

# Psicofarmacologia Pavloviana: uma base associativa da tolerância e “craving” no processo da adicção à cocaína

## *Pavlovian psychopharmacology: the associative basis of tolerance and craving in the cocaine addiction process*

Agostinha Mariana C. de Almeida

Mestre em Neurociência e Comportamento - USP e docente na FAI

### Resumo

A adicção é caracterizada como uso compulsivo da droga e é analisada neste artigo, sob o prisma do condicionamento clássico. Tolerância e desejo compulsivo pela droga, “craving” não são somente fenômenos neurobiológicos, mas também respostas condicionadas (CRs), resultantes de reações antecipatórias do organismo, eliciadas por sinais do contexto associados, previamente, ao efeito da cocaína. Este artigo pontua que tolerância e “craving” são respostas, pelo menos em parte, extrafarmacológicas. Também, o contexto não é mera reprodução de propriedades físicas, mas envolve atribuição de sentidos no processo da adicção. Assim, a compreensão dos processos psicológicos em humanos pode ter relevância clínica, vez que pode apontar para diferenças individuais de vulnerabilidade da adicção à cocaína.

### Abstract

Drug addiction is characterized by compulsive drug taking and it is discussed under of classical conditioning. Tolerance and craving are not only neurological phenomena, but also conditioning responses (CRs), resultant from an anticipatory reaction of the organism, elicited by drug-paired cues (CS), previously associated with past drug effects. This paper points that tolerance and craving are “learned” responses and they are, at least in part, nonpharmacological responses. The conditionality, to addict is related to what context’s drug means, in the life of cocaine addicts. Thus, the comprehension of the psychological process in humans may be clinically relevant and reveal individual differences in vulnerability to cocaine addiction.

### Palavras-chave

Adicção, tolerância, craving, condicionamento clássico e contexto.

### Key words

Addiction, tolerance, craving, classical conditioning and context.

### Introdução

A adicção, sinônimo de dependência, é entendida como uso compulsivo da droga e tem sido objeto de discussões para diferentes modelos teóricos. Para Deroche et al (1999), a tolerância seria respon-

sável pelo processo da adicção. A tolerância à droga é caracterizada como diminuição de um efeito (euforia no caso da cocaína), havendo a necessidade do aumento da dose, para atingir o mesmo efeito anterior. A explicação farmacológica da tolerância está ligada a alterações neuroquímicas e, nesses processos, poderiam estar envolvidos mecanismos farmacocinéticos e ou farmacodinâmicos (GRAEFF & GUIMARÃES, 1999).

Outra explicação para a adicção está baseada no modelo de reforço, cujo conceito, é baseado na idéia de que a consequência (evento) contingente ao comportamento, faz com que este comportamento aumente a probabilidade de ocorrer em circunstâncias semelhantes. A cocaína produz reforço por sua habilidade de aumentar níveis sinápticos no circuito mesolímbico. Ela bloqueia o transportador da recaptação da dopamina (DAT). A euforia tem como substrato neural a via dopaminérgica mesoaccumbens, , efeito reforçador da própria droga para o aumento da auto-administração da cocaína (HYMAN, 1996). Assim, através de sua ação sobre poderosos centros endógenos de recompensa, produz intensa euforia que reforça seu uso subsequente. A explicação da ação reforçadora negativa está baseada no fato de que, no decorrer do tempo, a presença da droga promoveria alterações neuronais, e sua retirada geraria desconforto. Este estado afetivo negativo seria aliviado pelo uso subsequente da cocaína. Assim, a ingestão de cocaína seria aumentada para retirar este desconforto, funcionando, assim, como reforço negativo (KOOB, 1996). Por isso é que ambos os reforçamentos, positivo e negativo, são apontados como responsáveis pela adicção.

O modelo de reforçamento da adicção à cocaína tem como explicação a ação farmacológica da droga em relação à euforia (reforço positivo), desconforto (reforço negativo), bem como a tolerância aos efeitos subjetivos de prazer. Esse modelo apresenta falhas como, por exemplo, uma explicação circular, no caso do reforço positivo: o aumento da frequência da auto-administração da droga é explicado pelo efeito da droga (euforia), então a droga é um estímulo reforçador e o estímulo reforçador por sua vez, é explicado pelo aumento da frequência da resposta, então resposta reforçada; em relação a propriedade de reforçamento negativo, a retirada, da cocaína não é geradora de sintomas de abstinência tão marcadamente como o álcool e heroína e, no entanto, tem grande potencial de adicção.

Uma outra questão em relação a explicação farmacológica diz respeito à tolerância farmacológica. Apesar do grande avanço de pesquisas neuroquímicas, muitos questionamentos continuam sendo um desafio, por exemplo: em que momento ocorre a transição entre tolerância e adicção?; por que alguns usuários tornam-se adictos e outros apenas tolerantes e não adictos? Além disso, há um outro fator que diz respeito ao tratamento do adicto, o qual aponta para uma realidade que ultrapassa a estrita ação farmacológica da droga, que consiste no aumento da frequência de recaídas dos adictos mesmo após permanência em clínicas ou hospitais para tratamento de desintoxicação. Se a alteração comportamental se devesse apenas ao componente farmacológico, após a internação não haveria compulsão pela droga e consequentemente recaída, em função do tempo decorrido da não ingestão da cocaína. No entanto, as recaídas ocorrem, muitas vezes, depois de anos de abstinência, quando o adicto volta ao seu contexto habitual do uso de drogas. Então, a euforia poderia ser um importante fator de controle da ingestão da droga, porém não necessariamente explicaria por si só a adicção.

Assim, ao lado do papel farmacológico da droga, é possível que haja um outro, que aponta para uma ação extra-farmacológica.

Ação extra-farmacológica da droga: tolerância e “*craving*”.

Resultados obtidos em laboratório, utilizando modelo animal, com tolerância a drogas, bem como estudos em relação ao “*craving*” (desejo compulsivo pela droga), com humanos dependentes de cocaína, apontam para a ação extra farmacológica da droga, tendo o contexto como crítico neste processo.

Em relação a trabalhos em laboratório, com ratos, Siegel (1989) concluiu que sinais exteroceptivos e

interoceptivos podem se tornar associados com os efeitos da droga e mediar a tolerância. Estes trabalhos apontam para a possibilidade de a tolerância ser um resultado, pelo menos em parte, modulado por um ambiente específico. Após treino de aquisição de tolerância quando realizado em um ambiente específico mostrou ser mais expressivo nesse ambiente, do que quando realizado em um outro. Os sinais presentes no contexto, no momento da administração da droga, poderiam adquirir, para o animal, propriedades informativas da sua chegada, eliciando respostas antecipatórias do organismo, influenciando no seu efeito. Dessa forma, a tolerância, como resposta antecipatória do organismo, para a vinda da droga, seria uma resposta condicionada. Esses resultados apontam para a adequação ao modelo teórico do condicionamento clássico. O procedimento pavloviano consistiu em parear um estímulo inicialmente neutro, por exemplo, uma campainha com alimento. O alimento elicia salivação no animal. A campainha, pareada consistentemente com o alimento, adquire a propriedade de eliciar salivação, mesmo na ausência do alimento. Assim, um estímulo que prediz a ocorrência do segundo é denominado estímulo incondicionado (UCS). Neste experimento de Pavlov, o estímulo incondicionado foi o alimento. Respostas eliciadas pelo UCS (salivação pelo alimento) são denominadas respostas incondicionadas (UCRs). O estímulo sinalizando a apresentação do UCS é inicialmente neutro (ex. campainha) e denominado estímulo condicionado (CS) após consistentes pareamentos com o UCS. A resposta deste pareamento (salivação) é a condicionada (CR). Utilizando então a terminologia pavloviana, os sinais do contexto seriam estímulos condicionados (CSs), para a droga, um estímulo incondicionado (US) e o efeito, euforia, uma resposta incondicionada (UCR) e tolerância, uma resposta condicionada (CR). A análise do condicionamento pavloviano de tolerância enfatiza a contribuição de pistas ambientais associadas à droga (WOLGIN & HUGHES, 1997; FILLMORE & VOGEL, 1996; Seeley et al., 1996) e outros como Ramos et al. (2001) examinaram a relação entre a tolerância aprendida a drogas e aprendizagem complexa.

#### Resumo

Em relação a pesquisas com humanos, estudos mostram que usuários de cocaína frequentemente experimentam “*craving*” quando se deparam com sinais do contexto associados com cocaína e na sua ausência. “*Craving*” induzido por sinais é acompanhado muitas vezes por um número de sintomas semelhantes aos efeitos da própria cocaína, incluindo uma generalizada excitação, aumento de batimentos cardíacos e até euforia. O organismo aprende a responder a estímulos associados à droga mesmo na sua ausência. Essas respostas eliciadas por imagens podem ser manifestadas não somente por relatos subjetivos como também por ativação de diferentes circuitos cerebrais como revelaram trabalhos com técnica de neuro imagem (CHILDRESS et al., 1999).

#### Palavras-chave

Childress et al. (1999) testaram se regiões relacionadas ao sistema límbico (amígdala, cíngulo anterior, lobo temporal, hipocampo e córtex órbita frontal) podem ser diferentemente ativadas no decorrer do “*craving*” induzido por sinais associados à cocaína em humanos. Essa experiência implicou na medição do fluxo sanguíneo destas regiões cerebrais (CBF) em 14 dependentes de cocaína, do sexo masculino e 6 inexperientes durante vídeos relacionados com droga e não droga em uma única sessão de tomografia com emissão de pósitrons (PET) e condições de repouso como linha de base. Os resultados mostraram que, durante o vídeo de cocaína, os usuários experimentaram “*craving*” (desejo intenso) e também um modelo de aumento do fluxo sanguíneo nas regiões cerebrais límbicas (CBF), amígdala e cíngulo anterior, diferindo do grupo de sujeitos inexperientes de cocaína. Porém, dois grupos, usuários e inexperientes de cocaína, não apresentaram diferenças (CBF) quando foram comparados os padrões de respostas relacionadas com a apresentação de vídeo não droga. O “*craving*”, desejo compulsivo pela droga, induzida por sinais da cocaína, sem a presença da droga, aponta para uma resposta condicionada e fortalece a visão de que o fenômeno neurobiológico e experiências estão fortemente ligados tendo o contexto um papel fundamental como estímulo condicionado (CS), para a cocaína, estímulo incondicionado (US).

#### Cocaína e contexto

O uso de droga e adicção não são componentes extremos do processo da adicção em que, na linha do tempo, cada um (uso e adicção) simplesmente se situa em uma extremidade (LESHNER, 1997).

O autor chama atenção para uma maneira simplista de olhar o fenômeno da adicção, como se o indivíduo, na trajetória de sua história com a droga, tivesse uma iniciação e aumentasse a frequência e dose no decorrer do tempo, tornando-se dependente. Bueno (1997) aponta para o fato de o processamento de estímulos ligados aos sinais do contexto está fortemente ligado a dimensões decorrentes das associações positivas da experiência com a droga.

Inúmeros trabalhos relacionam drogadicção e contexto. Higgins (1997), baseando-se em uma revisão de estudos experimentais com modelo animal e experiências com humanos, aponta vários fatores presentes no processo de drogadicção. Destaca entre eles a questão da forte associação entre drogadicção e contexto, dizendo que o grau de controle comportamental que a cocaína exerce como reforçador é maleável e dependente do contexto.

Hinson e Siegel (1982) citam, como exemplo, registros mostrando que o índice de recaída de militares, dependentes de opióide, durante a guerra do Vietnã, e que haviam se desintoxicado lá mesmo, antes de retornar aos Estados Unidos, foi mais baixo do que indivíduos dependentes de opióide tratados em programas de governo federal.

Palij et al. (1996) realizaram um estudo para identificar fatores que predizem uso diário de cocaína.. Análises de regressão mostraram que diversos fatores foram relatados no uso diário da cocaína, tais como “*craving*” (desejo intenso da droga), dias da semana foram preditores significantes, sábado teve maior uso e domingo menor.

Hamilton et al. (1998) realizaram estudos com 11 sujeitos do sexo masculino com diagnóstico primário de dependência de cocaína.. Sujeitos do grupo experimental segurava uma quantia de dinheiro, “*cash*” e o do grupo controle apenas imaginavam segurando a quantia e fazendo orçamento com ele. Os sujeitos avaliaram seu sentimento relacionado com “*craving*” antes e depois de cada tarefa. Dados apontaram que “*craving*” induzido por segurar “*cash*” é poderoso e pode ser atenuado, pelo menos num curto espaço de tempo, usando processos de extinção do condicionamento clássico.

Pelos exemplos citados acima, há necessidade de se pensar na adicção de forma mais abrangente, além dos fenômenos neuroquímicos pontuais.

Podemos concluir, embasados nos resultados dos trabalhos citados aqui, que pesquisas de laboratório possibilitam aumentar a efetividade de elaboração de procedimentos na clínica para lidar com processos de adicção. A psicologia interessa-se por examinar se o controle do comportamento verificado em laboratório, utilizando modelo animal, pode ser encontrado em humanos. No entanto, há diferenças que precisam ser levadas em conta, quando se trata de realizar uma abordagem comparativa. Por exemplo, o aspecto sócio-cultural, especialmente saliente nos processos de adaptação dos seres humanos e a questão de significados atribuídos pelos humanos aos estímulos eliciadores do uso e manutenção da droga. É provável que a aprendizagem envolvida na tolerância e “*craving*”, como respostas condicionadas pavlovianas, portanto aprendidas, tenha um importante lugar no mosaico dos fatores que têm sido implicados no processo da adicção. Porém nesse processo de aprendizagem estão presentes mecanismos cognitivos e de significados do que se está representando nas associações entre os sinais do contexto e droga. Parece provável que o modo como se representa e como representa o contexto/droga tem relação com a construção da biografia história de vida do adicto. Assim, um modelo de análise qualitativa, obtida pelo relato verbal do adicto, das suas experiências do seu contexto do uso de droga poderia oferecer subsídios para uma intervenção clínica mais eficaz.

## Referências

BUENO, J.L.O. **O imaginário animal**. Psicologia USP, São Paulo, v.8, n.2, pp. 165-180, 1997.

CHILDRRESS, A.R; MOZLEY, P.D; MCELGIN, W; FITZGERALD, J. **Limbic activation during cue induced cocaine craving.** American Journal of Psychiatry, v.156, n.1, p. 11-18, jan. 1999.

DEROCHE, V; LE MOAL, M; PIAZZA, P.V. **Cocaine self-administration increases the incentive motivational properties of the drug in rats.** Eur-J-Neurosci., v.11, n.8, p. 2731-6, aug. 1999.

FILLMORE, M.T; VOGEL, S.M. **Social drinking history, behavioral tolerance and the expectation of alcohol.** Psychopharmacology, v.127, n.4, p. 359-364, oct.1996.

GRAEFF, F.G; GUIMARAES F.S. **Bases Farmacológicas In: Fundamentos de Psicofarmacologia,** São Paulo, Atheneu, 1999. Cap. 1. p. 1-28.

HAMILTON, M.E; VORIS, J.C; SEBASTIAN, P.S; SINGHA, A.K; KREJCI, L.P; ELDER, I.R; ALLEN, J.E; BEITZ, J.E; COVINGTON, K.R; NEWTON, A.E; PRICE, L.T; TILLMAN, E; HERNANDEZ, L.L. **Money as a tool to extinguish conditioned responses to cocaine in addicts.** J. Clin-Psychol., v.54, n.2, p. 211-8, feb. 1998.

HIGGINS, S.T. **The influence of alternative reinforcers on cocaine use and abuse: A brief review.** Pharmacology Biochemistry Behavior, v.57, n.3, p. 419-427, jul. 1997.

HINSON, R.E E SIEGEL, S. **Nonpharmacological bases of drug tolerance and dependence.** Journal of Psychosom. Research, vol.26, n.5, p. 495-503, 1982.

HYMAN, S. E. **Addiction to cocaine and amphetamine.** Neuron, v.16, p. 901-904, may, 1996.  
KOOB, G. F. **Drug Addiction: The yin and yan of hedonic homeostasis.** Neuron, v.16, p. 893-896, may, 1996.

LESHNER, A. I. **Addiction is a brain disease and it matters.** Science v.278, n.5335, p. 45-47, oct. 1997.

PALIJ, M; ROSENBLUM, A; MAGURA, S; HANDELSMAN, L; STIMMEL, B. **Daily cocaine use patterns effects of contextual and psychological variables.** J- Addict-Dis. v.15, n.4, pp. 13-37, 1996.

RAMOS, B.M.C.; SIEGEL, S.; BUENO, J.L.O. **Occasion Setting and Drug Tolerance.** Animal Learning and Behavior, (submetido), 2001.

SEELEY, R.J; HAWKINS, M.H; RAMSAY, D.S; WILKINSON, C.W. **Learned tolerance to the corticosterone-increasing action of ethanol in rats.** Pharmacology, Biochemistry and Behavior, v.55, n.2, p. 269-273, oct.1996.

SIEGEL, S. **Pharmacological Conditioning and Drug Effects.** In: Psychoactive Drugs. A. J. Goudie e M. Emmett-Oglesby (Eds). New York: Human Press. New York: Human Press, p. 115-180, 1989.

WOLGIN, D; HUGHES, K.M. **Role of behavioral and pharmacological variables in the loss of tolerance to amphetamine hypophagia.** Psychopharmacology v.132, v.4, pp. 342-349, aug. 1997.