

Álcool e nicotina: mecanismos de dependência

Alcohol and nicotine: mechanisms of dependence

Moisés Tolentino Bento da Silva¹, Fernando Luiz Oliveira de Araújo², Francisca Helvira Cavalcante Félix³, Antônio Felipe Leite Simão⁴, Rodrigo de Freitas Guimaraes Lobato⁵, Francisca Cléa Florenço de Sousa⁶, Marta Maria França Fonteles⁶, Glauce Socorro Barros Viana⁶, Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos⁷

RESUMO

O trabalho trata dos mecanismos envolvidos na dependência ao álcool e à nicotina. A dependência é caracterizada pelo uso compulsivo de uma determinada substância, que leva a uma inabilidade em limitar o consumo e ao surgimento de uma síndrome de abstinência durante a interrupção. O reforço ou recompensa ocorre quando neurônios liberam dopamina para o *nucleus accumbens* após o consumo da droga. A tolerância consiste na diminuição de sensibilidade ao efeito da droga de tal modo que, com o passar do tempo, doses maiores são necessárias para a obtenção do mesmo efeito. Várias drogas que podem atuar bloqueando os mecanismos de dependência são utilizadas ou estão sendo desenvolvidas para o tratamento da dependência a essas drogas.

Unitermos. Etanol, Nicotina, Dependência.

Citação. Silva MTB, Araújo FLO, Félix FHC, Simão AFL, Lobato RFG, Sousa FCF, Fonteles MMF, Viana GSB, Vasconcelos SMM. Álcool e nicotina: mecanismos de dependência.

ABSTRACT

This article is about the mechanisms involved in dependence of alcohol and nicotine. Dependence is characterized by the compulsive use of a substance, which evokes abstinence syndrome when its use is stopped. Reward occurs when neurons release dopamine to *nucleus accumbens* after drug use. Tolerance is the reduction of drug effects, in that higher doses are necessary to produce same effect as before tolerance. Many drugs that act through blockade of dependence mechanisms are used or are being developed to the treatment of dependence.

Keywords. Ethanol, Nicotine, Dependence.

Citation. Silva MTB, Araújo FLO, Félix FHC, Simão AFL, Lobato RFG, Sousa FCF, Fonteles MMF, Viana GSB, Vasconcelos SMM. Alcohol and nicotine: mechanisms of dependence

Trabalho realizado no Laboratório de Neurofarmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.

1. Educador Físico, Doutorando em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.
2. Farmacêutico, Doutorando em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.
3. Farmacêutica, Mestrando em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.
4. Médico, Mestrando em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.
5. Estudante de Graduação em Medicina, Bolsista do Laboratório de Neurofarmacologia- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.
6. Farmacêutica, Doutorado em Farmacologia, Profª. Adjunta do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará Fortaleza-CE, Brasil.
7. Enfermeira, Doutorado em Farmacologia, Profª. Adjunta do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dra. Silvânia MM Vasconcelos
Laboratório de Neurofarmacologia,
Dept. de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina -
Universidade Federal do Ceará
R Cel. Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo
Tel.: (85) 3366-8337
CEP 60431-970, Fortaleza-CE, Brasil.
E-mail: silvania_vasconcelos@yahoo.com.br

Revisão

Recebido em: 02/12/08

ACEITO EM: 02/12/09

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A associação entre álcool e tabaco é um problema de saúde pública cada vez maior. Entre 80 e 95% dos alcoólatras fumam, uma proporção três vezes maior do que a população em geral. Ambas as substâncias têm o potencial de causar dependência¹.

O reforço ou recompensa refere-se aos processos fisiológicos pelos quais um dado comportamento, como o consumo de droga, torna-se habitual. Isto ocorre quando neurônios liberam o neurotransmissor dopamina para o *nucleus accumbens* (NAc) após o consumo da droga²⁻⁶.

No tabaco, a nicotina é o principal componente desencadeante do reforço. Uma vez dentro do cérebro, a nicotina ativa receptores nicotínicos, que por sua vez, contribui para o mecanismo de reforço. O álcool também aumenta a liberação de dopamina no NAc⁷.

A tolerância consiste na diminuição de sensibilidade ao efeito da droga de tal modo que, com o passar do tempo, doses maiores são necessárias para a obtenção do mesmo efeito. A administração crônica de nicotina em animais induz tolerância a alguns dos efeitos de recompensa ao álcool, enquanto a administração crônica de álcool induz tolerância a alguns dos efeitos da nicotina⁸. Esta tolerância cruzada leva ao aumento do consumo de ambas as drogas numa tentativa de alcançar os níveis anteriores de recompensa.

Tendo em vista os argumentos apresentados, faz-se necessário um melhor entendimento sobre os mecanismos envolvidos na dependência a essas substâncias, a fim de se encontrar um tratamento eficaz e com baixos custos. Esse trabalho visa a uma revisão de literatura acerca dos principais mecanismos envolvidos na dependência do álcool e do tabaco, bem como nas principais perspectivas de tratamento.

MÉTODO

Para a realização desse trabalho, foi feita uma revisão de literatura via internet utilizando-se os portais eletrônicos Pubmed, LILACS, Bireme, Science Direct, dentre outros. Foram utilizadas como palavras-chaves para a busca de artigos: álcool, nicotina, dependência. A pesquisa foi realizada no segundo semestre de 2009 e foram pesquisados trabalhos das línguas portuguesa e inglesa. Foram escolhidos os artigos que descreviam mecanismos de dependência, toxicologia e tratamento para os dependentes de álcool e nicotina.

RESULTADOS

Dependência

A dependência é uma desordem crônica caracte-

rizada pelo uso compulsivo de uma determinada substância, que leva a uma inabilidade em limitar o consumo e ao surgimento de uma síndrome de abstinência durante a interrupção do uso. Esse termo também tem sido definido como um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológico que se desenvolvem após o uso repetido de uma substância. Geralmente, tais fenômenos incluem um desejo forte em consumir a droga, dificuldades em controlar seu uso e persistência no uso⁹. Bem estabelecido como uma doença, o abuso de drogas está entre as enfermidades mais economicamente dispendiosas na sociedade moderna¹⁰.

O abuso de drogas tem sido conceituado como um processo crônico e complexo de neuro-adaptação pelos quais estas drogas alteram aspectos celulares e moleculares da função neural, que levam aos efeitos comportamentais destas substâncias, sendo modulado por fatores genéticos e ambientais¹¹.

A dopamina é a molécula que está mais claramente ligada ao reforço positivo das drogas de abuso. As drogas realçam a transmissão dopaminérgica, principalmente pelo sistema dopaminérgico mesolímbico. Esse sistema dopaminérgico de recompensa se origina na área tegmental ventral (ATV) e se projeta para o NAc, córtex pré-frontal e outras áreas límbicas.

Outro componente desta ampla concepção de reforço positivo é o sistema neuronal glutamatérgico, que influencia diretamente o sistema mesolímbico dopaminérgico. Inervações glutamatérgicas para a AVT e NAc, surgindo do córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala basolateral, foram implicados no estabelecimento da dependência de drogas¹¹.

Nos últimos anos, tem sido dada uma maior importância à ação da serotonina e norepinefrina, juntamente com sistema de neuropeptídeos, incluindo os peptídeos opióides e peptídeos relacionados com o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal¹¹.

O tabagismo e a nicotina

Dos cerca de 3.000 ingredientes presentes no cigarro, a nicotina é o principal responsável pela tolerância e dependência¹²⁻¹⁴.

O cigarro apresenta 800 mg de tabaco por unidade, dos quais 9 a 17 mg são de nicotina. Dez por cento deste valor é absorvido pelo indivíduo fumante. A maior taxa de absorção ocorre no pulmão, e menores quantidades são absorvidas pela boca e nasofaringe¹⁵.

No cérebro, a nicotina atua nos subtipos α4, α2 e α7 dos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) no córtex e hipocampo, permitindo a abertura

de canais catiônicos e promovendo excitação neuronal e maior liberação de neurotransmissores. Na medula, inibe os reflexos espinhais e causa relaxamento do músculo esquelético. Esse processo ocorre devido a uma estimulação das células inibitórias de Renshaw, no corno ventral da medula espinhal. Deste modo, não se pode afirmar que a nicotina é simplesmente excitatória ou inibitória. Em baixas doses, a nicotina promove uma hiperatividade e, em altas doses, sedação¹⁶.

A nicotina também atua inibindo a ativação de receptores 5-HT₃¹⁷. Estudos sugerem que a nicotina participa no início da depressão subsequente à supressão de transportadores 5-HT¹⁸. Além disso, a administração de nicotina também reduz os níveis de 5-HT e de tirosina hidroxilase nos núcleos dorsal e mediano da rafe.

A estimulação dos nAChRs na AVT pela nicotina resulta na liberação de uma variedade de neurotransmissores no cérebro, levando, por exemplo, a um aumento nos níveis de dopamina no NAc e os efeitos de recompensa¹⁹. Outros neurotransmissores liberados incluem a norepinefrina, acetilcolina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato e endorfinas, que medeiam vários efeitos da nicotina⁹.

Acredita-se que a maior parte da liberação de neurotransmissores ocorre via modulação de nAChRs pré-sinápticos, embora possa ocorrer liberação direta destes neurotransmissores. A liberação de dopamina é facilitada pelo aumento da liberação de glutamato mediada pela nicotina e, em longo prazo, pela inibição da liberação do GABA. Além disso, o uso crônico do cigarro pode reduzir os níveis de monoamino-oxidases (MAO) A e B. Isso aumenta os níveis de monoaminas nas sinapses e, consequentemente, aumenta os efeitos de recompensa²⁰.

Após exposições repetidas à nicotina, é estabelecido um processo de neuro-adaptação a alguns (mas não a todos) efeitos da nicotina. Observa-se um aumento dos nAChRs no cérebro em resposta à dessensibilização destes receptores mediados pela nicotina. Essa dessensibilização pode ter um importante papel no desenvolvimento da tolerância e dependência. Foi sugerido que os sintomas de abstinência e ânsia pelo uso da droga são estabelecidos em fumantes crônicos quando nAChRs previamente dessensibilizados são desocupados e recuperam sua resposta, o que ocorre durante os períodos de abstenção, como por exemplo durante uma noite de sono²⁰.

Em relação aos efeitos periféricos, a nicotina, em pequenas doses, realiza estimulação dos gânglios autônomos e dos receptores sensoriais periféricos no

coração e nos pulmões. São geradas algumas respostas reflexas autônomas como taquicardia, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial, diminuição da motilidade gastrintestinal e sudorese²¹.

A retirada abrupta da nicotina, assim como de outras substâncias utilizadas de forma abusiva, acarreta o desenvolvimento de uma síndrome de abstinência. Entre os principais sintomas, destacam-se irritabilidade, desempenho prejudicado das atividades psicomotoras, agressividade e distúrbios do sono. Entretanto, a síndrome de abstinência é menos severa do que a desenvolvida com fármacos opiáceos. A dependência física propriamente dita dura cerca de 2 a 3 semanas; após esse período, a dependência psicológica é mais importante para o retorno da utilização da nicotina como substância de abuso¹⁶.

Alcoolismo

O uso abusivo de derivados do álcool etílico (ou etanol) é hoje reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como uma doença e tem tratamento médico. O quadro de alcoolismo configura-se quando a ingestão de derivados etílicos deixa de ser um hábito social e passa a ser uma dependência, a ter caráter de obrigatoriedade²².

No Brasil, os índices demonstram que uma em cada dez pessoas tem problemas consequentes ao uso indevido de álcool²³. Estima-se que cerca de 10% das mulheres e 20% dos homens façam uso abusivo do álcool e 5% das mulheres e 10% dos homens apresentem a síndrome de dependência do álcool. Em um estudo realizado no estado de São Paulo para avaliar o perfil do uso de drogas de abuso, o álcool e o tabaco foram as drogas com maiores prevalências de uso, com percentuais de 53,2% e 39%, respectivamente. Quanto às estimativas de dependência de álcool, as percentagens estiveram em torno de 6%, valores próximos aos observados em estudos em outros países²⁴.

Evidências demonstram que o etanol atua em sítios hidrofóbicos de proteínas e modificam sua estrutura tridimensional. Estas proteínas incluem canais iônicos, receptores de neurotransmissores e enzimas envolvidas na transdução de sinais²⁵. Os neurotransmissores e receptores sensíveis aos seus efeitos incluem dopamina, serotonina, GABA, ácido glutâmico, adenosina, neuropeptídeo Y, noradrenalina (NA), receptores de cannabinoides e peptídeos opioides²⁶. Importantes alvos neuroquímicos para os efeitos agudos do etanol são o GABA, no qual o etanol atua facilitando a inibição gabaérgica, e o sistema glutamatérgico, no qual o etanol atua na inibição da excitação mediada

pelo glutamato. Mudanças adaptativas na transmissão mediada por estes dois neurotransmissores seriam responsáveis pelo desenvolvimento da dependência ao álcool. Em resposta à exposição crônica ao álcool, existe uma hiperexpressão compensatória de receptores do sistema glutamatérgico e uma hipoexpressão de receptores do sistema gabaérgico, resultando no estabelecimento da tolerância ao álcool²⁷.

O álcool em altas doses aumenta a liberação de dopamina no NAc²⁸. Entretanto, este processo pode requerer a atividade de outra categoria de neuromoduladores e peptídios opióides endógenos. Esta hipótese é baseada por observações que compostos, que inibem as ações dos peptídios opióides endógenos, previnem os efeitos do álcool na liberação de dopamina. Antagonistas de peptídios opióides agem primariamente em uma área cerebral onde os neurônios dopaminérgicos se estendem até a origem no NAc. Estas observações indicam que o álcool estimula a atividade dos peptídios opióides endógenos, levando indiretamente à ativação dos neurônios dopaminérgicos. Antagonistas dos peptídios opióides poderiam interferir com este processo, portanto reduzindo a liberação de dopamina²⁹.

Um mecanismo que pode ser responsável para o significado anormal, associado com os incentivos relacionados ao álcool, é a natureza não adaptativa da estimulação induzida pelo álcool da transmissão dopaminérgica no NAc. A liberação aumentada de dopamina no NAc induzida por reforçadores comuns (p. ex. comida) rapidamente induz habituação, e a apresentação repetida do estímulo não mais induz a liberação de dopamina. Em contraste, nenhuma habituação ocorre após o consumo repetido do álcool. Como resultado da persistente liberação de dopamina no NAc em resposta ao álcool, o estímulo associado ao álcool adquire um significado emocional e motivacional anormais que resultam no controle excessivo sobre o comportamento do alcoólatra. Esse controle excessivo constitui a essência da dependência³⁰.

A exposição ao álcool influencia a atividade neuronal serotoninérgica no núcleo dorsal da rafe^{31,32}. Os níveis dos metabólitos de serotonina na urina e no sangue aumentam após consumo agudo, indicando uma liberação aumentada de serotonina no sistema nervoso³³. Esse aumento pode refletir transmissão intensificada nas sinapses serotoninérgicas.

Os receptores 5-HT₂ parecem sofrer mudanças adaptativas após consumo crônico de álcool, como aumento do número e da atividade dos receptores 5-HT₂. A atividade aumentada do receptor 5-HT₂, causada

pela exposição crônica ao álcool, pode também contribuir para a síndrome de abstinência ao álcool³⁴.

A administração aguda de etanol produz um efeito bifásico na liberação de NA no córtex frontal. Baixas doses (0,2 g/kg) aumentam a liberação, enquanto doses altas (2g/kg) diminuem a liberação de NA³⁵. Os autores sugeriram que a diminuição na liberação de NA cortical pode refletir as propriedades sedativas-hipnóticas do etanol em altas doses, enquanto a liberação aumentada de NA pode representar uma correlação bioquímica da reatividade e alerta aumentados decorrentes das baixas doses de etanol.

Estudos recentes em nosso laboratório³⁶ têm demonstrado que a administração do etanol aumenta os níveis de glutamato no corpo estriado de rato e que esse efeito foi revertido pela associação do álcool com ketamina, um antagonista não-competitivo do receptor NMDA.

A inibição do receptor NMDA induzida pelo álcool tem sérias consequências nos processos de desenvolvimento, aprendizado e memória. A mais severa manifestação dos efeitos do álcool na plasticidade durante o desenvolvimento é a síndrome alcoólica fetal³⁷.

Outros pesquisadores demonstraram que o álcool inibiu a potenciação a longo prazo (LTP, *long term potentiation*) mediada por receptores NMDA *in vivo* e *in vitro*, fato que pode explicar a interferência do álcool no aprendizado³⁸.

Alguns dos efeitos deletérios do consumo crônico do álcool podem resultar na excitotoxicidade, excessiva atividade celular mediada pelos receptores NMDA. Em resposta à inibição do NMDA pela administração crônica de álcool, o número e a atividade desses receptores aumentam. Quando o álcool é retirado, entretanto, os receptores NMDA são desinibidos e a atividade aumenta além do normal. Essa excessiva atividade de receptores NMDA contribui para convulsões e deixa as células mais suscetíveis à morte celular excitotóxica³⁹.

O sistema colinérgico também está implicado nos efeitos agudos do álcool, assim como nas mudanças em longo prazo. A ativação de receptores nicotínicos nos neurônios dopaminérgicos pode explicar em parte as interações que ocorrem entre a dependência de álcool e do tabagismo⁴⁰.

A dependência ao álcool causa substancial perda neuronal em várias regiões do cérebro e induz neurodegeneração apoptótica no cérebro de ratos em desenvolvimento⁴¹. A intoxicação alcoólica aguda afeta de modo adverso o desempenho de tarefas envolvendo memória de curta duração em roedores e humanos⁴².

Tratamento

A abordagem farmacológica apresenta-se como importante fator no tratamento efetivo da dependência de álcool e de tabagismo, paralelamente à intervenção psicológica e abordagem social. Os papéis dos fármacos são diversos e dependem do estágio do estado clínico do paciente e do estágio de tratamento. Em geral, são usados na reposição, desintoxicação e na prevenção de recaídas. O manejo clínico se torna ainda mais complexo em pacientes que fazem uso de mais de um tipo de droga.

O tratamento para o dependente de tabaco por meio de fármacos envolve dois tipos de terapias aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA). O primeiro é a Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), que procura amenizar a necessidade de busca pela droga usando formulações que contém nicotina, mas que são incapazes de provocar dependência se usadas da maneira correta⁴³. Esta terapia é usada para substituir o uso da nicotina do tabaco e manter alguns de seus efeitos prazerosos, enquanto reduz o potencial de dependência e efeitos tóxicos associados ao uso do tabaco. A TRN utiliza gomas de mascar, adesivos transdérmicos, spray nasal e inaladores contendo níveis seguros de nicotina. A segunda terapia não compreende o uso de formulações que apresentam nicotina em sua formulação. O principal fármaco usado é o antidepressivo bupropiona.

Estudos tem comprovado que o mecanismo de ação da bupropiona está relacionado com a inibição da recaptação de noradrenalina e dopamina, aumentando os níveis extracelulares destas monoaminas. Outras evidências sugerem que a bupropiona pode agir como antagonista não-competitivo nos receptores nicotínicos da acetilcolina⁴⁴.

Fármacos de segunda linha usados no tratamento da dependência à nicotina são os antidepressivos nortriptilina e clonidina. A nortriptilina atua como inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina e serotonina. Assim como foi observado com o uso da bupropiona, a eficácia da nortriptilina no tratamento da abstinência foi demonstrada tanto em pacientes depressivos como em pacientes não-depressivos⁴⁵.

A clonidina é um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos que inibe a liberação de neurotransmissores, incluindo noradrenalina, o que diminui sua atividade no *locus coeruleus*. Este fármaco é usado pelo seu potencial sedativo e para o alívio da ansiedade e agitação que podem acompanhar a abstinência. A nortriptilina e a clonidina promoveram a interrupção do uso do cigarro em ensaios clínicos, mas ainda não

foram aprovados pelo FDA para este propósito⁴⁶.

O uso da vareniclina, um agonista parcial dos receptores nicotínicos da acetilcolina do tipo $\alpha_4\beta_2$, foi sancionado pelo FDA como adjuvante para o tratamento da dependência por cigarro⁴⁶. Acredita-se que o subtipo $\alpha_4\beta_2$ seja um importante mediador dos efeitos farmacológicos da nicotina. Na presença de nicotina, a vareniclina atua como antagonista competitivo, o que resulta em uma menor taxa de receptores nicotínicos ocupados pela nicotina.

O tratamento do alcoolismo envolve várias etapas. A primeira refere-se à retirada aguda e à detoxificação⁴⁶. As etapas posteriores visam manter os pacientes em remissão e desenvolver um estilo de vida compatível com abstinência a longo prazo.

Na tentativa de aliviar a síndrome da abstinência aguda, os benzodiazepínicos são eficazes. A clonidina e o propranolol também são úteis durante a abstinência ao álcool¹⁶.

O dissulfiram é usado para tornar o consumo de álcool desagradável. O dissulfiram inibe a enzima aldeído desidrogenase, elevando os níveis circulantes de acetaldeído. Rubor, taquicardia, hiperventilação e grau considerável de pânico e angústia ocorrem em decorrência do acúmulo excessivo de acetaldeído na corrente sanguínea¹⁶.

Há uma evidência experimental que sugere que bloqueadores de receptor NMDA (MK-801) podem servir como uma via potencial para tratamento. MK-801 reduz a frequência e severidade de convulsões induzidas pela retirada do álcool^{47,48}. MK-801 também bloqueia o desenvolvimento de tolerância ao álcool.

Como a dopamina medeia muitos efeitos centrais de reforço do álcool, uma tentativa de bloquear os efeitos de reforço do álcool parece uma estratégia lógica de tratamento. Antagonistas D2, como a bromocriptina, o pimozide e o haloperidol, reduzem o consumo de álcool em camundongos e ratos^{49,50}. Entretanto, surpreendentemente poucos dados clínicos no uso de agentes dopaminérgicos tem sido acumulados, e que os dados coletados não tem sido inequívocos. Tiapridal, outro antagonista dopaminérgico – D2, foi testado em humanos, reduzindo o consumo de álcool, aumentando o número de abstinência e diminuindo números de depressão e ansiedade^{51,52}.

Um estudo mostrou que a naltrexona, capaz de bloquear aos receptores opióides, reduz a liberação de dopamina pelo álcool no NAc, confirmando a teoria de que os opióides medeiam os efeitos de reforço do álcool através do sistema dopaminérgico⁵³. Esse bloqueio pode reduzir os efeitos de reforço do álcool no cérebro

por diminuir a recompensa, e, portanto, reduzir o consumo de álcool⁵⁴.

O acamprosato é utilizado para reduzir o desejo mórbido do álcool¹⁶. Estudos clínicos mostraram que o acamprosato foi eficiente em reduzir a recaída em pacientes com abstinência. Essa droga pode interagir com o GABA_A, por restabelecer a concentração basal diminuída de GABA após alcoolismo crônico, e com o glutamato, por bloquear o aumento de glutamato na fase de abstinência ao álcool⁵⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ações complexas comportamentais do etanol e da nicotina contribuem para o co-abuso entre as duas drogas. Especificamente o tabagismo, inicialmente reduz os efeitos aversivos do etanol, mas a tolerância desenvolve-se para este efeito. Além disso, baixas doses de etanol diminuem os sintomas de retirada da nicotina. Nicotina em virtude de suas ações de curta duração sobre o sistema colinérgico, tem efeitos positivos sobre certas funções cognitivas incluindo memória de trabalho e, sobre certas circunstâncias, pode ser neuroprotetora.

As importantes interações entre a nicotina e o álcool levantam a possibilidade de tratamento farmacológico que possam ou simultaneamente tratar a dependência ao álcool e a nicotina ou alternativamente tratar a dependência ao álcool através do bloqueio de receptores nACh que porventura contribuam para o consumo de álcool.

Assim, é necessário melhor compreensão da neurobiologia da dependência de nicotina e do álcool. Tal compreensão é importante para o desenvolvimento de fármacos que possam atuar nesses sistemas.

REFERÊNCIAS

- King AC, Epstein AM. Alcohol dose-dependent increases in smoking urge in light smokers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:547-52.
- Vasconcelos SMM, Macêdo DS, Lima LO, Sousa FCF, Fonteles MMF, Viana GSB. Effects of one-week ethanol treatment on monoamine levels and dopamine receptors in rat striatum. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36:503-9.
- Vasconcelos SMM, Cavalcante RA, Aguiar LMV, Sousa FCF, Fonteles MMF, Viana GSB. Effects of chronic ethanol treatment on monoamine levels in rat hippocampus and striatum. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:1839-46.
- Cunha GH, Jorge ARC, Fonteles MMF, Sousa FCF, Viana GSB, Vasconcelos SMM. Nicotina e tabagismo. *Rev Elet Pes Méd* 2007;1:1-10.
- Wong DVT, Ferreira JRO, Fonteles MMF, Viana GSB, Sousa FCF, Vasconcelos SMM. Álcool e Neurodesenvolvimento: Aspectos Genéticos e Farmacológicos. *Revista Eletrônica da Faculdade de Farmácia*. 2008;1:16-31.
- Bustamante D, Quintanilla ME, Tampier L, Gonzalez-Lira V, Israel Y, Herrera-Marschitz M. Ethanol induces stronger dopamine release in nucleus accumbens (shell) of alcohol-preferring (bibulous) than in alcohol-avoiding (abstainer) rats. *Eur J Pharmacol* 2008;591:153-8.
- Lyness WH, Smith FL. Influence of dopaminergic and serotonergic neurons on intravenous ethanol self-administration in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;42:187-92.
- Funk D, Marinelli PW, Lê AD. Biological processes underlying co-use of alcohol and nicotine: neuronal mechanisms, cross-tolerance, and genetic factors. *Alcohol Res Health* 2006;29:186-92.
- Gupta S, Kulhara P. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence: An overview and update. *Indian J Psychiatry* 2007;49:85-90.
- Wise RA. Addiction becomes a brain disease. *Neuron*. 2000;26:27-33.
- White FJ. A Behavioral/Systems Approach to the Neuroscience of Drug Addiction. *J Neurosci* 2002;22:3303-5.
- Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus. *Nicotine Tob Res* 2004;6:899-912.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care* 1999;26:611-31.
- Mansvelder HD, Mc Gehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002;53:606-17.
- Tobacco Addiction (endereço na internet). National Institute on Drug Abuse (NIDA). NIH Publication Number 06-4342. 2006. (atualizado em: 2005; acessado em: 12/2009). Disponível em: <http://www.nida.nih.gov/PDF/RRTobacco.pdf>
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 6ª. ed. Elsevier, 2007, 920p.
- Breitinger HGA, Geetha N, Hess GP. Inhibition of the serotonin 5-HT3 receptor by nicotine, cocaine, and fluoxetine investigated by rapid chemical kinetic techniques. *Biochemistry* 2001;40:8419-29.
- Xu Z, Seidler FJ, Ali SF, Slisker W, Slotkin TA. Fetal and adolescent nicotine administration: effects on CNS serotonergic systems. *Brain Res*. 2001;914:166-78.
- Mansvelder HD, De Rover M, McGehee DS. Cholinergic modulation of dopaminergic reward areas: upstream and downstream targets of nicotine addiction. *Eur J Pharmacol*. 2003;480:117-23.
- Benowitz NL. Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment. *The American J Med* 2008;121:S3-S10.
- Brunton LB, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Bases farmacológicas da terapêutica. 11ª. ed. McGraw-ill; 2005, 1821p.
- Vaillant GE. A história natural do alcoolismo revisitada. São Paulo: Artes Médicas Sul, 1999, 185p.
- Larini L, Salgado PET. Compostos voláteis. In: Larini L. Toxicologia. 2ª. ed. São Paulo: Manole, 1997, p.73-119.
- Interações por problemas com drogas psicotrópicas no Brasil. O Álcool é ainda o Grande Vilão! (endereço na Internet). CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Boletim, n. 41, junho 2000 (atualizado em: 2000; acessado em: 10/2009). Disponível em: <http://www.unifesp.br/dpsicobio/boletim/ed41/14.htm>
- Gordis E. The neurobiology of alcohol abuse and alcoholism: building knowledge, creating hope. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:9-11.
- Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyttia P, et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:3-9.
- Grobin AC, Matthews DB, Devaud LL, Morrow AL. The role of GABA_A receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacol* 1998;139:2-19.
- Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, Hyttia P, Lorang MT, Bloom FE, et al. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J. Neurosci* 1996;16:3474-85.
- Bienkowski P, Kostowski W, Koros E. The role of drug-paired stimuli in extinction and reinstatement of ethanol-seeking behaviour in the rat. *Eur J Pharmacol* 1999;374:315-9.
- Di Chiara G. Alcohol and dopamine. *Alcohol World Health Res* 1997;21:108-13.
- Morrorati SL, Johnson TB. Serotonergic neuronal activity in the dorsal raphe nucleus of selectively bred alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring rats and unselected wistar rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1362-7.
- Berggren U, Eriksson M, Fahlke C, Balldin J. Relationship between central serotonergic neurotransmission and reduction in alcohol intake by citalopram. *Drug Alcohol Depen* 2001;63:262-7.

- 33.Le Marquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: Clin Evid Biol Psychiatry 1994;36:326-37.
- 34.Lovinger DM. Alcohols and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997;356:267-82.
- 35.Rossetti ZL, Longu G, Mercuro G, Hmaidan Y, Gessa GL. Biphasic effect of ethanol on noradrenaline release in the frontal cortex of awake rats. Alcohol Alcohol 1992;27:477-80.
- 36.Vasconcelos SMM, Sales GTM, Lima NM, Soares PM, Pereira EC, Fontes MMF, et al. Determination of amino acid levels in the rat striatum, after administration of ethanol alone and associated with ketamine, a glutamatergic antagonist. Neurosci Letters 2008;444:48-51.
- 37.Gonzales RA, Jaworski JN. Alcohol and glutamate. Alcohol Health & Research World 1997;21:120-6.
- 38.Morrisetti RA, Swartzwelder HS. Attenuation of hippocampal long-term potentiation by ethanol: a patch-clamp analysis of glutamatergic and GABAergic mechanisms. J Neurosci 1993;13:2264-72.
- 39.Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS, Wilce PA. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. Neurochemistry International 2000;37:509-33.
- 40.Soderpalm B, Ericson M, Olausson P, Blomqvist O, Engel JA. Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. Behav Brain Res 2000;113:85-96.
- 41.Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science. 2000;287:1056-60.
- 42.Ryabinin AE. Role of hippocampus in alcohol-induced memory impairment: implication from behavioral and immediate early gene studies. Psychopharmacol 1998;139:34-43.
- 43.Hatsumaki DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. Lancet. 2008;371:2027-38.
- 44.Benowitz NL. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008; 49:57-71.
- 45.Steensland P, Simms J, Holgate J, Richards JK, Bartlett SE. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking. PNAS 2007;104:12518-23.
- 46.Mayo-Smith ME. For the American Society of Addiction Medicine Working Group for Practice Guideline on Pharmacology Management of Alcohol Withdrawal. Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. JAMA 1997;278:144-51.
- 47.Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. Ethanol and the NMDA receptor. Alcohol 1990;7:229-31.
- 48.Riaz A, Faingold CL. Seizures during ethanol withdrawal are blocked by focal microinjection of excitant amino acid antagonists into the inferior colliculus and pontine reticular formation. Alcohol Clin Exp Res 1994;18:1456-62.
- 49.Weiss F, Mitchiner M, Bloom FE, Koob GF. Free-choice responding for ethanol versus water in alcohol preferring (P) and unselected Wistar rats is differentially modified by naloxone, bromocriptine, and methysergide. Psychopharmacol 1990;101:178-86.
- 50.Ng GY, George SR. Dopamine receptor agonist reduces ethanol self-administration in the ethanol-preferring C57BL/6J inbred mouse. Eur J Pharmacol 1994;169:365-74.
- 51.Shaw GK, Majumdar SK, Waller S, Macgarvie J, Dunn G. Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious or depressive temperament. Br J Psychiatry 1987;150:164-8.
- 52.Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. Br J Psychiatry 1994;165:515-23.
- 53.Benjamin D, Grant ER, Pohorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. Brain Res 1993;621:137-40.
- 54.Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Outpatient management of patients with alcohol problems. Ann Intern Med 2000;133:815-27.
- 55.Dahchour A, De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. Prog Neurobiol 2000;60:343-62.