

# MECANISMOS DE DEPENDÊNCIA QUÍMICA NO TABAGISMO: REVISÃO DA LITERATURA

## MECHANISMS OF CHEMICAL DEPENDENCY ON SMOKING: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.5380/rmu.v2i2.42122

Alisson F. Pupulim<sup>1</sup>, Andrey B. Sarris<sup>1</sup>, Luiz G. R. Fernandes<sup>1</sup>, Maki C. Nakamura<sup>1</sup>, Tatiane V. De Camargo<sup>1</sup>, Josue B. De Paula<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** O tabagismo está associado à dependência química da nicotina, a qual leva o fumante a manifestar características de abstinência, tolerância e abandono de atividades sociais. O fumo é também influenciado por fatores bioquímicos, genéticos e ambientais. **Objetivo:** Abordar os principais mecanismos de dependência química relacionados ao tabagismo. **Metodologia:** Foi realizada consulta à literatura médica através de meios eletrônicos e físicos. A consulta por meios eletrônicos se desenvolveu através de pesquisas nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO. Nas bases MEDLINE e LILACS foi utilizado como descritor “transtorno por uso de tabaco” (“tobacco use disorder”). **Discussão:** O mecanismo de dependência se relaciona com o alto poder de difusão da nicotina pelos alvéolos pulmonares e sua interação com receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) centrais. Isso possibilita indução e propagação do impulso nervoso até o sistema de recompensa cerebral, contribuindo com efeitos momentâneos de euforia e prazer, principalmente através da secreção de dopamina. A falta de nicotina no organismo leva o indivíduo à síndrome de abstinência, condição clínica desencadeada por alterações do número e estado dos receptores nicotínicos. A genética mostrou ter influência no início, na manutenção do hábito e no tratamento da dependência nicotínica, condicionada, no entanto, por fatores ambientais. Estudos mostraram também relação entre genes dos receptores nicotínicos e câncer de pulmão. **Conclusão:** A nicotina é o principal fator desencadeante da dependência ao tabaco, pois altera a conformação dos receptores colinérgicos nicotínicos. Estes influenciam na propagação do impulso nervoso até o sistema de recompensa cerebral, criando mecanismos de reforço positivo.

**Palavras chave:** Transtorno por Uso de Tabaco; Abandono do Uso de Tabaco; Tabaco; Dependência Química; Síndrome de Abstinência a Substâncias; Nicotina.

### ABSTRACT

**Introduction:** Smoking is associated with nicotine dependence, which leads the smoker to express characteristics of abstinence, tolerance and abandonment of social activities. Smoking is also influenced by biochemical, genetic and environmental factors. **Objective:** Describe the main addiction mechanisms related to smoking. **Methodology:** Medical literature was accessed through electronic and physical media. Consultation by electronic media was done through search in databases Medline, LILACS and SciELO. In Medline and LILACS, “tobacco use disorder” was used as a descriptor. **Discussion:** The dependency mechanism is related to the high power of diffusion of nicotine in pulmonary alveoli and its interaction with nicotinic cholinergic receptors (nAChR) in the brain. This allows induction and propagation of nerve impulses to the brain's reward system, contributing to the momentary effects of euphoria and pleasure, mainly through dopamine secretion. The lack of nicotine in the body leads the individual to the withdrawal syndrome, a clinical condition triggered by changes in the number and state of nicotinic receptors. Genetics has been shown to influence the onset, maintenance and the treatment of nicotine dependence, conditioned, however, by the environment. Studies also have shown a relation between genes of nicotinic receptors and lung cancer. **Conclusion:** Nicotine is the main triggering factor for tobacco dependence as it alters the conformation of the nicotinic cholinergic receptors. These receptors influence the propagation of nerve impulses to the brain's reward system, creating positive reinforcement mechanisms.

**Key-words:** Tobacco Use Disorder; Tobacco Dependence; Smoking; Nicotine; Substance Withdrawal Syndrome.

1- Acadêmicos de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

2- Docente Efetivo do Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Contato / Mail to Andrey B. Sarris - andreybiff@hotmail.com

Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) - Av. General Carlos Cavalcanti, nº 4.748 – Uvaranas, Ponta Grossa-PR. CEP: 84030-900.

## INTRODUÇÃO

A dependência química no tabagismo, relacionada principalmente a dependência à nicotina<sup>(1,2)</sup>, tem uma predominância de mais de 85% entre os fumantes diários<sup>(3)</sup>. Além do processo bioquímico, estão relacionados também à dependência química, a genética e o meio ambiente<sup>(4)</sup>. No intuito de abordar os principais mecanismos de dependência química ao tabaco, foi feita revisão da literatura médica através de pesquisa em bancos eletrônicos e meios físicos. A importância do estudo dos mecanismos de dependência relaciona-se a expressividade de dependentes nicotínicos na população<sup>(3)</sup> e sua relação com o sucesso dos processos de cessação do tabagismo<sup>(1,5)</sup>, os quais já se mostraram evidentes em estudos genéticos<sup>(5)</sup>.

## OBJETIVOS

Abordar os principais mecanismos de dependência química relacionados ao tabagismo.

## METODOLOGIA

Foi realizada consulta à literatura médica através de meios eletrônicos e físicos. A consulta por meios eletrônicos se desenvolveu através de pesquisas nas bases de dados Medline, LILACS e SciELO. Nas bases MEDLINE e LILACS foi utilizado como descritor “transtorno por uso de tabaco” (“tobacco use disorder”). A partir dos resultados, foram lidos os títulos dos 50 primeiros artigos encontrados, tendo como fator de inclusão títulos que enfatizassem a abordagem dos mecanismos de dependência química ao tabaco e como fatores de exclusão a indisponibilidade de texto completo gratuito e a dependência como fator de importância secundária. Na base “SciELO”, foi efetuada a pesquisa com o termo “Tabagismo Dependência”, lidos os títulos dos 87 artigos relacionados, tendo como fator de inclusão artigos com títulos relacionados diretamente à dependência ao tabaco. Foram selecionados 8 artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais através dos métodos citados e 2 foram excluídos por tangenciarem o tema de mecanismos de dependência. A consulta por meios físicos ocorreu através do acesso ao acervo da biblioteca do campus de Uvaranas da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa-PR, na seção de livros de Psiquiatria, representando 4 das referências.

## DISCUSSÃO

Dependência química é um padrão mal adaptativo do uso de substâncias que leva a prejuízo ou sofrimento clínico significativo, tendo como características a tolerância, a abstinência e o abandono ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em razão do uso de substâncias<sup>(3)</sup>. A tolerância refere-se a um enfraquecimento progressivo de determinado efeito de droga após exposição repetida, o que pode contribuir para o aumento do consumo da substância conforme se desenvolve o processo de adição<sup>(6)</sup>. A segunda característica, a abstinência, a qual também é conhecida por síndrome da abstinência, é designada por um conjunto de sintomas que causam desconforto intenso ao indivíduo, após período de ausência da substância<sup>(1,6)</sup>. A última característica, o abandono ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em razão do uso de substâncias geralmente relaciona-se à anedonia, ou seja, a perda da capacidade de sentir prazer, decorrente do estado depressivo pós-dependência<sup>(1)</sup>.

A dependência química ao tabaco é uma das mais severas devido a sua complexidade<sup>(1)</sup>. Estudos norte-americanos apontaram que mais de 80% dos fumantes já desejaram parar de fumar e não obtiveram sucesso<sup>(1)</sup>. Um ponto a ser avaliado é de que existem muitos usuários ocasionais de outras drogas, o que não é observado em tabagistas<sup>(1)</sup>. Ainda assim, estudos demonstram que as bases neurológicas da dependência à nicotina são semelhantes às das outras drogas de abuso<sup>(1)</sup>.

O principal agente responsável pela dependência no tabagismo é a nicotina<sup>(1,2)</sup>. Aproximadamente 85% dos atuais fumantes diários são dependentes de nicotina<sup>(3)</sup>. A nicotina, ao adentrar o organismo, atravessa os alvéolos pulmonares e chega ao encéfalo através do sangue. Cerca de 25% da nicotina inalada durante o ato de fumar chega à corrente sanguínea, atingindo o encéfalo em 15 segundos<sup>(7)</sup>. A meia-vida da nicotina é de duas horas<sup>(7)</sup>. No cérebro, a nicotina interage com receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR)<sup>(1,2,4)</sup>. Os principais receptores nACh envolvidos na dependência são os constituídos por cadeias polipeptídicas denominadas  $\alpha 4$  e  $\beta 2$ <sup>(1,4)</sup>, que, no entanto, não são os únicos<sup>(2)</sup>. A ligação da nicotina com esses receptores promove alterações conformacionais, facilitando o influxo de íons – principalmente  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{+2}$ . Isso impede que a acetilcolina se ligue a eles, o que ocorreria fisiologicamente<sup>(2)</sup>. Essa despolarização oriunda da passagem de íons faz com que o impulso nervoso se propague até o sistema de recompensa cerebral<sup>(1,2,6)</sup>. Esse sistema consiste em neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral do mesencéfalo e seus neurônios-alvo em regiões cerebrais mais anteriores, como o núcleo accumbens e outras

regiões estriatais ventrais (FIGURA 1). Essas regiões estão ligadas à tolerância, aumento da fissura e disforia em função da abstinência nicotínica<sup>(1,2,6)</sup>. No sistema de recompensa cerebral, a despolarização oriunda dos neurônios da área tegmental ventral resulta na liberação principalmente de dopamina<sup>(6)</sup> (FIGURA 2). A dopamina é um neurotransmissor derivado do aminoácido essencial tirosina e que produz influência sobre o movimento, sono, emoção e outros<sup>(8)</sup>. No tabagismo, a dopamina produz um efeito de reforço positivo<sup>(2)</sup>. Considerando estudos mais amplos em relação à dependência, todas as drogas que induzem à dependência têm em comum proporcionar euforia e prazer, atuando assim, como reforçadoras positivas<sup>(2)</sup>.

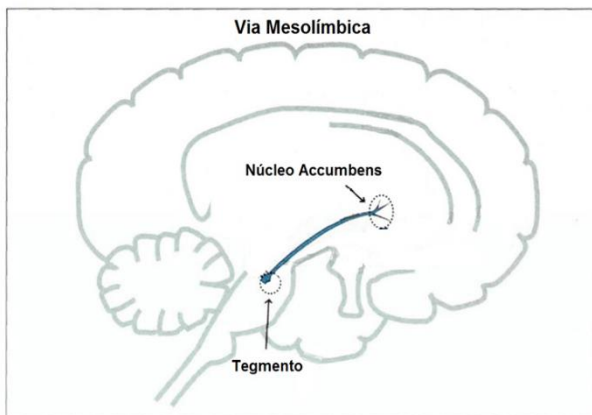


Figura 1 - Via Mesolímbica, com destaque ao Núcleo Accumbens. Adaptado da referência 11.

Além do estímulo à secreção de neurotransmissores, a nicotina inibe as enzimas monoamino-oxidases A e B (MAO's A e B), enzimas responsáveis pela degradação de monoaminas, especialmente da dopamina<sup>(2,6,9)</sup>. A inibição das MAO's A e B foi comprovada através de tomografia por emissão de pósitrons, por *Fowler et al (1996)* e *Volkow et al (1999)*<sup>(2)</sup>. Assim, ocorre uma extensão dos efeitos dopaminérgicos em razão de sua não degradação<sup>(8)</sup>. Apesar de não haver relação direta entre a inibição da MAO e dependência, esta poderia aumentar os efeitos reforçadores positivos da nicotina<sup>(2)</sup>.

Além da liberação de dopamina e da inibição da MAO, a nicotina causa aumento nas concentrações de noradrenalina e adrenalina circulantes, aumento na liberação de vasopressina,  $\beta$ -endorfina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol<sup>(7,9)</sup>. É provável que esses hormônios contribuam para o efeito estimulante do sistema nervoso central (SNC)<sup>(6,7)</sup>.

A demonstração da participação do sistema de recompensa cerebral na adição à nicotina foi demonstrada por *Stein et al (1998)* através de técnica de ressonância magnética com administrações intravenosas de nicotina – 0,75; 1,50 e 2,25 mg / 70kg. Foi observada ativação do núcleo accumbens, da amígdala, do tálamo límbico e do lobo cortical frontal<sup>(2)</sup>.

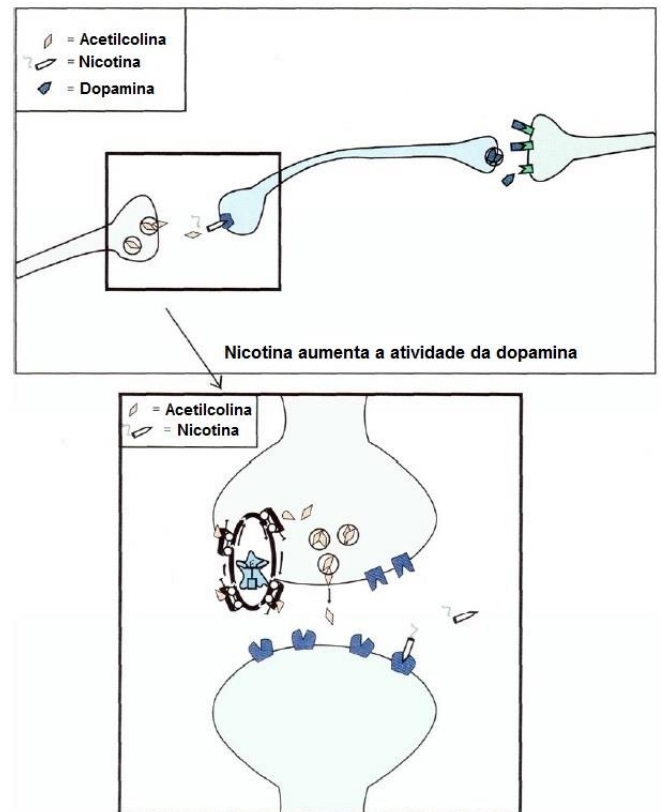


Figura 2 - Atuação da nicotina no encéfalo. A nicotina age sobre os receptores colinérgicos (acetilcolina) nicotínicos (nAChR) promovendo aumento de liberação de dopamina em neurônios da via do Sistema de Recompensa Cerebral. Adaptado da referência 11.

## Síndrome de Abstinência

A síndrome de abstinência tem como sintomas fissura, bradicardia, desconforto gastrointestinal, aumento do apetite, ganho de peso, dificuldade de concentração, ansiedade, disforia, depressão e insônia<sup>(2)</sup>. Uma dúvida inicial era a de que se a síndrome de abstinência seria mediada pelo sistema nervoso central (SNC) ou pelo sistema nervoso periférico (SNP)<sup>(2)</sup>. Experimentos realizados utilizando-se fármacos com atuações diferentes nos receptores nACh centrais e periféricos chegaram à conclusão de que ambos precipitam sinais somáticos da abstinência<sup>(2)</sup>. Entretanto, os efeitos emocionais parecem ser mediados apenas pelos receptores nACh centrais<sup>(2)</sup>.

Várias evidências indicam que concentrações baixas de nicotina inicialmente dessensibilizariam receptores nACh<sup>(2,9)</sup>. Após a exposição prolongada, esses receptores passariam de um estado de dessensibilização para um estado inativo. Em uma tentativa do organismo retornar à homeostasia, ocorreria um aumento do número de receptores<sup>(2,9)</sup>. Dessa forma, fumantes têm excesso de receptores nACh. No entanto, ao mesmo tempo, o ato de fumar mantém concentrações de nicotina suficientes para

inativar parte desses receptores (FIGURA 3). Após um período de abstinência, a queda acentuada da concentração de nicotina faz com que os receptores inativos recuperem o estado ativo e, dessa forma, um número excessivo de receptores tornam-se responsivos<sup>(2,9)</sup>. Como consequência, as vias colinérgicas tornam-se hiperexcitáveis à acetilcolina liberada fisiologicamente. Este fato contribuiria para os sinais e sintomas da abstinência. Assim, o indivíduo fumaria novamente para restaurar a concentração de nicotina e iniciar novamente o ciclo de dessensibilização/inativação dos receptores<sup>(2,9)</sup> (FIGURA 4).

Há evidências também da participação do receptor 5-HT<sub>1A</sub> da serotonina na síndrome de abstinência<sup>(2,6)</sup>. A administração de fármacos atuantes nestes receptores influenciaram as respostas do organismo<sup>(2)</sup>. Foi formulada a hipótese de que a cessação da nicotina aumenta a influência inibitória dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> somatodendríticos dos núcleos da rafe, o que conseqüentemente causa diminuição da liberação de serotonina em regiões límbicas<sup>(2)</sup>. Um dos suportes para esta hipótese é a bupirona, agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>, que é eficaz no alívio da síndrome de abstinência em humanos e é útil no tratamento do tabagismo<sup>(2)</sup>. Já o papel dos peptídeos opioides no desenvolvimento da síndrome de abstinência à nicotina ainda é controverso. A administração de antagonistas opioides em ratos só demonstrou sinais de abstinência em quantidades bastante elevadas<sup>(2)</sup>.

## Dependência e Genética

Pesquisas indicaram que fatores genéticos têm influência sobre as várias etapas do vício, desde o início do uso até a propensão de se tornar dependente<sup>(4)</sup>. Estudos com gêmeos monozigóticos indicaram também relação entre dependência, genética e meio ambiente<sup>(4)</sup>. Um ponto interessante é a maior possibilidade de mulheres serem afetadas geneticamente quanto à iniciação do uso do que em homens. Nestes, a influência genética se sobrepõe na manutenção do uso<sup>(4)</sup>. No entanto, os diversos estudos mostraram diferenças da influência genética em diversos grupos – sexo, idade, escolaridade, status socioeconômico e cultural<sup>(4)</sup> – ou seja, a influência do meio ambiente promove diferença na incidência da dependência<sup>(4)</sup>.

Ensaio mostraram que a porcentagem da influência genética sobre a adição varia entre 40 a 80%<sup>(5)</sup>. Entretanto, estudos mais atuais mencionam que a genética contribui com 56% para iniciação do uso do tabaco e 67% para a manutenção<sup>(5)</sup>.

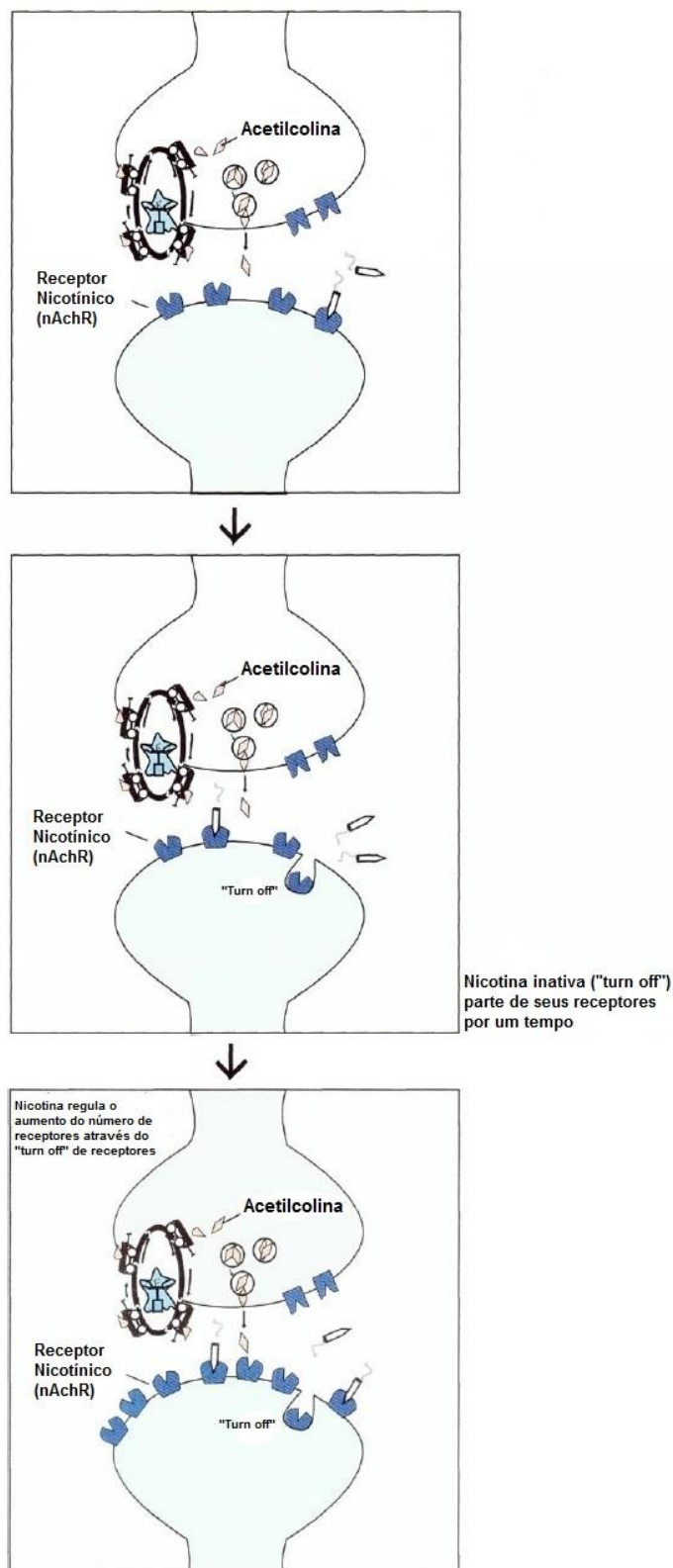


Figura 3. Nicotina e fenômeno de "turn off" pulmão<sup>(2,4,10)</sup>. Adaptado da referência 11.

Os receptores nACh são constituídos por 5 subunidades<sup>(1,4)</sup> e existem 12 genes das subunidades – nove alfa ( $\alpha$ 2- $\alpha$ 10) e três beta ( $\beta$ 2- $\beta$ 4)<sup>(4)</sup>. Três estudos com variantes nAChRA4, que codifica a subunidade  $\alpha$ 4,

mostraram relação entre esse gene e a dependência nicotínica<sup>(4)</sup>. O primeiro estudo revelou um significativo efeito protetor contra a dependência. Um segundo estudo mostrou que estão significativamente associados com a dependência, mas os efeitos diferiram em função de etnia e sexo. Um terceiro estudo demonstrou que os genes nAChRA4 estão significativamente associados com a resposta subjetiva ao tabagismo<sup>(4)</sup>.

Os subtipos, em especial, nAChRA5, nAChRA3 e nAChRB4 tiveram forte associação com a incidência da neoplasia<sup>(4,10)</sup>. O gene nAChRA3 que sintetiza subunidades  $\alpha 3$  para receptores colinérgicos do sistema nervoso periférico também mostrou associação direta com a dependência<sup>(4)</sup>.

Alguns estudos também evidenciaram relação entre genética e taxa de sucesso de medicações para a cessação do tabagismo, como a bupropiona e a nortriptilina<sup>(5)</sup>.

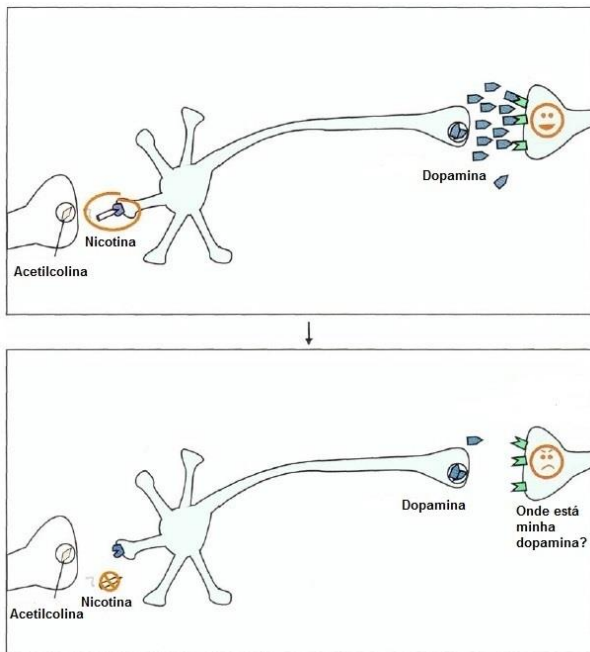


Figura 4. Síndrome de abstinência. O uso da nicotina faz com que se aumente os níveis de dopamina no Sistema de Recompensa Cerebral, levando a sensação de euforia e prazer. Ao se cessar o uso de nicotina, o indivíduo passa a ter diminuição dos níveis de dopamina, gerando os sintomas característicos da síndrome de abstinência. Adaptado da referência 11.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a dependência química relacionada ao tabagismo tem relações com fatores bioquímicos, genéticos e ambientais. Fica claro também a relação da nicotina como principal fator da dependência ao tabaco e sua associação como

reforçadora positiva, atuante no sistema de recompensa cerebral. As modificações estruturais e funcionais dos receptores colinérgicos nicotínicos, a inativação da enzima monoamino-oxidase, responsável pela degradação de dopamina, e as alterações hormonais relacionadas evidenciam o mecanismo básico de dependência química no tabagismo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadock BJ, Sadock VA. Transtornos relacionados a substâncias. In: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p.415-420; 478-480.
2. Planeta CS, Cruz FC. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. Rev Psiq Clin, vol. 32, nº 5, p.251-258, 2005.
3. Associação Americana de Psiquiatria (APA). Transtornos relacionados a substâncias. In: DSM-IV-TR® Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p.207-303.
4. Li MD, Burmeister M. New insights into genetics of addiction. Nat Rev Genet, vol. 10, nº 4, p.225-231, abril 2009.
5. Chatkin JM. A influência da genética na dependência tabágica e o papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo. J Bras Peunomol, vol. 32, nº 6, p.573-579, 2006.
6. Nestler EJ, Self DW. Aspectos neuropsiquiátricos do etanol e de outras dependências químicas. In: Yudofsky SC, Hales RE. Fundamentos de neuropsiquiatria e ciências do comportamento. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p.377-394.
7. Penton RE, Lester RAJ. Cellular Events in Nicotine Addiction. Semin Cell Dev Biol, vol. 20, nº 4, p.418-431, junho 2009.
8. Malbergier A, Oliveira Jr H. Transtornos relacionados ao uso de substâncias. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I et al. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional. 3ª ed. Porto Alegre, 2011. p.211-214; 218-220.
9. Buijnzeel AW. Tobacco Addiction and the Dysregulation of Brain Stress Systems. Neurosci Biobehav Rev., vol. 36, nº 5, p.1418-1441, maio 2012.
10. Wang JC, Cruchaga C, Saccone NL, Bertelsen S, Liu P, Budde JP, et al. Risk for nicotine dependence and lung cancer is conferred by mRNA expression levels and amino acid change in CHRNA5. Hum Mol Genet, vol. 18, nº 16, p.3125-3135, maio 2009.
11. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2ª ed. Nova Iorque: Cambridge University Press, 2002. p.375.