

Os efeitos da dependência química na Neuroplasticidade Cerebral

Juliano Guimarães de Oliveira; Denise Abelha; Isabelly Regis Cruz; Rodrigo Freitas

UniFOA – Centro Universitário de Volta Redonda

Introdução:

Muitas pesquisas são realizadas sobre a capacidade adaptativa dos neurônios, chamada neuroplasticidade. Através de métodos modernos de pesquisa como neuroimagens através de ressonância magnética funcional, cientistas tentam descobrir os mecanismos de atuação dessa capacidade neuronal, o que o leva a se fortalecer e também o que o enfraquece. Substâncias químicas mostram-se importantes influências sobre a forma como os neurônios adaptam suas sinapses. O uso de determinadas substâncias pode ser um fator determinante para a modificação a criação de novos hábitos e vícios.

Objetivo:

Realizar uma revisão literária das pesquisas relacionadas a essa área de interesse das neurociências. Compreender os mecanismos da dependência química e seus efeitos no funcionamento do Sistema Nervoso Central.

Metodologia:

Será realizada uma revisão sistêmica de artigos sobre o efeito de substâncias químicas que geram vício e seus efeitos na neuroplasticidade cerebral nos principais bancos de dados do planeta (SciELO, PubMed entre outros).

Discussão:

A neuroplasticidade cerebral pode ocorrer por formação de LTP e LTD. Para ocorrer esse efeito é necessário mudanças sinápticas de curto prazo por efeito de segundo mensageiro cAMP, para que essas possam ser potencializadas por efeitos associados à ativação do gene CREB, que produz proteínas para o crescimento sináptico, e tornem-se mudanças a longo prazo. Serotonina e dopamina são dois neurotransmissores que aumentam os níveis intracelulares de cAMP e ajuda nesse processo. A criação de um vício por drogas de abuso passa por três etapas: intoxicação, retirada e antecipação. A intoxicação é o contato com a droga e possível formação de reforço ao seu estímulo. Retirada é uma fase relacionada a um

efeito emocional negativo de ausência da droga, com a ativação da amígdala cerebral. Antecipação é o desejo pela droga e formação de emoções subjetivas relacionadas à droga, envolve diversas estruturas límbicas. A relação do vício com a neuroplasticidade estaria relacionada ao sistema mesolímbico (recompensa), que funciona por efeitos dopaminérgicos, onde diversas drogas atuam gerando sensação de euforia. Com estímulos frequentes doses maiores são cada vez mais necessitadas para atingir essa sensação. Estas mudanças em última análise usurpam mecanismos normais de aprendizagem para mudar o circuito neuronal de associações para uma forma de hábito aprendido que persiste mesmo diante de consequências adversas significativas o que é um componente da compulsividade. O uso da cocaína induz LTP de corrente elétrica, mediada pelo receptor AMPA em neurónios dopaminérgicos. A exposição repetida dos neurónios à cocaína também induz a dessensibilização dos receptores D2 no núcleo tegumental ventral, juntamente com a sensibilização de receptores D1. A maconha atua no sistema canabinóide do cérebro. Os endocannabinóides atuam por meio de dois receptores recentemente descobertos: CB1 – com distribuição no sistema nervoso central e CB2 – com distribuição periférica. Estes receptores estão localizados principalmente na pré-sinapse e influenciam diferentes neurotransmissores tais como glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, assim potencializando as suas ações. As regiões cerebrais que demonstraram aumento no fluxo sanguíneo cerebral (FSCr) pela ação da maconha parecem mediar as alterações do humor e comportamento, enquanto que a redução do FSCr no córtex cerebral parece ser responsável pelas funções cognitivas e de percepção prejudicadas pela intoxicação aguda. Ressalta-se que as alterações neuronais que se manifestam num indivíduo viciado e o que pode ser descoberto por imaginologia e estudos neuropsicofarmacológicos são um reflexo não só de uma determinada trajetória de exposição crônica a drogas, mas também características individuais genéticas.

Referências:

AHMED, Serge H. *et al.* Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. **Nature Neuroscience**. Bordeaux, 10 June 2002. 5 p. 625–626.

ANDERSSON, Malin; KONRADI C.; CENCI M.A., cAMP response element-binding protein is required for dopamine-dependent gene expression in the intact but not the

CONGRESSO DO CURSO DE MEDICINA 2014
Tema: “O desafio da Atenção Básica como escola”

dopamine-denervated striatum. **The Journal of Neuroscience**. Lund, 15 December 2001. 21:9930–9943.

BELARDETTI, Francesco; *et al.*, Role of serotonin and cyclic AMP on facilitation of the fast conducting system activity in the leech. **Hirudo Medicinalis Brain research**. 1982. v. 246, n. 1, p. 89-103, 1982.

BLISS, Timothy V.P.; COOKE, F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. **CLINICS**. 2011. vol.66. Section 1. p.3-17.

BLOCK, R.I.; *et al.* Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. **Neuroreport**. 2000; v.11, n.4, p.749-53.

BONCI, Antonello; *et al.* The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction? **Trends in Pharmacological Sciences**. vol.24, issue 4, p.172–177. April 2003.

CASADIO Andrea. *et al.*, A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. **Cell Press**. 15 October 1999. v. 99, n. 2, p. 221-237.

CASTELLUCCI V. F.; *et al.*, Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 1 December 1980, vol.77, n.12, p.7492-7496.

CEDAR H. , KANDEL E.R., SCHWARTZ J.H., Cyclic Adenosine Monophosphate in the Nervous System of *Aplysia californica* I. Increased synthesis in response to synaptic stimulation, 1972, **The Journal of general physiology**, Issue 60, p.558.

CHEN S.A., *et al.*, Unlimited access to heroin self-administration: independent motivational markers of opiate dependence. **Neuropsychopharmacology**. 2006. 31: 2692–2707 (corrigendum: 31: 2802).

CO, B.T.; GOODWIN, D.W.; GADO, M.; MIKHAEL, M.; HILL, S.Y. Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. **JAMA**. 1977; v.237, n.12, p.1229-30.

CRIPPA, José A. *et al.* . Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 27, n. 1, Mar. 2005 .

DOUGLAS, Kim S.; FROELICK, Glenda J., PALMITER, Richard D. Dopamine-Dependent Desensitization of Dopaminergic Signaling in the Developing Mouse Striatum. **The Journal of Neuroscience**. Seattle. 15 December 2002. v.22, n.22, p. 9841-9849.

EMILIO F.E.; NIEVES R.E., Psychostimulant Drugs and Neuroplasticity. **Pharmaceuticals**. 2011. v.4, p. 976-991.

EVERITT B.J., WOLF M.E., Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. **Journal of Neuroscience**. 2002. 22: 3312–3320 (erratum: 22(16): 1a).

CONGRESSO DO CURSO DE MEDICINA 2014
Tema: “O desafio da Atenção Básica como escola”

GREENGARD, Paul, et al., Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. **Science**. 5 February 1993. v. 259, n. 5096, p. 780-785.

HERVÉ D., ROGARD M., LÉVI-STRAUSS M., Molecular analysis of the multiple G_{oif} α subunit mRNAs in the rat brain. **Brain Res Mol Brain Res**. 1995. vol.32. p.125–134.

HYMAN, Steven E.; MALENKA, Robert C.; NESTLER, Eric J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. **Annual Reviews Neuroscience**. July 2006. vol.29. p.565–598.

KANDEL, Eric R., *et al*, Genetic Demonstration of a Role for PKA in the Late Phase of LTP and in Hippocampus-Based Long-Term Memory. **Cell Press**. Published by Elsevier. 1997. vol. 88, Issue 5, p615–626.

KONRADI, Christine; LEVEQUE, Jean C.; HYMAN, Steven E. Amphetamine and dopamine-induced immediate early gene expression in striatal neurons depends on postsynaptic NMDA receptors and calcium. **The Journal of Neuroscience**. 1 July 1996. vol.16. p.4231–4239.

KOOB, George F.; VOLKOW, Nora D., *Neurocircuitry of addiction*. **Neuropsychopharmacology Reviews**. Published online. 26 August 2009. vol.35, p.217–238

KUEHNLE, J.; MENDELSON, J.H.; DAVIS, K.R.; NEW P.F. Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. **JAMA**. 1977;237(12):1231-2. (KUEHNLE, 1977).

LIU F.C., GRAYBIEL A.M., Spatiotemporal dynamics of CREB phosphorylation: transient versus sustained phosphorylation in the developing striatum. **Neuron**. 1996. vol.17. p.1133–1144.

MATHEW, R.J.; et al. Changes in middle cerebral artery velocity after marijuana. **Biological Psychiatry**. 1992; v.32, n.2, p.164-9.

MCGREGOR, Alison; ROBERTS, David C.S. Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement. **Brain Research**. 8 October 1993. vol.624. Issue1-2. p.245–252.

NESTLER, Eric J.; MALENKA, Robert C., *The addicted brain*, Molecular Basis of Neuropharmacology, 2001.

NESTLER, Eric J., Is there a common molecular pathway for addiction? **Nature Neuroscience**. vol.8. p.1445–1449.

O’LEARY, D.S.; et al. Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. **Neuroreport**. 2000; v.11, n.17, p.3835-41.

OLIVEIRA, Felipe M., *et al.*, Brain hypoperfusion in adolescents dependent of multiple drugs, **Arquivos de Neuropsiquiatria**. Abril 2010. vol.68. n.2. p.161-167.

CONGRESSO DO CURSO DE MEDICINA 2014
Tema: “O desafio da Atenção Básica como escola”

OLIVIER, George, *et al.* Extended access to cocaine self-administration produces long-lasting prefrontal cortex-dependent working memory impairments. **Neuropsychopharmacology**. Published online. 21 November 2007. vol. 33. p.2474–2482.

ROBBINS T. W. *et al.* Introduction: Neurobiology of addiction: new vistas. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences**. 12 October 2008. vol.363. n.1507. p.3109–3111.

ROBERTSON L.M., *et al.* Regulation of c-fos expression in transgenic mice requires multiple interdependent transcription control elements. **Neuron**. Curran. 1995. ol.14. p.241–252.

VORUGANTI, L.N.; *et al.* Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. **Psychiatry Research**. 2001; v.107, n.3, p.173-7.

WEE, Sunme; *et al.* Effect of aripiprazole, a partial D2 receptor agonist, on increased rate of methamphetamine self administration in rats with prolonged access. **Neuropsychopharmacology**. 28 February 2007. vol.32. p.2238–2247.

WILSON, W.; *et al.* Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. **Journal of Addicted Diseases**. 2000; v.19, n.1, p.1-22.

WOLF, Marina E., Addiction: making the connection between behavioral changes and neuronal plasticity in specific pathways. **Molecular Interventions**. June 2002. vol. 2. p.146–157.

Palavras-chave: Neuroplasticidade, drogas, dependência química.

juliano_gmo@hotmail.com