

LUCÍLIA BROCHADO LEPSCH

**TOXICIDADE CAUSADA PELA COCAÍNA *IN VITRO*: PARTICIPAÇÃO
DA VIA DOPAMINÉRGICA E DO FATOR DE TRANSCRIÇÃO NF- κ B**

Tese de Doutorado apresentada ao
Departamento de Farmacologia do
Instituto de Ciências Biomédicas da
Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em
Ciências

Área de Concentração:
Farmacologia

Orientador (a):
Prof. Dr. Cristoforo Scavone

São Paulo
2008

RESUMO

Lepsch LB. Toxicidade causada pela cocaína *in vitro*: participação da via dopaminérgica e do fator de transcrição NF- κ B [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2008.

A cocaína é uma droga amplamente utilizada, e seu abuso está associado a inúmeros problemas de ordem física, psiquiátrica e social. Anormalidades em recém-nascidos têm sido reportadas devido aos efeitos tóxicos da cocaína durante o desenvolvimento fetal. O mecanismo pelo qual a cocaína causa danos neurológicos é muito complexo e envolve interações da droga com diversos sistemas de neurotransmissão, como o aumento dos níveis extracelulares de dopamina e radicais livres e a modulação de fatores de transcrição. Neste estudo investigamos a toxicidade causada pela cocaína em culturas primárias de estriado e mesencéfalo e cultura de linhagem de células dopaminérgicas (PC 12). Observamos que a exposição à cocaína causou morte destas células. Na cultura primária de mesencéfalo, a morte celular foi revertida pelo pré-tratamento com superóxido dismutase (SOD). A exposição à cocaína também induziu a inibição do prolongamento dos neuritos nessas culturas primárias. Já na cultura de células PC 12, a cocaína ativou os fatores de transcrição NF- κ B e CREB (após 6 horas), que regulam a transcrição de genes envolvidos na morte celular. O GBR 12909 (inibidor da recaptação de dopamina), a lidocaína (anestésico local) e a dopamina não ativaram o NF- κ B de maneira semelhante à cocaína, porém, a diminuição da atividade do NF- κ B após pré-tratamento das células com SCH 23390, antagonista do receptor D1, sugere que a ativação do NF- κ B pela cocaína ocorre, pelo menos parcialmente, via ativação de receptores D1. O NF- κ B parece exercer um papel protetor nas células PC 12, pois sua inibição com PDTC e Salicilato de Sódio aumentou a indução de morte celular pela cocaína. O aumento do RNAm do BDNF, também pode estar relacionado à proteção exercida por este fator de transcrição. A diminuição do Bcl-2, o aumento da atividade da caspase 3 e o aumento da caspase 3 clivada sugerem a participação da via de apoptose na morte celular induzida pela cocaína. A compreensão dos mecanismos de morte celular regulados pela cocaína no cérebro futuramente contribuirá para o desenvolvimento de novas terapias para dependentes, a qual poderá ajudar na interrupção do desencadeamento dos processos degenerativos.

Palavras-chave: cocaína; apoptose; NF- κ B; cultura de célula.

ABSTRACT

Lepsch LB. *In vitro* cocaine toxicity: participation of the dopaminergic pathway and the transcription factor NF- κ B. 2008 [Thesis] – São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2008.

Cocaine is a drug deeply used and its abuse is associated with physical, psychiatric and social problems. Abnormalities in newly born have been demonstrated due to the toxic effects of cocaine during fetal development. The mechanism by which cocaine causes neurological damages is very complex and involves interactions of the drug with several neurotransmitter systems, such as the increase of extracellular levels of dopamine and free radicals, and modulation of transcription factors. In this study we investigated the cocaine toxicity in striatum and mesencephalic primary cultures, and dopaminergic cells (PC 12). We observed that cocaine exposure causes death to these cells. In the mesencephalic primary culture, the cellular death was blunted by superoxide dismutase (SOD) pretreatment. Cocaine exposure also induced inhibition of neurite lengthening in these primary cultures. In PC 12 cells, cocaine activated the transcription factors NF- κ B and CREB (after 6 hours), which regulate genes involved in cellular death. GBR 12909, an inhibitor of dopamine reuptake; lidocaine, a local anesthetic; and dopamine did not activate NF- κ B as cocaine did, however, the attenuation of NF- κ B activity after the pretreatment of the cells with SCH 23390, a D1 receptor antagonist, suggests that the activation of NF- κ B by cocaine is, at least partially, due to activation of D1 receptors. NF- κ B seems to have a protective role in these cells, because its inhibition with PDTC and Sodium Salicylate increased cellular death caused by cocaine. The increase in BDNF RNA, can also be related to the protective role of this transcription factor. The decrease in Bcl-2, the increase in caspase 3 activity, and the increase in caspase 3 cleavage suggest that apoptosis participates in the development of cocaine-induced cell death. The understanding of the mechanisms by which cocaine induces cell death in the brain will contribute to the development of new therapies for drug abusers, which can help the interruption of the progress of degenerative processes.

Keywords: cocaine; apoptosis; NF- κ B; culture cell.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cocaína e dependência

A cocaína, um alcalóide extraído das folhas do arbusto da coca (*Erythroxylon coca*), é uma das drogas ilícitas mais usadas no mundo, sendo consumida de modo abusivo pelos humanos (Johanson e Schuster, 1995) e auto-administrada por animais de experimentação, como primatas (Bergman, *et al.* 1989) e roedores (Richardson e Roberts, 1996).

Até fim do século XIX, poucos europeus tinham conhecimento sobre a cocaína. Esta droga de abuso apenas se tornou importante com o aumento do conhecimento científico sobre a coca e o refino da cocaína. A coca inicialmente era utilizada pelos Incas, que mascavam as folhas da planta por motivos sociais, místicos, medicinais e religiosos. Com o passar do tempo (por volta de 1880), a coca começou a ser utilizada como estimulante em bebidas, principalmente em vinhos e tônicos. Mesmo com o vasto consumo e popularidade das bebidas contendo coca, não se tinha relatos sobre a toxicidade desta droga devido ao baixo teor de cocaína nessas bebidas. Foi em 1884, após a publicação do famoso trabalho de Sigmund Freud, onde ele pregava a cocaína como uma droga milagrosa e de Koller, que descobriu os efeitos anestésicos da mesma, que a cocaína se tornou mundialmente conhecida e mundialmente consumida de um modo abusivo, tanto que 30 anos após sua descoberta como anestésico, sua utilização foi proibida devido ao forte poder de causar dependência que essa droga apresentava (Karch, 1999). Na época, a empresa Merck era a principal produtora de cocaína na Europa (Leite, 1999).

O aumento do consumo ilegal de cocaína entre os norte-americanos iniciou-se por volta de 100 anos depois de sua descoberta, já no século 20, na década de 70, e alguns

fatores que podem explicar este fenômeno são: 1) o consumo de maconha e alucinógenos na década de 1960, e após *Woodstock* (festival de *rock and roll* em 1969), por um grande número de jovens resultou na diminuição do temor das restrições legais e 2) o surgimento de uma apologia ao uso da cocaína, afirmando que o uso da droga não causaria sérios problemas (Weis *et al.*, 1994). O ressurgimento norte-americano do consumo de cocaína implicou no crescimento do consumo desta droga na população brasileira no final de 1980 e início de 1990 (Carlini *et al.*, 1993; Napo, 1996; Leite, 1999).

Deste modo, a cocaína passou a ser usada como droga ilícita chegando até o usuário basicamente em três formas: pó (cloridrato de cocaína), o *crack* (cocaína + água + substância básica, ex: bicarbonato de sódio ou soda cáustica) e pasta ou merla (resíduo das primeiras fases do pó). A cocaína é bem absorvida pelas membranas da mucosa nasal, oral e intestinal e pelos pulmões e também é administrada pela via intravenosa (Goodman e Gilman, 2001).

O aumento do consumo de cocaína gerou um aumento no número de internações no Brasil por distúrbios mentais e de comportamento, no período de 1988 e 1990, decorrentes principalmente do uso de cocaína e seus derivados, passando de 0,8% em 1988 para 4,6% em 1990 (Noto *et al.*, 2002).

Ao longo do tempo, estudos em humanos e em animais de experimentação foram realizados para uma melhor compreensão dos mecanismos de ação e consequências comportamentais e neurológicas do uso de cocaína e outras drogas de abuso.

Do mesmo modo que a cocaína, outras drogas de abuso, tais como: maconha, nicotina, heroína, anfetamina e etanol, atuam no Sistema Nervos Central (SNC) induzindo alterações mentais. Estas drogas podem agir basicamente de três maneiras: estimulando, deprimindo ou modificando a atividade do SNC (Chalout, 1971). O aspecto comum de

todas as drogas de abuso é que, mesmo através de mecanismos diferentes, podem levar ao desenvolvimento da dependência (Graeff, 1989).

A dependência é um fenômeno com causas e conseqüências fisiológicas, psicológicas e sociais (Nestler e Aghajanian, 1997). Esse fenômeno pode ser conceituado como uma síndrome em que o abuso da droga passa a ter prioridade sobre outros comportamentos mais importantes para o indivíduo antes da sua experiência com as mesmas. Quando um consumidor perde o controle do uso da droga pode-se dizer que ele está dependente da mesma. Na sua forma extrema, a dependência está associada ao uso compulsivo da droga (Edwards *et al.*, 1981).

O desenvolvimento da dependência resulta dos efeitos euforizantes ou sensação de prazer que as drogas de abuso produzem, uma vez que essas substâncias atuam como reforçadores positivos (Wise e Bozarth, 1987; Robinson e Berridge, 1993). Estas sensações, relacionadas com o uso da droga, irão manter, sustentar e aumentar o desejo de consumi-la novamente.

O efeito reforçador positivo das drogas é decorrente da ativação de um substrato neurobiológico comum – o sistema dopaminérgico meso-corticolímbico (Wise e Bozarth, 1987; Robinson e Berridge, 1993), que é formado por neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral (VTA) que se projetam para núcleo acúmbens. A ativação desta via induz o aumento da liberação de dopamina no núcleo acúmbens, levando a sensação de prazer (Koob, 1996).

O aumento da concentração de dopamina no núcleo acúmbens foi demonstrado após a administração de cocaína, anfetamina, morfina (Carboni *et al.*, 1989), etanol (Kiiianmaa *et al.*, 1995) e delta-9-THC (Tanda *et al.*, 1997). Nesse sentido, observa-se que todas as drogas que induzem dependência são reforçadores positivos (Wise e Bozarth,

1987; Robinson e Beridge, 1993).

Além da dependência, as drogas de abuso são caracterizadas pela ocorrência da síndrome de abstinência após a sua retirada. A síndrome de abstinência é um conjunto de sinais e sintomas, geralmente opostos aos efeitos agudos das drogas, que causam desconforto intenso ao indivíduo (O'Brien, 2001). Embora todas as drogas que produzem dependência induzam à síndrome de abstinência, os sinais e sintomas, com exceção da fissura, são específicos para cada droga (ou classe de drogas) e, portanto, devem ser mediados pela neuro-adaptação de sistemas neurais distintos.

1.2 Dados epidemiológicos

Segundo o Relatório Mundial de Drogas do Escritório das Nações Unidas contra Drogas e Crime (World Drug Report, UNODC, 2006), mais de 200 milhões de pessoas no mundo todo, cerca de 5% da população mundial, entre 15 e 64 anos, fizeram uso de drogas ilícitas ao menos uma vez por ano, e cerca de metade dos usuários (aproximadamente 100 milhões de pessoas) usaram drogas regularmente, ou seja, ao menos uma vez por mês.

Ainda, estima-se que 13,4 milhões de pessoas em todo o mundo fizeram uso abusivo de cocaína, o que corresponde a 0,3% da população entre 15 – 64 anos (UNODC, 2003). A maior parte do consumo acontece nas Américas, principalmente na América do Norte, que tem 6,5 milhões de dependentes químicos.

A América do Sul também registra alto índice de pessoas tratadas por dependência de cocaína. No Brasil e na Argentina, os registros de consumo permaneceram estáveis entre 2003 e 2006, enquanto aumentaram no Paraguai, na Colômbia e no Peru.

No Brasil, de acordo com o levantamento domiciliar sobre o uso de Drogas,

realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas; CEBRID), constatou-se que 7,2% dos indivíduos do sexo masculino, entre 25 e 34 anos de idade, já usaram cocaína (Carlini *et al.*, 2001), e dados epidemiológicos recentes mostram que o uso de cocaína/*crack* vem crescendo nos últimos anos entre os estudantes do ensino médio e fundamental (Galduróz *et al.*, 1997), bem como entre os pacientes que procuram atendimento nas clínicas especializadas (Laranjeira *et al.*, 1996).

Segundo o relatório apresentado pela coordenadora de Projetos de Drogas e HIV/SIDA o UNODC para o Brasil e o Cone Sul Rio (Agência Brasil – Abr -26/6/2003), o Brasil é apontado como consumidor moderado, mas com tendência de alta no relatório "Drogas Ilícitas - Tendências Globais 2003".

A dependência à cocaína é o maior problema de saúde pública que afeta milhares de pessoas ao redor do mundo. Apesar de anos de pesquisas ainda não existem fármacos ou estratégias terapêuticas aprovadas para o tratamento desta dependência que na grande maioria dos casos destrói vidas. Entretanto, as pesquisas atuais levam ao entendimento dos mecanismos moleculares relacionadas ao uso e abuso de substâncias psicoativas e dos problemas relacionados a este uso o que auxilia no desenvolvimento de estratégias efetivas de prevenção e tratamento da dependência.

1.3 Toxicidade da cocaína

O uso de cocaína pode levar aos efeitos desejáveis de euforia (sensação de bem estar), autoconfiança, aumento da atenção, redução do apetite, entre outros, mas também pode levar a efeitos indesejáveis tais como ansiedade, paranóia, comportamento egocêntrico, disforia, anorexia e ilusões (Nnadi *et al.*, 2005).

Muitos estudos têm demonstrado diversos efeitos tóxicos da cocaína em humanos (Mittleman e Wetli, 1984; Cregler e Mark, 1986; Garber e Flaherty, 1987; Bates, 1988; Gramdam, 1988; Loper, 1989) e em animais (Eidelberg et al., 1965; Wilson e Holbrook, 1978; Catravas e Waters, 1981; Bozarth e Wise, 1985; George, 1991).

Um estudo recente (Ferri *et al.*, 2004) com 332 usuários de cocaína da cidade de São Paulo, observou que um quinto destes apresentaram sintomas graves como convulsão e morte decorrentes do uso crônico de cocaína. As mortes (homicídios, suicídios e violência) relacionadas ao uso de cocaína ocorrem com o uso crônico de altas doses desta droga (Karch, 1998). Não é possível estabelecer uma concentração sanguínea específica de cocaína que produza toxicidade, assim como uma concentração que seja segura. A tolerância, diminuição da resposta aos efeitos da droga, aos efeitos da cocaína pode se desenvolver rapidamente, levando ao uso de concentrações cada vez maiores da droga por usuários crônicos (Karch e Stephens, 1991).

Existem hipóteses mostrando que a cocaína causa toxicidade aos sistemas cardiovascular, neuromuscular e nervoso central, além de complicações de infecções, injúrias renais e pulmonares, hepatotoxicidade e distúrbios na reprodução (Glauser e Queen, 2007). A ocorrência de epilepsia e déficits neurológicos e psiquiátricos também está relacionado com o uso desta droga (Dhuna *et al.*, 1991).

A cocaína pode afetar a morfologia ou função de componentes celulares, incluindo inibição da extensão de neuritos (prolongamentos do corpo celular de neurônios) (Marshall, 2002), alterações da função e morfologia da mitocôndria (Yuan e Acosta, 1996), redução da dilatação do retículo endoplasmático (Powers *et al.*, 1992) e proteólise lisossomal anormal (Carpenter e Cohen, 1976).

Distúrbios cognitivos, como dificuldade de aprendizagem e memória são relatados

na maioria dos usuários crônicos de cocaína (Ardila *et al.*, 1991; O'Malley *et al.*, 1992; Mittenberg e Motta, 1993) e em crianças de mãe dependentes (Mayes, 2003; Arendt *et al.*, 2004; Thompson *et al.*, 2005).

A exposição pré-natal à cocaína (Chasnoff e Griffith, 1989; Dow-Edwards, 1989) pode afetar o desenvolvimento fetal, pois a cocaína é capaz de atravessar a placenta (Schenkers *et al.*, 1993) e se acumular no feto (Wiggins *et al.*, 1989; Szeto, 1993).

As conseqüências da exposição *in útero* à psicoestimulantes no desenvolvimento de neurônios são consideradas uma grande área de interesse. Estima-se que a exposição *in útero* à cocaína ocorre em torno de 30.000 a 160.000 recém-nascidos por ano (National Pregnancy and Heart Surgery, 1995). Entretanto, as conseqüências do uso pré-natal de cocaína bem como o mecanismo de ação pelo qual essa droga exerce seus efeitos são muito pouco exploradas.

No caso da cocaína, estudos recentes indicam que o uso durante a gravidez pode causar no recém-nascido: baixo peso, diminuição da circunferência da cabeça, hipertensão sistêmica, taquicardia (Handler *et al.*, 1991; Silvestri *et al.*, 1991), déficits de desenvolvimento cognitivos (Lester *et al.*, 2002; Singer *et al.*, 2002; Harvey, 2004) e até mesmo mudanças comportamentais (Chasnoff e Grinnith, 1989). As anormalidades cognitivas detectadas nos primeiros anos de vida parecem contribuir para dificuldades de aprendizagem e atenção na idade escolar (Singer *et al.*, 2002; Singer *et al.*, 2004). Estas alterações associadas a exposição intrauterina à cocaína podem estar relacionadas a adaptações moleculares ou alterações anatômicas em regiões específicas do cérebro, como por exemplo o córtex cingular anterior e córtex pré-frontal médio, áreas que regulam o desenvolvimento cognitivo e emocional (Lidow, 2003; Thompson *et al.*, 2005).

Estudos *in vitro* que investigaram os efeitos da cocaína em cultura de células de neuroglioblastomas (Johnson e Weissman, 1988), células PC 12 (Zachor *et al.*, 1994), neurônios corticais do feto de camundongos (Nassogne *et al.*, 1997), e células precursoras neuronais (Hu *et al.*, 2006), os quais observaram alterações no crescimento e diferenciação dos neurônios e ativação de vias de morte celular, assim como a exposição *in útero* após administração de cocaína em animais prenhes (Mayes, 1999; Lidow e Song, 2001; Harvey, 2004), que relataram anormalidades morfológicas cerebrais e déficits cognitivos após o nascimento, sustentam a idéia de que a cocaína é capaz de causar uma variedade de efeitos adversos no desenvolvimento neuronal.

A cocaína produz estes efeitos tóxicos e uma variedade de outros efeitos fisiológicos e comportamentais devido a sua interação com diversos sítios do SNC, como o sistema dopaminérgico, bloqueio de canais de sódio e potássio, vasoconstrição ou até mesmo por um efeito direto da cocaína.

1.3.1 Cocaína e sistema dopaminérgico

É bem estabelecido que a cocaína inibe a recaptação de dopamina, noradrenalina e serotonina, bloqueando, assim, a recaptação destes neurotransmissores para o terminal pré-sináptico (Volkow *et al.*, 1997).

A recaptação neuronal é o mecanismo primário de diminuição de neurotransmissores na fenda sináptica, limitando a ação destes. Deste modo, o bloqueio da recaptação induzido pela cocaína intensifica os efeitos das monoaminas liberadas (Ritz *et al.*, 1990).

O bloqueio dos transportadores de dopamina pela cocaína parece estar mais relacionado aos efeitos desta droga no SNC, tais como euforia e sensação de prazer,

enquanto que o bloqueio de transportadores de noradrenalina nos neurônios simpáticos são os principais responsáveis pelos efeitos periféricos autônomos (ex: efeitos cardiovasculares, tais como distúrbio no ritmo cardíaco e ataques do coração) da cocaína (Ritz *et al.*, 1987).

A dopamina é uma catecolamina simpaticomimética endógena, que atua como neurotransmissor importante na regulação da atividade locomotora, no sistema de motivação e recompensa e participa dos processos de cognição (Bannon, 2004). Esse neurotransmissor é sintetizado a partir do aminoácido tirosina. Ao sofrer a ação da tirosina hidroxilase (TH), enzima limitante do processo de síntese da dopamina, a tirosina é convertida em DOPA (3,4 - hidroxifenilalanina). A dopamina tem sua origem na descarboxilação da DOPA e em seguida, é armazenada nas vesículas dos terminais pré-sinápticos para ser liberada na fenda sináptica após um estímulo neuronal (Elsworth e Roth, 1997).

Uma vez liberada na fenda, a dopamina pode atuar em receptores específicos, D1 e D2 e passar por dois processos básicos: o catabolismo e a recaptação para o terminal pré-sináptico onde será metabolizada ou estocada. A recaptação da dopamina é realizada por transportadores dopaminérgicos (DAT), encarregados de captar parte da dopamina liberada na fenda sináptica e devolvê-la ao terminal pré-sináptico a fim de ser reciclada. A cocaína se liga ao DAT impedindo a recaptação de dopamina (Wise e Bozarth, 1987).

A dopamina é inativada por oxidação (catabolizada pela enzima mono-amino-oxidase - MAO) e metilação (catabolizada pela enzima catecol-O-metiltransferase - COMT). A MAO localiza-se na superfície externa das mitocôndrias e a COMT encontra-se distribuída em grandes quantidades nas terminações nervosas. Os principais metabólitos da dopamina são o ácido diidroxifenilacético (DOPAC) produzido pela MAO e o ácido

homovanílico (HVA) produzido pela COMT. Ambos são secretados na urina e podem ser utilizados para medir a taxa de liberação de dopamina (Figura 1).

A dopamina acumulada na fenda sináptica interage com seus receptores (tipo D1 e D2), iniciando uma seqüência de eventos que modificam a atividade neural e a expressão do comportamento.

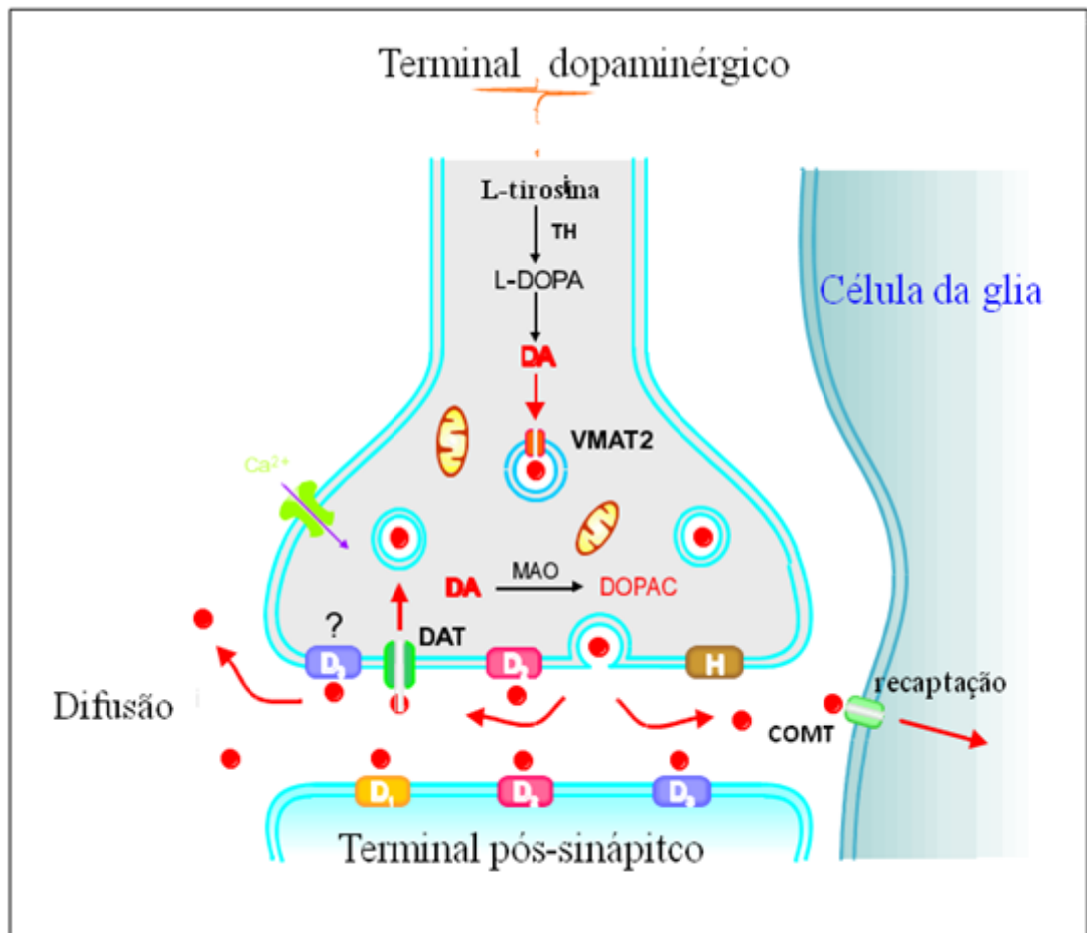


Figura 1 – Diagrama generalizado de uma terminação nervosa dopaminérgica. A dopamina é sintetizada a partir do aminoácido tirosina que sob a ação da tirosina hidroxilase (TH), enzima da etapa limite do processo de síntese da dopamina, forma a DOPA (3,4 - hidroxifenilalanina). A dopamina tem sua origem na descarboxilação da DOPA. Em seguida, é armazenada nas vesículas dos terminais pré-sinápticos (V-MAT2) para ser liberada na fenda após um estímulo neuronal que ocorre em consequência a entrada de cálcio. Uma vez na fenda, a dopamina pode ser recaptada ou interagir com receptores pós (D₁) e pré-sinápticos (D₂). A recaptação é realizada por transportadores dopaminérgicos (DAT). A dopamina pode ser metabolizada pela MAO e COMT sendo os principais metabólitos o ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) e o ácido homovanílico (HVA) respectivamente (adaptado de Rang *et al.*, 2007).

Os receptores de dopamina são receptores de membrana, com 7 domínios transmembrana, acoplados a proteína G. Os receptores de dopamina estão localizados predominantemente no SNC, porém níveis mais baixos são encontrados no rim, esôfago, artérias cardíacas e gânglio autônomo (Strange, 1993). Cinco subtipos de receptores já foram isolados, denominados D1-D5. Cada subtipo de receptor foi subdividido em duas classes, baseado na sequência homóloga e na farmacologia, sendo eles: receptor tipo D1 (D1 e D5) ou tipo D2 (D2, D3 e D4) (Kebabian *et al.*, 1972; Sibley *et al.*, 1993). As duas classes de receptores exercem efeitos intracelulares opostos. Os receptores do tipo D1 encontram-se acoplados a proteína Gs (estimulatória) que ativa a adenil ciclase; já os receptores do tipo D2 inibem a adenil ciclase via sinalização pela proteína Gi (inibitória) (Sibley *et al.*, 1993). A adenil ciclase promove a formação do AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) pela hidrólise do ATP, e o AMPc ativa a subunidade catalítica da PKA (proteína quinase dependente de AMPc) amplificando a cascata de sinalização (Figura 2) (Edelman *et al.*, 1981; Mellon *et al.*, 1989). Além da via da adenil ciclase, ambos os subtipos de receptores dopaminérgicos podem interagir com outras vias de sinalização. Há relatos de que a ativação de receptores do tipo D1 ativam a PLC (fosfolipase C), que estimula a hidrólise da fosfatidilinositol mobilizando reservas de cálcio intracelular (Liu *et al.*, 1992; Undie *et al.*, 1994), enquanto que a estimulação dos receptores do tipo D2 aumentam a condutância de potássio (Jackson e Westlind-Danielsson, 1994) e reduzem o influxo de cálcio via canais dependente de voltagem (Missale *et al.*, 1998).

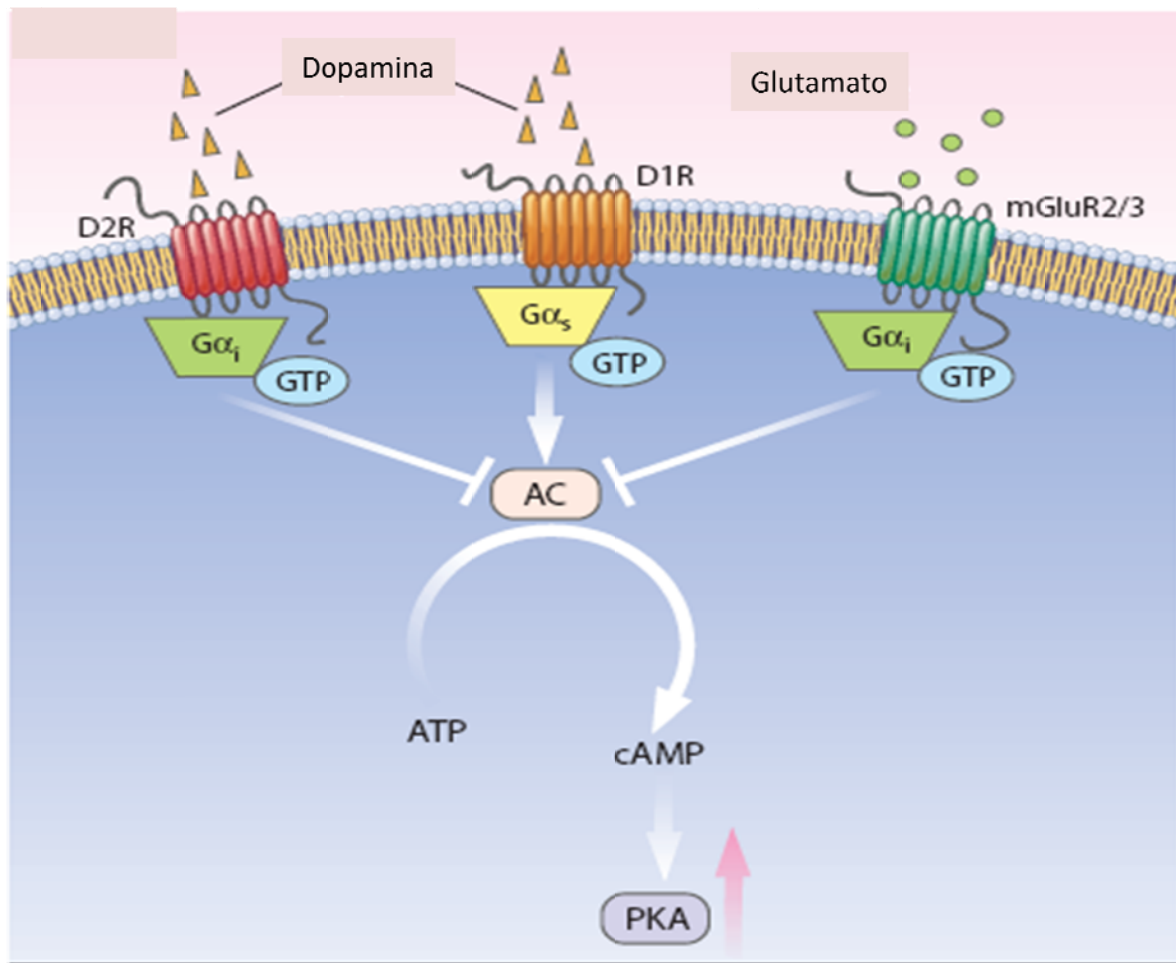


Figura 2 - Cascata de sinalização da Dopamina. Uma vez liberada na venda a dopamina pode interagir com seus receptores D1, acoplados a proteína Gs estimulatória, ativando formação do AMPc e atividade da PKA, ou interagindo com os receptores D2, acoplados a proteína Gi, que inibe a formação do AMPc. (fonte: Ron e Jurd, 2005)

Vários estudos demonstram que a dopamina, em concentrações elevadas, pode participar de processos neurodegenerativos, como, por exemplo, na Doença de Parkinson (Ahlskog, 2007). A morte celular causada pela exposição à dopamina tem sido demonstrada em vários tipos de células incluindo células PC 12 (Lee *et al.*, 2001; Panet *et al.*, 2001), cultura primária de estriado (Shinkai *et al.*, 1997) e neuroblastoma humano (NMB) (Simantov *et al.*, 1996). Acredita-se que a toxicidade da dopamina se deve a formação de espécies reativas de oxigênio geradas pela sua metabolização (auto-oxidação ou metabolização enzimática pela enzima MAO), levando a indução do estresse oxidativo (Fornstedt, 1990; Chiueh *et al.*, 1993) e posteriormente a um processo de apoptose.

Os radicais livres estão envolvidos no desenvolvimento de inúmeras patologias tais como: arterosclerose, câncer, doenças inflamatórias e epilepsia (Fantone e Ward, 1982; Sundstrom *et al.*, 1984; Hall e Braugher, 1989). A produção excessiva de radicais livres é chamada de estresse oxidativo. O estresse oxidativo ocorre devido a um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa antioxidantes (tais como: superóxido dismutase (SOD) e catalase) e formação de espécies reativas de oxigênio (por exemplo: ânion superóxido, íon hidroxila) (Davies, 1995). Deste modo, um aumento dos níveis de radicais livres, como a diminuição das defesas anti-oxidantes podem causar danos às proteínas e aos lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos (Fridovich, 1995) através da peroxidação lipídica. Os mecanismos pelos quais o estresse oxidativo pode induzir a apoptose parecem estar relacionados com vários fatores, entre eles: perda do potencial de membrana da mitocôndria (Zamzami *et al.*, 1998), liberação do citocromo c para o citoplasma (Reed, 1997) e diminuição do Bcl-2 (gene com atividade anti-apoptótica) (Sarafian *et al.*, 1994). Além disso, a peroxidação lipídica causada pelos radicais livres pode causar modificações nos transportadores de membrana (tais como Na/K-ATPase, transportador de glicose e

glutamato), alterando suas funções (Keller *et al.*, 1997; Mark *et al.*, 1997a; Mark *et al.*, 1997b), podendo induzir apoptose.

O aumento dos radicais livres pela dopamina pode ter origem no processo de auto-oxidação desse neurotransmissor, devido principalmente à formação de peróxido de hidrogênio e de quinonas (Graham, 1978; Olanow e Tatton, 1999). O peróxido de hidrogênio pode se decompôr rapidamente pela reação de Fenton, formando o radical hidroxila, que é um radical livre altamente tóxico (Halliwell e Gutteridge, 1992). O ciclo redox das quinonas, o qual envolve a formação de semi-quinonas e a subsequente auto-oxidação da semi-quinona em quinona, é capaz de liberar grandes quantidades do ânion superóxido que podem, espontaneamente ou pela ação da superóxido dismutase (SOD), formar o peróxido de hidrogênio. Além disso, as quinonas podem se ligar a resíduos de cisteína das proteínas, interferindo na função das mesmas (Graham, 1978). Estes produtos de oxidação podem causar danos em lipídeos, proteínas e DNA e conseqüentemente induzir apoptose (Simonian e Coyle, 1996).

Do mesmo modo que a dopamina, a cocaína também causa aumento nos níveis de radicais livres, e isto pode estar relacionado ao aumento de dopamina no meio extracelular (Devi e Chan, 1996; Boess *et al.*, 2000).

Mesmo tendo em vista seu amplo mecanismo de ação, sabe-se que o uso crônico de cocaína pode levar a neuroadaptações envolvendo principalmente proteínas responsáveis pela homeostase dopaminérgica, e que o aumento excessivo da concentração de dopamina no meio extracelular pode ser citotóxico (Filloux e Wamsley, 1991).

Ritz e George (1997) demonstraram que os transportadores de dopamina são os principais sítios responsáveis pelos efeitos letais da cocaína, pois observaram que, em

camundongos, enquanto o bloqueio dos receptores D1, pela administração de SCH 23390, impediu a letalidade causada pela cocaína, o bloqueio dos receptores D2, pela administração de espiperona, aumentou significativamente a letalidade causada por esta droga. Da mesma maneira, há relatos similares após administração de cocaína em ratos, onde a administração de SCH 23390 inibiu os efeitos letais da cocaína enquanto que, em circunstâncias semelhantes, o haloperidol, um antagonista do receptor D2, não teve efeito na letalidade causada pela cocaína (Derlet *et al.*, 1989; Witkin *et al.*, 1989; Derlet *et al.*, 1990).

Ainda, verificou-se que agonistas D1, como o SK 38393, causam um aumento da convulsão induzida por cocaína, o qual é revertido por antagonistas D1 (SCH 23390), e que de modo oposto, agonistas D2, como a bromocriptina, revertem o aumento da convulsão causada por antagonistas D2 (haloperidol), demonstrando efeitos opostos dos receptores na regulação da ação da cocaína (Ushijima *et al.*, 1998).

Estudos demonstram que a exposição *in útero* à cocaína modifica o perfil dendrítico no cérebro de roedores em desenvolvimento, causando alterações na citoarquitetura neuronal, provavelmente pela ativação de receptores D1 (Jones *et al.*, 1996).

Deste modo observamos que os receptores de dopamina possuem um papel importante na modulação da toxicidade mediada pela cocaína, que estes receptores possuem efeitos opostos, sendo a ativação do D1 responsável pelo desencadeamento do processo de morte celular.

1.3.2 Bloqueio dos canais de Sódio

Em altas concentrações (como em uma situação de overdose), a cocaína possui propriedades anestésicas locais, de maneira similar a xilocaína (Scheel-Kruger *et al.*, 1978; Reith *et al.*, 1988; Crumb e Clarkson, 1990).

Os anestésicos locais são conhecidos devido a sua habilidade de bloquear canais de Na^+ voltagem- dependente (Butterworth e Strichartz, 1990). Entretanto, sabe-se que essa classe de fármacos possui efeitos adversos em uma variedade de situações tais como trombose, resposta inflamatória e toxicidade celular (Hollmann e Durieux, 2000). A toxicidade dos anestésicos locais foi demonstrada pela indução de apoptose e necrose tanto em células não neuronais como em células neuronais *in vivo* ou *in vitro* (Auroy *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 1997; Kamiya *et al.*, 2005). Além disso, tem sido demonstrado que os anestésicos locais interagem com fosfolipídeos das membranas celulares, alterando a atividade de enzimas de membrana como a proteína kinase C e fosfolipase A2, e com o metabolismo energético mitocondrial (Szewczyk e Wojtczak, 2002).

O bloqueio dos canais de sódio pode afetar o potencial de ação cardíaco, diminuindo sua condução e prejudicando a capacidade de contração do coração. Estes efeitos contribuem para a arritmia cardíaca e morte súbita (Karch , 2005).

A cocaína também é capaz de bloquear canais de K^+ , levando a despolarização e aumentando a excitabilidade da membrana. Esses efeitos podem ter conseqüências deletérias (Premkumar, 2005). Foi demonstrado que o tratamento crônico com cocaína causa mudanças na atividade de canais de Na^+ e Ca^{+2} dependentes de voltagem via produção de AMPc pela estimulação dos receptores D1 (Zhang *et al.*, 1999; Zhang *et al.*, 2002). Além disso, tem sido demonstrado que a cocaína modula diretamente esses canais iônicos (Grossie, 1993; Zhang *et al.*, 2002, Xi *et al.*, 2003).

1.3.3 Efeito constritor da cocaína

A cocaína age como um vasoconstritor devido à liberação de noradrenalina na inervação simpática, entretanto, outros fatores de constrição como as endotelinas também podem estar envolvidos nesta ação (Nzeure *et al.*, 2000). Deste modo, a cocaína pode causar uma disfunção vascular levando a uma falha renal aguda e problemas cardiovasculares. Além da vasoconstrição, a hipertemia e isquemia muscular, juntamente com a ação tóxica direta da cocaína, podem estar envolvidas nos danos causados por esta droga (Wilkins, 1992).

1.3.4 Ação tóxica direta da cocaína

A cocaína é rapidamente metabolizada por duas vias distintas (reação hidrolítica e oxidativa), e menos de 5% da droga é excretada de forma não alterada na urina (Vaz *et al.*, 1994). Alguns trabalhos tem apontado a participação dos metabólicos da cocaína, principalmente a norcocaína e etilcocaína, na apoptose causada pela exposição à droga (Nassogne *et al.*, 1998; Kovacic, 2005).

1.4 Morte celular

A morte celular pode ocorrer por dois mecanismos distintos: necrose e apoptose. A necrose, também chamada de morte celular patológica ou acidental, ocorre quando as células são expostas a uma variação extrema de suas condições fisiológicas (como hipertemia e hipóxia) danificando a membrana e conseqüentemente levando a morte celular. A apoptose, diferente da necrose, é um processo regulado e seletivo, importante para embriogênese, desenvolvimento e depleção de células infectadas. Entretanto, uma alteração no processo de apoptose pode levar ao desenvolvimento de algumas doenças

neurodegenerativas como derrame, Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson (Mancuso *et al.*, 2007).

Tendo em vista a diversidade de situações que podem desencadear a morte neuronal por apoptose (Figura 3), não é surpreendente que vários mecanismos de transdução de sinal tenham sido descritos capazes de participar deste processo. Entre eles destacam-se a privação de fatores de crescimento com ação neurotrófica como o NGF (fator de crescimento neuronal) (Sartorius *et al.*, 2001) que pode ser provocada devido ao aumento da liberação de citocinas como o TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa) (Orlinick e Chao, 1998); excitotoxicidade causada pelo aumento excessivo da concentração de aminoácidos excitatórios, como o glutamato (Michaelis, 1998) ; aumento do estresse oxidativo e a modulação de fatores de transcrição como o NF-kB (Haddad, 2002).

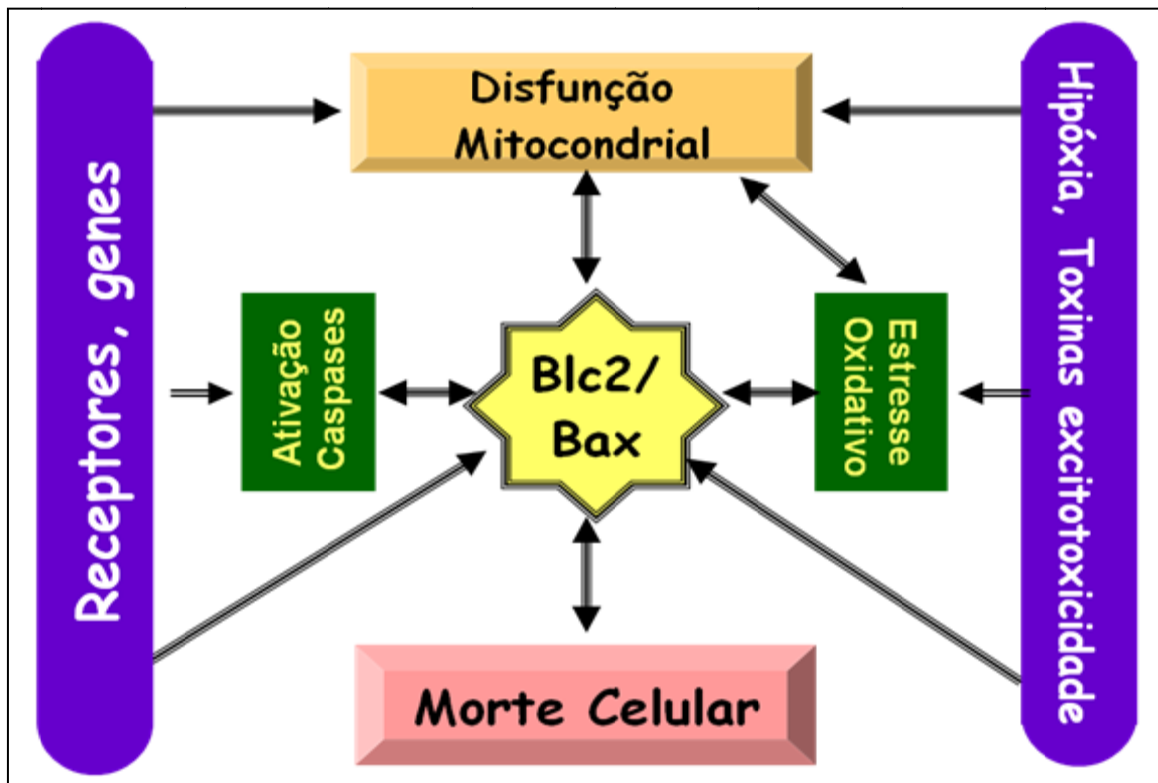


Figura 3 - Controle das Vias de Sinalização e da Morte em Neurônios. A morte neuronal pode ser desencadeada por estímulos diversos (hipóxia, toxinas, estimulação de receptores e redução de expressão de genes) que, inicialmente, são compensados (mecanismos homeostáticos). Quando se atinge o limiar da plasticidade neuronal, a falência mitocondrial ocorre, as caspases são ativadas e o neurônio perde o controle da concentração intracelular de íons e do seu estado de oxidação/redução. Estes mecanismos, independentemente ou em cooperação, podem levar à morte do neurônio. A forma e o tipo de morte dependem dos mecanismos degradativos da célula que são ativados ou inibidos em cada caso. O estado energético da célula (é necessário ATP para ativação das caspases) determina a forma da morte, apoptose ou necrose. FONTE: Adaptado de Nicotera *et al.*, 1999.

A morte celular por apoptose caracteriza-se pela redução do volume da célula, com condensação do núcleo e do citoplasma e fragmentação do DNA. No citoplasma, as organelas são preservadas durante a fragmentação da célula, formando os corpos apoptóticos, que constituem fragmentos celulares rodeados por uma membrana que serão fagocitados. Em contraste, na necrose, a célula aumenta de volume, observando-se dilatação da mitocôndria que perde a integridade de suas cristas e fragmentação em vesículas do retículo endoplasmático. Há perda da integridade da membrana plasmática, liberação do conteúdo da célula para o meio extracelular e conseqüente reação inflamatória por parte do tecido adjacente. No tecido nervoso, apoptose e necrose podem coexistir ou ocorrer em seqüência, sendo o modo de morte celular influenciado pela intensidade e duração do estímulo lesivo e ainda pelo estado energético da célula (Hutchins e Barger, 1998).

Uma das vias de indução da apoptose consiste na liberação mitocondrial do citocromo c e posterior ativação de uma cascata de caspases, sendo as caspases 3, 6 e 7 as mais envolvidas neste processo (Jemmerson *et al.*, 2005).

A mitocôndria, uma organela celular essencial à vida, onde se processa a respiração celular e a síntese de ATP, desempenha um papel crucial na morte celular. O decréscimo do potencial de membrana da mitocôndria ocorre precocemente na apoptose e está associado a uma alteração transitória da permeabilidade da membrana mitocondrial. Deste modo ocorre a liberação para o citosol do citocromo c, um componente da cadeia respiratória mitocondrial que participa da transferência de elétrons (Bernardi e Azzone, 1981). A mitocôndria é também um importante reservatório intracelular de Ca^{2+} , que responde rapidamente a alterações na sua concentração no citoplasma. Grandes aumentos da concentração de Ca^{2+} na mitocôndria conduzem a uma inibição da cadeia

respiratória mitocondrial e ao colapso da síntese de ATP, levando à morte celular com características de necrose (Crompton, 1999). Uma alteração menos profunda da energética mitocondrial está associada a apoptose. A mitocôndria também é a principal fonte celular de espécies reativas de oxigênio (EROS), mecanismo que ocorre durante a excitotoxicidade (Lipton e Nicotera, 1998; Cassarino e Bennett, 1999).

O citocromo c é uma proteína transportadora de elétrons essencial para a conversão da energia. Durante a apoptose, o citocromo c é translocado da membrana interna da mitocôndria para o citosol, onde participa da ativação das caspases (Wang, 2001)

A morte por apoptose é caracterizada pela ativação de uma classe de proteases, as caspases. A ativação seqüencial das caspases resulta na clivagem de proteínas e rompimento de moléculas de DNA. Tem sido documentado que a cascata de caspases envolvida na apoptose inclui caspases de iniciação e efetoras (Thornberry e Lazebnik, 1998). Sinais pró-apoptóticos ativam uma caspase de iniciação que ativa caspases efetoras (caspase 3), levando a morte celular. Duas caspases de iniciação, caspase 8 e caspase 9, controlam diferentes vias de sinalização de morte (Hengartner, 2000). A caspase 8 é a caspase iniciadora da via de receptores de morte. Os ligantes que se ligam aos receptores de morte pertencem à superfamília dos genes de fator de necrose tumoral Fas (CD95/Apo-1; TNF)(Ashkenazi e Dixit, 1998). Em contraste a caspase 9 é ativada pela liberação do citocromo c da mitocôndria (O'Green e Reed, 1998).

Além do processo apoptótico dependente de caspases, eventos caspase-independentes também podem ocorrer (Kroemer e Martin, 2005). Uma das proteínas mais estudada envolvida na apoptose independente de caspase é o fator de indução de

apoptose (AIF) que, ao ser liberado da mitocôndria, transloca-se para o núcleo, onde induz a fragmentação do DNA independente de caspases.

As proteínas que fazem parte da família do Bcl-2 (Bax, Bak, Bcl-X_L, Bcl-2 e outras) regulam a morte celular programada, a integridade da mitocôndria e a liberação do citocromo c (Tsujimoto, 1998). Por agirem nas mitocôndrias, estas proteínas possuem um importante papel na determinação da morte e sobrevivência celular (Gross *et al.*, 1999; Tsujimoto e Shimizu, 2000). A proteína Bax é considerada pró-apoptótica e a proteína Bcl-2 anti-apoptótica (Martinou *et al.*, 2000; Dey *et al.*, 2003). Durante a apoptose, o Bax transloca-se do citoplasma para a membrana externa da mitocôndria (Putcha, 1999). O aumento da concentração do Bax parece afetar a permeabilidade da membrana da mitocôndria, resultando na liberação do citocromo c para o citosol, que, por fim, inicia a ativação das caspases (Du *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2001). Já o Bcl-2 bloqueia a morte celular diminuindo o estresse oxidativo por aumentar as defesas antioxidantes e estabilizar o potencial de membrana da mitocôndria, prevenindo a liberação do citocromo c para o citosol (Yang *et al.*, 1997; Shimizu *et al.*, 1999). A expressão do Bcl-2 se encontra aumentada em neurônios que sobreviveram a infartos isquêmicos, e uma redução desta proteína exacerba a morte neuronal (Chen *et al.*, 1995; Chen *et al.*, 2000). A expressão do Bcl-2 pode ser induzida por diversos promotores que se ligam a sua região regulatória, entre eles o CREB (elemento de resposta do AMPc) (Riccio *et al.*, 1999; Pugazhenti *et al.*, 2000; Freeland *et al.*, 2001). Deste modo, o equilíbrio Bcl-2/Bax é determinante para a regulação da morte celular.

O BDNF (do inglês: *Brain Derived Neurotrophic Factor*) é uma neurotrofina que possui um papel importante na proteção neuronal. A sinalização intracelular do BDNF se dá pela ligação desta neurotrofina aos seus receptores TrKB, ativação de proteínas tirosinas quinases

presentes no citoplasma (Mattson, 2002). O BDNF é regulado por muitos fatores, entre eles fatores de transcrição, como o NF- κ B e o CREB, além de estes também serem indiretamente regulados pela expressão dos receptores TrkB, os quais necessitam da presença de sinais secundários, como aumento de AMPc ou Ca^{2+} para serem inseridos eficientemente na membrana plasmática, sendo com isso capazes de transduzir o sinal desencadeado pela ligação do BDNF (Huang e Reichardt, 2001).

1.5 Cocaína e morte celular

Vários relatos sugerem que a morte celular por apoptose possui um papel importante na indução de perda neuronal causada pela cocaína. Foi demonstrado que a cocaína ativa a via apoptótica mitocondrial, diminuindo os níveis de citocromo c mitocondriais, e ativando as caspase 3 e 9 em cultura neuronal de córtex (Cunha-Oliveira *et al.*, 2006). Em células do miocárdio, a cocaína inibiu o complexo 1 da cadeia respiratória da mitocôndria (Yuan e Acosta, 2000), além de diminuir o potencial de membrana mitocondrial e níveis de ATP em cardiomiócitos (Xiao *et al.*, 2000). Por fim, os resultados de *microarray* (Lehrmann *et al.*, 2003) sugerem que a função mitocondrial e o metabolismo energético encontram-se afetados em cérebros de humanos que fazem uso abusivo da cocaína.

Portanto, a cocaína pode desencadear vias intracelulares envolvidas nos processos de morte celular como o estresse oxidativo, a inibição da respiração mitocondrial e a disfunção iônica.

1.6 Cocaína, CREB e NF- κ B

A indução de genes de expressão imediata envolvidos em cascatas apoptóticas pela cocaína tem sido relatada por vários pesquisadores (Hope *et al.*, 1992, Ennulat *et al.*, 1994; Fosnaugh, 1995) e acredita-se que ela é mediada principalmente pela estimulação dos receptores D1. Deste modo, sugere-se que a cocaína causa mudanças na transcrição gênica que podem contribuir para o entendimento de algumas alterações funcionais duradouras causadas pelo uso desta droga (Mackler e Eberwine, 1991).

O CREB é um fator de transcrição que pode ser fosforilado por diversas proteínas kinases. As proteínas CREB compreendem uma família que se liga a uma seqüência particular do DNA, designada elemento de resposta ao AMPc (CRE) (Montminy e Bilezikjian, 1987). A ativação do fator de transcrição CREB envolve várias etapas, porém é crucial a fosforilação da Serina 133 (Shaywitz e Greenberg, 1999) e o recrutamento da proteína de ligação-CREB (CBP) (Chrivia *et al.*, 1993; Cardinaux *et al.*, 2000). O fator de transcrição CREB desempenha um papel importante na mediação dos efeitos do AMPc e de neurotransmissores que agem na expressão gênica pela via do AMPc. Alguns dos genes que contêm sítios CRE são os que expressam Fos, proencefalina, somatostatina, tirosina hidroxilase, α_1 -Na, K-ATPase e peptídeo vasoativo intestinal (Nestler, 1993; Kobayashi e Kawakami, 1995). A via de ativação do AMPc é regulada pelo sistema dopaminérgico e por isso o fator de transcrição CREB parece ter participação nos efeitos da administração crônica de psicoestimulantes (Nestler e Aghajamian, 1997)

O NF- κ B, um fator de transcrição que possui um papel importante na regulação da resposta inflamatória e morte celular (Barkett e Gilmore, 1999), foi descoberto em 1986 por Sen e Baltimore. Uma vez ativado por agentes como LPS (lipopolissacarídeos) e peptídeo β -amilóide, o NF- κ B possui a capacidade de ligar-se a seqüências específicas de

nucleotídeos (GGGACTTCC), localizadas nas regiões promotoras dos genes alvos (Ghosh *et al.*, 1998).

Quando não estimulado, o fator NF- κ B encontra-se no citoplasma, ligado a uma proteína inibitória, a I κ B. Este complexo impede a translocação do NF- κ B para o núcleo. Quando fosforilada, a I κ B recebe ação da ubiquitina ligase, e em seguida é degradada nos proteossomas, liberando o NF- κ B (Baeuerle, 1991).

Diferentes subunidades do NF- κ B têm sido identificadas incluindo p65 (ou Rel-A), Rel-B, c-Rel, p50 (proveniente de um precursor de 105 kDa) e p52 (proveniente de um precursor de 100 kDa), além das subunidades inibitórias que incluem I κ B α , I κ B β , I κ B γ , I κ B ϵ , I κ B ζ e Bcl-3 e muito provavelmente, diferentes tipos de combinações ativam ou bloqueiam a expressão de genes distintos, como os homodímeros inibitórios p50/p50 e p52/p52 e o heterodímero estimulatório p50/p65 (Ghosh *et al.*, 1998). Em neurônios, o NF- κ B é geralmente constituído pelas subunidades p65, p50 e I κ B α (Kaltschmidt *et al.*, 1994; Guerrini *et al.*, 1995; Yu *et al.*, 1999)

O mecanismo canônico de ativação do NF- κ B envolve a fosforilação da subunidade inibitória I κ B pelo complexo I κ B quinase (IKK) (May e Ghosh, 1999) que fosforila os sítios serina nas posições 32 e 36 dessa proteína; a proteína I κ B fosforilada sofre ação da ubiquitina ligase, e em seguida é degradada pelo proteossoma 26S (Palombella *et al.*, 1994). O complexo I κ B quinase (IKK) é composto de duas subunidades catalíticas, IKK α e IKK β (Zandi *et al.*, 1997) e a subunidade regulatória IKK γ ou NEMO (Yamaoka *et al.*, 1998). O desmembramento do complexo I κ B/NF- κ B permite o transporte do NF- κ B para o núcleo, com conseqüente ligação deste nos genes que apresentam a seqüência regulatória GGGACTTCC junto à região promotora, o que leva a um aumento na expressão do gene alvo (Ghosh *et al.*, 1998).

No SNC, o NF- κ B pode ser encontrado em duas formas: uma constitutiva, presente em muitos neurônios, e outra induzível (também presente em neurônios, e em células da glia). A forma constitutiva, que desempenha uma regulação constante *in vivo*, é também responsável pela ativação de certos genes em culturas neuronais primárias (Kaltschmidt *et al.*, 1993; Kaltschmidt *et al.*, 1994). Pouco se conhece sobre as vias específicas utilizadas por estes diversos tipos de estímulos no SNC, as quais parecem convergir sobre o processo de fosforilação do I κ B. Vários estudos surgiram no sentido de caracterizar quinases responsáveis pela fosforilação do I κ B, ou ainda que participam de alguma forma na ativação do NF- κ B. A atividade transcripcional do NF- κ B pode ser, por exemplo, regulada pela fosforilação da subunidade p65 através da porção catalítica da PKA, mas de uma forma independente de AMPc (Zhong *et al.*, 1997). Também tem sido descrito o envolvimento da sinalização da família das MAPKs na modulação do NF- κ B por meio da fosforilação do I κ B (Schouten *et al.*, 1997; Tapon *et al.*, 1998).

O NF- κ B pode ser pró ou anti-apoptótico dependendo do tipo celular (neurônio ou glia), estímulo e condições experimentais envolvidas (Yu *et al.*, 2000; Panet *et al.*, 2001; Yabe *et al.*, 2001). Como pró-apoptótico, o NF- κ B pode ativar a transcrição de genes que codificam para expressão de enzimas relacionadas com estresse oxidativo, moléculas de adesão celular, citocinas e receptores de superfície celular (Thanos e Maniatis, 1995). Há estudos que relacionam a ativação do NF- κ B com processos neurodegenerativos (Mattson e Meffert, 2006), como lesões obtidas por estimulações dopaminérgicas, Doença de Parkinson (Hunot *et al.*, 1997), e Doença de Alzheimer (Kaltschmidt *et al.*, 1997). Sua ação protetora pode ocorrer devido à ativação de proteínas anti-apoptóticas, tais como Bcl-2, A1/Bfl-1, Mn-SOD (Cheng *et al.*, 1994; Mattson *et al.*, 1997). Foi relatado também que o aumento da atividade do NF- κ B aumenta a resistência ao estresse oxidativo em células

neurônios, evidenciando a ação neuroprotetora para este fator de transcrição por suprimir o sinal de morte celular (Mattson e Camandola, 2001).

Existem vários trabalhos demonstrando a indução do NF- κ B pela dopamina e uma possível correlação dessa ativação com a citotoxicidade causada por esse neurotransmissor (Luo *et al.*, 1999; Weingarten *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2005). Por exemplo, Hunot *et al.* (1997) relatou que, na Doença de Parkinson, os neurônios dopaminérgicos de cérebros humanos *post mortem*, apresentaram um aumento da proporção de NF- κ B nuclear. Além disso, outras toxinas como 6-hidroxidopamina (6-OHDA), 1-metil-4-fenil-1-2-3-6 tetraidropiridina (MPTP) e rotenona, usadas para estudo da Doença de Parkinson por causarem degeneração seletiva dos neurônios dopaminérgicos, também induzem a ativação do NF- κ B (Cassarino *et al.*, 2000; Blum *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2002).

In vitro, observou-se a ativação do NF- κ B pela cocaína em células endoteliais humanas (Lee *et al.*, 2001), células coronárias (Hargrave e Tiangco, 2003) e células PC 12 diferenciadas (Imam *et al.*, 2003; Imam *et al.*, 2005). Imam *et al.* (2003) demonstrou em células PC 12 diferenciadas, que a cocaína (50-500 μ M) causa uma indução significativa da expressão de genes de expressão imediata, tais como c-fos e AP-1, e do NF- κ B, no entanto, concentrações maiores (1,0 e 2,5 mM) resultaram na diminuição da expressão desses genes e fatores. Já em células endoteliais do cérebro humano a exposição à cocaína induziu uma ativação dose/dependente do NF- κ B (Lee *et al.*, 2001). A ativação do NF- κ B também foi demonstrada *in vivo* no núcleo acúmbens de camundongos após administração crônica de cocaína (Ang *et al.*, 2001).

Portanto, há algumas evidências da participação do NF- κ B nos processos de neurodegeneração e neurotoxicidade decorrentes da exposição à cocaína, mas os

mecanismos pelo qual isso ocorre e as conseqüências dessas alterações ainda são muito pouco explorados (Ang *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2001; Imam *et al.*, 2005).

Outras drogas de abuso também podem causar a ativação deste fator de transcrição. A metanfetamina, derivado da anfetamina, possui uma ação similar a cocaína, levando a um aumento da concentração de dopamina na fenda sináptica (Riddle *et al.*, 2006). Há muitos relatos sobre a neurotoxicidade dopaminérgica causada pela metanfetamina, e muitas evidências apontam para a participação das espécies reativas de oxigênio e do fator nuclear NF- κ B (Yamamoto e Zhu, 1998; Iman, *et al.*, 1999). Foi demonstrado que a ativação do NF- κ B pela metanfetamina em células endoteliais do cérebro humano pode modular a via de sinalização de genes inflamatórios (Lee *et al.*, 2001). Observou-se também a ativação do NF- κ B no corpo estriado de camundongos tratados com metanfetamina (Asanuma e Cadet, 1998). Do mesmo modo, outro derivado da anfetamina, o ecstasy (NMDA) é capaz de ativar o NF- κ B em células do miocárdio (Tiangco *et al.*, 2005) e células de fígado de ratos (Montiel-Duarte *et al.*, 2004), porém neste último caso, a ativação desse fator parece exercer um papel protetor à resposta apoptótica celular. A ativação do NF- κ B também pode estar envolvida na toxicidade causada pelo etanol, observada em células astrogliais humanas (Davis e Synapin, 2004).

Hipóteses envolvendo alterações nos SNC e periférico têm sido propostas para explicar os efeitos tóxicos associados à overdose de cocaína. Entretanto, a fisiologia e bioquímica da seqüela após o uso de grandes quantidades de cocaína, que resulta na morte, ainda não são bem esclarecidas (Lasón, 2001).

7 CONCLUSÃO

Observamos que a cocaína induz morte das células primárias de estriado, mesencéfalo e células PC12.

Nas culturas primárias de estriado e mesencéfalo, verificamos que a cocaína causa morte por apoptose e inibição do prolongamento dos neuritos. Observamos que o mecanismo de morte celular desencadeado pela cocaína na cultura primária de mesencéfalo é, pelo menos em parte, mediado pelo estresse oxidativo.

Já nas células PC 12, a morte celular causada pela cocaína apresenta tanto características apoptóticas quanto necróticas. Sugerimos que o mecanismo de ação que acarreta na morte celular causada pela cocaína nas células PC 12 ocorre devido a uma quebra do equilíbrio da razão Bax/Bcl-2 e ativação da caspase 3.

Nossos resultados também demonstraram que a cocaína ativa o NF- κ B nas células PC 12 e sugerimos que este fator de transcrição esteja exercendo uma ação protetora, pois sua inibição potencializa a morte celular causada pela cocaína. Além disso, detectamos um aumento dos níveis de RNAm do BDNF, um dos possíveis genes modulados pelo NF- κ B.

Observamos que os receptores D1 estão envolvidos na via de ativação do NF- κ B pela cocaína, pois o bloqueio destes receptores foi capaz de inibir parcialmente a ativação do NF- κ B, porém não foi capaz de alterar a morte celular causada pela cocaína.

Estes resultados contribuirão para a compreensão dos mecanismos moleculares regulados pela cocaína e desenvolvimento de novas terapias para dependentes, auxiliando o bloqueio de processos degenerativos.

REFERÊNCIAS

- Ahlskog JE. Beating a dead horse: dopamine and Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69(17):1701-11. Review.
- Altman J, Bayer SA. Atlas of pre natal rat brain development. CRC. Florida: Press; 1995.
- Altura BM, Gebrewold A, Zhang A, Altura BT. Ethanol induces rapid lipid peroxidation and activation of nuclear factor- κ B in cerebral vascular smooth muscle: relation to alcohol-induced brain injury in rats. *Neurosci Lett*. 2002; 325(2): 95-8.
- Ang E, Chen J, Zagouras P, Magna H, Holland J, Schaeffer E, Nestler EJ. Induction of nuclear factor- κ B in nucleus accumbens by chronic cocaine administration. *J Neurochem*. 2001; 79(1):221-4.
- Arai Y, Kim SK, Kinemuchi H, Tadano T, Oyama K, Satoh N, Kisara K. Inhibition of brain MAO-A and animal behaviour induced by phedroxyamphetamine. *Brain Res Bull*. 1991; 27 81-4.
- Ardila A, Rosselli M, Strumwasser S. Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *Int J Neurosci*. 1991; 57(1-2):73-9.
- Arendt RE, Short EJ, Singer LT, Minnes S, Hewitt J, Flynn S, Carlson L, Min MO, Klein N, Flannery D. Children prenatally exposed to cocaine: developmental outcomes and environmental risks at seven years of age. *J Dev Behav Pediatr*. 2004; 25(2):83-90.
- Asanuma M, Cadet JL. Methamphetamine-induced increase in striatal NF- κ B DNA-binding activity is attenuated in superoxide dismutase transgenic mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998; 60(2):305-9.
- Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science*. 1998; 281(5381):1305-8. Review.
- Azevedo CG. Relatório Mundial das Drogas 2006 do UNODC mostra que - exceto a maconha - o problema das drogas está sendo contido. Disponível em: http://www.unodc.org/brazil/pt/pressrelease_2006-06-26.html.
- Baeuerle PA. The inducible transcription activator NF- κ B: regulation by distinct protein subunits. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1072(1):63-80. Review.
- Baichwal VR, Baeuerle PA. Activate NF- κ B or die? *Curr Biol*. 1997; 7(2): R94-6. Review.
- Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, Accornero VH, Fried PA. Longitudinal investigation of task persistence and sustained attention in children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol*. 2001; 23(6):545-59.
- Bannon MJ. The dopamine transporter: role in neurotoxicity and human disease. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 204: 355- 60 Review.
- Barger SW, Hörster D, Furukawa K, Goodman Y, Kriegelstein J, Mattson MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca²⁺ accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(20):9328-32.
- Barkett M, Gilmore TD. Control of apoptosis by Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene*. 1999; 18(49):6910-24. Review.

- Barroso-Moguel R, Mendez-Armenta M, Villeda-Hernandez J, Nava-Ruiz C, Santamaria A. Brain lesions induced by chronic cocaine administration to rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(1):59-63.
- Bashkatova V, Meunier J, Maurice T, Vanin A. Memory impairments and oxidative stress in the hippocampus of in utero cocaine-exposed rats. *Neuroreport*. 2005; 16: 1217–21.
- Bates CK. Medical risks of cocaine use. *West J Med*. 1988; 148(4): 440-4.
- Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol*. 1997; 51:535–41.
- Bennett BA, Hyde CE, Pecora JR, Clodfelter JE. Long-term cocaine administration is not neurotoxic to cultured fetal mesencephalic dopamine neurons. *Neurosci Lett*. 1993a; 153: 210-14.
- Bennett BA, Hyde CE, Pecora JR, Clodfelter JE. Differing Neurotoxic Potencies of Methamphetamine, Mazindol and Cocaine in Mesencephalic Cultures. *J Neurochem*. 1993b; 60: 1444-52.
- Bergman J, Madras BK, Johnson SE, Spealman RD. Effects of cocaine and related drugs of abuse in nonhuman primates. III. Self-administration by squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 251:150–55.
- Bernardi P, Azzone GF. Cytochrome c as an electron shuttle between the outer and inner mitochondrial membranes. *J Biol Chem*. 1981; 256(14):7187-92.
- Bhakar AL, Tannis LL, Zeindler C, Russo MP, Jobin C, Park DS, MacPherson S, Barker PA. Constitutive nuclear factor- κ B activity is required for central neuron survival. *J Neurosci*. 2002; 22:8466-75.
- Bibb JA, Chen J, Taylor JR, Svenningsson P, Nishi A, Snyder GL, Yan Z, Sagawa ZK, Ouimet CC, Nairn AC, Nestler EJ, Greengard P. Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. *Nature*. 2001; 410(6826):376-80.
- Bixby JL, Jhabvala P. Extracellular matrix molecules and cell adhesion molecules induce neurites through different mechanisms. *J Cell Biol*. 1990; 111(6 Pt 1):2725-32.
- Blum D, Torch S, Nissou MF, Verna JM. 6-hydroxydopamine-induced nuclear factor-kappa B activation in PC12 cells. *Biochem Pharmacol*. 2001; 62(4):473-81.
- Boess F, Ndikum-Moffor FM, Boelsterli UA, Roberts SM. Effects of cocaine and its oxidative metabolites on mitochondrial respiration and generation of reactive oxygen species. *Biochem Pharmacol*. 2000; 60(5):615-23.
- Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, Matochik J, Kurian V, Cadet J, Kimes A, Funderburk F, London E. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004; 16(4):456-64.
- Bolla KI, Funderburk FR, Cadet JL. Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology*. 2000; 54(12):2285-92.
- Bozarth MA, Wise RA. Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self-administration in the rat. *Jama*. 1985; 254(1): 81-3.

- Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 1990; 72(4):711-34.
- Cadet JL, Jayanthi S, Deng X. Methamphetamine-induced neuronal apoptosis involves the activation of multiple death pathways. *Neurotox Res*. 2005; 8(3-4):199-206. Review.
- Camandola S, Mattson MP. NF-kappa B as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11(2):123-32.
- Carboni E, Imperato A, Perezani L, Di Chiara G. Amphetamine cocaine phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience*. 1989; 28(3):653-61.
- Cardinaux JR, Notis JC, Zhang Q, Vo N, Craig JC, Fass DM, Brennan RG, Goodman RH. Recruitment of CREB binding protein is sufficient for CREB-mediated gene activation. *Mol Cell Biol*. 2000; 20(5):1546-52.
- Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Napo AS. I Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas Psicotrópicas no Brasil. São Paulo: [CEBRID] Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas Departamento de Psicobiologia Escola Paulista de Medicina Universidade Federal Paulista. 2001.
- Carlini EA, Nappo SA, Galduróz JC. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. *Rev Bras Psiquiatr Associ Psiquiatr Am Lat*. 1993; 15(4): 121-27.
- Carpenter G, Cohen S. 125I-labeled human epidermal growth factor. Binding internalization and degradation in human fibroblasts. *J Cell Biol*. 1976; 71: 159-71.
- Cassarino DS, Bennett Jr JP. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology protective nuclear responses and cell death in neurodegeneration. *Brain Res Rev*. 1999; 29: 1-25.
- Cassarino DS, Halvorsen EM, Swerdlow RH, Abramova NN, Parker WD Jr, Sturgill TW, Bennett Jr JP. Interaction among mitochondria mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB in cellular models of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2000; 74(4):1384-92.
- Catras JD, Waters IW. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981; 217(2): 350-6.
- Ceccatelli S, Tamm C, Zhang G, Chen M. Mechanisms and modulation of neuronal cell damage induced by oxidative stress. *Physiol Behav*. 2007; 29 (1-2): 87-92.
- Chalout TL. Une nouvelle classification de drogues toxicomanogènes. *Toxicomanies*. 1971; 4 (4): 371-5.
- Chasnoff IJ, Griffith DR. Cocaine: clinical studies of pregnancy and the newborn. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;562:260-6.
- Cheng Q, Cant CA, Moll T, Hofer-Warbinek R, Wagner E, Birnstiel ML, Bach FH, de Martin R. NK-kappa B subunit-specific regulation of the I kappa B alpha promoter. *J Biol Chem*. 1994; 269(18):13551-7.
- Chen J, Graham SH, Simon RP. A comparison of the effects of a sodium channel blocker and an NMDA antagonist upon extracellular glutamate in rat focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 1995; 699(1):121-4.

- Chen J, Simon RP, Nagayama T, Zhu R, Loeffert JE, Watkins SC, Graham SH. Suppression of endogenous bcl-2 expression by antisense treatment exacerbates ischemic neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20(7):1033-9.
- Chen J, Wersinger C, Sidhu A. Chronic stimulation of D1 dopamine receptors in human SK-N-MC neuroblastoma cells induces nitric-oxide synthase activation and cytotoxicity. *J Biol Chem.* 2003; 278(30):28089-100.
- Chiueh CC, Krishna G, Tulsi P, Obata T, Lang K, Huang SJ, Murphy DL. Intracranial microdialysis of salicylic acid to detect hydroxyl radical generation through dopamine autooxidation in the caudate nucleus: effects of MPP+. *Free Radic Biol Med.* 1993; 13(5):581-3
- Chrivia JC, Kwok RP, Lamb N, Hagiwara M, Montminy MR, Goodman RH. Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. *Nature.* 1993; 365(6449):855-9.
- Clauwaert KM, Van Bocxlaer JF, Lambert WE, De Leenheer AP. Analysis of cocaine benzoylecgonine and cocaethylene in urine by HPLC with diode array detection. *Anal Chem.* 1996;68(17):3021-8.
- Condic ML, Snow DM, Letourneau PC. Embryonic neurons adapt to the inhibitory proteoglycan aggrecan by increasing integrin expression. *J Neurosci.* 1999; 19(22):10036-43.
- Corominas M, Roncero C, Ribases M, Castells X, Casas M. Brain-derived neurotrophic factor and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction. *Neuropsychobiology.* 2007; 55(1):2-13. Review.
- Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med.* 1986; 315(23):1495-500. Review.
- Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J.* 1999; 341 (Pt 2):233-49. Review.
- Crumb WJJ, Clarkson CW. Characterization of cocaine-induced block of cardiac sodium channels. *Biophys J.* 1990; 57(3): 589-99.
- Cunha-Oliveira T, Rego AC, Cardoso SM, Borges F, Swerdlow RH, Macedo T, de Oliveira CR. Mitochondrial dysfunction and caspase activation in rat cortical neurons treated with cocaine or amphetamine. *Brain Res.* 2006; 1089(1):44-54.
- Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Brain Res.* 2001; 36(1):1-22. Review.
- Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995; 61:1-31. Review.
- Davis RL, Syapin PJ. Ethanol increases nuclear factor-kB activity in human astroglial cells. *Neuroscience Lett.* 2004; 371:128-132.
- Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom B, Ager J, Janisse J, Hannigan JH, Chiodo L, Sokol RJ. Prenatal cocaine: quantity of exposure and gender moderation. *J Dev Behav Pediatr.* 2004; 25(4):254-63.
- Dent EW, Kalil K. Axon branching requires interactions between dynamic microtubules and actin filaments. *J Neurosci.* 2001; 21(24):9757-69.

- Derlet RW, Albertson TE, Rice P. The effect of haloperidol in cocaine and amphetamine intoxication. *J Emerg Med.* 1989; 7(6):633-7.
- Derlet RW, Albertson TE, Rice P. The effect of SCH 23390 against toxic doses of cocaine d-amphetamine and methamphetamine. *Life Sci.* 1990; 47(9):821-7.
- Dey S, Mactutus CF, Booze RM, Snow DM. Cocaine exposure in vitro induces apoptosis in fetal locus coeruleus neurons by altering the Bax/Bcl-2 ratio and through caspase-3 apoptotic signaling. *Neuroscience.* 2007; 144(2):509-21.
- Dey S, Snow DM. Cocaine exposure in vitro induces apoptosis in fetal locus coeruleus neurons through TNF-alpha-mediated induction of Bax and phosphorylated c-Jun NH(2)-terminal kinase. *J Neurochem.* 2007; 103(2):542-56.
- Devi BG, Chan AW. Cocaine-induced peroxidative stress in rat liver: antioxidant enzymes and mitochondria. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279(1):359-66.
- Dey S, Spring PM, Arnold S, Valentino J, Chendil D, Regine WF, Mohiuddin M, Ahmed MM. Low-dose fractionated radiation potentiates the effects of Paclitaxel in wild-type and mutant p53 head and neck tumor cell lines. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(4):1557-65.
- Dhillon NK, Williams R, Peng F, Tsai YJ, Dhillon S, Nicolay B, Gadgil M, Kumar A, Buch SJ. Cocaine-mediated enhancement of virus replication in macrophages: Implications for human immunodeficiency virus-associated dementia. *J Neurovirol.* 2007;13(6):483-95.
- Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F. Chronic habitual cocaine abuse and kindling-induced epilepsy: a case report. *Epilepsia.* 1991; 32(6):890-4.
- Dietrich JB, Mangeol A, Revel MO, Burgun C, Aunis D, Zwiller J. Acute or repeated cocaine administration generates reactive oxygen species and induces antioxidant enzyme activity in dopaminergic rat brain structures. *Neuropharmacology.* 2005; 48: 965-74.
- Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature.* 2001; 412(6847):641-7.
- Donovan DM, Miner LL, Perry MP, Revay RS, Sharpe LG, Predborski S, Kostic V, Philpot RM, Kirstein CL, Rothman RB, Schindler CW, Uhl GR. Cocaine reward and MPTP toxicity: alteration by regional variant dopamine transporter overexpression. *Mol Brain Res.* 1999; 10: 37-49.
- Dow-Edwards DL. Long-term neurochemical and neurobehavioral consequences of cocaine use during pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 562:280-9.
- Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell.* 2000; 102(1):33-42.
- Du C, Yu M, Volkow ND, Koretsky AP, Fowler JS, Benveniste H. Cocaine increases the intracellular calcium concentration in brain independently of its cerebrovascular effects. *J Neurosci.* 2006; 26(45):11522-31
- Edelman AM, Raese JD, Lazar MA, Barchas JD. Tyrosine hydroxylase: studies on the phosphorylation of a purified preparation of the brain enzyme by the cyclic AMP-dependent protein kinase. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981; 216(3):647-53.
- Edwards G, Arif A, Hadgson R. Nomenclature and classification of drug- and alcohol-related problems: a WHO Memorandum. *Bull World Health Organ.* 1981; 59(2): 225-42.

- Eidelberg E, Neer HM, Miller MK. Anticonvulsant properties of some benzodiazepine derivatives. possible use against psychomotor seizures. *Neurology*. 1965; 15:223-30.
- Elsworth JD, Roth RH. Dopamine synthesis uptake metabolism and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 1997; 144(1):4-9. Review.
- Emerit MB, Riad M, Hamon M. Trophic effects of neurotransmitters during brain maturation. *Biol Neonate*. 1992; 62(4):193-201.
- Ennulat DJ, Babb S, Cohen BM. Persistent reduction of immediate early gene mRNA in rat forebrain following single or multiple doses of cocaine. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994; 26(1-2):106-12.
- Enoksson M, Robertson JD, Gogvadze V, Bu P, Kropotov A, Zhivotovsky B, Orrenius S. Caspase-2 permeabilizes the outer mitochondrial membrane and disrupts the binding of cytochrome c to anionic phospholipids. *J Biol Chem*. 2004; 279(48):49575-8.
- Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol*. 1982; 107(3):395-418.
- Feng G, Liu S, Wang GL, Liu GJ. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibiting NF-kappaB activation. *Pharmacology*. 2008; 81(1):32-40.
- Feng MJ, Yan SE, Yan QS. Cocaine exposure at a sublethal concentration downregulates CREB functions in cultured neuroblastoma cells. *Brain Res*. 2006; 1077(1):59-66.
- Ferri CP, Dunn J, Gossop M, Laranjeira R. Factors associated with adverse reactions to cocaine among a sample of long-term high-dose users in São Paulo Brazil. *Addict Behav*. 2004; 29(2):365-74.
- Filloux F, Wamsley JK. Dopaminergic modulation of excitotoxicity in rat striatum: evidence from nigrostriatal lesions. *Synapse*. 1991; 8(4):281-8.
- Finberg JP, Youdim MB. Selective MAO A and B inhibitors: their mechanism of action and pharmacology. *Neuropharmacology*. 1983; 22:441-446.
- Fischer JF, Cho AK. Chemical release of dopamine from striatal homogenates: evidence for an exchange diffusion model. *J. Pharmacol Exp Ther*. 1979; 208:203-209.
- Flora G, Lee YW, Nath A, Hennig B, Maragos W, Toborek M. Methamphetamine potentiates HIV-1 Tat protein-mediated activation of redox-sensitive pathways in discrete regions of the brain. *Exp Neurol*. 2003; 179(1):60-70.
- Foll BL, Diaz J, Sokoloff P. A single cocaine exposure increases BDNF and D3 receptor expression: implication for drug-conditioning. *NeuroReport*. 2005; 16 (2) 175-78.
- Fornai F, Lenzi P, Lazzeri G, Ferrucci M, Fulceri F, Giorgi FS, Falleni A, Ruggieri S, Paparelli A. Fine ultrastructure and biochemistry of PC12 cells: a comparative approach to understand neurotoxicity. *Brain Res*. 2007; 1129(1):174-90.
- Fornstedt B. Role of catechol autooxidation in the degeneration of dopamine neurons. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1990; 129:12-4.
- Fosnaugh JS, Bhat RV, Yamagata K, Worley PF, Baraban JM. Activation of arc a putative "effector" immediate early gene by cocaine in rat brain. *J Neurochem*. 1995; 64(5):2377-80.

- Freeland K, Boxer LM, Latchman DS. The cyclic AMP response element in the Bcl-2 promoter confers inducibility by hypoxia in neuronal cells. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 92(1-2):98-106.
- Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*. 1995; 64:97-112. Review.
- Friedman E, Wang HY. Prenatal cocaine exposure alters signal transduction in the brain D1 dopamine receptor system. *Ann NY Acad Sci*. 1998; 846:238-47.
- Gainetdinov RR, Fumagalli F, Jones SR, Caron MG. Dopamine transporter is required for in vivo MPTP neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *J. Neurochem*. 1997; 69:1322– 25.
- Galduróz JCF, Noto AR, Carlini EA. IV Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1o e 2o graus em 10 capitais brasileiras. São Paulo: [CEBRID] Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas Departamento de Psicobiologia Escola Paulista de Medicina Universidade Federal Paulista; 1997.
- Garber MW, Flaherty D. Cocaine and sudden death. *Am Fam Physician*. 1987; 36(4): 227-30.
- Garg UC, Turndorf H, Bansinath M. Effect of cocaine on macromolecular syntheses and cell proliferation in cultured glial cells. *Neuroscience*. 1993; 57(2):467-72.
- George FR. Cocaine toxicity: genetic evidence suggests different mechanisms for cocaine-induced seizures and lethality. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991; 104(3): 307-11.
- Gerefen CR, Keefe KA, Gauda EB. D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: co activation of D1 and D2 dopamine receptors on separate population of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1 containing neurons. *J Neurosci*. 1995;15:8167-76.
- Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:225-60. Review.
- Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10 ed. Texas: McGraw-Hill; 2001.
- Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential sensitivities of mammalian nerve fibers to local anesthetic agents. *Anesthesiology*. 1980; 53:467– 474.
- Glauser J, Queen JR. An overview of non-cardiac cocaine toxicity. *J Emerg Med*. 2007; 32(2):181-6. Review.
- Gradman AH. Cardiac effects of cocaine: a review. *Yale J Biol Med*. 1988; 61(2): 137-47.
- Graeff FG. *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. 2 ed. São Paulo: EPU; 1989.
- Graham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol Pharmacol*. 1978;14(4):633-43.
- Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science*. 1998; 281(5381):1309-12. Review.
- Greene LA, Rein G. Release storage and uptake of catecholamines by a clonal cell line of nerve growth factor (NGF) responsive pheo-chromocytoma cells. *Brain Res*. 1977; 129(2):247-63.

- Greene LA, Rein G. Short-term regulation of catecholamine biosynthesis in a nerve growth factor responsive clonal line of rat pheochromocytoma cells. *J Neurochem.* 1978; 30 549–555.
- Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 1999; 13(15):1899-911. Review.
- Grossie J. Ca-dependent action of cocaine on K current in freshly dissociated dorsal root ganglia from rats. *Am J Physiol.* 1993; 265:C674–9.
- Guerrini L, Blasi F, Denis-Donini S. Synaptic activation of NF-kappa B by glutamate in cerebellar granule neurons in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92(20):9077-81.
- Haddad JJ. Oxygen-sensitive pro-inflammatory cytokines apoptosis signaling and redox-responsive transcription factors in development and pathophysiology. *Cytokines Cell Mol Ther.* 2002; 7(1):1-14. Review.
- Haller I, Hausott B, Tomaselli B, Keller C, Klimaschewski L, Gerner P, Lirk P. Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology.* 2006; 105(5):1024-33.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update. *FEBS Lett.* 1992; 307(1):108-12. Review.
- Han JY, Heo JS, Lee YJ, Lee JH, Taub M, Han HJ. Dopamine stimulates $^{45}\text{Ca}^{2+}$ uptake through cAMP PLC/PKC and MAPKs in renal proximal tubule cells. *J Cell Physiol.* 2007; 211(2):486-94.
- Handler A, Kistin N, Davis F, Ferré C. Cocaine use during pregnancy: perinatal outcomes. *Am J Epidemiol.* 1991; 135(12): 1425-7.
- Hanrott K, Gudmunsen L, O'Neill MJ, Wonnacott S. 6-hydroxydopamine-induced apoptosis is mediated via extracellular auto-oxidation and caspase 3-dependent activation of protein kinase Cdelta. *J Biol Chem.* 2006; 281(9):5373-82.
- Hargrave BY, Tiangco DA, Lattanzio FA, Beebe SJ. Cocaine not morphine causes the generation of reactive oxygen species and activation of NF-kappaB in transiently cotransfected heart cells. *Cardiovasc Toxicol.* 2003; 3(2):141-51.
- Harvey JA. Cocaine effects on the developing brain: current status. *Neurosci Biobehav.* 2004; 27(8): 751-64. Review.
- Hastings TG, Lewis DA, Zigmond MJ. Role of oxidation in the neurotoxic effects of intrastriatal dopamine injections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(5):1956-61.
- He J, Xiao Y, Casiano CA, Zhang L. Role of mitochondrial cytochrome c in cocaine-induced apoptosis in coronary artery endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 295(3):896-903.
- Heikkila RE, Orlansky H, Cohen G. Studies on the distinction between uptake inhibition and release of dopamine in rat brain tissue slices. *Biochem Pharmacol.* 1975;24 847-52.
- Hemby SE. Assessment of genome and proteome profiles in cocaine abuse. *Prog Brain Res.* 2006;158:173-95. Review.
- Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407(6805):770-6 Review.

- Hermida-Ameijeiras A, Mendez-Alvarez E, Sanchez-Iglesias S, Sanmartin- Suarez C, Soto-Otero R. Autoxidation and MAO-mediated metabolism of dopamine as a potential cause of oxidative stress: role of ferrous and ferric ions. *Neurochem Int.* 2004; 45 103–16.
- Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 2002; 18(8):386-404. Review.
- Herrmann O, Baumann B, de Lorenzi R, Muhammad S, Zhang W, Kleesiek J, Malfertheiner M, Köhrmann M, Potrovita I, Maegele I, Beyer C, Burke JR, Hasan MT, Bujard H, Wirth T, Pasparakis M, Schwaninger M. IKK mediates ischemia-induced neuronal death. *Nat Med.* 2005; 11(12):1322-9.
- Hiroi N, Brown JR, Haile CN, Ye H, Greenberg ME, Nestler EJ. Fos B mutant mice loss of chronic cocaine induction of Fos-related proteins and heightened sensitivity to cocaine's psychomotor and rewarding effects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 10397-10402.
- Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000; 93(3):858-75. Review.
- Hope B, Kosofsky B, Hyman SE, Nestler EJ. Regulation of immediate early gene expression and AP-1 binding in the rat nucleus accumbens by chronic cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89(13):5764-8.
- Hu S, Cheeran MC, Sheng WS, Ni HT, Lokensgard JR, Peterson PK. Cocaine alters proliferation migration and differentiation of human fetal brain-derived neural precursor cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 318(3):1280-6.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24:677-736. Review.
- Hunot S, Brugg B, Ricard D, Michel PP, Muriel MP, Ruberg M, Faucheux BA, Agid Y, Hirsch EC. Nuclear translocation of NF-kappaB is increased in dopaminergic neurons of patients with parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(14):7531-6.
- Hurd YL, McGregor M, Pontén M. In vivo amygdala dopamine levels modulates cocaine self-administration behaviour in the rat: D1 dopamine receptor involvement. *Eur J neurosci.* 1997; 9(12):2541-8.
- Hutchins JB, Barger SW. Why neurons die: cell death in the nervous system. *New Anat.* 1998; 253: 79-90.
- Imam SZ, Crow JP, Newport GD, Islam F, Slikker W Jr, Ali SF. Methamphetamine generates peroxynitrite and produces dopaminergic neurotoxicity in mice: protective effects of peroxynitrite decomposition catalyst. *Brain Res.* 1999; 837(1-2):15-21.
- Imam SZ, Duhart HM, Skinner JT, Ali SF. Cocaine induces a dose-dependent alteration in the expression of immediate early genes c-fos and SP-1 and in nuclear factor NF-kappabeta in PC12 cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 993:362.
- Imam SZ, Duhart HM, Skinner JT, Ali SF. Cocaine induces a differential dose-dependent alteration in the expression profile of immediate early genes transcription factors and caspases in PC12 cells: a possible mechanism of neurotoxic damage in cocaine addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1053:482-90.
- Inaba T, Stewart DJ, Kalow W. Metabolism of cocaine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 23(5):547-52.

- Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther.* 1994; 64(2):291-370.
- Jacobs MD, Harrison SC. Structure of an I κ B/NF- κ B complex. *Cell.* 1998; 95: 749–58.
- Jayanthi S, Deng X, Noailles PA, Ladenheim B, Cadet JL. Methamphetamine induces neuronal apoptosis via cross-talks between endoplasmic reticulum and mitochondria-dependent death cascades. *FASEB J.* 2004; 18(2):238-51.
- Jemmerson R, Dubinsky JM, Brustovetsky N. Cytochrome C release from CNS mitochondria and potential for clinical intervention in apoptosis-mediated CNS diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7 (9-10):1158-72.
- Jiménez A, Jordà EG, Verdaguer E, Pubill D, Sureda FX, Canudas AM, Escubedo E, Camarasa J, Camins A, Pallàs M. Neurotoxicity of amphetamine derivatives is mediated by caspase pathway activation in rat cerebellar granule cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 196(2):223-34.
- Johanson CE, Schuster RS. Cocaine In: Bloom FE, Kupfer DJ editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress.* New York: Raven; 1995. p.1685–1697.
- Johnson JE Jr, Weissman AD. Cocaine produces fine structural nuclear alterations in cultured neuroglioblastoma cells. *Brain Res Bull.* 1988; 20(1):39-47.
- Jones L, Fischer I, Levitt P. Nonuniform alteration of dendritic development in the cerebral cortex following prenatal cocaine exposure. *Cereb Cortex.* 1996; 6(3):431-45.
- Jung AB, Bennett Jr JP. Development of striatal dopaminergic function. I. Pré and postnatal development of mRNA and binding sites of striatal D1q (d1a) and D2 (D2a) receptors. *Dev Brain Res.* 1996; 94:109-20.
- Just WW, Hoyer J. The local anesthetic potency of norcocaine a metabolite of cocaine. *Experientia.* 1977; 33(1):70-1
- Kaltschmidt B, Uherek M, Volk B, Baeuerle PA, Kaltschmidt C. Transcription factor NF- κ B is activated in primary neurons by amyloid beta peptides and in neurons surrounding early plaques from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(6):2642-7.
- Kaltschmidt C, Kaltschmidt B, Neumann H, Wekerle H, Baeuerle PA. Constitutive NF- κ B activity in neurons. *Mol Cell Biol.* 1994; 14(6):3981-92.
- Kaltschmidt C, Kaltschmidt B, Baeuerle PA. Brain synapses contain inducible forms of the transcription factor NF- κ B. *Mech Dev.* 1993; 43(2-3):135-47.
- Kamiya Y, Ohta K, Kaneko Y. Lidocaine-induced apoptosis and necrosis in U937 cells depending on its dosage. *Biomed Res.* 2005; 26(6):231-9.
- Kapfhammer JP, Schwab ME. Modulators of neuronal migration and neurite growth. *Curr Opin Cell Biol.* 1992; 4(5):863-8. Review.
- Karch SB. (Diphenhydramine toxicity: comparisons of postmortem findings in diphenhydramine- cocaine- and heroin-related deaths. *Am J Forensic Med Pathol.* 1998; 19(2):143-7.
- Karch SB. Cocaine: History use and abuse. *J R Soc Med.* 1999; 92(8): 393-397.

- Karch SB. Cocaine cardiovascular toxicity. *South Med J*. 2005; 98(8):794-9. Review.
- Karch SB , Stephens BS. When is cocaine the cause of death? *Am J Forensic Med Pathol*. 1991; 12(1):1-2.
- Kebabian JW, Petzold GL, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain and its similarity to the "dopamine receptor". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972; 69(8):2145-9.
- Keller JN, Germeyer A, Begley JG, Mattson MP. 17Beta-estradiol attenuates oxidative impairment of synaptic Na⁺/K⁺-ATPase activity glucose transport and glutamate transport induced by amyloid beta-peptide and iron. *J Neurosci Res*. 1997; 50(4):522-30.
- Khoshnan A, Ko J, Watkin EE, Pige LA, Reinhart PH, Patterson PH. Activation of I κ B kinase complex and nuclear factor- κ B contributes to mutant huntingtin neurotoxicity. *J Neurosci*. 2004; 24:7999-8008.
- Kiianmaa K, Nurmi M, Nykanen I, Sinclair JD. Effect of Ethanol on Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens of Alcohol-Preferring AA and Alcohol-Avoiding ANA Rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995; 52(1): 29-34.
- Kim M, Lee YS, Mathews HL, Wurster RD. Induction of apoptotic cell death in a neuroblastoma cell line by dibucaine. *Exp Cell Res*. 1997; 231(2):235-41.
- Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science*. 1997; 275: 1132–1136.
- Kobayashi M, Kawakami K. ATF-1CREB heterodimer is involved in constitutive expression of the housekeeping NaK-ATPase alpha 1 subunit gene. *Nucleic Acids Res*. 1995; 23(15):2848-55.
- Koh JY , Choi DW. Quantitative determination of glutamate mediated cortical neuronal injury in cell culture by lactate dehydrogenase efflux assay. *J Neurosci Methods*. 1987; 20(1):83-90.
- Koob GF. Drug addiction: the yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron*. 1996; 16(5): 893-6.
- Koop E, Gosh S. Inhibition of Nf- κ B by Sodium Salicylate and Aspirin. *Science*. 1994; 256: 956-9.
- Kosten TA. Enhanced neurobehavioral effects of cocaine with chronic neuroleptic exposure in rats. *Schizophr Bull*. 1997; 23(2):203-13.
- Kovacic P. Unifying mechanism for addiction and toxicity of abused drugs with application to dopamine and glutamate mediators: electron transfer and reactive oxygen species. *Med Hypotheses*. 2005; 65:90–96.
- Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neuroscientist*. 2005; 11: 282–287.
- Krasnova IN, Ladenheim B, Cadet JL. Amphetamine induces apoptosis of medium spiny striatal projection neurons via the mitochondria-dependent pathway. *FASEB J*. 2005; 19(7):851-3.
- Kroemer G, Martin SJ. Caspase-independent cell death. *Nat Med*. 2005; 11(7):725-30. Review.

- Kumar S, de Vellis J. Induction of lactate dehydrogenase by dibutyryl cAMP in primary cultures of central nervous tissue is an oligodendroglial marker. *Brain Res.* 1981; 227(2):303-7.
- Laranjeira R, Silveira DX, Formigoni ML, Ferri CP, Dunn J. Crack cocaine: an increase in use among patients attending clinics in São Paulo: 1990-1993. *Subst Use Misuse.* 1996; 31:519-27.
- Larmet Y, Reibel S, Carnahan J, Nawa H, Marescaux C, Depaulis A. Protective effects of brain-derived neurotrophic factor on the development of hippocampal kindling in the rat. *Neuroreport.* 1995; 6:1937-1941.
- Lasoń W. Neurochemical and pharmacological aspects of cocaine-induced seizures. *Pol J Pharmacol.* 2001; 53(1):57-60.
- Le AD, Tomkins D, Higgins G, Quan B, Sellers EM. Effects of 5-HT₃ and D1 and D2 receptor antagonists on ethanol and cocaine-induced locomotion. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997; 52:325-332.
- Lee YW, Son KW, Flora G, Hennig B, Nath A, Toborek M. Methamphetamine activates DNA binding of specific redox-responsive transcription factors in mouse brain. *J Neurosci Res.* 2002; 70(1):82-9.
- Lee HJ, Kim SH, Kim KW, Um JH, Lee HW, Chung BS, Kang CD. Antiapoptotic role of NF-kappaB in the auto-oxidized dopamine-induced apoptosis of PC12 cells. *J Neurochem.* 2001; 76(2):602-9.
- Lee YW, Hennig B, Yao J, Toborek M. Methamphetamine induces AP-1 and NF-kappaB binding and transactivation in human brain endothelial cells. *J Neurosci Res.* 2001; 66(4):583-91.
- Lehrmann E, Oyler J, Vawter MP, Hyde TM, Kolachana B, Kleinman JE, Huestis MA, Becker KG, Freed WJ. Transcriptional profiling in the human prefrontal cortex: evidence for two activational states associated with cocaine abuse. *Pharmacogenomics J.* 2003; 3: 27-40.
- Leite MC. História da cocaína. In Leite MC, Andrade AG, Orgs. *Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento.* Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p. 15-23.
- Lester BM, Tronick EZ, LaGasse L, Seifer R, Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Wright LL, Smeriglio VL, Lu J, Finnegan LP, Maza PL. The maternal lifestyle study: effects of substance exposure during pregnancy on neurodevelopmental outcome in 1-month-old infants. *Pediatrics.* 2002; 110(6):1182-92.
- Li G, Xiao Y, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in fetal rat myocardial cells through the p38 mitogen-activated protein kinase and mitochondrial/cytochrome c pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312(1):112-9.
- Li H, Xu L, Dunbar JC, Dhabuwala CB. Role of mitochondrial cytochrome c in cocaine-induced apoptosis in rat testes. *Urology.* 2003; 61(3):646-50.
- Li LY, Luo X, Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria. *Nature.* 2001; 412(6842):95-9.
- Liang NY, Rutledge CO. Comparison of the release of [³H]dopamine from isolated corpus striatum by amphetamine fenfluramine and unlabelled dopamine. *Biochem Pharmacol.* 1982; 31:983-92.

- Lidow MS. Consequences of prenatal cocaine exposure in nonhuman primates. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003; 147(1-2):23-6. Review.
- Lidow MS, Song ZM. Primates exposed to cocaine in utero display reduced density and number of cerebral cortical neurons. *J Comp Neurol.* 2001; 435(3): 263-75.
- Linares TJ, Singer LT, Kirchner HL, Short EJ, Min MO, Hussey P, Minnes S. Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *J Pediatr Psychol.* 2006; 31(1):85-97.
- Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, DiStefano PS. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci.* 1994; 17(5):182-90.
- Lipton SA, Nicotera P. Excitotoxicity free radicals necrosis and apoptosis. *Neuroscientist.* 1998; 4: 345- 52.
- Liu X, Matochik JA, Cadet JL, London ED. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology.* 1998; 18(4):243-52.
- Liu YF, Civelli O, Zhou QY, Albert PR. Cholera toxin-sensitive 3'5'-cyclic adenosine monophosphate and calcium signals of the human dopamine-D1 receptor: selective potentiation by protein kinase A. *Mol Endocrinol.* 1992; 6(11):1815-24.
- London ED, Stapleton JM, Phillips RL, Grant SJ, Villemagne VL, Liu X, Soria R. PET studies of cerebral glucose metabolism: acute effects of cocaine and long-term deficits in brains of drug abusers. *NIDA Res Monogr.* 1996; 163:146-58. Review.
- Lonzem BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron.* 2002; 35(4):605-23. Review.
- Loper KA. Clinical toxicology of cocaine. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1989; 4(3): 174-85.
- Luo Y, Hattori A, Munoz J, Qin ZH, Roth GS. Intrastratial dopamine injection induces apoptosis through oxidation-involved activation of transcription factors AP-1 and NF-kappaB in rats. *Mol Pharmacol.* 1999; 56(2):254-64.
- Mackler SA, Eberwine JH. The molecular biology of addictive drugs. *Mol Neurobiol.* 1991; 5(1): 45-58.
- Madras BK, Spealman RD, Fahey MA, Neumeyer JL, Saha JK, Milius RA. Cocaine receptors labeled by [3H]2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-fluorophenyl)tropane. *Mol Pharmacol.* 1989; 36(4):518-24.
- Mancuso M, Coppedè F, Murri L, Siciliano G. Mitochondrial cascade hypothesis of Alzheimer's disease: myth or reality? *Antioxid Redox Signal.* 2007; 9(10):1631-46. Review.
- Marini AM, Jiang X, Wu X, Tian F, Zhu D, Okagaki P, Lipsky RH. Role of brain-derived neurotrophic factor and NF-kappaB in neuronal plasticity and survival: From genes to phenotype. *Restor Neurol Neurosci.* 2004; 22(2):121-30.
- Mark RJ, Pang Z, Geddes JW, Uchida K, Mattson MP. Amyloid beta-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation. *J Neurosci.* 1997a; 17(3):1046-54.
- Mark RJ, Keller JN, Kruman I, Mattson MP. Basic FGF attenuates amyloid beta-peptide-induced oxidative stress mitochondrial dysfunction and impairment of Na⁺/K⁺-ATPase activity in hippocampal neurons. *Brain Res.* 1997b; 756(1-2):205-14.

- Marshall WF. Size control in dynamic organelles. *Trends Cell Biol.* 2002; 12: 414–19.
- Martin DL. Synthesis and release of neuroactive substances by glial cells. *Glia.* 1992; 5(2):81-94. Review.
- Martinou JC, Desagher S, Antonsson B. Cytochrome c release from mitochondria: all or nothing. *Nat Cell Biol.* 2000; 2(3): E41-3.
- Mattson MP. Contributions of mitochondrial alterations resulting from bad genes and a hostile environment to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2002; 53:387-409. Review.
- Mattson MP, Camandola S. NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest.* 2001; 107(3):247-54. Review.
- Mattson MP, Culmsee C, Yu ZF Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res.* 2000; 301(1):173-87.
- Mattson MP, Goodman Y, Luo H, Fu W, Furukawa K. Activation of NF-kappaB protects hippocampal neurons against oxidative stress-induced apoptosis: evidence for induction of manganese superoxide dismutase and suppression of peroxynitrite production and protein tyrosine nitration. *J Neurosci Res.* 1997; 49(6):681-97.
- Mattson MP, Meffert MK. Roles for NF- κ B in nerve cell survival plasticity and disease. *Cell Death Differ.* 2006; 13:852-60. Review.
- May MJ, Ghosh S. IkappaB kinases: kinsmen with different crafts. *Science.* 1999; 284(5412):271-3.
- Mayes LC. Developing brain and in utero cocaine exposure: effects on neural ontogeny. *Dev Psychopathol.* 1999; 11(4):685-714. Review.
- Mayes LC. Genetics of childhood disorders: LV. Prenatal drug exposure. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42(10):1258-61.
- Mellon PL, Clegg CH, Correll LA, McKnight GS. Regulation of transcription by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86(13):4887-91.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1989; 78(1):189-225. Review.
- Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity oxidative stress and aging. *Prog Neurobiol.* 1998; 54(4):369-415. Review.
- Misra AL, Nayak PK, Bloch R, Mule SJ. Estimation and disposition of [3H]benzoylecgonine and pharmacological activity of some cocaine metabolites. *J Pharm Pharmacol.* 1975; 27: 784-6.
- Mitchell ES, Snyder-Keller A. Blockade of D1 dopaminergic transmission alleviates c-fos induction and cleaved caspase-3 expression in the brains of rat pups exposed to prenatal cocaine or perinatal asphyxia. *Exp Neurol.* 2003; 182(1):64-74.
- Mittleman RE, Wetli CV. Death caused by recreational cocaine use. An update *Jama.* 1984; 252(14):1889-93.
- Mittenberg W, Motta S. Effects of chronic cocaine abuse on memory and learning. *Arch Clin Neuropsychol.* 1993; 8:477-83.

- Montiel-Duarte C, Ansorena E, López-Zabalza MJ, Cenarruzabeitia E, Iraburu MJ. Role of reactive oxygen species glutathione and NF-kappaB in apoptosis induced by 34-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") on hepatic stellate cells. *Biochem Pharmacol.* 2004; 67(6):1025-33.
- Montminy MR, Bilezikjian LM. Binding of a nuclear protein to the cyclic-AMP response element of the somatostatin gene. *Nature.* 1987; 328(6126):175-8.
- Moritz F, Monteil C, Isabelle M, Bauer F, Renet S, Mulder P, Richard V, Thuillez C. Role of reactive oxygen species in cocaine-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2003; 59:834-843.
- Mortalla R, Vallejo M, Elibol AM, Graybiel AM. D1 class dopamine receptors influence cocaine induced persistent expression of Fos-related protein in striatum. *Molec neurosci.* 1996; 8: 1-5.
- Nakai M, Qin ZH, Chen JF, Wang Y, Chase TN. Kainic acid induced apoptosis in rat striatum is associated with nuclear factor- κ B activation. *J. Neurochem.* 2000; 74: 647-658.
- Nappo AS. Baqueros e craqueros: Um estudo etnográfico sobre consumo de cocaína na cidade de São Paulo. Tese de Doutorado Universidade Federal de São Paulo. 1996.
- Nasif FJ, Hu XT, White FJ. Repeated cocaine administration increases voltage-sensitive calcium currents in response to membrane depolarization in medial prefrontal cortex pyramidal neurons. *J Neurosci.* 2005; 25:3674-3679.
- Nassogne MC, Gressens P, Evrard P, Courtoy PJ. In contrast to cocaine prenatal exposure to methadone does not produce detectable alterations in the developing mouse brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 1998; 110(1):61-7.
- Nassogne MC, Evrard P, Courtoy PJ. Selective neuronal toxicity of cocaine in embryonic mouse brain cocultures. *Proc Natl Acad Sci.* 1995; 92(24):11029-33.
- Nassogne MC, Louahed J, Evrard P, Courtoy PJ. Cocaine induces apoptosis in cortical neurons of fetal mice. *J Neurochem.* 1997; 68(6):2442-50.
- Nayak PK, Misra AI, Mule SJ. Physiological disposition and biotransformation of [3H]cocaine in acutely and chronically- treated rats *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 196:556- 69.
- Nestler EJ. Cellular responses to chronic treatment with drugs of abuse. *Crit Rev Neurobiol.* 7(1): 1993; 23-39. Review.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science.* 1997; 278(5335): 58-63. Review.
- Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron.* 1993; 11:995-1006.
- Nicotera P, Leist M, Manzo L. Neuronal cell death: a demise with different shapes. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 20 (2): 46-51.
- Nishimura Y, Kanada A, Yamaguchi JY, Horimoto K, Kobayashi M, Tatsuishi T, Kanemaru K, Ueno SY, Oyama Y. Cytometric analysis of lidocaine-induced cytotoxicity: a model experiment using rat thymocytes. *Toxicology.* 2006; 218(1):48-57.
- Nnadi CU, Mimiko AO, McCurtis HL, Cadet JL. Neuropsychiatric effects of cocaine use disorders. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97(11):1504-15. Review.

Noto AR, Moura YG, Nappo S, Gálduroz JC, Carlini EA. Interações por transtornos mentais e de comportamento decorrentes de substâncias psicoativas: um estudo epidemiológico nacional do período de 1988 a 1999. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2002; 51(2): 113-21.

Novikova SI, He F, Bai J, Badan I, Lidow IA, Lidow MS. Cocaine-induced changes in the expression of apoptosis-related genes in the fetal mouse cerebral wall. *Neurotoxicol Teratol*. 2005; 27(1):3-14.

Nye NE, Hope BT, Kelz MB, Jadarola M, Nestler EJ. Pharmacological studies of the regulation of chronic Fos-related antigen induction by cocaine in the striatum and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 275:1671-80.

Nzeure CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J kidney Dis*. 2000; 35:783-95.

O'Brien CP. Drug Addiction and Abuse. In: Hardman J.G., Limbird L.E. (eds). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th Ed. Pregamon: New York; 2001 p.621-42.

Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci*. 1999; 22:123-44.

Oliveira MT, Rego AC, Macedo TR, Oliveira CR. Drugs of abuse induce apoptotic features in PC12 cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 1010:667-70.

Olsen GD. Potential mechanisms of cocaine-induced developmental neurotoxicity: a minireview. *Neurotoxicology*. 1995; 16(1):159-67. Review.

O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH. Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992; 18(2):131-44.

O'Malley SS, Gawin FH. Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *NIDA Res Monogr*. 1990; 101:179-90.

Orlinick JR, Chao MV. TNF-related ligands and their receptors. *Cell Signal*. 1998; 10(8):543-51. Review.

Palombella VJ, Rando OJ, Goldberg AL, Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF-kappa B1 precursor protein and the activation of NF-kappa B. *Cell*. 1994; 78(5):773-85.

Panet H, Barzilai A, Daily D, Melamed E, Offen D. Activation of nuclear transcription factor kappa B (NF-kappaB) is essential for dopamine-induced apoptosis in PC12 cells. *J Neurochem*. 2001; 77(2):391-8.

Pellinen P, Stenbäck F, Raunio H, Pelkonen O, Pasanen M. Modification of hepatic cytochrome P450 profile by cocaine-induced hepatotoxicity in DBA/2 mouse. *Eur J Pharmacol*. 1994; 292(1):57-65.

Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, Vall O, Pacifici R, García-Algar O. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci Int*. 2005; 153(1):59-65.

Pizzi M, Sarnico I, Boroni F, Benarese M, Steimberg N, Mazzoleni G, Dietz GP, Bähr M, Liou HC, Spano PF. NF- κ B factor c-Rel mediates neuroprotection elicited by mGlu5 receptor agonists against amyloid β -peptide toxicity. *Cell Death Diff*. 2005; 12:761-72.

- Poon HF, Abdullah L, Mullan MA, Mullan MJ, Crawford FC. Cocaine-induced oxidative stress precedes cell death in human neuronal progenitor cells. *Neurochem International*. 2007; 50: 69–73.
- Poon HF, Calabrese V, Scapagnini G, Butterfield DA. Free radicals: key to brain aging and heme oxygenase as a cellular response to oxidative stress. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci*. 2004; 59:478–493.
- Post A, Behl C. Induction of NF- κ B activity during haloperidol-induced oxidative toxicity in clonal hippocampal cell: suppression of NF- κ B and neuroprotection by anti-oxidants. *J. Neurosci*. 1998; 18:8236-46.
- Post RM, Ballenger JC, Rey AC, Bunney WEJ. Slow and rapid onset of manic episodes: implications for underlying biology. *Psychiatry Res*. 1981; 4:229–37.
- Powers JF, Alroy J, Shuster L. Hepatic morphologic and biochemical changes induced by subacute cocaine administration in mice. *Toxicol Pathol*. 1992; 20: 61–70.
- Premkumar LS. Block of a Ca(2+)-activated potassium channel by cocaine. *J Membr Biol*. 2005; 204(3):129-36
- Pugazhenthii S, Nesterova A, Sable C, Heidenreich KA, Boxer LM, Heasley LE, Reusch JE. Akt/protein kinase B up-regulates Bcl-2 expression through cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem*. 2000; 275(15):10761-6.
- Putcha GV, Deshmukh M, Johnson EM Jr. BAX translocation is a critical event in neuronal apoptosis: regulation by neuroprotectants BCL-2 and caspases. *J Neurosci*. 1999; 19(17):7476-85.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Pharmacology*. 6ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
- Rao KM. Molecular mechanisms regulating iNOS expression in various cell types. *J Toxicol Environ Health B Crit*. 2000; 3(1):27-58. Review.
- Reed JC. Cytochrome c: can't live with it--can't live without it. *Cell*. 1997; 91(5):559-62. Review.
- Reibel S, Larmet Y, Le BT, Carnahan J, Marescaux C, Depaulis A. Brain-derived neurotrophic factor delays hippocampal kindling in the rat. *Neuroscience*. 2000; 100:777–88.
- Reith ME. Cocaine receptors on monoamine transporters and sodium channels. *NIDA Res Monogr*. 1988; 88: 23-43.
- Renard DC, Delaville FJ, Thomas AP Inhibitory effects of cocaine on Ca²⁺ transients and contraction in single cardiomyocytes. *Am J Physiol*. 1994; 266:555–67.
- Riccio A, Ahn S, Davenport CM, Blendy JA, Ginty DD. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science*. 1999; 286 (5448):2358-61.
- Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J. The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicol Teratol*. 2008; 30(2):96-106.
- Richardson N, Roberts DC. Progressive ratio schedules in drug self-administration study in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J Neurosci Methods* 1996; 66:1–11.

- Riddle EL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Mechanisms of methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *AAPS J.* 2006; 8(2):E413-8. Review.
- Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine norepinephrine and serotonin transporters: a structure– activity study. *Life Science.* 1990; 46:635–45.
- Ritz MC, George FR. Cocaine toxicity: concurrent influence of dopaminergic muscarinic and sigma receptors in mediating cocaine-induced lethality. *Psychopharmacology (Berl).* 1997; 129(4):311-21.
- Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporter are related to self administration of cocaine. *Science.* 1987; 237:1219–23.
- Robinson SE, Maher JR, McDowell KP, Kunko PM. Effects of cocaine and the cocaine analog CFT on glutamatergic neurons. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995; 50(4):627-33.
- Robinson TE, Berridge KC. The Neural Basis of Drug Craving: an Incentive-Sensitization Theory of Addiction. *Brain Res Rev.* 1993; 18(3):247-91.
- Roda LG, Nolan JA, Kim SU, Hogue-Angeletti RA. Isolation and characterization of granules from a pheochromocytoma cell line. *Exp Cell Res.* 1980; 8:103–11.
- Ron D, Jurd R. The "ups and downs" of signaling cascades in addiction. *Sci STKE.* 2005; (309):re14. Review.
- Rong Y, Baudry M. Seizure activity results in a rapid induction of nuclear factor-kappa B in adult but not juvenile rat limbic structures. *J Neurochem.* 1996; 67(2):662-8
- Sampath D, Jackson GR, Werrbach-Perez K, Perez-Polo JR. Effects of nerve growth factor on glutathione peroxidase and catalase in PC12 cells. *J. Neurochem.* 1994; 62 2476–9.
- Sarafian TA, Vartavarian L, Kane DJ, Bredesen DE, Verity MA. bcl-2 expression decreases methyl mercury-induced free-radical generation and cell killing in a neural cell line. *Toxicol Lett.* 1994; 74(2):149-55.
- Sartorius U, Schmitz I, Krammer PH. Molecular mechanisms of death-receptor-mediated apoptosis. *Chembiochem.* 2001; 2(1):20-9. Review.
- Savage. J, Brodsky NL, Malmud E, Giannetta JM, Hurt H. Attentional functioning and impulse control in cocaine-exposed and control children at age ten years. *J Dev Behav Pediatr.* 2005; 26(1):42-7.
- Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, Antonelli C, Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp. Neurol.* 2005; 192 348–56.
- Scheel-Krüger J, Christensen AV, Arnt J. Muscimol differentially facilitates stereotypy but antagonizes motility induced by dopaminergic drugs: a complex GABA-dopamine interaction. *Life Sci.* 1978; 22(1):75-84.
- Schenker S, Yang Y, Johnson RF, Downing JW, Schenken RS, Henderson GI. The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 53(3): 329-339.
- Schiller C, Allen PJ. Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Nurs.* 2005; 31(5):427-36. Review.

- Schmidt A, Vogel R, Rutledge SJ, Opas EE, Rodan GA, Friedman E. Cross-talk between an activator of nuclear receptors-mediated transcription and the D1 dopamine receptor signaling pathway. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 80(3):379-85.
- Schouten GJ, Vertegaal AC, Whiteside ST, Israël A, Toebes M, Dorsman JC, van der Eb AJ, Zantema A. I κ B α is a target for the mitogen-activated 90 kDa ribosomal S6 kinase. *EMBO J.* 1997; 16(11):3133-44.
- Schreck J, Kelsberg G, Rich J, Ward R. Clinical inquiries. What is the best initial treatment of Parkinson's disease? *J Fam Pract.* 2003; 52(11):897-9. Review.
- Shaywitz AJ, Greenberg ME. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem.* 1999; 68:821-61. Review.
- Shilling PD, Kelsoe JR. Functional genomics approaches to understanding brain disorders. *Pharmacogenomics.* 2002; 3(1):31-45. Review.
- Shimizu S, Narita M, Tsujimoto Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC. *Nature.* 1999; 399(6735):483-7.
- Shinkai T, Zhang L, Mathias SA, Roth GS. Dopamine induces apoptosis in cultured rat striatal neurons, possible mechanism of D2-dopamine receptor neuron loss during aging. *J Neurosci Res.* 1997; 15,47(4):393-9.
- Sibley DR, Monsma FJ Jr, Shen Y. Molecular neurobiology of dopaminergic receptors. *Int Rev Neurobiol.* 1993; 35:391-415. Review.
- Silvestri JM, Long JM, Weese-Mayer DE, Barkov GA. Effect of prenatal cocaine on respiration heart rate and sudden infant death syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 11(4):328-34.
- Simantov R, Blinder E, Ratovitski T, Tauber M, Gabbay M, Porat S. Dopamine-induced apoptosis in human neuronal cells: inhibition by nucleic acids antisense to the dopamine transporter. *Neuroscience.* 1996; 74(1):39-50.
- Simone C, Derewlany LO, Oskamp M, Knie B, Koren G. Transfer of cocaine and benzoylecgonine across the perfused human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(5 Pt 1):1404-10.
- Simonian NA, Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996; 36:83-106. Review.
- Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkas K, Salvator A, Kirchner HL. Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA.* 2002; 287(15): 1952- 60.
- Singer LT, Minnes S, Short E, ArendtR, Farkas K, Lewis B, Klein N, Russ S, Min MO, Kirchner HL. Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA.* 2004; 29(20): 2448-56.
- Spencer W, Kwon H, Crépieux P, Leclerc N, Lin R, Hiscott J. Taxol selectively blocks microtubule dependent NF- κ B activation by phorbol ester via inhibition of I κ B α phosphorylation and degradation. *Oncogene.* 1999; 18(2):495-505.
- Steiner H, Kitai ST. Regulation of rat cortex function by D1 dopamine receptors in the striatum. *J Neurosci.* 2000; 20(14):5449-60.
- Stewart DJ, Inaba Y, Lucassen M, Kalow M. Cocaine metabolism: Cocaine and norcocaine hydrolysis by liver and serum esterases *Clin Pharmacol Ther.* 1979 ; 25 :464-8.

Stewart G, Rubin E, Thomas AP. Inhibition by cocaine of excitation-contraction coupling in isolated cardiomyocytes. *Am. J. Physiol.* 1993; 260:H50–H57.

Strange PG. Dopamine receptors in the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1993; 8(3):263-70. Review.

Sun M, Kong L, Wang X, Lu XG, Gao Q, Geller AI. Comparison of the capability of GDNF BDNF or both to protect nigrostriatal neurons in a rat model of Parkinson's disease *Brain Res.* 2005; 1052:119–29.

Sundström O, Svedberg LE, Carling L. Meningitis caused by metronidazole *Lakartidningen.* 1984; 81(39):3480.

Szeto HH. Kinetics of drug transfer to the fetus. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36(2):246-54.

Szewczyk A, Wojtczak L. Mitochondria as a pharmacological target. *Pharmacol Rev.* 2002; 54(1):101-27. Review.

Tagliatela G, Kaufmann JA, Trevino A, Perez-Polo JR. Central nervous system DNA fragmentation induced by the inhibition of nuclear factor kappa B. *Neuroreport.* 1998; 9: 489-93.

Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Contribution of Noradrenaline Carrier to the Increase of Extracellular Dopamine in the Rat Prefrontal Cortex by Amphetamine and Cocaine. *Eur J Neurosci.* 1997; 9:2077-85.

Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME. Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron.* 1998; 20(4):709–26.

Tapon N, Nagata K, Lamarche N, Hall A. A new rac target POSH is an SH3-containing scaffold protein involved in the JNK and NF-kappaB signalling pathways. *EMBO J.* 1998; 17(5):1395-404.

Taylor DL, Jones F, Kubota ES, Pocock JM. Stimulation of microglial metabotropic glutamate receptor mGlu2 triggers tumor necrosis factor α -induced neurotoxicity in concert with microglial-derived Fas ligand. *J Neurosci.* 2005; 25:2952-64.

Tella SR, Ladenheim B, Andrews AM, Goldberg SR, Cadet JL. Differential reinforcing effects of cocaine and GBR-12909: biochemical evidence for divergent neuroadaptive changes in the mesolimbic dopaminergic system. *J Neurosci.* 1996; 16(23):7416-27

Thanos D, Maniatis T. NF-kappa B: a lesson in family values. *Cell.* 1995; 80(4):529-32. Review.

Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science.* 1995; 270: 593–8.

Tholey G, Roth-Schechter BF, Mandel P. Activity and isoenzyme pattern of lactate dehydrogenase in neurons and astroblasts cultured from brains of chick embryos. *J Neurochem.* 1981; 36(1):77-81.

Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. Prenatal cocaine exposure specifically alters spontaneous alternation behavior. *Behav Brain Res.* 2005; 164(1):107-16.

Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science.* 1998; 281(5381):1312-6. Review.

- Tiangco DA, Lattanzio FA Jr, Osgood CJ, Beebe SJ, Kerry JA, Hargrave BY. 34-Methylenedioxymethamphetamine activates nuclear factor-kappaB increases intracellular calcium and modulates gene transcription in rat heart cells. *Cardiovasc Toxicol*. 2005; 5(3):301-10.
- Tischler AS. Chromaffin cells as models of endocrine cells and neurons. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 971: 366–70.
- Toledano MB, Leonard WJ. Modulation of transcription factor NF-kappa B binding activity by oxidation-reduction in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(10):4328-32.
- Trantham-Davidson H and Lavin A. Acute cocaine administration depresses cortical activity. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:2046 –2051.
- Tsujimoto Y. Prevention of neuronal cell death by Bcl-2. *Results Probl Cell Differ*. 1998; 24:137-55. Review.
- Tsujimoto Y, Shimizu S. VDAC regulation by the Bcl-2 family of proteins. *Cell Death Differ*. 2000; 7(12):1174-81.
- Uchimura N, North RA. Actions of cocaine on rat nucleus accumbens neurones in vitro. *Br J Pharmacol*. 1990; 99:736–40.
- Undie AS, Weinstock J, Sarau HM, Friedman E. Evidence for a distinct D1-like dopamine receptor that couples to activation of phosphoinositide metabolism in brain. *J Neurochem*. 1994; 62(5):2045-8.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Global illicit drug trends 2003. New York: UNODC; 2003. Disponível em: <http://www.unodc.org>.
- Unterwald EM, Fillmore J, Kreek MJ. Chronic cocaine administration increases dopamine D1 receptor mediated signal transduction. *Eur J Pharmacol*. 1996; 318 : 31-5.
- Ushijima I, Mizuki Y, Suetsugi M, Akimoto T, Yamada M. Modification of cataleptic responses to dopamine receptor antagonists after withdrawal from chronic cocaine or cocaine plus dopamine antagonist administration. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998; 22(4):709-21.
- Vaz A, Lefkowitz SS, Castro A, Lefkowitz DL. The effects of cocaine and its metabolites on the production of reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates. *Life Sci*. 1994; 55(22):PL439-44.
- Vilner BJ, Bowen WD. s-receptor active neuroleptics are cytotoxic to C6 glioma cells in culture. *Eur J Pharmacol*. 1993; 244:199 –201.
- Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, Logan J, Franceschi D, Gatley J, Hitzemann R, Gifford A, Wong C, Pappas N. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(12):2015-21.
- 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.

- Wang KK, Posmantur R, Nath R, McGinnis K, Whitton M, Talanian RV, Glantz SB, Morrow JS. Simultaneous degradation of alphaII- and betaII-spectrin by caspase 3 (CPP32) in apoptotic cells. *J Biol Chem*. 1998; 273(35):22490-7
- Wang LZ, Sun WC, Zhu XZ. Ethyl pyruvate protects PC12 cells from dopamine-induced apoptosis. *Eur J Pharmacol*. 2005; 508(1-3):57-68.
- Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev*. 2001; 15(22):2922-33. Review.
- Wang X, Qin ZH, Leng Y, Wang Y, Jin X, Chase TN, Bennett MC. Prostaglandin A1 inhibits rotenone-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *J Neurochem*. 2002; 83(5):1094-102.
- Weingarten P, Bermak J, Zhou QY. Evidence for non-oxidative dopamine cytotoxicity: potent activation of NF-kappa B and lack of protection by anti-oxidants. *J Neurochem*. 2001; 76(6):1794-804.
- Weiss RD, Mirin SM, Bartel RL. Cocaine. 2a ed. Washington-DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Werdehausen R, Braun S, Essmann F, Schulze-Osthoff K, Walczak H, Lipfert P, Stevens MF. Lidocaine induces apoptosis via the mitochondrial pathway independently of death receptor signaling. *Anesthesiology*. 2007; 107(1):136-43.
- Wiggins RC, Rolsten C, Ruiz B, Davis CM. Pharmacokinetics of cocaine: basic studies of route dosage pregnancy and lactation. *Neurotoxicology*. 1989; 10(3):367-81.
- White FJ, Kalivas PW. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend*. 1998; 51:141-53.
- Wilkins JN. Brain lung and cardiovascular interactions with cocaine and cocaine-induced catecholamine effects. *J Addict Dis*. 1992; 11(4):9-19. Review.
- Wilson MC, Holbrook JM. Intravenous cocaine lethality in the rat. *Pharmacol Res Commun*. 1978; 10(3): 243-56.
- Winstanley CA, LaPlant Q, Theobald DE, Green TA, Bachtell RK, Perrotti LI, DiLeone RJ, Russo SJ, Garth WJ, Self DW, Nestler EJ. DeltaFosB induction in orbitofrontal cortex mediates tolerance to cocaine-induced cognitive dysfunction. *J Neurosci*. 2007; 27(39):10497-507
- Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol*. 1987; 94(4): 469-92. Review.
- Witkin JM, Goldberg SR, Katz JL. Lethal effects of cocaine are reduced by the dopamine-1 receptor antagonist SCH 23390 but not by haloperidol. *Life Sci*. 1989; 44(18):1285-91.
- Wolozin B, Behl C. Mechanisms of neurodegenerative disorders: Part 2: control of cell death. *Arch. Neurol*. 2000; 57:801-4.
- Xi ZX, Ramamoorthy S, Shen H, Lake R, Samuvel DJ, Kalivas PW. GABA transmission in the nucleus accumbens is altered after withdrawal from repeated cocaine. *J. Neurosci*. 2003; 23:3498-505.
- Xiao Y, He J, Gilbert RD, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in fetal myocardial cells through a mitochondria-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292(1):8-14.

- Xiao Y, Xiao D, He J, Zhang L. Maternal cocaine administration during pregnancy induces apoptosis in fetal rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 37(6):639-48.
- Yabe T, Wilson D, Schwartz JP. NF κ B activation is required for the neuroprotective effects of pigment epithelium-derived factor (PEDF) on cerebellar granule neurons. *J Biol Chem*. 2001; 276(46):43313-9.
- Yamamoto BK, Zhu W. The effects of methamphetamine on the production of free radicals and oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 287(1):107-14.
- Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, Whiteside ST, Weil R, Agou F, Kirk HE, Kay RJ, Israël A. Complementation cloning of NEMO a component of the IkappaB kinase complex essential for NF-kappaB activation. *Cell*. 1998; 93(7):1231-40.
- Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, Peng TI, Jones DP, Wang X. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science*. 1997; 275(5303):1129-32.
- Yu SM, Wu JF, Lin TL, Kuo SC. Inhibition of nitric oxide synthase expression by PPM-18 a novel anti-inflammatory agent in vitro and in vivo. *Biochem J*. 1997; 328 (Pt 2):363-9.
- Yu Z, Zhou D, Bruce-Keller A, Kindi MS, Mattson MP. Lack of the p50 subunit of nuclear factor- κ B increases the vulnerability of hippocampal neurons to excitotoxic injury. *J Neurosci*. 1999; 19:8856-65.
- Yu Z, Zhou D, Cheng G, Mattson MP. Neuroprotective role for the p50 subunit of NF-kappaB in an experimental model of Huntington's disease. *J Mol Neurosci*. 2000; 15(1):31-44.
- Yuan C, Acosta D Jr. Cocaine-induced mitochondrial dysfunction in primary cultures of rat cardiomyocytes. *Toxicology*. 1996; 112: 1–10.
- Yuan C, Acosta D Jr. Effect of cocaine on mitochondrial electron transport chain evaluated in primary cultures of neonatal rat myocardial cells and in isolated mitochondrial preparations. *Drug Chem Toxicol*. 2000; 23(2):339-48.
- Yurochko AD, Hwang ES, Rasmussen L, Keay S, Pereira L, Huang ES. The human cytomegalovirus UL55 (gB) and UL75 (gH) glycoprotein ligands initiate the rapid activation of Sp1 and NF-kappaB during infection. *J Virol*. 1997; 71(7):5051-9.
- Zachor D, Cherkes JK, Fay CT, Ocrant I. Cocaine differentially inhibits neuronal differentiation and proliferation in vitro. *J Clin Invest*. 1994; 93(3):1179-85.
- Zachor DA, Moore JF, Smoot TM, Percy AK. Inhibitory effects of cocaine on NGF-induced neuronal differentiation: incomplete reversibility after a critical time period. *Brain Res*. 1996; 729(2):270-2.
- Zamzami N, Marzo I, Susin SA, Brenner C, Larochette N, Marchetti P, Reed J, Kofler R, Kroemer G. The thiol crosslinking agent diamide overcomes the apoptosis-inhibitory effect of Bcl-2 by enforcing mitochondrial permeability transition. *Oncogene*. 1998; 16(8):1055-63.
- Zandi E, Chen Y, Karin M. Direct phosphorylation of IkappaB by IKKalpha and IKKbeta: discrimination between free and NF-kappaB-bound substrate. *Science*. 1998; 281(5381):1360-3.

Zaragoza A, Díez-Fernández C, Alvarez AM, Andrés D, Cascales M. Mitochondrial involvement in cocaine-treated rat hepatocytes: effect of N-acetylcysteine and deferoxamine. *Br J Pharmacol.* 2001; 132(5):1063-70.

Zhong H, SuYang H, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Ghosh S. The transcriptional activity of NF-kappaB is regulated by the IkappaB-associated PKAc subunit through a cyclic AMP-independent mechanism. *Cell.* 1997; 89(3):413-24.

Zhang L, Xiao Y, He J. Cocaine and apoptosis in myocardial cells. *Anat Rec.* 1999; 257 208–16.

Zhang XF, Cooper DC, White FJ. Repeated cocaine treatment decreases whole-cell calcium current in rat nucleus accumbens neurons. *J Pharmacol Expt Ther.* 2002; 301:1119–25.