

Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco

Neurophysiological Basis of Tobacco Dependence

CLEOPATRA S. PLANETA¹
FÁBIO C. CRUZ²

Resumo

A maioria dos estudos pré-clínicos e clínicos aponta a nicotina como o principal agente responsável pelo desenvolvimento da dependência ao tabaco. Muitos trabalhos têm demonstrado que as bases neurais da dependência à nicotina são semelhantes àquelas das outras drogas de abuso. A nicotina induz preferência condicionada por lugar e auto-administração e, portanto, atua como reforçador positivo, esse efeito parece ser mediado pelo sistema dopaminérgico mesolímbico. A nicotina também induz à sensibilização comportamental que é provavelmente resultante de alterações da expressão gênica do núcleo acumbens induzidas pela exposição prolongada a essa substância. A suspensão do uso de nicotina resulta em síndrome de abstinência. As evidências indicam que esses sinais e sintomas sejam mediados por receptores colinérgicos nicotínicos centrais e periféricos. Outros neurotransmissores, como por exemplo a serotonina e os peptídeos opiáceos, também podem estar envolvidos na mediação da dependência e síndrome de abstinência à nicotina. A revisão da literatura mostra a complexidade dos efeitos da nicotina no organismo. A integração entre as abordagens comportamental, neuroquímica e molecular possibilitará a compreensão dos mecanismos neurais da dependência ao tabaco e fornecerá as bases para o desenvolvimento racional de agentes terapêuticos que possam ser utilizados para o tratamento da dependência e síndrome de abstinência ao tabaco.

Palavras-chave: Nicotina, tabaco, dependência, síndrome de abstinência.

Abstract

It is generally accepted that nicotine is the major component in tobacco smoke responsible for addiction. Several studies have demonstrated that the neural mechanisms underlying nicotine addiction have much in common with those underlying the mechanisms of addiction to other drugs. Thus, it has been shown that nicotine induces conditioning place preference and self-administration across many species. Repeated treatment with nicotine also induces behavioral sensitization in rodents. These behavioral effects of nicotine seem to mediate through the meso limbic dopamine system. Smoke cessation results in an abstinence syndrome that seems to be mediated by both peripheral and central nicotinic acetylcholine receptors. In addition, other neurotransmitters systems are involved in the mediation of

Recebido: 24/10/2003 - Aceito: 31/10/2003

¹ Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Departamento de Princípios Ativos e Naturais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas Universidade Federal de São Carlos.

Endereço para correspondência: Prof^a Dra. Cleopatra da Silva Planeta. Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Rodovia Araraquara/Jaú, Km 01 - 14801-902 - Araraquara - SP. Tel. (12) 3301 6981; fax: (16) 222 0073; e-mail: cplaneta@fcar.unesp.br

nicotine addiction and withdrawal. The review of the literature evidences the complexity of the behavioral, neurochemical and molecular effects of nicotine. The integration of nicotine studies across all levels will lead to a better understanding of the neurobiological mechanisms underlying the addictive actions of nicotine. The understanding of such mechanisms is crucial to the development of pharmacological agents for the treatment of tobacco addiction and withdrawal.

Keywords: Nicotine, tobacco, addiction, abstinence syndrome.

Introdução

Estima-se que aproximadamente um terço da população brasileira adulta fume, sendo aproximadamente 11 milhões de mulheres e 16 milhões de homens. O maior número de fumantes está concentrado na faixa etária dos 20 aos 49 anos (Instituto Nacional do Câncer, 2003).

A severidade da dependência ao tabaco é evidenciada por estimativas que revelam que, nos Estados Unidos, 80% dos fumantes regulares manifestam o desejo de parar de fumar, desses apenas 35% tentam de fato e menos de 5% são bem-sucedidos e abandonam o tabaco sem ajuda especializada. Outra observação relevante é o fato de que enquanto existem muitos usuários ocasionais de álcool e cocaína, isso não é observado entre os usuários de tabaco que, de modo geral, desenvolvem dependência (O'Brien, 2001).

A fumaça do cigarro contém mais de quatro mil substâncias químicas, muitas das quais podem contribuir para os efeitos reforçadores do tabaco. Contudo, a maioria dos estudos pré-clínicos e clínicos demonstra que a nicotina é o principal agente responsável pelo desenvolvimento da dependência ao tabaco (Stolerman e Jarvis, 1995).

A nicotina exerce sua ação farmacológica ligando-se a receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR). Esses receptores são pentâmeros compostos por diferentes combinações de cadeias de polipeptídios, denominadas α e β e estão presentes nos gânglios autonômicos, junção neuromuscular e sistema nervoso central (SNC). Diferentes combinações dessas subunidades estão dispostas na membrana celular formando um canal iônico. A ligação da nicotina com esses receptores promove alterações conformacionais e abertura desses canais, promovendo o influxo de cátions (Na^+ e Ca^{2+}). No SNC, a nicotina exerce seus efeitos interagindo com nAChRs pré-sinápticos localizados nos terminais dos axônios. A estimulação desses receptores resulta no aumento da liberação de vários neurotransmissores (Picciotto *et al.*, 2000).

A pesquisa recente tem-se concentrado na busca dos elementos comuns subjacentes ao desenvolvimento da dependência às diferentes drogas. Dessa forma, o conhecimento relativo a uma droga poderia ser estendido às outras, elaborando-se, assim, uma teoria geral para explicar esse fenômeno.

Nesse sentido, observa-se que todas as drogas que induzem à dependência são reforçadores positivos e induzem à sensibilização comportamental (Wise e Bozarth, 1987; Robinson e Berridge, 1993).

O efeito reforçador positivo das drogas é decorrente da ativação de um substrato neurobiológico comum – o sistema dopaminérgico meso-corticolímbico e a sensibilização comportamental resulta de alterações moleculares desse sistema, que são induzidas pela exposição prolongada às drogas (Wise e Bozarth, 1987; Robinson e Berridge, 1993).

Outra característica das drogas que produzem dependência é a ocorrência da síndrome de abstinência após a sua retirada. Embora todas as drogas que produzem dependência induzam à síndrome de abstinência, os sinais e sintomas, com exceção da fissura, são específicos para cada droga (ou classe de drogas) e, portanto, devem ser mediados pela neuro-adaptação de sistemas neurais distintos.

Recentemente, muitos trabalhos têm demonstrado que as bases neurais da dependência à nicotina são semelhantes àsquelas das outras drogas de abuso (Picciotto, 1998). O objetivo dessa revisão é descrever sucintamente os aspectos comportamentais, neuroquímicos e moleculares envolvidos no desenvolvimento da dependência à nicotina.

Propriedades reforçadoras da nicotina

Embora o tabaco produza estados euforizantes moderados, usuários de cocaína frequentemente identificam os efeitos da administração intravenosa de nicotina como sendo similares ou idênticos àqueles da injeção de cocaína (Henningfield *et al.*, 1983). Essa observação sugere que os efeitos reforçadores de ambas as drogas sejam mediados por sítios anatômicos e mecanismos neurais semelhantes, embora essas drogas, primariamente, interajam com componentes moleculares distintos no SNC.

Wise e Bozarth (1987) propuseram que todas as drogas que induzem à dependência têm em comum a propriedade de causar efeitos euforizantes ou prazerosos e, dessa forma, atuariam como reforçadores positivos.

O efeito reforçador positivo das drogas de abuso, como a cocaína, delta-9-THC, opióides e etanol, tem sido amplamente demonstrado em modelos experimentais

baseados nos princípios do condicionamento clássico (preferência condicionada por lugar) ou operante (auto-administração) (Bozarth, 1990; Lepore *et al.*, 1995; Planeta *et al.*, 1995; Tanda *et al.*, 2000).

Esses modelos comportamentais também têm sido utilizados para demonstrar o efeito reforçador da nicotina. A nicotina é capaz de induzir à preferência condicionada por lugar em ratos e camundongos (Shoaib *et al.*, 1994; Risinger e Oakes, 1995). Ou seja, pareamentos repetidos da nicotina com um determinado compartimento fazem com que o animal permaneça mais tempo nesse compartimento no dia do teste, que é feito na ausência da droga. Isso implica que o ambiente pareado com a nicotina adquiriu as características de um estímulo condicionado devido à associação com o efeito reforçador positivo dessa substância. Demonstrou-se também que a nicotina induz auto-administração em ratos (Corrigall e Coen, 1989), macacos (Goldberg *et al.*, 1981) e humanos (Henningfield *et al.*, 1983).

Wise e Bozarth (1987) sugeriram que o efeito reforçador positivo das drogas é decorrente da ativação do sistema dopaminérgico meso-corticolímbico. Esse sistema é parte do sistema de recompensa e tem como principais componentes a área tegmental ventral (sítio de corpos celulares de neurônios dopaminérgicos) e suas projeções para regiões do sistema límbico incluindo o núcleo acumbens, o tubérculo olfativo, a amígdala e o córtex frontal e límbico (Koob e Le Moal, 2001).

Vários trabalhos em roedores demonstram o envolvimento do sistema dopaminérgico na mediação dos efeitos comportamentais da nicotina. Assim, antagonistas dopaminérgicos ou lesões do núcleo acumbens reduzem a auto-administração de nicotina (Corrigall *et al.*, 1992).

Além disso, a injeção aguda de nicotina estimula a transmissão dopaminérgica. Essa estimulação foi evidenciada monitorando-se a quantidade de dopamina no líquido extracelular *in vivo*, através da técnica de microdialise. Assim, demonstrou-se que a nicotina aumenta as concentrações de dopamina, preferencialmente no núcleo acumbens (Pontieri *et al.*, 1995).

Sugere-se que o aumento da transmissão dopaminérgica seja decorrente da interação da nicotina com os nAChR localizados nos corpos celulares e terminais dos neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral (Di Chiara, 2000).

O aumento da concentração de dopamina no núcleo acumbens também foi demonstrado após a administração de cocaína, anfetamina, morfina (Di Chiara *et al.*, 1988), etanol (Kiianmaa *et al.*, 1995) e delta-9-THC (Tanda *et al.*, 1997). Este parece ser um efeito comum de todas as drogas que induzem à dependência.

Demonstrou-se também que a administração aguda de etanol, cocaína e anfetamina aumentam a concentração extracelular de endorfina no núcleo acumbens enquanto este efeito não foi observado após a administração de nicotina (Olive *et al.*, 2001). Apesar dessa

evidência experimental, de que os opióides endógenos possivelmente não estejam envolvidos na modulação dos efeitos reforçadores da nicotina, alguns autores relatam o efeito benéfico de antagonistas opióides no tratamento da dependência ao tabaco (King e Meyer, 2000). Contudo, esse efeito benéfico dos antagonistas opióides não foi reproduzido em outros estudos (Sutherland *et al.*, 1995).

O envolvimento do sistema mesolímbico nos efeitos reforçadores da nicotina também foi demonstrado em humanos. Assim, Stein *et al.*, (1998) utilizaram a técnica de ressonância magnética para investigar quais regiões do SNC são ativadas após a administração intravenosa de nicotina (0,75; 1,50 e 2,25 mg/70 kg). Os autores demonstraram que a nicotina ativa o núcleo acumbens, a amígdala, o tálamo límbico e o lobo cortical frontal.

Embora a nicotina seja o foco das pesquisas relacionadas aos mecanismos neurais da dependência ao tabaco, a obtenção de nicotina talvez não seja o único determinante para a manutenção do uso do tabaco. Por exemplo, fumantes avaliaram de forma semelhante a eficácia reforçadora de cigarros contendo nicotina quando comparados a cigarros que não a continham. Entretanto, esses fumantes manifestaram preferência pelos cigarros contendo nicotina quando lhes foi oferecida a possibilidade de escolha (Shahan *et al.*, 1999). Esta observação sugere que estímulos condicionados associados ao ato de fumar também podem contribuir para a manutenção do uso do tabaco.

É possível ainda que outros constituintes do tabaco apresentem propriedades reforçadoras. Neste sentido, demonstrou-se que a nornicotina, um alcalóide constituinte do tabaco e também um metabólito ativo da nicotina (Jacob *et al.*, 1999), induz a auto-administração em ratos (Bardo *et al.*, 1999) e aumenta a liberação de dopamina, *in vitro*, em fatias de núcleo acumbens (Green *et al.*, 2002).

Além disso, demonstrou-se também, por tomografia de emissão de pósitrons, que agudamente o tabaco pode inibir a enzima monoamino oxidase (MAO) A e B em humanos (Fowler *et al.*, 1996; Volkow *et al.*, 1999). Embora inibidores da MAO não apresentem potencial de dependência, o aumento da disponibilidade de dopamina decorrente da inibição dessa enzima em fumantes poderia contribuir para o aumento dos efeitos reforçadores da nicotina (Dani e Heinemann, 1996).

Sensibilização comportamental e dependência à nicotina

A sensibilização comportamental em roedores caracteriza-se pelo aumento gradual e progressivo da atividade locomotora após a administração repetida da droga. (Post e Contel, 1983; Robinson e Becker, 1986).

A sensibilização comportamental resulta de adaptações neuroquímicas e moleculares do sistema dopami-

nérgico mesolímbico (Robinson e Becker, 1986; Nestler *et al.*, 2001). Contudo, segundo Robinson e Berridge (1993) a sensibilização não resultaria no aumento do efeito reforçador das drogas, mas da saliência motivacional do estímulo.

De acordo com Robinson e Berridge (1993; 2001), além de mediar a sensação subjetiva de prazer, a dopamina regularia o impulso motivacional e a atenção a estímulos salientes, incluindo os estímulos reforçadores. A sensibilização tornaria os estímulos (uso da droga e comportamentos relacionados) altamente salientes, atrativos e desejados. A sensibilização resultaria em aumento patológico da relevância que o SNC atribui ao ato de usar a droga. Assim, com o uso repetido, a droga e os estímulos associados tornam-se progressivamente mais atrativos e capazes de controlar o comportamento. Dessa forma, desenvolve-se a fissura pela droga e o seu uso compulsivo.

A sensibilização comportamental foi descrita para a cocaína (Miserendino e Nestler, 1995; Planeta e Marin, 2002), anfetamina (Robinson e Becker, 1986), morfina (Kalivas e Duffy, 1987), etanol (Phillips *et al.*, 1997) e delta-9-THC (Cadoni *et al.*, 2001).

Agudamente a nicotina pode induzir à diminuição da atividade locomotora em ratos. Contudo, após a administração prolongada observa-se aumento progressivo desse comportamento, caracterizando assim o desenvolvimento da sensibilização comportamental (Domino, 2001; Shim *et al.*, 2001; Cruz *et al.*, 2005).

Alterações da expressão gênica neuronal podem ser o mecanismo pelo qual as drogas induzem a sensibilização. Assim foi demonstrado que a auto-administração de cocaína ou nicotina produz aumento transitório da expressão da proteína Fos e outros fatores relacionados à Fos (Fras) no núcleo acumbens (Pich *et al.*, 1997). Fos e Fras formam heterodímeros com membros da família do fator de transcrição Jun formando o complexo ativador proteína 1 (AP1), o qual é regulador da transcrição gênica neuronal (Nestler *et al.*, 2001).

Alguns Fras são proteínas estáveis que podem induzir alterações duradouras nas células nervosas (Hope *et al.*, 1994), dessa forma eles poderiam ser a base do processo de neuroadaptação que contribui para o desenvolvimento da dependência.

Síndrome de abstinência e dependência física à nicotina

Embora, atualmente, síndrome de abstinência não seja necessária nem suficiente para o diagnóstico da dependência, essa característica faz parte dos sete itens que constituem os *Criteria for Substance Dependence* do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edição (O'Brien, 2001).

A síndrome de abstinência é um conjunto de sinais e sintomas, geralmente opostos aos efeitos agudos das drogas, que causam desconforto intenso

ao indivíduo, caracterizando assim, a dependência física (O'Brien, 2001).

A dependência física é então conceituada como um estado que resulta das adaptações de diferentes sistemas afetados pelas drogas. Essas adaptações manifestam-se como tolerância no decorrer do uso da droga e como síndrome de abstinência na suspensão de seu uso. Assim, foi proposto que indivíduos que desenvolvem a dependência física manteriam o uso da droga para evitar o desconforto da retirada e, dessa forma, a droga atuaria como reforçador negativo (O'Brien, 2001).

Além da fissura pelo tabaco, em humanos a síndrome de abstinência à nicotina inclui: bradicardia, desconforto gastrointestinal, aumento do apetite, ganho de peso, dificuldade de concentração, ansiedade, disforia, depressão e insônia (O'Brien, 2001).

Recentemente, foram propostos modelos animais para estudar a síndrome de abstinência, o que facilita a investigação dos mecanismos neurais relacionados a esse fenômeno. Em ratos, a síndrome de abstinência pode ser precipitada suspendendo-se abruptamente a administração de nicotina ou injetando-se antagonistas dos nAChR após o tratamento prolongado com nicotina. Os sinais de abstinência em ratos incluem: ranger dos dentes, contorções abdominais, fasciculações faciais, ptose, respiração ofegante e bocejos. Estes sinais foram denominados componentes somáticos da síndrome de abstinência (Malin, 2001; Kenny e Markou, 2001). Entretanto, em humanos os componentes afetivos parecem ser mais importantes para a manutenção do uso de drogas, incluindo a nicotina (Kenny e Markou, 2001). Esta hipótese despertou o interesse na caracterização de modelos animais que pudessem representar os componentes afetivos da síndrome de abstinência da nicotina.

Um dos principais sintomas relacionados à síndrome de abstinência de várias drogas é a diminuição do interesse (ou do prazer) a estímulos recompensadores (anedonia) (Covey *et al.*, 1998). Anedonia é também uma das principais características da depressão (Kenny e Markou, 2001). Várias observações apontam a depressão como um componente importante da síndrome de abstinência ao tabaco mesmo em indivíduos sem história prévia de depressão (Bock *et al.*, 1996).

O limiar de estimulação elétrica das vias neurais de recompensa (*brain stimulation reward threshold* [LEER]) é utilizada como uma medida operacional de anedonia em animais de laboratório.

A retirada de drogas, como cocaína e anfetamina, aumenta o LEER, refletindo a diminuição do interesse pelo reforço gerado pela estimulação elétrica (Paterson *et al.*, 2000).

Da mesma forma que para as outras drogas de abuso, a precipitação da síndrome de abstinência à nicotina aumenta significativamente o LEER em ratos (Epping-Jordan *et al.*, 1998; Watkins *et al.*, 2000).

A presença de ansiedade também é uma característica da síndrome de abstinência à nicotina em humanos

(O'Brien, 2001). O registro de comportamentos da reação de defesa em roedores no labirinto em cruz elevado pode ser associado a alguns aspectos da ansiedade humana. Pandey *et al.*, (2001) demonstraram que ratos tratados cronicamente com nicotina apresentam diminuição do tempo de permanência no braço aberto do labirinto em cruz elevado em 18 horas, após a interrupção do tratamento com a droga quando comparados aos animais não tratados. Estes resultados sugerem que, no período de retirada, os animais apresentavam aumento de comportamentos relacionados à ansiedade.

Dessa forma, a elevação do LEER e o labirinto em cruz elevado são modelos que podem ser utilizados para a investigação dos aspectos afetivos da síndrome de abstinência à nicotina.

A descrição das características somáticas e afetivas nos modelos animais de síndrome de abstinência gerou a questão de quais sistemas estariam mediando essas respostas.

Iniciando pelo sistema colinérgico, a pergunta que surgiu inicialmente foi se a síndrome de abstinência seria mediada pelo sistema central ou periférico. Para responder essa pergunta foram realizados experimentos utilizando-se antagonistas dos nAChR com características farmacológicas diferentes.

Assim, a administração sistêmica de clorisondamina, antagonista nicotínico que não atravessa a barreira hematoencefálica, precipita sinais somáticos de abstinência (Hildebrand *et al.*, 1997). Além disso, demonstrou-se que a injeção desse mesmo antagonista diretamente no SNC também induz o aparecimento de sinais somáticos da síndrome de abstinência à nicotina (Watkins *et al.*, 2000).

A administração do antagonista DH β E, que bloqueia seletivamente os nAChR de alta afinidade localizados no SNC, provocou elevação significativa do LEER, enquanto nenhuma alteração deste parâmetro foi observada após a injeção de clorisondamina (Epping-Jordan *et al.*, 1998).

A análise desses resultados sugere que tanto os nAChR centrais, como os periféricos, participam na precipitação dos sinais somáticos na retirada de nicotina. Enquanto os aspectos afetivos parecem ser mediados apenas pelos nAChR localizados no SNC.

O papel dos nAChR na síndrome de abstinência à nicotina foi ressaltado na revisão publicada por Dani e Heinemann, (1996). Estes autores propõem que a síndrome de abstinência à nicotina estaria relacionada a alterações da sensibilidade e número dos vfmAChR.

Segundo estes autores, várias evidências indicam que baixas concentrações de nicotina causariam inicialmente dessensibilização dos nAChR, com a exposição prolongada à droga esses receptores passariam do estado dessensibilizado para o estado inativo. Para restaurar a homeostase ocorreria então o aumento do número dos receptores.

Assim, possivelmente fumantes têm um excesso de nAChR, mas ao mesmo tempo o ato de fumar mantém concentrações de nicotina suficientes para inativar parte desses receptores. Entretanto, após um período de abstinência a queda acentuada da concentração de nicotina faz com que os receptores inativos recuperem o estado ativo e, dessa forma, um número excessivo de receptores torna-se responsivos. Como consequência, as vias colinérgicas tornam-se hiperexcitáveis à acetilcolina liberada fisiologicamente, este fato contribuiria para os sinais e sintomas da abstinência. Assim, o indivíduo fumaria novamente para restaurar a concentração de nicotina e iniciar novamente o ciclo de dessensibilização/inativação dos receptores.

Alterações em outras vias neurais também parecem estar envolvidas na mediação da síndrome de abstinência à nicotina. Por exemplo, a administração de mecamilamina (antagonista dos nAChR) induziu sinais de síndrome de abstinência que está associada à diminuição da liberação de dopamina, aumento da expressão de Fos e aumento da atividade da adenilil ciclase na amígdala (Panagis *et al.*, 2000; Tzavara *et al.*, 2002).

Muitas evidências apontam para a amígdala como um dos principais componentes do sistema límbico que está envolvido na mediação da ansiedade (Nestler *et al.*, 2001). Assim, as neuroadaptações observadas na amígdala por Panagis *et al.* (2000) e Tzavara *et al.* (2002) podem estar relacionadas à ansiedade que é precipitada após a interrupção do uso de tabaco.

Existem ainda evidências da participação da serotonina, particularmente do receptor 5-HT_{1A}, na mediação da síndrome de abstinência pela nicotina (Kenny e Markou, 2001). Por exemplo, Helton *et al.* (1993) relataram que a retirada de nicotina aumenta significativamente a resposta de sobressalto a estímulo acústico em ratos durante quatro a cinco dias. Sugere-se que essa resposta possa estar relacionada à irritabilidade observada na síndrome de abstinência em humanos (Kenny e Markou, 2001). A administração sistêmica de agonistas ou antagonistas seletivos do receptor 5-HT_{1A}, respectivamente exacerba ou atenua essa resposta (Rasmussen *et al.*, 1997; 2000). Assim, foi formulada a hipótese de que a retirada de nicotina aumente a influência inibitória dos auto-receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos dos núcleos da rafe o que conseqüentemente causa a diminuição da liberação de serotonina em regiões límbicas (Benwell e Balfour, 1982). Estes resultados sugerem que o bloqueio dos receptores 5-HT_{1A} levaria, assim, à reversão desse efeito e melhora de alguns aspectos da síndrome de abstinência.

Corroborar essa hipótese a observação de que a buspirona, agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, é eficaz no alívio dos sinais e sintomas da síndrome de abstinência em humanos e é útil no tratamento do tabagismo (Hilleman *et al.*, 1992).

O papel dos peptídeos opióides no desenvolvimento da síndrome de abstinência à nicotina ainda é

controverso. A administração do antagonista opióide naloxona precipitou sinais de abstinência quando administrada a ratos que haviam recebido administração prolongada de nicotina (Malin *et al.*, 1993). Entretanto, a dose necessária para a observação desse efeito é bastante elevada (2 a 4,5 mg/kg) quando comparada àquela necessária para precipitar os sinais de abstinência em animais (ratos) tratados cronicamente com opióides, que ocorre a partir da dose de 0,05 mg/kg (Higgins e Sellers, 1994).

O efeito da administração de naloxona sobre o LEER foi avaliado por Watkins *et al.* (2000). Os autores observaram que a naloxona provoca aumento do LEER de mesma magnitude em animais pré-tratados com nicotina ou controles.

Conclusões

Em 1987, Wise e Bozarth formularam a hipótese de que um mecanismo biológico comum seria responsável pela dependência às drogas, a partir daí observa-se um enorme avanço nas pesquisas relacionadas aos mecanismos neurais da dependência e a grande maioria das evidências confirmam essa hipótese.

A hipótese de Wise e Bozarth também é confirmada pela análise dos mecanismos neurais da dependência à nicotina. Assim como as outras drogas de abuso, a

nicotina é um reforçador positivo e induz sensibilização comportamental que é mediada por suas ações agudas no sistema dopaminérgico mesolímbico ou por neuroadaptações deste sistema, decorrentes da exposição prolongada à droga.

A nicotina exerce também ações específicas sobre outros sistemas neurotransmissores, que dão origem à síndrome de abstinência.

A utilização de modelos animais e de técnicas neuroquímicas e moleculares evidencia a multiplicidade e a complexidade das alterações decorrentes da exposição aguda e crônica à nicotina. Contudo, ainda é necessária a integração entre as três abordagens, comportamental, neuroquímica e molecular, para que esse mecanismo seja mais bem compreendido. Esta compreensão fornecerá as bases para o desenvolvimento racional de agentes farmacológicos que possam ser utilizados para o tratamento do tabagismo. Esses agentes não devem ser direcionados apenas para o alívio dos sinais e sintomas da abstinência, mas devem também reduzir a fissura característica da dependência ao tabaco e às outras drogas de abuso.

É importante ressaltar ainda que fatores ambientais podem influenciar o desenvolvimento da dependência ao tabaco e às drogas em geral. A identificação desses fatores também pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais adequadas.

Referências bibliográficas

- BARDO, M.T.; GREEN, T.A.; CROOKS, P.A.; DWOSKIN, L.P. - Nicotine Is Self-Administered Intravenously by Rats. *Psychopharmacology (Berl)* 146(3):290-6, 1999.
- BENWELL, M.E.; BALFOUR, D.J. - The Effects of Nicotine Administration on 5-HT Uptake and Biosynthesis in Rat Brain. *Eur J Pharmacol* 15; 84(1-2): 71-7, 1982.
- BOCK, B.C.; GOLDSTEIN, M.G.; MARCUS, B.H. - Depression Following Smoking Cessation in Women. *J Subst Abuse* 8(1):137-44, 1996.
- BOZARTH, M.A. - Evidence for the Rewarding Effects of Ethanol Using the Conditioned Place Preference Method. *Pharmacol Biochem Behav* 35(2):485-7, 1990.
- CADONI, C.; PISANU, A. SOLINAS, M.; ACQUAS, E.; DI CHIARA, G. - Behavioral sensitization after exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology (Berl)* 158:259-66, 2001.
- CORRIGALL, W. A.; COEN, K.M. - Nicotine maintain robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology (Berl)* 99: 473-8, 1989.
- CORRIGALL, W.A.; FRANKLIN, K.B.; COEN, K.M.; CLARKE, P.B. - The Mesolimbic Dopaminergic System Is Implicated in the Reinforcing Effects of Nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 107: 285-9, 1992.
- COVEY, L.S.; GLASSMAN, A.H.; STETNER, F. - Cigarette Smoking and Major Depression. *J Addict Dis* 17(1):35-46, 1998.
- CRUZ, F.C.; DELUCIA, R.; PLANETA, C.S. - Differential behavioral and neuroendocrine effects of repeated nicotine in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 80:411-7, 2005.
- DANI, J.A.; HEINEMANN, S. - Molecular and Cellular Aspects of Nicotine Abuse. *Neuron* 16(5): 905-8, 1996.
- DI CHIARA, G. - Role of Dopamine in the Behavioural Actions of Nicotine Related to Addiction. *Eur J Pharmacol* 30;393(1-3):295-314, 2000.
- DI CHIARA, G.; IMPERATO, A. - Drugs Abused by Humans Preferentially Increase Synaptic Dopamine Concentrations in the Mesolimbic System of Freely Moving Rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:5274-8, 1988.

- DOMINO, E.F. - Nicotine Induced Behavioral Locomotor Sensitization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:59-71, 2001.
- EPPING-JORDAN, M.P.; WATKINS, S.S.; KOOB, G.F.; MARKOU, A. - Dramatic Decreases in Brain Reward Function During Nicotine Withdrawal. *Nature* 7:393(6680): 76-9, 1998.
- FOWLER, J.S.; VOLKOW, N.D.; WANG, G.J. *et al.* - Inhibition of Monoamine Oxidase B in the Brains of Smokers. *Nature* 22:379(6567):733-6, 1996.
- GOLDBERG, S.R.; SPEALMAN, R.D.; GOLDBERG, D.M. - Persistent Behavior at High Rates Maintained by Intravenous Self-Administration of Nicotine. *Science* 214(4520):573-5, 1981.
- GREEN, T.A.; CROOKS, P.A.; BARDO, M.T.; DWOSKIN, L.P. - Contributory Role for Nornicotine in Nicotine Neuropharmacology: Nornicotine-Evoked [³H]Dopamine Overflow from Rat Nucleus Accumbens Slices *Biochem. Pharmacol* 15:62(12):1597-603, 2002.
- HELTON, D.R.; MODLIN, D.L.; TIZZANO, J.P.; RASMUSSEN, K. - Nicotine Withdrawal: a Behavioral Assessment Using Schedule Controlled Responding, Locomotor Activity, and Sensorimotor Reactivity. *Psychopharmacology (Berl)* 113(2):205-10, 1993.
- HENNINGFIELD, J.E.; MIYASATO, K.; JASINSKI, D.R. - Cigarette smokers self-administer intravenous nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 19:887-90, 1983.
- HILDEBRAND, B.E.; NOMIKOS, G.G.; BONDJERS, C.; NISELL, M.; SVENSSON, T.H. - Behavioral Manifestations of the Nicotine Abstinence Syndrome in the Rat: Peripheral Versus Central Mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 129(4): 348-56, 1997.
- HIGGINS, G.A.; SELLERS, E.M. - Antagonist-precipitated opioid withdrawal in rats: evidence for dissociations between physical and motivational signs. *Pharmacol Biochem Behav* 48:1-8, 1994.
- HILLEMANN, D.E.; MOHIUDDIN, S.M.; DEL CORE, M.G.; SKETCH, M.H. - Effects of buspirone on withdrawal symptoms associated with smoking cessation. *Arch Intern Med* 152:350-2, 1992.
- HOPE, B.T.; NYE, H.E.; KELZ, M.B. *et al.* - Induction of a Long-Lasting Ap-1 Complex Composed of Altered Fos-Like Proteins in Brain By Chronic Cocaine and other Chronic Treatments. *Neuron* 13: 1235-44, 1994.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. - O Controle do Tabagismo no Brasil/Disponível em: www.inca.gov.br/prevencao/tabagismo/controle_br.html. Acesso em 19/10/2003.
- JACOB, P. 3rd; YU, L.; SHULGIN, A.T.; BENOWITZ, N.L. - Minor Tobacco Alkaloids as Biomarkers for Tobacco Use: Comparison of Users of Cigarettes, Smokeless Tobacco, Cigars, and Pipes. *Am J Public Health* 89(5):731-6, 1999.
- KALIVAS, P.W.; DUFFY, P. - Sensitization to Repeated Morphine Injection in the Rat: Possible Involvement of A10 Dopamine Neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 241: 204-12, 1987.
- KENNY, P.J.; MARKOU, A. - Neurobiology of the Nicotine Withdrawal Syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 70(4): 531-49, 2001.
- KIHANMÄÄ, K.; NURMI, M.; NYKANEN, I.; SINCLAIR, J.D. - Effect of Ethanol on Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens of Alcohol-Preferring AA and Alcohol-Avoiding ANA Rats. *Pharmacol Biochem Behav* 52(1): 29-34, 1995.
- KING, A.C.; MEYER, P.J. - Naltrexone Alteration of Acute Smoking responses in nicotine-dependent subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 66:563-72, 2000.
- KOOB, G.F.; LE MOAL, M. - Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24(2): 97-129, 2001.
- LEPORE, M.; VOREL, S.R.; LOWINSON J.; GARDNER, E.L. - Conditioned Place Preference Induced by Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Comparison with Cocaine, Morphine, and Food Reward. *Life Sci* 56(23-24):2073-80, 1995.
- MALIN, D.H. - Nicotine Dependence: Studies With a Laboratory Model. *Pharmacol Biochem Behav* 70(4):551-9, 2001.
- MALIN, D.H.; LAKE, J.R.; CARTER, V.A.; CUNNINGHAM, J.S.; HERBERT, K.M.; CONRAD, D.L.; WILSON, O.B. - Naloxone precipitates nicotine abstinence syndrome in the rats. *Psychopharmacology* 112:339-42, 1993.
- MISERENDINO, M.J.; NESTLER, E.J. - Behavioral Sensitization to Cocaine: Modulation by the Cyclic AMP System in the Nucleus Accumbens. *Brain Res* 674: 299-306, 1995.
- NESTLER, E.J.; HYMAN, S.E.; ROBERT, C.M. - Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience. New York: McGraw-Hill, 2001. 539p.
- O'BRIEN, C.P. - Drug Addiction and Abuse. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E. (eds). Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed. Pregamon, New York, pp.621-42, 2001.
- OLIVE, M.F.; KOENIG, H.N.; NANNINI, M.A.; HODGE, C.W. - Stimulation of Endorphin Neurotransmission in the Nucleus Accumbens by Ethanol, Cocaine, and Amphetamine. *J Neurosci* 21:RC184, 2001.
- PANAGIS, G.; HILDEBRAND, B.E.; SVENSSON, T.H.; NOMIKOS, G.G. - Selective C-Fos Induction and Decreased Dopamine Release in the Central Nucleus of Amygdala in Rats Displaying a Mecamylamine-Precipitated Nicotine Withdrawal Syndrome. *Synapse* 35(1):15-25, 2000.
- PANDEY, S.C.; ROY, A.; XU, T.; MITTAL, N. - Effects of protracted nicotine exposure and withdrawal on the expression and phosphorylation of the CREB gene transcription factor in rat brain. *J Neurochem* 77:943-52, 2001.
- PATERSON, N.E.; MYERS, C.; MARKOU, A. - Effects from Repeated Withdrawal from Continuous Amphetamine on Brain Reward Function in Rats. *Psychopharmacology* 152:440-6, 2000.
- PHILLIPS, T.J.; ROBERTS, A.J.; LESSOV, C.N. - Behavioral Sensitization to Ethanol: Genetics and the Effects of Stress. *Pharmacology Biochemistry And Behavior* 57: 487-93, 1997.
- PICCIOTTO, M.R. - Common Aspects of the Action of Nicotine and Other Drugs of Abuse. *Drug Alcohol Dependence* 51:165-72, 1998.
- PICCIOTTO, M.R.; CALDERONE, B.J.; KING, S.L.; ZACHARIOU, V. - Nicotine Receptors in Brain: Links between Molecular Biology and Behavior. *Neuropsychopharmacology* 22: 451-64, 2000.
- PICH, E.M.; PAGLIUSI, S.R.; TESSARI, M.; TALABOT-AYER, D.; HOOFT VAN HUIJSDUIJNEN, R.; CHIAMULERA, C. - Common Neural Substrates for the Addictive Properties of Nicotine and Cocaine. *Science* 3:275(5296):83-6, 1997.

- PLANETA, C.S.; AIZENSTEIN, M.L.; SCAVONE, C.; DELUCIA, R. - Reinforcing Properties of Fencamfamine: Involvement of Dopamine and Opioid Receptor. *Pharmacology Biochem Behav* 50: 35-40, 1995.
- PLANETA, C.S.; MARIN, M.T. - Effect of Cocaine on Periadolescent Rats With or Without Early Maternal Separation. *Braz J Med Biol Res* 35(11):1367-71, 2002.
- PONTIERI, F.E.; TANDA, G.; ORZI, F.; DI CHIARA, G. - Effects of Nicotine on the Nucleus Accumbens and Similarity to those of Addictive Drugs. *Nature* 18:382(6588):255-7, 1995.
- POST, R.M.; CONTEL, N.R. - Human and Animal Studies of Cocaine: Implications of Development of Behavioral Pathology. In: Creese, I. (eds.). Stimulantants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives. Raven Press, New York, pp. 169-203, 1983.
- RASMUSSEN, K.; CALLIGARO, D.O.; CZACHURA, J.F. *et al.* - The Novel 5-Hydroxytryptamine(1a) Antagonist Ly426965: Effects on Nicotine Withdrawal and Interactions with Fluoxetine. *J Pharmacol Exp Ther* 294(2):688-700, 2000.
- RASMUSSEN, K.; KALLMAN, M.J.; HELTON, D.R. - Serotonin-1a Antagonists Attenuate the Effects of Nicotine Withdrawal on the Auditory Startle Response. *Synapse* 27(2):145-52, 1997.
- RISINGER, F.O.; OAKES, R.A. - Nicotine-Induced Conditioned Place Preference and Conditioned Place Aversion in Mice. *Pharmacol Biochem Behav* 51(2-3): 457-61, 1995.
- ROBINSON, T.E.; BECKER, J.B. - Enduring Changes in Brain and Behavior Produced by Chronic Amphetamine Administration: A Review and Evaluation of Animal Models of Amphetamine Psychosis. *Brain Res Rev* 396:157-98, 1986.
- ROBINSON, T.E.; BERRIDGE, K.C. - The Neural Basis of Drug Craving: an Incentive-Sensitization Theory of Addiction. *Brain Res Rev* 18(3):247-91, 1993.
- ROBINSON, T.E.; BERRIDGE, K.C. - Incentive-Sensitization and Addiction. *Addiction* 96:103-14, 2001.
- SHAHAN, T.A.; BICKEL, W.K.; MADDEN, G.J.; BADGER, G.J. - Comparing the Reinforcing Efficacy of Nicotine Containing and De-Nicotinized Cigarettes: A Behavioral Economic Analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 147(2):210-6, 1999.
- SHIM, I.; JAVAID, J.I.; WIRTSHAFTER, D. *et al.* - Nicotine-Induced Behavioral Sensitization Is Associated with Extracellular Dopamine Release and Expression of C-Fos in the Striatum and Nucleus Accumbens of the rat. *Behavioral Brain Research* 121:137-47, 2001.
- SHOAI, M.; STOLERMAN, I.P.; KUMAR, R.C. - Nicotine-Induced Place Preferences Following Prior Nicotine Exposure in Rats. *Psychopharmacology (Berl)* 113(3-4):445-52, 1994.
- STEIN, E.A.; PANKIEWICZ, J.; HARSCH, H.H. *et al.* - Nicotine-Induced Limbic Cortical Activation in the Human Brain: A Functional MRI Study. *Am J Psychiatry* 155(8):1009-1015, 1998.
- STOLERMAN, I.P.; JARVIS, M.J. - The Scientific Case that Nicotine Is Addictive. *Psychopharmacology* 117:2-10, 1995.
- SUTHERLAND, G.; STPLETON, J.A.; RUSSEL, M.A.; FEYERABEND, C. - Naltrexone, Smoking behavior and cigarette withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 120:418-25, 1995.
- TANDA, G.; MUNZAR, P.; GOLDBERG, S.R. - Self-Administration Behavior Is Maintained by the Psychoactive Ingredient of Marijuana in Squirrel Monkeys. *Nat Neurosci* 3(11):1073-4, 2000.
- TANDA, G.; PONTIERI, F.E.; DI CHIARA, G. - Contribution of Norepinephrine Carrier to the Increase of Extracellular Dopamine in the Rat Prefrontal Cortex by Amphetamine and Cocaine. *Eur J Neurosci* 9:2077-85, 1997.
- TZAVARA, E.T.; MONORY, K.; HANOUNE, J.; NOMIKOS, G.G. - Nicotine Withdrawal Syndrome: Behavioural Distress and Selective Up-Regulation of the Cyclic AMP Pathway in the Amygdala. *Eur J Neurosci* 16(1):149-53, 2002.
- VOLKOW, N.D.; FOWLER, J.S.; DING, Y.S.; WANG, G.J.; GATLEY, S.J. - Imaging the Neurochemistry of Nicotine Actions: Studies with Positron Emission Tomography. *Nicotine Tob Res* 1(2):127-32, 1999.
- WATKINS, S.S.; STINUS, L.; KOOB, G.F.; MARKOU, A. - Reward and Somatic Changes During Precipitated Nicotine Withdrawal in Rats: Centrally and Peripherally Mediated Effects. *J Pharmacol Exp Ther* 292:1053-64, 2000.
- WISE, R.A.; BOZARTH, M.A. - A Psychomotor Stimulant Theory of Addiction. *Psychol Rev* 94:469-92, 1987.