

Genética da dependência à cocaína

Genetics of cocaine dependence

Nádia Cunha¹, Quirino Cordeiro¹, Stevin Zung¹, Homero Vallada²

Resumo

Múltiplos fatores estão envolvidos na susceptibilidade ao desenvolvimento de dependência à cocaína, que é um transtorno mental caracterizado por apresentar uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais no seu desencadeamento. Esses fatores incluem desde diferenças existentes nos sítios de ação da droga, até processos psicológicos particulares que levam o indivíduo a usar a droga.

O fato de não existir um padrão regular de transmissão genética afasta o modelo de herança mendeliana para a dependência à cocaína, no qual apenas um gene seria o responsável pelo aparecimento da condição clínica. Na realidade, o padrão de transmissão genética dos quadros de dependência química é complexo, envolvendo a participação de vários genes, que interagem entre si. Além disso, há também a contribuição dos fatores ambientais que levariam a pessoa a ter um primeiro contato com a droga, depois ao uso regular e posteriormente ao abuso. Esse mecanismo caracteriza o chamado transtorno de herança complexa (transmissão poligênica com interação ambiental).

As estratégias utilizadas para o estudo do componente genético de quadros clínicos que apresentam herança complexa podem ser classificadas em abordagens genético-epidemiológicas e genético-moleculares. Assim, o presente artigo tem como objetivo apresentar e discutir

os métodos utilizados e os resultados obtidos com as investigações genéticas na dependência à cocaína.

Descritores: *Transtornos relacionados ao uso da cocaína/genética, Cocaína, Drogas ilícitas, Poliformismo genético*

Abstract

Many factors have been involved in the susceptibility to cocaine dependence that is a mental disorder characterized for a complex interaction between genetic and environmental components, which include differences related to the target of action of the substance, psychological processes that drive the patient to the drug use, etc.

The fact that there is no regular pattern for genetic transmission, the Mendelian inheritance is not related to the genetics of cocaine dependence. The pattern of inheritance of addiction is complex, involving the participation of many genes that interact with themselves. The contribution of the environmental factors are also important, conducting the patient to a first contact with the drug, and after that to a regular use and a future abuse. This mechanism characterizes the disorder with a complex inheritance (polygenic transmission with a environmental interaction).

The used strategies to the investigation of the genetic compound of the disorders that present a complex pattern of inheritance may be classified in genetic-epidemiological and genetic-molecular studies. Thus, the present report aims to present and discuss the methods and results obtained by the genetic studies of cocaine dependence.

Key Words: *Cocaine-related disorders /genetics; Cocaine, polymorphism; Street drugs; Polymorphism, genetic*

1. Introdução

A cocaína é o principal alcalóide ativo existente nas folhas do *Erythroxylon coca*. O consumo da substância pode se dar por qualquer via de administração,

1. Psiquiatra Pesquisador do Programa Genética e Farmacogenética (PROGENE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

2. Coordenador do Programa Genética e Farmacogenética (PROGENE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Trabalho realizado: Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - Programa Genética e Farmacogenética (PROGENE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP
Endereço para correspondência: Stevin Zung, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Laboratório de Genética: 3º andar - Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n - CEP: 05403-010 - São Paulo-SP. E-mail: szung@terra.com.br

com rápida e eficaz absorção pelas mucosas oral e nasal, bem como pela via pulmonar. Sabe-se que a euforia desencadeada reforça e motiva o desejo por um novo episódio de consumo, favorecendo o desenvolvimento da principal complicação crônica decorrente do uso: a dependência.

O abuso/ dependência é caracterizado pelo conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, que indicam que o indivíduo mantém o uso da droga, apesar dos problemas relacionados. Várias evidências sugerem que o abuso/ dependência de drogas é classificado como um transtorno psiquiátrico. Além disto, estudos mostram que são justamente as complicações psiquiátricas decorrentes do uso da cocaína que mais levam os usuários à atenção médica, com sintomas de pânico, transtornos depressivos e manifestações psicóticas agudas.

Já foi demonstrado que o comportamento de adicção decorre da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, que variam desde diferenças individuais no processo de metabolização de substâncias até manifestações psicológicas particulares, que levam o indivíduo a buscar a droga. Com o objetivo de melhor compreender o componente genético envolvido na manifestação deste transtorno, vários estudos vêm sendo desenvolvidos, buscando-se relacionar os polimorfismos de genes alvo com o abuso/ dependência de substâncias químicas.

2. Genética da dependência à cocaína

2.1 Cocaína

O envolvimento do homem com substâncias psicoativas, em especial com a cocaína, teve origem em um passado longínquo. Suas raízes encontram-se firmadas nas grandes civilizações pré-colombianas dos Andes que, há mais de 4500 anos, já conheciam e utilizavam a folha extraída da planta *Erythroxylon coca* (Ferreira et al, 2001).

Sabe-se que a cocaína, éster de ácido benzóico e metilecgonina, é o principal alcalóide ativo existente nas folhas do *Erythroxylon coca*. Esta substância foi pela primeira vez isolada em 1860 por Niemann*, que descreveu seu gosto amargo e o efeito peculiar que produzia na língua, tornando-a dormente e quase insensível. Em 1884, Sigmund Freud* fez o primeiro estudo pormenorizado sobre os efeitos fisiológicos da cocaína, sugerindo, no livro *Über Coca*, possíveis aplicações clínicas da substância. Na mesma época, a cocaína passou a ser utilizada durante procedimentos odontológicos e na anestesia local da córnea (*citados por Leite, 1999).

Nos Estados Unidos, por volta de 1885, a cocaína foi adicionada a um medicamento popular, considerado o protótipo da Coca-Cola, com indicações para uso como estimulante e contra dor de cabeça. Até meados do século 20 (1903-1906), esta bebida continha aproximadamente 60 mg de cocaína em 230 ml. A partir de 1900, surgiram vários medicamentos e bebidas à base de cocaína, que permaneceram no mercado até 1914, quando seu uso e venda tornaram-se ilegais nos EUA (Leite, 1999).

Entretanto, a partir dos anos 70, com as restrições impostas à comercialização das anfetaminas, o uso de cocaína tornou-se generalizado nos EUA e, no início da década de 80, com a introdução do *crack*, o consumo aumentou de forma alarmante (United Nations Office on Drug and Crime, 2004). Atualmente, a cocaína e o *crack* são consumidos por 0,3% da população mundial, sendo que a maior parte dos usuários (70%) concentra-se nas Américas. A população de usuários é jovem, variando dos 15 aos 45 anos, com predomínio na faixa etária entre 20 e 30 anos. No Brasil, cerca de 2% dos estudantes já usaram cocaína pelo menos uma vez na vida e 0,2% o crack (Ribeiro et al, 2002). Nas cidades do estado de São Paulo, a cocaína é classificada como a 3ª substância ilícita mais utilizada (2,1% da população já utilizou), atrás dos solventes (2,7%) e da maconha (6,6%) (Ribeiro et al, 2002). Em uma pesquisa realizada com 770 estudantes de ensino médio de uma escola pública de São Paulo, pôde-se constatar que a cocaína e os solventes apresentam taxas de uso semelhantes (22,5% e 26,9%, respectivamente), ficando com o terceiro lugar do ranking entre as drogas mais utilizadas. Neste mesmo estudo, observou-se também que a prevalência do uso de solventes, alucinógenos e cocaína foi maior no sexo masculino (Queiroz et al, 2001).

O consumo da cocaína pode se dar por qualquer via de administração, com rápida e eficaz absorção pelas mucosas oral e nasal, bem como pela via pulmonar. A euforia desencadeada reforça e motiva, na maioria dos indivíduos, o desejo por um novo episódio de consumo. Quanto mais rápido o início de ação da droga, maior será a chance do indivíduo evoluir para situações de abuso e dependência. Desse modo, não só a droga, mas a via de administração também é um importante fator de risco para o seu uso nocivo e para a dependência (Ribeiro et al, 2002).

A cocaína apresenta dois mecanismos de ação distintos (Leri et al, 2003):

1. Bloqueio da recaptação de noradrenalina, dopamina e serotonina, nos sistemas nervoso central e periférico;
2. Bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependen-

*APUD por Leite MC. História da cocaína. In: Leite MC, Andrade AG, organizadores. *Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p.15-23.

te, produzindo o efeito de anestesia.

O bloqueio na recaptação dos neurotransmissores provoca aumento na concentração destes, com conseqüente exacerbação de seus efeitos fisiológicos (O'Brien, 1996). Além disto, sabe-se que as propriedades relacionadas ao mecanismo de recompensa da cocaína e de outras substâncias como anfetamina, etanol, nicotina, opióides, estão associadas à capacidade que estas possuem de aumentar a concentração de dopamina em determinadas regiões cerebrais, como no núcleo *accumbens*, desencadeando a elevação de humor e excitação sexual apresentados pelos usuários. Observa-se também que os usuários apresentam aumento do estado de vigília, euforia, sensação de bem-estar e autoconfiança elevada (O'Brien, 1996).

No organismo, a cocaína é extensamente convertida a produtos de biotransformação, por meio de processos enzimáticos e químicos, sendo muito pouco excretada na urina em sua forma inalterada. A cocaína é metabolizada nos humanos por duas vias enzimáticas: a principal delas funciona através da hidrólise dos grupamentos ésteres da molécula de cocaína; uma outra via de metabolização, com menor poder de ação, funciona através de processos oxidativos, sendo, no entanto, a principal via responsável pelos efeitos tóxicos da ação da cocaína no organismo. Em tais processos de metabolização, há a produção de vários produtos químicos, sendo os principais os que seguem: benzoilecgonina, norcocaína e benzoilnorcocaína (O'Brien, 1996).

Como já descrito anteriormente, as complicações psiquiátricas decorrentes do uso da cocaína são as que mais levam os usuários à atenção médica. No entanto, outras complicações médicas também podem aparecer, como as de origem vascular, sendo a angina *pectoris* e os acidentes vasculares cerebrais as mais descritas (Ribeiro et al, 2002).

A principal complicação aguda é a morte súbita causada pelo composto cetoaldeído, formado quando o indivíduo utiliza cocaína e álcool ao mesmo tempo. Outra complicação, porém crônica ao consumo de cocaína é a síndrome da dependência (Ribeiro et al, 2002), caracterizada pelo conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, que indicam que o indivíduo mantém o uso da droga, apesar dos problemas relacionados (Leite et al, 1999).

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition (DSM-IV)*, a dependência é definida como o agrupamento de três ou mais sintomas listados na Tabela 1, surgindo em qualquer momento em um período de 12 meses (American Psychiatry Association, 1994).

Ainda de acordo com o *DSM-IV* a diferença entre abuso e dependência baseia-se na intensidade e frequência de administração da mesma, sendo estas menores

Tabela 1

Critérios diagnósticos do DSM-IV para a dependência (American Psychiatry Association, 1994).

Um padrão mal-adaptativo do uso da substância, levando a prejuízos clínicos e sociais, manifestando-se por 3 ou mais dos critérios seguintes, surgindo em qualquer momento num período de 12 meses:

1. Tolerância, definida como um dos que se segue:
 - a. necessidade de quantidades maiores da substância para obter o efeito desejado;
 - b. efeito diminuído com o uso contínuo da mesma quantidade da substância;
2. Abstinência manifestada por:
 - a. síndrome de abstinência característica;
 - b. utilização da mesma substância (ou outra muito semelhante), para aliviar os sintomas de abstinência;
3. Utilização da substância em grandes quantidades ou por período maior que o pretendido;
4. Desejo persistente ou esforços sem sucessos para reduzir ou controlar o uso;
5. Emprego de grande parte do tempo em atividades necessárias para obter a substância, utilizando-a ou recuperando-se de seus efeitos;
6. Redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreacionais, devido ao uso da substância;
7. Uso contínuo da substância, apesar do conhecimento dos problemas físicos, psicológicos que podem ser causados ou exacerbados pela mesma.

no abuso (American Psychiatry Association, 1994).

2.2 Estudos de genética e dependência à cocaína

O abuso / dependência de cocaína decorre da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, que variam desde diferenças individuais no processo de metabolização de substâncias até manifestações psicológicas particulares que levam o indivíduo buscar a droga.

A ausência de um padrão regular de transmissão genética afasta a hipótese da relação entre a dependência e o modelo mendeliano, segundo o qual apenas um único gene seria responsável pela manifestação do transtorno. Assim, a natureza poligênica parece exercer influência significativa sobre a hereditariedade dos comportamentos adictivos (Comings et al, 1997a). De acordo com esta teoria, cada gene contribuiria de forma adicional para o desenvolvimento da dependência (Comings, 1998). O efeito genético é desencadeado através da atuação conjunta de vários genes, gerando uma situação de vulnerabilidade, que em interação com o ambiente produz o fenótipo final. Esse modelo, compreendendo a herança genética e a sua modulação ao longo do desenvolvimento, por efeitos biológicos (Petronis, 1999) e ambientais (Hallikainen et al, 2000), é

chamado de modelo epigenético e parece ser o mais adequado para a compreensão do papel da genética nas dependências químicas. A drogadicção é, portanto, enquadrada na classe de doenças genéticas conhecidas por doenças complexas.

Em virtude da relação apresentada entre componentes genéticos, manifestação de doenças complexas e comportamento adictivo, diversos estudos genético-epidemiológicos e estudos de genética molecular vêm sendo desenvolvidos, buscando compreender as causas e conseqüências da interação entre os fatores citados.

2.2.1 Estudos genético-epidemiológicos

2.2.1.1 Estudos com famílias

Um passo inicial para investigar a existência de um componente genético ou hereditário de uma doença é a demonstração de familiaridade. Estes estudos utilizam-se de um desenho epidemiológico do tipo caso-controle. Assim verifica-se de um lado a frequência ou a prevalência da doença em familiares de portadores do transtorno (probando ou caso-índice) e de outro lado verifica-se a frequência desse mesmo transtorno em familiares de indivíduos saudáveis, representativos da população geral. Se a frequência do transtorno for significativamente maior no grupo de parentes dos doentes, pode-se afirmar que a doença em estudo tem um caráter familiar.

Merikangas et al (1998) estudaram um grupo de 231 pacientes com dependência de cocaína, opióides, álcool e/ou cannabis, um outro grupo de 61 indivíduos controles, e compararam a prevalência de dependência a essas drogas em 1267 parentes de primeiro grau desses dois grupos. Os resultados do estudo mostraram que entre os parentes de primeiro grau dos pacientes dependentes, incluindo os dependentes de cocaína, havia uma agregação maior de indivíduos também com dependência química. Tal estudo encontrou *Odds Ratio* maior que 7 para a ocorrência de dependência à cocaína em indivíduos parentes de primeiro grau de dependentes da substância, mostrando a agregação familiar do transtorno. O estudo sugere ainda a existência de fatores de risco familiares específicos para cada uma das drogas estudadas, porém que há também outros fatores familiares que permeiam todas elas.

Bierut et al (1998) também demonstraram a existência de agregação familiar para os quadros de dependência, incluindo de cocaína, em estudo conduzido com 1212 pacientes dependentes de várias drogas e 2755 irmãos não-gêmeos. Tal estudo demonstrou que irmãos de indivíduos dependentes de cocaína apresentavam risco relativo de 1,7 para também desenvolver dependência à substância. Verificou-se também a

provável existência de fatores específicos para o desenvolvimento de dependência de cocaína, bem como fatores que devem estar presentes nos casos de dependência química em geral.

Mesmo sendo de fundamental importância, a demonstração do caráter familiar da dependência de cocaína não é condição suficiente para comprovar sua transmissão genética, uma vez que esta agregação familiar pode ocorrer em decorrência da mesma exposição ambiental. Assim, outras abordagens genético-epidemiológicas, como estudos com gêmeos são necessários para ajudar a identificar a fonte desta agregação familiar.

2.2.1.2 Estudos com gêmeos

Outra estratégia de estudo para demonstrar o componente genético de uma doença, e ajudar a discriminá-lo do componente ambiental, é o estudo com gêmeos, no qual se compara a concordância para a doença entre gêmeos monozigóticos (MZ), com a concordância observada entre gêmeos dizigóticos (DZ). Este tipo de estudo epidemiológico parte da premissa de que gêmeos MZ e DZ sofrem influência ambiental semelhante, contudo, os MZ são geneticamente idênticos enquanto os DZ não necessariamente, apresentando identidade genética tão semelhante como de dois irmãos gerados em épocas diversas. Dessa maneira, seria possível parear a influência ambiental entre os irmãos estudados, com o intuito de que a mesma não se caracterize como um fator de viés.

Desse modo, em doenças determinadas pelo ambiente, a concordância entre MZ e DZ seria próxima, ao passo que em doenças genéticas a concordância nos MZ seria significativamente maior que nos DZ.

Utilizando população de 3372 pares de gêmeos do *Vietnam Era Twin Registry*, Tsuang et al (1998) encontraram que o uso abusivo/dependência de psicoestimulantes (incluindo a cocaína) apresentava componente genético para o seu desenvolvimento. Tal estudo também evidenciou a existência de um componente genético comum para o uso abusivo/dependência para drogas de maneira geral, bem como um componente genético específico para cada uma delas em separado.

Kendler et al (2003) encontraram alto nível de comorbidade envolvendo o uso de diferentes tipos de substâncias psicoativas. Um fator genético comum para o uso abusivo/dependência das variadas drogas foi observado, porém, de maneira diferente dos resultados prévios de Tsuang et al (1998); não se observou um fator genético forte específico para o uso abusivo/dependência à cocaína.

Diante dos resultados dos estudos realizados com gêmeos, parece existir um componente genético de

susceptibilidade para o desenvolvimento de uso abusivo/dependência a drogas em geral. Porém a existência de um componente genético específico para o desenvolvimento de uso abusivo/dependência de uma droga, como por exemplo, a cocaína, ainda é fator não bem estabelecido.

2.2.1.3 Estudos com adotados

Com o objetivo de discriminar ainda mais a participação do componente genético da influência ambiental, utiliza-se a estratégia de investigação da doença em adotados. Estes estudos têm basicamente dois desenhos principais. No primeiro, investiga-se a frequência da enfermidade entre os pais biológicos e os pais adotivos de indivíduos adotados que vieram a desenvolver a doença. No segundo tipo de desenho, observa-se a frequência do distúrbio nos filhos biológicos de portadores da doença que foram adotados ao nascimento e compara-se com filhos biológicos de pais saudáveis que também foram adotados logo após o nascimento (evitando-se, assim, o viés da adoção como fator ambiental de risco para o desenvolvimento da doença).

Naturalmente, estes estudos são muito difíceis de serem executados, não só pelas questões éticas que eles envolvem, mas também porque exigem bons serviços de registros de adoções.

Cadoret et al (1986), em estudo com 443 adotados, que examinou abuso de drogas incluindo cocaína, encontraram que aqueles indivíduos que apresentavam parentes biológicos de primeiro grau com problemas relacionados ao uso de álcool tinham quatro vezes mais chance de apresentarem abuso de drogas, quando comparados aos indivíduos adotados sem história de alcoolismo entre seus parentes biológicos.

Rhee et al (2003) conduziram estudo com adotados e dependência a várias drogas, incluindo cocaína. Além dessa estratégia de estudo (74 pares de irmãos adotados), os autores também utilizaram estratégia envolvendo estudo com família (306 pares de irmãos biológicos) e gêmeos (345 pares de gêmeos MZ e 337 pares de gêmeos DZ). Os resultados também apontaram o componente genético como significativo para o desenvolvimento da dependência à cocaína.

2.2.2 Estudos de Genética Molecular

Com as evidências mostradas pelos estudos genético-epidemiológicos sobre a participação do componente genético para o desenvolvimento de dependência à cocaína, e com o advento de técnicas cada vez mais modernas de biologia molecular, alguns grupos têm trabalhado com o objetivo de identificar quais seriam os genes envolvidos nesse processo. Desde que Avery et al em 1944, demonstraram em experimentos com *Pneumococcus* que o ácido desoxirribonucléico

(DNA) é a molécula que armazena e transmite as “informações” genéticas, a pesquisa em genética molecular é realizada com esse material.

A maior parte dos estudos genéticos relacionados à dependência de cocaína está relacionada aos circuitos cerebrais que fazem parte dos mecanismos patofisiológicos da dependência. Assim, aqui serão apresentados os principais estudos envolvendo os sistemas cerebrais mais importantes nesse processo:

Sistema dopaminérgico: Um dos principais sistemas neurobiológicos envolvidos na dependência à cocaína é o sistema cerebral de recompensa (*brain reward pathway*), sendo a dopamina o seu mais importante neurotransmissor (Koob, Le Moal, 1997). Os neurônios dopaminérgicos desse circuito cerebral estão localizados preferencialmente na área tegmental ventral, projetando-se anteriormente para o núcleo accumbens e para o córtex pré-frontal (Tzschentke, 2001). A liberação dopaminérgica nessas áreas está envolvida com a recompensa e reforço positivo para determinado tipo de comportamento, sendo bem sabido que a ação da cocaína provoca tal efeito. Fisiologicamente, tais regiões cerebrais são ativadas quando o indivíduo realiza algum comportamento intimamente relacionado à sua sobrevivência ou da sua espécie, como, por exemplo, alimentar-se, saciar a sede, praticar sexo, cuidar de indivíduos mais novos. Quando a cocaína aumenta a liberação de dopamina nessas regiões cerebrais de recompensa, o organismo interpreta erroneamente que a droga está relacionada aos seus mecanismos de sobrevivência, passando a buscá-la incessantemente (Koob, Le Moal, 2001).

A dopamina é uma catecolamina sintetizada a partir do aminoácido tirosina pela ação sequencial das enzimas tirosino-hidroxilase e 3-hidroxi-tirosino-decarboxilase, podendo ser biotransformada em norepinefrina pela ação da enzima dopamina beta-hidroxilase. A dopamina é inativada através de ortometilação pela ação da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) e/ou desaminação pela ação da enzima monoaminoxidase (MAO). O sistema dopaminérgico é formado por cinco tipos diferentes de receptores de membrana (DRD1 a DRD5), sendo também que cada neurônio que libera dopamina na fenda sináptica apresenta um transportador de recaptura de dopamina (DAT) (a cocaína aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica neuronal bloqueando a ação desse transportador) (Migliorini, Kettelhut, 1999).

Cada um dos receptores dopaminérgicos, o transportador de dopamina e as enzimas envolvidas na síntese e metabolização da dopamina são proteínas, sendo codificadas por diferentes genes. Sendo assim, tais genes são alvos interessantes dos estudos moleculares para a identificação de genes de susceptibilidade para

a dependência à cocaína.

Persico et al (1996) mostraram associação entre os polimorfismos Taq1 A e B do gene que codifica o receptor dopaminérgico DRD2 e o uso de psicoestimulantes, incluindo cocaína. Dois estudos subsequentes também avaliaram a associação entre tais polimorfismos e a dependência específica à cocaína. Um desses estudos não confirmou tal associação (Gelernter et al, 1999), porém o outro não só confirmou a associação com o polimorfismo do DRD2 como também encontrou um efeito adicional de polimorfismo do DRD3 para o desenvolvimento da dependência (Freimer et al, 1996). Estudo com amostra de 730 pacientes brasileiros investigou polimorfismos do DRD2 e DRD3, porém não encontrou associação com dependência à cocaína (Messas et al, 2005). Investigação com o gene que codifica a enzima dopamina beta-hidroxilase mostrou associação entre alelos que codificam a forma da enzima com baixa atividade plasmática e paranóia em usuários de cocaína (Cubells et al, 2000). Polimorfismos do gene que codifica o transportador de dopamina têm sido recentemente investigados, mas com resultados ainda inconclusivos. Em recente estudo brasileiro realizado com 699 usuários/dependentes de cocaína e 866 controles demonstrou uma associação positiva para este gene (Guindalini et al, 2006).

Sistema serotoninérgico: A serotonina é uma monoamina que atua como neurotransmissor, desempenhando importante papel no controle do humor, sono, apetite, controle dos impulsos e desempenho das funções cognitivas (Kroeze et al, 2002). Os neurônios serotoninérgicos estão localizados nos núcleos da rafe e enviam fibras para numerosas regiões cerebrais (Azmitia, Whitaker-Azmitia, 1991). Há pelo menos quinze subtipos de receptores serotoninérgicos. Como acontece no caso da dopamina, também há um transportador de serotonina que remove tal neurotransmissor da sinapse. A cocaína também bloqueia a recaptura de serotonina, aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica. A estimulação de um receptor serotoninérgico específico, o 5-HT₃, causa rápida liberação de dopamina nas vias cerebrais de recompensa (Johnson, Ait-Daoud, 2000). Acredita-se que há uma interação grande entre as diversas vias cerebrais envolvidas nos mecanismos de dependência química (Saxon et al, 2005). A serotonina é sintetizada a partir do triptofano, que é hidroxilado pela enzima triptofano-hidroxilase e carboxilado pela enzima triptofano-carboxilase. Sua degradação ocorre a ácido 5-hidroxitriptofano pela enzima MAO (Kroeze et al, 2002).

Dois estudos que investigaram associação entre polimorfismos dos genes do receptor serotoninérgico 5-HT_{1B} (Cigler et al, 2001) e do transportador de

serotonina (Patkar et al 2002) não obtiveram resultado positivo.

Sistema opióide endógeno: tal sistema cerebral media tanto os efeitos dos neuropeptídeos opióides endógenos, como os efeitos dos opióides exógenos que podem ser administrados. Há três subtipos de receptores opióides e diferentes tipos de opióides, que podem servir como neurotransmissores nessas vias cerebrais. Há também diferentes genes responsáveis pela expressão de cada um dos receptores opióides, bem como outros que estão relacionados às proteínas envolvidas no processo de clivagem dos variados opióides (Bodnar, Hadjimarkou, 2002).

Os opióides devem exercer seu papel na fisiologia das dependências químicas liberando dopamina nas regiões cerebrais de recompensa, através de suas próprias vias cerebrais, bem como através da ação indireta nas vias do ácido gama-aminobutírico (GABA) (Inturrisi, 2002).

Estudo de associação entre dependência à cocaína e o gene que codifica o receptor m-opióide não apresentou resultado positivo (Luo et al, 2003). Por outro lado, investigação com o gene que codifica a prodinorfina, precursor de um peptídeo opióide, identificou alelo de proteção contra a dependência de cocaína (Chen et al, 2002)

Sistema cannabinoide: o organismo humano apresenta um sistema cannabinoide, através do qual a cannabis exerce seu efeito. Tal sistema contém dois tipos de receptores, o CB1 que é expresso tanto no sistema nervoso central como no periférico, e o CB2, que é expresso predominantemente no sistema imune. Há um gene específico que codifica cada um dos receptores cannabinoide. Até o momento, existem descritas três substâncias cannabinoide, que, no entanto, não são proteínas, mas sim moléculas de etano-amidas. Acredita-se que o sistema cannabinoide modula a ação de vários outros sistemas cerebrais, como GABA, glutamato, opióides endógenos, dopamina, serotonina. Assim, a ativação do sistema cannabinoide causa liberação de dopamina no sistema cerebral de recompensa (Gardner, 2002). Além disso, acredita-se também que o efeito de algumas substâncias, como a cocaína, possa ser mediado em parte pela sua ativação indireta na ativação de receptores cannabinoide (Gonzalez et al, 2002).

Dois estudos investigaram a associação de polimorfismo do gene que codifica o receptor cannabinoide CB1, sendo que um deles mostrou resultado positivo (Comings et al, 1997b) e o outro falhou em tentar replicar essa associação (Covault et al, 2001).

Sistema de metabolização da cocaína: estudo com amostra brasileira composta por 654 pacientes investigou o papel do polimorfismo funcional (Ile105Val:

troca de isoleucina por valina) do gene que codifica a enzima glutatona-S-transferase-Pi (GSTP1) e dependência à cocaína. Tal trabalho encontrou associação entre o polimorfismo Ile, que promove alta atividade enzimática, e dependência à cocaína. Pacientes que apresentam a variante de alta atividade da enzima GSTP1 estariam mais protegidos contra a ação oxidativa danosa das substâncias produzidas nessa via de metabolização da cocaína. Desse modo, como esses indivíduos apresentam menos efeitos adversos tóxicos da ação da cocaína apresentam maior chance de desenvolver o quadro de dependência à droga.

3. Conclusão

Estudos genético-epidemiológicos têm demonstrado que o uso abusivo e a dependência à cocaína apresentam um componente genético no seu desenvolvimento. Outras questões, como por exemplo, se a susceptibilidade genética é específica à cocaína, se é geral para às drogas de abuso em geral, ou ainda se existe um componente de cada uma delas exercendo sua função, ainda não estão esclarecidas. Estudos genético-moleculares também começaram a ser realizados, com o objetivo de melhor compreender a participação dos genes nesses processos. Porém, tais estudos ainda estão em seu início, não dispondo de dados conclusivos até o momento. Com a confirmação da existência clínica da dependência à cocaína e com as evidências da participação da genética no aumento de susceptibilidade para o desenvolvimento de uso abusivo e de dependência à cocaína, a expectativa é também que os estudos genético-moleculares possam crescer e melhorar a compreensão desses quadros, auxiliando assim um melhor tratamento e organização de políticas de prevenção.

Referências bibliográficas

American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.

Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction to transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III. *J Exp Med* 1944; 79:137-58

Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM. Awakening the sleeping giant: anatomy and plasticity of the brain serotonergic system. [Review] *J Clin Psychiatry*. 1991; 52 (Suppl): 4-16.

Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI Jr, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 982-8.

Bodnar RJ, Hadjmarkou MM. Endogenous opiates and behavior: 2001. [Review] *Peptides*. 2002; 23: 2307-65.

Cadoret RJ, Troughton E, O'Gorman TW, Heywood E. An adoption

study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43: 1131-6.

Chen AC, LaForge KS, Ho A, McHugh PF, Kellogg S, Bell K, et al. Potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. *Am J Med Genet*. 2002; 114: 429-35.

Cigler T, LaForge KS, McHugh PF, Kapadia SU, Leal SM, Kreek MJ. Novel and previously reported single-nucleotide polymorphisms in the human 5-HT(1B) receptor gene: no association with cocaine or alcohol abuse or dependence. *Am J Med Genet*. 2001; 105: 489-97.

Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry*. 1997a; 2:44-56.

Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, et al. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry*. 1997b; 2: 161-8.

Comings DE. Why different rules are required for polygenic inheritance: lessons from studies of the DRD2 gene. [Review] *Alcohol*. 1998; 16:61-70.

Covault J, Gelernter J, Kranzler H. Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and drug dependence. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 501-2.

Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E, Anderson GM, Malison RT, Price LH, et al. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Mol Psychiatry*. 2000; 5:56-63.

Ferreira PEM, Martini RK. Cocaína: lendas, história e abuso. *Rev Bras Psiquiatr [periódico on line]*. 2001 [2007 jan 11]; 23: 96-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462001000200008&lng=pt&nrm=iso.

Freimer M, Kranzler H, Satel S, Lacobelle J, Skipsey K, Charney D, et al. No association between D3 dopamine receptor (DRD3) alleles and cocaine dependence. *Addict Biol*. 1996; 1: 281-7.

Gardner EL. Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology. [Review] *Chem Phys Lipids*. 2002; 121:267-90.

Gelernter J, Kranzler H, Satel SL. No association between D2 dopamine receptor (DRD2) alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in Europeans- and African-Americans. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:340-5.

González S, Cascio MG, Fernández-Ruiz F, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res*. 2002; 954:73-81.

Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D, Ammar N, et al. A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:4552-7.

Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, et al. Lack of association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. *Am J Med Genet*. 2000; 96:348-52.

Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. [Review] *Clin J Pain*. 2002; 18 (4 suppl.):S3-13.

Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. [Review] *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 149: 327-44.

Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 687-95.

Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997; 278:52-8.

Koob GF, Le Moal M. Drug addiction. [Review] *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24: 97-129.

- Kroeze WK, Kristiansen K, Roth BL. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. [Review] *Curr Top Med Chem*. 2002; 2: 507-28.
- Leite MC. História da cocaína. In: Leite MC, Andrade AG, organizadores. *Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p.15-23.
- Leri, F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. [Review] *Addiction*. 2003; 98: 7-22.
- Luo X, Kranzler H, Zhao H, Gelernter J. Haplotypes at the OPRM1 locus are associated with susceptibility to substance dependence in European-Americans. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003; 120: 97-108.
- Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 973-9.
- Messas G, Meira-Lima I, Turchi M, Franco O, Guindalini C, Castelo A, et al. Association study of dopamine D2 and D3 receptor gene polymorphisms with cocaine dependence. *Psychiatr Genet*. 2005; 15:171-4.
- Migliorini RH, Kettelhut IC. As glândulas adrenais. In: Aires MM. *Fisiologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.836-7.
- O'Brien CP. Dependência e uso abusivo de drogas. In: Hardman JG, Limbird LE, editores-chefes. *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: McGrawHill; 1996. p.405-20.
- Patkar AA, Berretini WH, Hoehe M, Hill KP, Gottheil E, Thornton CC, et al. No association between polymorphisms in the serotonin transporter gene and susceptibility to cocaine dependence among African-American individuals. *Psychiatr Genet*. 2002; 12:161-4.
- Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR. D2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. *Biol Psychiatry*. 1996; 40: 776-84.
- Petronis A. The regulation of D2 dopamine receptor gene expression: epigenetic factors should not be forgotten. *Mol Psychiatry*. 1999; 4: 212-3.
- Queiroz S, Scivoletto S, Silva MMS, Strassman PG, Andrade AG, Gattaz WF. Uso de drogas entre estudantes de uma escola pública de São Paulo. *Rev Psiquiatr Clin (São Paulo)* [periódico on line]. 2001 [11 fev 2007]; 4:176-82.
- Rhee SH, Hewitt JK, Young SE, Corley RP, Crowley TJ, Stallings MC. Genetic and environmental influences on substance initiation, use, and problem use in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:1256-64.
- Ribeiro M, Romano M, Marques ACPR. Cocaína: abuso e dependência. In: Laranjeira RR, coordenação. *Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento*. [on line] São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2002. p.93-106. Disponível em: www.cremesp.com.br/library/modulos/publicacoes/pdf/substancias_psicoativas_2.pdf 20 [20 jan 2007].
- Saxon AJ, Oreskovich MR, Brkanac Z. Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine. [Review] *Harv Rev Psychiatry*. 2005; 13:218-32.
- Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:967-72.
- Tzschentke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. [Review] *Prog Neurobiol*. 2001; 63:241-320.
- United Nations Office on Drug and Crime (UNODC). *World Drug Report, 2004*. [on line] Available from: http://www.unodc.org/unodc/world_drug_report_2004.html [Feb 15 2007]
-

Data de recebimento: 26/02/2007

Data de Aprovação: 21/09/2007