

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Marina Leonardo**

**O PAPEL DO ESTRESSE NO DESENVOLVIMENTO DA  
DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS**

**São Paulo**  
**2018**

**Marina Leonardo**

**O PAPEL DO ESTRESSE NO DESENVOLVIMENTO DA  
DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo  
2018**

**Marina Leonardo**

**O PAPEL DO ESTRESSE NO DESENVOLVIMENTO DA  
DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS**

São Paulo, 29 de outubro de 2018

---

Professor Orientador – Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras

---

Examinador – Profa. Dra. Roberta de Medeiros

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu pai Amilton Leonardo (*in memoriam*), por todo suporte e companheirismo ao longo da vida.

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe Dilma, que é peça essencial na minha vida, por tudo que fez e ainda faz por mim. Sem você nada disso teria acontecido. Todo o meu amor e gratidão a você!

À minha família, por todo apoio que sempre me deram e por toda alegria que compartilhamos a cada momento.

À Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, pela orientação e, acima de tudo, pela dedicação e paciência em sala de aula. Obrigada por ter feito com que eu gostasse tanto da Fisiologia e por ser esse exemplo de profissional que você é!

Às melhores pessoas que eu pude encontrar durante a minha graduação, Larissa Bueno, Letícia Teixeira e Luciana Righi. Agradeço por terem tornado essa jornada tão mais leve. Obrigada por compartilharem comigo cada risada, cada reclamação e acima de tudo, cada conquista. Que possamos sempre aplaudir o crescimento umas das outras. Amo vocês.

Às coisinhas mais maravilhosas desse mundo, Amanda Macri, Giulia Toffolo, Júlia Mattos, Luana Andrade, Marina Moderoso, Neice Caramigo, Suzana Ribeiro e Giulia Prates por compartilharem esses 4 anos comigo. Vocês foram mais que essenciais nessa trajetória e eu só tenho a agradecer.

Ao melhor grupo de todos, Lucas, Tisha, Méure, Alana, Leandro e Babu, por todas as festas já organizadas. É o que fazemos de melhor! Obrigada por tudo!

À Profa. Jane Zveiter de Moraes, por ter me recebido tão bem em seu laboratório e por ter me dado a oportunidade de aprender tanto!

Às meninas do Lab Jane, Camila Braggion, Bárbara Hamaguchi, Renata Yamada, Gabriela Soares e Tábata Almeida, por tudo que me ensinaram durante minha Iniciação Científica e por terem me feito crescer tanto. Sou muito grata pelo tempo que passei com vocês.

Às meninas do Hospital Israelita Albert Einstein, Bruna Monsale, Thais Bellintani, Michele Vieira, Jéssika Henriques, Camila Pereira e Cláudia Sant'Ana. Obrigada por toda paciência que tiveram e por tudo que me ensinaram. Tenho certeza que passei meu último ano de faculdade no melhor lugar, com as melhores pessoas e isso é graças a vocês. Obrigada!

Aos docentes do Centro Universitário São Camilo. O time mais incrível que tive o prazer de encontrar durante essa trajetória.

À Turma B, por todos esses semestres que passamos juntos. Obrigada por serem a melhor turma de todas!

## EPÍGRAFE

*“O degrau de uma escada não serve simplesmente para que alguém permaneça em cima dele, destina-se a sustentar o pé de um homem pelo tempo suficiente para que ele coloque o outro um pouco mais alto”*

Thomas Huxley.

LEONARDO, Marina. **O papel do estresse no desenvolvimento da dependência de substâncias psicoativas**. 2018. 50f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

O uso abusivo de substâncias psicoativas é considerado um grave problema de saúde pública e pode levar ao desenvolvimento da dependência, além de acarretar problemas para o indivíduo, para a família do usuário e para a sociedade como um todo. A dependência é uma desordem caracterizada pelo uso compulsivo da droga, perda do controle da autoadministração da mesma, e surgimento de um estado emocional negativo quando não há acesso à substância. As drogas de abuso aumentam a concentração de dopamina em áreas que compõem o sistema de recompensa cerebral e a elevação desse neurotransmissor tem como consequência a propriedade reforçadora das drogas. Tal efeito é capaz de explicar o uso ocasional das drogas, porém, nem todas as pessoas que fazem uso de drogas psicoativas desenvolvem a dependência. Diversos fatores – podendo ser relacionados à própria substância de abuso, ao indivíduo ou ao ambiente – podem influenciar na transição para o uso compulsivo de drogas. Dentre os fatores ambientais, o estresse apresenta um papel importante tanto no desenvolvimento da dependência quanto na recaída ao uso de drogas, mesmo anos após o uso da substância psicoativa. As interações entre o sistema de estresse e o sistema de recompensa cerebral estão envolvidas no aumento do consumo de álcool a drogas estimulantes induzido por estresse. Em situações desafiadoras, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é ativado resultando em elevação nos níveis de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em roedores) que, por alguns mecanismos, podem facilitar a liberação de dopamina (principal neurotransmissor da via de recompensa cerebral), sensibilizando a via de recompensa para as propriedades reforçadoras das drogas de abuso e tornando o indivíduo mais vulnerável ao desenvolvimento da dependência.

**Palavras-chave:** Dependência. Cocaína. Álcool. Via mesolímbica dopaminérgica. Dopamina. Estresse. Glicocorticoides.

LEONARDO, Marina. **The role of stress in the development of psychoactive substance dependence.** 2018. 50f. Completion of Course Work (Graduation in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Psychoactive substance abuse is considered a serious public health problem and can lead to the development of drug dependence as well as causing problems for the individual, the family of the user and society. Drug dependence is a disorder characterized by compulsive use of the drug, loss of control in self-administration of the drug and emergence of a negative emotional state when access to the substance is denied. Drugs of abuse increases dopamine concentrations in areas of the brain reward center and this dopamine release leads to the reinforcing property of drugs. Such effect might explain the occasional use of the drugs, however not all people who use drugs develop dependence. Several factors – including factors related to the substance of abuse, the individual or the environment – can influence the transition to compulsive use of drugs. Among environmental factor, stress plays an important role in the development of drug dependence as well as relapse to drug use, even years after the use of the psychoactive substance. The interactions between stress and reward systems are involved in the stress-induced increasing in alcohol and stimulant substances use. During challenging situations, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated resulting in elevated glucocorticoids levels (cortisol in humans and corticosterone in rodents). These hormones, by some mechanisms, can facilitate dopamine release (main neurotransmitter of the brain reward pathway), sensitizing the brain's reward pathway for the reinforcing properties of drugs of abuse and making the individual more vulnerable to the development of addiction.

**Keywords:** Dependence. Cocaine. Alcohol. Mesolimbic dopaminergic pathway. Dopamine. Stress. Glucocorticoids.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Processos de tolerância e sensibilização aos efeitos das drogas de abuso .....	20
Figura 2 – Principais áreas do sistema de recompensa cerebral .....	22
Figura 3 – Influência das drogas de abuso na transmissão dopaminérgica .....	25
Figura 4 – Aumento da autoadministração de etanol induzida pelo estresse .....	27
Figura 5 – O controle da secreção do cortisol .....	30
Figura 6 – Cortisol .....	31
Figura 7 – Estrutura química do cortisol .....	32
Figura 8 – Consequências da exposição repetida ao estresse e sua influência na autoadministração de drogas de abuso .....	35
Figura 9 – Efeito do tratamento com mifepristona na autoadministração de cocaína em camundongos C57BL/6J .....	36
Figura 10 – Efeito do tratamento com antagonista de receptor de glicocorticoide no consumo de etanol .....	37
Figura 11 – Efeito da adrenalectomia com (CORT) e sem (ADX) reposição de corticosterona na autoadministração intravenosa de cocaína .....	38
Figura 12 – Efeito da adrenalectomia sem (ADX) e com (ADX + CORT) reposição de corticosterona no consumo de etanol .....	39
Figura 13 – Restabelecimento do comportamento de busca por cocaína induzido por estresse .....	40
Figura 14 – Restabelecimento do comportamento de busca por etanol induzido por estresse .....	41

## Lista de Abreviaturas e Siglas

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DA	Dopamina
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
GRs	Receptores de Glicocorticoides
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
MRs	Receptores Mineralocorticoides
NAc	Núcleo Accumbens
SNAs	Sistema Nervoso Autônomo Simpático
SNC	Sistema Nervoso Central
VTA	Área Tegmental Ventral

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	13
2 OBJETIVOS .....	15
3 MÉTODOS .....	16
4 JUSTIFICATIVA .....	17
5 DESENVOLVIMENTO .....	18
5.1 Dependência de substâncias psicoativas.....	18
5.2 Drogas Psicoativas.....	20
5.3 Sistema de recompensa cerebral.....	22
5.4 Fatores de risco para o desenvolvimento da dependência .....	25
5.5 Estresse .....	28
5.5.1 Ativação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático.....	28
5.5.2 Ativação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal .....	29
5.6 Influência dos Glicocorticoides na Dependência de Drogas Psicoativas ....	32
5.7 A importância do mecanismo de feedback negativo do eixo HPA .....	34
5.8 Uso de antagonistas de receptor de glicocorticoides na redução do consumo de álcool e cocaína .....	35
5.9 Efeito da adrenalectomia na autoadministração de álcool e cocaína.....	37
5.10 Papel do estresse na recaída ao uso de cocaína e etanol.....	39
5.11 Impacto da cocaína e do etanol no eixo HPA e o risco de recaída .....	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	43
REFERÊNCIAS .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

O uso abusivo de substâncias psicoativas pode levar ao desenvolvimento da dependência e é, hoje em dia, considerado um grave problema de saúde pública (LENT, 2015). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2006), substância psicoativa, ou droga psicoativa, é aquela capaz de alterar os processos de consciência, humor e pensamento e seu uso ilícito espalha-se por diversas sociedades. De acordo com os mecanismos de ação no Sistema Nervoso Central (SNC), essas substâncias podem ser divididas em: depressoras, estimulantes e perturbadoras.

As substâncias de abuso ativam o centro de recompensa cerebral, fazendo com que o indivíduo mantenha o uso da droga, seja pelo prazer que esta é capaz de causar (reforço positivo) ou pelo desconforto que é aliviado no momento em que a droga é utilizada (reforço negativo) (BRASIL, 2016). Apesar de provocarem efeitos prazerosos, essas substâncias têm a capacidade de provocar mudanças no cérebro que acabam induzindo à tolerância e dependência, sendo assim, a exposição crônica a essas drogas pode promover uma supressão do circuito de recompensa fazendo com que sejam necessários estímulos mais fortes para que esse circuito seja ativado novamente (MACNICOL, 2016). Tal fenômeno, denominado “tolerância”, explica a necessidade de doses maiores pelo dependente de drogas (FERREIRA *et al.*, 2017).

O efeito reforçador provocado pelas drogas de abuso é capaz de explicar o uso ocasional das drogas, porém, isoladamente, não é suficiente para explicar o desenvolvimento da dependência (OMS, 2006). De fato, o consumo moderado de drogas pode ser feito sem que haja sinais de desenvolvimento da dependência, o que ocorre com a maioria das pessoas que faz uso de substâncias como álcool e cocaína. Porém, a exposição crônica e o consumo de doses elevadas dessas drogas estão associados a um desejo mais intenso caracterizado pelo anseio e pela necessidade fisiológica da droga, o que pode ser definido como “craving” ou “fissura” (SINHA, 2013).

Diversos dados na literatura demonstram que nem todos os indivíduos desenvolvem a dependência ainda que ocorra a mesma exposição à determinada substância psicoativa. Dados epidemiológicos têm mostrado que alguns fatores como por exemplo sexo masculino, idade precoce, níveis inferiores de educação, pessoas solteiras, renda limitada e diversas outras variáveis estão relacionadas à taxas elevadas de desordens decorrentes do uso de substâncias. Ainda, ressalta-se uma

forte associação entre a dependência e certos traços de personalidade ou presença de outros distúrbios mentais concomitantemente, além de fatores biológicos e genéticos que possuem um importante papel na predisposição do indivíduo à essas desordens. Os fatores acima citados, contribuem para um indivíduo intrinsecamente mais vulnerável ao desenvolvimento da dependência (SWENDSEN; MOAL, 2011).

Dentre os fatores de risco, o estresse destaca-se como importante fator ambiental tanto no desenvolvimento da dependência quanto na recaída ao uso de substâncias psicoativas (PLANETA *et al.*, 2007). A exposição a eventos estressantes extremos durante a infância ou até mesmo o estresse crônico durante a adolescência e fase adulta é capaz de aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento da dependência. O trauma precoce, estresse crônico e o uso prolongado de substâncias podem intensificar a sensibilização do sistema de recompensa dopaminérgico, e isso pode, conseqüentemente, aumentar o risco de recaída mesmo anos após o uso de determinada substância (LIJFFIJT; HU; SWANN, 2014).

## **2 OBJETIVOS**

Realizar levantamento bibliográfico em bases de dados e reunir informações sobre o papel do estresse no desenvolvimento da dependência de substâncias psicoativas, com foco na dependência de álcool (ou etanol) e cocaína, discorrendo a respeito da ativação do eixo HPA em resposta ao estresse, bem como a ação dos glicocorticoides na via de recompensa cerebral e a influência destes na predisposição ao desenvolvimento da dependência e recaída ao uso de drogas.

### **3 MÉTODOS**

Para a realização do trabalho foram utilizados artigos científicos pesquisados em bases de dados como PubMed, Lilacs e Google Acadêmico e na revista eletrônica Scielo, utilizando os seguintes descritores: estresse, glicocorticoides, dependência, cocaína, álcool e via mesolímbica dopaminérgica. Foram utilizados artigos nos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 1990 e 2018.

#### **4 JUSTIFICATIVA**

O consumo de substâncias psicoativas, como o álcool e a cocaína, é considerado um grave problema de saúde pública e tem aumentado cada vez mais, além de ter início cada vez mais cedo e ocorrer de forma mais intensa, trazendo prejuízos para o indivíduo tanto em sua vida pessoal quanto na vida profissional. O álcool é a droga lícita mais utilizada no mundo e a cocaína é considerada uma substância que apresenta alto potencial de abuso e, conseqüentemente, alto potencial para causar dependência.

O uso dessas substâncias é, geralmente, acompanhado de comportamentos violentos e criminais que se associam a elevados índices de mortalidade e morbidade. Ainda, o início precoce do consumo dessas substâncias pode estar associado a baixos níveis de escolaridade. O indivíduo apresenta grandes prejuízos em suas relações familiares, uma vez que o consumo pode estar associado à violência familiar, além da exposição à doenças, como por exemplo as doenças sexualmente transmissíveis, dentre diversos outros problemas enfrentados pelo usuário de droga.

A exposição a fatores de estresse, tanto durante a infância quanto durante a adolescência e vida adulta, é capaz de aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento da dependência e à recaída ao uso de substâncias psicoativas, expondo os indivíduos aos inúmeros problemas causados pelo uso de drogas.

## 5 DESENVOLVIMENTO

### 5.1 Dependência de substâncias psicoativas

De acordo com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC, 2012) estima-se que aproximadamente 230 milhões de pessoas, ou 5% da população adulta do mundo, tenham feito uso de alguma droga ilícita pelo menos uma vez no ano de 2010. O uso de heroína, cocaína e outras drogas, mata em torno de 0.2 milhões de pessoas por ano, e além disso, o uso de drogas ilícitas prejudica o desenvolvimento social e econômico e contribui para o crime, instabilidade, insegurança e disseminação do HIV. As mortes resultantes do uso de drogas ilícitas - sendo a maioria delas prematura e evitável - são, claramente, a manifestação mais extrema do dano que pode ser causado pelo uso dessas substâncias. Dentre as causas das mortes estão a overdose acidental, suicídio, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida consequente do compartilhamento de materiais contaminados e traumas, como por exemplo acidentes de automóvel – consequência da direção de veículos por pessoas sob efeito de drogas.

O uso abusivo de substâncias psicoativas acarreta em problemas não só para o usuário, mas também para a família e para a sociedade como um todo, trazendo consequências físicas, psíquicas, emocionais, comportamentais, sociais e financeiras (SILVA; GUIMARÃES; SALLES, 2014). Vale lembrar que o termo “abuso” corresponde a um padrão de uso que desrespeita as normas sociais, incluindo o uso de substâncias ilícitas, uso inapropriado de substâncias lícitas e o uso de medicamentos sem prescrição médica (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2010). O termo “dependência”, por sua vez, corresponde a uma desordem caracterizada pelo uso compulsivo de determinada substância, perda do controle na autoadministração da mesma - o indivíduo mantém o uso da droga apesar das consequências adversas causadas tanto na vida social quanto profissional (KOOB; KREEK, 2007) - e surgimento de um estado emocional negativo (ansiedade, disforia, irritabilidade) quando o acesso à substância de abuso é restringido (GEORGE; KOOB, 2017).

A dependência é caracterizada por uma sequência de estágios, sendo (1) consumo inicial voluntário da droga, acompanhado de uma resposta hedônica, (2) uso repetitivo, levando ao uso compulsivo e incontrolado da droga e, finalmente, (3) a dependência (RYVKIN *et al.*, 2018).

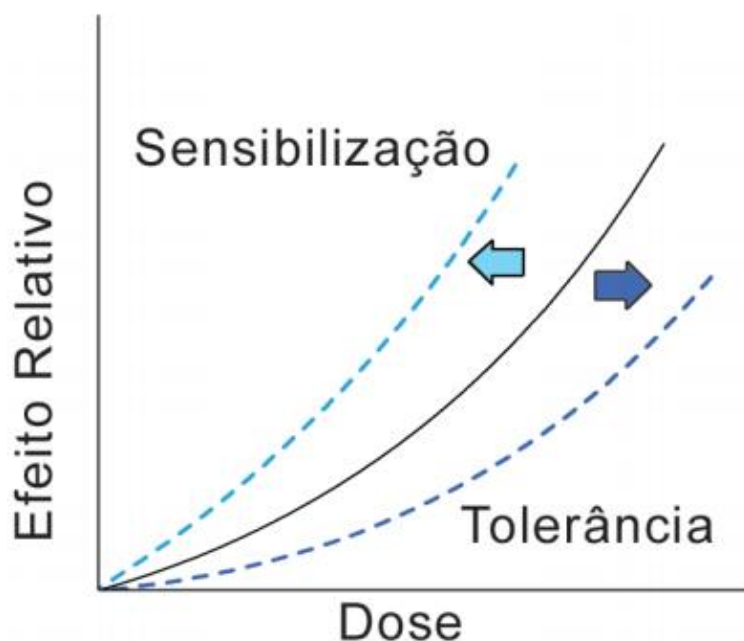
Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da dependência funcionam como um ciclo e são afetados pelos efeitos de reforço positivo e reforço negativo. O

reforço positivo é caracterizado pelo aumento da probabilidade de respostas prazerosas quando um estímulo, no caso a própria droga psicoativa, está presente. Já o reforço negativo está associado ao processo pelo qual o uso da droga propicia o alívio de um estado emocional negativo ligado à abstinência, portanto, a retirada desse estímulo negativo, a partir do momento em que a droga é utilizada, aumenta a probabilidade de respostas prazerosas (CHAIM; BANDEIRA; ANDRADE, 2015).

O reforço positivo está ligado ao conceito de impulsividade, ou seja, crescente excitação que precede o uso da droga. A impulsividade é predominante em estágios iniciais da dependência. O reforço negativo, por sua vez, associa-se ao conceito de compulsão, caracterizado por ansiedade e estresse antes do uso da droga, seguido de alívio desse estado negativo assim que a substância é utilizada. A combinação da impulsividade com a compulsão apresenta um importante papel nos estágios mais avançados da dependência, nos quais o consumo passa a ser automatizado e dirigido pelo estado emocional negativo do indivíduo (CHAIM; BANDEIRA; ANDRADE, 2015).

O uso repetido das substâncias de abuso é capaz de provocar alterações no SNC, podendo induzir alterações de comportamento, como por exemplo a tolerância e/ou a sensibilização. A tolerância, um fenômeno comumente encontrado em pessoas que se tornaram dependentes de drogas, ocorre quando uma droga é administrada repetidamente e não provoca mais o mesmo efeito, sendo assim, para que se obtenha tal efeito é necessário aumentar a dose da droga utilizada. O processo de sensibilização, por sua vez, ocorre quando há um aumento do efeito da droga após repetidas administrações da mesma. Os processos de tolerância e sensibilização estão representados na figura abaixo (Figura 1) (BRASIL, 2016).

Figura 1 – Processos de tolerância e sensibilização aos efeitos das drogas de abuso



Fonte: (BRASIL, 2016)

## 5.2 Drogas Psicoativas

Como dito anteriormente, de acordo com o mecanismo de ação no SNC, as drogas psicoativas podem ser classificadas como estimulantes, depressoras e perturbadoras. Dentre as substâncias estimulantes podemos citar a cocaína, um alcalóide extraído das folhas da planta *Erythroxylum coca*, que pode ser administrada por via oral, intranasal, pulmonar ou intravenosa. A droga atua inibindo a recaptação de dopamina (DA), principal neurotransmissor das vias de recompensa cerebral, promovendo elevação na concentração de DA na fenda sináptica, com consequente aumento da atividade motora, loquacidade, euforia e prazer (SIQUEIRA; FABRI; FABRI, 2011; SILVEIRA; MOREIRA, 2006).

O padrão de consumo de drogas estimulantes pode variar de indivíduo para indivíduo, porém, aqueles que apresentam dependência de substâncias podem vir a ingerir a droga diariamente. Normalmente, o consumo de drogas estimulantes ocorre em grandes quantidades e dura de algumas horas a alguns dias. Com o desenvolvimento da dependência, observa-se um aumento progressivo na frequência e na duração desse consumo, bem como um aumento na quantidade de droga usada a cada administração e disposição cada vez maior em fazer sacrifícios para obtenção da substância de abuso (LEYTON, 2007).

Outra droga psicoativa, há muito tempo usada pela humanidade, é o etanol (ou álcool etílico). Esse composto resulta da fermentação de produtos que contenham açúcar como, por exemplo, cana-de-açúcar, cevada, arroz e frutas. Apesar de ser considerada uma droga depressora do SNC, em baixas concentrações apresenta efeitos relaxantes e estimulatórios, provocando uma desinibição social - fator que explica muito o uso dessa substância. Efeitos sedativos, prejuízos no desempenho psicomotor, na capacidade de julgamento e na memória são observados quando o etanol é ingerido em concentrações maiores (LENT, 2015). Tais efeitos depressores resultam da ativação dos receptores GABA tipo A (principal neurotransmissor inibitório), além da ação antagonista do álcool ao receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato) de Glutamato (principal neurotransmissor excitatório) (HAES *et al.*, 2010).

A transição do uso de álcool para a dependência ocorre de forma lenta e, geralmente, é uma mudança que leva vários anos. Com o desenvolvimento da dependência observa-se o surgimento da tolerância, importância cada vez maior do álcool na vida pessoal do indivíduo, desejo intenso de consumir a droga e falta de controle no consumo da mesma, além de síndrome de abstinência (ALMEIDA; CAMPOS, 2017).

O álcool é a droga psicoativa mais comumente utilizada pelos jovens e seu uso precoce está relacionado a maiores riscos à saúde. Ainda, quanto menor for a idade de contato com o álcool, maior o risco de desenvolvimento da dependência (ALMEIDA; CAMPOS, 2017). Em 2004, a média de idade de estudantes brasileiros durante o primeiro uso de drogas era de 12,5 anos para o álcool e 14,4 para a cocaína (LOPES *et al.*, 2013).

A associação do uso de álcool e cocaína é considerada a mais frequente de uso de drogas, resultando num aumento prolongado da euforia, diminuição da disforia em períodos de abstinência e também em elevada toxicidade. Esse resultado é consequência do aparecimento de uma terceira substância chamada cocaetileno, que apresenta mecanismos de ação tóxica semelhantes ou até mais elevados que a própria cocaína. A combinação dessas duas drogas tem como consequência maior perda do controle do consumo, problemas sociais e condutas violentas que levam a comportamentos de risco (SCHEFFER; PASA; ALMEIDA, 2010).

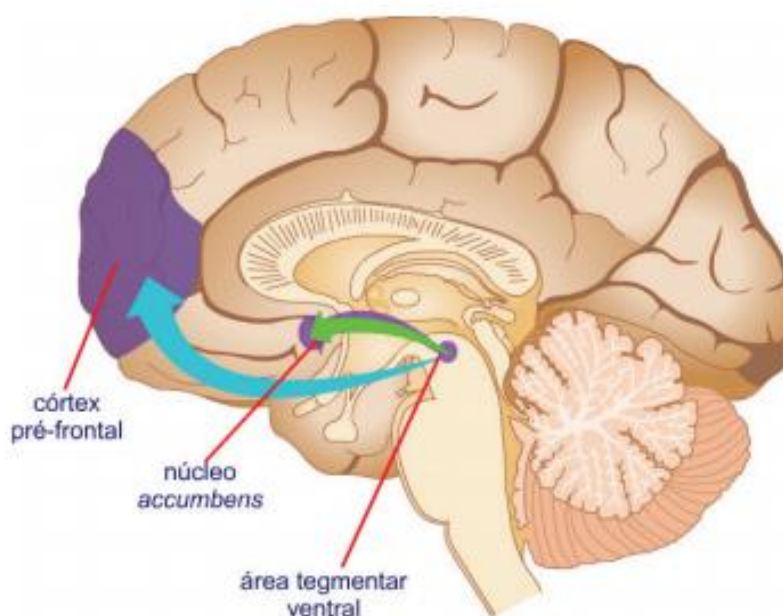
As drogas de abuso exercem seus efeitos reforçadores iniciais a partir da ativação do sistema de recompensa cerebral e, enquanto o uso inicial da droga é um comportamento voluntário, o uso contínuo de drogas compromete o funcionamento do

cérebro interferindo na capacidade de exercer autocontrole em relação ao consumo de drogas e tornando o cérebro mais sensível ao estresse e a condições psicológicas negativas (VOLKOW; MORALES, 2015).

### 5.3 Sistema de recompensa cerebral

O sistema de recompensa cerebral é uma estrutura responsável pelas sensações prazerosas, sendo assim, é responsável pelo aprendizado que pode dar origem à repetição de um comportamento. Tal sistema é ativado “naturalmente” por ações que estão ligadas à sobrevivência, como por exemplo alimentação e atividade sexual. Entretanto, pode também ser ativado de forma “artificial” mais intensa, como por exemplo quando o indivíduo consome drogas de abuso. O sistema de recompensa é composto, essencialmente, pelo trato mesocorticolímbico e o principal neurotransmissor que atua neste processo é a DA (CHAIM; BANDEIRA; ANDRADE, 2015).

**Figura 2 – Principais áreas do sistema de recompensa cerebral**



Fonte: (BRASIL, 2016)

O trato mesocorticolímbico dopaminérgico, que apresenta importante papel nos processos de recompensa e motivação, é composto por projeções dopaminérgicas que partem da área tegmentar ventral (VTA) principalmente para o núcleo accumbens (NAc) e córtex pré-frontal (PFC) (Figura 2). Todas as drogas de abuso - apesar de

apresentarem diferenças químicas e alvos moleculares distintos - são capazes de aumentar a concentração de DA nas áreas que se projetam da VTA, assim como na própria VTA. O aumento na concentração de DA nessas áreas tem como consequência a propriedade reforçadora das substâncias de abuso (LÜSCHER; MALENKA, 2011). Segundo Piazza e Deroche-gamonet (2013), indivíduos que são vulneráveis ao agravamento do uso de drogas apresentam uma sensibilização espontânea do sistema dopaminérgico, bem como uma alta taxa de resposta durante a exposição inicial à droga de abuso.

O NAc é uma área de extrema importância, uma vez que o bloqueio da transmissão dopaminérgica neste local é capaz de diminuir ou até mesmo eliminar os efeitos reforçadores das drogas. Além disso, o NAc é um local-chave para interações neurais responsáveis pela motivação para a busca por drogas, já que a liberação de DA nessa região está envolvida na formação de associações entre os sinais relacionados à substância de abuso e as experiências de recompensa (MARTIN, 2013).

Por muitos usuários, as drogas de abuso são descritas como “mais salientes” que os reforçadores naturais (como a comida, por exemplo). Isso se deve ao fato de que: (1) a liberação de DA induzida por drogas é significativamente maior do que a liberação induzida por reforçadores naturais, e (2) o aumento na dopamina induzido por reforçadores naturais rapidamente se habitua, o que não ocorre – ou ocorre de forma mais lenta – em resposta às drogas de abuso (PIAZZA; DEROCHE-GAMONET, 2013).

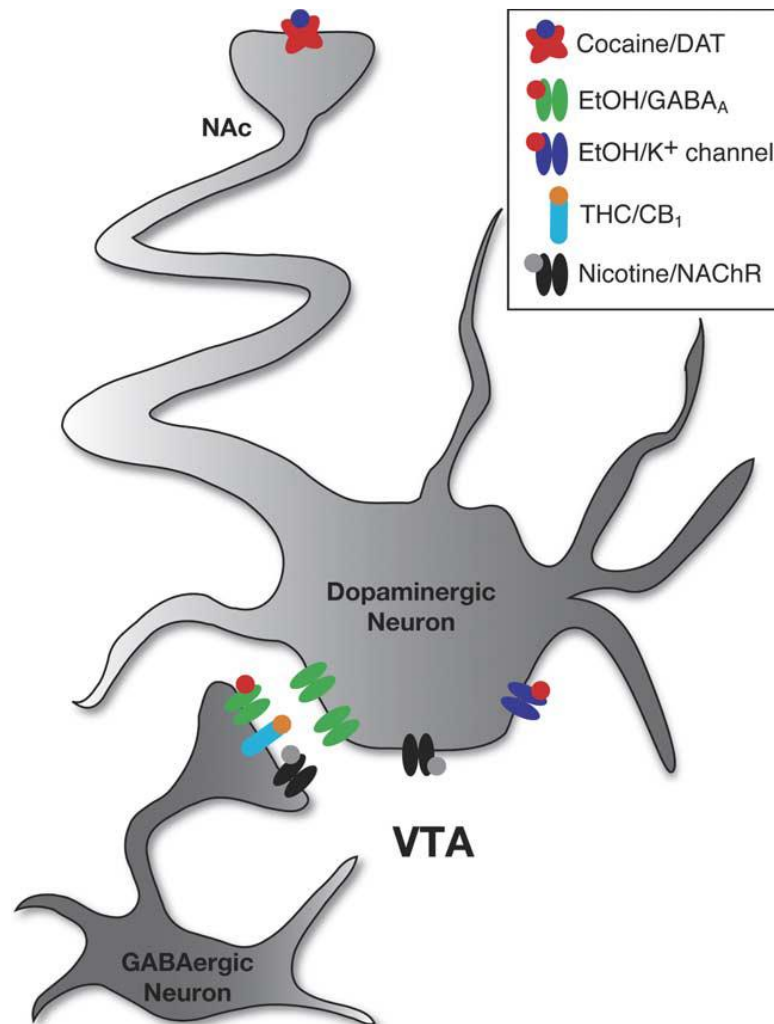
A propriedade reforçadora da cocaína está relacionada a sua afinidade pelos transportadores de DA. Como dito anteriormente, a cocaína bloqueia a atividade desses transportadores, inibindo a receptação da dopamina e, conseqüentemente, aumentando sua concentração na fenda sináptica. Em humanos, a administração intravenosa de cocaína – de doses comumente usadas por usuários da droga – produz uma inibição efetiva de transportadores de DA, mostrando ainda uma correlação positiva entre os níveis de ocupação desses transportadores e os efeitos (“high”) produzidos pela cocaína. Esses dados sugerem que uma elevada transmissão dopaminérgica (no NAc) contribui significativamente para os efeitos reforçadores de drogas psicoestimulantes (PIERCE; KUMARESAN, 2006).

Em relação aos efeitos do etanol na via de recompensa, a droga é capaz de aumentar as taxas de disparos de neurônios dopaminérgicos por se ligar aos canais

de potássio presentes nesses neurônios, provocando uma diminuição na corrente de potássio e, conseqüentemente, levando à atenuação da hiperpolarização do neurônio, seguida de potenciais de ação. Outro mecanismo capaz de afetar, indiretamente, a atividade de neurônios dopaminérgicos é a estimulação de receptores GABA<sub>A</sub> - presentes nos interneurônios GABAérgicos localizados na VTA. Tais receptores são estimulados por baixas doses de etanol ou agonistas de receptor GABA<sub>A</sub> e isso causa uma desinibição da atividade neuronal dopaminérgica – com conseqüente aumento na liberação de DA no NAc o que fundamenta as propriedades reforçadoras do álcool (PIERCE; KUMARESAN, 2006).

Entretanto, receptores GABA<sub>A</sub> também são expressos por neurônios dopaminérgicos presentes na VTA, e esses neurônios são inibidos quando há administração local de altas doses de agonista de receptor GABA<sub>A</sub>. Essa diferença de sensibilidade ao agonista do receptor que é observada nos neurônios GABAérgicos e nos neurônios dopaminérgicos presentes na VTA é consistente com o fato de que baixas doses de etanol atuam como estimulantes e altas doses da mesma droga induzem uma depressão do SNC (PIERCE; KUMARESAN, 2006).

**Figura 3 – Influência das drogas de abuso na transmissão dopaminérgica**



Fonte: (PIERCE; KUMARESAN, 2006)

#### 5.4 Fatores de risco para o desenvolvimento da dependência

De fato, as substâncias psicoativas são capazes de produzir estados de prazer extremamente intensos, porém essa propriedade isoladamente não é suficiente para explicar a dependência. Além disso, o uso contínuo dessas substâncias tem inúmeras consequências negativas que frequentemente se sobrepõem ao estado de prazer que a droga causa (PLANETA *et al.*, 2007).

Estudos epidemiológicos mostram que diversos indivíduos fazem uso de vários tipos de drogas psicoativas por períodos variáveis de tempo, mas nem todos desenvolvem a dependência (PLANETA *et al.*, 2007). De fato, indivíduos que apresentam vulnerabilidades genéticas, indivíduos expostos ao estresse crônico ou que sofrem de doenças psiquiátricas concomitantes, assim como aqueles que faziam abuso de drogas durante a adolescência, apresentam maiores riscos de

desenvolverem comportamentos compulsivos e automáticos que caracterizam a dependência (VOLKOW; MORALES, 2015).

Sendo assim, além dos fatores relacionados à interação entre a substância psicoativa e o organismo outros fatores adicionais são capazes de influenciar na progressão para o uso compulsivo de drogas. Tais fatores podem estar relacionados à substância psicoativa, ao indivíduo ou ao ambiente (PLANETA *et al.*, 2007).

A disponibilidade, o custo e a via de administração são fatores relacionados à substância e que podem influenciar o desenvolvimento da dependência. Já com relação ao indivíduo, podemos citar diferenças genéticas ou a fase da vida em que o sujeito se encontra, uma vez que, frequentemente o uso de drogas psicoativas se inicia durante a adolescência. Dentre os fatores ambientais destaca-se o estresse - fator importante tanto para desenvolvimento da dependência quanto para a recaída ao uso de substâncias psicoativas (PLANETA *et al.*, 2007).

Traumas vividos durante a infância têm sido associados a maior probabilidade de um indivíduo experimentar determinadas substâncias e estão relacionados a maiores riscos de início do uso de álcool, cocaína e outras drogas (tanto lícitas como ilícitas) durante a infância, adolescência e idade adulta. Além disso, o início do uso de álcool e drogas estimulantes ocorre em idade muito precoce em indivíduos que vivenciaram traumas durante a infância, diferente de indivíduos que não vivenciaram esses traumas ou que vivenciaram traumas menos severos (LIJFFIJT; HU; SWANN, 2014).

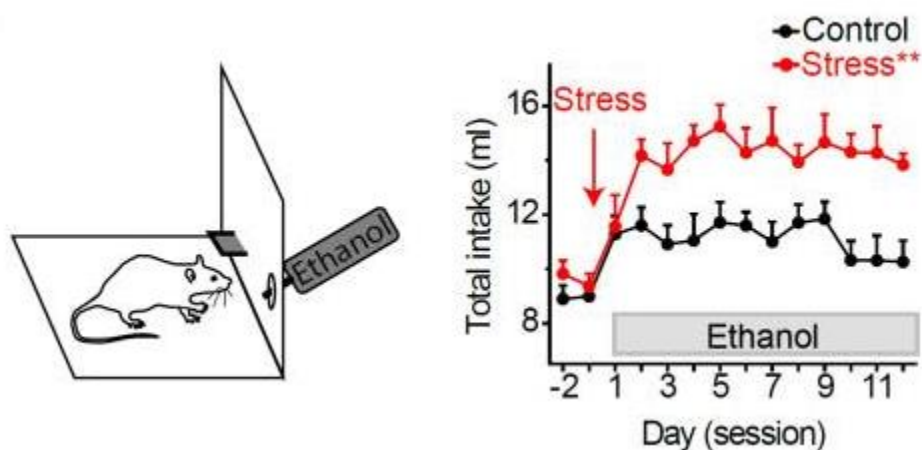
Eventos estressantes que ocorrem após a infância (durante a adolescência e vida adulta) também estão relacionados ao uso precoce de diversas substâncias. Esses eventos incluem morte ou grave doença de um membro da família ou amigo próximo, demissão, crise financeira, problemas no ambiente de trabalho, separação, divórcio, ser vítima de algum tipo de violência, entre outros (LIJFFIJT; HU; SWANN, 2014). Ainda, em indivíduos dependentes de álcool que estão em busca de tratamento, a exposição à fatores de estresse social, como por exemplo conflito familiar ou problemas no ambiente de trabalho, está entre os gatilhos mais comumente citados que levam ao desejo intenso e recaída ao uso do etanol (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014).

Diversos estudos demonstram que indivíduos dependentes citam a exposição à eventos estressores como justificativa para o uso de determinadas substâncias (PLANETA *et al.*, 2007). Adultos que não apresentam desordens psiquiátricas

vivenciaram um ou nenhum evento estressante em um ano, comparados com três ou mais eventos vivenciados por adultos que apresentam problemas relacionados ao uso de substâncias. A prevalência de traumas durante a infância - negligência, abuso físico, sexual e emocional – e outros eventos estressantes ao longo da vida é maior em pessoas com problemas relacionados ao uso de substâncias. Dentre esses indivíduos, os fatores estressores que ocorrem depois da infância incluem problemas financeiros, sociais e ocupacionais, sendo mais crônicos e, em parte, consequência da dependência (LIJFFIJT; HU; SWANN, 2014).

Em um modelo experimental, ratos foram submetidos a um episódio de estresse de contenção antes de serem expostos ao etanol. Foi observado que os animais submetidos ao estresse apresentavam maior consumo de etanol quando comparados com os animais controle, ou seja, aqueles que não sofreram a contenção (Figura 4) (OSTROUMOV *et al.*, 2016).

**Figura 4 – Aumento da autoadministração de etanol induzida pelo estresse**



Fonte: Modificado de (OSTROUMOV *et al.*, 2016)

A exposição ao estresse é capaz de precipitar o início da utilização de substâncias de abuso, reduzir a motivação para interrupção do uso, bem como aumentar o risco de recaída (KIM *et al.*, 2016). Isso se deve ao fato de que níveis elevados de cortisol - consequência da resposta ao estresse - estão associados a um aumento na atividade dopaminérgica no NAc, o que pode promover uma sensibilização da via de recompensa para as propriedades reforçadoras das drogas de abuso (SINHA, 2013; KIM *et al.*, 2016).

## 5.5 Estresse

O termo “estresse” refere-se a processos que envolvem a percepção, avaliação e resposta a eventos ou estímulos prejudiciais, desafiadores e ameaçadores. Frente a situações de estresse são ativadas respostas e processos adaptativos para que a homeostase seja restabelecida. Os estímulos estressores podem ser emocionais (conflitos interpessoais, separação, morte de familiares, perda de um filho, abuso sexual), físicos (abuso físico, abuso sexual) ou fisiológicos (fome, privação de alimento, privação de sono ou insônia, uso de drogas psicoativas, hiper/hipotermia, estados de abstinência). Quanto mais prolongado for o estresse, maior o risco de efeitos negativos nos sistemas envolvidos em respostas adaptativas (SINHA, 2013).

Segundo Selye (1946), a soma das reações não específicas do corpo resultantes da exposição contínua ao estresse é denominada “Síndrome da Adaptação Geral” (SAG), que por sua vez é dividida em três fases: (1) Reação de Alarme - caracterizada pela ruptura do equilíbrio interno do organismo, com consequente mobilização do mesmo para que o agente estressor seja enfrentado. Nessa fase, observa-se uma resposta rápida do organismo mediada principalmente pela ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNAs); (2) Fase de Resistência – na tentativa de restabelecer a homeostase, as respostas fisiológicas e comportamentais são mantidas e mediadas principalmente pelo cortisol, hormônio esteróide sintetizado e liberado pelo córtex das glândulas adrenais, como consequência da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); (3) Fase de Exaustão – quando o agente estressor não é neutralizado, este se prolonga e o organismo responde de forma crônica. As alterações fisiológicas e comportamentais que, inicialmente, eram adaptativas acabam induzindo a sobrecarga energética e exaustão dos sistemas (SOUSA; SILVA; GALVÃO-COELHO, 2015).

### 5.5.1 Ativação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático

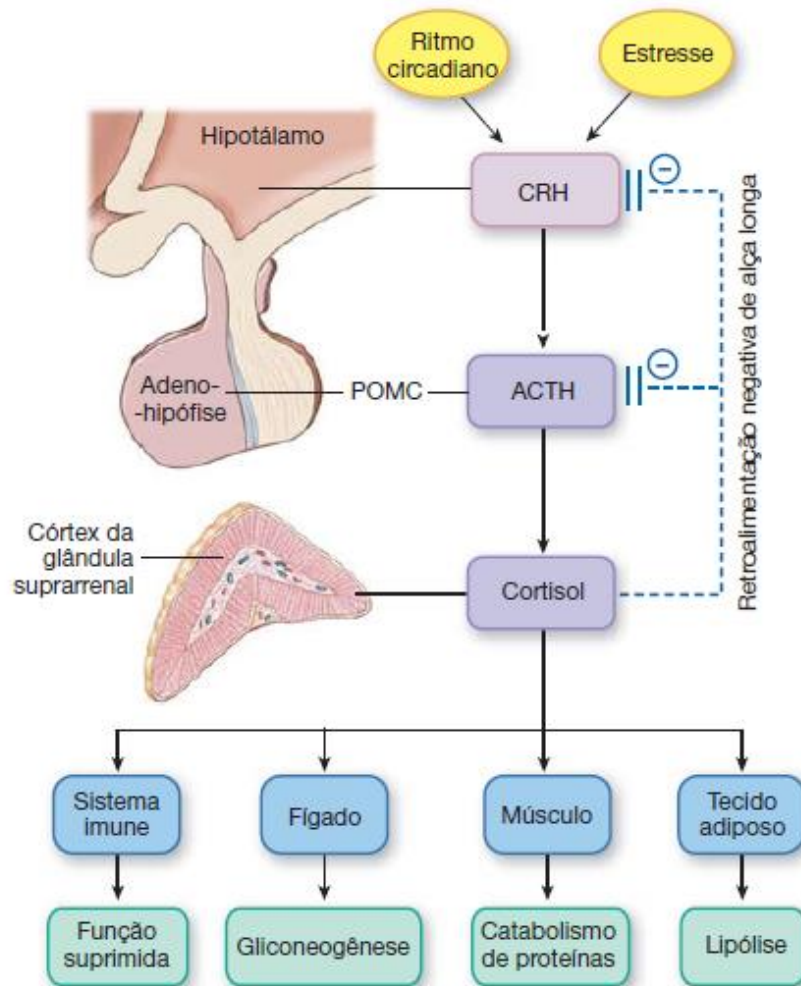
Em uma situação desafiadora, o SNAs é imediatamente ativado e é responsável por promover a liberação de neurotransmissores em diversos órgãos-alvo. Com a ativação do SNAs observa-se, periféricamente, vasoconstrição, com consequente aumento da pressão sanguínea, broncodilatação, midríase (dilatação da pupila) e inibição da digestão, além da indução da atividade da medula das glândulas adrenais, que liberam hormônios catecolaminérgicos (adrenalina e noradrenalina) na corrente sanguínea. Estes hormônios induzem a quebra do glicogênio hepático e de

músculos esqueléticos, a liberação de glicose na corrente sanguínea e inibem a secreção de insulina pelo pâncreas, contribuindo, assim, para a elevação da glicemia (SOUSA; SILVA; GALVÃO-COELHO, 2015).

### **5.5.2 Ativação do Eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal**

Vários fatores regulam a atividade do eixo HPA, sendo um desses fatores a inervação noradrenérgica que chega ao hipotálamo. Com isso, as células parvocelulares dos núcleos paraventriculares (PVN) do hipotálamo são ativadas e ocorre liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH). O CRH, por sua vez, é liberado no sistema porta-hipofisário, liga-se a dois tipos de receptores (rCRF1 e rCRF2) na adenohipófise e estimula a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que é então liberado na circulação sistêmica e é responsável por promover a síntese e a liberação de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em roedores) pelo córtex da glândula adrenal – mais especificamente pela zona fasciculada (Figura 5) (SOUSA; SILVA; GALVÃO-COELHO, 2015). Existe também evidência de inervação direta serotoninérgica e dopaminérgica nos neurônios produtores de CRH no hipotálamo (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004).

**Figura 5 – O controle da secreção do cortisol**



Fonte: (SILVERTHORN, 2017)

O cortisol é um hormônio esteroide (Figura 7) sintetizado conforme a demanda, ou seja, não é armazenado. Após a síntese, difunde-se para o plasma e grande quantidade do hormônio liga-se a uma proteína de transporte chamada globulina ligadora de corticosteroides (CBG, do inglês, *corticosteroid-binding globulin*), ou ainda, transcortina. O hormônio não ligado a essa proteína difunde-se para dentro das células-alvo (SILVERTHORN, 2017).

O objetivo dos efeitos metabólicos do cortisol é prevenir a hipoglicemia (hormônio hiperglicemiante). O hormônio atua promovendo a gliconeogênese hepática, a degradação de proteínas da musculatura esquelética com o objetivo de fornecer substrato para a gliconeogênese, além de aumentar a lipólise, disponibilizando ácidos graxos aos tecidos periféricos para a produção de energia. Outras ações do cortisol incluem a inibição do sistema imune, diminuição da absorção

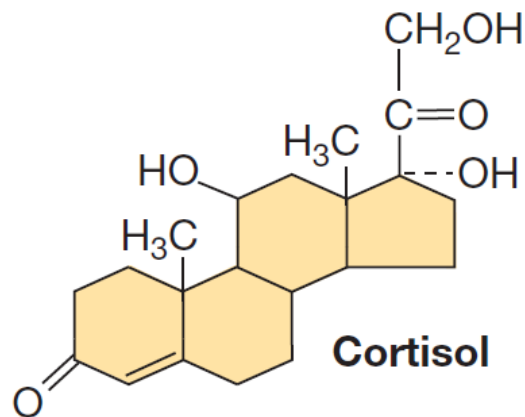
intestinal e aumento da excreção renal de  $\text{Ca}^{2+}$ , resultando na perda de  $\text{Ca}^{2+}$  pelo corpo, além de causar degradação da matriz óssea calcificada (SILVERTHORN, 2017).

Figura 6 – Cortisol

<b>Origem</b>	Córtex da glândula suprarrenal
<b>Natureza química</b>	Esteróide
<b>Biossíntese</b>	A partir do colesterol; sintetizado conforme a demanda; não é armazenado
<b>Transporte na circulação</b>	Com uma globulina ligadora de corticosteróides (sintetizada no fígado)
<b>Meia-vida</b>	60–90 min
<b>Fatores que alteram a secreção</b>	Ritmo circadiano de secreção tônica; estresse aumenta a liberação
<b>Via de controle</b>	CRH (hipotálamo) → ACTH (adeno-hipófise) → cortisol (córtex da glândula suprarrenal)
<b>Células-alvo ou tecidos-alvo</b>	A maioria dos tecidos
<b>Receptor-alvo</b>	Intracelular
<b>Resposta corporal ou tecidual</b>	↑ [Glicose] plasmática; ↓ atividade imune; permissivo ao glucagon e às catecolaminas
<b>Ação em nível celular</b>	↑ Gliconeogênese e glicogenólise; ↑ catabolismo proteico. Bloqueia a produção de citocinas pelas células imunes
<b>Ação em nível molecular</b>	Inicia a transcrição, a tradução e a síntese de novas proteínas
<b>Regulação por retroalimentação</b>	Retroalimentação negativa para a adeno-hipófise e o hipotálamo

Fonte: (SILVERTHORN, 2017)

**Figura 7 – Estrutura química do cortisol**



Fonte: adaptado de (SILVERTHORN, 2017)

O eixo HPA é regulado via feedback negativo, portanto, a elevação nos níveis de cortisol é responsável por inibir a liberação de CRH e ACTH, fazendo com que os hormônios da via permaneçam em faixas adequadas para gerar a resposta necessária (BECKER-KRAIL; MCCLUNG, 2016; SILVERTHORN, 2017). A ativação desse eixo em resposta ao estresse é essencial para a sobrevivência, porém sua ativação crônica resulta em elevado risco para diversos problemas como por exemplo ansiedade e depressão, além de dependência de álcool e outras drogas (ENOCH, 2010).

### **5.6 Influência dos Glicocorticoides na Dependência de Drogas Psicoativas**

O estresse é um fator que contribui para o desenvolvimento e agravamento de distúrbios neuropsiquiátricos crônicos e recorrentes, incluindo a dependência. Um processo de extrema importância envolvido é a chamada “sensibilização”, ou seja, após repetidas exposições a fatores estressantes ou até mesmo a drogas, alguns efeitos se tornam progressivamente mais intensos (BOOIJ *et al.*, 2016).

As interações entre o sistema de estresse e o sistema de recompensa cerebral formam as bases neurobiológicas envolvidas no aumento do consumo de álcool (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014), e de drogas estimulantes induzido por estresse (BOOIJ *et al.*, 2016). O estresse ativa o eixo HPA, resultando em níveis elevados de cortisol, que por sua vez podem facilitar a liberação de dopamina por alguns mecanismos (BOOIJ *et al.*, 2016).

A liberação de glicocorticoides que ocorre a partir da ativação do eixo HPA é normalmente adaptativa e promove o “coping” (estratégias para lidar com situações

desafiadoras) durante e após a exposição ao fator estressante. Porém, uma ativação prolongada e excessiva do eixo HPA resulta em um desgaste em inúmeros sistemas fisiológicos (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014).

Ao serem liberados, os glicocorticoides atuam no cérebro ligando-se a dois principais receptores: os receptores mineralocorticoides (MRs) e os de glicocorticoides (GRs). Ambos os receptores são encontrados em abundância no cérebro e são expressos ao longo da via de recompensa cerebral (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014). Os MRs apresentam alta afinidade pelos glicocorticoides, enquanto os GRs apresentam baixa afinidade. Conseqüentemente, os GRs são ativados somente quando os níveis de glicocorticoides estão elevados, como por exemplo durante o pico do ciclo circadiano ou durante situações de estresse (FIANCETTE *et al.*, 2010).

Esses hormônios são reguladores cruciais da transmissão dopaminérgica no NAc e estão envolvidos nos mecanismos patofisiológicos que induzem a transição do uso recreativo para o uso contínuo de drogas. Em estudos com animais, alguns ratos apresentaram uma elevada produção de glicocorticoides e isso foi um fator crucial para a determinação da vulnerabilidade desses animais para o abuso de drogas (PIAZZA; DEROUCHE-GAMONET, 2013).

O papel facilitador dos glicocorticoides é mediado, principalmente pelos receptores de glicocorticoides expressos na via de recompensa cerebral. A ativação desses receptores aumenta a liberação de DA pelos neurônios mesolímbico dopaminérgicos e conseqüentemente aumenta os efeitos induzidos pela droga que são mediados por esses neurônios (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014). A administração de antagonista seletivos desses receptores em camundongos resulta em diminuição dose-dependente da motivação para auto administrar cocaína, por exemplo (SCHOTE *et al.*, 2018).

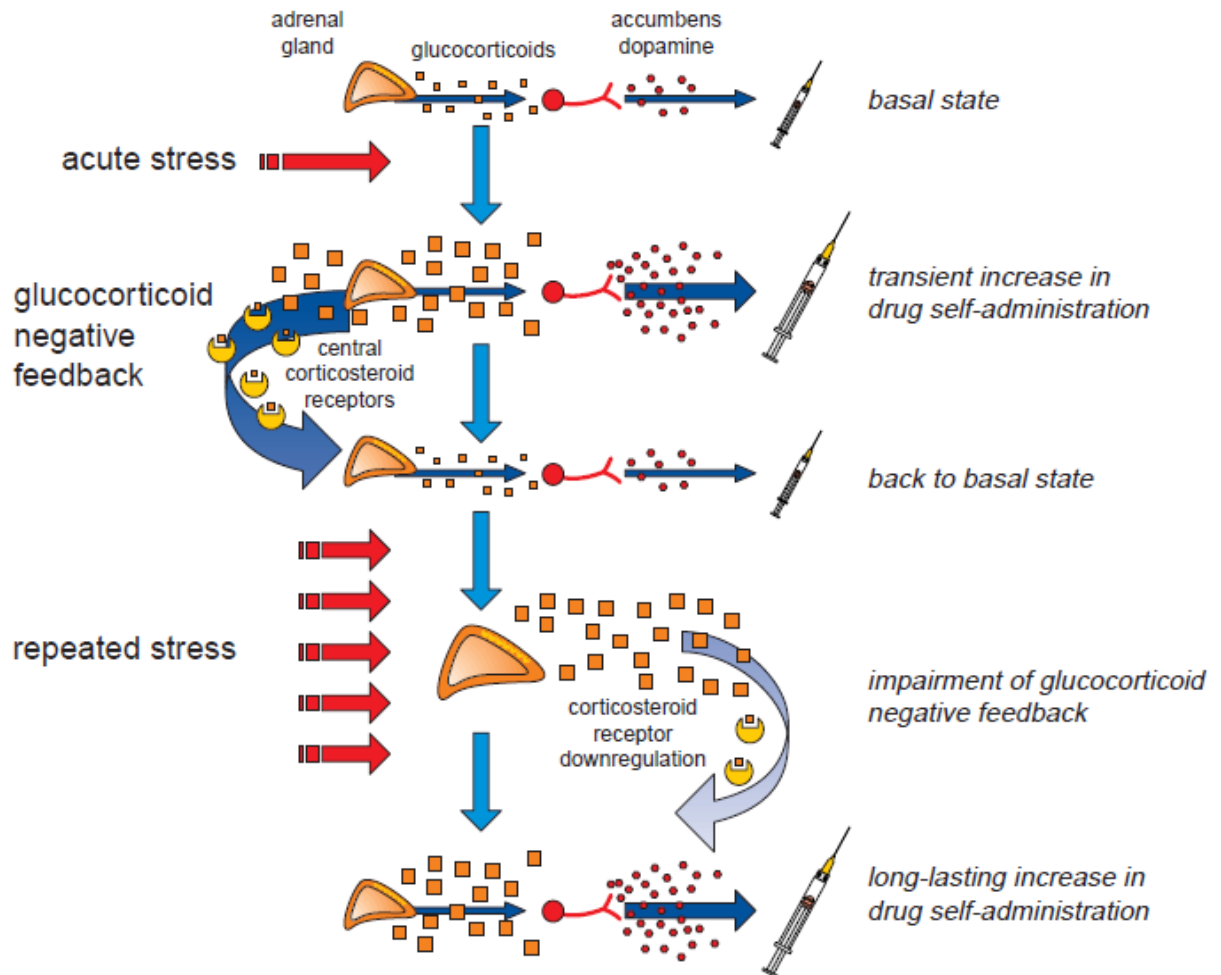
Outro mecanismo pelo qual os glicocorticoides são capazes de influenciar a atividade mesolímbica dopaminérgica é ligando-se ao transportador de cátions orgânicos 3 (OCT3), que tem a capacidade de transportar DA e é expresso nos neurônios espinhosos médios, resultando em diminuição da receptação de DA, com conseqüente elevação dos níveis de DA extracelular, facilitando o reforço induzido pelas drogas (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014).

### **5.7 A importância do mecanismo de feedback negativo do eixo HPA**

Como dito anteriormente, o eixo HPA é regulado via feedback negativo, sendo assim, elevados níveis de cortisol são responsáveis por inibir a secreção de ACTH e CRH (BECKER-KRAIL; MCCLUNG, 2016; SILVERTHORN, 2017). Entretanto, uma exposição crônica ao estresse é capaz de prejudicar esse mecanismo de retroalimentação negativa (PIAZZA; MOAL, 1998).

Como pode ser observado na figura abaixo (Figura 8), a exposição ao estresse agudo determina um aumento na liberação de glicocorticoides pelo córtex da glândula adrenal e, conseqüentemente, um aumento na liberação de DA no NAc. Entretanto, a ativação do mecanismo de feedback negativo pelos glicocorticoides faz com que esses hormônios retornem aos níveis basais em pouco tempo. Por outro lado, a exposição ao estresse crônico prejudica esse mecanismo de regulação, promovendo um aumento prolongado na liberação de glicocorticoides e, portanto, um aumento prolongado na liberação de DA no NAc, resultando em uma maior e mais duradoura sensibilidade aos efeitos reforçadores das substâncias de abuso, induzindo a um aumento na autoadministração dessas drogas (PIAZZA; MOAL, 1998).

**Figura 8 – Consequências da exposição repetida ao estresse e sua influência na autoadministração de drogas de abuso**

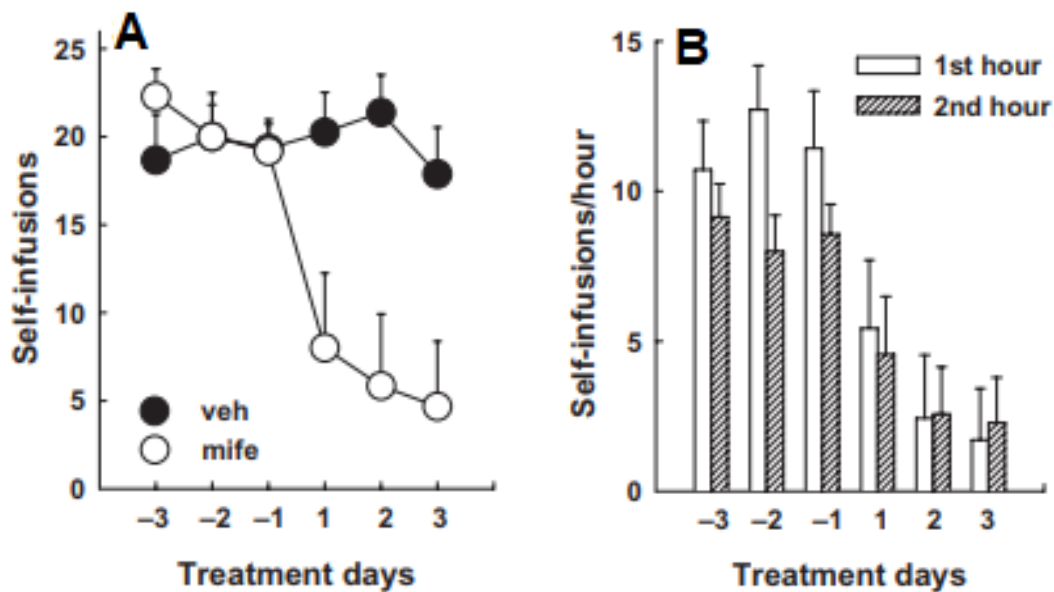


Fonte: (PIAZZA; MOAL, 1998)

### 5.8 Uso de antagonistas de receptor de glicocorticoides na redução do consumo de álcool e cocaína

Em um estudo, camundongos foram submetidos a um tratamento com Mifepristona – um antagonista de receptor de glicocorticoides – ou apenas com veículo (animais controle) e como pode ser observado na Figura 9A, durante as três sessões de tratamento (1, 2 e 3), os animais tratados com o antagonista (mife) apresentaram uma diminuição significativa de infusões de cocaína, quando comparados com as três sessões anteriores ao tratamento (-1, -2 e -3). Os animais tratados com veículo (veh) não apresentaram essa diminuição. Observaram também que a Mifepristona foi capaz de reduzir o consumo de cocaína tanto na primeira quanto na segunda hora de sessão de autoadministração (Figura 9B) (FIANCETTE *et al.*, 2010).

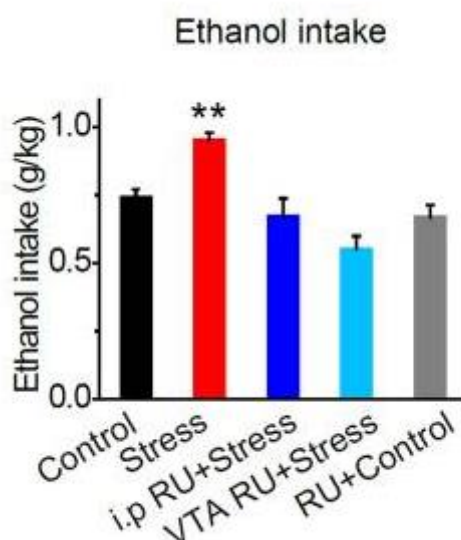
Figura 9 – Efeito do tratamento com mifepristona na autoadministração de cocaína em camundongos C57BL/6J



Fonte: Modificado de (FIANCETTE *et al.*, 2010)

Um efeito semelhante também pode ser observado durante o consumo de etanol. A figura abaixo (Figura 10) mostra o consumo de etanol em animais controle (barra preta) e em animais que foram submetidos ao estresse (contenção) (barra vermelha). Alguns animais, antes de serem expostos ao evento estressor, foram tratados com RU486 (um antagonista de receptor de glicocorticoide). Foi realizada uma administração sistêmica do antagonista (barra azul escura) e uma administração intra-VTA (barra azul clara). O tratamento com o antagonista mostrou-se capaz de diminuir o consumo de etanol induzido pelo estresse. Nos animais controle o tratamento com o antagonista de receptor glicocorticoide não influenciou o consumo de etanol, mostrando um efeito seletivo do antagonista no consumo de etanol induzido pelo estresse (OSTROUMOV *et al.*, 2016).

**Figura 10 – Efeito do tratamento com antagonista de receptor de glicocorticoide no consumo de etanol**



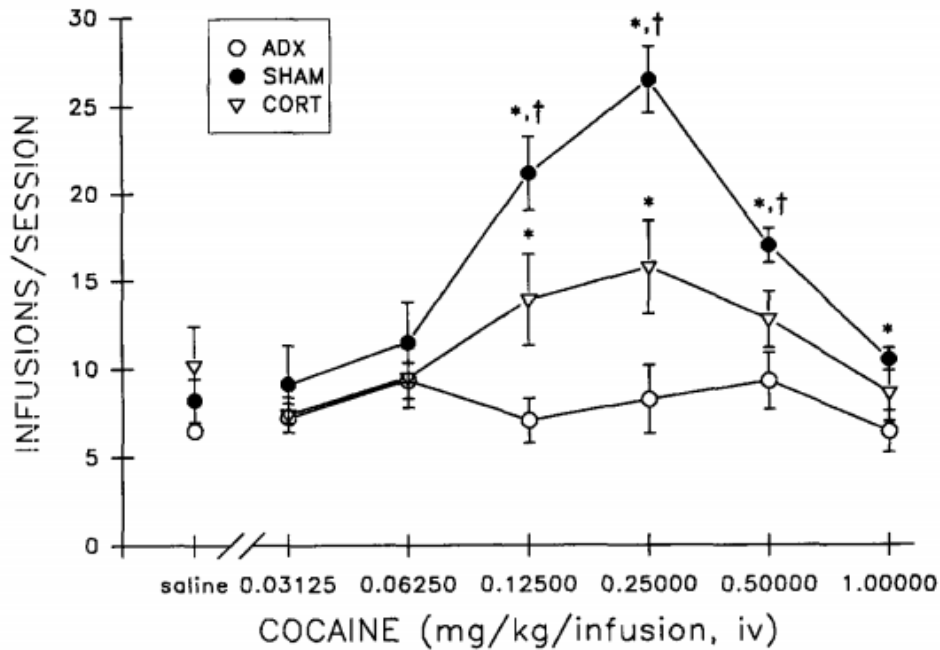
Fonte: Modificado de (OSTROUMOV *et al.*, 2016)

### **5.9 Efeito da adrenalectomia na autoadministração de álcool e cocaína**

A adrenalectomia (remoção cirúrgica das glândulas adrenais) promove uma diminuição da ingestão do etanol (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014), além de ser capaz de suprimir a aquisição de autoadministração de cocaína para uma ampla variedade de doses dessa droga (MARINELLI; PIAZZA, 2002). Por outro lado, a administração repetida (reposição) de glicocorticoides aumenta a vulnerabilidade à autoadministração de drogas (PIAZZA; DEROCHE-GAMONET, 2013).

Como é mostrado na Figura 11, ratos adrenalectomizados que recebem reposição de corticosterona (CORT) auto administram mais cocaína quando comparados com animais adrenalectomizados que não receberam reposição de corticosterona (ADX). Apesar disso, o consumo de droga ainda é significativamente maior nos animais controles (SHAM), ou seja, aqueles que não passaram por adrenalectomia (GOEDERS; GUERIN, 1996).

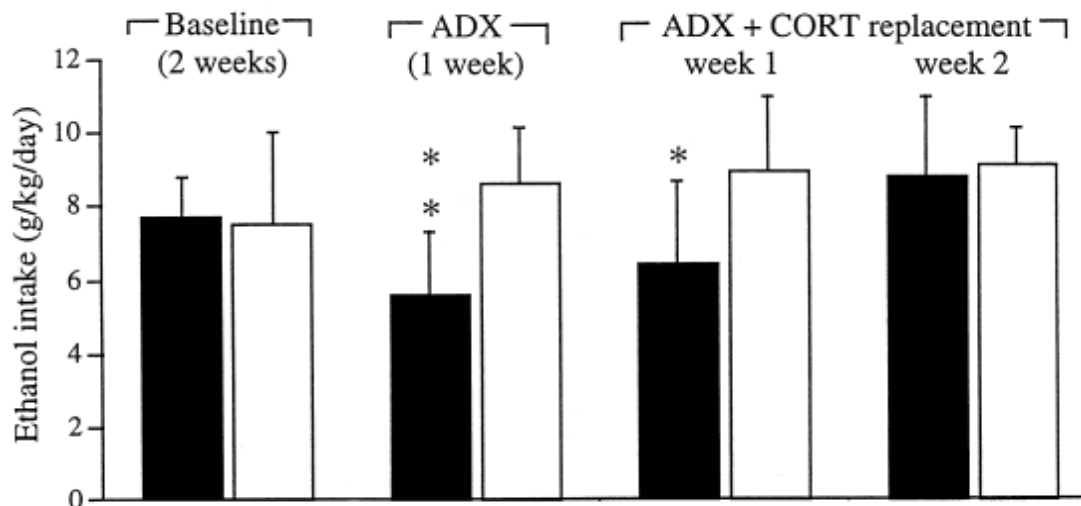
**Figura 11 – Efeito da adrenalectomia com (CORT) e sem (ADX) reposição de corticosterona na autoadministração intravenosa de cocaína**



Fonte: (GOEDERS; GUERIN, 1996)

A adrenalectomia também se mostra capaz de reduzir o consumo de etanol. Como pode ser observado na figura abaixo (Figura 12), antes de serem submetidos a cirurgia para remoção das glândulas adrenais (Baseline) os ratos apresentavam consumo de álcool semelhante. Após a cirurgia (ADX – 1 week), os ratos adrenalectomizados (barra preta) consumiam menor quantidade de etanol quando comparados com os animais controle (barra branca). A figura também mostra períodos de 1 (ADX + CORT – week 1) e 2 semanas (ADX + CORT – week 2) de tratamento com reposição de corticosterona e observa-se que, na segunda semana de reposição, tanto os animais adrenalectomizados quanto os animais controle apresentavam consumo de etanol em doses semelhantes (FAHLKE, 2000).

**Figura 12 – Efeito da adrenalectomia sem (ADX) e com (ADX + CORT) reposição de corticosterona no consumo de etanol**



Fonte: (FAHLKE, 2000)

### 5.10 Papel do estresse na recaída ao uso de cocaína e etanol

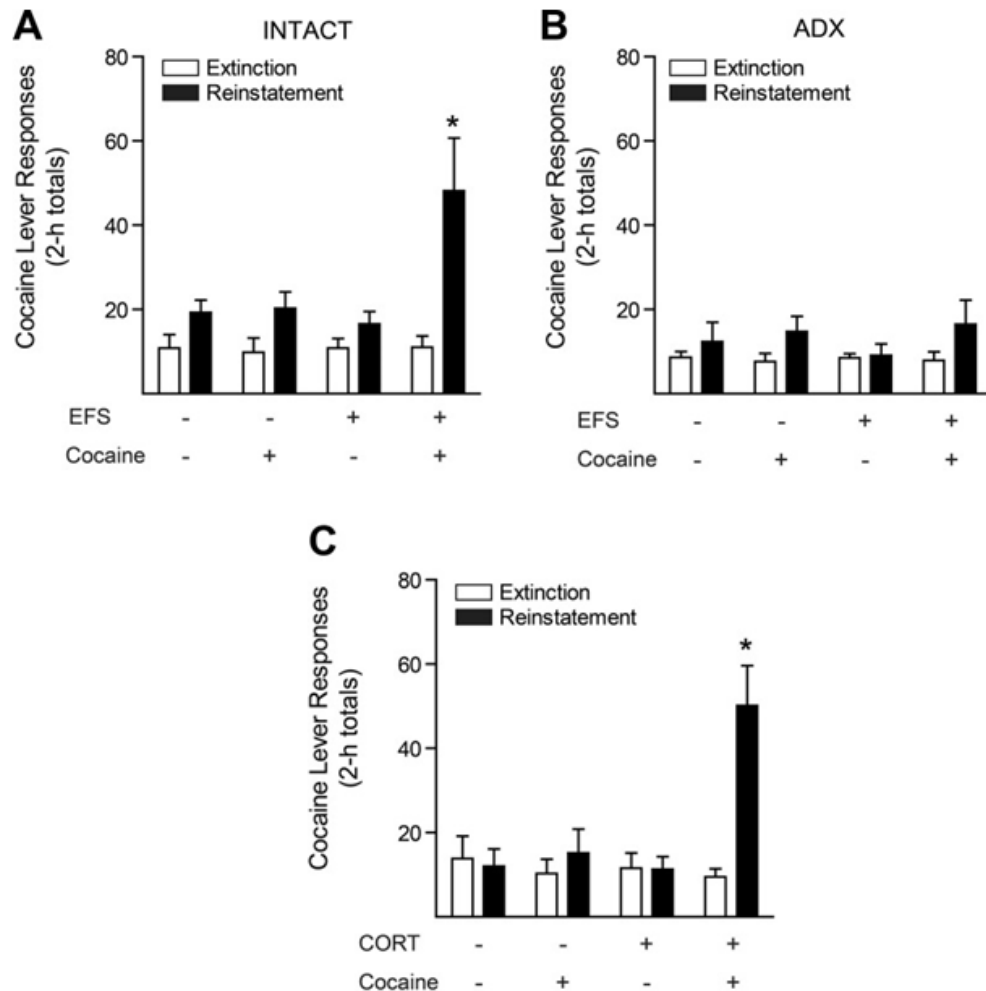
Como dito anteriormente, o estresse destaca-se como fator de risco tanto para o desenvolvimento da dependência quanto para a recaída ao uso de substâncias. Indivíduos dependentes de cocaína relatam que o desejo em resposta a estímulos relacionados à droga é intensificado durante períodos de estresse, resultando em maior vulnerabilidade à recaída ao uso da droga (GRAF *et al.*, 2013).

Como demonstrado em um estudo com animais, uma dose de cocaína (2,5 mg/kg) insuficiente para restabelecer a busca pela droga (que havia sido previamente eliminada) em condições basais, é capaz de induzir a uma forte recaída quando é administrada após um fator de estresse (choques incontroláveis nas patas). Como pode ser observado na Figura 13A, os animais apresentam uma recaída quando a injeção de cocaína é realizada após estes serem submetidos aos choques nas patas (EFS +; Cocaine +), porém não a apresentam quando recebem apenas a injeção de cocaína (EFS -, Cocaine +) ou quando recebem injeção de solução salina combinada com choques nas patas (EFS +; Cocaine -) (GRAF *et al.*, 2013).

Em ratos adrenalectomizados (Figura 13B), os choques nas patas não foram capazes de restabelecer o comportamento de busca pela cocaína, indicando que esse restabelecimento induzido pelo estresse requer elevação dos níveis de corticosterona em níveis de estresse. Ainda, nos ratos que passaram por adrenalectomia, a reposição de corticosterona (em doses semelhantes aquelas encontradas durante o

estresse) foi suficiente para potencializar a recaída, mesmo sem a ocorrência dos choques nas patas (Figura 13C) (GRAF *et al.*, 2013).

**Figura 13 – Restabelecimento do comportamento de busca por cocaína induzido por estresse**

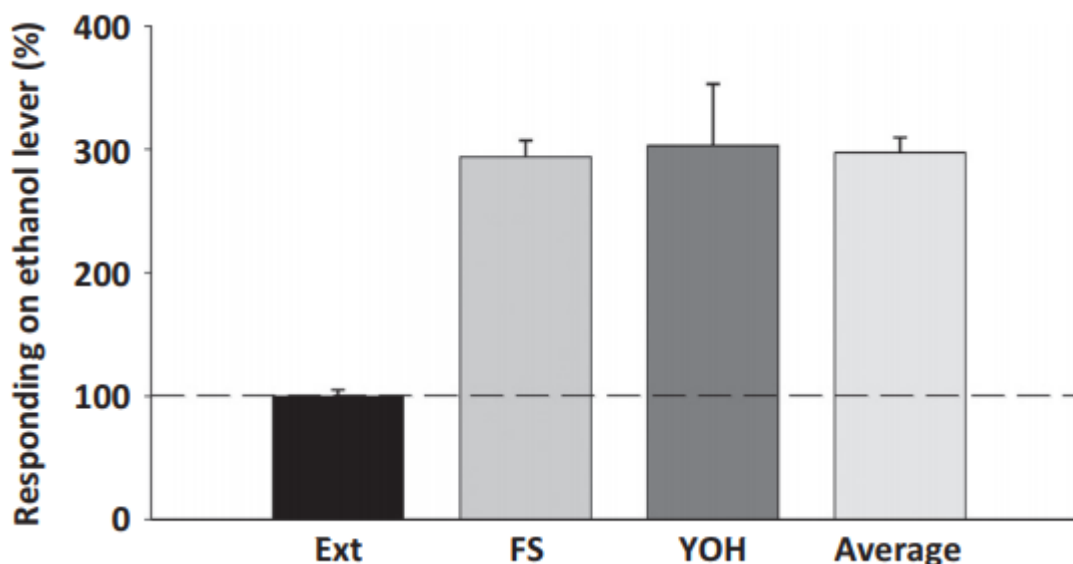


Fonte: Modificado de (GRAF *et al.*, 2013)

Na figura abaixo (Figura 14), também é possível observar o restabelecimento de busca por etanol induzido por estresse. A princípio, os animais eram treinados para auto administrarem o etanol e, em seguida, eram testados sob condições em que não recebiam a droga e, portanto, não recebiam o reforço, até que esses animais eliminassem o comportamento de busca pelo álcool (Ext). Tanto a exposição aos choques nas patas (FS), quando a administração de Yohimbine (YOH), um antagonista de receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha_2$ , foram capazes de aumentar o comportamento de busca pela droga. A administração de Yohimbine funciona como

um fator de estresse tanto em humanos quanto em animais de laboratório (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014).

**Figura 14 - Restabelecimento do comportamento de busca por etanol induzido por estresse**



Fonte: (SPANAGEL; NOORI; HEILIG, 2014)

### 5.11 Impacto da cocaína e do etanol no eixo HPA e o risco de recaída

O consumo agudo de cocaína é capaz de aumentar os níveis plasmáticos de ACTH e, conseqüentemente, aumentar os níveis de corticosterona/cortisol (MANETTI *et al.*, 2014). Em usuários crônicos dessa droga, reporta-se que a administração intravenosa da substância aumenta a secreção do cortisol (GOEDERS, 2002). Ainda, a exposição crônica a drogas estimulantes induz a uma elevação da atividade basal do eixo HPA, demonstrado por meio de níveis basais elevados de ACTH e corticosterona após a administração de cocaína. A administração de drogas estimulantes também é capaz de aumentar a ativação do HPA induzida por situações de estresse, como pode ser observado em estudos que mostram uma maior liberação de ACTH e corticosterona induzida por estresse de contenção após a administração de cocaína (FOSNOCHT; BRIAND, 2016).

Indivíduos com histórico de uso de cocaína de alta frequência apresentam, durante o período de recuperação (retirada da droga), uma resposta aumentada do eixo HPA frente a fatores de estresse. O aumento do cortisol e do ACTH induzido por estresse está relacionado com maior propensão à recaída ao uso da droga, ou seja,

a resposta aumentada do eixo HPA após o uso crônico da cocaína pode contribuir para o processo de dependência, uma vez que é capaz de promover maior uso da droga (MANTSCH *et al.*, 2007).

Assim como ocorre com o uso da cocaína, o consumo agudo de álcool também é capaz de ativar o eixo HPA resultando em níveis elevados de glicocorticoides. De fato, o álcool e outras drogas têm sido descritos como fatores de estresse fisiológicos, uma vez que possuem a capacidade de ativar o eixo HPA (STEPHENS; WAND, 2012). Porém, uma exposição crônica ao álcool leva a prejuízos no funcionamento do eixo, levando a redução nos níveis basais de glicocorticoides (RICHARDSON *et al.*, 2008).

A dependência de álcool está associada a uma desregulação do eixo HPA, e tal alteração contribui para o estado negativo que é experimentado/vivenciado durante a retirada da droga e que motiva o consumo excessivo de álcool (RICHARDSON *et al.*, 2008). A alteração no eixo pode predispor o indivíduo a recaída ao uso de álcool e pode levar às condições que normalmente acompanham os episódios de recaída, como por exemplo “craving”, disforia e outros sintomas mais graves da retirada da droga (STEPHENS; WAND, 2012).

Observa-se uma relação recíproca entre o estresse e comportamentos aditivos (SEO; SINHA, 2014). O prejuízo causado na funcionalidade do eixo HPA decorrente da dependência pode afetar o estado de saúde geral do indivíduo, devido a diminuição na habilidade de responder apropriadamente às situações de estresse (tanto internas como externas) (RICHARDSON *et al.*, 2008).

Usar a reatividade do eixo HPA como um marcador de predisposição pode auxiliar na identificação de indivíduos vulneráveis ao desenvolvimento da dependência ou à recaída antes mesmo do desenvolvimento de tais condições, o que permitiria a tomada de ações em relação à prevenção e tratamento efetivo para as desordens relacionadas ao uso de substâncias de abuso (STEPHENS; WAND, 2012).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em situações de estresse, o eixo HPA é ativado na tentativa de restabelecer a homeostase do organismo. Porém, a ativação desse eixo está relacionada a inúmeros problemas e, dentre eles, a predisposição ao desenvolvimento da dependência de substâncias psicoativas. Como demonstrado em estudos, indivíduos submetidos a situações de estresse são mais susceptíveis a apresentarem problemas relacionados ao uso de drogas. Ainda, diversos estudos em animais demonstram um aumento na autoadministração de drogas, como álcool e cocaína, quando estes são expostos à fatores estressores, como por exemplo estresse de contenção, choques nas patas, “tail pinch”, entre outros, mostrando que o estresse é capaz de induzir o consumo de substâncias de abuso.

A vulnerabilidade ao desenvolvimento da dependência induzida por estresse está relacionada aos glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em roedores) liberados em situações estressantes a partir da ativação do eixo HPA, e que são responsáveis por induzir uma maior sensibilização da via de recompensa cerebral. Estudos realizados em animais mostram a importância dos glicocorticoides nesse processo, uma vez que, animais adrenalectomizados ou tratados com antagonistas de glicocorticoides, apresentam consumo de álcool e cocaína reduzidos. Ainda, segundo experimentos, tal efeito pode ser revertido quando há administração de corticosterona em níveis semelhantes aos encontrados em situações de estresse. Ou seja, a reposição de glicocorticoides é capaz de restabelecer a autoadministração das drogas de abuso, evidenciando o importante papel dos glicocorticoides na vulnerabilidade ao desenvolvimento da dependência relacionada a fatores ambientais, no caso o estresse.

Indivíduos expostos a situações de estresse, como por exemplo, morte de familiares, abuso físico, abuso sexual, eventos estressantes vivenciados durante a infância, problemas financeiros, problemas pessoais, entre outros, compreendem uma população com maior vulnerabilidade ao desenvolvimento da dependência. As alterações no eixo HPA frente a situações de estresse podem facilitar o início do uso da droga, bem como a sustentação do consumo da substância e pode, também, ser um fator de risco para a recaída em indivíduos dependentes durante o período de abstinência. Por outro lado, a exposição crônica às drogas de abuso também é capaz

de provocar alterações no eixo HPA, prejudicando a capacidade do organismo em responder de maneira adequada às situações desafiadoras.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Jussara de Castro; CAMPOS, Juliana Alvares Duarte Bonini. Consumo de álcool por adolescentes. **REVISTA UNINGÁ**, [S.l.], v. 19, n. 1, nov. 2017. ISSN 2318-0579. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/802>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

BECKER-KRAIL, Darius; MCCLUNG, Colleen. Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. **F1000research**, [s.l.], 13 jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743143/>>. Acesso em: 18 out. 2017.

BOOIJ, L *et al.* Dopamine cross-sensitization between psychostimulant drugs and stress in healthy male volunteers. **Translational Psychiatry**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.1-8, fev. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872435/pdf/tp20166a.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2018.

BRASIL. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **Efeitos de substâncias psicoativas**: módulo 2. 9. ed. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2016. 146 p.

CHAIM, Carolina Hanna; BANDEIRA, Kercya Bernardes P.; ANDRADE, Arthur Guerra de. Fisiopatologia da dependência química. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 256-262, dec. 2015. ISSN 1679-9836. Disponível em: <<http://www.periodicos.usp.br/revistadc/article/view/108771/107197>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

DIEHL, Alessandra; CORDEIRO, Daniel Cruz; LARANJEIRA, Ronaldo. **Tratamentos farmacológicos para dependência química**: da evidência científica à prática clínica. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 396 p.

ENOCH, Mary-anne. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 214, n. 1, p.17-31, 2 jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005022/>>. Acesso em: 24 abr. 2018.

FAHLKE, C.. Effect of adrenalectomy and exposure to corticosterone on alcohol intake in alcohol-preferring and alcohol-avoiding rat lines. **Alcohol And Alcoholism**, [s.l.], v. 35, n. 2, p.139-144, 1 mar. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10787388>>. Acesso em: 15 set. 2018.

FERREIRA, Bruna Araújo de Melo *et al.* O uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos. **Caderno de Graduação**: Ciências Biológicas e da Saúde, Alagoas, v. 4, n. 2, p.359-370, nov. 2017. Disponível em: <<https://periodicos.set.edu.br/index.php/fitsbiosaude/article/view/4572/2629>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

FIANCETTE, Jean-françois *et al.* Mifepristone and spironolactone differently alter cocaine intravenous self-administration and cocaine-induced locomotion in C57BL/6J mice. **Addiction Biology**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.81-87, jan. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19799583>>. Acesso em: 11 jul. 2018.

FOSNOCHT, Anne Q.; BRIAND, Lisa A.. Substance use modulates stress reactivity: Behavioral and physiological outcomes. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 166, n. 1, p.32-42, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991948/>>. Acesso em: 19 set. 2018.

GEORGE, Olivier; KOOB, George F. Individual differences in the neuropsychopathology of addiction. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, Califórnia, v. 19, n. 3, p.217-229, set. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741105/>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

GOEDERS, N.e.; GUERIN, G.f.. Effects of surgical and pharmacological adrenalectomy on the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration in rats. **Brain Research**, [s.l.], v. 722, n. 1-2, p.145-152, maio 1996. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899396002065>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

GOEDERS, Nick E.. The HPA axis and cocaine reinforcement. **Psychoneuroendocrinology**, [s.l.], v. 27, n. 1-2, p.13-33, jan. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750768>>. Acesso em: 17 set. 2018.

GRAF, E. N. *et al.* Corticosterone Acts in the Nucleus Accumbens to Enhance Dopamine Signaling and Potentiate Reinstatement of Cocaine Seeking. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 33, n. 29, p.11800-11810, 17 jul. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3713722/>>. Acesso em: 12 jul. 2018.

HAES, Tissiana M. de *et al.* Álcool e sistema nervoso central. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p.153-163, jan. 2010. Disponível em: <[http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n2/Simp7\\_%C1lcool%20e%20sistema%20nervoso%20central.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n2/Simp7_%C1lcool%20e%20sistema%20nervoso%20central.pdf)>. Acesso em: 16 set. 2018.

JURUENA, Mario F; CLEARE, Anthony J; PARIANTE, Carmine M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.189-201, set. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462004000300009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000300009)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

KIM, Sohye *et al.* Early adverse experience and substance addiction: dopamine, oxytocin, and glucocorticoid pathways. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 1394, n. 1, p.74-91, 10 ago. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303188/>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

KOOB, George; KREEK, Mary Jeanne. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. **The American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 164, n. 8 p. 1149-1159, ago. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671276#>>. Acesso em: 14 out. 2017.

LENT, Roberto (Coord.). **Neurociência da mente e do comportamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 356 p.

LEYTON, Marco. Conditioned and sensitized responses to stimulant drugs in humans. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 31, n. 8, p.1601-1613, nov. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.027>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888557>>. Acesso em: 10 jun. 2018.

LIJFFIJT, Marijn; HU, Kesong; SWANN, Alan C.. Stress Modulates Illness-Course of Substance Use Disorders: A Translational Review. **Frontiers In Psychiatry**, [s.l.], v. 5, p.1-20, 17 jul. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101973/>>. Acesso em: 1 maio 2018.

LOPES, Gabriel M. *et al.* Use of psychoactive substances by adolescents: current panorama. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.51-61, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462013000500007#B21](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462013000500007#B21)>. Acesso em: 15 jun. 2018.

LÜSCHER, Christian; MALENKA, Robert c.. Drug-Evoked Synaptic Plasticity in Addiction: From Molecular Changes to Circuit Remodeling. **Neuron**, [s.l.], v. 69, n. 4, p.650-663, fev. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046255/>>. Acesso em: 5 abr. 2018.

MACNICOL, Brent. The biology of addiction. **Canadian Journal Of Anesthesia**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.141-148, 11 nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27837404>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

MANETTI, L. *et al.* Effects of cocaine on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [s.l.], v. 37, n. 8, p.701-708, 23 maio 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24852417>>. Acesso em: 17 set. 2018.

MANTSCH, John R. *et al.* Restraint-induced corticosterone secretion and hypothalamic CRH mRNA expression are augmented during acute withdrawal from chronic cocaine administration. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 415, n. 3, p.269-273, mar. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978484/>>. Acesso em: 19 set. 2018.

MARINELLI, Michela; PIAZZA, Pier Vincenzo. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs\*. **European Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 16, n. 3, p.387-394, ago. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12193179>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

MARTIN, John H. **Neuroanatomia**: texto e atlas. 4. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2013. 542 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas**. São Paulo: Roca, 2006. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42666/2/9788572416665\\_por.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42666/2/9788572416665_por.pdf)>. Acesso em: 13 out. 2017.

OSTROUMOV, Alexey *et al.* Stress Increases Ethanol Self-Administration via a Shift toward Excitatory GABA Signaling in the Ventral Tegmental Area. **Neuron**, [s.l.], v. 92, n. 2, p.493-504, out. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5091663/>>. Acesso em: 12 jul. 2018.

PIAZZA, Pier Vincenzo; DEROCHE-GAMONET, Véronique. A multistep general theory of transition to addiction. **Psychopharmacology**, [s.l.], v. 229, n. 3, p.387-413, 21 ago. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767888/>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

PIAZZA, Pier Vincenzo; MOAL, Michel Le. The role of stress in drug self-administration. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.67-74, fev. 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9550944>>. Acesso em: 27 out. 2017.

PIERCE, R. Christopher; KUMARESAN, Vidhya. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse?. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s.l.], v. 30, n. 2, p.215-238, jan. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099045>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

PLANETA, Cleopatra da Silva *et al.* Ontogênese, estresse e dependência de substâncias psicoativas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 3, p.335-346, set. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322007000300003&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322007000300003&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 14 out. 2017.

RICHARDSON, Heather N. *et al.* Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. **The European Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 28, n. 8, p.1641-1653, out. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748838/>>. Acesso em: 16 set. 2018.

RYVKIN, Julia *et al.* Mechanisms Underlying the Risk to Develop Drug Addiction, Insights From Studies in *Drosophila melanogaster*. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 9, n. 327, p.1-12, 24 abr. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928757/>>. Acesso em: 21 jun. 2018.

SCHEFFER, Morgana; PASA, Graciela Gema; ALMEIDA, Rosa Maria Martins de. Dependência de Alcool, Cocaína e Crack e Transtornos Psiquiátricos. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, Brasília, v. 26, n. 3, p.533-541, set. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ptp/v26n3/a16v26n3>>. Acesso em: 25 jun. 2018.

SCHOTE, Andrea B. *et al.* Glucocorticoid receptor gene variants and lower expression of NR3C1 are associated with cocaine use. **Addiction Biology**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.1-13, 15 maio 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29761890>>. Acesso em: 6 jul. 2018.

SELYE, Hans. THE GENERAL ADAPTATION SYNDROME AND THE DISEASES OF ADAPTATION. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.117-230, fev. 1946. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/6/2/117/2722959?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 17 abr. 2018.

SEO, Dongju; SINHA, Rajita. The neurobiology of alcohol craving and relapse. **Handbook Of Clinical Neurology**, [s.l.], p.355-368, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307585>>. Acesso em: 5 jul. 2018.

SILVA, Meire Luci da; GUIMARÃES, Camila Ferreira; SALLES, Daiane Bernardoni. Risk and protective factors to prevent relapses of psychoactive substances users. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, Marília, v. 15, n. 6, p.1007-1015, 30 dez. 2014. Disponível em: <[http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/11324/1/2014\\_art\\_mlsilva.pdf](http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/11324/1/2014_art_mlsilva.pdf)>. Acesso em: 20 jun. 2018.

SILVEIRA, Dartiu Xavier da; MOREIRA, Fernanda Gonçalves. **Panorama atual de drogas e dependências**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. 493 p.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 930 p.

SINHA, Rajita. Stress and Addiction. In: MILLER, Peter (Ed.). **Principles of Addiction: Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders**. San Diego: Academic Press, 2013. Cap. 23. p. 223-234.

SINHA, Rajita. The clinical neurobiology of drug craving. **Current Opinion In Neurobiology**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.649-654, ago. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735834/>>. Acesso em: 3 abr. 2018.

SIQUEIRA, Louise Pinhati; FABRI, Angélica da Conceição Oliveira Coelho; FABRI, Rodrigo Luiz. Aspectos gerais, farmacológicos e toxicológicos da cocaína e seus efeitos na gestação. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s.l.], v. 8, n. 2, p. 75-87, jul. 2011. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/14960>>. Acesso em: 13 out. 2017.

SOUSA, Maria Bernardete Cordeiro de; SILVA, Hélderes Peregrino A.; GALVÃO-COELHO, Nicole Leite. Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. **Estudos de Psicologia**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.1-10, 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-294X2015000100002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-294X2015000100002)>. Acesso em: 17 abr. 2018.

SPANAGEL, Rainer; NOORI, Hamid R.; HEILIG, Markus. Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance. **Trends In Neurosciences**, [s.l.], v. 37, n. 4, p.219-227, abr. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636458>>. Acesso em: 3 jul. 2018.

STEPHENS, Mary Ann C.; WAND, Gary. Stress and the HPA Axis: Role of Glucocorticoids in Alcohol Dependence. **Alcohol Research: Current Reviews**, Baltimore, v. 34, n. 4, p.468-483, jan. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860380/>>. Acesso em: 16 set. 2018.

SWENDSEN, Joel; MOAL, Michel Le. Individual vulnerability to addiction. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 1216, n. 1, p.73-85, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272012>>. Acesso em: 12 abr. 2018.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **World drug report 2012**. Viena: United Nations, 2012. 100 p. Disponível em: <[http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR\\_2012\\_web\\_small.pdf](http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf)>. Acesso em: 15 jun. 2018.

VOLKOW, Nora d.; MORALES, Marisela. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. **Cell**, Bethesda, v. 162, n. 4, p.712-725, ago. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276628>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Status Report on Violence Prevention 2014**. Geneva, 2014. Disponível em: <<http://www.refworld.org/docid/54aa8de14.html>>. Acesso em: 5 dez. 2017.