

EFEITOS SUPERAD

Efeitos de
substâncias
psicoativas

2

SUPERA



**Sistema para detecção do
Uso abusivo e dependência de substâncias
Psicoativas:
Encaminhamento, intervenção breve,
Reinserção social e
Acompanhamento**



MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E CIDADANIA
Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas

Módulo 2
Efeitos das substâncias psicoativas

11ª Edição

Brasília
MJC
2017

O curso **SUPERA** (Sistema para detecção do Uso abusivo e dependência de substâncias Psicoativas: Encaminhamento, intervenção breve, Reinserção social e Acompanhamento) foi idealizado e coordenado por Paulina do Carmo Arruda Vieira Duarte e Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni e executado por meio de uma parceria entre a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e a Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD).

© 2017 Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD) | Departamento de Psicobiologia e Departamento de Informática em Saúde – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) | Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP)

Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas

Secretário Nacional de Políticas sobre Drogas SENAD
Diretor de Articulação e Coordenação de Políticas sobre Drogas

Universidade Federal de São Paulo

Soraya Soubhi Smaili (Reitora)
Nelson Sass (Vice-Reitor)

Fundação de Apoio à UNIFESP (FapUnifesp)

Jane Zveiter de Moraes (Presidente)

INFORMAÇÕES

Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD)

Espanada dos Ministérios, Bloco T, Anexo II, 2º andar, sala 213 – Brasília/DF. CEP 70604-000 www.senad.gov.br

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Unidade de Dependência de Drogas (UDED) da Disciplina de Medicina e Sociologia do Abuso de Drogas do Departamento de Psicobiologia. Rua Napoleão de Barros, 1038 – Vila Clementino/SP. CEP 04024-003

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

Disponível em: <<http://www.supera.senad.gov.br/>>

EQUIPE EDITORIAL

Supervisão Técnica e Científica

Paulina do Carmo Arruda Vieira Duarte
Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni

Coordenação Geral

Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni –
Coordenadora Geral
Ana Regina Noto Faria – Vice-Coodenadora
José Carlos Fernandes Galduroz - Vice-Coodenador

Revisão de Conteúdo

Equipe Técnica – SENAD

Diretoria de articulação e Coordenação de Políticas sobre Drogas
Coordenação Geral de Políticas de Prevenção, Tratamento e Reinserção Social - SENAD

Equipe Técnica – FapUnifesp e AFIP

Keith Machado Soares
Yone G. Moura

Desenvolvimento da Tecnologia de Educação a Distância

Fabrcio Landi de Moraes

Equipe de Apoio TI (FapUnifesp)

Fabio Landi, Thiago Kadooka

Projeto Gráfico Original

Silvia Cabral

Diagramação e Design

Marcia Omori

Revisão Ortográfica e Gramatical

Emine Kizahy Barakat

LINHA DIRETA SUPERA

0800 771 3787

<https://www.supera.senad.gov.br/contato/>

Efeitos de substâncias psicoativas: módulo 2. – 11. ed. – Brasília : Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2017.

146 p. – (SUPERA: Sistema para detecção do Uso abusivo e dependência de substâncias Psicoativas: Encaminhamento, intervenção breve, Reinserção social e Acompanhamento / Organizadoras Paulina do Carmo Arruda Vieira Duarte, Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni)

E27

ISBN 978-85-5506-032-8

1. Transtornos relacionados ao uso de substâncias/prevenção e controle
I. Duarte, Paulina do Carmo Arruda Vieira II. Formigoni, Maria Lucia Oliveira de Souza
III. Brasil. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas IV. Série.

CDD – 613.8



Capítulo 1

Neurobiologia: mecanismos de reforço e recompensa e os efeitos biológicos comuns às drogas de abuso

TÓPICOS

- ✓ O cérebro e o meio ambiente na vulnerabilidade à dependência de substâncias
 - ✓ Um pouco de história
 - ✓ Sistema de recompensa cerebral
- ✓ Aspectos comportamentais relacionados ao consumo de drogas de abuso
- ✓ Aspectos neurobiológicos relacionados ao processo de abstinência da droga
 - ✓ Fissura (*Craving*)
- ✓ Papel do ambiente e da genética
 - ✓ Atividades
 - ✓ Bibliografia

O cérebro e o meio ambiente na vulnerabilidade à dependência de substâncias

Muito provável que você já tenha se perguntado algum dia: **Por que algumas pessoas se tornam dependentes de substâncias psicoativas e outras não?**

A dependência de substâncias pode ser entendida como uma alteração cerebral (neurobiológica) provocada pela ação direta e prolongada de uma droga de abuso no encéfalo. Essas alterações são influenciadas por aspectos ambientais (sociais, culturais, educacionais), comportamentais e genéticos.

Ao longo do tempo, muitas ideias diferentes sobre esse assunto foram divulgadas. Hoje, é possível afirmar que existem vários fatores envolvidos nesse processo, como se pode ver na figura abaixo:



As teorias diferem quanto ao peso atribuído aos fatores que influenciam o estabelecimento da dependência de drogas.

Fatores que influenciam no desenvolvimento da dependência de drogas

Um pouco de história

Em meados do século XIX, algumas teorias sobre motivação afirmavam que o comportamento dependente resultava de “instintos subconscientes”. Contudo, nenhuma dessas teorias conseguia explicar adequadamente todos os elementos envolvidos na dependência de substâncias, incluindo os aspectos psicológicos e neurobiológicos. Foi no início da década de 40, no século passado, que surgiu uma nova explicação para a dependência, abrangendo

conceitos tanto da psicologia como da psiquiatria. Essa teoria, chamada de “teoria do reforço”, foi testada em laboratórios de pesquisa. Um trabalho pioneiro, realizado por Spragg, demonstrou que chimpanzés se administravam drogas voluntariamente.

Após receberem repetidamente drogas opioides, os chimpanzés “pediam a droga” ao pesquisador – isto é, assumiam a posição própria para receber as injeções da droga, contrariando o esperado de seus comportamentos instintivos programados geneticamente. Isso aguçou a curiosidade da comunidade científica por esse tema.

Olds e Milner, em 1954, observaram que ratos com eletrodos (fios elétricos) introduzidos em certas regiões profundas do cérebro “trabalhavam” (isto é, batiam as patas em barras, como observado na figura abaixo) para receber um estímulo elétrico naquela região. Eles apresentavam o comportamento de “autoestimulação” de forma tão exagerada que, às vezes, deixavam de comer e dormir. Observou-se que somente um número limitado de regiões cerebrais desencadeava tais comportamentos. As estimulações elétricas nessas regiões também faziam com que os animais apresentassem comportamentos naturais de

consumo de água e comida, implicando em sensações de recompensa e motivação.



Os cientistas descobriram que as mesmas regiões cerebrais que provocavam “autoestimulação” também são as regiões ativadas pelas drogas de abuso.

As principais vias neurais envolvidas nesse circuito motivacional são as vias mesolímbica e mesocortical.

As drogas de abuso estimulam as mesmas regiões do cérebro que induzem autoestimulação elétrica em animais e que são ativadas em situações prazerosas.

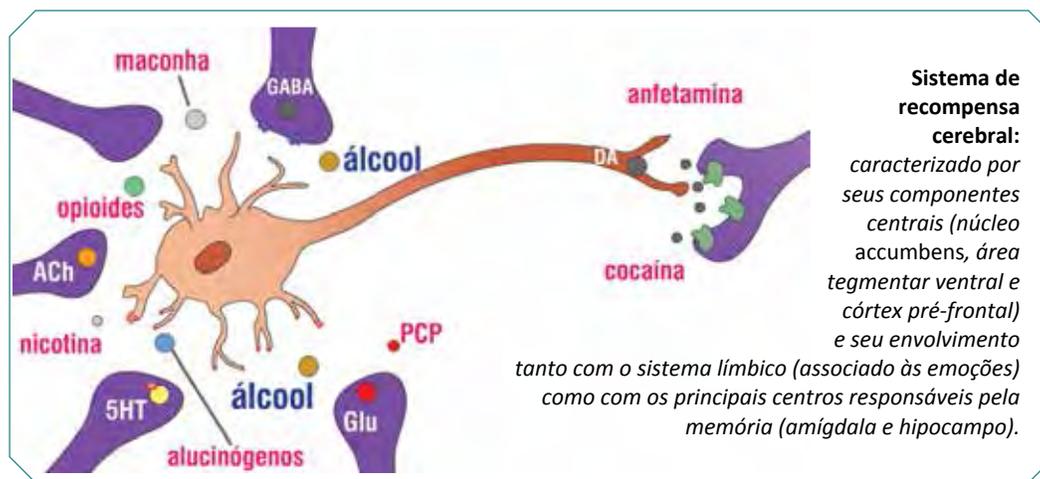
Sistema de recompensa cerebral

Cada droga de abuso tem o seu mecanismo de ação particular, mas todas elas atuam, direta ou indiretamente, ativando uma mesma região do cérebro: o sistema de recompensa cerebral. Esse sistema é formado por circuitos neuronais responsáveis pelas ações reforçadas positiva e negativamente. Quando nos deparamos com um estímulo prazeroso nosso cérebro lança um sinal (aumento de dopamina – importante neurotransmissor do SNC (Sistema Nervoso

Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni, Félix Kessler, Flávio Pechansky, Carmen Florina Pinto Baldisserotto, Karina Possa Abrahão

Central) – no núcleo *accumbens* – região central do sistema de recompensa e importante para os efeitos das drogas de abuso).

Normalmente existe um aumento de dopamina com estímulos prazerosos: comida, atividade sexual, estímulos ambientais agradáveis, como olhar para uma paisagem bonita ou escutar uma música da qual gostamos. **As drogas de abuso agem no neurônio dopaminérgico (representado na figura abaixo), induzindo um aumento brusco e exacerbado de dopamina no núcleo *accumbens*, mecanismo comum para praticamente todas as drogas de abuso.** Esse sinal é reforçador, associado a sensações de prazer, fazendo com que a busca pela droga se torne cada vez mais provável.



Neurônio dopaminérgico da via mesolímbica, que parte da área tegmentar ventral (lado esquerdo da figura) e inerva o núcleo *accumbens* (lado direito da figura).

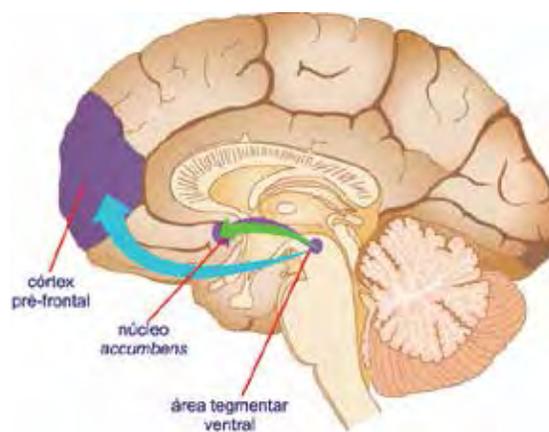
Inúmeros estudos demonstraram que as drogas de abuso ou estímulos ambientais naturais (comer, beber água, fazer sexo, ouvir uma boa música), reconhecidos pelo organismo como prazerosos, geram mudanças no cérebro, mais precisamente nas substâncias químicas chamadas “neurotransmissores”, responsáveis pela comunicação entre os neurônios.

As drogas de abuso agem sobre muitas estruturas do SNC, mas a ação sobre o sistema mesolímbico e o sistema mesocortical, que juntos constituem o sistema de recompensa cerebral, é de fundamental importância.

O **sistema mesolímbico** (seta em verde na figura a seguir) é composto por projeções dopaminérgicas que partem da área tegmentar ventral e chegam, principalmente, ao núcleo *accumbens*. A área tegmentar ventral é onde se localizam os corpos neuronais dopaminérgicos; a mesma também é responsável pelas projeções desses neurônios para as demais estruturas do sistema de recompensa e o núcleo *accumbens* é responsável pelo aprendizado e pela motivação, bem como pela valorização de cada estímulo. É importante

salientar que existem projeções dopaminérgicas para outras estruturas cerebrais, tais como o hipocampo, estrutura associada com aprendizagem e memória espaciais; e a amígdala, estrutura responsável pelo processamento do conteúdo emocional de estímulos ambientais. O **sistema mesolímbico** está relacionado ao mecanismo de condicionamento ao uso da substância, bem como à fissura, à memória e às emoções ligadas ao uso.

O **sistema mesocortical** (seta em azul-claro na figura abaixo) é composto pela área tegmentar ventral, pelo córtex pré-frontal, pelo giro do cíngulo e pelo córtex orbitofrontal. O córtex pré-frontal é responsável pelas funções cognitivas superiores e pelo controle do sequenciamento de ações. O giro do cíngulo, por estar localizado acima do corpo caloso, tem conexões com diversas outras estruturas do sistema límbico e tem as seguintes funções: atenção, memória, regulação da atividade cognitiva e emocional; o córtex orbitofrontal é responsável pelo controle do impulso e da tomada de decisão. Portanto, as alterações que ocorrem no sistema mesocortical em decorrência do consumo de substâncias psicoativas estão relacionadas com os efeitos de substâncias psicoativas, compulsão e perda do controle para o consumo de drogas.



Representação de um corte sagital médio do encéfalo humano com a marcação das principais áreas do sistema de recompensa cerebral. O sistema dopaminérgico mesolímbico está representado pela seta em verde e o sistema dopaminérgico mesocortical está representado pela seta em azul-claro.

Ambos os sistemas, mesolímbico e mesocortical, relacionam-se, funcionando paralelamente entre si e com as demais estruturas cerebrais e configuram o sistema de recompensa cerebral.

A dopamina é o principal neurotransmissor presente no sistema de recompensa cerebral, porém não é o único responsável por sua ação. Neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina, glutamato e o GABA são responsáveis pela modulação do SNC e também estão presentes no sistema de recompensa.



A ação das drogas de abuso sobre o sistema de recompensa cerebral pode levar ao desenvolvimento da dependência.

Aspectos comportamentais relacionados ao consumo de drogas de abuso

O termo **reforço**, bastante usado nessa área, refere-se a um estímulo que fará com que um determinado comportamento ou resposta se repita, devido ao prazer que causa (**reforço positivo**), ao “desprazer” ou desconforto que alivia (**reforço negativo**).

Por exemplo: quando você come uma comida deliciosa (por exemplo, um bombom de chocolate), mesmo sem estar com fome, a comida é um **reforço positivo**. Quando você come uma comida de que não gosta, somente porque está com muita fome e aquela é a única comida disponível, a comida é um **reforço negativo**, porque alivia uma sensação ruim, de desconforto – a fome.

Como as drogas de abuso aumentam a liberação de dopamina no núcleo *accumbens*, as pessoas podem usar drogas porque querem ter uma sensação de bem-estar, de alegria (**reforço positivo**).

Mas as pessoas também podem usar drogas porque estão tristes, deprimidas ou ansiosas e querem aliviar essas sensações ruins – nesse caso, procuram a droga por seu poder **reforçador negativo**. Essa propriedade reforçadora da droga, causando prazer ou aliviando sensações ruins (por exemplo, a síndrome de abstinência na ausência da droga), aumenta a chance da reutilização da droga.

O uso repetido de drogas de abuso produz alterações no SNC que podem levar às alterações comportamentais (tolerância e/ou sensibilização). Essas alterações comportamentais contribuem para aumentar a “saliência” do incentivo e o “desejo de consumir mais drogas”.

Quando uma droga é administrada repetidamente e não provoca mais o mesmo efeito, ou é preciso aumentar a dose para ter a mesma sensação, diz-se que a pessoa está “**tolerante**” àquele efeito da droga. Esse fenômeno, a **tolerância**, é comumente encontrado nas pessoas que se tornaram dependentes das drogas. Isso é relativamente comum com drogas depressoras, como benzodiazepínicos, barbitúricos e altas doses de álcool.

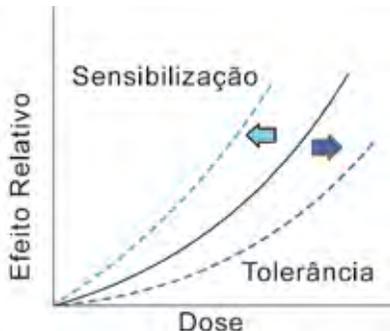
Lembre-se:

- ✓ **Perda de tolerância:** após período de abstinência, a tolerância pode ser perdida, levando a overdoses acidentais.
- ✓ **Reaquisição da tolerância:** após o período de “perda de tolerância”, a reaquisição ocorre de maneira mais rápida que a aquisição inicial.
- ✓ **Síndrome de Abstinência:** Na **AUSÊNCIA** da droga, muitas dessas adaptações se tornam disfuncionais e podem desencadear uma série de sintomas, em geral, opostos aos efeitos agudos da droga e que podem ser revertidos pela administração de novas quantidades de droga. As adaptações levam a um novo estado de equilíbrio, mas às custas de alterações importantes em muitos sistemas, que são funcionais **SOB** a ação da droga, mas disfuncionais na ausência da droga.



Outras substâncias podem desencadear um efeito inverso ao da tolerância – ao invés de uma redução do efeito ocorre um aumento do efeito após repetidas administrações. Esse processo é chamado de sensibilização e ocorre com drogas estimulantes, como anfetamina e cocaína, ou com doses baixas de álcool. Sabe-se que a tolerância e a sensibilização estão relacionadas, pelo menos em parte, com a forma de uso da droga (intervalo entre as doses e via de uso).

Veja no gráfico como podem ser mostradas a tolerância e a sensibilização aos efeitos das drogas.



Para alguns efeitos (em geral **depressores**) ocorre tolerância, mas para outros (**estimulantes da atividade locomotora**, por exemplo) ocorre sensibilização.

A sensibilização pode ser mensurada de forma comportamental pelo aumento progressivo dos efeitos motores (e locomotores) causados pela administração repetida das drogas de abuso. Veja na figura abaixo.



Sensibilização: a mesma dose inicial passa a desencadear um efeito inicial maior.

Aspectos neurobiológicos relacionados ao processo de abstinência da droga

Nos estados de **abstinência** das drogas de abuso, em geral, a pessoa apresenta sintomas opostos aos observados quando ela está sob o efeito agudo das drogas. Nesses casos, observa-se uma “depleção” dos níveis de dopamina (isto é, uma redução importante devida ao excesso de liberação que ocorreu durante o uso da droga), principalmente no núcleo *accumbens*. Provavelmente isso desencadeie um forte desejo (fissura) de usar a droga novamente.

Fissura (*Craving*)

Esse fenômeno é descrito como um desejo urgente e quase incontrolável de usar a substância, que invade os pensamentos do usuário de drogas, alterando o seu humor e provocando sensações físicas e modificação do seu comportamento. Vários estudos relatam que a fissura está ligada tanto a desencadeadores externos (a própria droga, locais ou situações de uso) como internos (humor deprimido, ansiedade). Pesquisas de neuroimagem – por tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitron

(PET) ou ressonância magnética funcional (fMRI) – analisaram a fissura utilizando vídeos com imagens relacionadas à droga e compararam com vídeos neutros e/ou com estímulos eróticos, cenas tristes ou alegres. Observou-se que, em algumas regiões cerebrais, usuários crônicos de cocaína têm o fluxo sanguíneo diminuído (avaliado na SPECT), e esse dado é semelhante aos observados em algumas alterações psiquiátricas, como psicose e mania. Observou-se que tanto o uso agudo como o uso crônico de drogas provocam mudanças na função cerebral, e que elas persistem por longo tempo após a retirada da substância. Essas modificações manifestam-se na atividade metabólica, na sensibilidade e quantidade de receptores sinápticos, e na expressão gênica, gerando diferentes respostas aos estímulos ambientais.

Papel do ambiente e da genética

MECANISMOS DE APRENDIZADO E MEMÓRIA

Algumas das questões mais discutidas pelos estudiosos da área são:

- ✓ Quais são e como ocorrem as transformações biológicas na dependência de drogas?
- ✓ De que forma essas alterações são “gravadas” no cérebro a ponto de modificar o comportamento do animal ou da pessoa mesmo após a cessação do efeito da substância?

Os mecanismos moleculares que se relacionam com os efeitos das drogas de abuso, a longo prazo, podem ser divididos em duas classes principais: as **adaptações homeostáticas** e o **aprendizado associativo**.

- ✓ As adaptações homeostáticas são as respostas compensatórias das células à exposição repetida à droga de abuso.
- ✓ O aprendizado associativo representa alterações permanentes ou de longo prazo que ocorrem na sinapse (região especializada para a comunicação entre os neurônios) e que contêm códigos que armazenam informações específicas, atuando como uma “memória celular”.

Há vários indícios de que estímulos ambientais podem alterar o risco de usar drogas. É o que se chama de “condicionamento” ao ambiente. Por exemplo: quem tem um animal de

estimação, um cachorro, percebe que o simples fato de pegar a vasilha na qual se colocará a comida do animal, ou levantar da mesa de refeições, faz com que o cachorro se agite e corra para o local no qual se costuma dar a comida, “antecipando” a recompensa.

Com as drogas de abuso acontece coisa parecida:

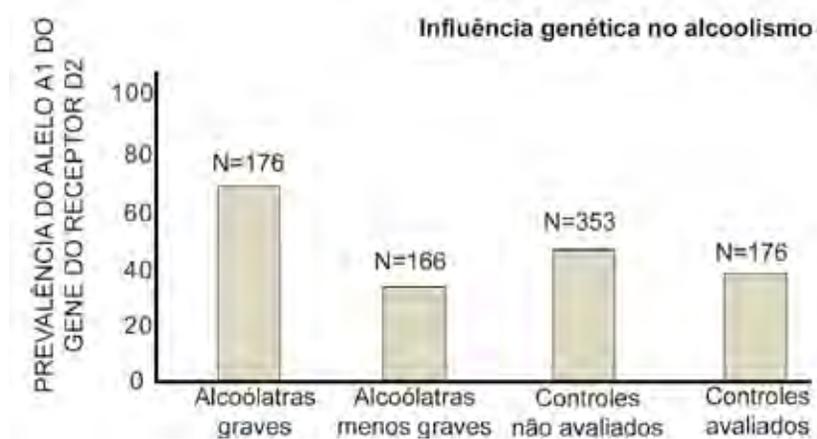
A simples visão do local no qual o usuário costumava usar a droga pode estimular a vontade de usá-la, porque ocorreu uma associação entre o ambiente e o efeito da droga. Outro indício da importância do ambiente é o papel do estresse na dependência, que costuma estimular o uso de drogas. É muito comum ver em filmes e novelas pessoas usando bebidas alcoólicas para “relaxar”, para lidar com estresse. Parte desse comportamento é socialmente “aprendido” e outra parte é uma associação entre o efeito ansiolítico (reduzidor da ansiedade) de algumas drogas e a situação estressante. Por outro lado, alguns estudos mostraram que certas condições ambientais, como viver em um ambiente rico em estímulos positivos, com acesso a mais recursos ou estresse diminuído, podem reduzir a autoadministração de drogas. O hábito de consumo de álcool por determinadas famílias também pode ser um fator de risco ao desenvolvimento de dependência.

GENÉTICA

Os fatores genéticos desempenham outro papel importante no desenvolvimento da dependência química. Estudos epidemiológicos têm estabelecido há muito tempo que o alcoolismo, por exemplo, possui um componente **familiar** preponderante, com uma estimativa de 40% a 60% do risco para o desenvolvimento desse transtorno. Parte dessa influência é devida a características herdadas por meio dos genes. Como exemplo: predisposição genética a algumas doenças psiquiátricas ou o nível de prazer sentido pelo consumo da droga podem estar associados ao desenvolvimento de dependência.



O fato de existir uma influência genética, uma maior vulnerabilidade, NÃO significa que a dependência de álcool seja completamente herdada, que seja algo pré-determinado. Entretanto, pessoas com história familiar de dependência devem ser alertadas para o fato de que têm maior risco de desenvolverem um problema semelhante aos pais do que a população em geral.



Estudos sobre a influência de fatores genéticos no desenvolvimento do alcoolismo encontraram uma relação entre a gravidade da dependência e a presença do alelo A1 do receptor DRD2 de dopamina (BLUM et al, 1990). Isto é, pessoas com esse alelo está associado à baixa responsividade à dopamina e teriam maior chance de desenvolver quadros graves de dependência de álcool, e isso parece ter relação com seus níveis basais mais baixos de dopamina. Além disso, há muitos estudos sobre a influência de outros genes na dependência de álcool.

PARA FINALIZAR!

Segundo alguns autores, a maioria dos aspectos neurobiológicos (estudados neste Capítulo) das dependências pode ser resultante da desregulação dos mecanismos moleculares, ligados à memória de longo prazo, que futuramente poderão ser modificados por medicações específicas. Já os comportamentos alterados, decorrentes dessa desregulação, podem com frequência ser suprimidos, pelo menos por um período, por mecanismos de controle que requerem funções do córtex frontal (através da lógica e da razão) e que podem ser treinados pelas técnicas de tratamento psicoterápicas. Contudo, devido à natureza desses comportamentos e à intensidade das mudanças biológicas associadas, não é surpreendente que, apesar dos esforços, ocorram recaídas.

As pesquisas no campo da dependência de substâncias evoluíram muito nos últimos 30 anos, principalmente em relação aos aspectos comportamentais e neurobiológicos envolvidos na busca e no consumo de drogas, e já trouxeram grandes descobertas, como algumas medicações que ajudam a diminuir a fissura pelas drogas. É provável que nos próximos anos novos estudos, principalmente sobre o papel das mudanças nas expressões gênicas e os mecanismos moleculares da memória, tragam novas formas de abordagem desse complexo transtorno.

Atividades

REFLEXÃO

Como o entendimento das alterações neurobiológicas pode ajudar no desenvolvimento de novas formas de intervenção?

TESTE SEU CONHECIMENTO

1. Em relação ao sistema de recompensa cerebral é CORRETO afirmar que:

- a) É formado por uma única via neuronal.
- b) Consiste somente na liberação de dopamina, neurotransmissor responsável pela sensação de prazer e bem-estar.
- c) O sistema mesolímbico e o sistema mesocortical fazem parte dele.
- d) É ativado apenas por drogas psicoativas.

2. Dependência de drogas de abuso é considerada:

- a) Uma alteração cerebral influenciada por fatores ambientais, afetando o comportamento.
- b) Apenas um problema de personalidade.
- c) Uma questão genética.
- d) Um problema educacional e cultural.

3. Em relação ao fenômeno da tolerância ao efeito da droga de abuso, podemos afirmar que:

- a) O indivíduo sempre precisa da mesma quantidade da droga para sentir seus efeitos.
- b) Durante a abstinência pode ocorrer uma rápida perda de tolerância, o que é perigoso nos episódios de recaída.
- c) A tolerância só ocorre em casos de uso esporádico da droga de abuso.
- d) Não existe associação entre os processos de dependência e tolerância.

4. Assinale verdadeiro (V) ou falso (F):

- () A fissura ocorre devido a alterações neurobiológicas no cérebro de dependentes químicos.
- () Quando a fissura acontece, não há como evitar, o único desfecho é a recaída.
- () Existem técnicas cognitivo-comportamentais que podem ser ensinadas ao paciente para que ele enfrente melhor a fissura e evite uma recaída.
- () O uso de psicofármacos também é útil para ajudar a diminuir a fissura em alguns pacientes.

A alternativa CORRETA é:

- a) V V V F.
- b) F V V V.
- c) V F V V.
- d) F V V F.

Bibliografia

BERKE, J.D.; HYMAN, S.E. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron.*, Mar. 2000;25(3):515-32.

BLUM, K.; NOBLE, E.P.; SHERIDAN, P.J.; MONTGOMERY, A.; RITCHIE, T.; JAGADEESWARAN, P.; NOGAMI, H.; BRIGGS, A.H.; COHN, J.B. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA.*, 18 Apr. 1990;263(15):2055-60.

CARR, K.D. Feeding, drug abuse and the sensitization of reward by metabolic need. *Neurochem Res.*, 1996;21(11):1455-67.

DRUMMOND, D.C. Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, 2001;96(1):33-46.

ESCH, T.; ATEFANO, G.B. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2004;25(4):235-51.

KALIVAS, P.W.; VOLKOW, N.D. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 2005;162(8):1403-13.

KESSLER, F.; VON DIEMEN, L.; PECHANSKY, F. Bases neurobiológicas da dependência química. In: KAPZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. (Org.). *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2003. p. 299-309.

KOOB, G.F.; SANNA, P.P.; BLOOM, F.E. Neuroscience of addiction. *Neuron.*, 1998;21(3):467-76.

NESTLER, E.J. From neurobiology to treatment: progress against addiction. *Nat Neurosci.*, 2002;5(Suppl):1076-9.

OLDS, J.; MILNER, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol.*, 1954 Dec;47(6):419-27.

RIBEIRO, M.; LIMA, L.; FONSECA, V. Neurobiologia da dependência de crack. In: _____; LARANJEIRA, R. *O tratamento do usuário de crack*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2012. p. 143-60.

RITZ, M.C.; CONE, E.J.; KUCHAR, M.J. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life Sci.*, 1990;46(9):635-45.

UNDCP – UNITED NATIONS INTERNATIONAL DRUG CONTROL PROGRAMME; WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Informal Expert Committee on the Drug-Craving Mechanism.

Report. United Nations International Drug Control Programme and World Health Organization. *Technical report series* 5: 92-54439 T 1992.

VALENZUELA, C.F.; HARRIS, A. Alcohol: neurobiology. In: LOWINSON, J.H.; RUIZ, P.; MILLMAN, R.B.; LANGROD, J.G. (Ed.). *Substance abuse: a comprehensive textbook*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. p. 119-120.

VOLKOW, N.D.; FOWLER, J.S.; WOLF, A.P.; SCHLYER, D.; SHIUE, C.Y.; ALPERT, R. et al. Effects of chronic cocaine abuse on abuse ons postsynapticdopamine receptors. *Am J Psychiatry*, 1990;147(6):719-24.

KOOB, G.F. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropharmacology*, 2010;35(1):217-238.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Geneva: WHO, 2004.