



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOÃO LUÍS OLIVEIRA DURÃES**

***NEUROBIOLOGIA NA RECAÍDA: COCAÍNA E  
HEROÍNA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR JOÃO RELVAS**

**JANEIRO/2013**

## **Resumo**

A recaída no consumo de drogas é um problema importante e frequente que pode ocorrer mesmo após longos períodos de abstinência, existindo ainda poucos tratamentos eficazes na sua prevenção. O volume de investigação acerca dos mecanismos neurobiológicos, nomeadamente anatómicos e neuroquímicos, envolvidos neste processo tem aumentado, sabendo-se que pode ser provocado por re-exposição à substância, estímulos condicionados, stress ou associações destes factores. Fez-se uma revisão dos artigos sobre os mecanismos envolvidos no processo de recaída e na reinstalação, o seu equivalente para modelos animais, avaliados através do modelo de condicionamento operante. Foram seleccionados artigos publicados entre Dezembro de 2005 e Junho de 2012, abordando a recaída ou reinstalação do consumo de cocaína ou de heroína. A recaída é explicada por alterações agudas na dinâmica cerebral, facilitadas por alterações crónicas provocadas pelo consumo de substâncias. Este artigo apresenta uma revisão, derivada de dados da investigação feita sobre este tema, sobre os circuitos neuronais envolvidos na reinstalação e as alterações na neurotransmissão a nível de estruturas cerebrais importantes, tais como a área tegmental ventral e o núcleo accumbens. As alterações na neurotransmissão mais estudadas e com maior importância durante a reinstalação envolvem o sistema do glutamato e da dopamina, nomeadamente a sua elevação nas áreas meso-cortico-límbicas. São apresentadas algumas diferenças importantes no processo de recaída no consumo de cocaína e de heroína, bem como algumas diferenças consoante o factor desencadeador de recaída utilizado. São discutidas as associações entre estes factores, um tema pouco abordado anteriormente. É também feita uma breve discussão das áreas mais promissoras para futura investigação.

**Palavras-chave:** Revisão; Recaída; Reinstalação; Cocaína; Heroína; Re-exposição; Estímulo condicionado; Stress; Condicionamento operante

## **Abstract**

Relapse in drug-seeking behavior is a common and important problem that can occur even after long periods of abstinence and for which there are few effective treatments. The volume of investigation about the neurobiological mechanisms, both anatomical and neurochemical, that are involved in the relapse process which can be triggered by drug priming, drug cues, stress or an association between these factors, is growing. This review summarizes the articles about the mechanisms involved in relapse and reinstatement, its equivalent in animal models, evaluated with the operant conditioning model. The selected articles were published between December of 2005 and June of 2012 and addressed the relapse, or reinstatement, in cocaine or heroin-seeking behavior. Relapse is explained by acute changes in cerebral dynamics, facilitated by chronic changes caused by drug use. This article presents proposals, based in data from the growing investigation about this subject, for neural circuits involved in reinstatement and for changes in important brain areas such as the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. The most important and most widely studied neurotransmitters during reinstatement are the glutamate and dopamine, namely their elevation in the meso-cortico-limbic areas. Some important differences of relapse in cocaine and heroin-seeking and differences between relapse induced by the different factors are presented. Association between those factors is also discussed, a theme that has been poorly addressed before. The most promising areas for future investigation are also briefly discussed.

**Keywords:** Review; Relapse; Reinstatement; Cocaine; Heroin; Drug priming; Drug cue; Stress; Operant conditioning

## Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introdução.....</b>                           | <b>12</b> |
| <b>2. Materiais e métodos.....</b>                  | <b>14</b> |
| <b>3. O processo de recaída.....</b>                | <b>15</b> |
| <u>3.1. Modelo de estudo.....</u>                   | 16        |
| <u>3.2. Re-exposição à substância.....</u>          | 21        |
| <u>3.3. Estímulos condicionados.....</u>            | 21        |
| 3.3.1. Estímulos condicionados discretos.....       | 23        |
| 3.3.2. Estímulos condicionados discriminativos..... | 24        |
| 3.3.3. Estímulos condicionados contextuais.....     | 24        |
| <u>3.4. Stress.....</u>                             | 25        |
| 3.4.1. Factores desencadeadores de stress.....      | 25        |
| <b>4. Recaída no consumo de cocaína.....</b>        | <b>29</b> |
| <u>4.1. Re-exposição à cocaína.....</u>             | 29        |
| 4.1.1. Circuito neuronal.....                       | 29        |
| 4.1.2. Neurotransmissão.....                        | 31        |
| 4.1.2.1. Área tegmental ventral.....                | 32        |
| 4.1.2.2. Núcleo accumbens.....                      | 34        |
| 4.1.2.2.1. Glutamato.....                           | 34        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.1.2.2.2. Dopamina.....                                   | 36        |
| 4.1.2.2.3. Outros neurotransmissores.....                  | 37        |
| 4.1.2.3. Córtex cerebral.....                              | 38        |
| 4.1.2.4. Outras estruturas.....                            | 38        |
| <u>4.2. Estímulos condicionados.....</u>                   | <u>41</u> |
| <u>4.2.1. Estímulos condicionados discretos.....</u>       | <u>42</u> |
| 4.2.1.1. Circuito neuronal.....                            | 42        |
| 4.2.1.2. Neurotransmissão.....                             | 42        |
| 4.2.1.2.1. Amígdala basolateral.....                       | 42        |
| 4.2.1.2.2. Núcleo accumbens.....                           | 43        |
| 4.2.1.2.3. Área tegmental ventral.....                     | 44        |
| 4.2.1.2.4. Córtex cerebral.....                            | 45        |
| 4.2.1.2.5. Outras estruturas.....                          | 46        |
| <u>4.2.2. Estímulos condicionados discriminativos.....</u> | <u>47</u> |
| <u>4.2.3. Estímulos condicionados contextuais.....</u>     | <u>48</u> |
| 4.2.3.1. Circuito neuronal.....                            | 48        |
| 4.2.3.2. Neurotransmissão.....                             | 49        |
| 4.2.3.2.1. Córtex cerebral.....                            | 49        |
| 4.2.3.2.2. Hipocampo.....                                  | 50        |

|   |    |
|---|----|
| 4.2.3.2.3. Núcleo accumbens.....                                  | 50 |
| 4.2.3.2.4. Outras estruturas.....                                 | 51 |
| 4.2.3.3. Estímulos condicionados contextuais e abstinência.....   | 52 |
| <u>4.3. Stress</u> .....  | 54 |
| 4.3.1. Circuito neuronal.....                                     | 54 |
| 4.3.2. Neurotransmissão.....                                      | 56 |
| 4.3.2.1. Núcleo do leito da estria terminal/Amígdala central..... | 56 |
| 4.3.2.2. Área tegmental ventral.....                              | 57 |
| 4.3.2.3. Outras estruturas.....                                   | 58 |
| <b>5. Recaída no consumo de heroína</b> .....                     | 59 |
| <u>5.1. Re-exposição à heroína</u> .....                          | 59 |
| <u>5.2. Estímulos condicionados</u> .....                         | 60 |
| <u>5.2.1. Estímulos condicionados discretos</u> .....             | 60 |
| <u>5.2.2. Estímulos condicionados discriminativos</u> .....       | 61 |
| <u>5.2.3. Estímulos condicionados contextuais</u> .....           | 61 |
| 5.2.3.1. Circuito neuronal.....                                   | 62 |
| 5.2.3.2. Neurotransmissão.....                                    | 63 |
| 5.2.3.2.1. Córtex cerebral.....                                   | 63 |
| 5.2.3.2.2. Núcleo accumbens.....                                  | 63 |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.2.3.2.3. Estriado dorsal.....                                      | 64        |
| <u>5.3. Stress</u> .....   | 64        |
| <b>6. Associação entre factores capazes de provocar recaída.....</b> | <b>65</b> |
| <b>7. Conclusão.....</b>   | <b>67</b> |
| <b>Agradecimentos.....</b>   | <b>70</b> |
| <b>Referências bibliográficas.....</b>                               | <b>71</b> |
| <b>Restante bibliografia.....</b>                                    | <b>83</b> |

## **Índice de tabelas**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> O processo de recaída.....   | 20 |
| <b>Tabela 2.</b> Factores desencadeadores de recaída.....   | 28 |
| <b>Tabela 3.</b> Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “prime”.....              | 40 |
| <b>Tabela 4.</b> Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” discreta.....       | 47 |
| <b>Tabela 5.</b> Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” discriminativa..... | 48 |
| <b>Tabela 6.</b> Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” contextual.....     | 52 |
| <b>Tabela 7.</b> Principais descobertas na recaída no consumo de cocaína após abstinência.....                            | 53 |
| <b>Tabela 8.</b> Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por stress.....               | 58 |
| <b>Tabela 9.</b> Principais alterações na recaída no consumo de heroína.....  | 64 |

## Índice de figuras

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Modelo de condicionamento operante aplicado à reinstalação provocada por “cue” discreta.....  | 17 |
| <b>Figura 2.</b> Principais áreas envolvidas no processo de recaída, suas localizações e interações importantes.....                                   | 29 |
| <b>Figura 3.</b> Circuito neuronal envolvido na reinstalação induzida por “prime” para a cocaína.....  | 30 |
| <b>Figura 4.</b> Hipótese para a continuação do circuito neuronal envolvido na reinstalação induzida por “prime” para a cocaína.....                   | 31 |
| <b>Figura 5.</b> Alterações na neurotransmissão a nível da VTA aquando da reinstalação induzida por “prime” para a cocaína.....                        | 33 |
| <b>Figura 6.</b> Alterações na neurotransmissão a nível do “core” do accumbens aquando da reinstalação induzida por “prime” para a cocaína.....        | 34 |
| <b>Figura 7.</b> Alterações na neurotransmissão a nível do "core" do accumbens aquando da reinstalação induzida por “cue” discreta para a cocaína..... | 43 |
| <b>Figura 8.</b> Alterações na neurotransmissão a nível da VTA aquando da reinstalação induzida por “cue” discreta para a cocaína.....                 | 45 |
| <b>Figura 9.</b> Circuito neuronal envolvido na reinstalação induzida por stress para a cocaína.....   | 55 |
| <b>Figura 10.</b> Alterações na neurotransmissão a nível do BNST aquando da reinstalação induzida por stress para a cocaína.....                       | 56 |

**Figura 11.** Alterações na neurotransmissão a nível da VTA aquando da reinstalação induzida por stress para a cocaína.....57

**Figura 12.** Circuitos neuronais e localizações envolvidos na reinstalação induzida por “cue” contextual para a heroína.....62

## **Lista de abreviaturas:**

|              |  |
|--------------|--|
| <b>ABL</b>   | amígdala basolateral                                   |
| <b>ACe</b>   | amígdala central                                       |
| <b>AMPA</b>  | $\alpha$ -amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico |
| <b>BDNF</b>  | “brain-derived neurotrophic factor”                    |
| <b>BNST</b>  | núcleo do leito da estria terminal                     |
| <b>CoAcc</b> | “core” do núcleo accumbens                             |
| <b>COF</b>   | córtex órbito-frontal                                  |
| <b>CPF</b>   | córtex pré-frontal                                     |
| <b>CPFDM</b> | córtex pré-frontal dorsomedial                         |
| <b>CPFVM</b> | córtex pré-frontal ventromedial                        |
| <b>CRF</b>   | factor libertador de corticotrofina                    |
| <b>DA</b>    | dopamina   |
| <b>Fos</b>   | “FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog”       |
| <b>GABA</b>  | ácido $\gamma$ -aminobutírico                          |
| <b>HV</b>    | hipocampo ventral                                      |
| <b>ICV</b>   | intraventricular                                       |
| <b>mGluR</b> | receptor metabotrópico do glutamato                    |
| <b>NA</b>    | noradrenalina  |
| <b>NAcc</b>  | núcleo accumbens                                       |
| <b>NMDA</b>  | N-metil D-Aspartato                                    |
| <b>PVT</b>   | núcleo paraventricular do tálamo                       |
| <b>ShAcc</b> | “shell” do núcleo accumbens                            |
| <b>VTA</b>   | área tegmental ventral                                 |

## **1. Introdução**

A dependência do consumo de substâncias é uma doença crônica e recorrente capaz de provocar alterações profundas a nível cerebral, sendo caracterizada pela elevada propensão para a recaída no consumo. A recaída é o principal problema no tratamento da dependência e consiste no retorno ao consumo após períodos mais ou menos longos de abstinência.

Têm sido estudados mecanismos cognitivos e neurobiológicos envolvidos nesse processo, sendo a tendência para a recaída explicada por diversas alterações neurobiológicas a nível cerebral, provocadas pelo consumo crônico, que facilitam o aparecimento das alterações agudas que levam à recaída. [1] Esta área tem suscitado um interesse cada vez maior na comunidade científica, demonstrado pelo crescente volume de investigação realizada sobre este tema.

É aceite que o cenário clínico de recaída pode ser estudado experimentalmente em animais através da aplicação do modelo de reinstalação. [2] Existem duas versões deste modelo que são amplamente utilizadas: a operante e a de preferência de local condicionada. Este artigo abordará apenas a operante visto que é a mais utilizada nos estudos realizados nos últimos anos. Existe uma revisão sobre as descobertas usando a versão de preferência de local condicionada, feita por Aguilar MA, Rodriguez-Arias M e Miñarro J (2008).

Existem neste momento poucos tratamentos eficazes na prevenção da recaída no consumo de substâncias, [3,4] sendo importante para uma evolução nesta área uma maior compreensão das alterações no funcionamento cerebral produzidas pelo consumo crônico que predispõe à recaída e também dos processos cognitivos e mecanismos neurobiológicos envolvidos na fase aguda de recaída.

Esta revisão foca-se principalmente nesses mecanismos neurobiológicos, nomeadamente as alterações em termos de neurotransmissão e da activação de estruturas cerebrais que

ocorrem aquando do fenómeno de recaída ou de reinstalação, provocados por re-exposição à droga, estímulos condicionados ou stress. Para melhor compreensão do mecanismo de recaída serão também referidas algumas alterações provocadas pelo consumo crónico de drogas necessárias a esse mecanismo.

Foram escolhidas como drogas a abordar nesta revisão a heroína e a cocaína, pois são as duas drogas mais relacionadas com problemas legais graves e são bastante consumidas. [4] São representativas do espectro de efeitos do consumo de substâncias e são as que possuem um maior volume de investigação. Será abordada primeiro a cocaína, sendo depois realçadas as diferenças ou novidades encontradas nos estudos que utilizaram heroína.

Existem várias revisões sobre este tema, nomeadamente a de Shaham et al. realizada em 2002 que é bastante completa, que cobriu a investigação até esse ano e foi actualizada em Dezembro de 2005. [1] Esta revisão tem como objectivo fazer uma nova actualização sobre o tema, tendo como ponto de partida o artigo de 2005.

Para evitar tornar esta revisão demasiado longa, o estado da arte até essa data não é aprofundado, sendo recomendada uma leitura dos artigos referidos para uma maior compreensão e apresentação de referências.

Para este artigo foi feita a revisão dos estudos pré-clínicos em ratos, utilizando o modelo operante, que tinham como principal objectivo o estudo dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na reinstalação do consumo de cocaína e dos envolvidos no consumo de heroína, bem como dos estudos sobre o processo de recaída realizados em humanos.

Pretende-se, com esta revisão, ajudar a uma maior compreensão e sistematização do conhecimento existente acerca dos mecanismos neurobiológicos envolvidos no processo de recaída, de forma a incentivar a realização de novos estudos para maior clarificação de certas

áreas deste tema, bem como para o desenvolvimento de novas terapias para a prevenção da recaída.

## **2. Materiais e métodos**

Os artigos para esta revisão foram selecionados após pesquisa na Pubmed dos trabalhos em língua inglesa e portuguesa, publicados entre Dezembro de 2005 e Junho de 2012. A pesquisa teve como objectivo seleccionar artigos científicos e de revisão, publicados online ou em suporte físico, relacionados com os processos neurobiológicos envolvidos na recaída no consumo de cocaína e heroína, tendo sido complementada com a análise das referências bibliográficas dos artigos obtidos. Os termos usados na pesquisa foram “reinstatement”, “relapse”, “cocaine”, “heroin”, “drug”, “neurobiology” e os respectivos termos portugueses.

Foram incluídos artigos com estudos experimentais em ratos e humanos com o objectivo, de forma exclusiva ou associado a outros objectivos, de avaliar o fenómeno de recaída ou reinstalação em cocaína e heroína, através de re-exposição à droga, estímulos condicionados ou stress, utilizando o modelo operante, bem como artigos de revisão sobre o fenómeno de reinstalação ou recaída nessas drogas.

Os critérios de exclusão foram o uso de outros animais, do modelo de preferência de local condicionada, a administração em simultâneo de heroína e cocaína, a administração por via sistémica de substâncias para alterar a reinstalação, sendo também excluídos estudos que não abordavam mecanismos neurobiológicos.

Após a aplicação destes critérios, foram selecionados para esta revisão 92 artigos, dos quais 53 estão disponíveis online de forma gratuita na Pubmed, tendo os restantes sido obtidos através do Serviço de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

### **3. O processo de recaída**

Como referido anteriormente, a tendência para o retorno ao consumo de substâncias e consequente restabelecimento da dependência, após períodos de abstinência, é um dos factores mais importantes para o seu carácter crónico. As taxas de recaída no consumo de cocaína e de heroína são elevadas, são o principal desafio no tratamento das dependências e o tratamento farmacológico actual, apesar de alguns bons resultados, é ainda insuficiente.

Num estudo com humanos houve uma percentagem de recaídas de 65% no consumo de cocaína após 90 dias de seguimento. [5] Nesse estudo também se descobriu que nos 90 dias de consumo crónico antes da abstinência, quanto maior a quantidade basal de cocaína consumida, menor o tempo até à recaída.

As áreas do processo de recaída mais estudadas têm sido a vertente cognitivo-comportamental da recaída, as alterações neurobiológicas provocadas pelo consumo crónico de substâncias e mantidas após a cessação do consumo, os mecanismos neurobiológicos que ocorrem durante o processo de recaída levando ao retorno do consumo e as opções terapêuticas para a prevenção desse processo.

O estudo dos mecanismos neurobiológicos que ocorrem durante o processo de recaída tem sido importante para uma maior compreensão deste fenómeno e para alargar as fronteiras da investigação na área do tratamento das dependências. [1]

Apesar de semelhantes, os mecanismos envolvidos na recaída do consumo das diferentes substâncias possuem algumas diferenças, [6] sendo importante o seu estudo para uma melhor compreensão e individualização da abordagem. Deste modo, serão referidas algumas diferenças entre os mecanismos envolvidos na recaída para as duas substâncias estudadas.

É necessário considerar que muitas vezes existe dependência concomitante de várias substâncias, e nesses casos as alterações a nível cerebral não serão apenas a associação das provocadas pelo consumo crónico de cada uma individualmente.

Através de estudos em humanos, foram confirmados factores capazes de desencadear o reaparecimento do “craving” e a recaída no consumo de drogas, existindo evidência para a importância da re-exposição à droga (“priming”), da exposição a estímulos condicionados associados à droga (“cues”) e da exposição a situações de stress. [1] Estes factores são, individualmente ou em conjunto, capazes de provocar a recaída no consumo mesmo após longos períodos de abstinência. [4,7]

Cada uma destas situações leva a alterações, algumas diferentes, outras sobreponíveis, na dinâmica da neurotransmissão em estruturas cerebrais envolvidas no reforço do consumo de substâncias, dinâmica por si só alterada após o consumo crónico. [3]

Para maior facilidade na compreensão e fluidez do texto, as palavras inglesas “priming”/“prime” e “cues” serão por vezes utilizadas em substituição de re-exposição à droga e de estímulos condicionados, respectivamente.

### **3.1. Modelo de estudo**

Tem sido geralmente aceite que o cenário clínico de recaída, apesar de complexo, pode ser estudado experimentalmente em animais, nomeadamente ratos, através da aplicação de modelos de reinstalação conjugados com técnicas neuroanatômicas funcionais, farmacológicas, neuroquímicas ou electrofisiológicas. [2]

São exemplos dessas técnicas a marcação da actividade neuronal com recurso a Fos, [8] a inactivação irreversível [9] e a inactivação reversível com recurso a bloqueadores dos canais de sódio, como a tetrodotoxina e a lidocaína, [10] ou com agonista dos receptores GABA-

A+agonista GABA-B, muscimol+baclofeno. [11] Estes diferentes modelos e técnicas são complementares pois permitem estudar os diversos aspectos do processo de reinstalação em laboratório.

A base dos modelos de reinstalação consiste num período de administração onde é criada a dependência, seguindo-se um período de extinção ou abstinência, onde não existe administração da substância. De seguida ocorre o teste para a reinstalação, que pode ser induzida pelo “prime”, pelo stress ou pelas “cues”. Durante a reinstalação o animal realiza a mesma tarefa que realizava durante a administração, mas desta vez sem a infusão da substância.

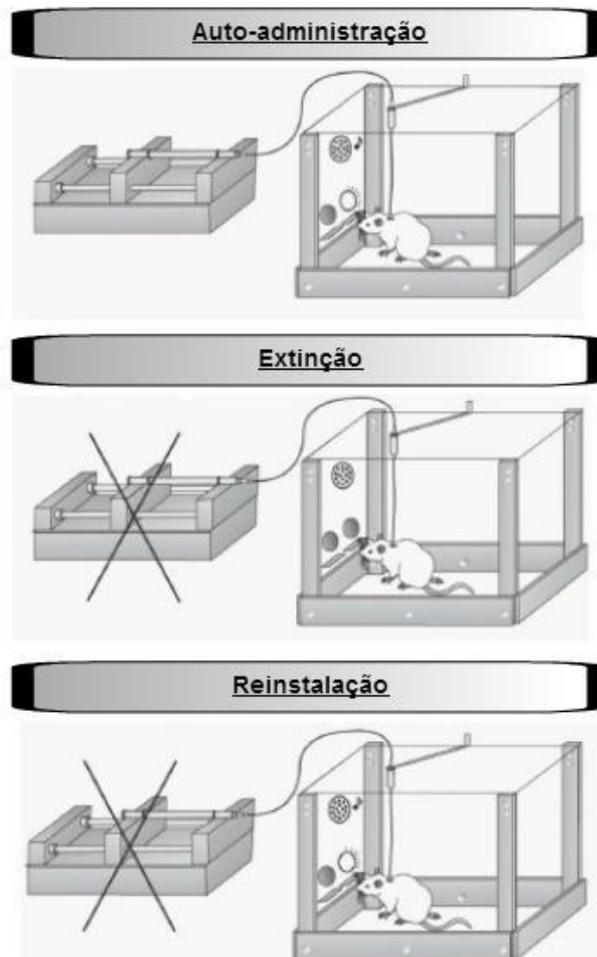
Como referido anteriormente, existem duas versões do modelo de reinstalação que são amplamente utilizadas: a de condicionamento operante e a de preferência de local condicionada.

Para uma melhor compreensão do uso do método de preferência de local condicionada no estudo do processo de recaída e das descobertas realizadas, existe uma revisão recente já mencionada.

No modelo de condicionamento operante (Fig. 1), [2] existe um treino do animal para realizar uma tarefa, normalmente um toque com o nariz ou pressionar uma alavanca, que conduz a uma infusão da substância por via intravenosa, sendo este processo conhecido como auto-administração.

A procura da substância é maior quanto maior o número de vezes que a tarefa é realizada, pois o animal aprende rapidamente que a administração de droga ocorre a cada vez que pressiona a alavanca.

Este período é seguido pela extinção ou abstinência. Posteriormente ocorre o teste de reinstalação, onde é utilizado um factor para a desencadear e medida a realização repetida da tarefa original, na ausência de administração da droga.



**Fig. 1** Modelo de condicionamento operante aplicado à reinstalação provocada por cue discreta. Este modelo começa pelo período de auto-administração, onde o animal pressiona uma das alavancas para obter a infusão da droga (alavanca activa). Neste caso, a auto-administração foi associada a uma cue sonora e luminosa. Durante a extinção a pressão da alavanca activa não leva à infusão de droga, deixando o animal, progressivamente, de realizar essa acção. Durante o teste de reinstalação a exposição a um factor, neste caso as cues, faz o animal voltar a adquirir o comportamento de pressionar a alavanca, mesmo sem a infusão de droga. Adaptado de Kufahl PR, Olive MF (2008)(artigo não incluído nesta revisão).

As diferenças na metodologia utilizada para cada tipo de factor desencadeador da recaída serão descritas nas secções correspondentes.

Na maioria dos estudos abordados foram administradas substâncias, por via intraventricular (ICV) ou em áreas cerebrais, na tentativa de aumentar ou diminuir o número

de repetições da tarefa aquando do teste de reinstalação, em relação aos animais do grupo de controlo. Este aumento ou diminuição do número de repetições é a medida do aumento ou diminuição da reinstalação.

Tem sido aceite a capacidade do modelo operante servir como método de estudo do processo de recaída, tendo sido realizada uma revisão completa que apresenta evidência quanto à sua validade. [2]

Como referido anteriormente, os modelos podem utilizar períodos de abstinência ou extinção. Nos modelos utilizando abstinência, [12] após o treino de auto-administração os animais são mantidos no seu ambiente original ou noutra, não tendo acesso ao aparelho instrumental, ou seja, não tendo possibilidade de obtenção da droga. A duração deste período livre de drogas é variável, de dias a meses.

Quando é usado um período de extinção, [2] após o período de auto-administração o aparelho instrumental é mantido mas não ocorre administração da droga apesar da realização da tarefa original por parte do animal. Ocorre normalmente um curto período em que há um pico no número de repetições da tarefa, chamado de “extinction burst”, seguido de uma diminuição progressiva. Essa diminuição ocorre até ao nível em que o comportamento é considerado extinto, de acordo com critérios estabelecidos.

Os modelos com abstinência têm sido menos utilizados. No entanto, estão mais de acordo com o que acontece em termos clínicos na suspensão do consumo de substâncias no ser humano e, teoricamente, conseguiriam uma melhor aproximação aos mecanismos neuronais envolvidos na recaída, sendo importante considerar as alterações que possam ser provocadas devido ao treino de extinção, onde ocorre aprendizagem activa. [12] Apesar de ser mais semelhante ao processo de recaída, a abstinência é imposta ao animal e não auto-imposta como nos humanos.

Também para permitir uma maior aproximação ao que acontece no humano, onde o consumo de drogas leva a consequências adversas, foram criados modelos de reinstalação em que a auto-administração tem consequências negativas, nomeadamente choque eléctrico. [13]

Existem estudos que fizeram abordagens melhores e mais específicas das particularidades, aplicações, vantagens e desvantagens dos diferentes modelos de estudo de recaída e de reinstalação. [2,12,13] No entanto, estes modelos são complementares, permitindo estudar os diversos aspectos do processo de recaída.

A tabela 1 apresenta os aspectos mais importantes do processo de recaída e do seu modelo de estudo.

---

### **O processo de recaída**

- A recaída no consumo de substâncias é essencial para o carácter crónico das dependências, sendo os conhecimentos actuais para o tratamento ainda insuficientes.

- A recaída é um problema frequente, tendo sido de 65% após 90 dias de seguimento, num estudo com humanos dependentes de cocaína. [5]

- O consumo crónico de substâncias provoca neuroadaptações, que facilitam as alterações agudas que ocorrem durante a recaída e a provocam.

- O processo de recaída pode ser estudado experimentalmente em animais através da aplicação de modelos de reinstalação, nomeadamente o modelo de condicionamento operante. [2]

- Os estudos utilizando o modelo operante iniciam-se com o treino do animal para realizar uma tarefa, que conduz à infusão de uma substância por via intravenosa (reforço), num processo conhecido como auto-administração. [2]

- Segue-se um período de extinção, onde não ocorre infusão da droga apesar da realização da tarefa por parte do animal, ou um período de abstinência, onde o animal não tem acesso ao aparelho para realização da tarefa. [2,12]

- Após ter sido obtido o fim da dependência, é realizado o teste de reinstalação, utilizando-se para isso um factor desencadeador. São administradas substâncias para aumentar ou diminuir a intensidade dessa reinstalação. [2]

**Tabela 1.** O processo de recaída. São apresentados os aspectos mais importantes do processo de recaída e do modelo utilizado para o seu estudo.

### **3.2. Re-exposição à substância**

No ser humano, a re-exposição à substância, mesmo a uma pequena dose, bem como a exposição a outras substâncias, leva a “craving” pela droga. Esse “prime” provoca recaída no consumo e o retorno ao estado de dependência, levando ao aumento da procura da substância, de uma forma desproporcionada à dose de re-exposição. [3]

Em animais, após um período de extinção ou abstinência, a administração de uma pequena dose da droga por via intraperitoneal [14-16], subcutânea [6] ou intravenosa [17,18] foi capaz de provocar reinstalação.

O fenômeno de “priming” é utilizado nesta revisão como re-exposição à droga para a qual existia anteriormente dependência. No entanto, a recaída no consumo de cocaína pode ocorrer com a administração de outras drogas como, por exemplo, anfetaminas, canabinóides, morfina ou nicotina. [19]

Quanto mais prolongada no tempo for a auto-administração, maior a magnitude da reinstalação induzida por “prime” de cocaína [20] e em relação à possível diferença entre sexos, as fêmeas apresentaram maior reinstalação após “prime” da mesma substância. [21]

### **3.3. Estímulos condicionados**

Durante o consumo crônico de substâncias alguns estímulos são repetidamente emparelhados com os efeitos da substância. [12] Estes estímulos, previamente neutros, adquirem valor motivacional de incentivo através de aprendizagem associativa, tornando-se estímulos condicionados, [22] que evocam memórias dos efeitos da droga, levando ao “craving” dos indivíduos em abstinência e precipitando a recaída. [23]

As “cues” capazes de provocar a recaída no consumo de drogas dividem-se em duas categorias, as discretas e as contextuais. [1] As primeiras associam-se aos efeitos

recompensadores agudos da substância, [24] sendo estímulos presentes durante a sua procura ou consumo, como por exemplo as seringas ou outros instrumentos relacionados com o consumo. As segundas associam-se à percepção de disponibilidade da substância, [24] sendo normalmente estímulos ambientais específicos.

No modelo operante, para além de serem utilizadas as “cues” discretas e contextuais, a reinstalação pode também ser conseguida com “cues” discriminativas, que sinalizam a disponibilidade da substância e que não encontram correspondência no ser humano. [1]

Foi aceite que a resposta às “cues” é de longa duração após a exposição e que pode ocorrer mesmo após vários anos de abstinência. [4] Esse efeito motivacional prolongado seria baseado na memória da associação entre a “cue” e a substância, sendo necessário um processo inicialmente de aquisição e posteriormente de consolidação a cada novo contacto “cue”-droga, através do qual essa memória passa de curto-prazo para longo-prazo [25] e é constantemente actualizada. [23]

Em relação à possível diferença entre sexos neste tipo de reinstalação, as fêmeas apresentaram uma reinstalação induzida por “cue” igual ou ligeiramente inferior aos machos. [21]

### **3.3.1. Estímulos condicionados discretos**

No estudos incluídos nesta revisão, no procedimento experimental para testar este tipo de “cues” em modelos animais, aquando da realização da tarefa para auto-administração da substância a infusão foi emparelhada com uma “cue” discreta, numa ou mais sessões de condicionamento, sendo conseguida a associação droga-”cue”. A extinção do comportamento foi feita na ausência da “cue”.

No teste de reinstalação a “cue” foi apresentada novamente, levando essa apresentação à reinstalação do consumo.

Num estudo em humanos, [5] foram usadas como “cues” imagens de pessoas a comprar ou consumir cocaína, a encontrar-se com um dependente ou a consumir álcool e cocaína no contexto de um bar.

Em estudos com animais, o tipo de “cue” discreta mais utilizada foi a associação entre um sinal luminoso e um sinal sonoro, apresentados aquando da infusão da substância.

Em humanos a exposição à “cue” discreta é inadvertida, enquanto que no animal depende da tarefa e é associada a ela, [12] uma das principais diferenças entre este modelo experimental e o cenário clínico.

Quanto mais prolongada no tempo for a auto-administração, maior a magnitude deste tipo de reinstalação, [20] tal como aconteceu com a induzida por “prime”.

### **3.3.2. Estímulos condicionados discriminativos**

Nos procedimentos experimentais para estudo deste tipo de “cue” ocorreu um treino de discriminação, sendo a administração da droga sinalizada por um conjunto de estímulos (S+) e a administração de solução salina por outro conjunto (S-). A extinção do comportamento foi feita na ausência de estímulos. Após a extinção, a exposição a S+ levaria à reinstalação do consumo. Um exemplo de S+ usado foi a presença de uma “cue” olfactiva sob a alavanca activa. [4]

Este modelo foi apresentado como tendo a vantagem de avaliar a selectividade do estímulo para a procura de droga e a desvantagem de ser bastante demorado. [12]

Esta é uma das áreas em que tem sido feito um menor volume de investigação, possivelmente devido à inexistência de correspondência para o humano.

### **3.3.3. Estímulos condicionados contextuais**

Durante o consumo crónico de droga, os estímulos ambientais repetidamente associados aos efeitos da droga podem adquirir propriedades motivacionais de incentivo, através de processos de aprendizagem associativa. [26]

Como foi referido anteriormente, é aceite que contextos ambientais associados ao consumo de droga são capazes de provocar a recaída, [1] sendo factores importante na recaída que ocorre quando a pessoa volta ao local de consumo após tratamento da dependência. Esse mecanismo de recaída pode ser estudado através de um procedimento experimental.

Nesse procedimento experimental, [12,27] com um desenho conhecido como ABA, a auto-administração é realizada num determinado contexto (contexto A) e a infusão da droga pode ou não ser emparelhada com uma “cue” discreta (sonora e luminosa). A extinção é feita na presença da “cue”, se utilizada, num contexto diferente (contexto B). Durante o teste de reinstalação, esta é conseguida após re-exposição ao contexto original da auto-administração (contexto A). Estes contextos variam em termos visuais, auditivos, tácteis, olfactivos e circadianos. [27]

Este modelo teria como vantagens em relação ao de “cue” discreta uma maior aproximação com o que acontece no humano, sendo a exposição à “cue” inadvertida e sem associação com a tarefa. [12]

Alguns autores [12,28] usaram a designação de modelo de renovação quando foi utilizada a “cue” discreta associada ao contexto, argumentando que a aquisição da associação durante a auto-administração seria melhor neste modelo.

### **3.4. Stress**

Como referido anteriormente, situações de stress podem ser responsáveis pela recaída no consumo de cocaína e heroína. Estas situações provocam ansiedade e “craving” pela substância. [29]

As situações relacionadas com o stress foram consideradas como a principal causa de recaída, [21] principalmente depressões e eventos stressantes agudos.

O sistema do factor libertador de corticotrofina (CRF) tem um papel essencial na reinstalação induzida por stress independentemente do tipo de droga, procedimento experimental e factor desencadeador de stress. [30]

A interacção entre a noradrenalina (NA) e o CRF é essencial na reinstalação induzida por choques eléctricos [31] e na relação entre stress e dependência. [32]

No entanto, apesar da frequência das recaídas provocadas por stress, esta foi das áreas com menor volume de investigação recente, especialmente envolvendo a recaída no consumo de heroína, não tendo sido seleccionado para esta revisão nenhum artigo exclusivamente sobre esse tema.

#### **3.4.1. Factores desencadeadores de stress**

Num estudo em humanos, [5] foi usado como factor desencadeador a identificação e descrição de um evento stressante na vida da pessoa, sendo exemplos o terminar de um relação amorosa, uma discussão com um companheiro/familiar ou factores relacionados com o emprego, como ser despedido.

Outro estudo feito em humanos, [33] comprovou experimentalmente a capacidade de algumas situações de stress provocarem a recaída no consumo de cocaína, nomeadamente a administração de CRF e o stress social.

Os estudos em animais sobre este tema focaram-se principalmente nalguns factores capazes de provocar uma situação aguda de stress, com conseqüente reinstalação, nomeadamente os choques eléctricos intermitentes no pé, que foram o primeiro meio utilizado, sendo o seu uso ainda frequente. [1] Existem vários estudos descrevendo os factores capazes de condicionar o efeito desses choques. [30-32,34,35]

Foi demonstrada a capacidade do CRF, administrado por via ICV, provocar reinstalação de cocaína, mesmo em baixas doses. [36] Este efeito manteve-se após uma hora sem acesso à substância.

Existem outros factores capazes de induzir stress que têm evidência e são utilizados para provocar reinstalação no modelo operante. São exemplos a privação aguda da alimentação [30] e a administração de ioimbina, um antagonista dos adrenoreceptores  $\alpha$ -2 cuja utilização tem aumentado nos últimos anos. [37] A ioimbina leva à libertação de NA em estruturas importantes como o núcleo do leito da estria terminal (BNST) e a amígdala, produzindo estados “anxiety-like” tanto em humanos como em animais. É bastante utilizada em associação com “cues”. [7,21,38,39]

Existem também métodos de induzir stress, com conseqüente reinstalação, que são usados no modelo de preferência de local condicionada, como a imobilização, o medo condicionado, o “tail pinch” contínuo, o “swim test” e a derrota ou stress sociais. [1] Uma abordagem mais detalhada a estes modelos escapa ao âmbito desta revisão, visto não serem utilizados na reinstalação avaliada pelo modelo operante.

Os factores referidos induzem padrões distintos de activação neuronal sendo, isoladamente ou em associação com outros factores, responsáveis pela reinstalação. No entanto, nem todas as substâncias ou eventos capazes de activar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal produziram reinstalação. [1]

Em humanos, após o tratamento da dependência, para além das situações agudas de stress existe muitas vezes uma situação de stress crónico. A exposição repetida a stress, provocada pela administração de ioimbina durante a extinção, levou posteriormente à diminuição da reinstalação induzida por esse fármaco, sendo proposto que a exposição contínua a stress levaria a uma diminuição dos efeitos da exposição aguda. [37]

Neste estudo, a administração durante a extinção não teve qualquer efeito na reinstalação induzida por choques ou “prime”. Esta é uma área que precisa de maior investigação para uma maior aproximação à realidade clínica.

A maioria dos estudos na reinstalação induzida por stress foi efectuada após períodos de abstinência relativamente longos, num mínimo de 5 dias e mais frequentemente 2 a 3 semanas após o último consumo, sabendo-se que existe uma maior resposta a factores capazes de provocar stress após tempos de abstinência maiores. [31]

A tabela 2 apresenta os aspectos mais importantes relativamente aos diferentes factores capazes de provocar recaída.

---

## Factores desencadeadores de recaída

- A recaída no consumo de substâncias pode ser provocada por re-exposição à droga, estímulos condicionados, situações de stress ou associações entre estes factores. [1]

- A re-exposição à substância para a qual existia dependência, bem como a outras substâncias, leva à recaída no consumo e reaparecimento da dependência. Este fenómeno ocorre mesmo com pequenas doses da substância. [3]

- Os estímulos condicionados adquirem valor motivacional de incentivo através do emparelhamento repetido com os efeitos da substância, sendo criada a associação estímulo-substância. Esses estímulos evocam a memória dos efeitos da droga, levando à recaída. [12,22,23]

- Para a memória da associação estímulo-substância é necessário um processo de aquisição e de consolidação, através do qual essa memória passa de curto-prazo para longo-prazo e é constantemente actualizada. [23,25]

- Estes estímulos condicionados podem ser discretos, contextuais ou discriminativos, sendo estes últimos usados exclusivamente em modelos animais. [1]

- Os estímulos discretos associam-se aos efeitos recompensadores agudos da substância e estão presentes durante a procura de droga, sendo um exemplo instrumentos ou imagens relacionados com o consumo. Em animais é geralmente utilizada uma associação entre um estímulo luminoso e um sonoro. [24]

- Os estímulos discriminativos consistem num conjunto de estímulos que sinalizam a disponibilidade da droga, após um treino de discriminação. Esta é uma área com pouco volume de investigação. [1,4]

- Os estímulos contextuais associam-se à percepção da disponibilidade da substância, podendo os contextos variar em termos visuais, auditivos, tácteis, olfactivos e circadianos. [24,27]

- As situações relacionadas com o stress foram consideradas a principal causa de recaída, sendo a interacção entre a noradrenalina e o CRF considerada essencial na relação entre o stress e a recaída. [21,32]

- Em humanos foram usados como factores desencadeadores de stress a identificação e descrição de um evento stressante na vida da pessoa, a administração de CRF ou situações de stress social. Já no modelo experimental operante são usados choques eléctricos no pé, a administração de CRF, a privação aguda de alimentos e a administração de ioimbina, um antagonista dos adrenoreceptores  $\alpha$ -2. [1,5,30,33,36,37]

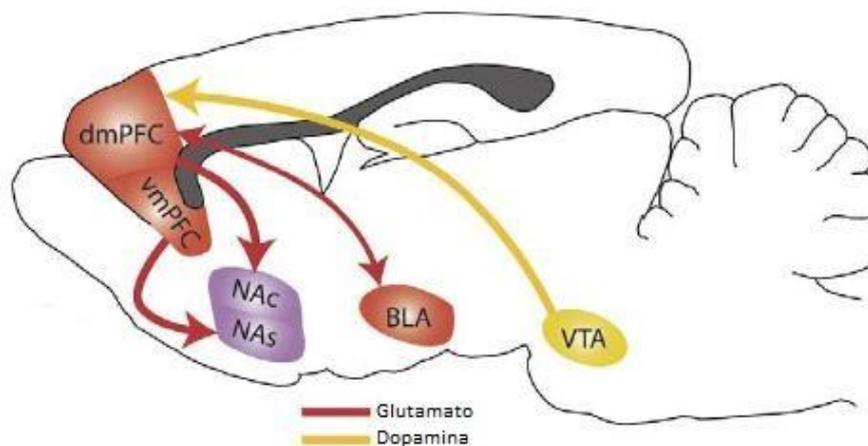
---

**Tabela 2.** Factores desencadeadores de recaída.

## 4. Recaída no consumo de cocaína

### 4.1. Re-exposição à cocaína

As principais localizações cerebrais envolvidas na reinstalação do consumo de cocaína provocado por “prime” foram a área tegmental ventral (VTA), o córtex pré-frontal (CPF) com as suas porções dorsomedial (CPFDM) e ventromedial (CPFVM), bem como o núcleo accumbens (NAcc), nomeadamente a sua “shell” (ShAcc) e o seu “core” (CoAcc). É apresentado (Fig. 2) um esquema demonstrando as posições relativas destas localizações e as suas principais interacções.



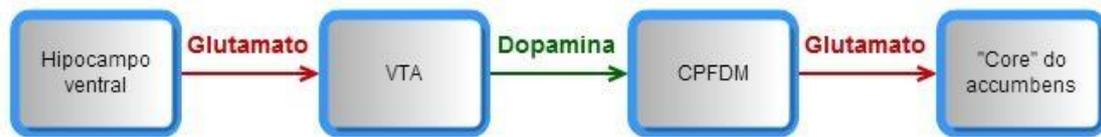
**Fig. 2.** Principais áreas envolvidas no processo de recaída, suas localizações e interações importantes. As áreas são apresentadas numa representação anatómica de um rato. Adaptado de Van den Oever et al. (2010). BLA: amígdala basolateral, dmPFC: córtex pré-frontal dorsomedial, NAc: "core" do accumbens, NAs: "shell" do accumbens, vmPFC: córtex pré-frontal ventromedial, VTA: área tegmental ventral

#### 4.1.1. Circuito neuronal

Em relação ao circuito neuronal envolvido (Fig. 3), aquando desta revisão era consensual a importância do circuito VTA-CPF-NAcc, bem como a natureza predominantemente dopaminérgica da ligação VTA-CPFDM e a natureza predominantemente glutamatérgica da ligação CPFDM-CoAcc. [1,3,40,41] Foi sugerida a existência de uma ligação glutamatérgica entre o hipocampo ventral (HV) e a VTA. [42]

Foi proposto também o envolvimento de um circuito glutamatérgico CPFVM-ShAcc, que em condições normais seria responsável pela supressão da reinstalação através de um controle inibitório, sendo a sua actuação diminuída pelo “prime”. [3,41]

**Circuito principal:**

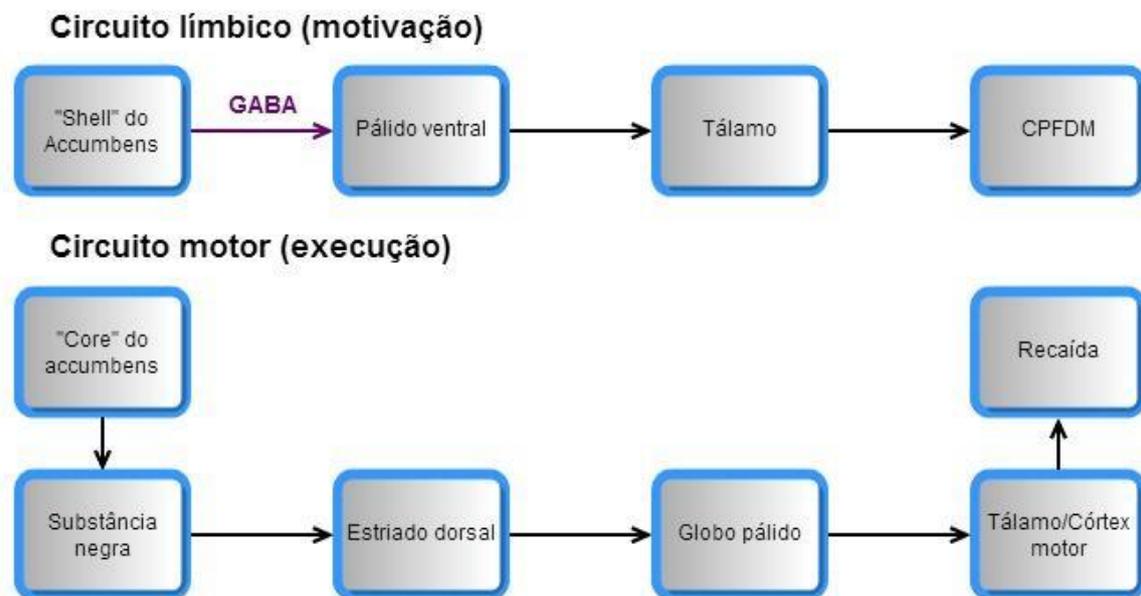


**Fig. 3** Circuito neuronal envolvido na reinstalação induzida por prime para a cocaína. A importância deste circuito principal é consensual e envolve uma sequência de ligações com base na transmissão dopaminérgica e glutamatérgica. Esta é uma versão simplificada do circuito, visto que ocorrem diversas interações entre estas localizações, de menor importância para o fenómeno de recaída induzida por prime. CPFDM: córtex pré-frontal dorsomedial, VTA: área tegmental ventral

Em relação à continuação do circuito as opiniões divergiam. Alguns autores defenderam a projecção CoAcc-Pálido ventral, provavelmente GABAérgica, como a mais importante. [1] Outros defenderam a importância de um circuito mais complexo com dois componentes, um límbico que derivaria da “shell” do accumbens e outro envolvendo os gânglios basais, que derivaria do “core” do accumbens (Fig. 4). [3]

Segundo esta hipótese, o circuito límbico, responsável pela motivação para o consumo, envolveria uma sequência de ligações ShAcc-Pálido ventral-Tálamo-CPFDM, relacionando-se aí com o outro circuito.

Já o circuito dos gânglios basais, importante para a organização e execução do comportamento, envolveria as ligações CoAcc-Substância negra-Estriado dorsal-Globo pálido-Tálamo-Córtex motor. A natureza da neurotransmissão nas ligações apresentadas não foi abordada.



**Fig. 4** Hipótese para a continuação do circuito neuronal envolvido na reinstalação induzida por prime para a cocaína. São propostos dois circuitos, que interagem entre si para levar ao comportamento de recaída. Esta hipótese apresentada é a mais completa, abrangendo a parte motora da recaída, com melhor integração das diferentes localizações envolvidas. As ligações com evidência do seu envolvimento mas cujo neurotransmissor envolvido é desconhecido são apresentadas a negro. CPFDM: córtex pré-frontal dorsomedial

Para todas estas localizações há evidência directa do seu envolvimento neste tipo de reinstalação, [1,3,9,40,43] exceptuando o córtex motor.

#### 4.1.2. Neurotransmissão

No que respeita à neurotransmissão, a dopamina (DA) e o glutamato foram os neurotransmissores mais estudados.

Em relação à DA, a sua transmissão seria essencial para a reinstalação, estando envolvidos os receptores “D1-like”, correspondendo aos receptores D1 e D5, bem como os “D2-like”, correspondendo aos D2, D3 e D4. [3]

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e as alterações na sua dinâmica, com elevação em algumas localizações cerebrais, são essenciais durante a reinstalação. [44] O consumo crónico de cocaína leva a uma diminuição dos níveis

basais de glutamato, existindo, por isso, uma maior susceptibilidade à elevação dos valores do glutamato que ocorre durante a reinstalação. [1]

Os receptores do glutamato dividem-se em ionotrópicos ou metabotrópicos.

Os tipos de receptores ionotrópicos são os cainato, os N-metil D-Aspartato (NMDA) e os  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Estes últimos são compostos por subunidades GluR 1 a 4. Os receptores metabotrópicos (mGluR), associados à proteína G, são divididos em três grupos. O grupo I contém os subtipos mGluR 1 e mGluR 5, o grupo II contém os mGluR 2 e mGluR 3, sendo que o grupo III contém os mGluR 4, os mGluR 6, os mGluR 7 e os mGluR 8.

O envolvimento do glutamato neste tipo de reinstalação também foi bastante estudado, nomeadamente o papel dos mGluR, principalmente os do grupo II, sendo o seu papel inibitório essencial na regulação da libertação do glutamato. [45-47]

De seguida é explicitado o conhecimento actual sobre o envolvimento de cada localização apresentada na reinstalação do consumo de cocaína provocada por “prime” e a natureza da neurotransmissão local.

#### **4.1.2.1.Área tegmental ventral**

A inactivação reversível da VTA bloqueou este tipo de reinstalação, [3] ocorrendo várias alterações a nível da neurotransmissão local aquando do “prime” (Fig. 5).

O “prime” levaria, através de aferentes glutamatérgicos provenientes do HV, a uma libertação de glutamato na VTA, provocando uma activação da transmissão dopaminérgica local e das projecções dopaminérgicas para o CPF. Neste processo seria importante a diminuição da actividades dos receptores mGluR 2/3, provocada pelo consumo crónico de cocaína. [46]

Essa activação da transmissão dopaminérgica é importante na reinstalação. [1,3] No entanto, a administração de um agonista dos receptores “D2-like” teve um efeito paradoxal, inibindo a reinstalação. [17]



**Fig. 5** Alterações na neurotransmissão a nível da VTA aquando da reinstalação induzida por prime para a cocaína. A VTA recebe aferentes glutamatérgicos do HV, ocorrendo elevação da libertação de glutamato extracelular, com activação de projecções dopaminérgicas para o CPFDM. A actividade inibidora da libertação de glutamato dos receptores mGluR 2/3 está diminuída pelo consumo crónico de cocaína. CPFDM: córtex pré-frontal dorsomedial, HV: hipocampo ventral, VTA: área tegmental ventral

A activação dos receptores  $\kappa$ -opióides na VTA diminuiu a reinstalação de uma maneira dose dependente. [18] O mecanismo sugerido foi a consequente inibição do circuito dopaminérgico VTA-CPFDM.

A administração nesta localização de um antagonista dos receptores da orexina do tipo 1 não teve qualquer efeito na reinstalação. [48]

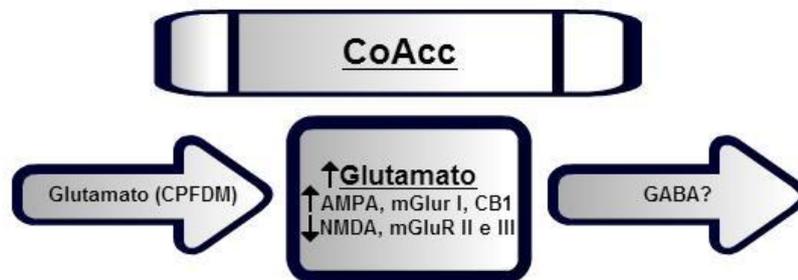
Como foi anteriormente referido, o processo de reinstalação é facilitado por alterações neuronais e da neurotransmissão provocadas pelo consumo crónico de cocaína. Uma das alterações estudadas foi a elevação dos níveis de “brain-derived neurotrophic factor” (BDNF), que medeia alterações na neuroplasticidade e sinaptogénese.

Foi proposto que a plasticidade sináptica a nível dos neurónios dopaminérgicos na VTA, mediada pela subida do BDNF provocada pelo consumo crónico de cocaína, causaria aumento da sua capacidade de resposta ao “prime”, com consequente activação da ligação VTA-CPFDM. [49]

#### 4.1.2.2. Núcleo accumbens

O NAcc foi a localização cerebral com maior volume de investigação neste tipo de reinstalação. O envolvimento das suas duas regiões, “shell” e “core”, teve suporte científico [3,14,41] mas a sua natureza não foi ainda completamente esclarecida.

O “core” tem um papel essencial nesta reinstalação, nomeadamente as alterações nas transmissões glutamatérgica e dopaminérgica locais (Fig.6). Já a “shell” teria um papel inibitório da reinstalação.



**Fig. 6** Alterações na neurotransmissão a nível do "core" do accumbens aquando da reinstalação induzida por prime para a cocaína. O CoAcc recebe aferentes glutamatérgicos do CPFDM, ocorrendo elevação da libertação de glutamato extracelular mediada pelos receptores AMPA e mGluR do grupo I, potenciada pelos receptores canabinóides. Os receptores NMDA e mGluR dos grupos II e III têm um papel inibidor, limitado durante o processo de reinstalação. Estas alterações ocorrem num contexto de diminuição basal do glutamato que ocorre durante a abstinência/ extinção. Ainda não existe investigação que suporte a natureza da activação distal da neurotransmissão. CoAcc: "core" do accumbens, CPFDM: córtex pré-frontal dorsomedial

##### 4.1.2.2.1. Glutamato

O papel do glutamato no NAcc foi bastante estudado, estando os seus níveis basais baixos após a supressão do consumo crónico de cocaína, levando a uma maior susceptibilidade ao efeito do “prime”, com aumento exagerado dos valores de glutamato extracelular. [1]

Isto acontecia em animais que auto-administravam cocaína mas não nos sujeitos a administração forçada, [3] sugerindo que a exposição a cocaína não seria suficiente para provocar esta variação sem as alterações crónicas provocadas pela droga.

O “prime” de cocaína levaria a um aumento da libertação de glutamato no “core”, [47] que seria revertido pela inactivação das projecções do CPFDM para o accumbens. [41] A importância e o papel dos diferentes receptores de glutamato neste tipo de reinstalação foram também estudados.

Em relação aos receptores AMPA, foi evidenciada a importância da sua estimulação na “shell” e no “core” neste tipo de reinstalação, [3,14,50] sendo considerada importante a sua subunidade GluR1. [50] Foi demonstrado um papel importante na reinstalação do tráfego dos receptores AMPA que contêm a subunidade GluR2, em ambas as regiões. [14]

Foi também comprovada a importância neste tráfego das integrinas, a nível da “shell” e do “core”, durante a reinstalação, tendo estas um papel importante na plasticidade sináptica, havendo uma “upregulation” da sua subunidade  $\beta$ -3 provocada pelo consumo crónico. [51]

Os receptores NMDA tiveram um papel oposto ao dos receptores AMPA, tendo o seu antagonismo aumentado os níveis de glutamato no accumbens, levando à reinstalação. [3]

Os receptores metabotrópicos do grupo I, nomeadamente os mGluR5, são importantes na elevação do glutamato e consequente reinstalação, a nível da “shell” [52] e do “core” [53], existindo provavelmente o envolvimento de proteínas “scaffolding” pós-sinápticas da família “Homer”.

Já os receptores do grupo II têm um papel inibidor da reinstalação e desta elevação de glutamato extracelular, em ambas as regiões. O “prime” levaria a uma diminuição da sua actividade, facilitando a reinstalação. [45] Já a activação dos receptores do grupo III levaria a uma estimulação dos receptores do grupo II, com consequente diminuição da reinstalação. [47]

Também relacionado com as alterações do glutamato no accumbens durante esta reinstalação estaria o papel dos receptores canabinóides CB1, tema estudado através da administração bilateral no CoAcc e na ShAcc de um antagonista destes receptores, que inibiu a reinstalação, efeito mediado pelos receptores mGluR do grupo II. [16] No entanto, a administração ICV do antagonista dos receptores CB1 não alterou este tipo de reinstalação. [54]

O ciclo da actina contribui para a plasticidade sináptica e a sua disrupção a nível do accumbens levou a aumento da reinstalação, [55] sendo um dos mecanismos possivelmente relacionados com esse efeito a alteração da modulação dos níveis do glutamato no accumbens e a variação das proteínas da família “Homer”.

#### **4.1.2.2.2. Dopamina**

A transmissão dopaminérgica nesta localização também foi muito estudada recentemente, sendo um possível papel da DA no circuito de reinstalação proposto anteriormente a modelação do fluxo de informação transportada pelos aferentes glutamatérgicos no accumbens. [3] Sabe-se que o “prime” de cocaína provoca elevação extracelular da DA no accumbens [47] e que a injeção de DA directamente no accumbens produz reinstalação do consumo de cocaína. [3]

Foi suportada a importância dos receptores D2 a nível da “shell”, o mesmo não acontecendo para os receptores D3 ou D4. [15]

No entanto, os mesmos autores sugeriram um possível papel dos receptores D3 na reinstalação induzida por “prime” de cocaína, possivelmente na amígdala basolateral (ABL), VTA, CPF ou hipocampo.

Foram analisadas as diferenças na reinstalação entre ratos com consumo crónico de cocaína baixo e com consumo elevado. [56] Descobriu-se que os últimos apresentavam uma reinstalação mais marcada, com maior elevação dos níveis de DA no accumbens provocados pelo “prime”, o mesmo não acontecendo com os valores do glutamato. Descobriu-se também que o bloqueio dos receptores dopaminérgicos “D1-like” no accumbens eliminou a diferença entre os dois grupos e atenuou a reinstalação.

O consumo crónico elevado pode levar a neuroadaptações únicas e diferentes que contribuem para aumentar a vulnerabilidade à recaída, relacionadas com os receptores “D1-like” e um aumento da resposta dopaminérgica no accumbens.

#### **4.1.2.2.3. Outros neurotransmissores**

Foi apresentada evidência para um papel dos receptores muscarínicos a nível da ShAcc neste tipo de reinstalação. [57] Este papel estaria relacionado com a modulação dos níveis locais de glutamato e DA.

O BDNF a nível da “shell” tem um papel neste tipo de reinstalação, sendo proposto que a elevação do BDNF a nível da ShAcc durante o consumo crónico de cocaína, facilita o posterior processo de recaída. [58]

Foram estudadas possíveis diferenças genéticas neste tipo de reinstalação, através da medição dos níveis de glutamato e GABA no “core”, após o “prime”, em estirpes de ratos com diferente sensibilidade aos efeitos da cocaína. [29]

Descobriu-se que a maior sensibilidade genética à reinstalação induzida por “prime” estaria relacionada com o aumento do glutamato que este provocou no CoAcc e a menor sensibilidade estaria relacionada com um aumento do GABA nessa localização, que

provavelmente limitou o aumento do glutamato. É ainda necessária confirmação do papel do GABA nesta localização.

#### **4.1.2.3. Córtex cerebral**

Nos estudos abordados nesta revisão, a divisão do CPF mais usada foi a de CPFDM e CPFVM. O primeiro é composto pelos córtices cingulado anterior e pré-límbico, enquanto o CPFVM é composto pelo córtex infra-límbico.

Foi colocada a hipótese que o CPFDM seria uma estação de retransmissão que levaria ao comportamento que provoca a recaída. [23] Após a exposição a um estímulo motivacional forte, neste caso o “prime”, o aumento da transmissão dopaminérgica no CPFDM, devido a aferentes da VTA, serviria para aumentar a excitabilidade dos neurónios e projecções glutamatérgicos nesta estrutura. [59]

A transmissão dopaminérgica no CPFVM não tinha ainda envolvimento comprovado e a inactivação reversível desta localização não teve qualquer efeito [40,59]. No entanto, a estimulação da transmissão glutamatérgica atenuou a reinstalação, sugerindo um papel inibitório do CPFVM. [41]

O córtex órbito-frontal (COF) foi implicado neste tipo de reinstalação, que foi potenciada pela sua inactivação irreversível. [3,40] Não houve, no entanto, resultados com lesões reversíveis que apoiassem esta descoberta. Assim sendo, o possível papel desta estrutura necessitava ainda de maior suporte científico.

#### **4.1.2.4. Outras estruturas**

Nas próximas localizações abordadas, é necessária mais investigação para clarificar a natureza do seu envolvimento na reinstalação induzida por “prime”, nomeadamente na interacção com outras estruturas e na neurotransmissão local.

Existia evidência para a importância neste tipo de reinstalação da alteração da neurotransmissão no pálido ventral, que recebe projeções dos neurónios “medium spiny” do accumbens, sendo essa alteração mediada pelo GABA, que estaria diminuído durante a reinstalação, e pela encefalina, através dos receptores  $\mu$ -opióide. [3]

Foi também envolvido o hipocampo ventral, sem envolvimento do dorsal. [5,42] Durante o “priming” existe estimulação glutamatérgica no HV, através dos receptores NMDA, levando a projeções glutamatérgicas para a VTA e aumento da transmissão glutamatérgica e dopaminérgica nessa localização.

A inactivação irreversível ou reversível do estriado dorsal, nomeadamente a porção dorsolateral do caudado-putamen, provocou bloqueio completo da reinstalação. [9] Este envolvimento não parecia estar relacionado com os receptores glutamatérgicos do grupo II, visto que antagonista e agonista destes receptores administrados nesta localização não alteraram a reinstalação. [45]

Num estudo após abstinência, foi avaliado o diferente papel do caudado-putamen dorsolateral e do estriado ventral, nomeadamente a ShAcc e o CoAcc, nesta reinstalação. [43] A inactivação reversível com muscimol+baclofeno do caudado-putamen atenuou-a mas a inactivação do accumbens não teve o mesmo efeito, apoiando um papel diferente das duas partes do estriado na reinstalação após abstinência e após extinção.

No mesmo estudo, a inactivação da substância negra bloqueou a reinstalação, fornecendo a evidência para o possível envolvimento desta localização na recaída.

A inactivação reversível do tálamo paraventricular (PVT) com recurso a tetrodotoxina preveniu a reinstalação mas a inactivação do tálamo mediodorsal não teve efeito. [10]

Foram também envolvidas áreas que não foram contempladas no modelo de circuito neuronal apresentado, como o COF, [3] abordado anteriormente, e a amígdala. [1,3]

A ABL foi envolvida neste tipo de reinstalação através de lesões irreversíveis e da administração de antagonistas dos receptores “D1-like”, que atenuaram essa reinstalação, [1] não existindo resultados semelhantes com a inativação reversível. [3]

A tabela 3 resume os principais mecanismos apresentados relativamente à recaída no consumo de cocaína induzido por “prime”.

### **Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “prime”**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Área tegmental ventral</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocorre libertação de glutamato aquando do “prime”, com activação de projecções dopaminérgicas. [46]</li> <li>- A activação dopaminérgica é facilitada pela plasticidade sináptica dos neurónios dopaminérgicos, provocada pelo consumo crónico. [49]</li> <li>- Há inibição, provocada pelo consumo crónico, da diminuição do glutamato pelos receptores mGluR do grupo II. [46]</li> <li>- Os receptores <math>\kappa</math>-opióides relacionam-se com este tipo de reinstalação. [18]</li> </ul>   |
| <b>Núcleo Accumbens</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevação do glutamato no “core”. Esta elevação ocorre num estado de diminuição basal durante a abstinência, provocado pelo consumo crónico. [1,47]</li> <li>- Esta elevação é dependente dos receptores AMPA, mGluR do grupo I e canabinóides, e inibida pelos receptores NMDA e mGluR dos grupos II e III. [3,16,45,47,52,53]</li> <li>- Ocorre também elevação da dopamina, responsável pela modulação de aferentes glutamatérgicos. [3,47]</li> <li>- Esta elevação de dopamina é maior se o consumo crónico for elevado, dependendo de receptores “D1-like”. [56]</li> <li>- Importância dos receptores D2 e muscarínicos na “shell”. [15,57]</li> <li>- Plasticidade sináptica , provocada pelo consumo crónico, tem um papel importante. [55,58]</li> <li>- Existe uma propensão genética para este tipo de reinstalação, dependente do balanço dos níveis de GABA e glutamato no “core”. [29]</li> </ul> |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Córtex cerebral</b>      | - Ocorre no CPFDM elevação da dopamina aquando da reinstalação, com activação de projecções glutamatérgicas. [59]<br>- A estimulação da transmissão glutamatérgica no CPFVM atenuou a reinstalação. [41]<br>- COF foi implicado neste tipo de reinstalação. [3,40] |
| <b>Hipocampo ventral</b>    | - Ocorre estimulação glutamatérgica, através de receptores NMDA, levando à activação de projecções glutamatérgicas. [5,42]   |
| <b>Pálido ventral</b>       | - Diminuição do GABA durante a reinstalação. [3]<br>- Importância da encefalina. [3]   |
| <b>Amígdala basolateral</b> | - Importância da transmissão dopaminérgica, através de receptores “D1-like”. [1]   |
| <b>Outros</b>               | - Envolvimento do caudado-putamen, da substância negra e do tálamo paraventricular. [9,10,43]  |

**Tabela 3.** Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “prime”. Propostas com evidência ainda insuficiente não são apresentadas.

#### 4.2. Estímulos condicionados

Foi aceite um papel importante da ABL (Fig. 2) no processo através do qual um estímulo neutro adquire propriedades de incentivo-motivação quando emparelhado com uma recompensa. [22] Em humanos foi demonstrada a activação da amígdala após a apresentação de “cues”. [60]

Assim sendo, a ABL tem sido considerada uma localização essencial durante a reinstalação, sendo que a sua inactivação reversível ou irreversível a bloqueou. [22] Esta importância estaria relacionada com o processo de aquisição e consolidação, mas também com a utilização dessa associação aquando da reinstalação. [61]

Foi também aceite que as “cues” relacionadas com a cocaína são capazes de provocar uma libertação de glutamato, com conseqüente activação dopaminérgica, na VTA. [48,62] O núcleo tegmental pedunculopontino, o CPF, o hipocampo ventral e o hipotálamo seriam os mais prováveis responsáveis por essa libertação.

Foram estudadas diferenças entre a reinstalação induzida por “cue”, contextual ou discreta, após o processo de extinção e após o processo de abstinência, [63] tendo sido descoberto que a inativação da ABL e do CPFDM, localizações cerebrais importantes na reinstalação após extinção, não teve efeito na reinstalação após abstinência. Essa reinstalação foi atenuada pela inativação do caudado-putamen dorsolateral. Este papel do caudado-putamen estaria relacionado com os receptores dopaminérgicos ou glutamatérgicos AMPA. [64] Neste estudo foi também sugerido um papel da substância negra.

#### **4.2.1. Estímulos condicionados discretos**

##### **4.2.1.1. Circuito neuronal**

Para além da importância já referida da ABL, outras estruturas foram envolvidas neste tipo de reinstalação, através da marcação da activação neuronal durante a reinstalação. [8] Foi descoberta uma activação neuronal no CPFDM, VTA, estriado dorsal e NAcc. Houve apoio ao envolvimento de todas essas localizações, com recurso a outras metodologias. [11,49,59,63,65] Outras áreas implicadas neste tipo de reinstalação foram o COF, [40,59,65] o HV [42] e o BNST. [38]

Foi aceite que estão envolvidas nesta reinstalação projecções glutamatérgicas da amígdala e CPFDM para o CoAcc, não existindo evidência para outras interacções. [40,51]

##### **4.2.1.2. Neurotransmissão**

###### **4.2.1.2.1. Amígdala basolateral**

Os estudos nesta localização focaram-se principalmente no processo de aquisição e consolidação da associação “cue”-cocaína, essencial na capacidade da “cue” provocar posteriormente reinstalação. Foi aceite que a ABL tem um papel essencial neste processo. [23,25]

Foi sugerido um papel de ambos os tipos de receptores dopaminérgicos a nível da ABL. [60] Esse papel dos receptores seria na aquisição da associação “cue”-cocaína, mediando os aferentes dopaminérgicos, possivelmente provenientes da VTA.

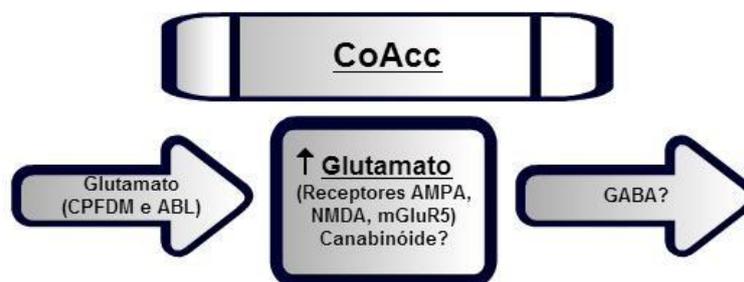
Foi também aceite, através do uso de um antagonista selectivo, de um papel da transmissão glutamatérgica a nível da ABL, através dos receptores NMDA, na aquisição e consolidação da memória da associação “cue”-cocaína. [22,66] No entanto, estes receptores não têm ainda importância comprovada durante a reinstalação. [22]

O antagonismo dos receptores muscarínicos nesta localização foi capaz de afectar a aquisição da associação “cue”-cocaína, atenuando a posterior reinstalação. [60]

#### 4.2.1.2.2. Núcleo accumbens

As duas porções do NAcc têm diferentes papéis neste tipo de reinstalação. A inactivação reversível do “core” atenuou a reinstalação e a da “shell” potenciou-a. [11]

Foi proposto que durante a reinstalação induzida por “cue”, tal como na induzida por “prime”, haja elevação dos níveis de glutamato no CoAcc (Fig. 7). [67]



**Fig. 7** Alterações na neurotransmissão a nível do "core" do accumbens aquando da reinstalação induzida por cue discreta para a cocaína. O CoAcc recebe aferentes glutamatérgicos da ABL e do CPFDM, ocorrendo elevação da libertação de glutamato extracelular mediada pelo aumento dos receptores AMPA, NMDA e mGluR do grupo I, bem como das suas subunidades, possivelmente potenciada pelos receptores canabinóides. Estas alterações ocorrem num contexto de diminuição basal do glutamato que ocorre durante a abstinência/extinção. Ainda não existe investigação que suporte a natureza da activação distal da neurotransmissão. ABL: amígdala basolateral, CoAcc: "core" do accumbens, CPFDM: córtex pré-frontal dorsomedial

Essa elevação seria facilitada por uma diminuição dos níveis basais de glutamato bem como por um aumento dos receptores glutamatérgicos e suas subunidades, induzidos pelo consumo crónico de cocaína.

Houve suporte à importância da transmissão glutamatérgica, mediada por receptores glutamatérgicos AMPA, NMDA e mGluR5 a nível do CoAcc. [53,67] No envolvimento dos receptores mGluR5 foi importante a interacção com proteínas da família “Homer”. [53]

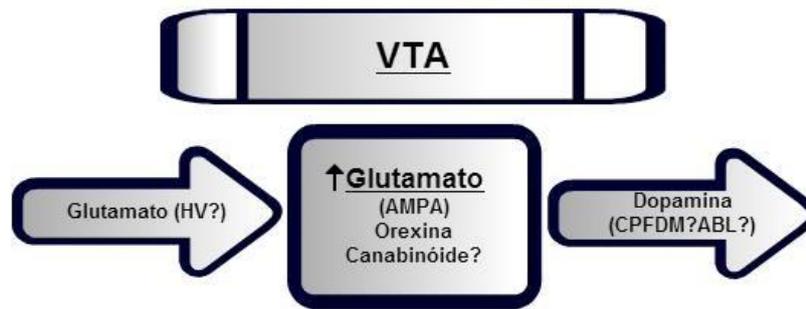
Em relação à “shell”, o seu papel inibidor dependeria da expressão local de receptores mGluR1 e estaria relacionado com o CPFVM. [41]

Foi abordado o papel do BDNF neste tipo de reinstalação, sabendo-se que a injeção de BDNF no accumbens potenciava a reinstalação, tendo a administração nesta localização de um antagonista do BDNF o efeito oposto, bem como a administração de BDNF no CPFDM. [49]

#### **4.2.1.2.3. Área tegmental ventral**

O papel desta localização neste tipo de reinstalação foi estudado, nomeadamente a importância do glutamato e do neuropeptídeo orexina. [48]

Os resultados sugeriram que a interacção da orexina e do glutamato na VTA, através dos receptores AMPA, mas não NMDA, seria importante na reinstalação induzida por “cue”. Esta importância deveu-se, provalmente, à estimulação da transmissão dopaminérgica pelo glutamato, potenciada pela orexina (Fig. 8).



**Fig. 8** Alterações na neurotransmissão a nível da VTA aquando da reinstalação induzida por cue discreta para a cocaína. A VTA recebe aferentes glutamatérgicos, ocorrendo elevação da libertação de glutamato extracelular mediada por receptores AMPA, com activação de projecções dopaminérgicas. A orexina tem um papel potenciador da activação dopaminérgica, suspeitando-se de um papel semelhante da transmissão canabinóide. Ainda não existe investigação que suporte a origem dos aferentes glutamatérgicos e dos eferentes dopaminérgicos. ABL: amígdala basolateral, CPFDM: córtex pré-frontal dorsomedial, HV: hipocampo ventral, VTA: área tegmental ventral

#### 4.2.1.2.4. Córtex cerebral

Em humanos dependentes de cocaína, foi usada ressonância magnética funcional para estudar a associação entre a activação cerebral durante a exposição a “cues” associadas à cocaína e a posterior recaída. [64] Pacientes com menor eficácia do tratamento da dependência apresentaram, aquando da exposição prévia a “cues”, uma maior activação dos córtices de associação sensorial, motor e de processamento cognitivo-emocional.

Em relação a modelos animais, a inactivação do CPFDM e do COF, mas não do CPFVM, suprimiu a reinstalação induzida por “cue” discreta. [59] Este resultado foi idêntico ao obtido através da avaliação, após este tipo de reinstalação, da elevação dos níveis do mRNA do gene Arc, envolvido na plasticidade neuronal, aprendizagem e memória. [65]

Em termos de neurotransmissão, foi sugerida a importância da transmissão dopaminérgica e colinérgica a nível do CPFDM. [40]

#### **4.2.1.2.5. Outras estruturas**

O hipocampo ventral foi envolvido neste tipo de reinstalação, visto que a sua inativação bilateral reversível a atenuou significativamente. [42] Esta estrutura seria provavelmente responsável pelos aferentes glutamatérgicos da VTA.

Em relação ao caudado-putamen dorsolateral, a sua inativação inibiu este tipo de reinstalação após abstinência, [63] sendo sugerido também um potencial papel da substância negra que não foi ainda confirmado. No entanto, o envolvimento do caudado-putamen foi contrariado por outros estudos com lesão irreversível [9] e reversível [11], que não alteraram a reinstalação após extinção. Assim sendo, o papel desta localização apresentou até agora resultados contraditórios.

Foi sugerido também um papel do BNST neste tipo de reinstalação, pois a sua inativação com muscimol+baclofeno foi capaz de a reduzir significativamente. [38]

Foi também apoiado um papel da transmissão canabinóide, [19] ainda sem localização definida, sendo proposta como importante a interação com a transmissão dopaminérgica na VTA ou no accumbens.

É ainda necessária investigação para compreender o papel destas localizações neste tipo de reinstalação e as alterações de neurotransmissão local.

A tabela 4 apresenta os principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzido por “cue” discreta.

### **Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” discreta**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Circuito neuronal</b>      | - Evidência para o envolvimento do caudado-putamen, do hipocampo ventral e do BNST. [38,42,63]<br>- Importância de projecções glutamatérgicas da amígdala e CPFDM para o “core” do accumbens. [40,51]  |
| <b>Amígdala basolateral</b>   | - Essencial no processo de aquisição e consolidação da associação “cue”-cocaína, com participação dos receptores dopaminérgicos, NMDA e muscarínicos. [22,23,25,60]<br>-Essencial também na utilização dessa associação aquando da reinstalação. [61]  |
| <b>Núcleo accumbens</b>       | - No “core” ocorre elevação dos níveis de glutamato, mediada por receptores AMPA, NMDA e mGluR5. [53,67]<br>- É importante nessa elevação a diminuição dos níveis basais de glutamato devida ao consumo crónico de cocaína. [67]<br>- A “shell” tem um papel inibidor da reinstalação, relacionado com o CPFVM e dependente de receptores mGluR1. [41] |
| <b>Área tegmental ventral</b> | - Ocorre libertação de glutamato na VTA, mediada por receptores AMPA, que leva à activação de projecções dopaminérgicas, potenciada pela orexina. [48]   |
| <b>Córtex cerebral</b>        | - Em humanos, a recaída foi associada a uma maior activação dos córtices motor, de associação sensorial e de processamento cognitivo-emocional, aquando da exposição a “cues”. [64]<br>- Importância do CPFDM, através da transmissão glutamatérgica e colinérgica, e do COF. [40,59,65]   |
| <b>Outros</b>                 | - Evidência para um papel da transmissão canabinóide. [19]   |

**Tabela 4.** Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” discreta. Propostas com evidência ainda insuficiente não são apresentadas.

#### **4.2.2. Estímulos condicionados discriminativos**

Foi suportado o envolvimento do accumbens e da ABL neste tipo de reinstalação. [1]

O antagonismo dos receptores da orexina de tipo 1, a nível da VTA, teria efeito na reinstalação. [68] Foi proposto que esse efeito era devido à diminuição dopaminérgica nessa localização, com subsequente diminuição da activação das projecções dopaminérgicas para o accumbens.

Usando este tipo de reinstalação, foi avaliado o papel de núcleos talâmicos e epitalâmicos através da marcação neuronal por Fos. [10] Foi descoberto que os animais com alto índice de

reinstalação apresentavam uma expressão de Fos aumentada no PVT, no tálamo mediodorsal e na habénula, por oposição aos animais com baixo índice de reinstalação e os controlos. Isto sugeriu um papel destas localizações numa maior propensão para a recaída. O papel do PVT não estava relacionado com a orexina. [68] Já para a habénula lateral, foi sugerido que seria importante na redução da actividade dopaminérgica na VTA, através da activação de neurónios GABAérgicos nessa localização por projecções glutamatérgicas. [10]

A tabela 5 resume os principais mecanismos apresentados relativamente à recaída no consumo de cocaína induzido por “cue” discriminativa.

---

**Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” discriminativa**

---

- Evidência para o envolvimento da ABL e do accumbens [1]

- ABL é importante na aquisição e consolidação da associação “cue”-cocaína, bem como na utilização dessa associação aquando da reinstalação [22,61]

- Importância do aumento de glutamato e dopamina na VTA, com consequente activação de projecções dopaminérgicas para o accumbens, facilitados pela orexina [48,62,68]

- Tálamo paraventricular e mediodorsal estão relacionados com maior propensão para a recaída [10]

- Projecções glutamatérgicas da habénula lateral levam a diminuição da dopamina na VTA, através da activação de neurónios GABAérgicos [10]

---

**Tabela 5.** Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” discriminativa. Propostas com evidência ainda insuficiente não são apresentadas.

### **4.2.3. Estímulos condicionados contextuais**

#### **4.2.3.1. Circuito neuronal**

Ainda não existia evidência suficiente para propor um circuito neuronal bem definido, sendo aceite um papel das ligações ABL-Hipocampo dorsal, [61] ABL-COF [69] e ABL-CPFDM. [41,69]

A ligação ABL-Hipocampo dorsal seria importante para a utilização, durante a reinstalação, da memória da associação contexto-cocaína. [61] Esta ligação estaria relacionada não só com esse processo de utilização da memória da associação, mas também com o processo de reconsolidação desta associação, visto que a inactivação dessa ligação durante a reconsolidação diminuiu a consequente reinstalação provocada por contexto. [70]

Após inactivação reversível uni e bilateral, foi aceite a importância da ligação ABL-COF, que poderia ser mediada por aferentes dopaminérgicos da VTA. [69]

Foi proposto que o CPFDM serviria como ponto de integração de projecções oriundas do hipocampo dorsal, do hipocampo ventral e da ABL, com posterior transmissão para o accumbens, sendo possível que a integração seja realizada no accumbens. [71]

#### **4.2.3.2. Neurotransmissão**

##### **4.2.3.2.1. Córtex cerebral**

Em relação ao papel do córtex cerebral, a inactivação do CPFDM e do COF, mas não do CPFVM, suprimiu a reinstalação induzida por contexto. [41]

No entanto, o CPFVM foi implicado nessa reinstalação através da avaliação da sua activação com recurso a marcação por Fos. [27] Sugeriu-se que a elevação glutamatérgica nesta localização e as projecções glutamatérgicas para a a ShAcc teriam um papel na supressão da resposta a “cues” contextuais, [41] o que explicaria a ausência de supressão da reinstalação pela sua inactivação.

Foi proposto que a actividade neuronal no COF seria importante na mediação da significância motivacional dos estímulos condicionados da cocaína. [24]

#### **4.2.3.2.2. Hipocampo**

Foi proposto que o hipocampo teria um papel a mediar a aquisição de associações entre a cocaína e os estímulos ambientais, tendo por isso um papel a estabelecer a importância motivacional do contexto, pelo menos numa fase inicial, sendo essa importância mediada numa fase tardia pelo CPF. [72]

A inactivação reversível do HV, mas não do giro dentado, atenuou significativamente a reinstalação induzida pelo contexto. [26] Ainda não era conhecida a maneira como o HV se relaciona com as outras estruturas envolvidas neste tipo de reinstalação mas a VTA, a ShAcc, a ABL e o CPF são as regiões que se suspeitava receberem projecções do HV.

Foi aceite um papel do hipocampo dorsal neste tipo de reinstalação, sendo que a sua inactivação reversível a alterou. [61]

A transmissão glutamatérgica, através da estimulação dos receptores mGluR1 no hipocampo dorsal, é importante neste tipo de reinstalação, podendo ser importante no incentivo motivacional e nos processos de memória que contribuem para esta reinstalação. [71] A fonte da transmissão glutamatérgica para o hipocampo dorsal era ainda desconhecida, sendo que esta localização recebe aferentes da ABL. [61]

#### **4.2.3.2.3. Núcleo accumbens**

A inactivação reversível da “shell” e a do “core” foram capazes de atenuar a reinstalação de forma semelhante, suportando a hipótese do envolvimento de ambas. [73] No entanto, era aceite que a “shell” tem um papel inibitório da reinstalação, sendo este resultado contraditório com esse papel.

A elevação da transmissão glutamatérgica nesta área é importante neste tipo de reinstalação, existindo evidência para o envolvimento dos receptores AMPA e mGluR1 no “core” e apenas dos AMPA na “shell”. [74]

Foram propostas estruturas que seriam responsáveis pela elevação glutamatérgica no accumbens, nomeadamente o CPFDM e o hipocampo dorsal para o “core”, o CPFVM e o HV para a “shell” e a ABL e o COF para ambos, sendo necessária investigação para clarificar estas hipóteses. [74]

O papel do accumbens neste tipo de reinstalação poderia ser o de promover a motivação induzida pelo contexto e a discriminação desse contexto, [73] estando ainda por confirmar as interacções que protagoniza com outras estruturas cerebrais.

#### **4.2.3.2.4. Outras estruturas**

A ABL é importante na memória da associação contexto-cocaína, sendo responsável pela manutenção dos efeitos motivacionais do contexto, bem como da capacidade de resposta do animal ao contexto, à semelhança do que acontece para os outros tipos de “cues”. [75]

A inactivação do caudado-putamen dorsolateral, [63] bem como o bloqueio nessa localização dos receptores dopaminérgicos e AMPA, [76] inibiram a reinstalação induzida por “cue” contextual, tendo sido sugerido também um potencial papel da substância negra.

Foi implicado também o hipotálamo lateral, através da avaliação da sua activação com recurso à marcação por Fos, [28] bem como o PVT, através da sua inactivação, que atenuou a reinstalação. [68]

Foi implicada também a transmissão serotoninérgica, através dos receptores 5-HT<sub>2C</sub>, [27] sendo as localizações envolvidas ainda desconhecidas.

A tabela 6 apresenta os principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzido por “cue” contextual.

| <b>Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” contextual</b> |   |
|--|---|
| <b>Circuito neuronal</b>   | - Evidência para o envolvimento do hipotálamo ventral e do PVT [28,68]<br>- Importância das ligações entre a ABL e o hipocampo dorsal, o COF e o CPFDM [41,61,69]<br>- A ligação ABL-Hipocampo é importante na aquisição e consolidação da associação contexto-cocaína, bem como na sua utilização durante a reinstalação [61,70] |
| <b>Córtex cerebral</b>   | - Importância do CPFDM [41]<br>- Papel inibitório do CPFVM na reinstalação, provavelmente dependente da sua activação glutamatérgica e de projecções glutamatérgicas para a “shell” do accumbens [41]   |
| <b>Hipocampo</b>   | - Importância da transmissão glutamatérgica no hipocampo dorsal, através da estimulação de receptores mGluR1 [71]<br>- A inactivação do hipocampo ventral atenuou a reinstalação [26]   |
| <b>Núcleo accumbens</b>  | - A activação do “core” é importante na reinstalação, não sendo o papel da “shell” consensual [73]<br>- Importância da elevação glutamatérgica mediada pelos receptores AMPA e mGluR1 no “core” e pelos AMPA na “shell” [74]  |
| <b>Amígdala basolateral</b>  | - Importante na aquisição e consolidação da associação “cue”-cocaína, bem como na utilização dessa associação aquando da reinstalação [22,61,75]  |
| <b>Caudado-putamen</b>   | - Importância dos receptores dopaminérgicos e glutamatérgicos AMPA [76]   |
| <b>Área tegmental ventral</b>  | - Aumento do glutamato com conseqüente activação dopaminérgica [48,62]  |
| <b>Outros</b>  | - Evidência para um papel da transmissão serotoninérgica [27]   |

**Tabela 6.** Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por “cue” contextual. Propostas com evidência ainda insuficiente não são apresentadas.

#### 4.2.3.3. Estímulos condicionados contextuais e abstinência

Como referido anteriormente nesta revisão, os mecanismos envolvidos na reinstalação após abstinência ou extinção possuem algumas diferenças, sendo que existiram menos estudos usando períodos de abstinência. Este tipo de reinstalação teve alguns estudos utilizando

modelos com abstinência. A tabela 7 apresenta as principais descobertas na recaída no consumo de cocaína após abstinência.

Em dois estudos muito semelhantes, foram estudadas alterações da actividade neuronal durante a exposição ao contexto associado ao consumo de droga, com consequente reinstalação, após 22 horas ou 15 dias de abstinência. [59,76] Tendo em conta os resultados, foram consideradas como áreas envolvidas na reinstalação induzida por contexto após abstinência o CPFDM, o COF, o caudado-putamen e o CoAcc.

Foi também proposto um papel importante dos receptores AMPA e da transmissão glutamatérgica, a nível do CPFDM e do COF, neste tipo de reinstalação. [40]

---

#### **Principais descobertas na recaída no consumo de cocaína após abstinência**

---

- Importância significativa do caudado-putamen na reinstalação induzida por “cue” discreta, “cue” contextual ou “prime” [43,63]
  - A inactivação da substância negra atenuou a reinstalação induzida por “cue” discreta, “cue” contextual ou “prime” [43,63]
  - A inactivação do accumbens não teve efeito na reinstalação induzida por “prime” [43]
  - A inactivação da ABL e a do CPFDM não tiveram efeito na reinstalação induzida por “cue” discreta ou “cue” contextual [63]
  - Houve aumento da actividade neuronal no CPFDM, COF e “core” do accumbens, aquando da reinstalação induzida por “cue” contextual [59,76]
  - Importância dos receptores dopaminérgicos e AMPA no caudado-putamen para a reinstalação induzida por “cue” contextual [64]
- 

**Tabela 7.** Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína após abstinência. Propostas com evidência ainda insuficiente não são apresentadas.

### **4.3. Stress**

Em estudos com animais sobre possíveis diferenças entre sexos, os resultados apresentados não demonstraram diferenças significativas na reinstalação induzida por ioimbina [21] ou por administração de CRF. [77] No entanto, o sexo feminino apresentava uma maior variabilidade na resposta ao CRF, tendo sido proposta a necessidade de uma dose maior para revelar a diferença entre sexos.

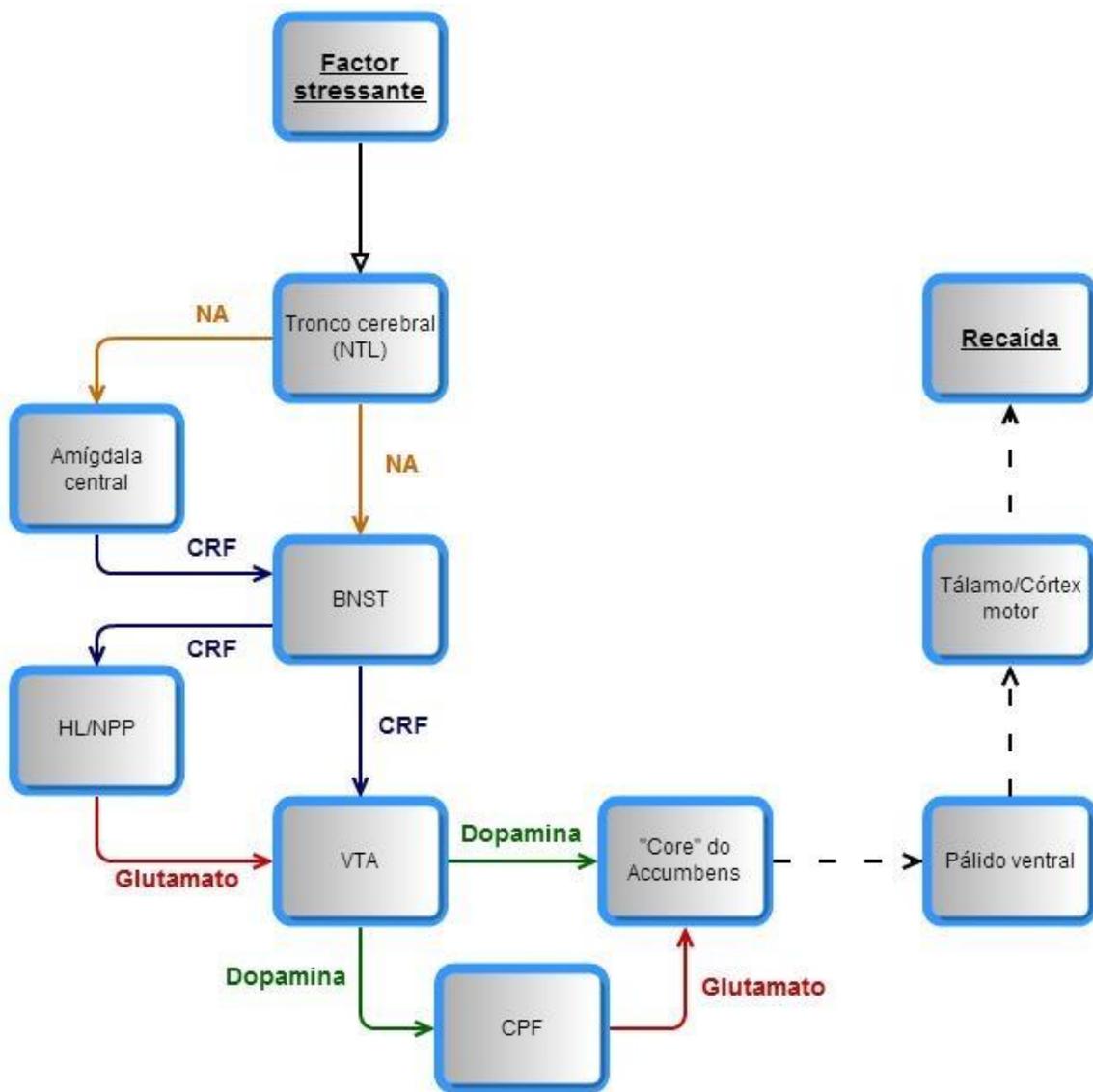
#### **4.3.1. Circuito neuronal**

Foi proposto um circuito neuronal envolvido na recaída do consumo de cocaína provocada por stress (Fig. 9). [32] O estímulo stressante activaria neurónios noradrenérgicos no núcleo tegmental lateral, a nível do tronco cerebral, com projecção para a amígdala central (ACe) e para o BNST. A activação da ACe pela NA levaria à activação de projecções mediadas por CRF, tendo como destino o BNST.

Estas projecções, juntamente com as noradrenérgicas do núcleo tegmental lateral, levariam à libertação de CRF a nível da BNST, com activação de projecções mediadas por CRF para o hipotálamo lateral, o núcleo pedunculopontino e, mais importantes, para a VTA.

Na VTA levariam à libertação de CRF, sendo a activação do hipotálamo lateral e do núcleo pedunculopontino um mecanismo alternativo de activação da VTA, através de projecções glutamatérgicas.

A libertação de CRF na VTA levaria a um aumento da libertação de glutamato nesta localização, com consequente activação de projecções dopaminérgicas para o CPF e o NAcc, responsáveis pela componente motora e consequente recaída, existindo projecções glutamatérgicas do CPF para o CoAcc.



**Fig. 9** Circuito neuronal envolvido na reinstalação induzida por stress para a cocaína. Existe um circuito principal bem definido com diversas interações acessórias. As ligações com evidência do seu envolvimento mas cujo neurotransmissor envolvido é desconhecido são apresentadas a negro e as ligações com evidência ainda insuficiente são apresentadas a tracejado. BNST: núcleo do leito da estria terminal, CPF: córtex pré-frontal, HL: hipotálamo lateral, NPP: núcleo pedunculopontino, NTL: núcleo tegmental lateral, VTA: área tegmental ventral

A autora sugeriu que este circuito poderia ser válido para outras drogas, nomeadamente para a heroína, sendo ainda necessário suporte experimental para essa hipótese.

Vários estudos [1,30-32,35,44,62,78] corroboraram e apresentaram evidência para a maioria deste circuito, tendo sido proposta uma divisão entre um circuito límbico, composto pela ACe, BNST e ShAcc, que seria responsável pela activação de um circuito motor

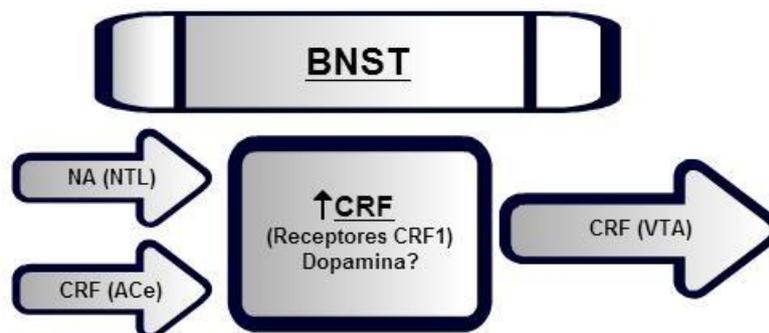
composto pelo CPFDM, CoAcc e pálido ventral, com posterior ligação para o tálamo e córtex motor, sendo que a integração entre ambos os circuitos levaria à recaída. [35]

### 4.3.2. Neurotransmissão

#### 4.3.2.1. Núcleo do leito da estria terminal/Amígdala central

Em termos de neurotransmissão, a NA é importante na activação de receptores  $\beta$ -adrenérgicos no BNST e na ACe, [31] sendo a fonte dessa NA o núcleo tegmental lateral. [35] Sabe-se também que ocorre a activação do sistema do CRF pela NA, mas não o contrário, ao nível do BNST e da ACe. [78]

A nível do BNST era aceite o papel importante da libertação de CRF (Fig. 10), [31] sendo a activação de projecções para o VTA devida à activação de receptores CRF1. [32]



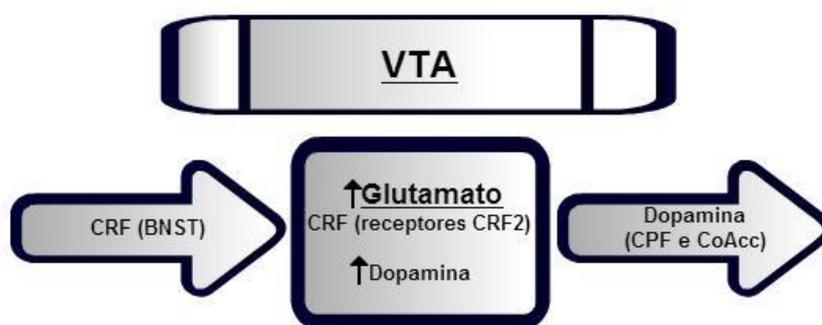
**Fig. 10** Alterações na neurotransmissão a nível do BNST aquando da reinstalação induzida por stress para a cocaína. O BNST recebe aferentes dependentes do CRF provenientes da amígdala central e noradrenérgicos do núcleo tegmental lateral, havendo activação de receptores  $\beta$ -adrenérgicos e libertação de CRF. Ocorre então activação de projecções dependentes do CRF para a VTA, mediada por receptores CRF1. ACe: amígdala central, BNST: núcleo do leito da estria terminal, NTL: núcleo tegmental lateral, VTA: área tegmental ventral

Foi sugerido o envolvimento da orexina, activando aferentes para o BNST e a ACe dependentes da NA e do CRF. [35] Foi também sugerido o envolvimento da DA, nestas localizações, regulando a função do CRF. [31]

#### 4.3.2.2. Área tegmental ventral

Nesta estrutura ocorre um aumento da resposta dos neurónios glutamatérgicos ao CRF, provavelmente mediado por receptores CRF2, [62,79] não sendo possível excluir a hipótese de um papel dos receptores CRF1.

Ocorreria então a elevação do glutamato e da DA com consequente activação de projecções dopaminérgicas (Fig. 11). [79]



**Fig. 11** Alterações na neurotransmissão a nível da VTA aquando da reinstalação induzida por stress para a cocaína. A VTA recebe aferentes dependentes do CRF provenientes do BNST, existindo libertação de CRF por activação dos receptores CRF2. Ocorre elevação do glutamato extracelular e libertação de dopamina com activação de projecções dopaminérgicas para o CPF e o "core" do accumbens. BNST: núcleo do leito da estria terminal, CoAcc: "core" do accumbens, CPF: córtex pré-frontal, VTA: área tegmental ventral

Existiu evidência que este processo agudo seria facilitado por neuroadaptações, induzida pelo consumo crónico de cocaína, nomeadamente na activação de projecções dopaminérgicas pelo glutamato [62] e na resposta dos neurónios glutamatérgicos ao CRF. [1] Estas neuroadaptações seriam de longa duração, podendo manter-se durante mais de 21 dias após a cessação do consumo de cocaína. [79]

Foi proposto um papel da orexina a nível da VTA, facilitando a activação dopaminérgica. [80] No entanto, a sua relação com a reinstalação induzida por stress não era ainda consensual.

Foi colocada a hipótese da plasticidade sináptica a nível dos neurónios dopaminérgicos da VTA, mediada por BDNF e provocada pelo consumo de cocaína, ser responsável pela resposta excessiva destes neurónios às situações de stress. [49]

#### 4.3.2.3. Outras estruturas

Foi analisado o papel do córtex cerebral neste tipo de reinstalação, [22] sendo que foram envolvidos o CPFDM, através da sua inactivação reversível e antagonismo dos receptores dopaminérgicos, e o COF, através da sua inactivação reversível e antagonismo dos receptores dopaminérgicos “D1-like”, mas não “D2-like”. Já o CPFVM não foi envolvido neste tipo de reinstalação.

Foi proposto que a elevação endógena do BDNF na ShAcc, durante o consumo crónico de cocaína, facilitaria o subseqüente processo de recaída. [58]

A reinstalação induzida pela administração de CRF, mas não por choque ou “prime”, foi atenuada pela administração ICV de um antagonista dos receptores canabinóides CB1. [54] Foi sugerido que a transmissão canabinóide poderia estar relacionada com a transmissão glutamatérgica e GABAérgica, a nível do BNST, da VTA ou da ABL.

A tabela 8 resume os principais mecanismos apresentados relativamente à recaída no consumo de cocaína induzido por stress.

---

#### Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por stress

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>BNST/Amígdala central</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Activação de receptores <math>\beta</math>-adrenérgicos por projecções noradrenérgicas provenientes do núcleo tegmental lateral. [31,35]</li><li>- Activação do sistema do CRF pela noradrenalina, com libertação de CRF [31,78]</li><li>- Activação de projecções dependentes do CRF para a VTA, através de receptores CRF1 [32]</li></ul> |
|------------------------------|---|

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Área tegmental ventral</b> | - Elevação do glutamato e dopamina após estimulação pelo CRF, mediada por receptores CRF2 [62,79]<br>- Processo facilitado por neuroadaptações induzidas pelo consumo crónico de cocaína [1,62] |
| <b>Córtex cerebral</b>        | - Envolvimento da transmissão dopaminérgica no CPFDM e no COF [40]  |
| <b>“Shell” do Accumbens</b>   | - Importância da plasticidade sináptica induzida pelo consumo crónico de cocaína [58]   |

**Tabela 8.** Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de cocaína induzida por stress. Propostas com evidência ainda insuficiente não são apresentadas.

## **5. Recaída no consumo de heroína**

### **5.1. Re-exposição à heroína**

Foram analisadas as semelhanças e as diferenças entre os circuitos neuronais envolvidos na reinstalação do consumo de heroína e de cocaína, provocada por “prime”. [6] Os autores mostraram que a resposta a “prime” de heroína foi maior do que a resposta a “cue”.

Nesse estudo, através da inativação com muscimol+baclofeno, foi demonstrado o envolvimento, para a reinstalação do consumo de heroína, de várias localizações cerebrais, nomeadamente o CPFDM, o CPFVM, a amígdala basolateral e central, o “core” e a “shell” do accumbens, a VTA, o pálido ventral, o caudado-putamen dorsolateral, a substância negra e o BNST. Esta distribuição de localizações envolvidas foi apresentada como sendo mais difusa do que a da cocaína, possuindo algumas localizações semelhantes, bem como algumas diferentes, nomeadamente o BNST.

Apesar de se ter descoberto nesse estudo que a inativação do CPFVM atenuou este tipo de reinstalação, é necessário aprofundar o estudo em relação a este tema pois foi aceite que a inativação do CPFVM potenciou a reinstalação induzida por “cue”. [41]

Existem semelhanças em relação à re-exposição à cocaína também em termos de neurotransmissão, [4,19,40,66] sendo a principal diferença a existência para a heroína de evidência para um papel importante da elevação de NA no CPF. [1]

## **5.2. Estímulos condicionados**

### **5.2.1. Estímulos condicionados discretos**

Recentemente, através da inativação com muscimol+baclofeno, [6] foi demonstrado o envolvimento de várias localizações cerebrais, nomeadamente o CPFDM, o CPFVM, amígdala basolateral e central, o CoAcc, o BNST, o caudado-putamen dorsolateral, a substância negra e o pálido ventral. Esta distribuição de localizações envolvidas, apesar de possuir algumas semelhanças com a da cocaína, foi considerada mais difusa e apresentava um circuito ainda menos definido do que para a cocaína, tal como aconteceu para o “prime”.

A maioria dos estudos sobre este tema abordaram o papel do CPF, [65,66,81-83] principalmente do CPFVM, estrutura pouco estudada na reinstalação do consumo de cocaína.

A análise feita aos estudos existentes sobre o envolvimento do CPFVM, através da sua inativação farmacológica, chegou à conclusão que, apesar de apresentarem diferentes resultados que variavam entre atenuação e potenciação da reinstalação, o mais provável papel desta localização seria, através da sua activação glutamatérgica mediada por receptores AMPA, atenuar a resposta às “cues” associadas à droga, tal como acontece para a cocaína. [81]

Ainda em relação ao CPF, foi estudada a influência da plasticidade sináptica e da transmissão GABAérgica nesta localização. [82] Aquando deste tipo de reinstalação, a frequência de aferentes inibitórios para os neurónios do CPFVM aumentou, bem como a transmissão GABAérgica local.

Isto veio de encontro com a ideia que a inibição do CPFVM seria importante na reinstalação induzida por “cue” associada a heroína. O CPFVM tem, em condições normais, um papel na inibição da reinstalação. Existe também apoio a um papel da transmissão canabinóide nessa localização. [40]

A transmissão dopaminérgica na porção pré-límbica do CPFDM, cuja importância foi sugerida para a cocaína, teve evidência para um papel neste tipo de reinstalação utilizando a heroína, estudado através da administração nesta estrutura de um antagonista dos receptores dopaminérgicos D1, que a atenuou de forma potente e dependente da dose. [66]

Também com recurso a um antagonista dopaminérgico D1, administrado no accumbens, [83] foi descoberto que a administração no “core”, mas não na “shell”, atenuou este tipo de reinstalação.

### **5.2.2. Estímulos condicionados discriminativos**

No único estudo utilizando este tipo de reinstalação, [84] foi estudado o papel dos receptores canabinóides CB1, através do uso de um antagonista que reduziu a reinstalação de forma dependente da dose quando administrado no CPF e no CoAcc, mas não teve efeito quando administrado na ABL.

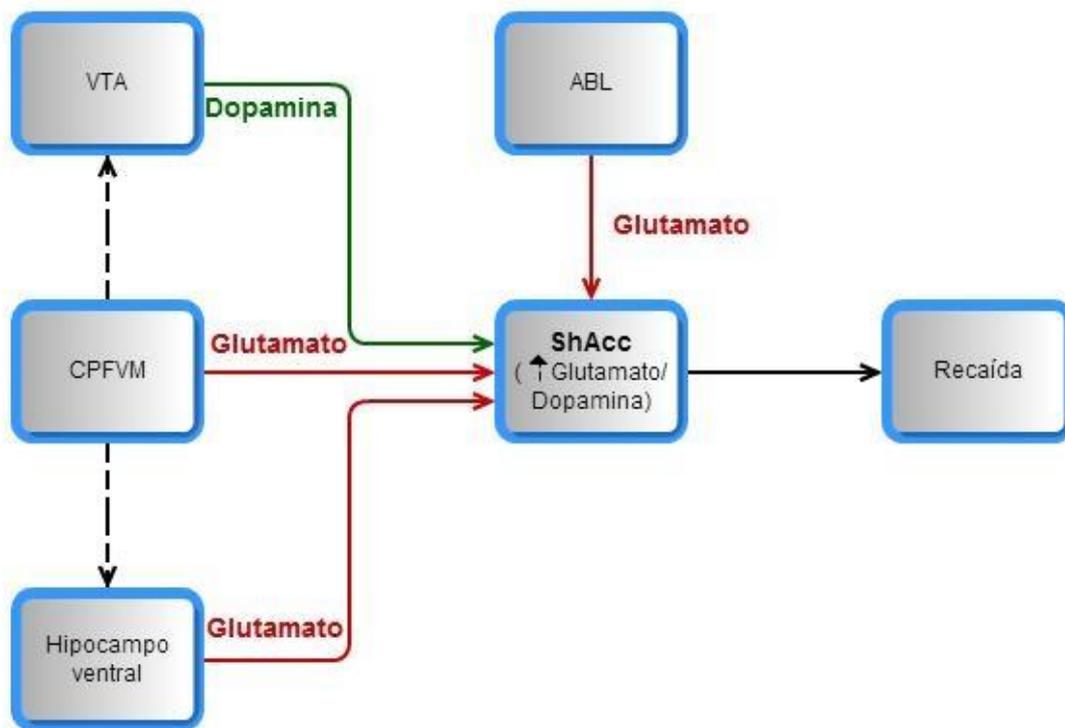
Este efeito seria dependente da alteração da transmissão glutamatérgica no accumbens e da transmissão dopaminérgica e GABAérgica no CPF.

### **5.2.3. Estímulos condicionados contextuais**

Esta área foi a que teve um maior volume de investigação relacionada com a reinstalação do consumo de heroína, no período de tempo abrangido por esta revisão.

### 5.2.3.1. Circuito neuronal

Numa revisão sobre o tema foi proposto um modelo (Fig. 12) que explicou parte do mecanismo neurobiológico envolvido na reinstalação do consumo de heroína devido a “cues” contextuais, [28] algo que não existia para o consumo de cocaína.



**Fig. 12** Circuitos neuronais e localizações envolvidos na reinstalação induzida por cue contextual para a heroína. A ShAcc serve como ponto de integração de diversas projecções aferentes, existindo nesta localização uma elevação dos níveis de glutamato e dopamina que leva a um estado de activação. Esse estado é responsável por uma cascata de alterações, sendo o resultado final o comportamento motor necessário à recaída. As ligações com evidência ainda insuficiente são apresentadas a tracejado e as ligações sem evidência em relação a neurotransmissão são apresentadas a negro. ABL: amígdala basolateral, CPFVM: córtex pré-frontal ventromedial, ShAcc: "shell" do accumbens, VTA: área tegmental ventral

Segundo este modelo, a exposição a “cues” contextuais levaria a uma activação de projecções glutamatérgicas, provavelmente provenientes do CPF, hipocampo e ABL, com destino à ShAcc, sem participação do CoAcc. Na “shell” haveria elevação do glutamato, potenciada pela activação dos receptores “D1-like” por projecções dopaminérgicas provenientes da VTA. Este estado de activação da ShAcc levaria a uma cascata de alterações que teria como efeito final a reinstalação.

A activação de projecções glutamatérgicas ipsi e contralaterais do CPFVM para a ShAcc e a sua interacção com a transmissão dopaminérgica na “shell”, nomeadamente receptores D1 pós-sinápticos, promove a reinstalação. [85]

Este papel da ligação CPFVM-ShAcc corresponderia ao oposto do seu papel na reinstalação do consumo de cocaína induzido por “prime” ou “cues”, abordados anteriormente, o que apoiou a noção de que os mecanismos envolvidos na reinstalação de cocaína e heroína, apesar de semelhantes, possuem consideráveis diferenças.

Foi aceite um papel na reinstalação dos receptores metabotrópicos do grupo II na VTA e na ShAcc. [83]

### **5.2.3.2. Neurotransmissão**

#### **5.2.3.2.1. Córtex cerebral**

Foi examinado o papel do CPFDM e do CPFVM neste tipo de reinstalação, tendo ocorrido activação neuronal em ambos. [86] No entanto, apenas a inactivação reversível do CPFVM, e não do CPFDM, diminuiu a reinstalação.

Foi aceite que uma pequena percentagem de neurónios do CPFVM formariam feixes contendo as associações aprendidas entre os efeitos da heroína e o contexto, sendo a activação destes feixes capaz de provocar a recaída. Estas descobertas foram diferentes do que é aceite para a cocaína, onde o CPFDM promove a procura de droga e o CPFVM a inibe.

#### **5.2.3.2.2. Núcleo accumbens**

Existiu evidência para a importância da elevação glutamatérgica, através da alteração da função dos receptores mGluR do grupo II, [87] bem como da transmissão dopaminérgica, através dos receptores D1. [85]

### 5.2.3.2.3. Estriado dorsal

O envolvimento do caudado-putamen dorsolateral neste tipo de reinstalação foi aceite, [9] estando o seu papel relacionado com a activação de receptores dopaminérgicos D1. [88]

## 5.3. Stress

Como foi referido anteriormente, é possível que o circuito neuronal envolvido na reinstalação do consumo de heroína induzida por stress seja semelhante ao da cocaína, embora ainda seja necessária maior evidência a nível do envolvimento de localizações cerebrais e da neurotransmissão.

Foi suportado um papel importante dos receptores CRF1 neste tipo de reinstalação, [30] tendo sido também sugerido um possível papel da vasopressina, interagindo com a NA. [1]

A tabela 9 apresenta as principais diferenças encontradas para a recaída no consumo de heroína, em relação à recaída no consumo de cocaína, para os vários factores desencadeadores.

### Principais alterações na recaída no consumo de heroína

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Re-exposição à heroína</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Envolvimento de VTA, CPFDM, CPFVM, ABL, ACe, CoAcc, ShAcc, BNST, caudado-putamen, substância negra e pálido ventral [6]</li><li>- Importância da noradrenalina no CPF [1]</li></ul>   |
| <b>“Cues” discretas</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Envolvimento de CPFDM, CPFVM, ABL, ACe, CoAcc, BNST, caudado-putamen, substância negra e pálido ventral [6]</li><li>- Importância da transmissão dopaminérgica, através de receptores D1, no CPFDM e CoAcc [66,83]</li><li>- Activação glutamatérgica no CPFVM, mediada por receptores AMPA, inibe a reinstalação [81]</li><li>- Aumento dos aferentes inibitórios e do GABA no CPFVM durante a reinstalação, com possível papel da transmissão canabinoide [40,82]</li></ul> |
| <b>“Cues” discriminativas</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Importância da transmissão glutamatérgica no accumbens, dopaminérgica/GABAérgica no CPF e canabinoide em ambas as estruturas [84]</li></ul>   |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>“Cues” contextuais</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Activação do CPFVM é necessária para a reinstalação [86]</li> <li>- Importância dos receptores mGluR do grupo II e dopaminérgicos D1 no accumbens [85,87]</li> <li>- Caudado-putamen envolvido através da activação dos receptores dopaminérgicos D1 [88]</li> </ul> |
| <b>Stress</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evidência para a importância dos receptores CRF1 [30]</li> </ul>   |

**Tabela 9.** Principais mecanismos envolvidos na recaída no consumo de heroína. São apresentadas as principais diferenças encontradas em relação à recaída no consumo de cocaína. Propostas com evidência ainda insuficiente não são apresentadas.

## 6. Associação entre factores capazes de provocar recaída

O processo de recaída muitas vezes não é despoletado apenas por um factor específico mas sim pela associação de dois ou mais factores capazes de o provocar, principalmente a associação entre uma situação aguda ou crónica de stress e a exposição a uma “cue” associada à droga.

Esta associação entre factores era algo pouco utilizado nos estudos sobre a reinstalação, mas recentemente foram realizados vários estudos utilizando a associação entre “cues” e “prime” de cocaína, [9,48,58,89] a associação entre diversos tipos de “cue” [90,91] e a associação entre “cues” e um factor desencadeador de stress. [7,21,38,39,92]

A ioimbina foi o factor desencadeador de stress mais utilizado, principalmente para avaliar a possível potenciação dos efeitos entre “cues” e stress. Alguns motivos para o uso da ioimbina e não dos choques foram o facto de o seu efeito ter uma maior duração e de depender de menos variáveis. [39]

Foi utilizada a associação ioimbina+”cue” discreta para induzir a reinstalação do consumo de cocaína [7,21] e de heroína, [39] analisando as diferenças entre a associação e os factores individualmente. Ambos os factores individualmente provocaram reinstalação significativa do

consumo de cocaína e de heroína, mas a administração da ioimbina antes da exposição à “cue” potenciou significativamente essa reinstalação, 3 a 5 vezes para a cocaína e 3 a 4 vezes para a heroína.

Foi possível chegar à conclusão que a exposição a “cues”, durante uma situação aguda de stress, potencia o processo de reinstalação no consumo de cocaína e heroína, sendo que as mulheres tiveram uma maior sensibilidade a esse efeito, [21] devido provavelmente a factores hormonais.

No entanto, ainda não existia muito suporte para as possíveis estruturas e alterações da neurotransmissão envolvidas nesta potenciação, sendo hipóteses apresentadas um sinergismo no aumento dopaminérgico a nível do CPF ou na activação a nível das conexões BNST-Amígdala e Amígdala-VTA. [7]

De acordo com estas hipóteses, foi demonstrado que a inactivação reversível do BNST reduziu significativamente a reinstalação do consumo de cocaína induzida pela associação “cue” discreta+ioimbina. [38] É possível que o BNST tenha um papel nesta associação, modulando a dopamina no CPF.

Em relação à associação entre “cues” discretas e “prime” de cocaína, a inactivação reversível do caudado-putamen dorsolateral atenuou significativamente a reinstalação induzida por essa associação, o mesmo não acontecendo com a lesão irreversível. [9]

Em relação a essa associação, foi também estudado o papel da modulação do BDNF na ShAcc. [58] Foi proposto que a regulação endógena, com elevação do BDNF a nível da ShAcc durante o consumo crónico de cocaína, facilitaria o processo de recaída mas não seria necessário a este processo.

Foi descoberto um papel importante do aumento da transmissão glutamatérgica no CoAcc durante a reinstalação provocada por este tipo de associação. [89] Existe inibição dos receptores mGluR do grupo II e activação dos mGluR do grupo I.

Existem alguns temas nesta área que ainda não foram abordados mas cujo estudo seria pertinente em futura investigação, nomeadamente a reinstalação provocada pela associação de stress com o “prime”, bem como um maior número de estudos em humanos sobre a importância destas associações na recaída.

## **7. Conclusão**

A recaída no consumo de substâncias continua a ser um dos principais problemas no tratamento da dependência, tendo havido nos últimos anos avanços importantes para um aperfeiçoamento das técnicas de estudo e uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos neste processo.

O volume de investigação sobre este tema tem aumentado, tratando-se de uma área que mantém o seu interesse e relevância devido ao impacto social, económico e legal do consumo de drogas. A compreensão dos mecanismos da recaída mantém a sua importância para uma melhor abordagem terapêutica e uma tentativa de prevenção dessa recaída.

O modelo operante continua ter validade para estudar os mecanismos neurobiológicos envolvidos no processo de recaída. Esta revisão apresentou modelos mais completos dos circuitos neuronais envolvidos e da neurotransmissão nas diversas estruturas cerebrais, sendo apresentados os dados conhecidos para os diferentes factores desencadeadores de reinstalação/recaída. Nalgumas áreas o conhecimento foi ainda insuficiente para estabelecer um circuito definido e para explicar as alterações na neurotransmissão em várias estruturas cerebrais envolvidas.

Foi possível compreender a importância das alterações neuronais provocadas pelo consumo crónico de drogas, presentes aquando do período de abstinência e que facilitam o processo de recaída. A existência de diferenças significativas nos mecanismos envolvidos na recaída do consumo de cocaína e de heroína foi também explicitada, reforçando a ideia da necessidade de abordagens distintas em termos de estudo e terapêutica.

Através de estudos utilizando períodos de abstinência, foi possível compreender algumas diferenças em relação ao uso de períodos de extinção, nomeadamente um papel mais relevante do caudado-putamen na reinstalação após abstinência.

A importância do circuito mesocorticolímbico continua a ser considerada um dos aspectos chave do mecanismo neurobiológico da recaída. Para o fenómeno de “prime” as áreas mais estudadas e mais importantes envolveram a transmissão dopaminérgica e glutamatérgica, com elevação desses neurotransmissores, em estruturas como a VTA, o CPF e o accumbens.

A reinstalação induzida por “cues” apresenta bastantes semelhanças e uma maior aproximação à induzida por “prime” em termos de mecanismos neurobiológicos envolvidos, sendo que a induzida por stress apresenta diferenças significativas em relação às outras.

Para a reinstalação induzida por “cues” a amígdala assume uma maior importância, nomeadamente na associação entre a “cue” e a substância, sendo essa importância protagonizada pelo BNST e pela ACE, através da transmissão noradrenérgica e envolvendo o CRF, para a recaída induzida pelo stress.

Foi também apresentada nesta revisão a informação disponível acerca das associações entre dois tipos de factores capazes de desencadear a recaída. Esta é uma área pouco abordada mas importante, devido ao facto de muitas vezes no processo de recaída em humanos ocorrer a associação entre vários factores desencadeadores. Foi possível chegar à conclusão que existe

uma capacidade desses factores, em associação, potenciarem a reinstalação, sendo possível abordar algumas das estruturas possivelmente envolvidas nesse efeito, como o BNST e o CPF. Trata-se de uma área que deve ser estudada no futuro, devido à sua importância no processo de recaída.

Os estudos futuros devem minimizar o uso de métodos como o bloqueio de estruturas cerebrais ou a marcação da actividade neuronal, que apesar de permitirem a identificação das estruturas envolvidas, não permitem uma clarificação dos circuitos neuronais e da neurotransmissão nessas estruturas, sendo necessários para isso métodos como a administração de antagonistas ou agonistas selectivos para um dado neurotransmissor e a inactivação simultânea e alternada de estruturas em que exista a suspeita de participação num circuito.

Devem ser melhor estudados os modelos de conflito em que a auto-administração da substância leva a consequências negativas, devido à sua maior semelhança com o que acontece em humanos. É importante uma maior investigação utilizando a heroína em modelos operantes visto que, apesar da evolução recente, o volume de investigação é ainda insuficiente para elaborar uma integração completa dos dados obtidos. Devem também ser feitas revisões dos conhecimentos actuais sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos na recaída de outras drogas não abordadas nesta revisão mas frequentemente consumidas, nomeadamente o álcool, o tabaco e os canabinóides.

Foi notória uma evolução do conhecimento sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos na recaída desde a última revisão feita sobre o tema, o que permitirá um desenvolvimento de novas terapêuticas, sendo a interacção entre estes dois campos de investigação essencial no estudo das dependências. Esta área de estudos deve, por isso, ser incentivado de forma a manter a progressão do conhecimentos nos próximos anos.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor João Relvas, orientador deste Trabalho Final, expresso os meus agradecimentos pelo rigor científico, disponibilidade e empenho na supervisão deste trabalho.

Agradeço ao meu colega João Gomes pela inestimável ajuda na escolha do tema e na fase inicial deste Trabalho, bem como pelo tempo dispendido na leitura dos vários rascunhos.

Agradeço também aos meus colegas Sofia Santos e João Machado pelos diversos contributos ao longo da elaboração deste Trabalho e sem os quais não teria conseguido resolver de forma eficaz alguns contratemplos que foram surgindo.

## Referências bibliográficas

1. Bossert JM, Ghitza UE, Lu L, Esptein DH, Shaham Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: An update and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 2005;526(1-3):36-50.
2. Epstein DH, Preston KL, Stewart J, Shaham Y. Toward a model of drug relapse: an assessment of the validity of the reinstatement procedure. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;189(1):1-16.
3. Schmidt HD, Anderson SM, Famous KR, Kumaresan V, Pierce RC. Anatomy and pharmacology of cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Eur J Pharmacol.* 2005;526(1-3):65-76.
4. Brown RM, Lawrence AJ. Neurochemistry underlying relapse to opiate seeking behaviour. *Neurochem Res.* 2009;34(10):1876-87.
5. Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):324-31.
6. Rogers JL, Ghee S, See RE. The neural circuitry underlying reinstatement of heroin-seeking behavior in an animal model of relapse. *Neuroscience.* 2008;151(2):579-88.
7. Feltenstein MW, See RE. Potentiation of cue-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats by the anxiogenic drug yohimbine. *Behav Brain Res.* 2006;174(1):1-8.
8. Kufahl PR, Zavala AR, Singh A, Thiel KJ, Dickey ED, Joyce JN, et al. c-Fos expression associated with reinstatement of cocaine-seeking behavior by response-contingent conditioned cues. *Synapse.* 2009;63(10):823-35.

9. Gabriele A, See RE. Lesions and reversible inactivation of the dorsolateral caudate-putamen impair cocaine-primed reinstatement to cocaine-seeking in rats. *Brain Res.* 2011;1417:27-35.
10. James MH, Charnley JL, Flynn JR, Smith DW, Dayas CV. Propensity to 'relapse' following exposure to cocaine cues is associated with the recruitment of specific thalamic and epithalamic nuclei. *Neuroscience.* 2011;199:235-42.
11. Di Ciano P, Robbins TW, Everitt BJ. Differential effects of nucleus accumbens core, shell, or dorsal striatal inactivations on the persistence, reacquisition, or reinstatement of responding for a drug-paired conditioned reinforcer. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(6):1413-25.
12. Fuchs RA, Lasseter HC, Ramirez DR, Xie X. Relapse to drug seeking following prolonged abstinence: the role of environmental stimuli. *Drug Discov Today Dis Models.* 2008;5(4):251-258.
13. Cooper A, Barnea-Ygael N, Levy D, Shaham Y, Zangen A. A conflict rat model of cue-induced relapse to cocaine seeking. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;194(1):117-25
14. Famous KR, Kumaresan V, Sadri-Vakili G, Schmidt HD, Mierke DF, Cha JH, et al. Phosphorylation-dependent trafficking of GluR2-containing AMPA receptors in the nucleus accumbens plays a critical role in the reinstatement of cocaine seeking. *J Neurosci.* 2008;28(43):11061-70.
15. Anderson SM, Schmidt HD, Pierce RC. Administration of the D2 dopamine receptor antagonist sulpiride into the shell, but not the core, of the nucleus accumbens attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(7):1452-61.

16. Xi ZX, Gilbert JG, Peng XQ, Pak AC, Li X, Gardner EL. Cannabinoid CB1 receptor antagonist AM251 inhibits cocaine-primed relapse in rats: role of glutamate in the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2006;26(33):8531-6.
17. Xue Y, Steketee JD, Rebec GV, Sun W. Activation of D<sub>2</sub>-like receptors in rat ventral tegmental area inhibits cocaine-reinstated drug-seeking behavior. *Eur J Neurosci*. 2011;33(7):1291-8.
18. Sun W, Xue Y, Huang Z, Steketee JD. Regulation of cocaine-reinstated drug-seeking behavior by kappa-opioid receptors in the ventral tegmental area of rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(2):179-88.
19. Fattore L, Spano MS, Deiana S, Melis V, Cossu G, Fadda P, et al. An endocannabinoid mechanism in relapse to drug seeking: a review of animal studies and clinical perspectives. *Brain Res Rev*. 2007;53(1):1-16.
20. Kippin TE, Fuchs RA, See RE. Contributions of prolonged contingent and noncontingent cocaine exposure to enhanced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;187(1):60-7.
21. Feltenstein MW, Henderson AR, See RE. Enhancement of cue-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats by yohimbine: sex differences and the role of the estrous cycle. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;216(1):53-62.
22. Feltenstein MW, See RE. NMDA receptor blockade in the basolateral amygdala disrupts consolidation of stimulus-reward memory and extinction learning during reinstatement of cocaine-seeking in an animal model of relapse. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;88(4):435-44.
23. Lee JL, Milton AL, Everitt BJ. cue-induced cocaine seeking and relapse are reduced by disruption of drug memory reconsolidation. *J Neurosci*. 2006;26(22):5881-7.

24. Lasseter HC, Ramirez DR, Xie X, Fuchs RA. Involvement of the lateral orbitofrontal cortex in drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Eur J Neurosci.* 2009;30(7):1370-81.
25. Fuchs RA, Feltenstein MW, See RE. The role of the basolateral amygdala in stimulus-reward memory and extinction memory consolidation and in subsequent conditioned cued reinstatement of cocaine seeking. *Eur J Neurosci.* 2006;23(10):2809-13.
26. Lasseter HC, Xie X, Ramirez DR, Fuchs RA. Sub-region specific contribution of the ventral hippocampus to drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Neuroscience.* 2010;171(3):830-9.
27. Crombag HS, Bossert JM, Koya E, Shaham Y. Context-induced relapse to drug seeking: a review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1507):3233-43.
28. Hamlin AS, Clemens KJ, McNally GP. Renewal of extinguished cocaine-seeking. *Neuroscience.* 2008;151(3):659-70.
29. Miguéns M, Boteau F, Olías O, Del Olmo N, Coria SM, Higuera-Matas A, et al. Genetic differences in the modulation of accumbal glutamate and  $\gamma$ -amino butyric acid levels after cocaine-induced reinstatement. A ser publicado em *Addict Biol.* [Preprint] 2011.
30. Shalev U, Erb S, Shaham Y. Role of CRF and other neuropeptides in stress-induced reinstatement of drug seeking. *Brain Res.* 2010;1314:15-28.
31. Erb S. Evaluation of the relationship between anxiety during withdrawal and stress-induced reinstatement of cocaine seeking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(5):798-807.

32. Gysling K. Relevance of both type-1 and type-2 corticotropin releasing factor receptors in stress-induced relapse to cocaine seeking behaviour. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(1):1-5.
33. Back SE, Hartwell K, DeSantis SM, Saladin M, McRae-Clark AL, Price KL, et al. Reactivity to laboratory stress provocation predicts relapse to cocaine. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106(1):21-7.
34. Brown ZJ, Erb S. Footshock stress reinstates cocaine seeking in rats after extended post-stress delays. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;195(1):61-70.
35. Smith RJ, Aston-Jones G. Noradrenergic transmission in the extended amygdala: role in increased drug-seeking and relapse during protracted drug abstinence. *Brain Struct Funct.* 2008;213(1-2):43-61.
36. Erb S, Petrovic A, Yi D, Kayyali H. Central injections of CRF reinstate cocaine seeking in rats after postinjection delays of up to 3 h: an influence of time and environmental context. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187(1):112-20.
37. Kupferschmidt DA, Tribe E, Erb S. Effects of repeated yohimbine on the extinction and reinstatement of cocaine seeking. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;91(3):473-80.
38. Buffalari DM, See RE. Inactivation of the bed nucleus of the stria terminalis in an animal model of relapse: effects on conditioned cue-induced reinstatement and its enhancement by yohimbine. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;213(1):19-27.
39. Banna KM, Back SE, Do P, See RE. Yohimbine stress potentiates conditioned cue-induced reinstatement of heroin-seeking in rats. *Behav Brain Res.* 2010;208(1):144-8.
40. Lasseter HC, Xie X, Ramirez DR, Fuchs RA. Prefrontal cortical regulation of drug seeking in animal models of drug relapse. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;3:101-17.

41. Van den Oever MC, Spijker S, Smit AB, De Vries TJ. Prefrontal cortex plasticity mechanisms in drug seeking and relapse. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(2):276-84.
42. Rogers JL, See RE. Selective inactivation of the ventral hippocampus attenuates cue-induced and cocaine-primed reinstatement of drug-seeking in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2007;87(4):688-92.
43. See RE, Elliott JC, Feltenstein MW. The role of dorsal vs ventral striatal pathways in cocaine-seeking behavior after prolonged abstinence in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;194(3):321-31.
44. Knackstedt LA, Kalivas PW. Glutamate and reinstatement. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(1):59-64.
45. Xi ZX, Li X, Peng XQ, Li J, Chun L, Gardner EL, et al. Inhibition of NAALADase by 2-PMPA attenuates cocaine-induced relapse in rats: a NAAG-mGluR2/3-mediated mechanism. *J Neurochem.* 2010;112(2):564-76.
46. Lu L, Xue Y, Steketee JD, Rebec GV, Sun W. Regulation of cocaine-induced reinstatement by group II metabotropic glutamate receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;220(1):75-85.
47. Li X, Li J, Gardner EL, Xi ZX. Activation of mGluR7s inhibits cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior by a nucleus accumbens glutamate-mGluR2/3 mechanism in rats. *J Neurochem.* 2010;114(5):1368-80.
48. Mahler SV, Smith RJ, Aston-Jones G. Interactions between VTA orexin and glutamate in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. A ser publicado em *Psychopharmacology (Berl)*. [Preprint] 2012.

49. Ghitza UE, Zhai H, Wu P, Airavaara M, Shaham Y, Lu L. Role of BDNF and GDNF in drug reward and relapse: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(2):157-71.
50. Ping A, Xi J, Prasad BM, Wang MH, Kruzich PJ. Contributions of nucleus accumbens core and shell GluR1 containing AMPA receptors in AMPA- and cocaine-primed reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Brain Res.* 2008;1215:173-82.
51. Wiggins A, Smith RJ, Shen HW, Kalivas PW. Integrins modulate relapse to cocaine-seeking. *J Neurosci.* 2011;31(45):16177-84.
52. Kumaresan V, Yuan M, Yee J, Famous KR, Anderson SM, Schmidt HD, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists attenuate cocaine priming- and cue-induced reinstatement of cocaine seeking. *Behav Brain Res.* 2009;202(2):238-44.
53. Wang X, Moussawi K, Knackstedt L, Shen H, Kalivas PW. Role of mGluR5 neurotransmission in reinstated cocaine-seeking. A ser publicado em *Addict Biol.* [Preprint] 2012.
54. Kupferschmidt DA, Klas PG, Erb S. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of corticotropin-releasing factor on the reinstatement of cocaine seeking and expression of cocaine-induced behavioural sensitization. *Br J Pharmacol.* 2012;167(1):196-206.
55. Toda S, Shen HW, Peters J, Cagle S, Kalivas PW. Cocaine increases actin cycling: effects in the reinstatement model of drug seeking. *J Neurosci.* 2006;26(5):1579-87.
56. Madayag A, Kau KS, Lobner D, Mantsch JR, Wisniewski S, Baker DA. Drug-induced plasticity contributing to heightened relapse susceptibility: neurochemical changes and augmented reinstatement in high-intake rats. *J Neurosci.* 2010 Jan;30(1):210-7.

57. Yee J, Famous KR, Hopkins TJ, McMullen MC, Pierce RC, Schmidt HD. Muscarinic acetylcholine receptors in the nucleus accumbens core and shell contribute to cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(2-3):596-604.
58. Graham DL, Edwards S, Bachtell RK, DiLeone RJ, Rios M, Self DW. Dynamic BDNF activity in nucleus accumbens with cocaine use increases self-administration and relapse. *Nat Neurosci.* 2007;10(8):1029-37.
59. Hearing MC, Miller SW, See RE, McGinty JF. Relapse to cocaine seeking increases activity-regulated gene expression differentially in the prefrontal cortex of abstinent rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;198(1):77-91.
60. Berglind WJ, Case JM, Parker MP, Fuchs RA, See RE. Dopamine D1 or D2 receptor antagonism within the basolateral amygdala differentially alters the acquisition of cocaine-cue associations necessary for cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Neuroscience.* 2006;137(2):699-706.
61. Fuchs RA, Eaddy JL, Su ZI, Bell GH. Interactions of the basolateral amygdala with the dorsal hippocampus and dorsomedial prefrontal cortex regulate drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats. *Eur J Neurosci.* 2007;26(2):487-98.
62. Wise RA. Ventral tegmental glutamate: a role in stress-, cue-, and cocaine-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1:174-6.
63. Fuchs RA, Branham RK, See RE. Different neural substrates mediate cocaine seeking after abstinence versus extinction training: a critical role for the dorsolateral caudate-putamen. *J Neurosci.* 2006;26(13):3584-8.

64. Kosten TR, Scanley BE, Tucker KA, Oliveto A, Prince C, Sinha R, et al. cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(3):644-50.
65. Zavala AR, Osredkar T, Joyce JN, Neisewander JL. Upregulation of Arc mRNA expression in the prefrontal cortex following cue-induced reinstatement of extinguished cocaine-seeking behavior. *Synapse*. 2008;62(6):421-31.
66. See RE. Dopamine D1 receptor antagonism in the prelimbic cortex blocks the reinstatement of heroin-seeking in an animal model of relapse. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(3):431-6.
67. Bäckström P, Hyytiä P. Involvement of AMPA/kainate, NMDA, and mGlu5 receptors in the nucleus accumbens core in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;192(4):571-80.
68. James MH, Charnley JL, Levi EM, Jones E, Yeoh JW, Smith DW, et al. Orexin-1 receptor signalling within the ventral tegmental area, but not the paraventricular thalamus, is critical to regulating cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(5):684-90.
69. Lasseter HC, Wells AM, Xie X, Fuchs RA. Interaction of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex is critical for drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(3):711-20.
70. Wells AM, Lasseter HC, Xie X, Cowhey KE, Reittinger AM, Fuchs RA. Interaction between the basolateral amygdala and dorsal hippocampus is critical for cocaine memory reconsolidation and subsequent drug context-induced cocaine-seeking behavior in rats. *Learn Mem*. 2011;18(11):693-702.

71. Xie X, Ramirez DR, Lasseter HC, Fuchs RA. Effects of mGluR1 antagonism in the dorsal hippocampus on drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;208(1):1-11.
72. Atkins AL, Mashhoon Y, Kantak KM. Hippocampal regulation of contextual cue-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;90(3):481-91.
73. Fuchs RA, Ramirez DR, Bell GH. Nucleus accumbens shell and core involvement in drug context-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;200(4):545-56.
74. Xie X, Lasseter HC, Ramirez DR, Ponds KL, Wells AM, Fuchs RA. Subregion-specific role of glutamate receptors in the nucleus accumbens on drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Addict Biol*. 2012;17(2):287-99.
75. Fuchs RA, Bell GH, Ramirez DR, Eaddy JL, Su ZI. Basolateral amygdala involvement in memory reconsolidation processes that facilitate drug context-induced cocaine seeking. *Eur J Neurosci*. 2009;30(5):889-900.
76. Hearing MC, See RE, McGinty JF. Relapse to cocaine-seeking increases activity-regulated gene expression differentially in the striatum and cerebral cortex of rats following short or long periods of abstinence. *Brain Struct Funct*. 2008;213(1-2):215-27.
77. Buffalari DM, Baldwin CK, Feltenstein MW, See RE. Corticotrophin releasing factor (CRF) induced reinstatement of cocaine seeking in male and female rats. *Physiol Behav*. 2012;105(2):209-14.
78. Brown ZJ, Tribe E, D'souza NA, Erb S. Interaction between noradrenaline and corticotrophin-releasing factor in the reinstatement of cocaine seeking in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;203(1):121-30.

79. Wang B, You ZB, Rice KC, Wise RA. Stress-induced relapse to cocaine seeking: roles for the CRF(2) receptor and CRF-binding protein in the ventral tegmental area of the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;193(2):283-94.
80. Wang B, You ZB, Wise RA. Reinstatement of cocaine seeking by hypocretin (orexin) in the ventral tegmental area: independence from the local corticotropin-releasing factor network. *Biol Psychiatry*. 2009;65(10):857-62.
81. Van den Oever MC, Goriounova NA, Li KW, Van der Schors RC, Binnekade R, Schoffelmeer AN, et al. Prefrontal cortex AMPA receptor plasticity is crucial for cue-induced relapse to heroin-seeking. *Nat Neurosci*. 2008;11(9):1053-8.
82. Van den Oever MC, Lubbers BR, Goriounova NA, Li KW, Van der Schors RC, Loos M, et al. Extracellular matrix plasticity and GABAergic inhibition of prefrontal cortex pyramidal cells facilitates relapse to heroin seeking. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(10):2120-33.
83. Bossert JM, Poles GC, Wihbey KA, Koya E, Shaham Y. Differential effects of blockade of dopamine D1-family receptors in nucleus accumbens core or shell on reinstatement of heroin seeking induced by contextual and discrete cues. *J Neurosci*. 2007;27(46):12655-63.
84. Alvarez-Jaimes L, Polis I, Parsons LH. Attenuation of cue-induced heroin-seeking behavior by cannabinoid CB1 antagonist infusions into the nucleus accumbens core and prefrontal cortex, but not basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(10):2483-93.
85. Bossert JM, Stern AL, Theberge FR, Marchant NJ, Wang HL, Morales M, et al. Role of projections from ventral medial prefrontal cortex to nucleus accumbens shell in context-induced reinstatement of heroin seeking. *J Neurosci*. 2012;32(14):4982-91.

86. Bossert JM, Stern AL, Theberge FR, Cifani C, Koya E, Hope BT, et al. Ventral medial prefrontal cortex neuronal ensembles mediate context-induced relapse to heroin. *Nat Neurosci.* 2011;14(4):420-2.
87. Bossert JM, Gray SM, Lu L, Shaham Y. Activation of group II metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens shell attenuates context-induced relapse to heroin seeking. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(10):2197-209.
88. Bossert JM, Wihbey KA, Pickens CL, Nair SG, Shaham Y. Role of dopamine D(1)-family receptors in dorsolateral striatum in context-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;206(1):51-60.
89. Kupchik YM, Moussawi K, Tang XC, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, et al. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biol Psychiatry.* 2012;71(11):978-86.
90. Di Pietro NC, Black YD, Kantak KM. Context-dependent prefrontal cortex regulation of cocaine self-administration and reinstatement behaviors in rats. *Eur J Neurosci.* 2006;24(11):3285-98.
91. Mashhoon Y, Wells AM, Kantak KM. Interaction of the rostral basolateral amygdala and prelimbic prefrontal cortex in regulating reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;96(3):347-53.
92. Buffalari DM, See RE. Footshock stress potentiates cue-induced cocaine-seeking in an animal model of relapse. *Physiol Behav.* 2009;98(5):614-7.

## **Restante bibliografía**

Kufahl PR, Olive MF. Investigating Methamphetamine Craving Using the Extinction-Reinstatement Model in the Rat. *J Addict Res Ther.* 2011;S1(3).

Aguilar MA, Rodríguez-Arias M, Miñarro J. Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. *Brain Res Rev.* 2009;59(2):253-77.

Soria G, Barbano MF, Maldonado R, Valverde O. A reliable method to study cue-, priming-, and stress-induced reinstatement of cocaine self-administration in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;199(4):593-603.

Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(1):9-19.

Shalev U, Grimm JW, Shaham Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev.* 2002;54(1):1-42.