



FARMACOGENÉTICA E DEPENDÊNCIA QUÍMICA: POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA DEPENDÊNCIA DA COCAÍNA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Maria Eduarda Silva de Lima
Adriana de Oliveira Christoff

Resumo

A farmacogenética um ramo da farmacologia que estuda as variabilidades genéticas e sua influência aos tratamentos farmacológicos. A resposta a uma substância depende da relação dos fatores ambientais com os fatores genéticos. Assim, o polimorfismo dos genes em enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras ou de receptores fazem parte dos estudos dessas variações as respostas as drogas. Este estudo visa avaliar a farmacogenética da dependência química de cocaína através da análise dos diferentes polimorfismos genéticos envolvidos na farmacocinética e na farmacodinâmica da droga. Realizando a metodologia de revisão sistemática, 12 artigos foram selecionados para o estudo. Conclui-se que a farmacogenética é necessária para compreender alterações genéticas envolvidas com a dependência química da cocaína, como também a reincidência e menor propensão a recaídas.

Palavras-chave: farmacogenética; cocaína; dependência.

Abstract

Pharmacogenetics is a branch of pharmacology that studies genetic variability and its influence on pharmacological treatments. The response to a substance depends on the relationship between environmental factors and genetic factors. Thus, gene polymorphisms in metabolizing enzymes, transporter proteins, or receptors are part of studies on variations in drug responses. This study aims to evaluate the pharmacogenetics of cocaine addiction through the analysis of different genetic polymorphisms involved in the drug's pharmacokinetics and pharmacodynamics. By conducting a systematic review methodology, 12 articles were selected for the study. It is concluded that pharmacogenetics is necessary to understand the genetic alterations involved in cocaine addiction, as well as relapse and lower relapse propensity.

Keywords: pharmacogenetics; cocaine; addiction.

INTRODUÇÃO

A resposta a uma substância depende da relação dos fatores ambientais, tais como dieta, idade, atividade física, infecção, exposição a toxinas, ocupação, tabagismo e ingestão de álcool com os fatores genéticos (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019). A farmacogenética é um ramo da farmacologia que estuda as variabilidades genéticas e sua influência aos tratamentos farmacológicos (Bishop, 2018). Assim, o polimorfismo dos genes em

enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras ou de receptores fazem parte dos estudos dessas variações as respostas as drogas (Metzger; Souza-Costa; Tanus-Santos, 2006).

A dependência química (DQ) é uma doença multifatorial e complexa. Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID), em sua 11^a edição do ano de 2022, da Organização Mundial de Saúde (OMS), o uso de substâncias ou comportamentos de dependência é classificado como um transtorno psiquiátrico mental desenvolvido frente ao uso repetido de substâncias que possuem propriedades psicotrópicas, incluindo alguns medicamentos prescritos (2023). Existem mecanismos, conhecidos como efeitos de reforço positivo e negativo, que interferem na DQ produzindo um ciclo de busca pela droga. O reforço positivo é caracterizado pela impulsão e autoadministração da droga, pois está ligado a euforia, prazer, alívio da dor, ou qualquer tipo de resposta esperada pelo indivíduo, causada pelo uso da droga. Já o reforço negativo é responsável pela compulsão, pois está relacionado ao aparecimento de sinais e sintomas contrários aos efeitos da droga, conhecido como síndrome de abstinência, associado a sensação prazerosa (Chaim; Bandeira; Andrade, 2015). Nesse sentido, o efeito causado pelo uso de substâncias psicotrópicas, como a cocaína, explica a experimentação e o ciclo ocasionado pela dependência.

O United Nations Office on Drugs and Crime publicou em 2023 um relatório sobre uso de drogas no mundo. O documento aponta que em 2021, aproximadamente, 22 milhões de pessoas usaram cocaína, representando cerca de 0,4% da população adulta mundial. Após a pandemia da COVID-19, constatou-se que a comercialização da droga continuou expandindo no mundo todo, assim como o tráfico, batendo recordes de produção.

A cocaína é um éster de ácido benzoico e metilecgonina que está presente em grandes quantidades nas folhas de *Erythroxylon coca*. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a proteína recaptadora de dopamina (DAT), que é o transportador que remove a dopamina (DA) das sinapses, com isso aumenta as concentrações de DA em áreas do cérebro e contribui para o

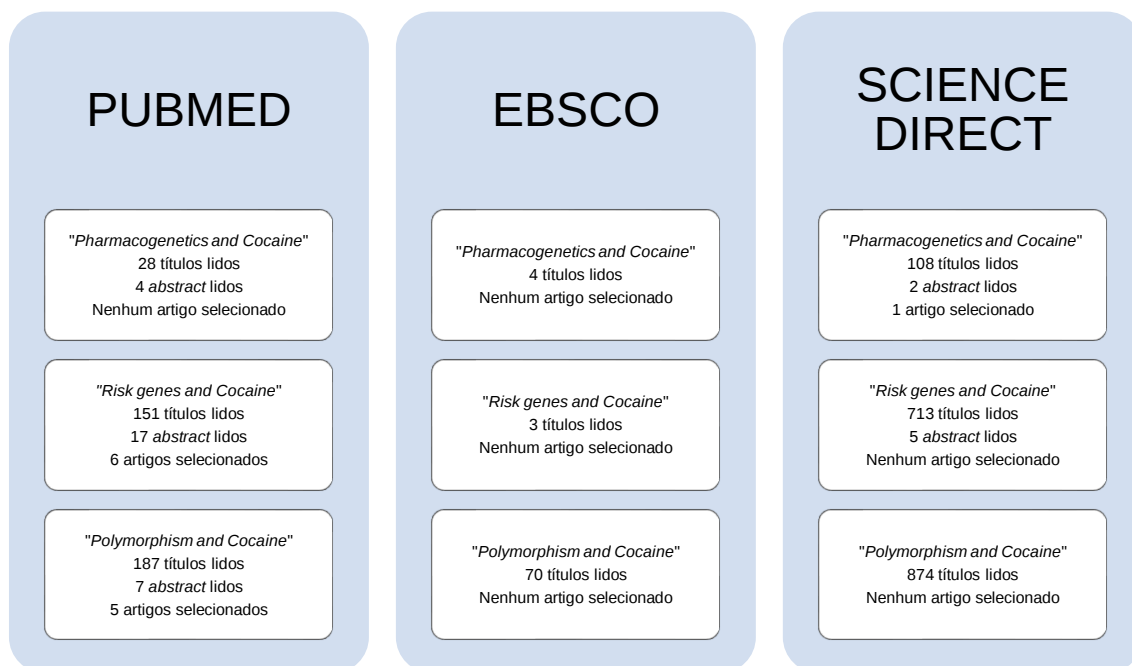
efeito de adição e tóxico da droga. Além disso, ela também bloqueia a recaptação de serotonina (5-HT), através do bloqueio direto da SERT (proteína receptadora de serotonina) que pode induzir convulsões, e noradrenalina (NE), bloqueando as ações da NET (proteína receptadora de noradrenalina) relacionada com as propriedades vasoconstritoras, entre outras (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019; Bravo et al., 2022).

Existem muitos fatores que influenciam o indivíduo a fazer o uso abusivo de alguma substância psicotrópica ou de se tornar dependente químico, sendo eles: a via de administração, disponibilidade e variações genéticas são alguns exemplos. Os polimorfismos dos genes que codificam as enzimas envolvidas na absorção, no metabolismo e na excreção podem contribuir com os efeitos da droga e para mudança do padrão de uso abusivo para a dependência (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019). Sendo assim, entende-se que a vulnerabilidade aos efeitos da cocaína é multifatorial. Desta forma, o objetivo do presente estudo é avaliar a farmacogenética da dependência química de cocaína através da análise dos diferentes polimorfismos genéticos envolvidos na farmacocinética e na farmacodinâmica da cocaína.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática para buscar e avaliar pesquisas sobre a relação entre cocaína e farmacogenética. Realizou-se buscas, nos meses de setembro e outubro de 2023, nos seguintes sítios eletrônicos de publicações científicas: *PubMed*, *Science Direct* e *EBSCO*. As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram “*pharmacogenetics and cocaine*”, “*risk genes and cocaine*”, “*polymorphism and cocaine*”. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados nos últimos dez anos, a partir de janeiro de 2013, artigos originais, pré-clínicos e clínicos. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos de revisão qualitativa, quantitativa, integrativas e sistemática, que não tratavam exclusivamente de cocaína e polimorfismos geradas pelo uso crônico da substância. Para escolha dos artigos (Figura 1), primeiramente foram lidos todos os títulos, posteriormente os *abstracts*, daqueles que se relacionavam com a temática, e por último foi realizada a leitura integralmente dos artigos.

Figura 1 - ORGANOGRAMA DA BUSCA POR ARTIGOS COM AS PALAVRAS "PHARMACOGENETICS AND COCAINE"; "RISK GENES AND COCAINE"; "POLYMORPHISM AND COCAINE".



RESULTADOS E DISCUSSÕES

Através da pesquisa, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 2.138 artigos, e após a aplicação dos critérios com a leitura dos títulos, seguido do *abstract* e artigo na íntegra, foram selecionados 12 artigos, os quais estão no quadro a seguir.

Quadro 1 - RESULTADOS ENCONTRADOS APÓS ANÁLISE DOS ARTIGOS

TÍTULO/AUTOR/ANO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Genetic and epigenetic analysis of the serotonin 2A receptor in the context of cocaine abuse. Alrfooh A.; Smith, R. M. – 2022.	Identificar a interação entre alterações epigenéticas, variação genética e expressão gênica no locus <i>HTR2A</i> na dependência de cocaína.	Foi identificada interação entre as alterações epigenéticas (metilação do DNA CpG) e variantes genéticas (SNPs) no gene <i>HTR2A</i> . A variante rs6311 foi associada com maior metilação no locus <i>HTR2A</i> . Além disso, alelos para rs6311 e rs6313 influenciam no aumento da expressão de uma isoforma de splice truncada no exon 2.	As variantes têm um papel na regulação do <i>HTR2A</i> , influenciando no risco de dependência de cocaína. Além disso, os dados acrescentam um papel, para validação, da 5-HT _{2A} , na dependência. O rs6311 altera a metilação e a expressão do

			gene, que consequentemente modula a sinalização do receptor 5-HT _{2A} , interferindo assim no risco de dependência de cocaína.
Association study of 37 genes related to serotonin and dopamine neurotransmission and neurotrophic factors in cocaine dependence. Fernández-Castillo et al. – 2012.	Examinar SNPs abrangendo 37 genes relacionados à neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica bem como diversos fatores neurotróficos na dependência de cocaína.	319 SNPs dentro de 37 genes foram avaliados e somente a variante <i>rs6561333</i> no gene <i>HTR2A</i> foi associada com a dependência de cocaína.	A associação do gene <i>HTR2A</i> com a dependência de cocaína demonstra o envolvimento da neurotransmissão serotoninérgica com a predisposição a dependência.
A Highly Polymorphic Copy Number Variant in the NSF Gene is Associated with Cocaine Dependence. Cabana-Domínguez et al. – 2016.	Examinar o papel da variação do número de cópias (CNV) no gene <i>NSF</i> na dependência de cocaína.	Indivíduos com baixo número de cópias apresentaram início de dependência mais precoce do que indivíduos com elevado número. SNP <i>rs183211</i> foi associado à dependência de cocaína como um marcador único ou como parte de um haplótipo de risco com <i>rs17698176</i> do gene <i>NSF</i> .	O número de cópias abrangendo o gene <i>NSF</i> contribui para a predisposição genética à dependência de cocaína, como também para o início precoce da substância.
Transcriptomic and genetic studies identify NFAT5 as a candidate gene for cocaine dependence. Fernandez-Castillo et al. - 2015.	Avaliar alterações na expressão gênica induzidas pela exposição aguda à cocaína em células diferenciadas por <i>SH-SY5Y</i> .	Alterações de expressão e um aumento na atividade neuronal foram observadas após uma exposição de 5 µM de cocaína, enquanto nenhuma alteração ocorreu com 1 µM. Sete genes apresentaram alterações de expressão e cinco SNPs na região 3' não traduzida do gene <i>NFAT5</i> estavam associados à dependência de cocaína.	O gene <i>NFAT5</i> pode estar envolvido na predisposição genética para a dependência de cocaína.
A variant in ANKK1 modulates acute subjective effects of cocaine: a preliminary	Avaliar se variantes funcionais no gene 1 contendo repetição de anquirina e domínio quinase (<i>ANKK1</i>) e/ou no gene D2 do receptor de	Os participantes com um alelo T (CT ou TT) apresentaram maiores efeitos subjetivos, como maior euforia, ao usar cocaína em comparação com o genótipo CC na	Indivíduos com o alelo T, <i>rs1800497</i> , no gene <i>ANKK1</i> relataram aumento de alguns efeitos subjetivos (euforia

study. Spellicy et al. – 2014.	dopamina (<i>DRD2</i>) modulam os efeitos subjetivos (resposta de recompensa ou não-recompensa a um estímulo) produzidos por administração de cocaína.	variante <i>rs1800497</i> no gene <i>ANKK1</i> . O genótipo CC é observado apenas na presença do genótipo GG no gene <i>DRD2</i> .	e gosto) ao consumir cocaína, essas pessoas podem ter maior vulnerabilidade para continuar usando ou podem apresentar maior risco de recaída durante períodos de abstinência.
A variant on the kappa opioid receptor gene (<i>OPRK1</i>) is associated with stress response and related drug craving, limbic brain activation and cocaine relapse risk. Xu, K. et al. – 2013.	Analisar se variantes no gene do receptor opioide kappa (<i>OPRK1</i>) afeta o desejo de cocaína induzida pelo estresse e as respostas do cortisol, como também o risco de recaída.	De um total de 11 SNPs no <i>OPRK1</i> analisadas, a <i>rs6989250</i> foi a única associada ao desejo de cocaína. Indivíduos com genótipo CG exibiram maior desejo de cocaína, maior nível de cortisol durante estresse e maior risco de recaída do que indivíduos com genótipo CC. Na ressonância magnética do cérebro, o grupo CG, apresentou maior atividade no hipotálamo, mesencéfalo, tálamo e cerebelo do que o grupo CC.	O <i>OPRK1</i> tem um papel no desejo por drogas relacionado ao estresse, ao risco de recaída de cortisol e cocaína, bem como à hiperativação das regiões do hipotálamo/tálamo durante o estresse e o consumo de drogas.
Case-control association analysis of polymorphisms in the delta-opioid receptor, <i>OPRD1</i>, with cocaine and opioid addicted populations. Crist et al. – 2012.	Avaliar a contribuição do gene <i>OPRD1</i> para o risco de dependência de opioides e cocaína.	Na população euro-americana foi observada a SNP <i>rs2234918</i> com dependência de cocaína, bem como associações específicas para vários outros SNPs. Associação do SNP <i>rs678849</i> com dependência de cocaína em afro-americanos.	Polimorfismos no <i>OPRD1</i> são importantes para a dependência de cocaína na população afro-americana, como também nas demais drogas.
Variation within the serotonin (5-HT) 5-HT_{2C} receptor system aligns with vulnerability to cocaine cue reactivity. Anastasio et al. – 2014.	Investigar a contribuição da variação no receptor de serotonina (5-HT) 5-HT _{2C} (5-HT _{2C} R) nas diferenças individuais na reatividade ao estímulo da cocaína em humanos e roedores.	Indivíduos dependentes de cocaína portadores de um SNP no gene <i>HTR2C</i> , que codifica a conversão de cisteína em serina no códon 23 (variante Ser23), apresentaram maior reatividade ao estímulo na tarefa Stroop do que pessoas com a variantes Cys23. Em ratos a alta reatividade foi relacionada com menor expressão da proteína 5-HT _{2C} R.	Variações no sistema receptor de serotonina 5-HT _{2C} R sugerem maior suscetibilidade a reatividade ao estímulo da cocaína.
Genetic Architecture	Desvendar a arquitetura genética e	O gene <i>NDUFB9</i> foi associado à predisposição	O estudo promoveu a

and Molecular Neuropathology of Human Cocaine Addiction. Huggett S. B.; Stallings M.C. – 2020.	a neuropatologia molecular da dependência de cocaína em humanos.	genética para dependência em afro-americanos e uma mutação missense no gene <i>KCTD20</i> (<i>rs2239808</i>) em europeus-americanos.	compreensão da arquitetura genética e da neuropatologia molecular da dependência humana de cocaína e fornece uma estrutura para traduzir o significado biológico em associações genômicas que de outra forma seriam obscuras.
Genomewide association study of cocaine dependence and related traits: <i>FAM53B</i> identified as a risk gene. Gelernter et al. – 2014	Identificar variantes de risco para dependência de cocaína.	Foi observado associação genômica ampla (GWS) de dependência de cocaína na variante <i>rs2629540</i> no locus <i>FAM53B</i>, tanto em afro-americano como em euro-americano. Além disso, a SNP <i>rs150954431</i> foi descoberta na amostra de euro-americanos e o SNP <i>rs2456778</i>, que mapeia para <i>CDK1</i>, foi associada a paranoia induzida pela droga em afro-americanos.	Identificaram um locus com suporte do GWS para associação da dependência, contudo esse locus não estava em conformidade com o que poderia ter sido considerado como as previsões genéticas candidatas mais prováveis e, portanto, mais pesquisas são necessárias para compreensão da genética e da fisiopatologia da dependência de cocaína.
Genome-wide association meta-analysis of cocaine dependence: Shared genetics with comorbid conditions. Cabana-Domínguez et al. – 2019.	Realizar uma meta-análise de estudos de associação genômica de dependência de cocaína.	Análise baseada em genes identificou <i>HIST1H2BD</i> as sociado com a dependência de cocaína. Além disso, foi realizado uma análise de regressão com comorbidades e encontraram correlações genéticas entre dependência de cocaína e esquizofrenia, TDAH e transtorno depressivo maior.	Foi a maior meta-análise de GWAS de dependência de cocaína em indivíduos de ascendência europeia, embora nenhum resultado de GWS tenha sido identificado, com isso é necessário maiores pesquisas para detectar associações significativas. No entanto, a análise

			destacou uma região no cromossoma 6. Portanto, mais investigações são necessárias entre a dependência de cocaína e comorbidades.
Deletion of Type 2 Metabotropic Glutamate Receptor (<i>mGluR2</i>) Decreases Sensitivity to Cocaine Reward in Rats	Estudar se a perda de <i>mGluR2</i> altera os comportamentos de consumo e busca de cocaína em diferentes estágios do ciclo de dependência de droga.	Uma mutação nonsense no gene <i>mGluR2</i> diminuiu a expressão de <i>mGluR2</i> e alterou a procura e o consumo de cocaína. Os ratos mutantes apresentaram sensibilidade reduzida a procura e consumo da droga, necessitando de mais cocaína para atingir a saciedade, como também apresentaram menor propensão à recaída após um período de abstinência.	As descobertas sugerem que as mutações ou a disponibilidade reduzida de <i>mGluR2</i> podem ser elementos de risco para o uso inicial de cocaína, entretanto podem também proteger contra o vício, diminuindo a sensibilidade à recompensa da cocaína.

A dependência química (DP) é uma doença psiquiátrica que acomete pessoas no mundo todo. Atualmente, pesquisas sobre as possíveis causas da DP demonstraram que ela é uma doença multifatorial devido a interação de fatores genéticos e ambientais. Com isso, muitos estudos foram realizados para identificar variantes genéticas associadas a dependência de drogas.

A interação entre esses fatores é regulada a nível molecular e pode ser estudada pela epigenética, que analisa as modificações do ácido desoxirribonucleico (DNA) e das histonas (Alrfooh; Smith, 2022; Oliveira et al., 2010). Dentre as alterações que as histonas podem sofrer estão a metilação, fosforilação e acetilação. A metilação é uma modificação na molécula de DNA na qual um grupo metil (CH₃) é transferido da S-adenosilmetionina para o carbono 5 de uma citosina (5-MeC) e isso pode influenciar na expressão gênica (Oliveira et al., 2010). O estudo realizado por Alrfooh e Smith (2022) revelou alterações epigenéticas e variantes genéticas no gene *HTR2A*, em especial o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) *rs6311*, e demonstrou associação alélica em indivíduos que apresentaram overdose de cocaína, genótipo A/A. Em resumo, o genótipo associado com o uso de cocaína poderia contribuir com o

aumento da metilação no gene, alterando os níveis de expressão do RNA mensageiro (mRNA) e a sinalização do receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

O sistema serotoninérgico regula processos relacionados a recompensa e reforço. A cocaína inibe a recaptação da serotonina (SERT), com isso aumenta a 5-HT extracelular. Dessa forma, a exposição a droga altera a função neuronal e da sinalização de 5-HT, impactando na via de recompensa no sistema límbico (Cunningham; Anastasio, 2014). A droga atua também no sistema dopaminérgico, inibindo o transportador de dopamina (DAT) e aumentando os níveis de DA nas sinapses do núcleo accumbens (NA). Esse acúmulo é o que gera a euforia e a vontade de consumir a substância novamente (Nestler, 2005).

Fernandez-Castilho e demais colaboradores (2013) estudaram 37 genes, relacionados com a sistema serotoninérgico e dopaminérgico, e associaram a dependência da cocaína com o gene *HTR2A*, que codifica o receptor de serotonina 5-HT_{2A}, em específico o SNP *rs6561333*. O receptor é encontrado no sistema dopaminérgico e aparenta modular os efeitos causados pelo uso da droga. Também identificaram associações com outros genes dos sistemas serotoninérgico (*HTR1E*), dopaminérgico (*DBH* e *TH*) e com receptores de fatores neurotróficos (*NTRK2*, *NTRK3* e *CNTFR*), os quais são importantes para o processo de neurogênese neuronal. Outro estudo realizado por Fernandez-Castilho et al. (2015) encontrou associação do gene *NFAT5*, que faz parte da família de proteínas *NFAT* envolvidas no crescimento e orientação dos axônios pela via calcineurina, com a dependência da cocaína. O experimento foi realizado *in vitro* com modelos semelhantes a um neurônio dopaminérgico para avaliar as alterações induzidas pela droga.

Anastasio et al. (2014), investigaram variantes no sistema receptor 5-HT, especificamente o 5-HT_{2C}, em humanos e roedores. Em humanos, descobriram que a dependência da cocaína está relacionada com uma SNP no gene *HTR2C*, que codifica a conversão de cisteína em serina no códon 23 (Variante Ser23). Os resultados foram obtidos através de um teste de cores e palavras (STROOP) que analisou a resposta condicionada (reatividade) ao estímulo da droga e constatou que indivíduos com a variante Ser23 apresentaram maior reatividade a cocaína. Em roedores, treinados para pressionar a alavanca e receber uma

infusão de cocaína, os autores avaliaram a reatividade ao estímulo e constataram que os animais com alta reatividade apresentam menor expressão da proteína 5-HT_{2C} no córtex pré-frontal medial, dessa forma, essa proteína é vista como um mediador que analisa a reatividade da cocaína.

Na pesquisa de Spellicy et al. (2014), descobriram que os indivíduos que apresentaram o alelo T no gene *ANKK1*, SNP *rs1800497*, apresentaram efeitos subjetivos, como por exemplo resposta de recompensa a um estímulo, maior em resposta a cocaína. Além disso, notaram que o alelo está correlacionado com a menor densidade do receptor D₂ de dopamina. Em um estudo realizado com macacos por Nader et al. (2006), a baixa densidade de receptores D₂ foi correlacionada com maior autoadministração de cocaína. Dessa forma, a via dopaminérgica é fundamental para analisar as condições de dependência de drogas.

Além disso, outro fator a se analisar é a variação do número de cópias (CNVs), que são segmentos de DNA presentes em números variáveis no genoma. Contudo, alguns CNVs podem estar relacionados a doenças (Castellani et al., 2014). No estudo realizado por Cabana-Domínguez et al. (2016), associaram CNVs dos primeiros 13 éxons do gene *NSF* com a dependência da cocaína e identificaram um haplótipo de risco (*rs183211G-rs17698176G*) no gene. Além do mais, notaram que indivíduos com baixo número de cópias de CNV (2 a 3) apresentaram dependência mais precoce.

Outro elemento importante para avaliar é o estresse, que pode aumentar fissura por drogas e o risco de recaída. O receptor κ-opiídeo (KOR) interfere nas repostas ao estresse. Sendo assim, os receptores opioides têm sido alvo de pesquisas sobre dependências pois são fatores importantes nas vias de recompensa das drogas. Os principais estudados são com o receptor μ-opiídeo (MOR), o receptor δ-opiídeo (DOR) e o receptor KOR (Crist et al., 2012; Xu et al., 2013). No estudo realizado por Xu et al. (2013), com setenta e sete afro-americanos, o gene *OPRK1* do KOR demonstrou um SNP, *rs6989250*, na região reguladora 5' do gene, que está associado ao desejo de consumo da droga induzida pelo estresse, como também maior propensão a recaídas. Um outro estudo sobre o gene *OPRK1* com a dependência de cocaína, realizado por Crist

e demais colaboradores (2012), associou o SNP *rs678849* apenas na população afro-americana e o SNP *rs2234918* somente na descendência euro-americana.

Outro estudo realizado com receptores de neurotransmissores centrais foi com o receptor metabotrópico de glutamato (*mGluR2*). Na pesquisa realizada em ratos, por Yang e demais cooperadores, descobriram uma mutação sem sentido (nonsense) que afeta o receptor e diminui a expressão de *mGluR2* que, consequentemente, altera a procura e aumenta o consumo da droga devido ao aumento da fissura. Em contrapartida, a mutação também demonstrou menor inclinação a recaída quando os animais ficaram sem consumir a substância por um período.

Na genética é utilizado uma metodologia para detectar associações entre variações genéticas e uma determinada característica de interesse. Esse método é conhecido como estudos de associação genômica ampla (GWAS). Na pesquisa realizada por Gelernter et al. (2013), com afro-americanos e euro-americanos, foi identificado o gene de risco *FAM53B*, SNP *rs7086629* com a dependência de cocaína. Este gene está envolvido com a proliferação celular no sistema nervoso central (SNC), contudo mais estudos são necessários para conclusão da sua relação com a dependência (Violette et al., 2006). Na meta-análise realizada por Cabana-Domínguez et al. (2019), em indivíduos de descendência europeia, foi identificado diversos fatores genéticos associado a dependência de cocaína, em específico o gene *HIST1H2BD*, que está relacionado com a codificação da histona H2B.

Hugget e Stallings (2020) através de uma análise genômica identificaram um novo gene (*NDUFB9*), associado a predisposição genética para dependência de cocaína em afro-americanos. O gene faz parte da membrana mitocondrial interna e com isso exerce um papel na fosforilação oxidativa. Dessa forma, dados sugerem que a droga inibe o complexo 1 da membrana mitocondrial, na qual a enzima NADH desidrogenase faz parte. Pesquisa da Cunha-Oliveira e demais colaboradores (2013) notaram que o consumo de cocaína afetou diretamente a atividade do complexo 1. Portanto, alteração no gene pode estar relacionado com a produção de energia, por meio da adenosina trifosfato (ATP),

porém mais pesquisas são necessárias sobre o papel das mitocôndrias na dependência das drogas.

CONCLUSÃO

O trabalho salientou a importância da farmacogenética na compreensão dos polimorfismos envolvidos com a dependência química da cocaína. A pesquisa mostrou que variantes genéticas em diversas vias, como serotoninérgicas e dopaminérgicas, em receptores opioides, dentre outros fatores, podem contribuir para o desenvolvimento da dependência, reincidência e até mesmo menor propensão a recaídas. Além disso, os dados enfatizam que a dependência é uma doença multifatorial, devido a interação de elementos genéticos e ambientais, portanto é necessário traçar os perfis de usuários conforme suas características para que o tratamento seja direcionado.

Referências

ALRFOOH, A.; SMITH, R.M. Genetic and epigenetic analysis of the serotonin 2A receptor in the context of cocaine abuse. **Epigenetics**, v. 17, n. 10, p. 1246-1258, 2022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34813393/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

ANASTASIO, N.C. et al. Variation within the serotonin (5-HT) 5-HT_{2C} receptor system aligns with vulnerability to cocaine cue reactivity. **Translational Psychiatry**, v. 4, p. 1-92014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966037/>>. Acesso em: 30 out. 2023.

BISHOP, Jeffrey. Pharmacogenetics. (in) AMINOFF, Michael; BOLLER, François; SWAAB Dick. **Handbook of Clinical Neurology**. Elsevier, 2018.

BRAVO, R.R. et al. Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects including Abuse Pattern. **Toxins**, v. 14, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9032145/>>. Acesso em: 30 nov. 2023.

BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Porto Alegre: AMGH, 2019.

CABANA-DOMÍNGUEZ J. et al. A Highly Polymorphic Copy Number Variant in the NSF Gene is Associated with Cocaine Dependence. **Scientific reports**, v. 6, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976312/>>. Acesso em: 30 out. 2023.

CASTELLANI, C. A. et al. Biological relevance of CNV calling methods using familial relatedness including monozygotic twins. **BMC Bioinformatics**, v. 15, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-114>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

CHAIM, C. H.; BANDEIRA, K. B. P.; ANDRADE, A. G. de. Fisiopatologia da dependência química. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 4, p. 256-262, 2015. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/108771>>. Acesso em: 13 out. 2023.

CRIST, R.C. et al. Case-control association analysis of polymorphisms in the delta-opioid receptor, OPRD1, with cocaine and opioid addicted populations. **Drug Alcohol Dependence**, v. 127, p. 122-128, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509227/>>. Acesso em: 30 out. 2023.

CUNHA-OLIVEIRA, T. et al. Mitochondrial complex I dysfunction induced by cocaine and cocaine plus morphine in brain and liver mitochondria. **Toxicology Letters**, v. 219, n. 3, p. 298-306, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.03.025>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

CUNNINGHAM, K.A.; ANASTASIO, N.C. Serotonin at the Nexus of Impulsivity and Cue Reactivity in Cocaine Addiction. **Neuropharmacology**, v. 76, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090081/>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

FERNANDEZ-CASTILHO N. et al. Transcriptomic and genetic studies identify NFAT5 as a candidate gene for cocaine dependence. **Translational Psychiatry**, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930134/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

FERNANDEZ-CASTILLO N. et al. Association study of 37 genes related to serotonin and dopamine neurotransmission and neurotrophic factors in cocaine dependence. **Genes, Brain and Behavior**, v. 12, n.1, p. 39-46, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23241418/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

FERREIRA, B.A.M. et al. O uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, v. 4, n. 2, p. 359-370, 2017. Disponível em: <<https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/4572>>. Acesso em: 13 out. 2023.

METZGER, I.F.; SOUZA-COSTA, D.; TANUS-SANTOS, J.E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 4, p. 515-

521, 2006. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/402/403>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

NADER, M.A. et al. ET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in Monkeys. **Nature Neuroscience**, v. 9, p. 1050-1056, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829955/>>. Acesso em: 15 abr. 2024.

NESTLER, E.J. The neurobiology of cocaine addiction. **Science & Practice Perspectives**, v. 3, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851032/>>. Acesso em: 15 abr. 2024.

OLIVEIRA, N.F.P. et al. Metilação de DNA e Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 4, p. 493-499, 2010. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/698/468>>. Acesso em: 15 abr. 2024.

SPELLICY, C.J et al. A variant in ANKK1 modulates acute subjective effects of cocaine: a preliminary study. **Genes, Brain and Behavior**, v. 13, p. 559-564, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24528631/>>. Acesso em:

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **World Drugs Report 2023, special points of interest**. Disponível em: <https://www.unodc.org/res/WDR-2023/Special_Points_WDR2023_web_DP.pdf>. Acesso em: 16 out. 2023.

VIOLETTE, T. et al. Medaka simplet (FAM53B) belongs to a family of novel vertebrate genes controlling cell proliferation. **Development**, v. 133, n. 10, p. 1881-1890, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1242/dev.02350>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11, International Classification of Diseases 11th Revision**. Disponível em: <<https://icd.who.int/en>>. Acesso em: 07 nov. 2023.

XU, K. et al. A variant on the kappa opioid receptor gene (OPRK1) is associated with stress response and related drug craving, limbic brain activation and cocaine relapse risk. **Translational Psychiatry**, v. 3, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3756290/>>. Acesso em: 30 out. 2023.

YANG, H.J. et al. Deletion of Type 2 Metabotropic Glutamate Receptor Decreases Sensitivity to Cocaine Reward in Rats. **Cell Reports**, v. 20, n. 2, p. 319-332, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555082/>>. Acesso em: 30 out. 2023.