neurotransmissores, desempenham um papel fundamental fornecendo seletividade e sensibilidade ao sistema. O conceito de recetores foi introduzido no final do século XIX por dois cientistas, John Newport Langley e Paul Ehrlich, de forma independente e com investigações diferentes (Webster, 2001).

Ehrlich como bacteriologista estudava a relação entre as toxinas bacterianas e as antitoxinas, de modo a combater as infeções. Desenvolveu a teoria da cadeia lateral, em que as toxinas bacterianas eram reconhecidas pelos recetores existentes nas células, sendo esta interação específica e seletiva. Após um certo número de recetores ter reconhecido as toxinas, as células passariam a libertar estes recetores que, atualmente, são conhecidos como anticorpos (Prull, 2003). Assim Ehrlich explicava a seletividade da ação das toxinas e de outros fármacos e a elevada especificidade das reações imunológicas.

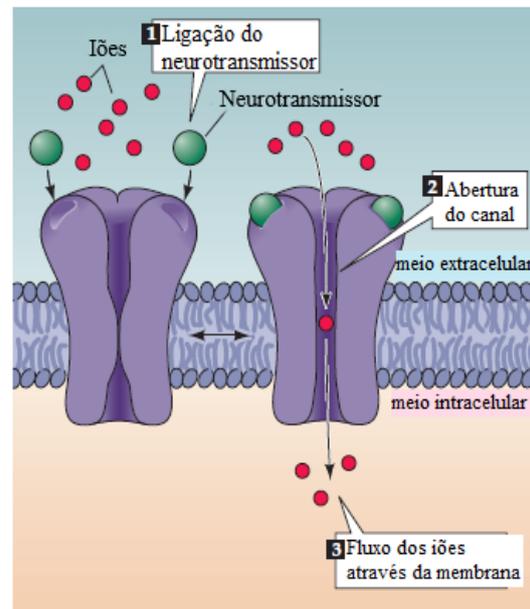
Langley era professor de fisiologia em Cambridge. A sua pesquisa tinha como objetivo o estudo das funções do sistema nervoso autónomo e do seu papel na regulação das funções vegetativas do organismo que se realizam de uma forma inconsciente como, por exemplo, a respiração (Prull, 2003). Com o evoluir da investigação, Langley colocou a hipótese de que os fármacos se ligavam às terminações nervosas, demonstrando que a nicotina, e outras drogas, atuavam nos gânglios do sistema nervoso simpático bloqueando a transmissão dos impulsos nervosos. Posteriormente, introduziu o conceito de substâncias recetoras, presentes na superfície do músculo-esquelético, tornando-o sensível à nicotina e outros fármacos ou drogas (Maehle, 2004).

Mesmo após Langley ter criado o conceito de substâncias recetoras, Ehrlich, continuava a acreditar que a teoria da cadeia lateral se aplicava apenas a toxinas e não a fármacos, pelo simples facto destes não se ligarem fortemente aos tecidos sendo facilmente removidos por solventes. Por outro lado, Langley acreditava na ligação química entre a célula e o fármaco. Foi o desenvolver destas ideias que proporcionou uma grande evolução na área da farmacologia que permitiram, desde então, a caracterização de vários receptores (Maehle, 2004).

Os neurotransmissores têm a capacidade de controlar a abertura de canais iônicos, que se encontram nas membranas das células pós-sinápticas, tanto direta como indiretamente (Kandel et al., 2008). Os receptores dos neurotransmissores são complexos proteicos inseridos na membrana plasmática da célula pós-sináptica que têm a capacidade de se ligarem a fármacos, drogas ou segundos mensageiros químicos, inibindo funções celulares ou dando início a determinados efeitos biológicos. Os domínios dos receptores que se estendem para a fenda sináptica ligam-se aos neurotransmissores que foram libertados pelo neurónio pré-sináptico (Maehle, 2004).

Atualmente, os receptores estão divididos em dois grupos: **receptores ionotrópicos** ou ligados a canais iônicos e **receptores metabotrópicos** ou ligados à proteína G. Os primeiros estão ligados diretamente ao canal iônico, enquanto os receptores metabotrópicos atuam indiretamente nos canais iônicos através da ativação de uma cascata de reações na célula pós-sináptica (Purves et al., 2001).

Os receptores ionotrópicos são proteínas compostas por quatro ou cinco subunidades que dão origem a uma macromolécula. Estes alteram a sua forma tridimensional quando há ligação do neurotransmissor, que leva à abertura do canal. Isto significa que a ativação do canal iônico é feita pelo próprio neurotransmissor (Kandel et al., 2008). Os receptores ionotrópicos têm um domínio extracelular específico para a ligação dos neurotransmissores e a parte intracelular do recetor que forma um poro o que vai permitir a passagem dos iões (Figura 1). (Purves et al., 2001).

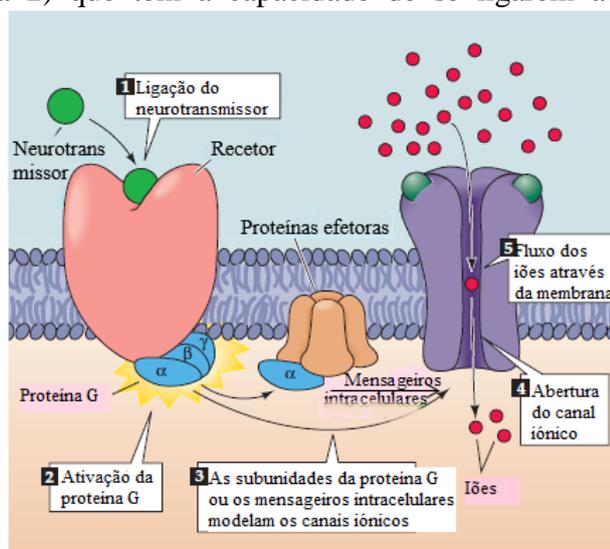


**Figura 1** - Recetor ionotrópico. (Adaptado de Neuroscience. (Purves *et al.*, 2001))

As ações sinápticas produzidas pelos receptores ionotrópicos são rápidas, tendo duração de milissegundos e este tipo de ações tem uma forte influência nas funções pós-sinápticas do neurónio. As respostas sinápticas mediadas por estes receptores podem ser tanto excitatórias como inibitórias. Segundo David Lovinger (Lovinger, 2008), a transmissão sináptica excitatória é mediada pelos receptores ionotrópicos contendo um poro iônico que

permite a passagem de catiões através da membrana. A ativação de um recetor deste género tem como consequência o influxo de  $\text{Na}^+$  na célula, causando a despolarização do potencial da membrana e aproximando-o do limite do potencial de ação. Por outro lado, a transmissão sináptica inibitória, normalmente é mediada por recetores com canais permeáveis a iões carregados negativamente como, por exemplo, o cloro. Após a entrada na célula destes iões ocorre a hiperpolarização.

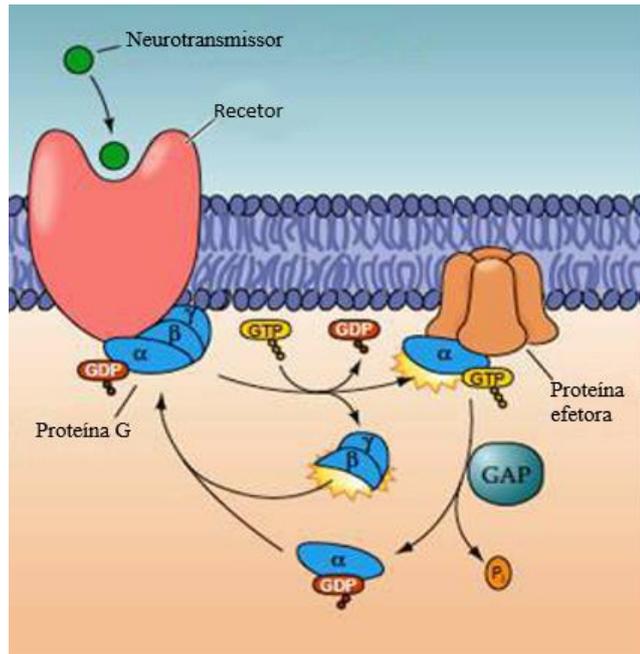
Como já referido, para além dos recetores ionotrópicos existem os metabotrópicos ou recetores ligados à proteína G (Figura 2) que têm a capacidade de se ligarem ao neurotransmissor e desencadear uma cascata de reações bioquímicas a nível intercelular, provocando alterações a nível das reações metabólicas intercelulares (Kandel et al., 2008). A ligação do neurotransmissor vai ativar a proteína G que se dissocia do recetor e interage diretamente com os canais iónicos ou liga-se a proteínas efetoras. Estes recetores devem o seu nome ao facto dos receptores se ligarem diretamente a pequenas proteínas



**Figura 2** - Recetor metabotrópico. (Adaptado de Neuroscience. (Purves et al., 2001))

intercelulares conhecidas como proteínas G. Outro facto que determinou o nome destes retores foi a capacidade das proteínas G se ligarem aos nucleótidos GTP (Guanosina Trifosfato). Quando ocorre a ligação entre o neurotransmissor e o recetor, o GTP perde um grupo fosfato, o que vai fazer com que a proteína se divida em duas partes (a subunidade  $\alpha$  e a subunidade  $\beta\gamma$ ) que se dissociam do recetor (Figura 3). Estas, por sua vez, encontram-se livres para interagirem com diferentes proteínas no interior da célula, podendo alterar a expressão genética e a fisiologia celular (Lovinger, 2008). Adicionalmente, a ativação destes recetores estimula a síntese de mensageiros secundários como por exemplo a adenosina 3, 5 – monofosfato cíclico (cAMP) ou o diacilglicerol. Alguns destes recetores ativam enzimas (proteínas cinases) que fosforilam diferentes substratos de proteínas. Em muitos casos estas proteínas fosforilam os canais iónicos, provocando a sua abertura ou fecho (Kandel et al., 2008).

Desta forma, os recetores ionotrópicos e metabotrópicos possuem diferentes funções. Os primeiros encontram-se em sinapses que medeiam movimentos rápidos e produzem ações sinápticas rápidas; ao contrário dos recetores metabotrópicos cujas respostas são lentas mas de longa duração (Lovinger, 2008; Kandel et al., 2008). Os efeitos provocados, a nível neuronal, pelos recetores metabotrópicos são mais subtis que aqueles produzidos pelos ionotrópicos e, isto deve-se ao facto



**Figura 3** – Recetor metabotrópico. Ativação da proteína G e conseqüentes ações. (Adaptado de Neuroscience. (Purves et al., 2001))

de não ativarem diretamente os canais iónicos nos neurónios. Conseqüentemente, conseguem influenciar os comportamentos ao alterar a excitabilidade dos neurónios e a força entre as ligações sinápticas. Este tipo de ações tem um forte impacto nos processos de aprendizagem (Lovinger, 2008).

## 1.2. Neurotransmissores

Os neurotransmissores são mensageiros químicos capazes de transmitir, modular e amplificar sinais (informação) entre neurónios e outras células do organismo como, por exemplo, células musculares (Sámano *et al.*, 2012).

Atualmente existem diversas classificações dos neurotransmissores, podendo ser divididos nas seguintes categorias (Purves *et al.*, 2001).

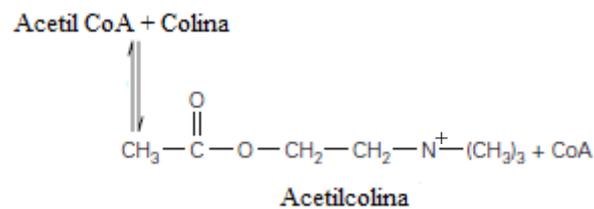
- Monoaminas:
  - ✓ Acetilcolina;
  - ✓ Serotonina;
  - ✓ Histamina.
- Catecolaminas
  - ✓ Dopamina;
  - ✓ Adrenalina;
  - ✓ Noradrenalina.
- Aminoácidos
  - ✓ Excitatórios
    - Glutamato
    - Aspartato
  - ✓ Inibitórios
    - GABA;
    - Glicina.
- Neuropeptídeos

### 1.2.1 Monoaminas

#### Acetilcolina (ACh)

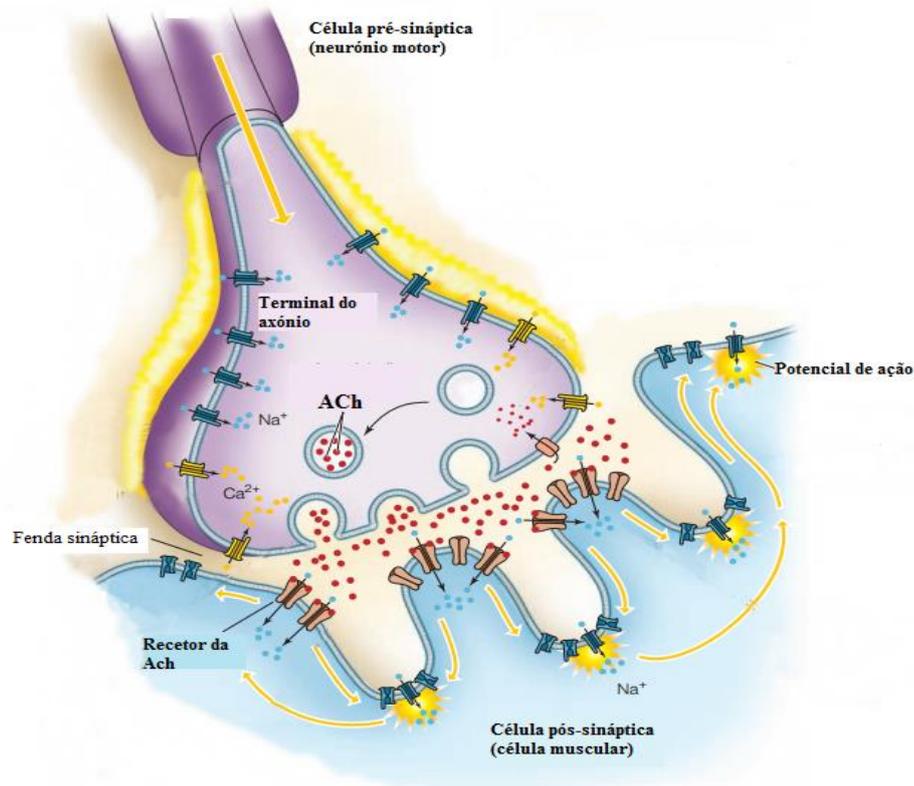
A ACh possui uma ampla ação no sistema nervoso central (SNC), periférico, entérico e autónomo. Está presente em todos os neurónios motores, participando na junção neuromuscular; nos neurónios pré-ganglionares do sistema nervoso autónomo; e nos neurónios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, sendo um dos principais neurotransmissores da formação reticular que controla o ciclo do sono e o despertar (Kandel et al., 2008; Purves et al., 2001). A nível do SNC a ACh atua como um neuromodelador, tendo a capacidade de alterar a resposta de um grupo de neurónios em resposta à mudança das condições do meio ambiente, ou seja, promove o rearranjo das redes neuronais, contribuindo assim para a plasticidade sináptica (Picciotto *et al.*, 2012; Ito e Schuman, 2008).

*i. Metabolismo:* A síntese da ACh ocorre no citoplasma nos terminais dos axónios a partir dos seus precursores: colina e acetil coenzima A (Acetil CoA), numa reação mediada pela acetilcolina transferase (Figura 4) (Prado et al., 2002). Posteriormente, a ACh é empacotada em vesículas sinápticas (Purves et al., 2001). Uma vez que os neurónios não têm a capacidade de produzir colina, esta provém da alimentação ou da própria degradação da ACh.



**Figura 4** - Reação de síntese da acetilcolina. (Adaptado de Overview of synaptic transmission. *Principles of neural science* (Kandel *et al.*, 2008))

A libertação da ACh ocorre, à semelhança do que acontece com outros neurotransmissores, por exocitose após a fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica. Esta fusão ocorre após a chegada do potencial de ação no terminal do neurónio pré-sináptico, conseqüentemente há uma alteração no potencial da membrana pré-sináptica provocando a abertura dos canais de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

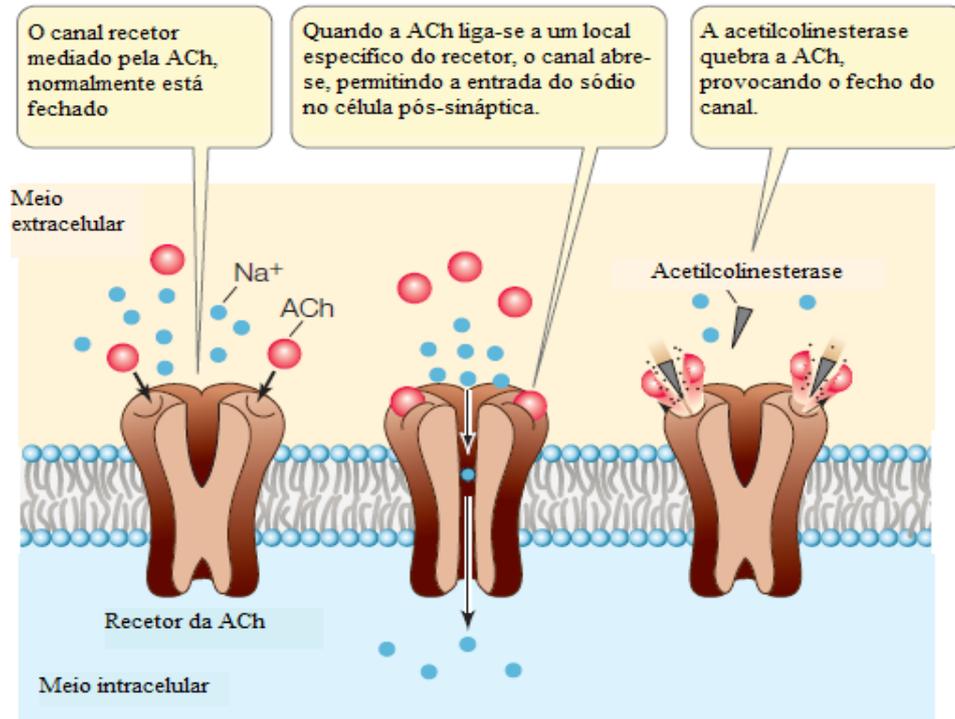


**Figura 5** - Transmissão sináptica da ACh numa junção neuromuscular (modelo de uma sinapse química).

(Adaptado de Life – the science of biology (Sadava *et al.*, 2011))

A grande diferença no gradiente de concentração de  $Ca^{2+}$  faz com que haja um influxo deste, para o terminal pré-sináptico. O aumento da concentração de  $Ca^{2+}$ , a nível pré-sináptico, permite fusão das vesículas com a membrana do neurónio pré-sináptico (Figura 5) (Purves *et al.*, 2001).

Após a fusão com a membrana pré-sináptica, a ACh libertada difunde-se na fenda sináptica e liga-se aos seus recetores na membrana pós-sináptica (Sadava *et al.*, 2011). No final da sua ação, a ACh é degradada pela acetilcolinaesterase sendo os seus metabolitos (colina e Acetil CoA) removidos da fenda sináptica para posterior reutilização (Figura 6).



**Figura 6** - Degradação enzimática da Acetilcolina

(Adaptado de Life – The science of biology (Sadava et al., 2011))

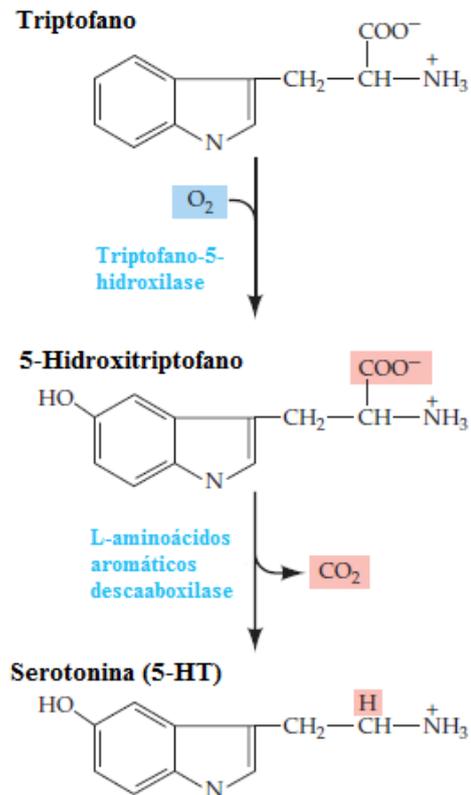
A remoção do neurotransmissor da fenda sináptica é essencial para manter a sua concentração ideal e impedir que o neurónio entre noutro ciclo de transmissão sináptica (Purves et al., 2001).

*ii. Recetores:* A ACh tem ação sobre dois tipos de recetores: muscarínicos que são metabotrópicos e os nicotínicos que são ionotrópicos, funcionando como canal iónico de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>. Os primeiros devem o seu nome ao facto de serem ativados pela muscarina, enquanto os segundos são ativados pela nicotina (Harvey e Shahid, 2012; Jones et al., 2012; Sadava et al., 2011).

### **Serotonina (5-Hidroxitriptamina – 5-HT)**

Este neurotransmissor exerce o seu efeito tanto a nível do SNC como do SNP; está presente no plexo mioentérico e nas células enterocromafins do trato gastrointestinal, nas plaquetas, no SNC e na retina. Através do SNC, a serotonina controla o estado de alerta, o ciclo do sono, o humor e o modo como o cérebro processa informações sensoriais e as emoções (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008; Purves et al., 2001).

*i. Metabolismo:* A serotonina é sintetizada em duas etapas a partir do triptofano, um aminoácido essencial. Na primeira etapa, o triptofano é hidroxilado a 5-hidroxitriptofano. Este, por sua vez, é descarboxilado obtendo-se assim, a serotonina (Figura 7). Após a sua síntese, a serotonina é armazenada em vesículas sinápticas por intermédio do VMAT. A ação da serotonina é inativada através da sua recaptação para os terminais nervosos através do transportador da serotonina (SERT) e posterior oxidação pela MAO (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Purves et al., 2001).



**Figura 7** - Reação de biossíntese da Serotonina. (Adaptado de Neuroscience. (Purves *et al.*, 2001))

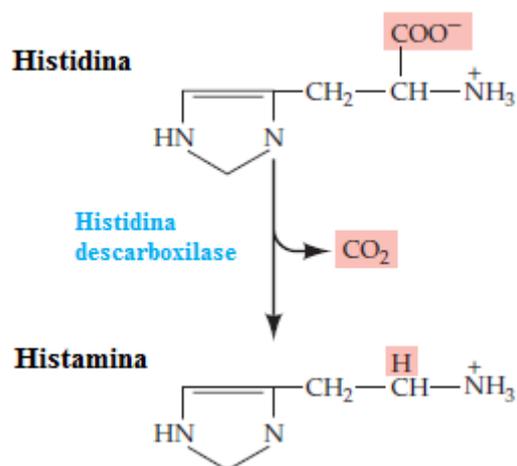
*ii. Recetores:* Os efeitos da serotonina são mediados pelos seus sete recetores (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) que diferem na via de transdução de sinal e na sua localização. Apenas os recetores do tipo 5-HT<sub>3</sub> são recetores ionotrópicos; são recetores com canais catiónicos não seletivos, mediando respostas pós-sinápticas excitatórias, os restantes tipos de recetores são metabotrópicos (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Purves et al., 2001).

## Histamina

A histamina para além de estar presente nos mastócitos e nas células do epitélio gástrico também se encontra nos neurónios do SNC, tendo um papel importante na regulação do estado de alerta. Este neurotransmissor também controla o despertar e devido à sua ação nos vasos sanguíneos, há possibilidade de controlar o fluxo sanguíneo cerebral (Purves et al., 2001).

*i. Metabolismo:* A histamina é obtida a partir da descarboxilação do aminoácido histidina (Figura 8), posteriormente é armazenada em vesículas sinápticas por intermédio do VMAT. Este neurotransmissor é degradado através de uma reação enzimática de oxidação ou metilação, mediada pela ação conjunta do MAO e da histamina metiltransferase (Purves et al., 2001).

**Figura 8** - Reação da biossíntese da histamina.  
(Adaptado de Neuroscience. (Purves *et al.*, 2001))



*ii. Recetores:* A histamina possui quatro tipos de recetores: H1, H2, H3 e H4. São todos metabotrópicos e estão presentes tanto no SNC como no SNP. Os recetores H1 são responsáveis pela ativação da fosfolipase C; os H2 aumentam a concentração intercelular de AMPc; os H3 são, na sua maioria, recetores pré-sinápticos que controlam a libertação de histamina e de outros neurotransmissores; por último os recetores H4 participam na inibição do AMPc. A função deste amplo sistema, de que a histamina faz parte, ainda não está totalmente esclarecida. Contudo, existem dados que associam a histamina presente no cérebro ao comportamento sexual, à pressão arterial, entre outros (Barret et al., 2010; Purves et al., 2001).

### 1.2.2. Catecolaminas

#### Dopamina, Noradrenalina, Adrenalina

As catecolaminas são produzidas pelas glândulas supra-renais, sendo libertadas para a corrente sanguínea em resposta a um *stress* físico e/ou emocional, estando também envolvidas em funções cognitivas e funções homeostáticas (Frederick e Stanwood, 2009).

A adrenalina (epinefrina) está presente nos neurónios do SNC e é o principal neurotransmissor libertado pelas glândulas supra-renais em episódios de *stress*, juntamente com a ativação do SNS (Purves et al., 2001).

A noradrenalina (norepinefrina) também está presente nos neurónios do SNC; é o principal neurotransmissor dos neurónios pós-ganglionares simpáticos. Está envolvida no

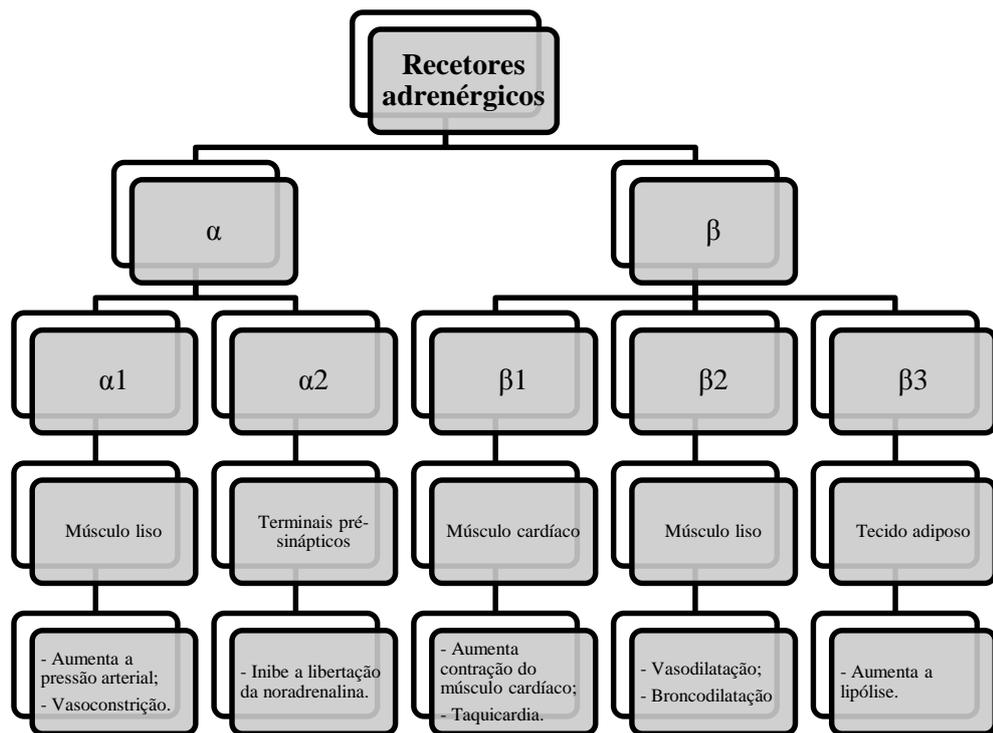
controle da ansiedade, atenção, assim como nos comportamentos alimentares, de aprendizagem e memória (Frederick e Stanwood, 2009).

A dopamina encontra-se nos neurónios do SNC e nos gânglios vegetativos. Esta tem a capacidade de regulação dos sistemas: endócrino, límbico e cardiovascular (Frederick e Stanwood, 2009).

*i. Metabolismo:* Os três neurotransmissores têm como precursor o aminoácido tirosina (obtida a partir da alimentação ou sintetizada no fígado a partir da fenilalanina). A sua biossíntese inicia-se com a hidroxilação da tirosina a DOPA, pela enzima tirosina hidroxilase, que de seguida é descarboxilada a dopamina. Grande parte da dopamina formada é armazenada em vesículas que contêm a dopamina- $\beta$ -hidroxilase que irá promover a conversão da dopamina em noradrenalina. Nas glândulas supra-renais, a noradrenalina é convertida a adrenalina por adição de um grupo metilo. Após a sua síntese as catecolaminas são armazenadas em vesículas sinápticas através do transportador vesicular de monoaminas (VMAT) (Frederick e Stanwood, 2009; Purves et al., 2001).

A ação das catecolaminas termina aquando da sua recaptação ou degradação. O transportador da dopamina (DAT) realiza a sua recaptação para os terminais nervosos e para as células gliais adjacentes (Purves et al., 2001). Relativamente à noradrenalina, esta é removida da fenda sináptica pelo transportador de noradrenalina (NET). A adrenalina não possui nenhum transportador específico mas pensa-se que o NET é capaz de a transportar. As catecolaminas são degradadas pelas enzimas: monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT) por oxidação e metilação, respetivamente (Purves et al., 2001).

*ii. Recetores:* A noradrenalina e a adrenalina têm os mesmos recetores adrenérgicos que se dividem em  $\alpha$  e  $\beta$ , sendo que a noradrenalina possui mais afinidade para os recetores  $\beta$  e a adrenalina para os recetores  $\alpha$ . Na figura 9 estão representados os subtipos de cada recetor e a sua respetiva distribuição, assim como alguns dos seus efeitos.



**Figura 9** - Distribuição dos recetores adrenérgicos. (Adaptado de

[http://php.med.unsw.edu.au/cellbiology/index.php?title=2012\\_Group\\_7\\_Project](http://php.med.unsw.edu.au/cellbiology/index.php?title=2012_Group_7_Project) [Consultado em 23-06-2014])

Os cinco subtipos de recetores são metabotrópicos, ou seja estão associados a diferentes tipos de proteínas G, o que vai implicar respostas diferentes. (Purves et al., 2001).

Os recetores da dopamina não são os mesmos das outras catecolaminas. No entanto, em elevadas concentrações a dopamina consegue ativar os recetores adrenérgicos. Atualmente estão descritos cinco subtipos de recetores: D1, D2, D3, D4 e D5; sendo todos eles metabotrópicos. Os recetores D1 e D5 ativam a adenilciclase e aumento o nível intracelular de AMPc, por outro lado os recetores D2, D3 e D4 inibem a adenilciclase, diminuindo a concentração intracelular de AMPc (Girault e Greengard, 2004).

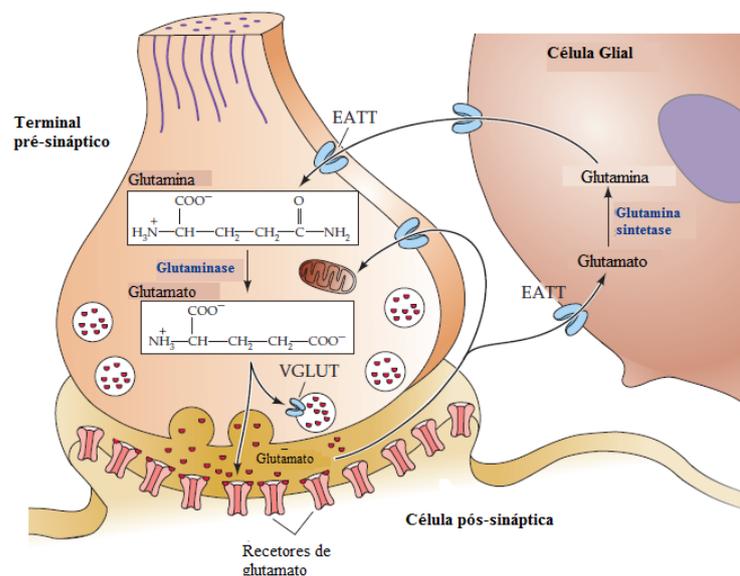
### 1.2.3. Aminoácidos excitatórios

#### Glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e estima-se que mais de metade das sinapses do cérebro liberta este neurotransmissor. O glutamato está envolvido nos processos de plasticidade sináptica e em funções neuronais como a aprendizagem e a memória (Danbolt, 2001; Willard e Koochekpour, 2013). Contudo, elevadas

concentrações extracelulares de glutamato com consequente aumento dos níveis de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular são tóxicas para os neurónios. Isto acontece devido à ativação de recetores específicos de glutamato de forma aguda ou crónica, causando a morte dos neurónios (Bleich *et al.*, 2003; Purves *et al.*, 2001).

*i. Metabolismo:* o glutamato é um aminoácido não essencial e tem como principal precursor a glutamina (Figura 10). Este neurotransmissor não consegue atravessar a barreira hemato-encefálica, o que implica que seja sintetizado nos neurónios a partir de precursores locais como, por exemplo, a glutamina (Purves *et al.*, 2001). Esta é libertada pelas células gliais, posteriormente é captada para os terminais pré-sinápticos onde é metabolizada a glutamato pela glutaminase.



**Figura 10** - Ciclo da síntese de glutamato. (Adaptado de Neuroscience. (Purves *et al.*, 2001))

Outros possíveis precursores do glutamato são o  $\alpha$ -cetoglutarato, um intermediário do ciclo de krebs; e a glucose metabolizada pelos neurónios. Após a sua síntese nos terminais pré-sinápticos, o glutamato é armazenado em vesículas por transportadores vesiculares, denominados VGLUT. A inativação do glutamato ocorre por recaptção da fenda sináptica pelos transportadores de aminoácidos excitatórios existentes nas membranas das células gliais e dos neurónios pré-sinápticos. É importante referir que o glutamato captado pelas células gliais é convertido a glutamina pela enzima glutamina sintetase; esta é transportada para os terminais dos neurónios pré-sinápticos. Este “ciclo glutamato-

glutamina” permite manter uma concentração adequada de glutamina (Purves et al., 2001).

*ii. Recetores:* os recetores do glutamato podem ser divididos em dois grupos: ionotrópicos (iGluR) ou metabotrópicos (mGluR). O primeiro grupo tem três tipos de recetores: N-metil-D-aspartato (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os recetores cainato; a ativação destes recetores produz respostas pós-sinápticas excitatórias, sendo que grande parte destas são mediadas pelos recetores AMPA, enquanto os recetores NMDA têm um papel fundamental no desenvolvimento de plasticidade sináptica, e no caso de uma estimulação excessiva provocam excitotoxicidade. (Bleich et al., 2003; Purves et al., 2001).

Os recetores NMDA permitem a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  e de catiões monovalentes como o  $\text{K}^+$  e o  $\text{Na}^+$ . A alteração da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  faz com que atue como um mensageiro químico secundário, ativando cascatas de sinalização intracelular. A ativação destes recetores requer a presença de dois agonistas: o glutamato e a glicina; adicionalmente, ligam-se a  $\text{Mg}^{2+}$  extracelular, o que permite modular o fluxo de outros catiões (Klein e Castellino, 2001; Purves et al., 2001)

Os recetores AMPA são permeáveis ao  $\text{Na}^+$  e ao  $\text{K}^+$ ; alguns recetores também permitem o fluxo de  $\text{Ca}^{2+}$ , tendo uma importância adicional nos neurónios que não têm recetores NMDA. Em comparação com os recetores NMDA, apresentam menos sensibilidade ao glutamato, o que faz com que sejam rapidamente inativados (Patneau e Mayer, 1990; Purves et al., 2001)

Assim, tal como os recetores AMPA, os recetores cainato também são permeáveis aos iões  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Encontram-se nos terminais pré-sinápticos, de sinapses inibitórias e excitatórias, permitindo controlar a libertação dos neurotransmissores (Bleich et al., 2003; Purves et al., 2001).

Quanto aos recetores metabotrópicos, a sua ação depende dos seus mecanismos de transdução de sinal. A ativação dos recetores do grupo I provoca a ativação da fosfolipase C, provocando a libertação de  $\text{Ca}^{2+}$  proveniente do meio extracelular. Este processo leva a um aumento da excitação neuronal e a uma maior sensibilidade a concentrações elevadas de glutamato que pode resultar na apoptose dos neurónios. Por outro lado, a

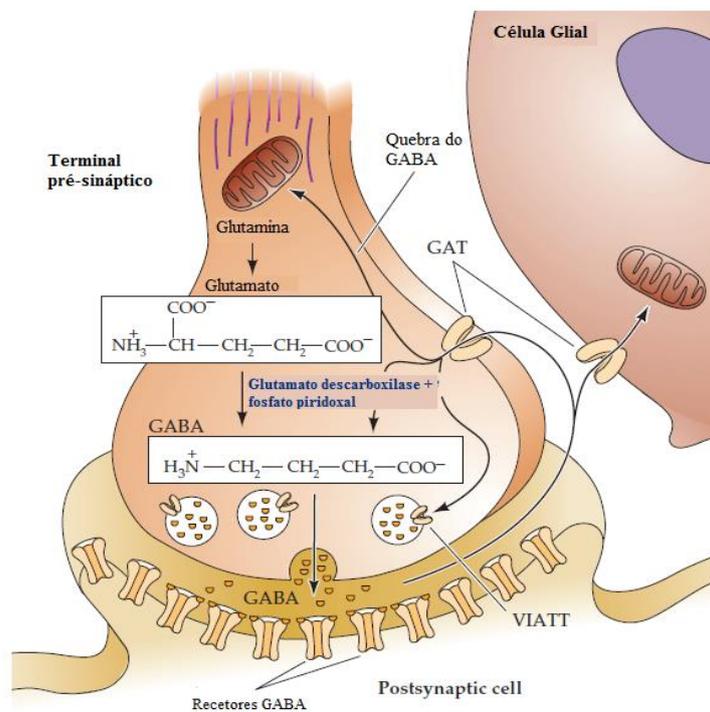
ativação dos recetores dos grupos II e III inibe a adenilciclase que, conseqüentemente vai diminuir a libertação de glutamato (Bleich et al., 2003)

#### 1.2.4. Aminoácidos Inibitórios

##### GABA (ácido $\gamma$ -aminobutírico)

O GABA está presente em cerca de um terço das sinapses neuronais, sendo assim o principal neurotransmissor inibitório, induzindo a inibição do SNC a nível pré-sináptico (Purves et al., 2001).

*i. Metabolismo:* o principal precursor do GABA é a glucose mas também tem como precursores a glutamina e o piruvato. O GABA é obtido a partir do glutamato numa reacção catalisada pelo glutamato descarboxilase que tem como cofactor o fosfato piridoxal. Após a sua síntese é armazenado em vesículas sinápticas através do transportador vesicular de aminoácidos inibitórios (VIATT). A remoção do GABA da fenda sináptica é feita pelos neurónios ou pelas células gliais que têm na sua membrana sináptica transportadores com elevada afinidade para o glutamato (GAT) (Figura 11) (Purves et al., 2001).



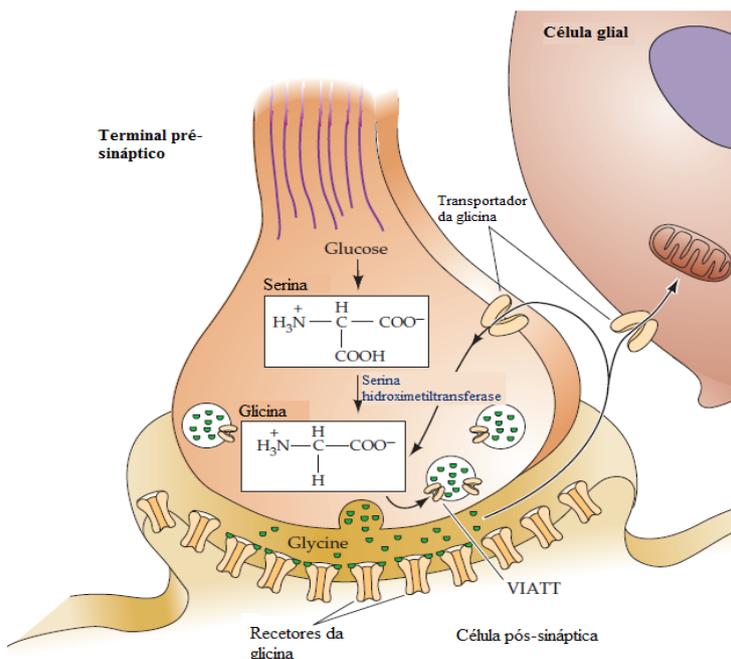
**Figura 11** - Metabolismo do GABA. (Adaptado de Neuroscience. (Purves et al., 2001))

*ii. Recetores:* o GABA tem três tipos de recetores: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub>. Os recetores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>C</sub> são ionotrópicos, sendo permeáveis ao ião Cl<sup>-</sup>; o fluxo de carga negativa inibe os neurónios pós-sinápticos; os recetores GABA<sub>B</sub> são metabotrópicos. A ligação do GABA a estes recetores provoca a sua alteração conformacional permitindo a entrada do Cl<sup>-</sup>. O fluxo de Cl<sup>-</sup> provoca a hiperpolarização da membrana, levando à inibição dos neurónios (Barret *et al.*, 2010; Ben-Ari, 2002).

### Glicina

A glicina tem uma ação mais localizada quando comparado com o GABA. Cerca de metade das sinapses da espinal medula e tronco cerebral utiliza a glicina como neurotransmissor. Além da sua ação inibitória a nível do SNC, a glicina medeia a neurotransmissão excitatória através da potenciação da ação do glutamato nos recetores NMDA (Lopez-Corcuera *et al.*, 2001; Purves *et al.*, 2001).

*i. Metabolismo:* a glicina é sintetizada a partir da serina, numa reação catalisada pela serina hidroximetiltransferase. Posteriormente é armazenada em vesículas sinápticas pelo VIATT. Após a sua libertação na fenda sináptica, a glicina é rapidamente removida pelos transportadores membranares presentes nas células gliais e nos neurónios pré-sinápticos (Figura 12) (Purves *et al.*, 2001).



**Figura 12** - Metabolismo da Glicina. (Adaptado de Neuroscience. (Purves *et al.*, 2001))

*ii. Recetores:* os recetores da glicina encontram-se, principalmente na espinal medula e no tronco cerebral; também são permeáveis ao anião  $\text{Cl}^-$  e a sua estrutura e tamanho são semelhante à dos recetores  $\text{GABA}_A$ , ou seja, são recetores ionotrópicos (Purves et al., 2001).

### 1.2.5. Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos são definidos como pequenas proteínas, constituídas por cadeias de aminoácidos. As suas ações vão desde neurotransmissor até fator de crescimento; são hormonas no sistema endócrino e mensageiros secundários no sistema imunitário (Hökfelt *et al.*, 2003).

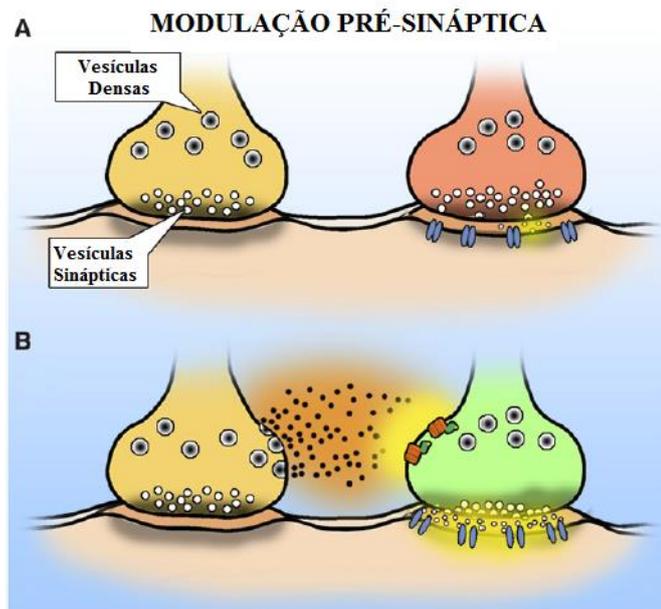
Ao contrário dos neurotransmissores não peptídicos, os neuropeptídeos não são sintetizados nem sofrem recaptação, para posterior reciclagem, no terminal pré-sináptico. Por sua vez, são sintetizados no citoplasma perinuclear do corpo celular do neurónio e, posteriormente são transportados, em vesículas densas e grandes, para o terminal pré-sináptico pelo fluxo axonal, onde coexistem com as vesículas contendo neurotransmissores não peptídicos como o glutamato ou o GABA. Como todas as moléculas proteicas, a síntese de neuropeptídeos requer a transcrição de sequências de ADN e a transcrição de RNA mensageiro (RNAm) em proteínas. A síntese ocorre nos ribossomas do retículo endoplasmático rugoso. O produto resultante, pró-peptídeo, sofre clivagem e modificações em etapas de processamento pós-tradução mediado por proteases e peptidases, sendo convertido num neuropeptídeo. Outra diferença entre os neuropeptídeos e os neurotransmissores não peptídicos está nos estímulos que desencadeiam a libertação dos mesmos. Enquanto um único potencial de ação resultante de um aumento da concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  provoca a fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica e, conseqüente libertação dos neurotransmissores não-peptídicos, a libertação dos neuropeptídeos requer estímulos mais prolongados e repetidos (Hoyer e Bartfai, 2012).

As ações dos neuropeptídeos são mediadas inicialmente pela sua ligação a recetores acoplados a proteínas G. Uma vez na fenda sináptica e exercida a sua ação, os neuropeptídeos são removidos através da sua clivagem por peptidases presentes nas membranas celulares. Este mecanismo de remoção é diferente do mecanismo dos neurotransmissores não peptídicos que são rapidamente recaptados por transportadores localizados na célula pré-sináptica. Como conseqüência, a ação dos neuropeptídeos na

transmissão sináptica é mais prolongada, tendo a capacidade de percorrer longas distâncias relativamente ao seu local de origem. Esta capacidade indica a existência de recetores dos neuropéptidos em diferentes sinapses para além da sinapse onde foram libertados (Merighi *et al.*, 2011; van den Pol, 2012).

Quando os neuropéptidos coexistem com os neurotransmissores, os primeiros interagem com recetores acoplados à proteína G, como referido anteriormente, enquanto os neurotransmissores exercem a sua ação nos recetores ionotrópicos. Os neuropéptidos, regra geral, interagem com os neurotransmissores, alterando as propriedades dos canais dos recetores ionotrópicos ou a sua resposta a estímulos posteriores. A ação modulatória dos neuropéptidos pode ocorrer por ação direta no complexo do recetor ou pela ativação de mensageiros secundários que por sua vez atuam no complexo do recetor (Merighi *et al.*, 2011).

Os neuropéptidos estão presentes no SNC, onde têm um papel fundamental na modulação da atividade neuronal. A transmissão sináptica rápida no cérebro deve-se à libertação do glutamato ou do GABA ou da glicina (Figura 13). A modulação destes neurotransmissores é o principal alvo dos neuropéptidos, sendo que grande parte das suas ações alteram de forma efetiva, a concentração do glutamato ou do GABA/glicina através de mecanismos pré e/ou pós-sinápticos (Merighi *et al.*, 2011).



**Figura 13** – Libertação de neurotransmissores resultante da modulação neuropeptídica pré-sináptica: (A) Esquema de dois axónios em contacto sináptico com uma dendrite normal; (B) Esquema da libertação de neuropéptidos (axónio da esquerda) que difundem lateralmente até ao axónio adjacente, potenciando a libertação de neurotransmissores de ação rápida.

(Adaptado de Neuropeptide Transmission in Brain Circuits (van den Pol, 2012))

## Capítulo II

### 2.1. Drogas e a sua ação sobre os neurotransmissores

O consumo crônico de drogas provoca alterações na transmissão neuroquímica a nível do SNC; modifica o mecanismo de compensação do indivíduo fazendo com que este se torne dependente. Na base desta dependência está a alteração nos circuitos neurocognitivos envolvidos na atenção, na motivação e na capacidade de controlar impulsos e comportamentos, provocando um aumento no desejo do consumo de drogas. (Buttner, 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), droga é toda a substância que introduzida no organismo vivo modifica uma ou mais das suas funções. E define dependência como sendo um estado psíquico e por vezes físico, caracterizado por comportamentos e respostas que incluem sempre a compulsão e necessidade de tomar a droga, de forma contínua ou periódica, de modo a experimentar efeitos físicos ou para evitar o desconforto da sua ausência, podendo a tolerância estar ou não presente (WHO, 2014).

A classificação das drogas depende do efeito que produzem no SNC (Brunton *et al.*, 2005):

- Drogas depressoras: álcool, heroína;
- Drogas estimulantes: cocaína, anfetaminas, ecstasy ou 3,4-metilenedioxi-N-metilamfetamina (MDMA);
- Drogas perturbadoras (alucinogénicas): cannabis, dietilamida do ácido lisérgico (LSD).

Estas drogas têm a capacidade de alterar a ação dos neurotransmissores através dos seus recetores ou dos seus transportadores, alterando a comunicação entre as células neuronais. Consequentemente há uma plasticidade sináptica que pode causar mudanças irreversíveis no cérebro, afetando por exemplo o processo de aprendizagem, memória, entre outros sistemas neurocognitivos (Buttner, 2011; Hyman e Malenka, 2001).

### 2.1.1. Álcool

O álcool, ou mais especificamente, o etanol é a droga mais consumida pela sociedade. A baixas concentrações sanguíneas provoca desinibição e euforia. Atua como um depressor do SNC, tendo efeitos sedativos, hipnóticos e anestésicos. O consumo crônico de álcool provoca, no entanto, alterações funcionais nas sinapses químicas (Pandey, 1998; Tabakoff e Hoffman, 1996). Estas alterações devem-se a um desequilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios, através dos diferentes sistemas dos neurotransmissores e dos neuropeptídeos (Vengeliene *et al.*, 2008).

No SNC, o álcool interage com os recetores inibitórios GABA do tipo A (GABA<sub>A</sub>), potenciando o seu efeito e antagoniza os recetores excitatórios NMDA, (Chandler *et al.*, 1998; Whiting *et al.*, 1999)

Como já foi referido o GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e a sua ativação causa uma diminuição da excitabilidade neuronal. O álcool aumenta o fluxo de iões Cl<sup>-</sup> através dos canais dos recetores GABA<sub>A</sub> para o meio intracelular, potenciando a inibição neuronal (Buck e Harris, 1991; Chandler *et al.*, 1998). O álcool também exerce a sua ação inibitória sobre os recetores NMDA, diminuindo o fluxo dos catiões Ca<sup>2+</sup> através destes recetores; como consequência a comunicação entre os neurónios e a estrutura das sinapses fica comprometida (Gass e Olive, 2008). Assim, o consumo agudo de álcool diminui a atividade glutamérgica devido ao seu efeito antagonista nos recetores NMDA. Por sua vez, o consumo crónico provoca uma adaptação dos recetores de glutamato aos efeitos inibitórios do álcool através do aumento da sensibilidade dos recetores (Vengeliene *et al.*, 2008).

O consumo contínuo de álcool causa tolerância e dependência. O desenvolvimento de tolerância está relacionado com a diminuição da funcionalidade dos recetores GABA<sub>A</sub>, que se deve a um decréscimo no número de recetores, e com a diminuição da sensibilidade devido a alterações nas subunidades destes recetores (Addolorato *et al.*, 2012; Vengeliene *et al.*, 2008). Foram realizados ensaios para avaliar os efeitos de substâncias antagonistas dos recetores GABA<sub>A</sub>, em dois grupos de animais: um grupo foi sujeito à administração crónica de álcool, seguida da sua abstinência com o objetivo de provocar convulsões; o outro grupo ingeriu água. O grupo tratado com álcool era mais suscetível, quando comparado com o grupo que não recebeu álcool, às convulsões induzidas pela bicuculina que inibe os canais de Cl<sup>-</sup>, incluindo os recetores GABA<sub>A</sub>. Estes dados sugerem que o

consumo crônico de álcool reduz as funções dos recetores GABA<sub>A</sub>, uma vez que são necessárias concentrações mais baixas de bicuculina para induzir convulsões (Addolorato *et al.*, 2012; Buck e Harris, 1991; Morrow, 1995).

Relativamente ao desenvolvimento de dependência foi realizado um estudo que comparou os efeitos do lorazepam, no cérebro humano através do metabolismo da glucose, em indivíduos com e sem histórico familiar de alcoolismo. Através da avaliação do metabolismo da glucose em diversas áreas do cérebro é possível determinar se estas estão ou não ativas no momento da medição. Este estudo avaliou os efeitos do lorazepam no cerebelo (responsável pela coordenação motora). Os indivíduos com história familiar de alcoolismo apresentaram um baixo metabolismo de glucose comparativamente aos que não o tinham. Assim, conclui-se que a atividade dos recetores GABA<sub>A</sub> dos indivíduos com histórico familiar de alcoolismo estava alterada, sendo menos suscetíveis aos efeitos de substâncias como o álcool ou o lorazepam, promovendo a ingestão de uma maior quantidade dessa substância (Volkow *et al.*, 1995).

Como foi referido acima, o álcool tem um efeito inibitório nos recetores NMDA. Assim os antagonistas destes recetores têm a capacidade de potenciar alguns dos efeitos do consumo crônico de álcool como, por exemplo a estimulação da atividade motora (Beleslin *et al.*, 1997; Danysz *et al.*, 1992). Em resposta à exposição contínua ao álcool, há um aumento de diferentes subunidades dos recetores NMDA no hipocampo e no córtex cerebral. Como resultado, o SNC entra num estado de hiperexcitabilidade quando um indivíduo se encontra em abstinência. Esta hiperexcitabilidade pode manifestar-se através de convulsões que podem ser tratadas com antagonistas. Com o tempo a expressão dos recetores NMDA diminui e, por consequência o estado de hiperexcitabilidade (Carpenter-Hyland *et al.*, 2004; Grant *et al.*, 1990; Tsai *et al.*, 1995).

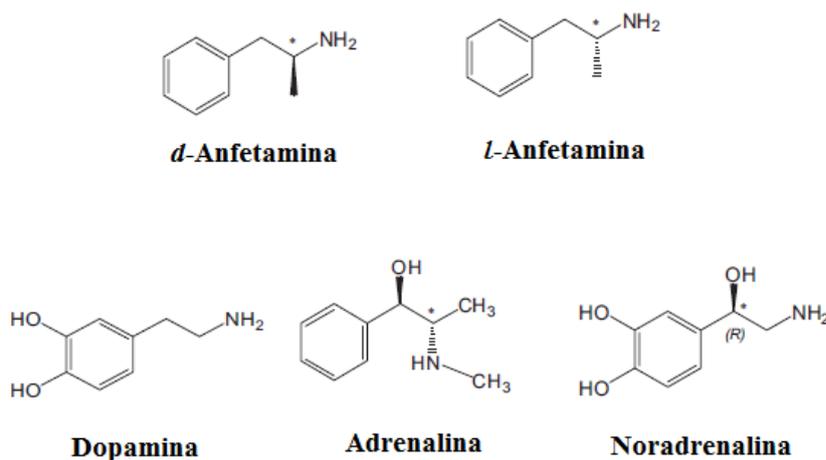
### **2.1.2. Anfetaminas e derivados**

As anfetaminas não são drogas de origem natural, ou seja, são sintetizadas em laboratório; são simpaticomiméticos, derivados da feniletilamina. Encontram-se na forma de pó, de líquido, cápsulas e comprimidos, podendo ser administradas por via oral, via nasal ou intravenosa (Buttner, 2011; Müller *et al.*, 2007)

Estas substâncias são psicostimulantes que interagem com o sistema neurotransmissor das catecolaminas, principalmente com o da dopamina; e com o da monoamina,

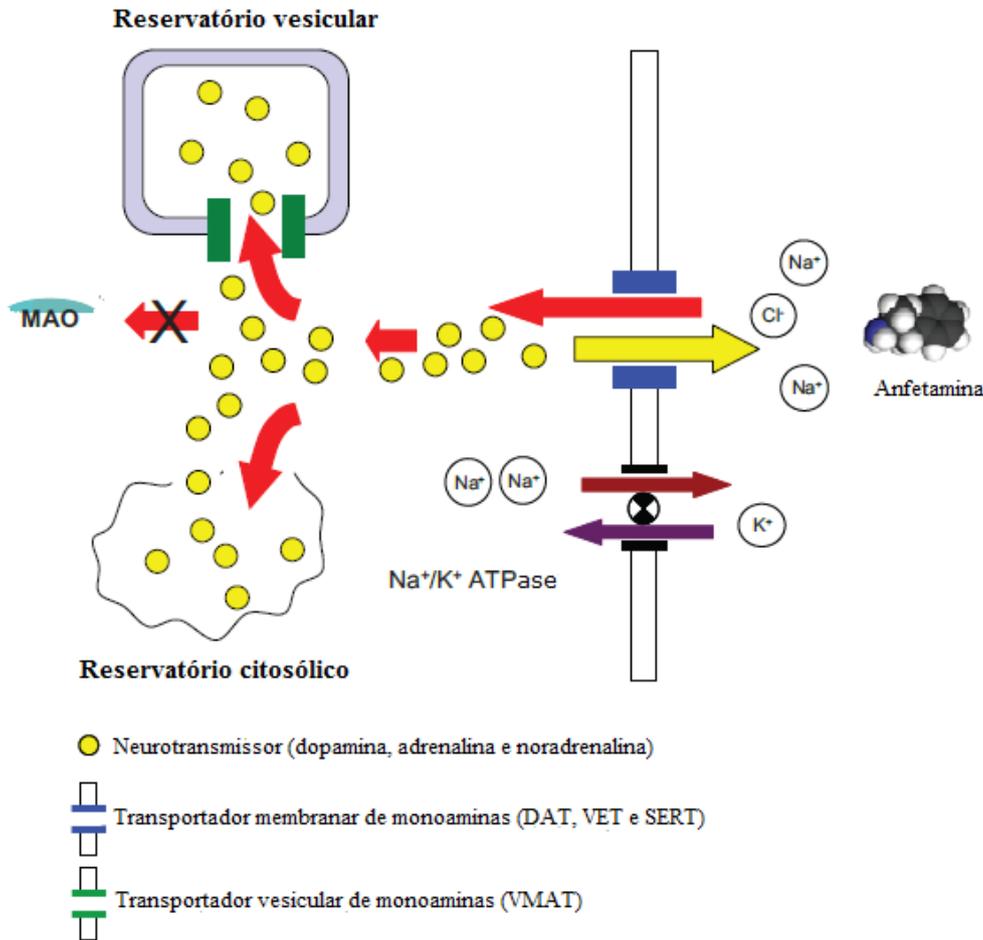
serotonina. Os seus efeitos simpaticomiméticos traduzem-se através de um aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do estado de alerta. Tem como efeitos adversos agressividade, insónia, ataques de pânico, hipertermia, paranoia e convulsões (Buttner, 2011; Meyer, 2013).

As anfetaminas e os seus derivados, como as metanfetaminas e o ecstasy (MDMA), têm um grande impacto a nível mental e comportamental, podendo causar dependência e neurodegeneração; o seu consumo também está associado a um maior risco para o desenvolvimento da Doença de Parkinson, uma vez que afetam a libertação e recaptação de dopamina (diminuem os níveis deste neurotransmissor em determinadas áreas do cérebro) devido aos seus efeitos neurotóxicos no sistema dopaminérgico (Thrash *et al.*, 2009). O mecanismo de neurotoxicidade das metanfetaminas e do MDMA tem como base um aumento da peroxidação lipídica e da oxidação do ADN, assim como um aumento significativo dos marcadores de *stress* oxidativo como por exemplo o radical hidroxilo. Ensaio experimentais em animais expostos a metanfetaminas demonstraram danos nos neurónios dopaminérgicos do corpo estriado (*striatum*) e nos seus corpos celulares na substância negra, mimetizando o padrão degenerativo em indivíduos com a Doença de Parkinson. Também foram observados, em consumidores de metanfetaminas, danos seletivos em terminais dopaminérgicos no corpo estriado. Estes dados sugerem que o consumo de metanfetaminas e MDMA é um fator de risco para o desenvolvimento da Doença de Parkinson (Buttner, 2011). A sua estrutura química é muito semelhante à das catecolaminas o que é determinante para a sua ação no SNC justificando, deste modo, os seus efeitos aditivos (Figura 14); esta semelhança explica a falta de seletividade por parte de alguns transportadores membranares.



**Figura 14** - Estruturas químicas dos isômeros das anfetaminas e das catecolaminas. (Adaptado de Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective (Heal *et al.*, 2013))

Atualmente estão descritos dois mecanismos de ação das anfetaminas: (1) redistribuição das aminas biogénicas das vesículas sinápticas para o citoplasma do terminal pré-sináptico, aumentando a sua concentração intracelular, e (2) transporte reverso das monoaminas do citoplasma para o meio extracelular através dos transportadores existentes na membrana plasmática (Sulzer *et al.*, 2005). No primeiro mecanismo uma molécula de monoamina ou anfetamina liga-se a dois  $\text{Na}^+$  e a um  $\text{Cl}^-$ , o complexo formado é transportado de forma ativa para o terminal pré-sináptico por um transportador específico das monoaminas. Existem dois reservatórios (intracelulares) para o armazenamento das aminas biogénicas: o reservatório citosólico que contém as monoaminas sintetizadas recentemente, e o reservatório vesicular que armazena as monoaminas, para posteriormente, serem libertadas (Figura 15) (Fei *et al.*, 2008; Fleckenstein *et al.*, 2009).



**Figura 15** - Mecanismo de ação das anfetaminas. (Adaptado de Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective (Heal *et al.*, 2013))

As moléculas de anfetaminas competem com as catecolaminas e a serotonina pelo seu transporte para os terminais pré-sinápticos através dos respectivos transportadores membranares: DAT, VET ou SERT (Meyer, 2013). Quanto maior a concentração de anfetaminas na fenda sináptica, maior é a quantidade de moléculas de anfetaminas transportadas relativamente às monoaminas. Uma vez no terminal pré-sináptico, as anfetaminas impedem o armazenamento das aminas biogénicas no reservatório citosólico. Consequentemente há uma inversão da recaptção das monoaminas, em vez de serem transportadas da fenda sináptica para o citoplasma do terminal pré-sináptico são transportadas do terminal pré-sináptico para a fenda sináptica. Como resultado ligam-se aos recetores, estimulando excessivamente as células (Robertson *et al.*, 2009). Apesar da ação das anfetaminas depender da libertação das monoaminas, esta é complementada pela inibição da recaptção e pela inibição da enzima MAO, resultando num aumento da concentração das monoaminas na fenda sináptica. Este aumento é responsável pelas

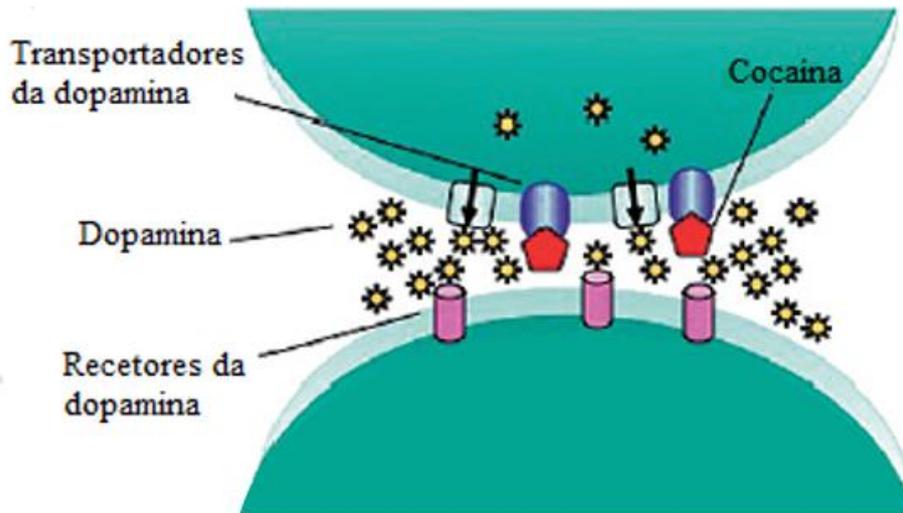
propriedades aditivas (euforia, estimulação da via de recompensa, aumento da percepção sensorial, da motivação psicomotora e sexual) e os efeitos adversos das anfetaminas (Heal *et al.*, 2013; Robertson *et al.*, 2009).

### **2.1.3. Cocaína**

A cocaína é extraída das folhas da planta de coca (*Erythroxylum coca*); é consumida na forma de pó ou cristal através da via nasal, a mais utilizada, mas a via intravenosa, oral e retal também são utilizadas (Warner, 1993).

O consumo de cocaína provoca um grande estado de euforia, juntamente com um aumento do estado de alerta e da autoconfiança. É um potente psicostimulante; reduz a sonolência e melhora a concentração (Buttner, 2011; White e Lambe, 2003). Com o tempo, a euforia é substituída pelo cansaço; o consumo crónico tem como efeitos adversos: depressão, paranóia, comportamentos agressivos, alterações repentinas de humor e alucinações. A nível de complicações clínicas estão incluídas a taquicardia, a vasoconstrição, a hipertensão e ataque cardíaco fulminante (Buttner, 2011).

A cocaína é uma substância com elevado grau de lipofilia. Esta característica faz com a cocaína atravesse rapidamente a barreira hemato-encefálica, daí ser um forte estimulante do SNC, onde os seus efeitos são mediados pela noradrenalina, pela serotonina mas, sobretudo pela dopamina. A cocaína liga-se aos transportadores da dopamina presentes na membrana pré-sináptica, impedindo a sua recaptação. Consequentemente, há uma acumulação de dopamina na fenda sináptica promovendo uma estimulação constante dos recetores dopaminérgicos (Benowitz, 1993; Fleming *et al.*, 1990; White e Lambe, 2003) (Figura 16).



**Figura 16** - Mecanismo de ação da cocaína (Adaptado de <http://www.drugabuse.govpublicationsdrugs-brains-behavior-science-addictiondrugs-brain> [Consultado em 09-07-2014])

Por outro lado, o consumo crônico de cocaína diminui a quantidade de dopamina armazenada nos neurônios pré-sinápticos. Isto faz com que haja um aumento dos receptores no cérebro para compensar a falta de dopamina disponível, como consequência o desejo pelo consumo de cocaína aumenta (Das e Laddu, 1993).

#### 2.1.4. Heroína

A heroína, ou diacetilmorfina, é uma substância derivada da acetilação da morfina. Esta, por sua vez, é obtida a partir do ópio que é extraído de uma planta denominada *Papaver somniferum* (Papoila dormideira). Normalmente a heroína é distribuída na forma de pó branco ou acastanhado; é administrada por via intravenosa ou por aspiração dos vapores libertados pelo seu aquecimento. O consumo de heroína provoca um estado de leveza e euforia que pode durar horas. Como depressora do SNC, alivia as sensações de angústia e dor (Buttner, 2011).

A heroína, como opióide, tem a capacidade de ligar-se aos mesmos receptores que os opióides endógenos – substâncias, produzidas pelo próprio organismo, semelhantes a um opióide e que são utilizadas como neurotransmissores. Este tipo de opióides, como por exemplo as endorfinas, controla funções vitais como a sede e a fome; também regula as alterações de humor (Buttner, 2011).

Existem três tipos de receptores opióides distribuídos por todo o cérebro:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ . Estes receptores controlam a abertura dos canais iônicos, através de mensageiros secundários, o

que por vezes pode levar a uma redução da excitabilidade dos neurónios. Desta forma é possível justificar os efeitos de euforia da heroína que são mediados pelos recetores  $\mu$  e  $\delta$  (Buttner, 2011).

Outra explicação envolve os interneurónios inibitórios do GABA que se encontram na área tegmental ventral, este neurotransmissor reduz a quantidade de dopamina que é libertada no núcleo *accumbens*. A ligação da heroína aos recetores  $\mu$  presentes nesta área inibe a libertação do neurotransmissor GABA. Consequentemente, há uma maior libertação de dopamina aumentando a sua concentração na fenda sináptica, provocando uma maior sensação de prazer e sedação (Kish *et al.*, 2001).

### 2.1.5. LSD

O LSD, ou dietilamina do ácido lisérgico, é uma substância com ação psicadélica ou alucinogénica; é um derivado do ácido lisérgico, um composto obtido naturalmente do fungo *Claviceps purpurea*. A forma de apresentação mais comum consiste em folhas de papel perfurado embebidas em LSD, divididas em pequenos quadrados, cada um representando uma dose; é consumido por via oral, injetada, absorção subcutânea ou inalada, sendo rapidamente absorvido (Passie *et al.*, 2008).

O mecanismo de ação do LSD ainda não é totalmente compreendido. Contudo, sabe-se que atua nos recetores da serotonina, mais especificamente do subtipo 2 (5-HT<sub>2A</sub>), sendo o seu efeito alucinogénico devido à sua ação nestes recetores (Nichols, 2004).

A estimulação dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, e conseqüente ação alucinogénica do LSD está associada a um aumento na concentração de glutamato que medeia a atividade sináptica em regiões específicas do cérebro como, por exemplo, o córtex frontal. Acredita-se que os efeitos que estes recetores têm sobre o glutamato são responsáveis pela distorção da realidade e alteração dos sentidos. A interação entre a serotonina e o glutamato está dependente do grau de estimulação dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> que, por sua vez, vão provocar um aumento dos potenciais pós-sinápticos excitatórios do glutamato. Isto sugere que o LSD induz um aumento da libertação de glutamato pré-sináptico no córtex frontal, onde provoca alterações na perceção, na cognição e no humor. O LSD também atua no *locus coeruleus*, que recebe estímulos sensoriais do organismo, onde produz efeitos simpaticomiméticos (Ciranna, 2006; de Bartolomeis *et al.*, 2013).

### 2.1.6. Cannabis

A cannabis, ou marijuana, é uma substância perturbadora do SNC; é distribuída na forma de haxixe (resina da planta prensada), óleo de haxixe e folhas e flores secas da planta *Cannabis sativa* (Volkow *et al.*, 2014).

As propriedades psicoativas da cannabis podem induzir sintomas psicóticos e de ansiedade, alteração dos sentidos, diminuição da coordenação motora e do tempo de reação. O consumo a longo prazo pode causar apatia, falta de motivação, mudança de humor e danos nos processos de memorização. O princípio ativo da cannabis responsável por estas alterações é o  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) (Volkow *et al.*, 2014).

O corpo humano possui endocanabinóides, como por exemplo a anandamida (AEA) que se ligam naturalmente aos recetores canabinóides presentes por todo o cérebro. O THC, sendo um canabinóide, exerce a sua ação ao ligar-se a estes recetores, mais especificamente aos recetores CB1 da anandamida (Bossong *et al.*, 2009; Volkow *et al.*, 2012).

A anandamida está envolvida na regulação do humor, do apetite, da memória, da dor e emoções. Assim, o THC tem a capacidade de interferir com estas funções. A ligação do THC aos recetores CB1 faz com que estes modifiquem a atividade de diferentes mensageiros químicos secundários, como o AMPc, diminuindo a sua ação. Consequentemente há uma menor quantidade da enzima proteína cinase A, o que vai afetar os canais de cálcio e potássio, reduzindo a quantidade de neurotransmissores libertados. Desta forma a excitabilidade dos neurónios também será menor (Bossong *et al.*, 2009; Volkow *et al.*, 2012).

Contudo, na via da recompensa, há uma maior libertação de dopamina. Este aumento contraditório deve-se ao facto dos neurónios dopaminérgicos desta via não terem recetores CB1, mas são inibidos pelos neurónios GABAérgicos que possuem estes recetores. O THC impede essa inibição e, por sua vez, ocorre um aumento da atividade dos neurónios dopaminérgicos (Volkow *et al.*, 2014).

## Capítulo III

### 3.1. Drogas de abuso e o Sistema dopaminérgico mesolímbico

Como já foi descrito anteriormente, dependência é um estado psíquico e por vezes físico, caracterizado por comportamentos e respostas que incluem sempre a compulsão e necessidade de tomar a droga, de forma contínua ou periódica, de modo a experimentar efeitos físicos ou para evitar o desconforto da sua ausência, podendo a tolerância estar ou não presente.

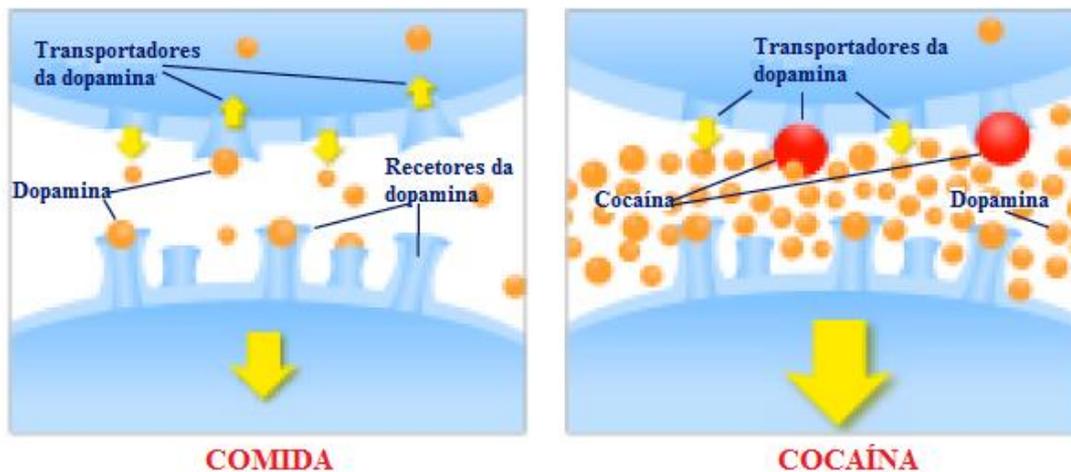
As drogas acima descritas podem provocar sintomas de abstinência, tolerância e dependência. A tolerância desenvolve-se a partir do consumo crónico de drogas, fazendo com que os indivíduos sintam necessidade de aumentar a dose para obter os mesmos efeitos, ou seja, é necessário uma maior quantidade de droga para provocar as alterações nos mecanismos das células que levaram a dependência (Hyman e Malenka, 2001; Kalivas e Stewart, 1991). Estas alterações ocorrem a nível da fisiologia das células e nos mecanismos biológicos em que as drogas atuam, de tal modo que a cessação do consumo de uma droga tem como resultado os sintomas de abstinência. Por outro lado, os sintomas de abstinência provocados pela tolerância dependem das sinapses e dos circuitos neuronais nos quais as drogas provocaram adaptações (Hyman *et al.*, 2006).

A dependência de drogas é uma doença neurobiológica consequência do consumo crónico de drogas que alteram o normal funcionamento dos circuitos do sistema de recompensa e os mecanismos de adaptação, modificando a neuroplasticidade induzida pelo consumo de drogas (Arias-Carrion *et al.*, 2010).

Os processos envolvidos no desenvolvimento da dependência têm sido associados tanto à potenciação do reforço positivo como a supressão dos efeitos negativos do síndrome de abstinência. O reforço positivo potenciado pelas drogas é o que motiva a repetição do seu consumo, um pré-requisito para a ocorrência das adaptações neuronais que levam ao estabelecimento da dependência (Pierce e Kumaresan, 2006). Contudo, os efeitos agudos iniciais desencadeiam mecanismos “contra adaptativos” como a neuroadaptação de sistemas como o dopaminérgico ou a ativação de circuitos de *stress* cerebrais. Associado a estes mecanismos está o síndrome de abstinência que para além de ser indicativo do desenvolvimento de dependência, também tem uma grande influência nas recaídas e na

manutenção dos processos de adição, ou seja, após os efeitos eufóricos o indivíduo já não consome drogas para sentir prazer mas sim para voltar ao normal (Maldonado, 2003).

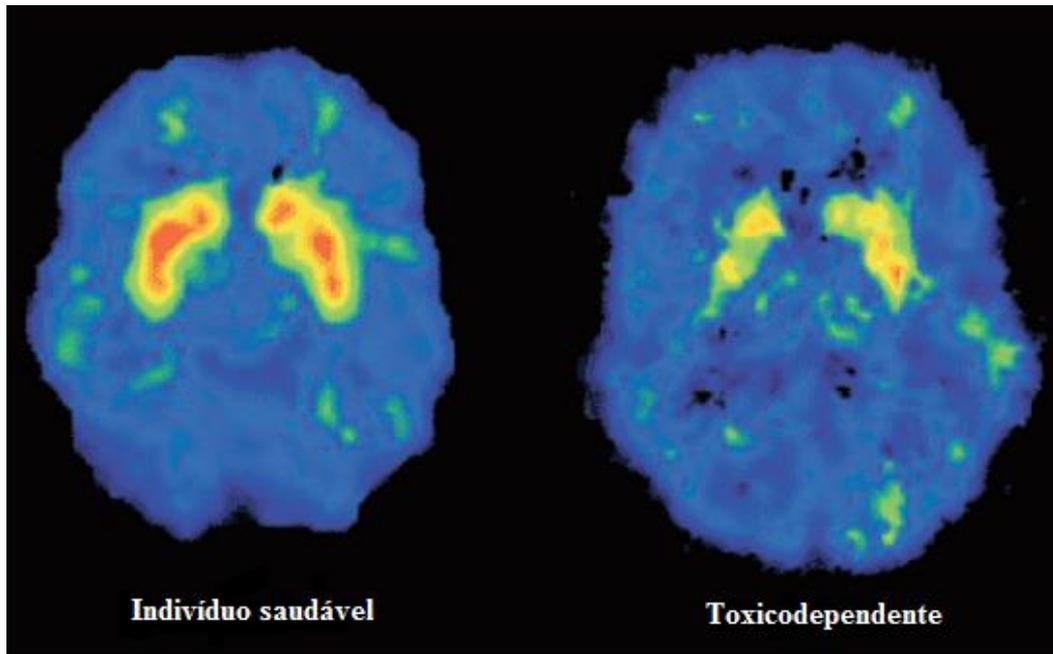
As drogas potenciam o efeito de recompensa da dopamina ao aumentar a sua concentração sináptica no núcleo *accumbens*. Assim, o consumo de drogas é controlado pelos níveis de dopamina no núcleo *accumbens* e é feito para mantê-la dentro de um limite de concentração específico, mantendo um nível desejável de euforia e prazer. Este está envolvido nos processos de recompensa, de reforço, de aprendizagem e de motivação. Todas as atividades compensatórias ou reforços naturais positivos, como a comida, a música ou sexo, provocam um aumento de dopamina no núcleo *accumbens*. Mas as drogas produzem um aumento de dopamina no núcleo *accumbens* 10 vezes superior quando comparadas com os reforços positivos naturais (Figura 17).



**Figura 17** – Concentração de dopamina na fenda sináptica após consumo de comida e de cocaína. Na imagem à esquerda é possível observar a quantidade de dopamina libertada após um reforço positivo natural, e à direita após o consumo de uma droga (cocaína). (Adaptado de <http://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drugs-brain> [Consultado em 10-10-2014])

O aumento de dopamina disponível no núcleo *accumbens* proporciona efeitos de euforia e de recompensa associados ao consumo das drogas, quanto maior a concentração de dopamina maior é a euforia. Consequentemente, com o tempo, a dependência aumenta e com ela a quantidade de droga consumida mas isto não significa que haja um aumento do prazer; pelo contrário, quanto maior o consumo menor a euforia e recompensa sentidas

pelo indivíduo. Isto justifica-se através da redução no número de recetores de dopamina nas regiões cerebrais responsáveis pela motivação/recompensa (figura 18).



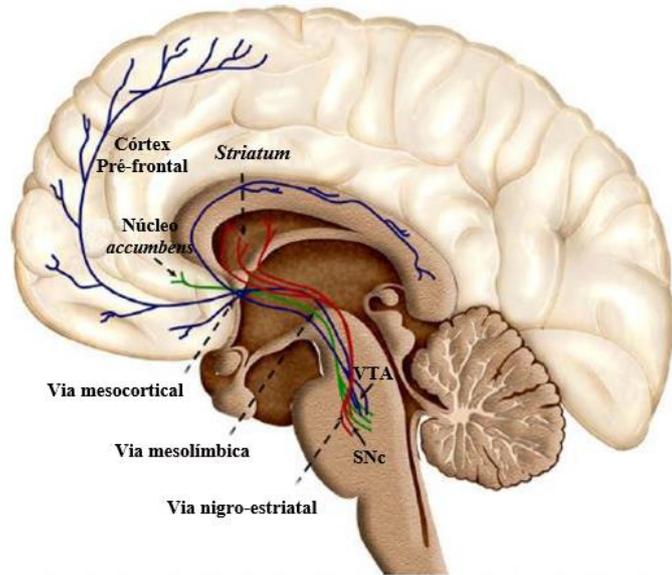
**Figura 18** - Diminuição dos recetores de dopamina devido ao consumo de drogas. (Adaptado de <http://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drugs-brain> [Consultado em 17-11-2014])

É importante referir que os circuitos cerebrais que medeiam os efeitos de prazer das drogas são neurofisiológica, anatómica e neuroquimicamente diferentes daqueles que causam dependência física, e daqueles que promovem a toxicomania. A dependência física é uma consequência do desenvolvimento de tolerância, e manifesta-se pela interrupção abrupta do consumo da droga; a toxicomania é uma doença crónica degenerativa caracterizada pelo consumo compulsivo, apesar da percepção do risco. Segundo a OMS, a definição de toxicomania abrange os seguintes pontos: (1) desejo compulsivo de consumir a droga; (2) tendência em aumentar a dose; (3) desenvolvimento de dependência psicológica e/ou física; (4) efeitos nefastos para o indivíduo e para sociedade (Gardner, 2011).

O sistema dopaminérgico mesolímbico é uma das principais vias responsável pelos efeitos de recompensa imediatos. Diversas pesquisas identificaram diferentes áreas cerebrais essenciais no desenvolvimento dos efeitos de recompensa e nas alterações crónicas associadas à toxicomania. Os neurónios dopaminérgicos, pertencentes à área ventral tegmental, emitem projeções para o núcleo *accumbens*, o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo, e alterações na transmissão dopaminérgica desempenham um

papel crucial na modulação do fluxo de informação no circuito límbico comprometendo as interligações desta via dopaminérgica (Figura 19) (Pierce e Kumaresan, 2006).

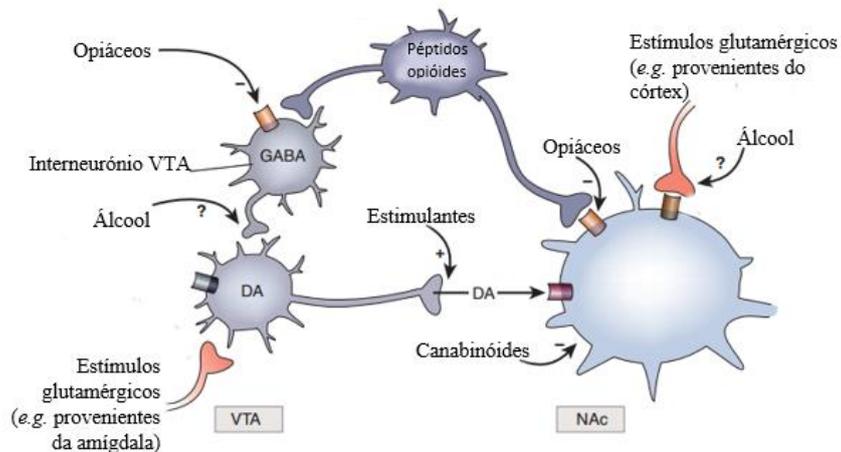
O reforço positivo, efeito característico das drogas de abuso, é consequência da ação que estas possuem sobre o sistema dopaminérgico mesolímbico. Apesar de serem quimicamente diferentes e de não terem os mesmos alvos moleculares, todas as drogas têm em comum o aumento da concentração de dopamina nas áreas com projeções provenientes da VTA, assim como na própria VTA (Lüscher e Malenka, 2011; Nestler, 2005).



**Figura 19** - Representação simplificada das estruturas envolvidas na via de recompensa. (Adaptado de Dopaminergic reward system: a short integrative review (Arias-Carrion et al., 2010))

Drogas estimulantes do SNC como a cocaína, anfetaminas e os seus derivados aumentam diretamente a transmissão dopaminérgica no núcleo *accumbens*; opiáceos, como a heroína, fazem o mesmo mas de forma indireta: inibem os interneurónios GABAérgicos que se encontram na VTA, o que impede a inibição dos neurónios dopaminérgicos da VTA. Adicionalmente, os opiáceos atuam também nos recetores opióides presentes nos neurónios do núcleo *accumbens*; A ação do álcool ainda não está bem esclarecida mas pensa-se que ao promover a funcionalidade dos recetores GABA<sub>A</sub>, poderá inibir os terminais glutamérgicos na VTA e, conseqüentemente impede a inibição dos neurónios dopaminérgicos; o mecanismo dos canabinóides é um pouco mais complexo, envolvendo a ativação dos recetores CB1 que se encontram nos terminais GABAérgicos e glutamérgicos do núcleo *accumbens*. Isto faz com que haja uma inibição destes terminais, levando a um aumento indireto da atividade neuronal de dopamina (Figura 20) (Lüscher e Malenka, 2011; Nestler, 2005).

A dopamina funciona como um sinalizador na aprendizagem de novas experiências. É libertada quando novas experiências são melhores do que



se estava à **Figura 20** - Esquema simplificado das ações imediatas das drogas na VTA e no espera, assim a núcleo accumbens. (Adaptado de Is there a common molecular pathway for dopamina é addiction? (Nestler, 2005))

importante na identificação de novas vivências ou atividades que valem a pena repetir. A presença de dopamina faz com que o indivíduo queira repetir a atividade que promoveu a libertação desta. Logo, quando o sistema dopaminérgico é excessivamente estimulado, devido ao consumo de drogas, a procura pela repetição da experiência torna-se uma prioridade no dia-a-dia do indivíduo. Porém, o consumo crónico de drogas diminui de forma significativa a atividade da dopamina na via de recompensa devido a uma redução no número de recetores dopaminérgicos pós-sinápticos em zonas como a área ventral tegmental. Aparentemente o abuso de drogas redefine a quantidade limite de droga para ativar o sistema de recompensa de modo a que o núcleo *accumbens* se torne menos sensível aos efeitos de recompensa e reforço dos consumidores crónicos. Seguindo esta linha de raciocínio, as drogas de abuso promovem alterações adaptativas nas estruturas das dendrites e nas ramificações dendríticas em células presentes em áreas chave do cérebro que intervêm na motivação, na recompensa e na inibição do autocontrolo. Por exemplo, alterações crónicas na sinalização dos recetores dopaminérgicos podem potenciar a atividade dos recetores de glutamato, podendo afetar a plasticidade sináptica (Volkow *et al.*, 2009).

Tanto a dopamina como o glutamato, o GABA e outros neurotransmissores são fortes e versáteis moduladores no que respeito a plasticidade sináptica, o que implica uma relação direta entre os efeitos das drogas com as alterações adaptativas, não só na via de

recompensa mas também em diversos circuitos através da formação, do fortalecimento e eliminação de sinapses (Volkow *et al.*, 2009).

## Conclusão

Atualmente existem dados concretos de que as drogas de abuso como a cocaína, as anfetaminas, o álcool, a *cannabis*, a heroína e o LSD aumentam a transmissão de dopamina nos núcleos límbicos, em particular no núcleo *accumbens*. A cocaína e as anfetaminas, como a ecstasy e a metanfetaminas, aumentam a concentração de dopamina extracelular nos núcleos límbicos ao interagir com o transportador da dopamina. A heroína estimula os recetores opióides  $\mu$  presentes nos interneurónios GABAérgicos da área ventral tegmental que, por sua vez, vão bloquear a inibição da atividade dopaminérgica neuronal, aumentando a libertação de dopamina no núcleo *accumbens*. O álcool também impede a inibição da atividade dopaminérgica neuronal através da modulação positiva dos recetores GABA<sub>A</sub> que se encontram na membrana dos interneurónios GABAérgicos. Adicionalmente, o álcool aumenta a taxa de impulsos nervosos nos neurónios dopaminérgicos ao diminuir o fluxo de K<sup>+</sup>. A *cannabis* aumenta a atividade dopaminérgica neuronal na área ventral tegmental ao inibir a libertação de GABA com posterior estimulação dos recetores pré-sinápticos canabinóides CB<sub>1</sub> presentes na área ventral tegmental. Assim, estas drogas aumentam a libertação de dopamina e/ou a atividade dopaminérgica neuronal ao interagirem com recetores ionotrópicos, recetores metabotrópicos, canais iónicos e transportadores específicos de neurotransmissores (Pierce e Kumaresan, 2006; Covey et al., 2014).

Apesar da dopamina ter um papel central nos mecanismos de recompensa e no desenvolvimento de dependência, outros neurotransmissores também participam nestes processos. Por exemplo, a serotonina é um importante mediador a nível emocional, motivacional e cognitivo; outro exemplo é a acetilcolina, um neuromodulador essencial na excitabilidade neuronal, na transmissão sináptica e na indução da neuroplasticidade (Kranz *et al.*, 2010; Picciotto *et al.*, 2012). Deste modo, alterações na síntese, libertação ou ação destes neurotransmissores terá consequências nas vias sinápticas e nos seus efeitos à posteriori.

## **Bibliografia**

Addolorato, G., *et al.* (2012). Novel Therapeutic Strategies for Alcohol and Drug Addiction: Focus on GABA, Ion Channels and Transcranial Magnetic Stimulation.

Arias-Carrion, O., *et al.* (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med*, 3, pp. 24.

Barret, E. K., *et al.* (2010). *Ganong's review of medical physiology*. McGraw Hill.

Beleslin, D. B., *et al.* (1997). Opposite effects of GABAA and NMDA receptor antagonists on ethanol-induced behavioral sleep in rats. *Alcohol*, 14, pp. 167-73.

Ben-Ari, Y. (2002). Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*, 3, pp. 728-39.

Benowitz, N. L. (1993). Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol*, 72, pp. 3-12.

Bleich, S., *et al.* (2003). Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action. *Int J Geriatr Psychiatry*, 18, pp. S33-40.

Borodinsky, L. N., *et al.* (2012). Dynamic regulation of neurotransmitter specification: Relevance to nervous system homeostasis. *Neuropharmacology*.

Bossong, M. G., *et al.* (2009). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 34, pp. 759-66.

Brunton, L., Lazo, J. e Parker, K. (2005). Neurotransmission: the autonomic and somatic motor. *The pharmacological basis of therapeutics*. 11h edition ed. New York, McGraw-Hill, pp. 137-181.

Buck, K. J. e Harris, R. A. (1991). Neuroadaptive responses to chronic ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, 15, pp. 460-70.

Buttner, A. (2011). Review: The neuropathology of drug abuse. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 37, pp. 118-34.

- Carpenter-Hyland, E. P., Woodward, J. J. e Chandler, L. J. (2004). Chronic ethanol induces synaptic but not extrasynaptic targeting of NMDA receptors. *J Neurosci*, 24, pp. 7859-68.
- Chandler, L. J., Harris, R. A. e Crews, F. T. (1998). Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci*, 19, pp. 491-5.
- Ciranna, L. (2006). Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology. *Current Neuropharmacology*, 4, pp. 101-114.
- Covey, D. P., Roitman, M. F. e Garris, P. A. (2014). Illicit dopamine transients: Reconciling actions of abused drugs. *Trends in Neurosciences*, 37, pp. 200-210.
- Danbolt, N. C. (2001). Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*, 65, pp. 1-105
- Danysz, W., *et al.* (1992). The involvement of NMDA receptors in acute and chronic effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, 16, pp. 499-504.
- Das, G. e Laddu, A. (1993). Cocaine: friend or foe? (Part 1). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 31, pp. 449-55.
- De Bartolomeis, A., Buonaguro, E. F. e Iasevoli, F. (2013). Serotonin–glutamate and serotonin–dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins. *Psychopharmacology*, 225, pp. 1-19.
- Frederick, A. L. e Stanwood, G. D. (2009). Drugs, biogenic amine targets and the developing brain. *Dev Neurosci*, 31, pp. 7-22.
- Fei, H., *et al.* (2008). Trafficking of vesicular neurotransmitter transporters. *Traffic*, 9, pp. 1425-36.
- Fleckenstein, A. E., Volz, T. J. e Hanson, G. R. (2009). Psychostimulant-induced alterations in vesicular monoamine transporter-2 function: neurotoxic and therapeutic implications. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, pp. 133-8.
- Fleming, J. A., Byck, R. e Barash, P. G. (1990). Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. *Anesthesiology*, 73, pp. 518-31.

- Gardner, E. L. (2011). Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med*, 30, pp. 22-60.
- Gass, J. T. e Olive, M. F. (2008). Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol*, 75, pp. 218-65.
- Grant, K. A., et al. (1990). Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *Eur J Pharmacol*, 176, pp. 289-96.
- Girault, J. A. e Greengard, P. (2004). The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol*, 61, pp. 641-4.
- Harvey, H. e Shahid, M. (2012). Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as neurobiological targets in anxiety and stress-related disorders: Focus on pharmacology and preclinical translational models. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 100, pp. 775-800.
- Heal, D. J., et al. (2013). Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*, 27, pp. 479-96.
- Hyman, S. E. e Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*, 2, pp. 695-703.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. e Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*, 29, pp. 565-98.
- Hökfelt, T., Bartfai, T. e Bloom, F. (2003). Neuropeptides: opportunities for drug discovery. *The Lancet Neurology*, 2, pp. 463-472.
- Hoyer, D. e Bartfai, T. (2012). Neuropeptides and neuropeptide receptors: drug targets, and peptide and non-peptide ligands: a tribute to Prof. Dieter Seebach. *Chem Biodivers*, 9, pp. 2367-87.
- Ito, H. T. e Schuman, E. M. (2008). Frequency-dependent signal transmission and modulation by neuromodulators. *Front Neurosci*, 2, pp. 138-44.
- Jones, C. K., Byun, N. e Bubser, M. (2012). Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists and allosteric modulators for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 37, pp. 16-42.

Kalivas, P. W. e Stewart, J. (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Brain Res Rev*, 16, pp. 223-44.

Kandel, E. R., *et al.* (2008). Overview of synaptic transmission. *Principles of neural science*. Fifth edition ed. New York McGraw-Hill, pp. 177-187.

Kish, S. J., *et al.* (2001). Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology*, 24, pp. 561-7.

Klein, R. C. e Castellino, F. J. (2001). Activators and inhibitors of the ion channel of the NMDA receptor. *Curr Drug Targets*, 2, pp. 323-9.

Kranz, G. S., Kasper, S. e Lanzenberger, R. (2010). Reward and the serotonergic system. *Neuroscience*, 166, pp. 1023-35.

Lopez-Corcuera, B., Geerlings, A. e Aragon, C. (2001). Glycine neurotransmitter transporters: an update. *Mol Membr Biol*, 18, pp. 13-20.

Lovinger, D. M. (2008). Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol. *Alcohol Res Health*, 31, pp. 196-214.

Lüscher, C. e Malenka, Robert c. (2011). Drug-Evoked Synaptic Plasticity in Addiction: From Molecular Changes to Circuit Remodeling. *Neuron*, 69, pp. 650-663.

Maehle, A. H. (2004). "Receptive substances": John Newport Langley (1852-1925) and his path to a receptor theory of drug action. *Med Hist*, 48, pp. 153-74.

Maldonado, R. (2003). The neurobiology of addiction. *In: FLEISCHHACKER, W. W. e BROOKS, D. J. (eds.) Addiction Mechanisms, Phenomenology and Treatment*. Springer Vienna, pp. 1-14.

Meyer, J. S. (2013). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. *Subst Abuse Rehabil*, 4, pp. 83-99.

Merighi, A., *et al.* (2011). Neuromodulatory function of neuropeptides in the normal CNS. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 42, pp. 276-287.

Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L. e Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther*, 31, pp. 187-99.

- Morrow, A. L. (1995). Regulation of GABAA receptor function and gene expression in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol*, 38, pp. 1-41.
- Müller, C. P., *et al.* (2007). Serotonin and psychostimulant addiction: Focus on 5-HT1A-receptors. *Progress in Neurobiology*, 81, pp. 133-178.
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, 8, pp. 1445-9.
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacol Ther*, 101, pp. 131-81.
- Pandey, S. C. (1998). Neuronal signaling systems and ethanol dependence. *Mol Neurobiol*, 17, pp. 1-15.
- Passie, T., *et al.* (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*, 14, pp. 295-314.
- Patneau, D. K. e Mayer, M. L. (1990). Structure-activity relationships for amino acid transmitter candidates acting at N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. *J Neurosci*, 10, pp. 2385-99.
- Pereda, A. E. (2014). Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nat Rev Neurosci*, 15, pp. 250-263.
- Picciotto, M. R., Higley, M. J. e Mineur, Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, 76, pp. 116-29.
- Pierce, R. C. e Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30, pp. 215-238.
- Prado, M. a. M., *et al.* (2002). Regulation of acetylcholine synthesis and storage. *Neurochemistry International*, 41, pp. 291-299.
- Prull, C. R. (2003). Part of a scientific master plan? Paul Ehrlich and the origins of his receptor concept. *Med Hist*, 47, pp. 332-56.
- Purves, D., *et al.* (2001). *Neuroscience*. Sunderland.

Robertson, S. D., Matthies, H. J. e Galli, A. (2009). A closer look at amphetamine-induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine transporters. *Mol Neurobiol*, 39, pp. 73-80.

Sadava, D., *et al.* (2011). Neurons and nervous systems *Life: the science of biology*. 9th edition ed. U.S.A, W. H. Freeman and Company, pp. 943-963.

Sámano, C., Cifuentes, F. e Morales, M. A. (2012). Neurotransmitter segregation: Functional and plastic implications. *Progress in Neurobiology*, 97, pp. 277-287.

Sulzer, D., *et al.* (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Progress in Neurobiology*, 75, pp. 406-433.

Tabakoff, B. e Hoffman, P. L. (1996). Alcohol Addiction: An Enigma among Us. *Neuron*, 16, pp. 909-912. Tsai, G., Gastfriend, D. R. e Coyle, J. T. (1995). The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry*, 152, pp. 332-40.

Thrash, B., *et al.* (2009). Methamphetamine-induced neurotoxicity: the road to Parkinson's disease. *Pharmacol Rep*, 61, pp. 966-77.

Tomkins, D. M. e Sellers, E. M. (2001). Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *Cmaj*, 164, pp. 817-21.

Tsai, G., Gastfriend, D. R. e Coyle, J. T. (1995). The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry*, 152, pp. 332-40.

Van den pol, Anthony n. (2012). Neuropeptide Transmission in Brain Circuits. *Neuron*, 76, pp. 98-115.

Vengeliene, V., *et al.* (2008). Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol*, 154, pp. 299-315.

Volkow, N. D., *et al.* (2012). Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 52, pp. 321-36.

Volkow, N. D., *et al.* (2014). Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, pp. E3149-E3156.

Volkow, N. D., *et al.* (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 56, Supplement 1, pp. 3-8.

Volkow, N. D., *et al.* (1995). Regional brain metabolic response to lorazepam in subjects at risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 19, pp. 510-6.

Warner, E. A. (1993). Cocaine abuse. *Ann Intern Med*, 119, pp. 226-35.

Webster, R. A. (2001). *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*. Reino Unido, John Wiley & sons. Ltd.

White, S. M. e Lambe, C. J. T. (2003). The pathophysiology of cocaine abuse. *Journal of Clinical Forensic Medicine*, 10, pp. 27-39.

Whiting, P. J., *et al.* (1999). Molecular and functional diversity of the expanding GABA-A receptor gene family. *Ann N Y Acad Sci*, 868, pp. 645-53.

Who. (2014). *Abuse (drug, alcohol, chemical, substance or psychoactive substance) - Definition* [Em linha]. Disponível em: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/abuse/en/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/abuse/en/) [Consultado em] 30-06-2014].

Willard, S. S. e Koochekpour, S. (2013). Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. *Int J Biol Sci*, 9, pp. 948-59.

