

Neurobiologia dos transtornos do controle do impulso

The neurobiology of impulse control disorders

Wendol A Williams,¹ Marc N Potenza^{1,2,3,4}

Resumo

Objetivo: Revisar os artigos sobre substratos neurobiológicos dos transtornos do controle do impulso. O jogo patológico é o foco central desta revisão na medida em que a maioria dos estudos biológicos dos formalmente classificados como transtornos do controle do impulso examinou este transtorno. **Método:** Foi feita uma busca no banco de dados Medline de artigos publicados de 1966 até o presente para identificar aqueles relevantes para serem revisados neste artigo. **Resultados:** Estudos pré-clínicos sugerem que a neuromodulação das monoaminas cerebrais está associada à tomada de decisões impulsivas e aos comportamentos de risco. Os estudos clínicos implicam diversos sistemas de neurotransmissores (serotoninérgico, dopaminérgico, adrenérgico e opióide) na fisiopatologia do jogo patológico e de outros transtornos do controle do impulso. Estudos de neuroimagem preliminares têm indicado o córtex pré-frontal ventromedial e o estriato ventral como atuantes na fisiopatologia do jogo patológico e de outros transtornos do controle do impulso. As contribuições genéticas para o jogo patológico parecem substanciais e os estudos iniciais têm relacionado esse transtorno a polimorfismos alélicos específicos, ainda que os achados de varredura genômica ainda tenham que ser publicados. **Conclusão:** Mesmo que tenham sido logrados avanços significativos em nossa compreensão sobre os transtornos do controle do impulso, mais pesquisas são necessárias para ampliar o conhecimento existente e traduzir esses achados em avanços clínicos.

Descritores: Jogo patológico; Serotonina; Norepinefrina; Dopamina; Opióides

Abstract

Objective: To review the neurobiological substrates of impulse control disorders. Pathological gambling is a main focus of the review in that most biological studies of the formal impulse control disorders have examined this disorder. **Method:** The medical database Medline from 1966 to present was searched to identify relevant articles that were subsequently reviewed to generate this manuscript. **Results:** Preclinical studies suggest that differential brain monoamine neuromodulation is associated with impulsive decision-making and risk-taking behaviors. Clinical studies implicate multiple neurotransmitter systems (serotonergic, dopaminergic, adrenergic, and opioidergic) in the pathophysiology of pathological gambling and other impulse control disorders. Initial neuroimaging studies have implicated the ventromedial prefrontal cortex and ventral striatum in the pathophysiology of pathological gambling and other impulse control disorders. Genetic contributions to pathological gambling seem substantial and initial studies have implicated specific allelic polymorphisms, although genome-wide analyses have yet to be published. **Conclusion:** Although significant advances have been made in our understanding of the neurobiology of impulse control disorders, more research is needed to extend existing knowledge and translate these findings into clinical advances.

Descriptors: Pathological gambling; Serotonin; Norepinephrine; Dopamine; Opioids

¹ Departamento de Psiquiatria, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA

² Problem Gambling Clinic, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA

³ Women and Addictions Core of Women's Health Research, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA

⁴ Neuroimagem, MIRECC VISN1, West Haven Veteran's Administration Hospital

Financiamento: National Institute on Drug Abuse (K12-DA00166 e R01-DA019039); the Veterans Administration VISN1 MIRECC e REAP

Conflito de interesses: O Dr. Potenza recebe apoio acadêmico, de pesquisa e clínico do Connecticut Department of Mental Health and Addiction Services, Mohegan Sun, do National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, do National Institute on Drug Abuse, do United States Department of Veteran Affairs (VA), e do Women's Health Research at Yale University School of Medicine; é um consultor da Boehringer Ingelheim; pertence ao conselho consultivo da Boehringer Ingelheim; e possui interesse comercial em Somaxon.

Correspondência

Marc N. Potenza
Yale University School of Medicine
Connecticut Mental Health Center, Room S-104
34 Park St.
New Haven, CT 06519 USA
Tel.: 203-974-7356 Fax: 203-974-7366

Introdução

No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - Quarta Edição, texto revisado (DSM-IV-TR), os transtornos do controle do impulso (TCIs) são reunidos como um grupo heterogêneo de transtornos relacionados ao fracasso de resistir a impulsos de realizar comportamentos perigosos, incômodos ou perturbadores. O grupo de TCIs não classificados em outra parte inclui o jogo patológico (JP), transtorno explosivo intermitente, cleptomania, piromania, tricotilomania e TCIs sem outra especificação. Foram propostos critérios diagnósticos para outros TCIs, incluindo o comportamento sexual compulsivo, o comprar compulsivo e o uso compulsivo de computador.¹ Outros transtornos caracterizados por controle dos impulsos prejudicado (por exemplo, transtornos por uso de substâncias, síndrome de Tourette, transtorno de hiperatividade com déficit de atenção - THDA) são categorizados em outras seções do DSM-IV-TR. Os TCIs são tipicamente caracterizados por um núcleo comum de características clínicas: 1) prática compulsiva e repetitiva do comportamento problemático apesar das consequências adversas; 2) perda progressiva do controle sobre o comportamento; 3) uma urgência ou estado de "fissura" antes de começar o comportamento; e 4) uma sensação de prazer associada a essa ação.²

Neste artigo, revisamos a neurobiologia dos TCIs. A disfunção da neurotransmissão por monoaminas tem sido implicada na fisiopatologia do JP e de outros TCIs. Serão discutidos três sistemas de neurotransmissores principais: 1) a função da serotonina (5-HT) no desencadeamento e na interrupção do comportamento problemático;^{3,4} 2) a função anormal da dopamina (DA), que contribui para a modulação das vias de recompensa e reforçamento, especialmente em relação aos comportamentos agressivos e a outros comportamentos impulsivos;¹ e 3) a disfunção da norepinefrina (NE) associada à hiperestimulação e à excitação.¹ Entre os formalmente denominados TCIs, o JP é provavelmente o mais bem estudado até hoje do ponto de vista neurobiológico. Dessa forma, este artigo irá focar no JP e nos dados de outros TCIs, além de outros transtornos que não são TCIs mas que se caracterizam pelo prejuízo no controle dos impulsos, e nos estudos sobre a impulsividade que serão integrados de forma apropriada.

Método

Foi feita uma busca no banco de dados Medline (1966 até o presente) utilizando-se o MeSH (*Medical Subject Heading*) e as expressões "*pathological gambling*" e "*impulse control disorders*", cada um com subcategorias (por exemplo: jogo patológico, dopamina) para identificar artigos candidatos para serem revisados. Os artigos encontrados foram examinados para determinar se preenchiam os seguintes critérios de elegibilidade: 1) ter sido publicado em periódicos submetidos a "*peer-review*" entre 1966 e 2007; 2) ter sido escritos em inglês e envolvido experimentos pré-clínicos ou clínicos; 3) ter discutido a neurobiologia do JP e os TCIs; 4) ter discutido achados de neuroimagem do JP e dos TCIs; e 5) ter discutido os achados genéticos no JP e nos TCIs. Os artigos que não preencheram esses critérios não foram incluídos na revisão. Todas as citações elegíveis foram avaliadas para identificar aquelas relacionadas à neurobiologia do JP e dos TCIs.

Desfechos

A pesquisa inicial no Medline produziu mais de mil citações. As citações que foram listadas como comunicações, bibliografias, biografias, artigos clássicos, dicionários, diretórios,

publicações duplicadas, editoriais, artigos de homenagem, artigos históricos, entrevistas, conferências, casos jurídicos, cartas, notícias, índices de periódicos, erratas publicadas ou publicações de retratação foram excluídas. As pesquisas MeSH e com expressões como, por exemplo, "*serotonin*" (MeSH = "*serotonin*"), "*dopamine*" (MeSH = "*dopamine*") e "*Impulse control disorder*" foram utilizadas no Medline e combinadas em um sistema "Boolean OR" e, subsequentemente, combinadas em "Boolean AND" para limitar o conjunto de citações do Medline. Todas as citações elegíveis foram avaliadas para identificar aquelas relacionadas à neurobiologia dos TCIs e, em particular, o JP, tendo sido selecionadas 169 publicações para revisão.

Bioquímica e neuropsicologia

Anormalidades na atividade dos neurotransmissores dopamina, serotonina e noradrenalina têm sido relatadas no JP.⁵ Evidências indiretas do envolvimento desses sistemas de neurotransmissores são derivadas de considerações diagnósticas e de tratamento farmacológico.

Serotonina

A serotonina (5-HT) é um dos neurotransmissores mais amplamente relacionados aos TCIs e, em particular, ao JP.⁵ A 5-HT está envolvida na regulação dos estados de humor, do sono e dos comportamentos prazerosos. Neurotransmissão por 5-HT reduzida tem sido associada à impulsividade aumentada em modelos humanos e animais.^{1,6}

O papel da 5-HT no JP e nos TCIs é evidenciado a partir dos achados de estudos de desafio farmacológico que encontraram atividade sináptica diminuída de 5-HT no JP,⁷ além de hipersensibilidade do receptor de 5-HT pós-sináptico, disponibilidade reduzida de 5-HT⁸ e atividade reduzida da monoamino-oxidase B plaquetária (MAO-B).^{9,10} Em um ensaio duplo-cego controlado com placebo, adolescentes obsessivo-compulsivos foram tratados com clomipramina (CMI), o que produziu uma diminuição notável da 5-HT plaquetária, uma redução não significativa na atividade de MAO plaquetária e um aumento na norepinefrina plasmática. Melhor clínica significativa foi relacionada à concentração de 5-HT e à atividade de MAO plaquetárias antes do tratamento.¹¹

Em um estudo subsequente sobre JP, foi utilizada CMI intravenosa (12,5 mg), tendo como alvo o transportador de 5-HT, e foi produzida uma resposta achatada de prolactina, o que sugeriu uma ligação diminuída ao transportador de 5-HT.⁷ A eficácia e a tolerabilidade de tratamento com um inibidor seletivo da recaptura de serotonina (ISRS), a fluvoxamina, no JP, foi testada por meio de um ensaio clínico uni-cego de oito semanas.¹² Setenta por cento dos pacientes com JP que completaram o ensaio foram respondedores ao tratamento, como demonstrado por redução do comportamento de jogar (mensurado pela Escala de Obsessão e Compulsão de Yale-Brown, modificada para JP) e melhora no status clínico (score na Impressão Clínica Global).¹² Achados desse e de outros ensaios clínicos farmacológicos sobre o tratamento do JP devem ser considerados com cautela dados os altos índices de resposta a placebo frequentemente observados em ensaios clínicos abertos, inclusive naqueles com ISRSs. Os ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo que usam ISRSs têm demonstrado desfechos mistos, tendo alguns dos ensaios com paroxetina e fluvoxamina demonstrado respostas superiores em comparação aos realizados com placebo, ao passo que outros não demonstraram diferença estatisticamente significativa.²

A metaclofenilpiperazina (m-CPP) - um metabólito da trazodona que atua como um agonista parcial de grande afinidade por 5-HT_{1A} - produz euforia em indivíduos com JP,¹³ tendo sido relatado um efeito análogo ao relatado em indivíduos com transtornos de uso de álcool expostos a esse agonista.¹³ Indivíduos com JP que receberam 0,5 mg/kg de m-CPP tiveram uma resposta significativamente aumentada da prolactina, uma sensação relatada como "ficar alto", e uma resposta neuroendócrina que teve relação com a gravidade do jogar.¹⁴ Respostas comportamentais similares a m-CPP têm sido relatadas em indivíduos com outros transtornos em que os comportamentos impulsivos ou compulsivos são proeminentes; por exemplo, o transtorno da personalidade anti-social, o transtorno de personalidade borderline, a tricotilomania e o abuso/dependência de álcool.¹

Em um estudo que examinou a neurotoxicidade cognitiva da 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA ou "Ecstasy", uma droga que leva à perda de neurônios de 5-HT pré-sinápticos) na impulsividade e na tomada de decisões, os usuários pesados apresentaram impulsividade comportamental aumentada e tomada de decisões prejudicada, sugerindo uma associação entre a disfunção de 5-HT e a tomada impulsiva de decisões.¹⁵ Foram encontrados níveis diminuídos do metabólito da 5-HT, o ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos com características impulsivas, pessoas com tentativas de suicídio, criminosos alcoólatras impulsivos, piromaníacos e indivíduos com transtornos de usos de álcool,¹ com correção pelos índices de fluxo do LCR, observou-se uma concentração diminuída do 5-HIAA no LCR de homens com JP.¹

Foi investigada a influência das variantes alélicas do promotor do gene transportador de 5-HT (alelo curto *versus* alelo longo de 5HTTLPR) em sintomas alimentares, traços psicopatológicos e ligação da paroxetina ao receptor [³H-] plaquetário em mulheres com síndromes do espectro da bulimia. Portadores do alelo curto de 5-HTTLPR apresentaram instabilidade afetiva e impulsividade comportamental significativamente mais altas, assim como menos sítios de ligação de paroxetina. Os autores sugerem que o comportamento impulsivo e os estados de desregulação afetiva podem estar relacionados a, ou até mesmo serem determinados pela recaptção central reduzida de 5-HT e ao polimorfismo de 5-HTTLPR.¹⁶ Foram feitas punções lombares em homens com JP para investigar a bioquímica e foram feitas avaliações genética e de perfil de personalidade de JP. Homens com JP tinham menores concentrações de triptofano e 5-HT no LCR do que homens sem JP.¹

Dopamina

O sistema dopaminérgico (DA) influencia os mecanismos de recompensa e reforçamento dos comportamentos em animais e em humanos e tem sido implicado tanto na dependência de substâncias como na de comportamentos.¹ As alterações nas vias dopaminérgicas podem estar subjacentes à busca de recompensas (jogo, drogas) que disparam a secreção de dopamina e produzem sentimentos prazerosos.¹⁷ Foi proposta a existência de um mecanismo de dependência, o qual seria desencadeado pela diminuição de DA por meio do envolvimento de múltiplos genes e estímulos ambientais. Esse mecanismo foi denominado "Síndrome de Deficiência da Recompensa" e coloca indivíduos vulneráveis em maior risco para o desenvolvimento de comportamentos de dependência.¹⁷ No entanto, não foram publicados estudos com avaliação por imagem de ligantes de receptores em indivíduos com JP ou outros TCIs que pudessem apoiar essa hipótese. Um subconjunto de neurônios dopaminérgicos se projeta diretamente da área tegmentar ventral (ATV) ao núcleo acumbens (NAc)

via feixe prosencefálico medial. Esses neurônios parecem ser cruciais para o reforçamento por recompensa, pois interrupções no tráfego dos impulsos de DA, ao longo das rotas axonais ou no nível do receptor, diminuem o valor de recompensa por estimulação dopaminérgica da ATV.¹⁸

Foi levantada a hipótese de que áreas específicas do córtex frontal (implicadas no controle dos impulsos) estejam divididas em "áreas dissociáveis" do ponto de vista funcional,^{6,19} por exemplo, as regiões ventral e dorsal pré-frontal representariam distintos substratos neuroanatômicos do comportamento impulsivo, com uma regulação diferenciada da neurotransmissão por monoaminas. Para testar essa hipótese, foram medidas as concentrações de DA e 5-HT e de seus metabólitos no córtex pré-frontal medial (CPFm) e no córtex orbitofrontal (COF) de ratos, utilizando microdiálise *in vivo* durante um modelo de retardo/desconto por atraso de escolha impulsiva.⁶ Durante a execução da tarefa, os pesquisadores observaram aumentos significativos no efluxo de 5-HT no CPFm, mas não no COF. Os níveis do ácido 3,4-di-hidroxiifenilacético (DOPAC, um metabólito da DA) aumentaram no COF durante a execução da tarefa, mas não na condição controle, ao passo que os níveis de DOPAC no CPFm aumentaram em todos os animais. Esses dados sugerem o que tem sido denominado uma dissociação dupla na neuromodulação de 5-HT e DA fronto-cortical durante a tomada impulsiva de decisões.⁶

Ativação cerebral límbico-cortical é observada em indivíduos com dependência de cocaína após uma euforia ou "rush" induzidos por cocaína,²⁰ ou após a visualização de vídeos relacionados à cocaína.²¹ A ocupação do transportador de DA está relacionada ao efeito euforizante da cocaína.²² No entanto, um padrão diferente de ativação límbico-cortical tem sido observado em indivíduos com JP.²³ Esses achados levantam a possibilidade de que efeitos crônicos ou agudos da exposição à cocaína possam contribuir para as ativações límbico-corticais observadas em indivíduos dependentes de cocaína. Tem-se observado que as medidas periféricas de DA são elevadas em jogadores problemáticos durante jogo em cassinos²⁴ e em pessoas que jogavam Pachinko, uma forma de jogo que combina elementos de fliperama e máquinas caça-níqueis.²⁵ Os dados sobre o funcionamento do sistema nervoso central da DA no JP indicam anormalidades, incluindo níveis alterados de DA no LCR (diminuídos) e de seu metabólito ácido 3,4-dihidroxiifenilacético (DHPA) (aumentados)- que, analisados em conjunto, sugerem um aumento da neurotransmissão dopaminérgica.²⁶ No entanto, ao serem corrigidos pela vazão, os níveis do ácido homovanílico (AHV) no LCR não estavam diminuídos.¹ Tomados em conjunto, esses dados levam a questionamentos sobre o verdadeiro papel da DA no JP.

O envolvimento da DA no JP e outros TCIs também provém de estudos com indivíduos com doença de Parkinson (DP).²⁷ Os comportamentos e transtornos psiquiátricos relatados na DP podem estar relacionados à degradação das vias dopaminérgicas ligadas à patologia ou ao tratamento da DP. Têm sido relatados comportamentos repetitivos e de busca de recompensa em pacientes com DP. Esses comportamentos incluem o jogo compulsivo, a hipersexualidade patológica, a compulsão alimentar e o comprar compulsivo.¹ As primeiras evidências dessa relação vieram de relatos de caso, séries de casos e revisões retrospectivas de prontuários. Recentemente, dois estudos examinaram amos-

tras maiores de indivíduos com DP em busca de TCIs. Um levantamento com 297 pacientes com DP encontrou estimativas de 2,4% de hipersexualidade patológica e de 0,7% de comprar compulsivo.²⁸ As prevalências de TCIs (comprar, sexo e jogo excessivos) foi de 6,1% na amostra total, e de 13,7% considerando-se somente pacientes expostos a agonistas da dopamina.²⁸ A terapia com levo-dopa concomitante a um agonista de DA foi também associada à presença de um TCI.²⁸ Um estudo independente com 272 pacientes com DP identificou uma associação entre o tratamento com agonista de DA e a presença de um TCI (jogo compulsivo, comprar compulsivo ou comportamento sexual compulsivo).²⁹ Nesse estudo, 6,6% dos indivíduos vivenciaram um TCI em algum ponto durante o tratamento de DP e a dose equivalente de levo-dopa foi mais alta em indivíduos com um TCI, em comparação aos que não o tinham. Em ambos os estudos foi relatada uma associação entre o tratamento com agonista de DA e a ocorrência de TCI e, ao contrário de várias séries de casos, não foi observada diferença entre cada agonista de DA e sua frequência de associação com TCIs. Esses achados sugerem que os fatores confundidores (por exemplo, padrões de prescrição relacionados ao tipo e dosagem do agonista de DA) podem ter contribuído para esses desfechos.²⁹ Do ponto de vista biológico, esses achados sugerem que as especulações relativas ao envolvimento dos subtipos específicos de receptor de dopamina - por exemplo, o receptor de DRD3, que se localiza principalmente nas regiões límbicas cerebrais³⁰ - sejam feitas com cautela, na ausência de dados que investiguem diretamente a biologia cerebral subjacente aos indivíduos com DP, com e sem TCIs. Além disso, um histórico familiar de alcoolismo²⁸ ou um histórico pessoal de um TCI antes do início da DP²⁹ esteve associado à presença de TCI, o que sugere a existência de fatores biológicos específicos que expõem certos indivíduos com DP a maior risco de vivenciar TCIs em associação ao tratamento com agonistas de DA.

Norepinefrina

A norepinefrina (NE) está envolvida nos processos cognitivos, especialmente os relacionados a atenção e excitação, e tem sido implicada no JP.⁴ A atividade noradrenérgica central está aumentada no JP.¹ Outros achados sugerem que o sistema noradrenérgico medeia a atenção seletiva no JP e está relacionado a maior excitação e prontidão para jogar ou assumir riscos.¹ Dosagens mais elevadas de norepinefrina e seus metabólitos têm sido encontradas em amostras de urina e de LCR em homens com JP, em comparação a indivíduos sem JP. As medidas de extroversão em indivíduos com JP tiveram uma correlação positiva com os níveis de LCR, plasmático e urinário de NE, e metabólitos de NE.¹ Em um estudo independente que examinou alterações fisiológicas em Pachinko, encontrou-se que os níveis de NE aumentavam à medida que se começava a vencer.¹

Atividade da monoamina oxidase

As MAOs, subtipos MAO-A e MAO-B, são enzimas que metabolizam NE, 5-HT e DA.¹ A MAO periférica derivada das plaquetas é do subtipo MAO-B e foi sugerido que seja um indicador da função da 5-HT,¹ ainda que a MAO-B também se vincule com alta afinidade e catabolize a DA.¹ Tem sido relatado que atividade diminuída da MAO plaquetária se associa a comportamentos impulsivos,¹ altos níveis de busca de emoções¹ e outros transtornos caracterizados pelo prejuízo no controle dos impulsos, incluindo JP e transtornos alimentares.¹

Em um estudo, encontrou-se que as atividades de MAO em

homens com JP eram 26% mais baixas do que os que não tinham JP.¹ Um estudo distinto com uma coorte masculina com JP similar encontrou níveis de atividade de MAO 41% mais baixos do que os de indivíduos-controle estritamente pareados.¹ Foram investigadas as características de personalidade e de busca de emoções dos grupos com JP e controle e foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, não emergiu nenhum quadro claro sobre a correlação das características de personalidade com níveis da MAO: nenhuma associação persistiu após a aplicação da correção de Bonferroni em um estudo¹ e foi observada uma correlação positiva entre MAO e várias medidas de busca de emoções no outro estudo.¹ Uma investigação recente demonstrou interação significativa entre maus-tratos na infância e atividade enzimática reduzida de MAO-A na modulação do risco para comportamento anti-social, agressividade e violência durante a adolescência.³¹ São necessários mais estudos para investigar a relação entre a atividade enzimática da MAO-A, maus-tratos na infância e TCIs, particularmente porque o trauma infantil foi encontrado em associação com TCIs, tais como JP.³²

Sistemas de resposta ao estresse

As medidas de cortisol, adrenalina e da frequência cardíaca representam componentes-chave da resposta ao estresse. A responsividade ao estresse tem sido implicada nos TCIs e em outros transtornos caracterizados pelo prejuízo no controle dos impulsos. Entre os aborígenes australianos, a quantidade de epinefrina urinária e a produção de hormônio cortisol foi aproximadamente duas vezes mais elevada em indivíduos durante o jogo.³³ Jogadores não patológicos ou recreacionais demonstram aumento no cortisol salivar durante o jogo em cassinos.³⁴ Em um estudo que analisou o efeito do jogo em cassinos na atividade cardiovascular e neuroendócrina em JP, foram encontrados níveis elevados de epinefrina e NE em jogadores problemáticos na linha de base e durante uma sessão de jogo.²⁴ Em jogadores problemáticos, os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de cortisol estiveram transitariamente mais elevados durante o jogo. Foram encontradas correlações positivas entre os desfechos de jogo e as concentrações de NE plasmática. O desejo de iniciar e continuar o jogo esteve positivamente correlacionado a NE plasmática na linha de base e após sessões de jogo.²⁴ Em um grupo de jogadores recreacionais, problemáticos e patológicos, os pesquisadores encontraram que a frequência cardíaca e os níveis de cortisol aumentaram significativamente com o início do jogo e permaneceram elevados durante as sessões de jogo.³⁵ Indivíduos com altos níveis de impulsividade apresentaram frequência cardíaca mais acelerada do que aqueles com baixos níveis de impulsividade. Análises de correlação nesse estudo revelaram uma relação positiva entre os escores de impulsividade e a gravidade do JP.³⁵ Tomados em conjunto, esses achados implicam as vias de resposta ao estresse no JP e em níveis sub-sindrômicos de jogo.

Vias opióides

Os dados sugerem um papel importante dos opióides endógenos na mediação da hedonia e dos receptores de μ -opióides (mORs) na mediação da recompensa e do reforço. Particularmente relevante é a influência dos opióides nas vias de DA por meio da desinibição do input de ácido γ -aminobutírico (GABA) nos neurônios de DA na ATV.¹ Em uma pesquisa sobre a função da β -endorfina em comportamentos de

jogo, os níveis sanguíneos de β -endorfinas foram elevados durante o jogo de Pachinko, que teve um pico no início da fase mais intensa de jogo.¹ No entanto, os níveis de β -endorfina não se alteraram durante as sessões de jogo em cassinos entre jogadores problemáticos e não problemáticos, e os jogadores problemáticos tenderam a ter níveis mais baixos do que os não problemáticos.²⁴ O envolvimento dos opióides no JP é confirmado por estudos clínicos que demonstram a eficácia dos antagonistas opióides naltrexona e nalmefene no tratamento de TCIs.¹³ Como as variantes alélicas do receptor de mORs têm sido relacionadas ao desfecho do tratamento de alcoolismo com naltrexona, são necessários mais estudos para investigar o impacto de fatores genéticos específicos no desfecho do tratamento de JP e de outros TCIs. Ainda que múltiplos achados impliquem fatores opióides no JP, a natureza precisa de seu envolvimento continua sendo compreendida de forma incompleta.

Neuroimagem

Até hoje, foram realizados relativamente poucos estudos de imagem cerebral sobre os TCIs, e os trabalhos existentes focaram no JP. Esses estudos sugerem similaridades e diferenças entre o JP e outros transtornos psiquiátricos. Em um deles, foram apresentadas situações de jogo para homens com JP ($n = 10$) e indivíduos-controle ($n = 11$).³⁶ Dois cenários de jogo e dois cenários emocionais foram apresentados. Para cada cenário, os indivíduos foram instruídos a pressionar um botão ao início de uma resposta emocional (por exemplo, alegria, tristeza ou raiva) ou motivacional (por exemplo, desejo de comer, beber ou jogar). Após cada cenário, os participantes foram solicitados a descrever a qualidade e a classificar as intensidades média e máxima de suas emoções e motivações (incluindo urgências de jogar) por meio de escalas analógico-visuais de 0 a 10. Durante três períodos de tempo foram feitas comparações relativas à ativação cerebral entre os sujeitos com JP e controles: 1) a visualização da parte inicial de um vídeo tape em comparação à linha de base antes do vídeo; 2) imediatamente após uma resposta subjetiva em comparação a imediatamente antes dessa resposta; e 3) o período final da visualização do vídeo quando os estímulos mais provocativos foram apresentados em comparação à linha de base após o vídeo. Na comparação com indivíduos controle, os que apresentavam JP relataram urgências de jogar mais intensas após verem cenários de jogo. As diferenças mais pronunciadas entre grupos no que se refere às ativações cerebrais foram observadas durante o período inicial de visualização de cenários de jogo: indivíduos com JP revelaram atividade relativamente diminuída nos córtices frontal e orbitofrontal, gânglios da base/caudado e tálamo. A ativação relativamente reduzida dos circuitos córtico-gânglios da base-tálamo-corticais em indivíduos com JP em comparação aos indivíduos controle é diferente da ativação relativamente aumentada dessa rede que se observa em estudos de provocação de estímulos em TOC.³⁷ Durante o período de visualização do vídeo tape que correspondeu aos estímulos mais intensos de jogo, os indivíduos com JP demonstraram atividade relativamente diminuída na região rostral ventromedial do córtex pré-frontal medial, uma região cerebral previamente implicada na tomada desvantajosa de decisões e em transtornos caracterizados por controle prejudicado dos impulsos (por exemplo, agressividade impulsiva).³⁸ Como um todo, os dados sugerem que uma rede complexa de regiões cerebrais distingue indivíduos com JP e controles durante estados motivacionais relacionados ao jogo e que esses processos neurais sejam dinâmicos ao longo do tempo.

Os correlatos neurais do controle cognitivo foram examinados com RMI utilizando-se eventos baseados no paradigma de Stroop em homens com e sem JP.³⁶ Após a apresentação de estímulos incongruentes pouco frequentes (pares cor-palavra trocados), ambos os grupos de indivíduos demonstraram alterações de atividade similares em regiões cerebrais múltiplas, incluindo a ativação da parte dorsal do cíngulo anterior e da região dorsolateral do córtex frontal. Em comparação a indivíduos controle, os que tinham JP demonstraram uma maior desativação do córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM), o que resultou em uma diferença entre grupos no CPFVM esquerdo. Encontrou-se que uma região similar do CPFVM esquerdo distingue indivíduos com transtorno bipolar dos que não o possuem durante a realização da mesma tarefa durante a RMI funcional.³⁶ Esses achados sugerem um conjunto comum de neurocircuitos subjacentes ao controle prejudicado dos impulsos ao longo das fronteiras diagnósticas.

Outro grupo de pesquisadores estudou 12 indivíduos com JP e controles pareados sem JP usando uma tarefa de simulação de jogo e envolvendo o processamento de ganhos e perdas monetárias durante RMI funcional.³⁹ Observou-se uma ativação significativamente menor do estriato ventral direito relacionada aos contrastes de ganhos e perdas em indivíduos com JP em comparação aos controles. Os jogadores também demonstraram uma ativação relativamente mais baixa no CPFVM, o que é consistente com estudos anteriores de indivíduos com JP.^{23,36} A gravidade do JP demonstrou correlações negativas significativas com as ativações do estriato ventral e do CPFVM. Potenciais fatores de confusão (e.g., depressão ou tabagismo) não foram responsáveis pelos achados. Tem sido observada por RMI funcional uma ativação relativamente diminuída do estriato ventral durante tarefas de processamento de recompensa entre indivíduos com alto risco de alcoolismo ou alcoólatras.³⁸ Esses dados sugerem que neurocircuitos similares operam no JP e em transtornos por uso de substâncias e que a ativação estriatal diminuída durante o processo de recompensa poderia representar um endofenótipo significativo de transtornos aditivos.³⁸

Outro estudo de RMI funcional examinou se indivíduos com JP exibiam atividade cerebral diferenciada quando expostos a situações que lembram jogo.⁴⁰ Os pesquisadores encontraram que indivíduos com JP apresentam maior atividade no córtex pré-frontal dorsolateral direito, no giro parahipocampal direito e no córtex occipital esquerdo. Também relataram que, após o estudo, os indivíduos com JP experimentaram um aumento significativo na fissura por jogar.⁴⁰ Hollander et al. realizaram dois PET scans com [¹⁸F]FDG com sete dias de diferença em indivíduos com JP que estavam jogando vinte-e-um no computador sob duas condições de recompensa distintas: recompensa monetária e somente pontos no jogo computadorizado. Os pesquisadores observaram um índice metabólico significativamente mais alto no córtex visual primário, no giro do cíngulo, nas áreas do putâmen e córtex pré-frontal durante a condição de recompensa monetária *versus* a condição de recompensa de pontos. Os autores interpretam esse padrão de ativação como indicativo de atividade límbica e sensorial aumentadas em relação à motivação de recompensa *versus* risco. Sugerem que esses dados fornecem evidências confirmatórias sobre a importância da recompensa monetária no desenvolvimento do JP.⁴¹

Considerações genéticas

Os dados de estudos de gêmeos sugerem que um grau substancial do risco para JP é herdado.⁴² Eisen et al. determinaram que a prevalência de JP no registro de gêmeos do estudo denominado *Vietnam Era Twin* (VET) foi de 1,4%. Dos gêmeos que relataram jogo pelo menos 25 vezes por ano em sua vida, 29% (7,6% da coorte total) também relataram pelo menos um sintoma de JP.^{42,43} Fatores familiares contribuem com 35% a 54% de risco para cada um dos cinco fatores individuais relacionados ao JP. Escores mais elevados de contribuição familiar foram estimados para o relato de três (56%), quatro (62%) ou mais entre os fatores individuais ligados ao JP. Investigações mais recentes sobre a mesma amostra indicam que os fatores genéticos e ambientais contribuem para o JP, que existe uma sobreposição entre as contribuições genéticas e ambientais entre JP e dependência de álcool e entre JP e comportamentos anti-sociais na idade adulta, e que a maioria da co-ocorrência entre JP e depressão maior parece ser determinada por fatores genéticos comuns. Como esta amostra compõe-se de um grupo exclusivo de homens, o grau em que esses achados se estendem a outros grupos, particularmente as mulheres, necessita de mais investigação.

O diferencial nas frequências de variações alélicas que envolve principalmente os genes serotoninérgicos e dopaminérgicos têm sido implicado em estudos preliminares sobre JP. O alelo 2A1 do receptor dopaminérgico tipo D2 tem sido implicado em comportamentos compulsivos e aditivos, incluindo o abuso de drogas, comer compulsivo e tabagismo. Em 171 brancos não Latinos com JP, 51% continham o alelo D2A1, em comparação a 26% dos controles.⁴⁴ Encontrou-se também uma elevada frequência de homocigotos do alelo Dde1 do receptor dopaminérgico tipo D1 em JP, tabagistas e probandos com a Síndrome de Tourette.⁴⁵ Variantes alélicas do gene do receptor de dopamina do tipo D4 (DRD4) que continham cinco das oito cópias de uma repetição de nucleotídeos de 48 pares de base também foram associadas ao JP.^{46,47}

Algumas diferenças na variação alélica relacionada ao JP parecem ser influenciadas pelo gênero, aumentando a possibilidade de que as contribuições genéticas do JP difiram entre homens e mulheres.⁴⁸ Alguns dos mecanismos pelos quais o genes podem influenciar a vulnerabilidade ao JP incluem polimorfismos de DNA em genes MAO-A,⁴⁸ no gene transportador de serotonina⁴⁹ e nos genes dos receptores de DA tipo D1, D2 e D4.^{17,45,49} Deve-se encarar com cautela os achados desses estudos de associação, particularmente pela existência freqüente de limitações metodológicas nessas investigações iniciais (por exemplo, nas áreas de avaliação diagnóstica e na falta de estratificação pela identidade racial/étnica).⁴⁸ A extensão em que esses achados preliminares se generalizam para outros TCIs e a forma precisa em que as distribuições alélicas desses e de outros genes possam contribuir para o desenvolvimento de JP requer mais pesquisas. Estudos em andamento que utilizam avaliações diagnósticas mais abrangentes, amostras maiores e abordagens analíticas para o conjunto do genoma deverão fornecer importantes informações com relação às contribuições genéticas do JP e a outros TCIs.

Discussão

Múltiplos fatores, incluindo a iniciação comportamental, a excitação, a recompensa e o reforço e a desinibição comportamental têm sido implicados no JP.¹³ Além dessas características, os TCIs compartilham critérios com os trans-

tornos por uso de substâncias no que toca aos aspectos de tolerância, abstinência, repetidas tentativas de diminuir ou interromper e o prejuízo em áreas centrais do funcionamento habitual.¹³ Os dados fenomenológicos³⁸ dão apoio suplementar à relação entre JP e adições a substâncias (por exemplo, têm sido relatados altos índices de JP e de transtorno por uso de substâncias durante a adolescência e o início da idade adulta e baixos índices nas fases posteriores da vida adulta) e o fenômeno telescópico (refletindo o rápido índice de progressão de comportamento, de envolvimento inicial para problemático em mulheres, em comparação aos homens) que foi inicialmente descrito no alcoolismo e também foi observado no jogo problemático e patológico.³⁸ Múltiplos sistemas neurotransmissores têm sido similarmente implicados nos TCIs e nos transtornos por uso de substâncias.^{5,38} São necessários mais estudos para a compreensão dos fatores moleculares e bioquímicos subjacentes às características comportamentais vistas no JP e em outros TCIs. Uma melhor compreensão da neurobiologia dos TCIs irá facilitar os avanços clínicos na identificação, prevenção e tratamento do JP e de outros TCIs.

Referências

1. Potenza MN, Hollander E. Pathologic gambling and impulse control disorders. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1425-43.
2. Grant JE, Potenza MN. Impulse control disorders: clinical characteristics and pharmacological management. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(1):27-34.
3. Hollander E, Buchalter A, DeCaria C. Pathological gambling. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3):629-42.
4. Potenza MN. Pathological gambling: clinical aspects and neurobiology. In: Soares J, Gershon S, editors. *Handbook of Medical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 683-99.
5. Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6(3):217-26.
6. Winstanley C, Theobald D, Dalley J, Cardinal R, Robbins T. Double dissociation between serotonergic and dopaminergic modulation of medial prefrontal and orbitofrontal cortex during a test of impulsive choice. *Cereb Cortex*. 2006;16(1):106-14.
7. Moreno I, Saiz-Ruiz J, Lopez-Ibor J. Serotonin and gambling dependence. *Hum Psychopharmacol*. 1991;6(Suppl):9-12.
8. DeCaria C, Begaz T, Hollander E. Serotonergic and noradrenergic function in pathological gambling. *CNS Spectr*. 1998;3(6):38-48.
9. Blanco C, Orensanz-Munoz L, Blanco-Jerez C, Saiz-Ruiz J. Pathological gambling and platelet MAO activity: a psychological study. *Am J Psychiatr*. 1996;153(1):119-21.
10. Carrasco JL, Saiz-Ruiz J, Hollander E, Cesar J, Lopez-Ibor JJ Jr. Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(6):427-31.
11. Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL, Berg CJ, Lake CR. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):219-25. Erratum: *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(6):548.
12. Hollander E, DeCaria CM, Mari E, Wong CM, Mosovich S, Grossman R, Begaz T. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1781-3.
13. Grant JE, Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology of substance and behavioral addictions. *CNS Spectr*. 2006;11(12):924-30.
14. Pallanti S, Bernardi S, Quercioli L, DeCaria C, Hollander E. Serotonin dysfunction in pathological gamblers: increased prolactin response to oral m-CPP versus placebo. *CNS Spectr*. 2006;11(12):956-64.
15. Quednow BB, Kuhn KU, Hoppe C, Westheide J, Maier W, Daum I, Wagner M. Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;189(4):517-30.

16. Steiger H, Joober R, Israel M, Young SN, Ng Ying Kin NM, Gauvin L, Bruce KR, Joncas J, Torkaman-Zehi A. The 5HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [3H]-paroxetine binding in bulimic syndromes. *Int J Eat Disord*. 2005;37(1):57-60.
17. Blum K, Cull J, Braverman E, Comings D. Reward deficiency syndrome. *Am Scientist*. 1996;84:132-45.
18. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*. 1997;278(5335):58-62.
19. Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of frontal architecture for understanding human mentation and the central executive. In: Roberts A, Robbins T, Weiskrantz L, editors. *The prefrontal cortex: executive and cognitive functions*. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 87-102.
20. Breiter H, Gollub R, Weisskopf R, Kennedy DN, Makris N, Burke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. 1997;19(3):591-611.
21. Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, Kukes TJ, Renshaw PF. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):124-6.
22. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 1997;386(6627):827-30.
23. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):828-36.
24. Meyer G, Schwertfeger J, Exton MS, Janssen OE, Knapp W, Stadler MA, Schedlowski M, Kruger TH. Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1272-80.
25. Shinohara K, Yanagisawa A, Kagota Y, Gomi A, Nemoto K, Moriya E, Furusawa E, Furuya K, Terasawa K. Physiological changes in Pachinko players; beta-endorphin, catecholamines, immune system substances and heart rate. *Appl Human Sci*. 1999;18(2):37-42.
26. Bergh C, Eklund T, Sodersten P, Nordin C. Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychologic Med*. 1997;27(2):473-5.
27. Weintraub D, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(4):302-6.
28. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(11):1750-2.
29. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.
30. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(6):381-6.
31. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297(5582):851-4.
32. Scherrer JF, Xian H, Kapp JM, Waterman B, Shah KR, Volberg R, Eisen SA. Association between exposure to childhood and lifetime traumatic events and lifetime pathological gambling in a twin cohort. *J Nerv Mental Dis*. 2007;195(1):72-8.
33. Schmitt LH, Harrison GA, Spargo RM. Variation in epinephrine and cortisol excretion rates associated with behavior in an Australian Aboriginal community. *Am J Phys Anthropol*. 1998;106(2):249-53.
34. Meyer G, Hauffa BP, Schedlowski M, Pawlak C, Stadler MA, Exton MS. Casino gambling increases heart rate and salivary cortisol in regular gamblers. *Biol Psychiatry*. 2000;48(9):948-53.
35. Krueger TH, Schedlowski M, Meyer G. Cortisol and heart rate measures during casino gambling in relation to impulsivity. *Neuropsychobiology*. 2005;52(4):206-11.
36. Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC. An fMRI stroop study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1990-4.
37. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Amer*. 2000;23(3):563-86.
38. Potenza MN. Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction*. 2006;101(Suppl 1):142-51.
39. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci*. 2005;8(2):147-8.
40. Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry*. 2005;58(10):787-95.
41. Hollander E, Pallanti S, Baldini Rossi N, Sood E, Baker BR, Buchsbaum MS. Imaging monetary reward in pathological gamblers. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(2):113-20.
42. Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR, Goldberg J, Tsuang MT. Familial influences on gambling behavior: an analysis of 3359 twin pairs. *Addiction*. 1998;93(9):1375-84.
43. Shah KR, Eisen SA, Xian H, Potenza MN. Genetic studies of pathological gambling: a review of methodology and analyses of data from the Vietnam era twin registry. *J Gambling Studies*. 2005;21(2):179-203.
44. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):223-34.
45. Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry*. 1997;2(1):44-56.
46. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, MacMurray JP. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999;88(4):358-68.
47. Perez de Castro I, Ibanez A, Torres P, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor. *Pharmacogenetics*. 1997;7(5):345-48.
48. Ibanez A, Blanco C, de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Saiz-Ruiz J. Genetics of pathological gambling. *J Gambling Studies*. 2003;19(1):11-22.
49. Perez de Castro I, Ibanez A, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Genetic contribution to pathological gambling: association between a functional DNA polymorphism at the serotonin transporter gene (5-HTT) and affected males. *Pharmacogenetics*. 1999;9(3):397-400.