DEPENDÊNCIA EM COCAÍNA E A SUSCETIBILIDADE GENÉTICA NO SISTEMA DOPAMINERGICO

COCAINE DEPENDENCE AND GENETIC SUSCEPTIBILITY IN THE DOPAMINERGIC SYSTEM

Matheus Parladim de Souza, Valter Garcia Santos, Daniel Siquieroli Vilas Boas

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia.
E-mail para contato: Matheus_parladim51@hotmail.com

RESUMO – Dependência de cocaína é uma condição multifatorial, de alta prevalência global. Fatores ambientais, psicológicos e contextuais influenciem sua instalação e manutenção, a suscetibilidade genética tem ganhado destaque como elemento explicativo adicional. Este trabalho visa reforçar achados que evidenciam a contribuição da genética na dependência de cocaína, com ênfase em genes associados ao sistema dopaminérgico. Foram incluídos artigos originais indexados na base PubMed. Resultados evidenciam que alterações no sistema dopaminérgico influenciam diretamente o risco de uso compulsivo. Genes DRD2, ANKK1, SLC6A3, COMT, OPRM1 e DBH destacaram-se pela recorrência e relevância funcional. Os dados reunidos corroboram a importância da via dopaminérgica na suscetibilidade genética a esse transtorno.

Palavras-chave: Cocaína; Genética; Farmacogenética; Polimorfismo genético; Transtornos relacionados ao uso de substâncias.

ABSTRACT – Cocaine dependence is a multifactorial condition with high global prevalence. Environmental, psychological, and contextual factors influence its onset and maintenance, and genetic susceptibility has gained prominence as an additional explanatory element. This study aims to reinforce findings that demonstrate the contribution of genetics to cocaine dependence, with an emphasis on genes associated with the dopaminergic system. Original articles indexed in PubMed were included. Results show that alterations in the dopaminergic system directly influence the risk of compulsive use. Genes DRD2, ANKK1, SLC6A3, COMT, OPRM1, and DBH stood out for their recurrence and functional relevance. The data corroborate the importance of the dopaminergic pathway in the genetic susceptibility to this disorder.

Keywords: Cocaine; Genetics; Pharmacogenetics; Genetic polymorphism; Substance use disorders.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o levantamento nacional LENAD III (2023), 5,38% da população brasileira com 14 anos ou mais já usou cocaína alguma vez na vida, o que corresponde a aproximadamente 9,3 milhões de pessoas. Esse valor representa um aumento em relação a 2012 (LENAD II), quando cerca de 3,9% haviam experimentado cocaína – diferença estatisticamente significativa que sugere maior disseminação histórica da droga (Carlini et al, 2017).

Está consolidado que o componente genético influencia em diferentes respostas a substâncias ou patologias. A farmacogenética estuda as diferenças na resposta a drogas decorrentes da variação alélica em genes que afetam seu metabolismo, sua eficácia e sua toxicidade (Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, 2017). Esse conceito, portanto, pode ser estendido às drogas de abuso, pois assim como os fármacos terapêuticos, tais substâncias podem também ser metabolizadas por enzimas e atuam em sítios de ligações específicos, de modo que fatores genéticos igualmente influenciam suas respostas no organismo (Oga, Camargo, Batistuzzo, 2021). É estimado que 40 a 60% da vulnerabilidade à dependência podem ser atribuídos a fatores genéticos (Oga, Camargo, Batistuzzo, 2021). Além dos aspectos moléculas, o ambiente onde o indivíduo cresce e vive também é muito importante para o desenvolvimento da dependência (Tsuang et al, 1996).

Estudos genéticos realizados em animais com alterações em genes específicos relacionados a elementos neuroquímicos que influenciam os sistemas cerebrais de recompensa e de estresse demonstraram a importância desses sistemas na vulnerabilidade à dependência (Koob, 2011). Por esse motivo, a investigação de biomarcadores genéticos pode ajudar na compreensão dos mecanismos que levam à dependência. Sob esse olhar, o estudo do papel de polimorfismos genéticos na população que faz uso de drogas lícitas ou ilícitas, pode contribuir no entendimento da genética humana na suscetibilidade à dependência de drogas e auxiliar a traços estratégias em saúde pública (Bastos, 2023).

A Erythroxylum coca é a planta utilizada para a produção de cocaína, sendo nativa de países da América do Sul (Bolívia, Norte do Brasil, Colômbia, Equador, Peru), com evidências arqueológicas de seu uso há pelo menos 8.000 anos no Peru (Oakeley, 2023). A cocaína pode ser autoadministrada na sua forma de sal, sendo o mais comum o cloridrato de cocaína, onde se encontrar como um pó branco o qual é bem absorvido pelas mucosas, ou na forma de base livre,

conhecida como ‘crack’, administrada pela via inalatória, ‘fumada’. A cocaína foi isolada pela primeira vez em 1860 e usado como anestésico local pela primeira vez em 1880. Em 1884, Sigmund Freud apresentou em congresso seus resultados de estudos dos efeitos farmacológicos da cocaína, ajudando a difundir ainda mais seu uso como anestésico (Boland, Verduin, Ruiz, 2021). Até 1903, a Coca-cola e outras bebidas possuíam cocaína em sua fórmula, em 1914 foi proibida nos Estados Unidos da América (EUA) e em 1920 no Brasil (Oakeley, 2023).

É um estimulante potente do SNC, sendo considerada o mais potente estimulante central de ocorrência natural (Oga, Camargo, Batistuzzo, 2021). Atua inibindo o transportador de dopamina dependente de sódio (Codificado pelo gene SLC6A3), com o efeito de aumentar os níveis de dopamina, principal responsável por seu efeito viciante; transportador de noradrenalina dependente de sódio (Codificado pelo gene SLC6A2), responsável pela vasoconstrição observada pelo uso local; transportador de serotonina dependente de sódio (Codificado pelo gene SLC6A4) e em proteínas do canal de sódio, ação atribuída a seu efeito anestésico e toxicidade cardiovascular. Possui ainda atividade em outros alvos farmacológicos (Drugbank, 2025). Ao inibir os transportadores, consequentemente inibe a recaptação, aumenta a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, e é esse aumento da disponibilidade em que atribuísse seu efeito psicoativo. Seu efeito estimulante causa uma euforia com aumento de energia e atividade motora, com elevação da sensação de competência e sexualidade (Richards, Laurin, 2023). A consequência do acúmulo do neurotransmissor é a indução dos receptores pré-sinápticos decorrentes do mecanismo de autorregulação e subsequente depleção do neurotransmissor. Da mesma forma, a estimulação adrenérgica parece ocorrer pelo mesmo mecanismo, sendo que no uso crônico de cocaína, tanto a norepinefrina, serotonina e dopamina se tornam significativamente reduzidas, diminuições que podem causar anormalidades que resultam em complicações psiquiátricas (Oga, Camargo, Batistuzzo, 2021). Concentrações reduzidas de serotonina estão relacionada a maior suscetibilidade à dependência (Lima, Gomes, Salazar, 2022).

Recompensas são sinais capazes de ativar circuitos cerebrais (Circuitos de recompensa) que promovem prazer, reforçam comportamentos e motivam sua repetição, podendo esses sinais serem objetos, estímulos ou atividades que possuem valor positivo. Situações que trazem recordações sobre o uso, como ambientes ou hábitos (Ex.: Após almoçar, um estabelecimento

conhecido, após o expediente de trabalho, um grupo de pessoas etc.), também chamadas de dicas, são agravantes para aumentar o anseio pelo uso, inclusive com repercussões fisiológicas (Childress et al, 1999).

As projeções dopaminérgicas da área tegumentar ventral para o nucleus accumbens e outras estruturas prosencefálicas são um componente central dos circuitos de recompensa (Koob, 2011). Estudos farmacológicos e análise de lesões demonstram a importância das vias dopaminérgicas para a sensação de recompensa, como o observado em antagonistas D1 e D2 que diminuem a sensação de recompensa com o uso drogas (Kandel, 2014). Em 2024 a Sociedade Americana de Medicina da Dependência (ASAM), declara que medicamentos como bupropiona e topiramato são recomendados de forma off-label como opções auxiliares no manejo do transtorno por uso de estimulantes, podendo contribuir para a redução do consumo e promoção da abstinência, especialmente em pacientes com comorbidades (American Society of Addiction Medicine, 2024).

A adicção se caracteriza pelo uso compulsivo da substância, independente se suas consequências serão negativas, fazendo com que a obtenção e o uso da droga se tornem a prioridade na vida, suplantando outras necessidades básicas (Kandel et al, 2014). As drogas capazes de causar adicção estimulam o sistema de recompensa (Wise, 1996), promovendo alterações moleculares no encéfalo, levando o indivíduo a um ciclo no uso, que se não for interrompido, torna-se cada vez mais difícil de controlar, com prejuízo em sua saúde e capacidade funcional (Boland, Verduin, Ruiz, 2021). O termo ‘craving’ é utilizado para nomear o que é conhecido como fissura, um desejo intenso em usar determinada substância, desde alimentos a drogas de abuso (Kandel et al, 2014). Pode ser usado objeto de estudo para entender o quão intensa será a abstinência do paciente, podendo ser aplicada em diferentes escalas (Sayette, 2015).

O fenômeno da tolerância torna a busca ainda mais intensa, pois a cada nova dose o efeito esperado é menor, levando o indivíduo a aumentar a quantidade consumida (Boland, Verduin, Ruiz, 2021). A tolerância inata ou natural refere se à sensibilidade determinada geneticamente a uma droga que é observada na primeira vez em que é administrada. Isso significa que o organismo já nasce com um potencial de tolerância predeterminado (Oga, Camargo, Batistuzzo, 2021). A abstinência se caracteriza com uma série de sinais e sintomas de desconforto que

surgem com o cessar da substância. Adaptações moléculas do encéfalo são mascaradas durante o uso, mas após a suspenção da droga, a abstinência de manifesta como: disforia intensa, fadiga extrema, alterações do sono, anedonia, forte craving e outros. O período de abstinência pode durar de semanas a meses (Kandel et al, 2014). Mesmo após o paciente passar por um grande período de abstinência, o risco de recaída é algo sempre constante na vida do paciente, principalmente com a exposição às dicas (Boland, Verduin, Ruiz, 2021).

O objetivo deste trabalho foi encontrar evidências do componente genético envolvido na dependência da cocaína e sua suscetibilidade no sistema dopaminérgico.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia aplicada é de revisão integrativa de literatura. A busca foi realizada na base de dados PubMed utilizando os descritores “cocaine” AND “genetics” OR “cocaine” AND “polymorphism”. Foram aplicados os filtros “Free full text” e período de 2010 a 2023. Foram incluídos artigos em texto completo, com abordagem sobre polimorfismos relacionados ao uso de cocaína. O número total de artigos encontrados foram 171, e após a leitura do artigo resumido, foram aplicados os critérios de inclusão/exclusão na triagem destes, resultando em 151 artigos usados para o levantamento. Ao analisar os sistemas onde havia genes com mutações relevantes, se observou que o dopaminérgico foi o predominante, e foram selecionados 55 artigos com informações sobre ele para o desenvolvimento do presente trabalho. A análise consistiu na identificação dos genes, suas variantes e o sistema biológico envolvido.

Foram incluídos artigos que: investigaram polimorfismos genéticos específicos (Ex.: SNPs com identificação como rsID ou variantes funcionais como VNTRs) associados à suscetibilidade ou modulação da dependência de cocaína; apresentaram dados empíricos ou estatísticos claros que relacionam o gene/variante a algum aspecto da dependência, como: vulnerabilidade genética, craving, impulsividade, comportamento antissocial, alterações neurofuncionais ou metabólicas; utilizaram amostras humanas.

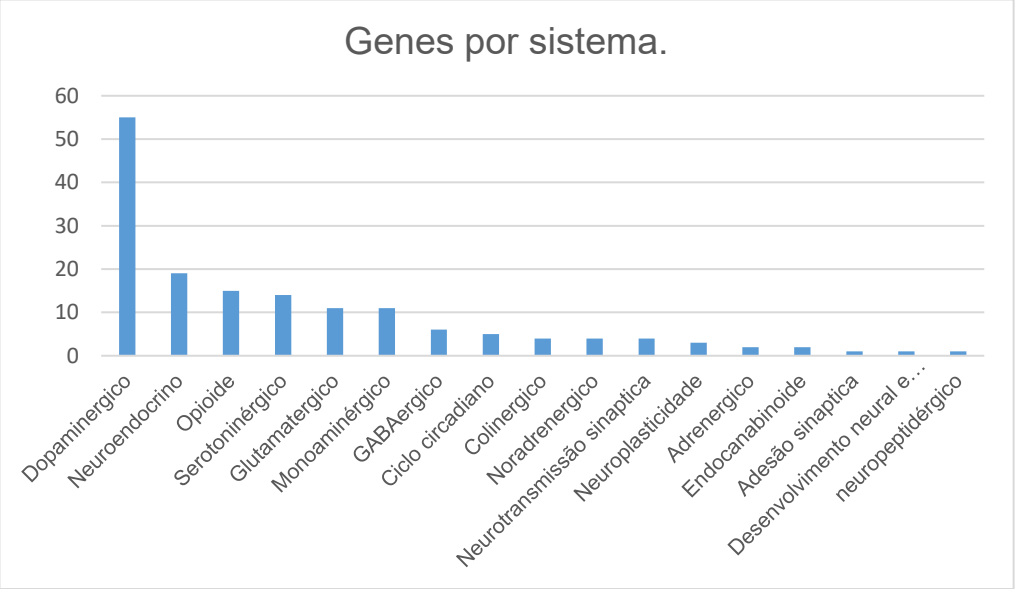
Foram excluídos os artigos que: não identificaram genes nem variantes específicas, limitando-se análises genômicas sem detalhamento molecular (ex.: estudos que citam apenas vias ou loci genéricos); focaram em outras substâncias (ex.: álcool, tabaco, cannabis) sem

menção direta à cocaína ou sem extrapolação para o contexto da cocaína; utilizaram apenas modelos animais ou in vitro, sem validação em populações humanas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Nos resultados deste levantamento, apresentados no Gráfico (1), foram identificadas associações genéticas relevantes em diversos sistemas neurobiológicos relacionados à dependência de substâncias. Dentre eles, cinco sistemas se destacaram por apresentarem o maior número de achados (cada um com mais de 10 artigos identificados na revisão): os sistemas dopaminérgico, neuroendócrino, opioide, serotoninérgico e monoaminérgico. A seguir, discutimos o principal sistema, o sistema dopaminérgico, de acordo com os genes da Tabela (1), e as implicações dos principais achados, baseando-nos exclusivamente nos dados obtidos no levantamento.

Gráfico 1 - Quantidade de genes encontrados por sistemas



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

Tabela 1 - Principais genes no sistema dopaminérgico relacionados ao aumento da suscetibilidade ao vício em cocaína.

Gene	Quantidade de vezes em que aparece
DRD2	15
SLC6A3 (DAT1)	9
COMT	7
ANKK1	7
DBH	6

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

DRD2 (receptor D2 de dopamina): Encontrado em vários estudos da presente revisão. O alelo CC desse polimorfismo esteve associado a menor disponibilidade/densidade de receptores D2 e a maior risco de dependência (por exemplo, em usuários de cocaína). Em outras palavras, variantes que reduzem a sinalização pelo receptor D2 pareceram conferir vulnerabilidade aumentada ao desenvolvimento de dependência, coerente com a teoria do "déficit de recompensa" onde menor função dopaminérgica leva o indivíduo a buscar mais a droga (Moyer et al, 2011).

SLC6A3 (DAT1, transportador de dopamina): Diversos estudos investigaram o polimorfismo VNTR de 40 pares de base localizado na região 3' UTR do gene SLC6A3. Evidências indicam que o alelo de 10 repetições (10R) pode estar associado a uma maior vulnerabilidade à dependência de cocaína, possivelmente devido à redução da eficiência de recaptação dopaminérgica. Por outro lado, o alelo de 9 repetições (9R) tem sido relacionado a menor impulsividade e craving em usuários, sugerindo um papel potencialmente protetor. Contudo, os efeitos funcionais desse polimorfismo permanecem controversos e parecem depender de variáveis como o tipo de substância psicoativa, características clínicas da amostra e interações genético-ambientais. Em conjunto, esses dados reforçam que variações no DAT1 afetam significativamente a regulação dopaminérgica e os mecanismos neurobiológicos da adição (Brewer et al, 2015).

COMT (Catecol-O-metiltransferase, polimorfismo Val158Met): O polimorfismo funcional Val158Met no gene COMT, que afeta a degradação da dopamina especialmente no córtex pré-frontal, tem sido amplamente estudado em relação à dependência de substâncias.

Evidências indicam que indivíduos com o alelo Val, associado a maior atividade enzimática e menor disponibilidade de dopamina cortical, podem apresentar maior impulsividade, craving mais intenso e dificuldades no controle inibitório. No entanto, há achados contraditórios indicando que o alelo Met, de menor atividade, também pode predispor à desregulação emocional e vulnerabilidade ao uso compulsivo. Assim, as variações no COMT parecem influenciar o equilíbrio dopaminérgico cortical, sendo determinantes potenciais na modulação da resposta a estímulos de recompensa e no controle executivo em usuários de cocaína (Lohoff et al, 2008).

ANKK1 (ankyrin repeat and kinase domain containing 1): Polimorfismos no gene ANKK1, em especial o rs1800497 (anteriormente atribuído ao DRD2), têm sido associados à vulnerabilidade à dependência de cocaína. Indivíduos com o alelo A1 desse polimorfismo apresentam redução na disponibilidade de receptores D2 no estriado, o que pode influenciar a sensibilidade ao reforço dopaminérgico e à impulsividade (Xu et al, 2004). Além disso, estudos mostram que a variante A1 está relacionada a um início mais precoce do uso de cocaína e a padrões mais graves de uso, sugerindo um papel modulador de ANKK1 nos circuitos de recompensa e controle inibitório (Gelernter et al, 2014).

DBH (Dopamina-β-hidroxilase, polimorfismo -1021C>T): A enzima DBH converte dopamina em noradrenalina, sendo um elo funcional entre os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico. No estudo analisado, a variante funcional -1021C>T (rs1611115) foi associada a diferenças fenotípicas relevantes em usuários de cocaína. Indivíduos com o alelo T, que reduz a expressão da enzima e eleva os níveis sinápticos de dopamina, apresentaram craving significativamente menor após exposição a estímulos relacionados à droga, além de menor ativação em regiões cerebrais de recompensa, como o estriado ventral. Tais resultados sugerem que uma menor conversão de dopamina em noradrenalina poderia modular de forma protetora certas respostas impulsivas ou de busca compulsiva, talvez pela atenuação de circuitos de estresse mediados por noradrenalina. Esses achados desafiam a hipótese simplista de que níveis elevados de dopamina sempre aumentam o risco de adição, apontando para uma regulação mais complexa entre esses dois sistemas (Kosten, Huang, Nielsen, 2013).

4 CONCLUSÃO

A elucidação dos genes que influenciam na propensão ao vicio pode ser um conhecimento valioso no momento de traçar políticas públicas de combate ao uso de drogas. Existem fatores que possuem grande peso, como situação socioeconômica, histórico familiar e a atuação da segurança pública na garantia do combate ao tráfico para inibir a comercialização. Sendo assim, a abordagem de combate ao vício em cocaína possui diversas frentes que precisam de atenção, como educação, segurança pública, saúde e menor desigualdade econômica. Os conhecimentos acerca do fator genético não seriam decisivos, mas sim um grande auxiliar, e em uma visão mais otimista, o entendimento e indícios possam corroborar para pesquisa e desenvolvimento de fármacos que auxiliem no tratamento da dependência, assim como em terapias não medicamentosas.

5 REFERÊNCIAS

American Society of Addiction Medicine (ASAM); American Academy of Addiction Psychiatry (AAAP). The ASAM/AAAP Clinical Practice Guideline on the Management of Stimulant Use Disorder. **J Addict Med**. 2024;18(1 Suppl 1):1-56. doi:10.1097/ADM.0000000000001236.

Bastos DM. **Polimorfismo no gene TNFA (-308 G/A) e a relação com a adicção e transtornos mentais em usuários de cocaína e crack em uma população do Agreste alagoano** [Trabalho de conclusão de curso]. Arapiraca (AL): Universidade Federal de Alagoas; 2023.

Boland R, Verduin ML, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12ª ed**. Lippincott Williams & Wilkins**; 2021 Apr.

Brewer AJ 3rd, Nielsen DA, Spellicy CJ, Hamon SC, Gingrich J, Thompson-Lake DG, et al. Genetic variation of the dopamine transporter (DAT1) influences the acute subjective responses to cocaine in volunteers with cocaine use disorders. **Pharmacogenet Genomics**. 2015 Jun;25(6):296-304. doi:10.1097/FPC.0000000000000137.

Carlini EA, Silva EA, Gallassi AD, Noto AR, Sanchez ZVDM, Zaleski M, et al. Caderno temático LENAD III: consumo de cocaína e crack na população brasileira. São Paulo: **CEBRID/UNIFESP**; 2017. 107 p.

Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. **Am J Psychiatry**. 1999 Jan;156(1):11-8. doi:10.1176/ajp.156.1.11.

Drugbank. Cocaine (C17H21NO4). DB00907. **DrugBank Online**; [cited 2025 Jul 24]. Available from: DrugBank Online – Cocaine.

Gelernter J, Kranzler HR, Sherva R, Almasy L, Koesterer R, Smith AH, et al. Genome-wide association study of cocaine dependence and related traits: FAM53B identified as a risk gene. Mol Psychiatry. 2014 Jun;19(6):717–23. doi:10.1038/mp.2013.96. PMID: 23921230.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Princípios de neurociência. 5ª ed. Rio de Janeiro: **AMGH**; 2014.

Koob GF. Neurobiology of Addiction. Focus [Internet]. **American Psychiatric Publishing**; 2011 Jan 1 [cited 2025 Jul 20];9(1):55–65. Available from: https://doi.org/10.1176/foc.9.1.foc55

Kosten TA, Huang W, Nielsen DA. The role of dopamine β-hydroxylase in cocaine-primed reinstatement of conditioned place preference in DBA/2J mice. **Psychopharmacology (Berl)**. 2013 Aug;228(3):415–25. doi:10.1007/s00213-013-3041-0. PMID: 23793399.

Lima IS de, Gomes CM, Salazar VCR. **Aspectos farmacológicos e toxicológicos da Erythroxylum coca: uma revisão**. RBMC [Internet]. 2022 Dec 28 [cited 2025 May 31];8(22). Available from: https://rbmc.org.br/rbmc/article/view/145

Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, Nall AH, Ferraro TN, Kampman KM, et al. Association between the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and cocaine dependence. **Neuropsychopharmacology**. 2008 Dec;33(13):3078-84. doi:10.1038/npp.2008.126.

Moyer RA, Wang D, Papp AC, Smith RM, Duque L, Mash DC, et al. Intronic polymorphisms affecting alternative splicing of human dopamine D2 receptor are associated with cocaine abuse. **Neuropsychopharmacology**. 2011 Mar;36(4):753-62. doi:10.1038/npp.2010.208.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genética médica. 7ª ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**; 2017.

Oakeley H, editor. Modern medicines from plants: botanical histories of some of modern medicine's most important drugs. **Boca Raton: CRC Press**; 2023.

Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO, organizadores. Fundamentos de Toxicologia. 5ª ed. São Paulo: **Atheneu**; 2021. 848 p.

Richards JR, Laurin EG**. Cocaine**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2023 Jun 8; cited 2025 Jul 24]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430769/

Sayette MA. The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. **Annu Rev Clin Psychol**. 2016;12:407-33. doi:10.1146/annurev-clinpsy-021815-093351. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26565121.

Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Lin N, et al. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. **Am J Med Genet**. 1996 Sep 20;67(5):473-7. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19960920)67:5<473::AID-AJMG6>3.0.CO;2-L.

Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. **Annu Rev Neurosci**. 1996;19:319-40. doi:10.1146/annurev.ne.19.030196.001535.

Xu K, Lichtermann C, Lipsky RH, Michelini S, Bilbe G, Van Kammen DP, et al. Association of specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. **Arch Gen Psychiatry**. 2004 Nov;61(11):1038–44. doi:10.1001/archpsyc.61.11.1038. PMID: 15520357.