

**ALEXANDRE JUSTO DE OLIVEIRA LIMA**

**EFEITOS DE UMA ESTRATÉGIA DE  
CONTRA-CONDICIONAMENTO AMBIENTAL COM  
NEUROLÉPTICOS DE SEGUNDA E TERCEIRA GERAÇÃO SOBRE  
A SENSIBILIZAÇÃO COMPORTAMENTAL INDUZIDA PELA  
COCAÍNA E O ETANOL**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do título de  
Doutor em Ciências.

**São Paulo  
2011**

**ALEXANDRE JUSTO DE OLIVEIRA LIMA**

**EFEITOS DE UMA ESTRATÉGIA DE  
CONTRA-CONDICIONAMENTO AMBIENTAL COM  
NEUROLÉPTICOS DE SEGUNDA E TERCEIRA GERAÇÃO SOBRE  
A SENSIBILIZAÇÃO COMPORTAMENTAL INDUZIDA PELA  
COCAÍNA E O ETANOL**

Tese preparada durante o Curso de Pós-graduação em Farmacologia – Área de Concentração: Neurotransmissores - Departamento de Farmacologia, Setor de Neurotransmissores e apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, como requisito parcial, para a obtenção do título de *Doutor em Ciências*.

**Orientador: Prof. Dr. Roberto Frussa Filho**

**São Paulo  
2011**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira-Lima, Alexandre Justo de

**Efeitos de uma estratégia de contra-condicionamento ambiental com  
neuroléptico de segunda e terceira geração sobre a sensibilização  
comportamental induzida pela cocaína e o etanol**

Alexandre Justo de Oliveira Lima - São Paulo, 2011. 164 p.

Tese (Doutorado) - Departamento de Farmacologia - Setor de Neurotransmissores - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Título em inglês: Effects of a contraconditioning environmental strategy with second and third generation neuroleptics on the behavioral sensitization induced by cocaine and ethanol

1. Sensibilização comportamental 2. Neurolépticos 3. Dependência Química 4. Cocaína 5. Condicionamento ambiental 6. Etanol

## **Agradecimentos**

Iniciei este projeto em 2000 quando aceitei o convite de uma das pessoas mais incríveis que conheço Prof. Dr. (falta pouco!) Eduardo Ary Vilela Marinho. Certa vez ouvi uma definição de o que é ser amigo: “Amigo é aquele que sabe tudo de você e mesmo assim te ama e que larga tudo o que está fazendo e vai te ajudar onde é que você esteja”. Hoje tenho certeza que tenho um verdadeiro, em um mundo onde as pessoas estão tão preocupadas nas coisas artificiais eu ainda prefiro acreditar que existem amigos verdadeiros e que tenho alguns. Incrível como este convite mudou minha vida. Na época estava trabalhando em análises clínicas à 7 anos e terminando minha primeira graduação e nas escadas do prédio da Universidade Braz Cubas em Mogi recebi o convite que mudaria meus próximos 11 anos. Vamos fazer pesquisa? Esta foi a pergunta, porém você terá que sair do seu emprego! Que decisão! 7 anos de casa, estabilidade, mas na “roda da vida”. Todos os dias a mesma rotina, então resolvi ousar. Após um ano tinha terminado o meu bacharelado em Ciências biológicas e em 2002 estávamos indo para o nosso primeiro congresso na Bahia (FESBE) com este trabalho. Todos estes anos de convivência teve o prazer presenciar em inúmeras situações, nesse incrível ser humano: honestidade profissional, humildade e paixão pela sua atividade. Reforçando os ensinamentos da minha família. Foi incrível por que após minha iniciação científica na universidade Braz Cubas (lembro-me como hoje as dificuldades que tínhamos para executar pesquisa principalmente pela falta de recursos) decidi partir em busca de oportunidade em alguma faculdade Federal que trabalhasse com linhas próximas as quais tínhamos trabalhado na Braz Cubas. Foi então que tive a feliz idéia (após algumas tentativas frustrantes de ser aceito em alguns laboratórios de pesquisa) de utilizar o resumo do nosso trabalho de pesquisa que realizamos na Braz Cubas.

Este trabalho utilizei como cartão de visita para alguns professores que trabalhavam com dependência química via internet e felizmente o Professor Doutor Arthur Guerra de Andrade (ao qual expressei meus agradecimentos) respondeu ao meu contato e dessa forma comecei minha jornada na UNIFESP. Lembro-me que após uma breve conversa com o professor Guerra (um brilhante Médico e renomado Pesquisador da área Clínica ao qual sou eternamente grato por ter respondido meu e-mail e talvez ele ainda não saiba, mas este simples ato mudou minha vida e da minha família. Grandes líderes mudam a vida das pessoas com pequenos atos, meus eternos agradecimentos) ele me indicou para o Professor Dr. Eduardo Columbari (pesquisador da área básica e chefe da disciplina de Cardiologia). O professor Columbari, ao qual expressei meus agradecimentos, abriu as portas do laboratório para mim, porém como a sua área de concentração em pesquisa é cardiologia o mesmo me indicou ao Professor Dr. Roberto Frussa-Filho que me

deu a oportunidade de conhecer as linhas do laboratório (mesmo vindo de uma faculdade particular pouco conhecida confiou em mim e concedeu essa oportunidade).

Agradeço a Deus todos os dias por ter colocado no meu caminho uma pessoa como meu orientador Professor Dr. Roberto Frussa-Filho, que tem me ensinado ao longo destes 8 anos de convivência diversas qualidades como pesquisador, homem e amigo. Dessa forma, tenho a cada dia procurado aprender como me tornar uma pessoa melhor com os bons exemplos do meu orientador, principalmente nos momentos onde tive a oportunidade de vê-lo lecionar, discutir artigos, idéias de protocolo experimental, participar de bancas examinadoras, contribuindo de forma brilhante para minha formação como pesquisador e a formação dos colegas do departamento.

Ao professor Frussa expresso minha eterna gratidão não só por ter me aceito no laboratório e por me apoiar inúmeras vezes, mas por ter sempre mostrado a todos o quanto é gratificante “*brincar de ciência*”: “afinal só precisamos de uma seringa na mão e uma idéia na cabeça”. Acredito que todas pessoas que passam pelo setor de neurotransmissores no departamento de farmacologia saem outra pessoa. Independente do tempo, a possibilidade de conviver com pessoas como o Frussa, que de forma brilhante e humilde (virtude que falta a muitos pesquisadores) consegue cativar os seus alunos e mostrar o quanto é prazeroso fazer pesquisa, mesmo com poucos recursos e com modelos de trabalho simples foi possível montar um grupo de sucesso. Hoje vivemos na era tecnológica, das publicações em revistas com impacto x ou y, e por causa de um sistema engessado os pesquisadores são medidos pelo número de trabalhos publicados e muitos esquecem o básico, o que mais aprendi nesse departamento e levo comigo sempre na minha vida profissional, ter alegria em responder nossas perguntas sem pensar nos resultados. É certo que o prazer de uma publicação é algo magnífico, porém vejo que muitos estão perdendo a alegria no caminho ou vinculam a mesma somente aos trabalhos publicados.

Em 2006 consegui concluir a primeira parte deste projeto através do meu mestrado, foram dois anos incríveis onde aprendi o básico e após esta fase procurei ao longo desses 6 anos investir na minha preparação profissional em busca da realização de um sonho.

Certa vez e um treinamento Roberto Shinyashiki ouvi essas frases “ *Não conheço ninguém que conseguiu realizar seu sonho, sem sacrificar feriados e domingos pelo menos uma centena de vezes. O sucesso é construído à noite! Durante o dia você faz o que todos fazem. Mas, para obter um resultado diferente da maioria, você tem que ser especial e fazer coisas diferentes. Para as coisas mudarem você precisa mudar. Se fizer igual a todo mundo, obterá os modestos resultados. Não se compare à maioria, pois infelizmente ela não é modelo de sucesso, a maioria das pessoas não querem que você*

*vença e vão roubar seus sonhos! Se você quiser atingir uma meta especial, terá que estudar no horário em que os outros estão tomando chope com batatas fritas (mas reserve um tempo para isso). Terá de planejar, enquanto os outros permanecem na frente da televisão. Terá de trabalhar enquanto os outros tomam sol à beira da piscina. A realização de um sonho depende de dedicação. Há muita gente que espera que o sonho se realize por magia. Mas toda magia é ilusão. A ilusão não tira ninguém de onde está. Ilusão é combustível de perdedores". Quem quer fazer alguma coisa, encontra um meio. Quem não quer fazer nada, encontra uma desculpa."* Desde então sempre procurei buscar meus meios e ajustei muitas atitudes diárias em busca dos meus objetivos e sonhos.

O melhor de tudo é que quando você começa a trabalhar focado pelas suas metas e sonhos começa a colher os frutos no caminho. Hoje termino esta etapa eternamente grato por tudo que a pesquisa me proporcionou: a possibilidade de conhecer lugar incríveis, culturas incríveis, pessoas incríveis, lugares que antes nunca imaginaria e principalmente poder me tornar uma pessoa melhor e poder agora contribuir para o meu país com a possibilidade de formar novos cidadãos. Através da pesquisa tive a possibilidade de constituir minha família e terei condições de construir uma vida digna para eles.

Todos esses frutos que venho colhendo e que tenho certeza que é apenas o começo! Devo parte pelas atitudes corretas que resolvi ter perante as oportunidades, mas principalmente ao meu grupo e os colegas que me ajudaram a chegar até aqui.

Ao longo de toda execução desta tese várias pessoas contribuíram direta ou indiretamente para a obtenção dos nossos resultados, onde cada participante teve sua importância e foram peças fundamentais. Dessa forma, deixo o agradecimento especial à famosa "Organizações Marinho". Muitos alunos entraram fizeram a sua iniciação e saíram, sou grato a todos por terem investido seu tempo, seus fins de semana nas salas de experimentos em nos nossos projetos, porém outras oportunidades foram surgindo e muitos não estão mais com a gente. No entanto, cabe ressaltar que as dificuldades diárias durante os experimentos promove a *seleção natural* e tivemos a incrível felicidade de ter passado por nosso grupo alguns alunos brilhantes e que ficaram: André Hollais, Renan dos Santos e a Marília Baldaia. Fico muito orgulhoso de saber que eles estão no nosso caminho e tocando seus projetos de pesquisa, agradeço a Deus a oportunidade de conviver com esses meninos aprender com eles (que me inspiraram a fazer uma nova graduação de farmácia) e poder contribuir para formação deles

Gostaria de agradecer a todos os alunos do setor de neurotransmissores principalmente a Dra. Luciana (Lu), aos amigos Dr. Victor, André, Robertinha, Liliane, Wuo, Helaine (uma pessoa que demonstrou uma força incrível para recomeçar e

continuar), Aline, e a Dra Mariana Calzavara (que me co-orientou de forma brilhante no meu mestrado) e em especial a Dra. Daniela F. Fukushiro pela excelente revisão e correção da presente tese.

Agradecimento especial aos nossos técnicos: Teotila R.R. Amaral (Téo), que sempre agiu como uma mãe me ensinando todo o básico, principalmente ao longo da fase experimental desta tese (não consigo imaginar o setor sem a Téo) e ao amigo Cleomar (Tiozão) uma pessoa incrível que sempre tornou nossos dias muito mais divertidos ao longo das maratonas de experimentos.

Aos amigos de profissão: Sandra, Adriana, Queila, Érica, Wagner, Wellington Ribeiro que sempre torceram pelo meu sucesso e me ajudam muito nessa jornada. Em especial a Eterna amiga, madrinha da minha filha a profa. Elena Malpezzi-Marinho que sempre foi um grande exemplo de sucesso na minha vida uma mulher guerreira, ética e inteligente.

Agradeço a CAPES pelo auxílio financeiro e ao departamento de farmacologia em especial a todos os professores que ajudaram a construí-lo e hoje ser uma referência no nosso país. É uma honra fazer parte deste departamento.

Agradecimentos especiais aos membros da Banca:

Ao Prof. Dr. Rogério Gentil Bellot, um exemplo profissional bem sucedido oriundo do nosso setor e hoje serve de referência de profissional de sucesso para todos;

A Profa Dra. Rosana de Alencar Ribeiro que ao longo de todos esses anos vem contribuído de forma muito efetiva com a base administrativa da nossa pós-graduação e do nosso departamento.

Ao Prof. Dr. Carlos Mello um dos maiores pesquisadores da área básica que conheci e que com uma atitude brilhante, mesmo sem o apoio financeiro da pós-graduação, resolveu participar da minha banca e vir de tão longe (o Brasil e o mundo precisam de mais pessoas com ele);

Ao professor Arthur Guerra de Andrade: se não fosse por ele eu ainda estaria na “roda da vida”.

Agradecimento a minha base, meu alicerce e aos meus motivos: Minha família. -

Aos meus avós que muitas vezes me deram abrigo em São Paulo e sempre torcem pelo meu sucesso;

- Aos meus pais: minha mãe por ser esta fortaleza por estar sempre ao meu lado com o eterno e único amor de mãe; ao meu pai que doou sua vida e sua saúde à sua profissão em prol do crescimento da aviação no nosso país e hoje é uma referência para mim;

A família Verzani que me acolheu como um filho à 16 anos e me deu o maior presente da minha vida: minha esposa - amiga, companheira de todos os momentos que

sempre me amou incondicionalmente, mesmo com meus defeitos sempre estive ao meu lado - Juliana obrigado por você existir na minha vida e por ter me dado a nossa maior jóia nossa filha Sthefany que nos ilumina todos os dias.

Hoje termino essa etapa com a sensação que eu faria tudo de novo porque valeu muito a pena! Deixo como minha maior contribuição para o nosso departamento alguns fármacos (Aripiprazol e Femproporex), um modelo experimental (Sensibilização por dose única no Campo Aberto) e uma linha de pesquisa (Contra condicionamento) que poderão trazer subsídios pré-clínicos na busca de uma terapia eficaz para dependência química.

Desejo muito sucesso a todos e nunca duvidem de seus sonhos!

Que Deus nos ilumine e abençoe sempre na nossa eterna Missão!

Lembre-se sempre: o que fazemos nesta vida ecoa na eternidade.

Alexandre Justo

*Pensamentos:*

Acredito que o sucesso se inicia no dia em que você começa a trabalhar focado nos seus objetivos.

Não são os resultados finais que você recebe no dia de amanhã que fazem de você um sucesso, mas sim as ações presentes que você toma para conquistar seus sonhos e realizar seus desejos pessoais.

O sucesso está, não somente nas suas ações, mas também na forma como você resolve agir.

Decida o que realmente importa para você e então persiga isto com integridade, virtude, humildade e, o mais importante, com boa intenção para com as pessoas.

Sempre trato as pessoas com o máximo de respeito que elas merecem.

Não importa o passado dessas pessoas, seu cargo, onde moram, que carro dirigem, o grau de escolaridade ou o quanto elas ganham.

Não é isto que define o que é uma pessoa, mas sim o seu caráter.

Aproximo-me de todos que conheço com a mesma atitude:

ATITUDE de que somos todos vencedores e podemos fazer a diferença neste Mundo. Ao acreditar nas qualidades únicas de alguém e encorajá-lo a buscar o melhor de si, estou ajudando esta pessoa a começar sua jornada rumo ao sucesso pessoal. Acredito que você nunca pode estar satisfeito com seu sucesso, a não ser que você ensine a outros como alcançá-lo também.

Ensinar o dom de agir é realmente mostrar como tornar sonhos realidade. Nossos sonhos conectam todos nós. Claro que tive meus altos e baixos durante a jornada, mas aprendi a valorizar da mesma forma os bons e os maus momentos

porque ambos me oferecem a oportunidade de fazer coisas melhores e maiores. Não importa o tamanho do desafio que eu tenho a minha frente. Eu nunca desisto e isto é um ingrediente essencial para o sucesso pessoal.

Então, agüente firme. Mantenha o rumo.

Tenha persistência. Prossiga. Vença a tempestade.

Se você conseguir, entenderá plenamente o significado do SUCESSO.

Nos veremos no topo! (por: *Mark Hughes*)

*Uma música:*

*Tocando em Frente*

Almir Sater

Composição : Almir Sater e Renato Teixeira

Ando devagar  
Porque já tive pressa  
E levo esse sorriso  
Porque já chorei demais  
Hoje me sinto mais forte,  
Mais feliz, quem sabe  
Só levo a certeza  
De que muito pouco sei,  
Ou nada sei  
Conhecer as manhas e as manhãs  
O sabor das massas e das maçãs  
É preciso amor pra poder pulsar  
É preciso paz pra poder sorrir  
É preciso a chuva para florir  
Penso que cumprir a vida  
Seja simplesmente  
Compreender a marcha  
E ir tocando em frente  
Como um velho boiadeiro levando a boiada  
Eu vou tocando os dias  
Pela longa estrada, eu vou  
Estrada eu sou  
Conhecer as manhas  
E as manhãs o sabor das massas  
E das maçãs  
É preciso amor pra poder pulsar  
É preciso paz pra poder sorrir  
É preciso a chuva para florir  
Todo mundo ama um dia,  
Todo mundo chora um dia a gente chega  
E no outro vai embora  
Cada um de nós compõe a sua historia  
Cada ser em si  
Carrega o dom de ser capaz  
E ser feliz  
Conhecer as manhas e as manhãs  
O sabor das massas e das maçãs  
É preciso amor  
Pra poder pulsar  
É preciso paz pra poder sorrir  
É preciso a chuva para florir  
Ando devagar porque já tive pressa  
E levo esse sorriso porque já chorei demais  
Cada um de nós compõe a sua historia  
Cada ser em si  
Carrega o dom de ser capaz  
E ser feliz

## **ABSTRACT**

It has been shown that conditioning between the pharmacological effects of drugs of abuse and the environmental context in which these effects are experienced is a critical process for the development of addiction and especially for relapse. Thus, extinction of this conditioning appears to be critical in the search for an effective treatment of addiction. In parallel, our research group has demonstrated that the pharmacological effects of neuroleptics (i.e., dopamine antagonists) can also be conditioned to an environment. These facts raise the possibility of using new strategies allying extinction processes with the pharmacological effects of neuroleptics for the treatment of addiction. Notwithstanding, repeated treatment with typical neuroleptics may produce a compensatory up-regulation of dopamine receptors that could intensify the reinforcing effects of drugs of abuse. Importantly, this dopaminergic supersensitivity does not seem to develop after treatment with neuroleptics of 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> generations, such as ziprasidone and aripiprazole.

This thesis aimed to investigate the possible efficacy of strategies allying extinction with treatment with ziprasidone or aripiprazole on an animal model of addiction: behavioral sensitization. Cocaine and ethanol were the drugs of abuse chosen for this study. Briefly, Swiss female mice were repeatedly treated with the drug of abuse, with injections paired to the test environment and, after this treatment was finished, the drug of abuse was replaced by one of the neuroleptics, which was administered in the test environment or in the home cage. When the neuroleptic treatment finished, the animals received a challenge injection of the drug of abuse to verify the expression of locomotor sensitization.

Our results showed that repeated treatment with ziprasidone attenuated the expression of cocaine- and ethanol-induced behavioral sensitization only when neuroleptic administration occurred within the context previously paired with cocaine or ethanol treatment. On the other hand, aripiprazole treatment attenuated cocaine-induced behavioral sensitization only when it was paired with the environment previously associated with cocaine, but attenuated ethanol-induced behavioral sensitization irrespectively of the context in which the neuroleptic treatment occurred. These data demonstrate the therapeutic potential of the strategy proposed in this thesis and attribute an important role for the environmental conditioning to achieve complete efficacy in this strategy.

## RESUMO

O condicionamento entre os efeitos farmacológicos de drogas de abuso e os contextos ambientais nos quais tais efeitos são experienciados tem se mostrado um processo crítico para o desenvolvimento e especialmente a recaída da dependência química. Assim, a extinção desse condicionamento parece ser fundamental para o tratamento da dependência química. Paralelamente, nosso grupo de pesquisa tem demonstrado que os efeitos farmacológicos de neurolépticos (isto é, drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos) também podem estar sujeitos ao condicionamento ambiental. Esse fato descortina a possibilidade de estratégias que aliem processos de extinção aos efeitos farmacológicos de neurolépticos para o tratamento da dependência química. Não obstante, o tratamento repetido com neurolépticos típicos é capaz de promover um aumento compensatório de receptores dopaminérgicos, que poderia intensificar os efeitos reforçadores das drogas de abuso. De importância, todavia, essa supersensibilidade dopaminérgica parece não ocorrer com neurolépticos de 2ª e 3ª geração, como, por exemplo, a ziprasidona e o aripiprazol.

Esta tese teve como proposição a investigação da possível efetividade de estratégias que aliem a extinção ao tratamento com ziprasidona ou aripiprazol em um modelo animal de dependência química: a sensibilização comportamental. Como drogas de abuso foram utilizadas a cocaína e o etanol. Resumidamente, camundongos Swiss fêmeas foram tratados repetidamente com as respectivas drogas de abuso, com injeções pareadas ao ambiente de observação e, após o término do tratamento, a droga de abuso foi substituída pelo neuroléptico, administrado de forma pareada ou não ao ambiente. Após o término do tratamento

com o neuroléptico, os animais receberam uma injeção desafio da droga de abuso para a quantificação da expressão da sensibilização da atividade locomotora.

Nossos resultados mostraram que o tratamento repetido com ziprasidona atenuou a expressão da sensibilização comportamental à cocaína e ao etanol apenas quando a administração do neuroléptico foi realizada de forma pareada ao ambiente. Já o tratamento repetido com aripiprazol atenuou a expressão da sensibilização comportamental à cocaína também apenas quando realizado de forma pareada ao ambiente, mas atenuou a sensibilização ao etanol independentemente da exposição ao ambiente previamente associado ao efeito dessa droga de abuso. Os dados demonstram o potencial terapêutico da estratégia proposta na presente tese e revelam um importante papel do condicionamento ambiental para que essa estratégia atinja completa eficácia.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	01
1.1. Dependência Química: aspectos epidemiológicos	01
1.2. Dependência química: aspectos comportamentais, fisiológicos e neuroanatômicos.	04
1.3. Cocaína	16
1.4. Etanol	20
1.5. Sensibilização comportamental como modelo animal para estudo da dependência química.	26
1.6. Influência do condicionamento ambiental no processo de sensibilização comportamental	33
1.7. Extinção como tratamento da dependência química	36
1.8. Utilização de neuroléticos para o tratamento da dependência química	40
<b>2-OBJETIVOS</b>	46
2.1. Objetivo Geral	46
2.2. Objetivos Específicos	47
<b>3- MATERIAIS E MÉTODOS</b>	49
3.1. Sujeitos experimentais	49
3.2. Drogas.	50
3.3. Registro da atividade geral em campo aberto	51
3.4. Análise Estatística	51
<b>4 - DELINEAMENTO EXPERIMENTAL E RESULTADOS</b>	52
<u>Experimento 1</u> - <i>Efeitos de um tratamento subsequente com ziprasidona, com injeções <u>pareadas</u> ao ambiente de observação, sobre a sensibilização induzida por um tratamento prévio, também pareado ao ambiente de observação, com cocaína.</i>	52
<u>Experimento 2</u> - <i>Efeitos de um tratamento subsequente com ziprasidona, com</i>	60

*injeções não pareadas ao ambiente de observação, sobre a sensibilização induzida por um tratamento prévio, pareado ao ambiente de observação, com cocaína.*

Experimento 3 – *Efeitos de um tratamento subsequente com ziprasidona, com injeções pareadas ao ambiente de observação, sobre a sensibilização induzida por um tratamento prévio, também pareado ao ambiente de observação, com etanol* 64

Experimento 4 – *Efeitos de um tratamento subsequente com ziprasidona, com injeções não pareadas ao ambiente de observação, sobre a sensibilização locomotora induzida por um tratamento prévio, com injeções pareadas ao ambiente de observação, com etanol.* 69

Experimento 5 – *Efeitos de um tratamento subsequente com aripiprazol, com injeções pareadas ao ambiente de observação, sobre a sensibilização comportamental induzida por um tratamento prévio, também pareado ao ambiente de observação, com cocaína.* 73

Experimento 6 – *Efeitos de um tratamento subsequente com aripiprazol, com injeções não pareadas ao ambiente de observação, sobre a sensibilização locomotora induzida por um tratamento prévio, pareado ao ambiente de observação, com cocaína.* 80

Experimento 7 – *Efeitos de um tratamento subsequente com aripiprazol, com injeções pareadas ao ambiente de observação, sobre a sensibilização induzida por um tratamento prévio, também pareado ao ambiente de observação, com etanol.* 84

Experimento 8 – *Efeitos de um tratamento subsequente com aripiprazol, com injeções não pareadas ao ambiente de observação, sobre a sensibilização locomotora induzida por um tratamento prévio, pareado ao ambiente de observação, com etanol* 89

<b>6 – DISCUSSÃO</b>	93
<b>7 – CONCLUSÕES FINAIS</b>	124
<b>8 – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	125

# **1. INTRODUÇÃO**

## **1.1 - Dependência Química: aspectos epidemiológicos**

Entre os males que acompanham a humanidade neste terceiro milênio, a dependência química indubitavelmente está entre os mais devastadores, constituindo, hoje, uma questão de saúde pública. A perda econômica promovida pelo abuso de drogas nunca exprimirá as dimensões do sofrimento humano. Por exemplo, sentimentos relacionados a comportamentos biologicamente fundamentais e humanitariamente nobres como a maternidade, são diariamente usurpados e substituídos por temor, medo, desespero e desamparo, quando uma mãe se defronta com a realidade de um filho dependente de drogas.

Em países não desenvolvidos como o Brasil, onde reina a desigualdade social e com ela o descaso e desprezo pela esmagadora maioria não favorecida, a dependência química torna-se um instrumento para o estabelecimento e manutenção de um poder paralelo. De fato, com a fome, abandono, ignorância e desesperança pelo poder oficial, milhões de jovens e crianças são facilmente seduzidos pelos prazeres farmacológicos, econômicos e sociais oferecidos por organizações criminosas fundamentadas na comercialização ilegal de substâncias de abuso. Simultaneamente, o progressivo poderio econômico do narcotráfico faz com que ocorra um crescimento indiscriminado da corrupção, em vários níveis do poder oficial. Garante-se, assim, uma coexistência assustadoramente harmoniosa entre ambos os poderes (oficial e paralelo), muitas vezes sustentada pela certeza de proteção e impunidade para seus principais representantes em cada tipo de poder.

Esse cenário sócio-político degradante é prova de que a evolução tecnológica da qual se orgulha a nossa espécie é separada por um imenso e perigoso hiato da evolução (ou sob alguns aspectos, involução) humanística. Por outro lado, ao contemplá-lo, o pesquisador científico encontra motivação adicional para investigar os processos mecanicísticos e as perspectivas terapêuticas que permeiam a dependência química – um fenômeno cuja beleza biológica se equipara ao seu potencial de desintegração social e psicológica.

Segundo o relatório da Organização das Nações Unidas, em 2007, 172 a 250 milhões de pessoas usaram alguma droga ilícita no mundo. Entre as drogas de uso ilícito, a maconha é a de maior prevalência anual de uso (entre 143 e 190 milhões de pessoas), seguida imediatamente pelas anfetaminas, cocaína, opiáceos e ecstasy.

Especificamente no Brasil, os dados fornecidos pelo II Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas nas 108 maiores cidades do país (2005) revelam que 22,8 % da população entrevistada já havia feito uso de drogas psicotrópicas, exceto álcool e tabaco, o que corresponderia a 12 milhões de pessoas (Carlini et al., 2007). Conforme revisado por Duailibi et al. (2008), a prevalência de uso de cocaína na vida é de aproximadamente 2,3% em nosso país. Paralelamente, foi realizado também, na Universidade Federal de São Paulo, o primeiro estudo brasileiro sobre os padrões do consumo de álcool, no período de novembro de 2005 a abril de 2006, abrangendo 143 cidades e uma amostra de 2.346 indivíduos adultos (Laranjeira et al., 2010). Nesse estudo, 52% da amostra relataram haver bebido no último ano, 25% relataram ao menos um tipo de problema relacionado ao consumo, 3% preencheram critério para abuso e 9% para dependência. Em uma pesquisa de saúde mental foi constatado recente que,

somente na zona metropolitana de São Paulo, a prevalência para o uso de álcool foi de 85,8%, para o uso regular de álcool foi de 56,2%, para o abuso de álcool foi de 10,6% e para a dependência a essa droga foi de 3,6% (Silveira et al., 2011).

Nos últimos anos, os Estados Unidos têm feito estudos que buscam avaliar os danos socioeconômicos provocados pelo uso abusivo de álcool e drogas, assim como suas consequências. Tais custos giram em torno de US\$ 100 bilhões por ano, que incluem gastos com tratamentos, acidentes, perda de anos de vida e de produtividade, desgaste familiar, entre outros (Figlie *et al.*, 2005).

Em países em desenvolvimento como o Brasil, o número de usuários e dependentes de drogas lícitas e ilícitas vem aumentando na última década e promovendo os mesmos problemas socioeconômicos enfrentados pelos países desenvolvidos. Nesse contexto, o último relatório da Organização das Nações Unidas (2010) revelou um crescimento no consumo de drogas no Brasil. Com base em dados de 2008 e 2009, o estudo revela que o país é o maior mercado de cocaína da América do Sul, com 900 mil usuários (UNODOC, 2010). Segundo o II Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas (Carlini et al., 2007), houve um aumento no uso dessas substâncias, sendo que no ano de 2001, 19,4% da população entrevistada declarou ter feito uso de drogas (exceto álcool e tabaco) ao menos uma vez na vida, enquanto que em 2005 o mesmo índice subiu para 22,8% da população (Carlini *et al.*, 2007). No que se refere ao uso específico de cocaína, ocorreu um aumento de 2,4 % para 2,9% (Carlini *et al.*, 2002; 2007). Já a prevalência de consumo de álcool subiu de 68,7% para 74,6% e a de dependência a essa droga de 11,2% para 12,3% entre os anos de 2001 a 2005 (Carlini et al., 2007; Galduróz & Carlini, 2007).

No que se refere às políticas intervencionistas, o *Relatório Mundial sobre Drogas* (UNODOC, 2010) expõe uma grave falta de serviços de tratamento para usuários de drogas em todo o mundo. O relatório estima que, em 2008, apenas cerca de um quinto dos dependentes de drogas recebeu tratamento no ano anterior à pesquisa.

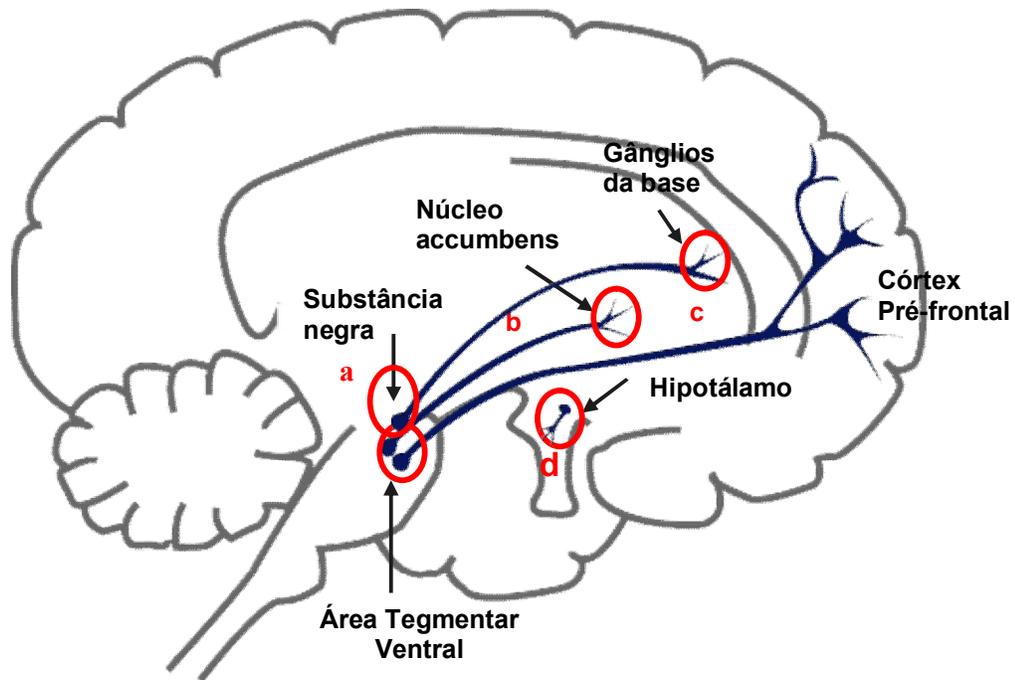
## **1.2 Dependência química: aspectos comportamentais, fisiológicos e neuroanatômicos**

Conceitualmente, a dependência química caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas indicativos de perda de controle sobre o uso da substância e de suas consequências adversas, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV-TR (AMA, 1994).

Como será evidenciado a diante, a dopamina é o principal neurotransmissor envolvido com a dependência química, participando como substrato dos processos neuroadaptativos que ocorrem durante o desenvolvimento dessa doença.

Os neurônios dopaminérgicos estão organizados em vias específicas e modulam uma gama de comportamentos. O sistema nigroestriatal (figura 1a) é constituído por neurônios dopaminérgicos cujos corpos celulares localizam-se na substância negra e projetam-se para o estriado dorsal. Esse sistema está intimamente relacionado com a motricidade somática. O sistema mesolímbico (figura 1b) é constituído por neurônios dopaminérgicos cujos corpos celulares estão localizados no mesencéfalo (área ventral do tegmento mesencefálico - VTA) e projetam axônios para estruturas límbicas, como a amígdala, o hipocampo, o tubérculo olfatório e o núcleo accumbens. O sistema mesocortical (figura 1c)

contém neurônios dopaminérgicos cujos corpos celulares estão localizados no mesencéfalo (VTA) e projetam axônios para o córtex pré-frontal. O aumento da liberação de dopamina nestes dois últimos sistemas está envolvido em diferentes alterações comportamentais, como àquelas presentes na esquizofrenia e na dependência de drogas (Stahl, 2008). Por fim, o sistema túbero-infundibular (figura 1d), que se origina no núcleo periventricular hipotalâmico e projeta-se até a eminência média hipofisária, está relacionado com a inibição da secreção de prolactina e do hormônio de crescimento (GH) (Stahl, 2008).



**Figura 1:** Vias dopaminérgicas – a) via nigroestriatal, b) via mesolímbica; c) via mesocortical; d) via tubero-infundibular. Adaptada de Stahl, 2008.

Di Chiara *et al.* (2004) demonstraram que todas as drogas com potencial de abuso atuam aumentando direta ou indiretamente as concentrações de dopamina em uma região específica do sistema límbico, o núcleo accumbens. Assim, o efeito reforçador de todas as drogas de abuso parece ser, ao menos em parte, dependente do sistema dopaminérgico mesolímbico (Robbins & Everitt, 1999).

Diversas hipóteses foram formuladas ao longo das últimas décadas na tentativa de explicar as bases neurocomportamentais do processo de dependência química. Assim, esse fenômeno tem sido explicado em termos de reforço positivo (Wise, 1988), reforço negativo (Wise, 1988; Koob, 2009; Koob & Volkow, 2010), aprendizado associativo (Di Chiara *et al.*, 1999), aprendizado habitual (Everitt & Robbins, 2005), perda do controle inibitório sobre o uso e a busca pela droga

(Goldstein & Volkow, 2002) e saliência de incentivo (Robinson & Berridge, 1993, 2003, 2008). Todas as hipóteses citadas acima são válidas e indubitavelmente contribuem em maior ou menor grau para o desenvolvimento e manutenção da dependência química.

Segundo a hipótese do reforço positivo, todas as drogas de abuso possuem propriedades reforçadoras positivas intrínsecas, capazes de promover estados afetivos positivos, como euforia e prazer. Esses efeitos promovidos pelas drogas de abuso, por sua vez, seriam responsáveis pelo uso e busca pela droga (Wise, 1988). Conforme revisado por Koob (2000), tanto a iniciação do abuso de drogas como a vulnerabilidade para recaídas estão claramente relacionadas às propriedades reforçadoras positivas das drogas. Assim como humanos, animais prontamente auto-administram-se drogas de abuso. De fato, as propriedades reforçadoras das drogas de abuso são conspícuas em animais, uma vez que estes realizam diferentes tipos de tarefas para obtê-las. Além disso, as drogas que apresentam propriedades reforçadoras marcantes em animais também exibem alto potencial de abuso em humanos (Johanson & Balster, 1978; Kornetsky & Espósito, 1979).

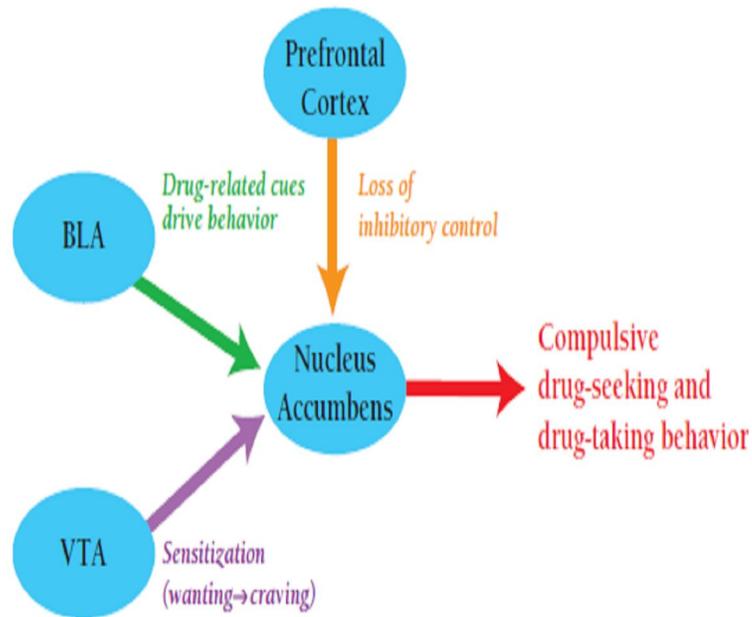
Já de acordo com a hipótese do reforço negativo, o indivíduo dependente manteria o uso da droga para aliviar os sintomas aversivos (físicos ou psicológicos) associados à abstinência desta (Wise, 1988; Koob, 2009; Koob & Volkow, 2010). Portanto, a droga atuaria como um reforço negativo, mantendo um determinado comportamento não em consequência do estado que produz, mas devido ao estado que alivia. De fato, a evitação dos sintomas da abstinência muitas vezes motiva o comportamento de busca pela droga e uso desta em dependentes, levando ao processo de recaída.

A hipótese do aprendizado associativo postula que a ativação repetida promovida pela droga de abuso na transmissão dopaminérgica no sistema de recompensa fortaleceria de forma anormal a associação estímulo ambiental-droga, levando a um aprendizado associativo anormal, que resultaria na atribuição de valores motivacionais excessivos a estímulos discretos ou contextos ambientais preditivos da disponibilidade da droga (Di Chiara *et al.*, 1999). Em outras palavras, segundo tal hipótese, o estabelecimento da dependência química não estaria relacionado meramente aos efeitos farmacológicos desencadeados pela ação da droga sobre o organismo, mas envolveria também a associação entre as condições ambientais que cercam o uso da droga, as chamadas pistas ambientais, e os efeitos eliciados pelas substâncias psicoativas (Nestler, 2005; O'Brien & Sutherland, 2007). Neste cenário, as drogas de abuso geram comportamentos que podem tornar-se fortemente associados às pistas ambientais, e funcionar como eliciadoras do desejo compulsivo pela droga. Esse processo de aprendizagem associativa provavelmente inclui estruturas cerebrais que possuem estreita relação anatômica com o núcleo accumbens, como amígdala, hipocampo, córtex orbitofrontal, entre outras regiões (Everitt & Robbins; 2005; Koob, 2009.).

Já de acordo com a hipótese proposta por Everitt & Robbins (2005), haveria a aquisição de um aprendizado de hábitos durante o processo de dependência, isto é, uma transição do uso inicial da droga (quando esta é utilizada de forma voluntária devido a seus efeitos reforçadores) para a perda do controle desse comportamento, de forma que este se tornaria habitual e compulsivo. Acredita-se que essa transição comportamental seria consequência de uma transição neural do controle cortical para o controle estriatal do uso e da busca pela droga, assim

como uma progressão de porções dopaminérgicas ventrais para porções dopaminérgicas dorsais do estriado.

Goldstein & Volkow (2002), por sua vez, postulam que durante a dependência ocorreria uma disfunção do córtex pré-frontal, resultando em uma super-valorização do reforço promovido pela droga, na desvalorização de reforços naturais e em déficits no controle inibitório a respostas eliciadas pela droga (Figura 2). Estudos que mostram a relação entre o córtex pré-frontal e a dependência química enfatizam o envolvimento de duas subregiões do córtex pré-frontal, o córtex orbitofrontal e o giro do cíngulo, na gênese do comportamento compulsivo pelo uso de drogas (Volkow & Fowler, 2000; Schoenbaum & Shaham, 2008). Essas subregiões modulam comportamentos de tomadas de decisões e o controle inibitório da impulsividade (Wallis, 2007), possuindo conexões glutamatérgicas com regiões subcorticais, tais como a amígdala basolateral e o nucleus accumbens. Disfunções nessas subregiões e em suas conexões levariam à perda do controle inibitório e ao desenvolvimento de comportamentos impulsivos, e poderiam explicar porque usuários de droga manteriam o uso da substância apesar dos prejuízos, riscos e consequências danosas promovidos por esta (Dom *et al.*, 2005).

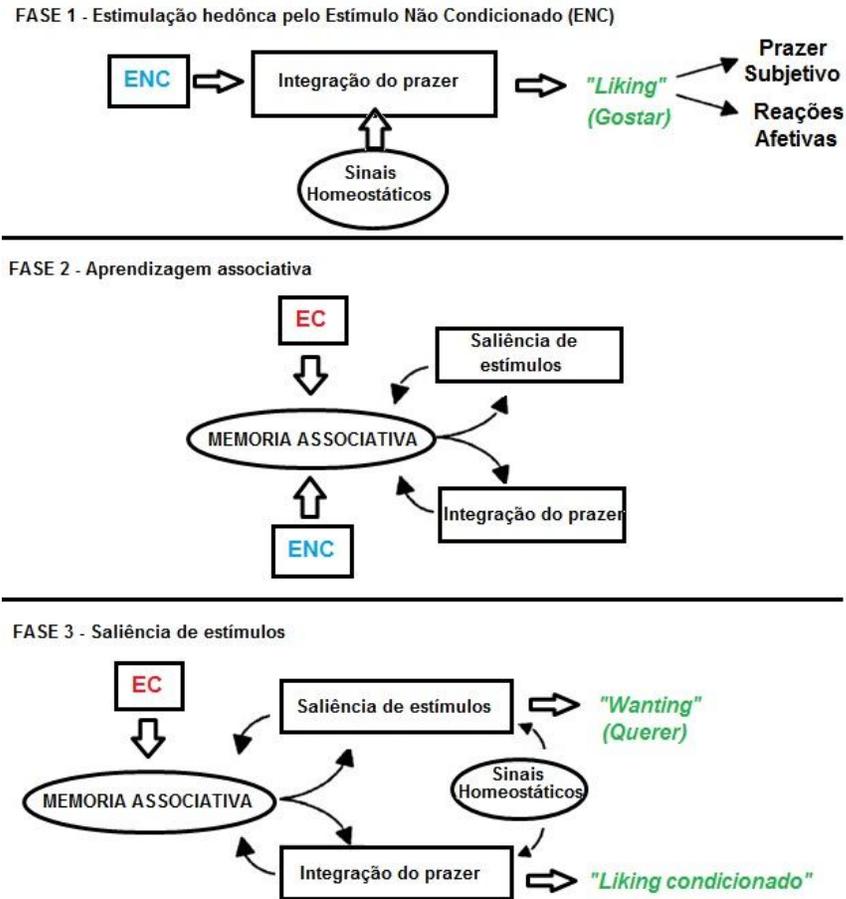


**Figura 2** – VTA = área tegumentar ventral; BLA = amígdala basolateral; Prefrontal córtex = Córtex pré-frontal; Sensitization = Sensibilização da Via dopaminérgica; Drug-related cues drive behavior = Sinalização a partir de pistas ambientais relacionadas com o uso de drogas de abuso; Loss of inhibitory control = Perda do controle inibitório. *Hipótese da disfunção do córtex pré-frontal e perda do controle inibitório* (ver Volkow *et al.*, 2002; 2004).

Por fim, a hipótese da saliência de incentivo inicialmente proposta por Robinson & Berridge em 1993 sugere que após o uso repetido de uma droga de abuso ocorreria uma sensibilização de sistemas neurais dopaminérgicos que medeiam a função de atribuir saliência de incentivo a estímulos externos, fazendo com que um intenso e compulsivo desejo pela droga se instale, independentemente do prazer promovido pela droga, de sintomas da abstinência e da formação de hábitos ou memórias (Robinson & Berridge, 2003, 2008).

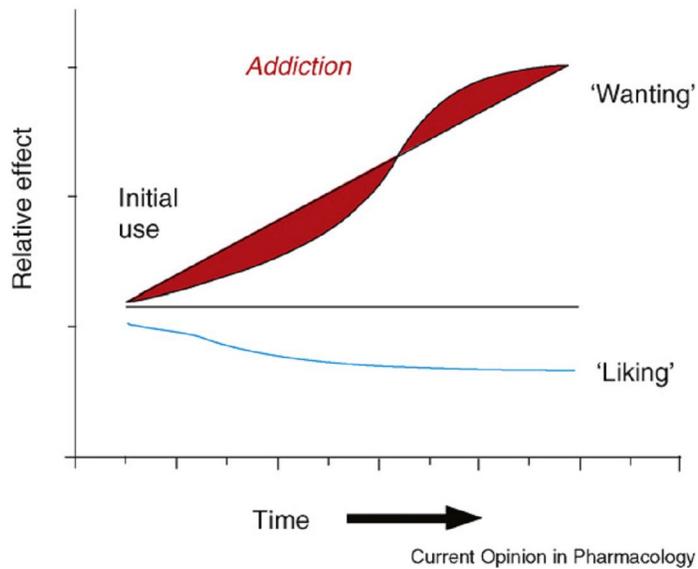
A hipótese da saliência de incentivo envolve a participação de duas sensações distintas eliciadas pelas drogas de abuso: o gostar (“Liking”) e o querer

(“Wanting”). Habitualmente costuma-se querer aquilo que se gosta, porém em algumas situações o querer pode ser desvinculado do gostar. Durante o desenvolvimento da dependência química, o uso inicial da droga de abuso poderia promover uma estimulação hedônica, ou seja, um efeito euforizante/prazeroso, responsável pelo surgimento da sensação do “gostar”. (Figura 3). O “gostar” atuaria como um gatilho para a construção de recompensas e ativaria processos de aprendizagem associativa e de atribuição de saliência de incentivo. Contudo, o “gostar” por si só não seria suficiente para motivar comportamentos. Em um segundo momento, portanto, ocorreria uma aprendizagem associativa, na qual os efeitos euforizantes/prazerosos da droga seriam associados a fatores externos (estímulos condicionados) como o ambiente, pessoas, objetos relacionados ao uso da droga, de forma que estes fatores adquiririam saliência de incentivo. O fortalecimento da saliência de incentivo aos fatores externos, envolvendo a participação dopaminérgica e guiado pelo aprendizado associativo, faria com que os estímulos condicionados se tornassem alvos para uma nova sensação, o “querer”, desencadeando o desejo pela recompensa da droga (Figura 3).



**Figura 3-** Fases para o estabelecimento da dependência (Adaptado de Berridge, 2007). ENC, estímulo não condicionado; EC, estímulo condicionado

De importância, durante a dependência, enquanto o “querer” aumenta progressivamente, há uma tolerância do “gostar” com o uso repetido da droga de abuso (Figura 4).

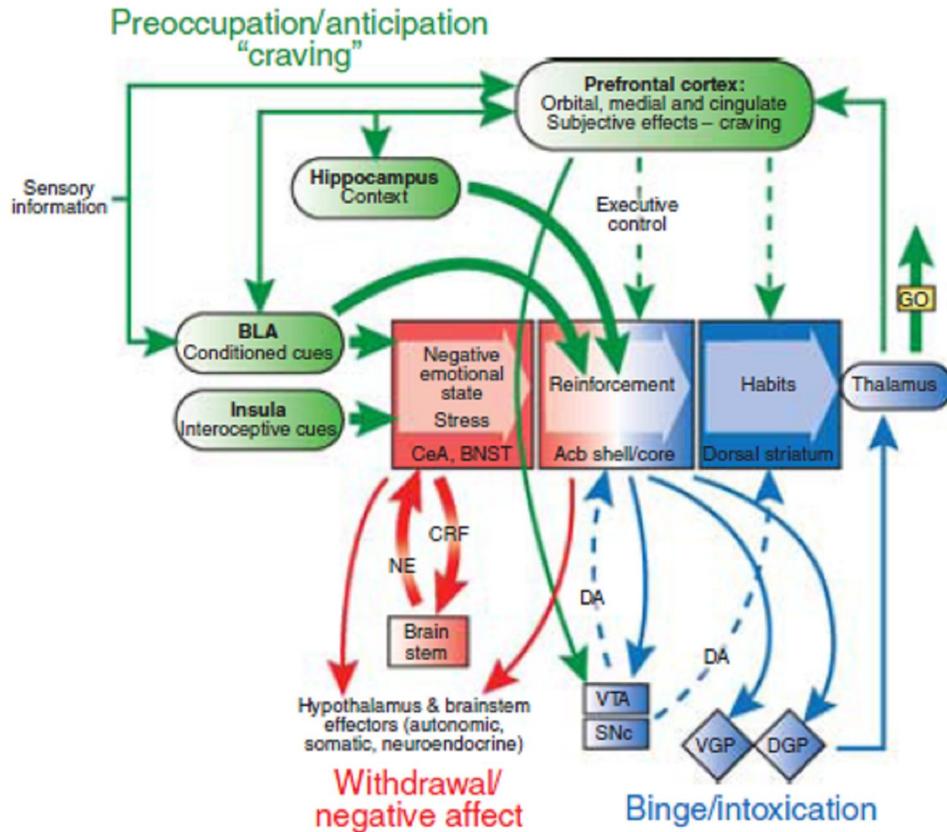


**Figura 4.** Modelo da sensibilização de incentivo para a dependência química. Representação esquemática de como o querer pode aumentar ao longo do tempo, independentemente do gostar, caracterizando a transição do uso casual para o abuso de drogas. Initial use = uso inicial; Addiction = dependência; Wanting = Querer; Liking = Gostar (adaptado de Berridge; Robinson; Aldridge, 2009).

Recentemente, Koob & Volkow (2010) propuseram um ciclo de dependência integrando elementos de algumas das hipóteses citadas acima, caracterizado por 3 fases: intoxicação, abstinência e desejo compulsivo (“craving”). De acordo com esses autores, a intoxicação estaria envolvida com a VTA e o núcleo accumbens, a abstinência com a amígdala e o desejo compulsivo com várias estruturas e circuitos incluindo o córtex orbitofrontal, o estriado dorsal, a amígdala basolateral, o hipocampo e a ínsula como mediadores do desejo compulsivo por si só e o giro do cíngulo, o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex frontal inferior como mediadores da perda do controle inibitório. A transição para a dependência química ocorreria devido à neuroplasticidade em todas essas estruturas, iniciando-se com modificações no sistema dopaminérgico mesolímbico e progredindo para uma

cascatas de neuroadaptações que iriam do estriado ventral para o estriado dorsal e para o córtex orbitofrontal, com eventual disregulação do córtex pré-frontal, giro do cíngulo e amígdala.

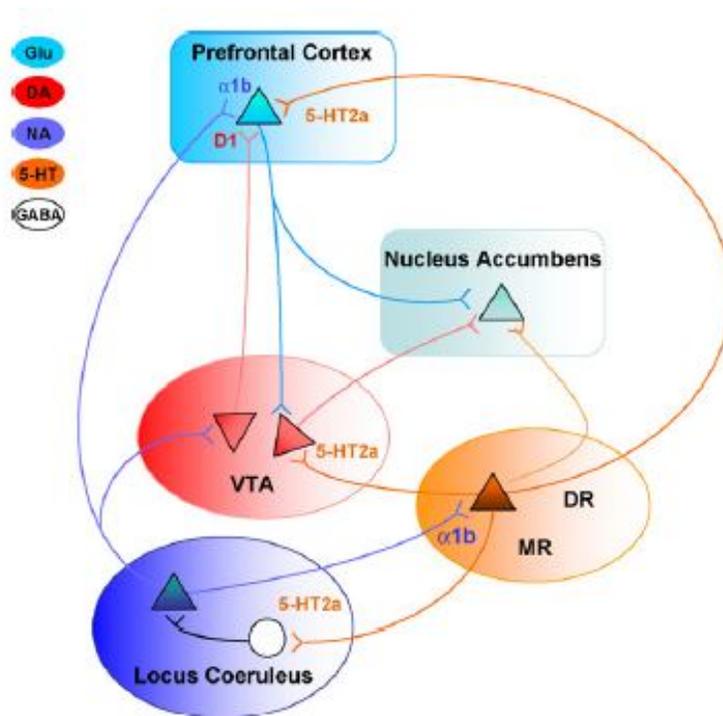
Resumidamente, durante o uso inicial, os efeitos reforçadores positivos da droga atribuiriam saliência de incentivo aos estímulos ambientais associados, evoluindo para o uso compulsivo da droga. Esse processo envolveria a transição da ativação do núcleo accumbens para a estimulação do estriado dorsal, levando à formação do comportamento habitual da relação estímulo-resposta. Os principais neurotransmissores envolvidos nesta fase seriam a dopamina e os opióides. Após essa fase seria gerado um estado emocional negativo durante a abstinência da droga, que estaria envolvido principalmente com a ativação da amígdala. Os principais neurotransmissores que teriam função no estado afetivo negativo seriam o fator de liberação de corticotropina (CRF), a noradrenalina e a dinorfina, além de uma diminuição na transmissão dopaminérgica. A etapa de preocupação/antecipação caracterizada pela presença do desejo compulsivo pela droga envolveria o processamento do reforço condicionado na amígdala basolateral e de informações contextuais pelo hipocampo. O controle executivo dependeria do córtex pré-frontal. O principal neurotransmissor envolvido nessa fase seria o glutamato (Figura 5).



**Figura 5** – Insula = Insula; BLA = Amígdala basolateral; Hipocampo = hipocampo; Prefrontal córtex = Córtex pré frontal; negative emotional state = estado emocional negativo; Reinforcement = Reforço; Habits = Hábitos; CeA e BNST = Amígdala extensiva; NE = Noradrenalina; CRF = Fator liberador de corticotrofina; Acb shell/core = Núcleo accumbens Shell e Core; Dorsal striatum = estriado dorsal; Thalamus = tálamo; Go = comportamento compulsivo. Neurocircuitaria esquemática ilustrando as diferentes estruturas envolvidas com diferentes estágios do ciclo da dependência (Koob and Volkow 2010).

Paralelamente, foi demonstrado, por meio de manipulações farmacológicas com antagonistas específicos, o envolvimento de outros neurotransmissores, como a serotonina e a noradrenalina, no desenvolvimento da dependência química

(Tassin, 2008). Nesse contexto, neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos realizam conexões com neurônios glutamatérgicos do córtex pré-frontal e com neurônios dopaminérgicos da VTA (Tassin, 2008 – Figura 6), podendo modular a transmissão dopaminérgica, portanto, de forma direta ou indireta. Fármacos que atuem de forma antagônica nessa circuitaria surgem como possibilidades promissoras de possíveis alvos terapêuticos para a dependência química (Tassin, 2008).

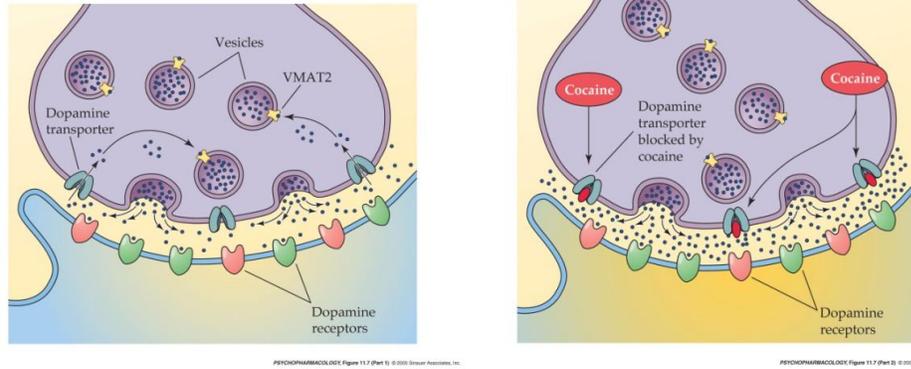


**Figura 6** – Glu = glutamato; DA = Dopamina; NA= noradrenalina; 5-HT = Serotonina; VTA = Área tegmentar Ventral = MR = Núcleo da Rafe medial; DR = Núcleo da Rafe dorsal. Diagrama esquemático das interações entre neurônios serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos do sistema mesolímbico. DR, núcleo dorsal da rafe; MR, núcleo medial da rafe. Adaptada de Tassin (2008).

### 1.3. Cocaína

Os efeitos promovidos pelo uso da cocaína em humanos incluem taquicardia e aumento da pressão arterial, humor aumentado, estado eufórico (às vezes disfórico), autoconfiança, sentimento de grandeza, aumento da energia, sensação de diminuição do cansaço e sono, bem-estar, fala e pensamentos acelerados, excitação motora e aumento da irritabilidade, da agressividade e da libido (Meyer & Quenzer, 2005). Quando há superdosagem ou após administração repetida da droga, podem ocorrer comportamentos estereotipados, maior irritabilidade, agressividade e ansiedade, paranóia e delírio como àqueles apresentados por pacientes com sintomas positivos da esquizofrenia.

Os efeitos da cocaína no sistema nervoso são mediados por alterações na transmissão das monoaminas dopamina, noradrenalina e serotonina (Figura 7). Assim, a cocaína bloqueia a recaptação desses neurotransmissores para a terminação pré-sináptica, que então se concentram na fenda sináptica e têm sua ação exacerbada. Estudos *in vitro* utilizando tecido cerebral de ratos mostram que a cocaína tem grande afinidade por recaptadores dessas três monoaminas (Meyer & Quenzer, 2005).



**Figura 7** - Mecanismo de ação da cocaína impedindo a recaptação de monoaminas como a dopamina, promovendo seu aumento na fenda sináptica (Meyer & Quenzer, 2005).

O aumento da concentração sináptica de noradrenalina parece estar relacionado com as ações periféricas da cocaína, promovendo uma intensa ativação do sistema nervoso simpático, responsável por efeitos sistêmicos como taquicardia, hipertensão, midríase e vasoconstricção (Das, 1990). No hipotálamo, o sistema noradrenérgico é responsável por regular o apetite, a sede, a temperatura corporal, o sono e o apetite sexual. Todas essas funções fisiológicas são consideravelmente alteradas pelo consumo de cocaína (Prakash & Das, 1993).

No que se refere ao sistema serotoninérgico, o principal conjunto de neurônios origina-se nos núcleos da rafe, e apresenta projeções descendentes e ascendentes para todas as regiões corticais e subcorticais. Por essa razão, o sistema serotoninérgico está implicado na regulação de muitas funções vitais do organismo como fome, sono, ritmo cardíaco, emoção, comportamentos cognitivos e reprodutivos, termorregulação, transmissão da dor (nocicepção), função motora, endócrina, cardiovascular e respiratória, assim como peristaltismo intestinal e na

etiologia de diversas patologias (depressão, ansiedade, esquizofrenia) (Filip *et al.*, 2005).

A ação da serotonina varia de acordo com a localização e a ativação dos diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos, classificados conforme sua estrutura, bioquímica e diferenças farmacológicas, em 7 classes e 16 subtipos. No entanto, a ativação de receptores 5HT<sub>1</sub> e 5HT<sub>2</sub> vem sendo alvo de estudos com a finalidade de verificar a participação desses receptores nos efeitos comportamentais da cocaína (Carey *et al.*, 2005 e Filip *et al.*, 2006). Há relatos de que a cocaína pode promover a transcrição de proteínas dos receptores 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub> em diferentes estruturas do Sistema Nervoso Central, incluindo aquelas que fazem parte do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, (Ebert-Wang *et al.*, 1997; Córnea-Herbert *et al.*, 1999). Estudos funcionais suportam o papel modulatório desses receptores no controle da neurotransmissão dopaminérgica cerebral (Schmidt *et al.* 1992; De Deuwaerdere & Spampinato, 1999; Lucas & Spampinato, 2000; Di Matteo *et al.* 2001). Dentre os receptores 5HT<sub>1</sub>, aqueles do subtipo 5HT<sub>1A</sub>, estão distribuídos pelo Sistema Nervoso Central de roedores e humanos, particularmente nas estruturas límbicas, como hipocampo e septo lateral, em áreas corticais e presentes nos núcleos da rafe como auto-receptores localizados nos somatodendritos. No entanto, aqueles localizados nas terminações dopaminérgicas são heteroreceptores e apresentam efeitos pró-serotoninérgicos. A capacidade de os auto-receptores modularem a liberação de serotonina pelos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe, assim como a ativação de heteroreceptores nas terminações dopaminérgicas, tem sido aventada como um fator importante nos efeitos estimulantes da cocaína. Esse fato tem levado a investigações detalhadas da participação desses receptores nas alterações