



Pesquisa neurobiológica sobre drogas: implicações éticas e políticas

A toxicodependência é um comportamento caracterizado pela perda de controlo sobre o consumo de drogas, por parte do indivíduo. Os toxicodependentes podem querer parar, mas têm dificuldades em fazê-lo, apesar de poderem sofrer consequências negativas.

Desenvolvimentos recentes no campo da neurobiologia ajudam-nos a compreender melhor este processo. Além disso, estes desenvolvimentos fornecem agora fortes fundamentos científicos para encarar a toxicodependência como uma patologia psiquiátrica, normalmente classificada como uma «doença cerebral crónica e recorrente».

A maioria das pesquisas neurobiológicas sobre a dependência têm incidido sobre

o papel desempenhado por um neurotransmissor libertado pela droga, denominado dopamina, na activação repetida do «sistema de recompensa» – um circuito constituído por um conjunto complexo de estruturas cerebrais, que actua como um barómetro indicador do estado físico e psicológico da pessoa. Impulsionados por desenvolvimentos tecnológicos recentes que têm vindo a ocorrer rapidamente neste campo, surgiram novos modelos, que têm em consideração a implicação de outros neurotransmissores no processo, e que também exploram o papel das diferenças genéticas entre indivíduos. Ao fornecerem um melhor conhecimento sobre a forma como a dependência se desenvolve, estas pesquisas podem proporcionar as bases

para novos tratamentos psicológicos e farmacêuticos, assim como para novas estratégias de prevenção. Até à data, as descobertas são encorajadoras, mas as implicações das mesmas podem ser facilmente sobrevalorizadas ou mal interpretadas, podendo também levantar várias questões éticas importantes que requerem ponderação cuidadosa. Este documento proporciona um resumo dos principais desenvolvimentos nesta área, e sublinha o facto de que quaisquer novas potenciais abordagens necessitarão de uma rigorosa avaliação, em termos de segurança e eficácia, antes de serem introduzidas na prática de rotina.

Definições

Neurotransmissor: substância química produzida e libertada pelos neurónios. Algumas destas moléculas (ácido gama-aminobutírico, GABA, ácido glutâmico) participam na comunicação entre neurónios; outras (dopamina, noradrenalina, serotonina) regulam (amplificando ou atenuando) a informação.

Sistema de recompensa: este circuito cerebral reforça o comportamento quando activado. Os dados indicam que as drogas de abuso proporcionam prazer porque activam este sistema.

Resumo das questões-chave

1. A pesquisa neurobiológica tenta compreender de que forma as drogas aditivas produzem alterações neuroquímicas no mecanismo de recompensa do cérebro, tornando a sua utilização apelativa e originando um impulso que conduz à utilização repetida das mesmas.
2. Um conjunto crescente de pesquisas sugere que o consumo crónico de drogas pode originar perturbações a longo prazo na regulação dos circuitos neurocognitivos envolvidos na motivação e atenção, tomada de decisões e na capacidade para inibir impulsos.
3. A neuroimagem e as tecnologias genéticas podem ajudar a definir com maior precisão os mecanismos profundos da dependência e a identificar os indivíduos que apresentam uma maior vulnerabilidade para desenvolverem dependência, permitindo que as intervenções sejam dirigidas para aqueles que apresentam maior risco.
4. Novas farmacoterapias, dirigidas a sistemas neurotransmissores específicos, implantes de medicamentos, vacinas contra as drogas ou tratamentos neurológicos podem apresentar o potencial de melhorar os comportamentos de dependência.
5. A neurociência e a pesquisa genética prometem fornecer uma explicação causal detalhada em termos de processos cerebrais. No entanto, os modelos causais ou sobressimplificados de dependência poderão também conduzir a políticas mais coercivas em relação aos indivíduos toxicodependentes, ao abandono de políticas sociais importantes ou ao enfraquecimento do apoio a abordagens comprovadas existentes no âmbito do tratamento da toxicodependência.
6. Existe a necessidade urgente de explorar as implicações éticas e de políticas na pesquisa da neurociência relacionada com a dependência, por forma a assegurar que os desenvolvimentos são implementados de maneira a salvaguardarem adequadamente os direitos humanos e a protegerem os valores éticos do consentimento, liberdade, igualdade e privacidade.

1. A pesquisa neurobiológica na dependência

Praticamente todas as drogas que se sabe originarem abuso ou dependência nos humanos, aumentam a libertação de um neurotransmissor denominado dopamina numa estrutura subcortical, o núcleo accumbens. Os neurónios que libertam a dopamina estão localizados na área tegmental ventral e na substância negra (ver figura). Estes neurónios dopaminérgicos formam o sistema mesocorticolímbico. Estimulam diferentes estruturas cerebrais, tais como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo, as quais fazem parte de um circuito designado por «sistema de recompensa».

A maioria dos modelos neurobiológicos da dependência sustenta que, dado que as drogas de abuso libertam dopamina e activam o sistema de recompensa, a dependência é motivada por uma modificação de reacções cinéticas e pelo aumento da libertação de dopamina. Esta desregulação corresponderia a uma maior reactividade dos neurónios dopaminérgicos a estímulos específicos relacionados com o produto agradável e viciante, ou a uma subregulação da sinalização da dopamina e uma redução de actividade no mecanismo de recompensa. Em situações naturais, a dopamina é libertada quando uma experiência recompensadora é nova, melhor do que o esperado ou inesperada. Esta libertação de dopamina ajuda o indivíduo a memorizar sinais que anunciam uma recompensa. Por esse motivo, quando o sistema da dopamina fica sobre-estimulado pelo consumo de drogas, a perseguição da repetição destes efeitos pode dominar outras actividades importantes e orientadas para objectivos.

2. Novos modelos na neurobiologia da dependência

Alguns estudos recentes sugerem que, apesar do papel decisivo e inquestionável que a dopamina desempenha na recompensa, as drogas de abuso podem induzir a dependência, não necessariamente através de um efeito directo sobre os neurónios dopaminérgicos. Existem algumas evidências de que a dopamina actua a jusante sobre dois outros neuromoduladores, a noradrenalina e a serotonina, responsáveis pela vigilância e pelo controlo da impulsividade, respectivamente. Estudos realizados em animais indicam que os neurónios noradrenérgicos e serotonérgicos estão acoplados (ou seja, limitam entre si as respectivas actividades) e que a repetida exposição a drogas de abuso perturba esta regulação. Ao longo do tempo, os

neurónios noradrenérgicos e serotonérgicos tornam-se autónomos e hiper-reactivos a estímulos externos e, possivelmente, este desacoplamento a longo prazo induzido pela droga explica as disfunções em termos de motivação e na capacidade para inibir impulsos.

Estudos realizados em animais e outras evidências sugerem a existência de uma grande variabilidade em termos de vulnerabilidade à dependência. O surgimento de novas tecnologias permite à pesquisa neurobiológica iniciar a identificação das diferenças neuropsicológicas e genéticas entre indivíduos, que podem influenciar as probabilidades que cada indivíduo apresenta de desenvolver dependência se consumir drogas.

3. Novas tecnologias na pesquisa sobre a dependência

Os avanços verificados na biologia genómica e molecular, tais como a capacidade de clonar e determinar a sequência dos subtipos dos receptores, transportadores e agonistas endógenos, têm permitido aos cientistas identificar e direccionar especificamente, para locais de recepção ou transporte relevantes, fármacos que bloqueiam (antagonistas) ou facilitam (agonistas ou agonistas parciais) a actividade. Além disso, têm sido utilizadas técnicas de manipulação genética em modelos animais para aumentar (ou seja, sobre-expressão de mutantes) ou bloquear (ou seja, eliminação transgénica de mutantes negativos dominantes) a actividade de uma molécula específica sob análise.

Estudos genéticos realizados em humanos têm tentado identificar genes específicos da susceptibilidade à dependência. Estudos em grande escala, de determinação de ligação e associação, identificaram numerosos e promissores genes candidatos, que conferem vulnerabilidade à dependência, mas até à data foram poucos os alelos que foram replicados de forma consistente e muitas das associações são modestas.

A neuroimagem, utilizando tecnologias tais como a imagiologia por ressonância magnética funcional (IRMf), a tomografia por emissão de positões (TEP), a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), a magnetoencefalografia (MEG) e a electroencefalografia (EEG), tem proporcionado conhecimentos profundos sobre a forma através da qual as alterações induzidas pelas drogas no cérebro podem produzir o tipo de défices cognitivos observados em toxicodependentes. Estas são técnicas não invasivas, que podem ajudar a identificar

«Os desenvolvimentos na neurociência estão a transformar a nossa compreensão de como as pessoas se tornam toxicodependentes, abrindo simultaneamente vias de investigação para novas abordagens de tratamento. Temos, contudo, de assegurar que estas novas e benéficas abordagens são rigorosamente avaliadas antes da implementação, para assegurar o máximo sucesso e a eficiência financeira.»

Wolfgang Götz,
director do OEDT

défices neuropsicológicos que podem constituir a principal causa para a incapacidade de um indivíduo deixar de consumir drogas.

4. Tratamentos tradicionais e novos da dependência

A dependência tem sido tradicionalmente tratada através de uma combinação de tratamentos farmacológicos e psicossociais. Os tratamentos farmacológicos habituais incluem: a) fármacos que impedem a droga aditiva de actuar (por exemplo, a naltrexona na prevenção de recaídas no caso da dependência da heroína) ou que tornam a mesma desagradável (por exemplo, o disulfiram no caso da dependência do álcool), ou b) fármacos que substituem a droga aditiva com uma versão menos prejudicial da droga (por exemplo, o tratamento de substituição opióide utilizando metadona). A terapia de substituição de nicotina constitui uma forma comum de tratamento de substituição para o tabagismo, mas não é particularmente eficaz. Alguns tratamentos também podem ser utilizados durante um curto período, para ajudar na desabituação dos indivíduos de todas as drogas. As intervenções psicossociais incluem terapia cognitivo-comportamental, intervenção motivacional, aconselhamento sobre drogas ou grupos de apoio de 12 passos. Estas terapias proporcionam um complemento importante para os tratamentos farmacológicos e médicos na obtenção de um resultado bem sucedido a longo prazo.

O progresso verificado na pesquisa neurobiológica sobre a dependência conduziu à utilização de fármacos dirigidos especificamente para o sistema dopaminérgico. No entanto, esta estratégia ainda não

demonstrou ser eficaz no tratamento da dependência, possivelmente porque os fármacos são dirigidos ao receptor de dopamina errado (ou seja, D2), ou porque também têm de ser tidos em consideração outros sistemas neurotransmissores modulatórios.

Estão em desenvolvimento, ou sob pesquisa, vários novos tratamentos, os quais podem proporcionar novas abordagens para o tratamento de algumas formas de toxicod dependência. Estes tratamentos incluem imunoterapias sob a forma de «vacinas» contra os efeitos da nicotina, cocaína e heroína, que actuam ligando-se à droga-alvo na corrente sanguínea, impedindo-a, assim, de alcançar o cérebro. A neurocirurgia é a forma mais invasiva e permanente de tratamento experimental, mas existem fortes objecções éticas a esta abordagem. Menos radical, mas igualmente causadora de preocupações éticas, é a estimulação cerebral profunda, a qual consiste na inserção de eléctrodos de estimulação eléctrica nas regiões do cérebro envolvidas na dependência, tais como a ínsula. Uma abordagem menos invasiva é constituída pela estimulação magnética transcraniana, que envolve a colocação de uma pequena bobina magnética junto do crânio, de forma a bloquear ou otimizar a actividade dos neurónios. Nenhuma destas abordagens está actualmente comprovada, e todas acarretam custos potenciais bem como benefícios possíveis.

5. Modelos causais da dependência

A forma como a dependência é compreendida pela sociedade é importante na selecção das respostas adequadas. A definição de dependência como uma patologia, na qual o controlo do indivíduo sobre o respectivo consumo de droga se apresenta debilitado, pode contrastar com uma perspectiva histórica segundo a qual os consumidores de drogas eram encarados como indivíduos autónomos, que se envolviam voluntariamente em actividades ilegais.

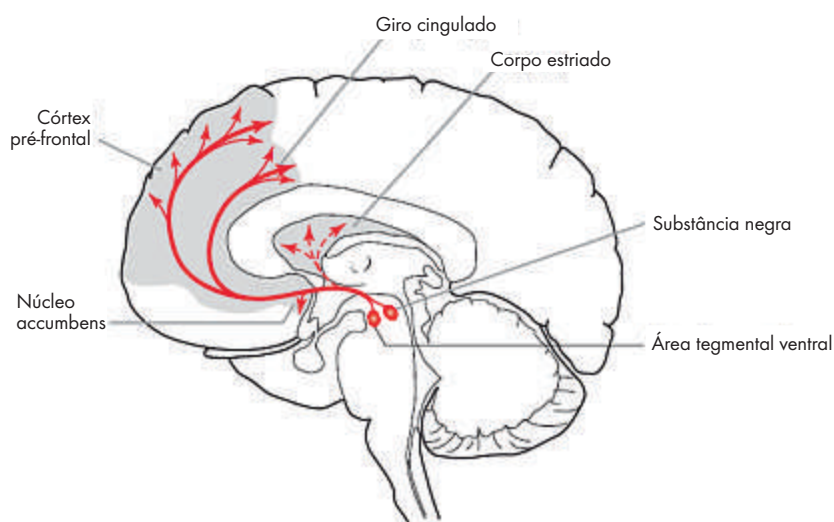
Até mesmo na actualidade, alguns autores permanecem cépticos relativamente à existência de dependência, e o grau de autonomia que os indivíduos dependentes têm sobre as respectivas acções continua a ser uma questão de importância fundamental. O modelo de patologia cerebral da dependência desafia a ideia de que o consumo de drogas é sempre uma escolha voluntária, defendendo que o consumo prolongado de drogas resulta em alterações duradouras na estrutura cerebral que enfraquecem o controlo voluntário. Embora estas alterações cerebrais possam explicar o porquê de os toxicod dependentes continuarem a consumir drogas, apesar da tolerância aos efeitos agradáveis das mesmas e das consequências adversas graves, este modelo também pode ser utilizado para argumentar que os toxicod dependentes podem não ter autonomia

para fazerem escolhas informadas ou para actuarem de acordo com as mesmas. O consumo de drogas abrange um conjunto complexo de comportamentos, e até mesmo a autonomia dos indivíduos dependentes é variável. Um risco de uma interpretação demasiadamente simplificada da emergente evidência neurobiológica reside na possibilidade de esta poder ser inadequadamente utilizada para justificar tratamentos coercivos, altamente invasivos ou até mesmo prejudiciais, por parte de proponentes excessivamente optimistas em relação à sua capacidade para curar a dependência, não demonstrando preocupação suficiente para com os mais amplos direitos humanos e as implicações éticas.

6. Implicações éticas e de carácter político

A pesquisa neurobiológica pode contribuir significativamente para a nossa compreensão do nível de autonomia dos toxicod dependentes e, por conseguinte, do quão responsáveis são pelas suas acções. A autonomia dos toxicod dependentes para fazerem escolhas sobre o consumo de drogas apresenta-se indubitavelmente reduzida quando estão intoxicados ou quando sofrem de sintomas de abstinência graves. No entanto, o nível de redução da autonomia varia grandemente, e o consentimento informado, ou seja, o processo pelo qual os indivíduos concordam com o tratamento tendo total conhecimento dos seus possíveis riscos e benefícios, e sem coerção, pode e deve ser obtido após a estabilização do doente. Se a pesquisa neurobiológica conduzir ao desenvolvimento de novos tratamentos, os mesmos juntar-se-ão e, possivelmente, complementarão os tratamentos existentes. Os doentes necessitarão de receber informações sobre diferentes opções de tratamento, e os custos e benefícios de toda e qualquer nova terapia deverão ser cuidadosamente tidos em consideração, juntamente com a potencial eficácia da mesma. Os tratamentos que sejam invasivos ou perigosos são de difícil justificação se já existirem opções mais seguras. Surgirão certamente importantes considerações éticas se for negada aos doentes a possibilidade de escolherem livremente qual o tratamento que pretendem seguir: estas questões poderão ser particularmente importantes no caso dos tratamentos oferecidos dentro do sistema de justiça criminal, onde é provável que exista algum grau de coerção. Um princípio ético geralmente aceite é o de que os cuidados disponíveis em ambientes prisionais deverão ser equivalentes aos disponibilizados à população em geral. Surgiram preocupações éticas se as novas terapias fosse desproporcionadamente dirigidas a indivíduos sob custódia, sendo-lhes negados outros tratamentos de eficácia comprovada.

Projeções dopaminérgicas do mesencéfalo para o prosencéfalo



Nota: Os neurónios dopaminérgicos mesocorticolímbicos da área tegmental ventral e da substância negra projectam para uma estrutura importante do circuito de recompensa, o núcleo accumbens, e para as áreas corticais principalmente responsáveis pela tomada de decisões, tais como consumir ou não drogas (por exemplo, o córtex pré-frontal e o giro cingulado). As projeções do mesencéfalo também estabelecem ligações com o núcleo caudado e o putâmen (identificado como «corpo estriado» na figura).

Fonte: Hyman et al., 2006.

Drogas em destaque é uma série de notas sobre políticas publicadas pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT), de Lisboa. São publicadas regularmente em 23 línguas oficiais da União Europeia e em norueguês e turco. Versão original: inglês. Reprodução autorizada mediante citação da fonte.

Para obtenção gratuita de exemplares, contacte-nos por correio electrónico: publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23-25, 1149-045 Lisboa, Portugal
Tel.: +351 218113000 • Fax: +351 218131711
info@emcdda.europa.eu • www.emcdda.europa.eu

Conclusões e considerações de carácter político

1. A neurociência tem o potencial de melhorar o nosso conhecimento da dependência, conduzindo possivelmente a novas formas de tratamento. Existe a necessidade de continuar a apoiar estudos nesta área, analisando simultaneamente a forma através da qual a investigação europeia pode ser encorajada e melhor organizada.
2. O pressuposto de que o consumo repetido de drogas de abuso induz modificações a longo prazo na neurotransmissão cerebral, constitui um forte argumento para a realização de pesquisas destinadas a caracterizar estas modificações e a descobrir formas de as inverter.
3. Novas metodologias, tais como a neuroimagem e a pesquisa genética, podem ajudar a compreender melhor as variações da vulnerabilidade à dependência, e até a importância dos factores sociais. No entanto, até que ponto isto pode ser usado na prática permanece incerto.
4. A eficácia de novas abordagens imunológicas e técnicas neurológicas irá requerer um escrutínio detalhado. Algumas abordagens nesta área poderão ser utilizadas de formas que originem importantes preocupações éticas e sociais, as quais poderão ofuscar, ou até mesmo superar, os potenciais benefícios.
5. A pesquisa neurobiológica proporciona apoio a um «modelo médico» da dependência. No entanto, muitas das questões relacionadas com as drogas dizem respeito ao consumo não dependente de substâncias ilegais, e a questão de quais são as abordagens adequadas para encorajar os indivíduos dependentes a submeterem-se a tratamento (em particular os que poderão não querer ser tratados) é crucial.
6. Um desafio importante para a política será o de encontrar formas de educar o público sobre as causas neurobiológicas da dependência, reconhecendo simultaneamente que as escolhas individuais e sociais também têm influência sobre o consumo de drogas e a dependência.

Principais fontes

- Deroche-Gamonet, V., Belin, D., Piazza P. V. (2004)**, «Evidence for addiction-like behavior in the rat», *Science*, vol. 305, n.º 5686, p. 1014 a 1017.
- Goodman, A. (2008)**, «Neurobiology of addiction: An integrative review», *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, n.º 1, p. 266 a 322.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., Nestler, E. J. (2006)**, «Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory», *Annual Review of Neuroscience*, vol. 29, p. 565 a 598.
- Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G. (2007)**, «Drugs futures 2025», em Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, Londres, p. 1 a 6.
- OEDT (2009)**, «Addiction neurobiology: ethical and social implications», *Monograph n.º 9*, Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, Lisboa (no prelo).
- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P. R. (1997)**, «A neural substrate of prediction and reward», *Science*, vol. 275, p. 1593 a 1599.
- Tassin, J.-P. (2008)**, «Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse», *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, n.º 1, p. 85 a 97.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J. (2004)**, «The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies», *Neuropharmacology*, vol. 47, suplemento 1, p. 3 a 13.

Informação na Internet

Assembleia Geral das Nações Unidas (1948), *Declaração Universal dos Direitos Humanos das Nações Unidas*, Nações Unidas, Helsínquia
<http://www.unhcr.ch/udhr/lang/por.htm>

UNAIDS (2006) *Directrizes Internacionais sobre VIH/sida e direitos humanos (versão consolidada)*, Gabinete do Alto-Comissariado das Nações Unidas para os Direitos Humanos e Programa Conjunto das Nações Unidas sobre VIH/SIDA, Genebra
http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-interguidelines_en.pdf

GeneWatch UK (2004), «Three reasons not to buy the NicoTest genetic test»
http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf



Serviço das Publicações
Publications.europa.eu

EDITOR OFICIAL: Serviço das Publicações Oficiais das Comunidades Europeias
© Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2009
DIRECTOR: Wolfgang Götz
AUTOR: Jean-Pol Tassin, director de pesquisa, Inserm, Collège de France
REDACTORA: Marie-Christine Ashby
CONCEPÇÃO GRÁFICA: Dutton Merryfield Ltd, Reino Unido
Printed in Luxembourg