

RENATA FÁRO GUERRA GUZZO

**Avaliação do transportador dopaminérgico em
jogadores patológicos através de imagens de SPECT
com TRODAT-1- ^{99m}Tc**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Hermano Tavares

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guzzo, Renata Fário Guerra

Avaliação do transportador dopaminérgico em jogadores patológicos através de imagens de SPECT com TRODAT-1-^{99m}Tc / Renata Fário Guerra Guzzo. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Psiquiatria.

Orientador: Hermano Tavares.

Descritores: 1.Jogo patológico 2.Dopamina 3.Proteínas da membrana plasmática de transporte da dopamina 4.Tomografia computadorizada de emissão de fóton único 5. TRODAT-1-^{99m}Tc

USP/FM/DBD-283/12

Dedicatória

Às minhas primeiras pessoas que me deram amor desde que vim ao mundo:
meus pais, por me instigarem a dar o melhor de mim;
meus irmãos, pela parceria.

Ao meu marido, pelo incentivo, apoio e amor;
à minha filha, por fazer a minha vida mais alegre a cada dia.

Aos meus amigos, por trazerem a leveza necessária nos momentos de dificuldade.

Agradecimientos

Agradeço as pessoas que contribuíram para realização desta dissertação:

Dr Hermano Tavares, meu orientador, pelo comprometimento em orientar, com paciência e críticas necessárias, pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos e pela amizade.

Dr Henrique, colega deste ambulatório e amigo, por ter me feito o convite para integrar-me à equipe do AMJO.

À equipe do AMJO, pela assistência durante várias fases deste projeto.

Ilza Rosa Batista, pelas inúmeras contribuições referentes a realização dos exames de SPECT e pelo imprescindível apoio ao longo da realização deste projeto.

Dr. Marcelo Hoexter, pelas relevantes contribuições referentes ao universo da neuroimagem.

Aos meus familiares e amigos, pela compreensão e apoio durante a minha ausência devido as horas dedicadas a este trabalho.

Normatização Adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de tabelas

Lista de figura

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações iniciais	2
1.2 Classificação diagnóstica atual	3
1.3 Prevalência	5
1.4 Comorbidades	5
1.5 Etiopatogenia e realocação diagnóstica	6
1.5.1 Sistema de recompensa cerebral (SRC)	8
1.5.2 Sistema dopaminérgico	10
1.6 Quantificação do jogo	12
1.7 Estudos de alterações no sistema dopaminérgico e Jogo Patológico	13
1.8 Dopamina e outras dependências comportamentais	15
1.9 Neuroimagem	16
1.9.1 Considerações iniciais	16
1.9.2 Estudos de neuroimagem e Jogo Patológico	17
1.9.3 Neuroimagem molecular	19
1.9.3.1 Transportador de dopamina (DAT)	20
1.9.3.2 Estudos de neuroimagem molecular do sistema dopaminérgico	22
1.9.3.2.1 Dependências	22
1.9.3.2.2 Jogo Patológico	25
1.9.3.2.3 Outras dependências comportamentais	27
1.9.3.2.4 Comorbidades (depressão e ansiedade)	28
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	29
3 OBJETIVOS	32
3.1 Objetivos específicos	33
4 HIPÓTESES	34
5 MATERIAIS E MÉTODOS	36
5.1 Critérios de inclusão para pacientes com diagnóstico de JP	38
5.1.1 Critérios de inclusão para voluntários do grupo controle	39
5.1.2 Critérios de exclusão para ambos os grupos analisados (pacientes e controles)	39
5.2 Controle de variáveis intervenientes	40
5.2.1 Variáveis sócio-demográficas	40
5.2.2 Depressão e ansiedade	40
5.2.2.1 Inventário de depressão de Beck – BDI	40
5.2.2.2 Inventário de ansiedade de Beck – BAI	41
5.2.3 Outras comorbidades psiquiátricas	42
5.2.3.1 <i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i> ..	42
5.2.3.2 Questionário sobre o uso do tabagismo	42

5.3	Variáveis dependentes.....	43
5.3.1	Variáveis de comportamento de jogo.....	43
5.3.2	Escalas de verificação de padrão de jogo.....	43
5.3.2.1	<i>Addiction Severity Index</i> ASI-Jogo	43
5.3.2.2	Escala de Seguimento de Jogadores (ESJ).....	44
5.3.2.3	Escala de Auto-eficácia na Abstinência do Jogo – AE....	46
5.3.2.4	<i>Gambling Symptom Assessment Scale</i> (G-SAS).....	46
5.3.3	Outros comportamentos imulsivos: sexo e comida.....	47
5.3.3.1	Escala de rastreamento para dependência de sexo.....	47
5.3.3.2	<i>Binge Eating Scale-</i> (BES)	47
5.4	Neuroimagem.....	48
5.4.1	Preparação dos voluntários para os exames de SPECT com TRODAT-1- ^{99m} Tc	48
5.4.2	Metodologia de marcação do TRODAT-1- ^{99m} Tc	48
5.4.3	Aquisição, processamento e análise de imagens de SPECT com [^{99m} Tc]TRODAT-1- ^{99m} Tc	50
5.5	Análise estatística.....	52
5.5.1	Comparação entre indivíduos (between-subjects)	52
5.5.2	Comparação dentro indivíduos (within-subjects)	53
6	RESULTADOS	54
6.1	Resultados da análise entre sujeitos	55
6.2	Resultados da análise dentro sujeitos	60
6.2.1	Análise de correlação	62
6.2.2	Análise multivariada	64
7	DISCUSSÃO	66
8	CONCLUSÃO	72
9	ANEXOS	74
	Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	75
	Anexo II - Escala de seguimento de jogadores	81
10	REFERÊNCIAS	84

Listas

Figura

Figura 1 - Desenho do ROI na região estriatal direita	51
--	----

Quadro

Quadro1 - Critérios diagnósticos do DSM-IV-TR	4
--	---

Tabelas

Tabela 1 - Perfil sócio-demográfico de jogadores patológicos e controles normais.....	56
Tabela 2 - Perfil clínico da amostra.....	58
Tabela 3 - Potencial de ligação do transportador de dopamina.....	59
Tabela 4 - Perfil clínico da amostra de jogadores patológicos (N=15).....	61
Tabela 5 - Correlação de Pearson para potencial de ligação do transportador de dopamina em jogadores patológicos (N=15)	63
Tabela 6 - Regressão linear passo-a-passo, modelos finais (N=15).....	65

Resumo

Guzzo RFG. *Avaliação do transportador dopaminérgico em jogadores patológicos através de imagens de SPECT com TRODAT-1- ^{99m}Tc* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Jogo patológico (JP) pode ser definido pela persistência e recorrência do comportamento de apostar em jogos de azar, apesar de prejuízos em diversas áreas da vida decorrentes dessa atividade. O JP é considerado um transtorno do controle de impulso e um modelo de dependência comportamental. Diferentes estudos têm comprovado o envolvimento de vias dopaminérgicas em dependências de substâncias e em jogadores patológicos. O transportador de dopamina (DAT) é uma proteína pré-sináptica de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais, responsável pela recaptação da dopamina (DA) da fenda sináptica, e tem sido relatada alterações em sua densidade em dependentes de substâncias. O objetivo deste trabalho foi investigar em pacientes com jogo patológico, a densidade de DAT no estriado, através de imagens do exame de SPECT com TRODAT-1- ^{99m}Tc verificar por meio de estudo de correlação a associação entre comportamento de jogo (frequência, tempo, dinheiro, gastos com jogo e fissura/*craving*) e a densidade DAT em jogadores patológicos. Foram selecionados 15 jogadores e 15 controles normais pareados para gênero, idade e escolaridade. Para inclusão ou exclusão de sujeitos foram utilizados instrumentos de verificação e principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo 1 do DSM IV e escalas para depressão e ansiedade; para jogadores patológicos os instrumentos utilizados foram escalas para avaliação do padrão de jogo recente, para avaliação da fissura pelo jogo; para rastreamento de outras dependências comportamentais (sexo e comida). Observou-se que: 1) jogadores patológicos não apresentaram aumento de densidade DAT quando comparados a controles normais; 2) nos jogadores a densidade de DAT foi diretamente proporcional a intensidade de jogo no último mês e inversamente proporcional a auto-eficácia na abstinência do jogo. Não houve correlação significativa entre densidade de DAT e comportamentos de abuso relacionados com sexo ou comida. Desta forma, faz-se necessário estudos futuros para a avaliação da densidade de DAT no início e no fim do tratamento, a fim de verificar se a diminuição da densidade de DAT ao longo do tratamento pode ser utilizada como preditor de boa resposta e bom prognóstico em jogadores patológicos.

Descritores: 1.Jogo patológico 2.Dopamina 3.Proteínas da membrana plasmática de transporte da dopamina 4.Tomografia computadorizada de emissão de fóton único 5. TRODAT-1-^{99m}Tc.

Summary

Guzzo RFG. *Evaluation of dopamine transporter in pathological gamblers submitted to brain SPECT imaging using TRODAT-1-^{99m}Tc* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.

Pathological gambling (PG) can be defined by the persistence and recurrence of the behavior of gambling on games of chance, despite losses in many areas of life from this activity. The JP is considered a disorder of impulse control and a model of behavioral dependence. Different studies have demonstrated the involvement of dopaminergic pathways in substance dependency and pathological gamblers. The dopamine transporter (DAT) is a protein pre-synaptic dopaminergic neurons nigrostriatais responsible for the reuptake of dopamine (DA) from the synaptic cleft, and has been reported changes in the density-dependent substances. The objective of this study was to investigate in patients with pathological gambling, the density of DAT in the striatum, through examination of SPECT images with TRODAT-1 - ^{99m}Tc to verify through correlation study the association between gambling behavior (frequency, time, money spent on gambling and urge / craving) and DAT density in pathological gamblers. We selected 15 plathological gamblers and 15 controls matched for gender, age and education. For inclusion or exclusion of subjects were used verification tools and major psychiatric disorders in the DSM IV Axis 1 and scales for depression and anxiety; for pathological gamblers were the instruments used scales for assessing the standard of play recently, to evaluate the crack for the game; for tracking other behavioral addictions (sex and food). It was observed that: 1) pathological gamblers did not have increased DAT density compared with normal controls, 2) players in the density of DAT was directly proportional to the intensity of gambling in the last month and inversely proportional to self-efficacy on abstinence of gambling. There was no significant correlation between DAT density and behavior of abuse related to sex or food. Thus, it is necessary to future studies for evaluating the density of DAT at the beginning and end of treatment in order to determine whether the decrease in density during the treatment DAT can be used as predictor of good response and a good prognosis in pathological gamblers.

Descriptors: 1.gambling 2.dopamine 3.dopamine plasma membrane transport proteins 4.Tomography emission- computed single-photon.

1 Introdução

1.1 Considerações iniciais

A prática de jogos de azar é um comportamento observado desde as primeiras civilizações quando o ato de brincar combinou-se aos primeiros valores universais de troca, ou seja, o dinheiro. Registros históricos de artefatos relacionados a jogos de azar foram encontrados entre as ruínas da Babilônia que datam 3000 antes de Cristo (Tavares; Rossini, 2008). Há ainda, relatos que no Egito antigo, jogadores compulsivos eram submetidos às penas, tais como polir pedras para as pirâmides (Bernstein, 1997).

Tecnicamente, jogo de azar é toda e qualquer atividade que envolva empenhar um valor (a aposta) na previsão de um resultado futuro. Se esta previsão for confirmada, o apostador recebe da contraparte (a banca) o valor empenhado acrescido de um valor previamente combinado. Do contrário, a banca retém o valor empenhado. Neste processo, ganhar ou perder está em função do acaso, ou seja, o experimento quando repetido em iguais condições, pode fornecer resultados diferentes. No entanto, para o jogador compulsivo, o desfecho do jogo não parece ser o mais importante. Em uma carta de Dostoievski, cujos relatos biográficos sugerem ter sido um dependente de jogos de azar, o mesmo diz: “O principal é o próprio jogo. Juro-lhe que não jogo pela ânsia de fazer dinheiro, embora me faça bastante falta” (Freud, 1928).

Apesar dos relatos históricos de indivíduos com perda de controle sobre o comportamento de apostar, este fenômeno somente veio ser reconhecido em 1977,

pela Organização Mundial de Saúde na 8ª edição do Código Internacional de Doenças (CID-8), posteriormente ratificado na 3ª edição do Manual Estatístico e Diagnóstico (DSM-III) da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (APA, 1980) sob o nome de Jogo Patológico (JP).

1.2 Classificação diagnóstica atual

Atualmente, Jogo Patológico (JP) é citado pela Classificação Internacional de Doenças na sua décima edição (CID-10) como um Transtorno do Controle dos Hábitos e dos Impulsos (TCI) que “consiste em episódios frequentes, repetidos, de apostas, que dominam a vida do paciente em detrimento dos valores e compromissos sociais, ocupacionais, materiais e familiares”, classificado juntamente com cleptomania, piromania e tricotilomania (OMS, 1996). Semelhantemente, JP encontra-se classificado entre os Transtornos do Controle do Impulso na quarta edição revisada do DSM (DSM-IV-TR; APA, 1994). Para ser diagnosticado como jogador patológico, um indivíduo deve preencher pelo menos 5 entre os 10 critérios estabelecidos listados a seguir:

Quadro1 - Critérios diagnósticos do DSM-IV-TR

A característica essencial do Jogo Patológico é um comportamento de jogo mal-adaptativo, recorrente e persistente. (Critério A)
(1) preocupação com o jogo (por ex., preocupa-se com reviver experiências de jogo passadas, avalia possibilidades ou planeja a próxima parada, ou pensa em modos de obter dinheiro para jogar).
(2) necessidade de apostar quantias de dinheiro cada vez maiores, a fim de obter a excitação desejada.
(3) esforços repetidos e fracassados no sentido de controlar, reduzir ou cessar com o jogo.
(4) inquietude ou irritabilidade, quando tenta reduzir ou cessar com o jogo.
(5) joga como forma de fugir de problemas ou de aliviar um humor disfórico (por ex., sentimentos de impotência, culpa, ansiedade, depressão).
(6) após perder dinheiro no jogo, freqüentemente volta outro dia para ficar quite ("recuperar o prejuízo").
(7) mente para familiares, para o terapeuta ou outras pessoas, para encobrir a extensão do seu envolvimento com o jogo.
(8) cometeu atos ilegais, tais como falsificação, fraude, furto ou estelionato, para financiar o jogo.
(9) colocou em perigo ou perdeu um relacionamento significativo, o emprego ou uma oportunidade educacional ou profissional por causa do jogo desesperadora causada.
(10) recorre a outras pessoas com o fim de obter dinheiro para aliviar uma situação financeira pelo jogo
O diagnóstico não é feito se o comportamento é melhor explicado por um Episódio Maníaco (Critério B).

As graves conseqüências pessoais e sociais deste transtorno incluem uma taxa elevada de tentativas de suicídio, perda de trabalho, problemas maritais e familiares, problemas legais e comportamento criminoso (Hollander et al., 2000).

1.3 Prevalência

A prevalência de JP na população brasileira é cerca de 1 %, é mais comum no sexo masculino, cerca de 2 a 3 vezes mais frequente do que no sexo feminino. No entanto, as mulheres progridem mais rapidamente no curso clínico do jogo patológico e em geral procuram tratamento mais cedo do que os homens (Tavares et al., 2003).

Provavelmente o jogo patológico é comportamento de dependências mais prevalente na população, depois do tabaco e do álcool. Evidências sugerem dois subtipos de jogadores patológicos: 1) indivíduos que iniciam o jogo na adolescência e se tornam jogadores patológicos numa idade mais precoce, predominantemente do sexo masculino e são mais graves (sete ou mais critérios o DSM-IV); 2) indivíduos que iniciam o jogo na fase adulta e tornam-se jogadores patológicos numa idade mais tardia, não tem diferença na prevalência de gênero e são menos graves (Tavares et al., 2010).

1.4 Comorbidades

As comorbidades psiquiátricas são comuns no jogo patológico. As mais freqüentes são:

- 1) Transtorno por uso de substâncias: particularmente álcool e tabaco. Estudos descrevem freqüências altas de consumo crônico de álcool (cerca de 70%) e de cigarro (cerca de 60 %) (McGrath; Barret, 2009). Estudos

realizados com população de dependentes de substâncias apresentam taxa de prevalência de jogo patológico cerca de 4 a 10 vezes mais altas do que na população geral (Cunningham et al., 2000, Weinstock et al., 2008).

- 2) Transtornos do humor: o Transtorno depressivo tem sido descrito como a comorbidade mais frequente. Um estudo mostrou prevalência de 70% de depressão atual em jogadores tratados em ambiente ambulatorial (Tavares et al., 2003). Os transtornos de ansiedade também têm sido descritos como uma comorbidade comum, cerca de três vezes mais frequentes do que na população geral, incluindo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico com e sem agorafobia, fobias específicas e fobia social (Petry et al., 2005).

1.5 Etiopatogenia e realocação diagnóstica

Sabe-se que fatores genéticos e ambientais contribuem para etiopatogenia do jogo patológico. Determinados polimorfismos genéticos especificamente associados a receptores dopaminérgicos D₁, D₂ e D₄ são descritos como mais frequentes em jogadores patológicos. De fato, revisões recentes apontam que a contribuição genética para o fenótipo de JP é cerca de 50% (Lobo; Kennedy, 2009).

Jogo patológico apresenta várias semelhanças com dependências de substâncias, tais como: vulnerabilidades genéticas compartilhadas (Brewer; Potenza, 2008), resposta a tratamentos farmacológicos semelhantes (Petry, 2007) e padrão similar de comorbidades (Petry et al., 2005). A Organização Mundial de Saúde

define dependência como um comportamento marcado por seis aspectos fundamentais: 1) Forte desejo ou senso de compulsão para consumir a substância; 2) Dificuldade em controlar o comportamento de consumir a substância em termos de seu início, término ou níveis de consumo; 3) Um estado de abstinência fisiológico quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, evidenciado pela vivência de sintomas físicos ou psicológicos desagradáveis ou o uso da mesma substância (ou de uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar os sintomas de abstinência; 4) Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância são requeridas para alcançar os efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas; 5) Abandono progressivo dos prazeres e interesses alternativos em favor do uso da substância, aumento na quantidade de tempo necessário para obter ou usar a substância ou para se recuperar dos seus efeitos; 6) Persistência do uso a despeito de evidências claras de conseqüências nocivas devido ao uso da substância.

Nota-se que os critérios para jogo patológico citados anteriormente, 2 e 4 apresentam semelhança com os fenômenos de tolerância e abstinência respectivamente. Além da perda de controle característica (critério 3), prejuízos psicossociais (critérios 7, 8 e 9) e persistência deste comportamento apesar dos prejuízos (critério A). Interessantemente um comportamento motivado, através da repetição do estímulo específico, somado a fatores genéticos e ambientais, pode levar a um quadro de dependência comportamental, no qual o próprio comportamento provoca alterações na fisiologia cerebral, semelhante ao que ocorre no uso de substâncias. Além do jogo patológico, a literatura sugere que comportamentos de abuso relacionados a comer, fazer sexo, comprar, uso de vídeo game e de internet também seriam modelos de dependência comportamental (Grant et al., 2010).

Atualmente existem propostas para que o jogo patológico seja no futuro realocado em uma seção ampliada de comportamentos de dependência na quinta edição do DSM (O'Brien, 2011).

Tem sido proposto que o sistema de recompensa cerebral está intimamente relacionado com o desenvolvimento e manutenção de dependência de substâncias e comportamental (Carrión et al., 2010).

1.5.1 Sistema de recompensa cerebral (SRC)

O sistema de recompensa cerebral é crítico para a sobrevivência, pois está envolvido com o reforço de comportamentos relevantes para preservação do indivíduo e da espécie como alimentação, sexo/reprodução e amor; também chamados de “recompensas naturais” que envolvem a liberação de dopamina na via mesolímbica (Koob, 1992). Este sistema se inicia em neurônios dopaminérgicos situados na área tegumentar ventral (ATV) do mesencéfalo que projetam-se para o núcleo acumbens (NA) localizado na porção anterior e ventral do núcleo caudado. No NA ocorre a integração, além das vias das aferências dopaminérgicas provenientes da ATV, das projeções endofinérgicas e glutamatérgicas. A dopamina está associada à atribuição de saliência a estímulos específicos, seus comportamentos associados e seu contexto. As projeções glutamatérgicas provenientes do hipocampo, amígdala basolateral e do córtex órbito-frontal estão relacionadas a alimentação do NA quanto ao contexto ambiental e memórias afetivas de gratificações anteriores. Enquanto que, as projeções endofinérgicas, através de receptores μ - opióides, estão

relacionadas ao caráter hedônico de alguns destes comportamentos relevantes (Tavares, 2006).

Atualmente, a hipótese mais aceita para etiopatogenia de dependências é a de que indivíduos que sofrem desta patologia apresentariam deficiência no sistema de recompensa, e teriam uma tendência maior para buscar compensação desta condição em recompensas “não naturais”, tais como: ingestão de álcool ou consumo de substâncias como cocaína, metanfetamina, heroína, nicotina, maconha e outras drogas; ou ainda no envolvimento em comportamentos de abuso relacionados a comer, fazer sexo, jogar e outros comportamentos motivados (Williams; Potenza, 2008). Desta forma, estariam mais suscetíveis a adquirirem comportamento de dependência (Blum, 1996; Robinson et al., 2008). Estes indivíduos seriam portadores de alterações provocadas por um mecanismo poligênico, onde a concentração de alguns polimorfismos genéticos condicionaria uma sensibilidade reduzida de receptores dopaminérgicos (D₁, D₂, D₄) ou atividade diminuída deste transmissor na via mesolímbica, provocando a chamada “Síndrome de Deficiência da Recompensa” (SDR) (Comings; Blum, 2000). Dentro do sistema de gratificação cerebral, o sistema dopaminérgico tem grande relevância e tem sido um dos sistemas mais estudados (Carrión et al., 2010).

1.5.2 Sistema dopaminérgico

Este sistema é constituído principalmente por quatro vias:

1. Via Nigroestriatal: esta via projeta-se da substância nigra para o estriado dorsal (núcleo caudado e putâmen) e está relacionada com o controle motor, porém não somente com o controle motor em si, está envolvido também com os processos que geram os movimentos, inclusive com elementos que geram a ação, tais como: emoção, cognição e motivação. Adicionalmente, também tem sido relacionada com plasticidade, e formação de hábito (Haber, 2003).
2. Via Mesolímbica: origina-se em corpos celulares da ATV e projeta-se para várias áreas do sistema límbico (hipocampo, amígdala, córtex cingulado, córtex entorrinal e estriado). A hiperativação desta via está relacionada aos sintomas positivos da esquizofrenia e a indução de sintomas psicóticos em indivíduos sem este diagnóstico. Adicionalmente, está associada a propriedades reforçadoras de várias substâncias com potencial de abuso/dependência.
3. Via Mesocortical: origina-se em corpos celulares da ATV e envia projeções excitatórias para o córtex pré-frontal relacionada com funções de atenção e planejamento de estratégia para solução de problemas, formação de memórias de curto prazo e motivação. A hipoatividade desta via tem sido associada a e a manifestações dos sintomas negativos da esquizofrenia e déficits de atenção.

4. Via túbero-infundibular: nesta via os corpos celulares que contêm dopamina nos núcleos arqueados e periventricular do hipotálamo projetam axônios para a eminência mediana do hipotálamo. A dopamina é liberada por esses neurônios na circulação porta que conecta a eminência mediana com a adeno-hipófise e inibe tonicamente a liberação de prolactina pela hipófise.

O sistema dopaminérgico está envolvido com os mecanismos de recompensa e reforçamento de comportamentos em animais e humanos e tem sido relacionado com dependências químicas e comportamentais (Carrion et al., 2010). Cada substância, objeto da dependência química, como por exemplo, cocaína, maconha, nicotina ou álcool; ou comportamento, objeto da dependência comportamental, como jogo, sexo ou compras, possui neurobiologia específica. Porém, todos possuem o envolvimento do sistema dopaminérgico como denominador comum (Potenza et al., 2008).

Para podermos compreender o curso de como cada substância ou comportamento provoca estimulação a nível cerebral (específica a cada um) e as neuroadaptações correspondentes até a consolidação da dependência, faz-se necessário termos o conhecimento de vários fatores relacionados ao uso ou ao comportamento, tais como: frequência, tempo dedicado à esta atividade, quantidade, período de vida que iniciou esta atividade, fissura e prejuízos psicossociais decorrentes desta atividade. No entanto, “quantificar” o jogo é uma tarefa delicada, considerando a complexidade dos vários fatores que envolvem o comportamento de jogo, torna-se difícil definir, por exemplo, a “dose consumida” pelo indivíduo.

1.6 Quantificação do jogo

Pode-se quantificar o envolvimento com o jogo através de dias jogados, horas gastas jogando ou total de dinheiro gasto. Seja escolhendo um desses indicadores, ou trabalhando com um índice único resultante de uma combinação de todos, não é possível fazê-lo adotando-se um intervalo muito grande, como por exemplo: o total de dias ou de horas gastas no último ano, por exemplo. Portanto, neste caso lidar com intervalos mais curtos propicia medidas mais confiáveis. Como por exemplo, intensidade de jogo recente (no último mês) (Petry, 2003).

A intensidade do jogo está relacionada com a frequência e tempo gasto em jogo, dinheiro perdido nesta condição e desejo de jogar. Assim como, a verificação do estresse emocional e financeiro decorrentes desta intensidade, pode proporcionar um retrato significativo do impacto do jogo atual na vida do sujeito (Galletti, 2006).

Sabe-se que fissura ou desejo de jogar está relacionado com a intensidade de jogo e com recaídas. Atualmente existem escalas que verificam a fissura pelo jogo (Petry, 2003; Galetti, 2006).

Uma forma indireta de avaliar a fissura pode ser através da avaliação da auto-eficácia, que pode ser definida como o grau em que um indivíduo acredita ser capaz de realizar os comportamentos necessários para lidar de forma eficaz em uma situação específica (Bandura, 1982). No caso do jogo, é uma medida subjetiva de autocontrole. Conceitualmente, é inversamente relacionada à fissura, além de ter sido citada na literatura como um bom preditor de recaídas e de prognóstico. (Hodgins et al., 2004).

Talvez, uma forma de se obter uma medida dos efeitos cumulativos do jogo seja verificar a extensão do desajuste social causado, que deve ser diretamente, ainda que não de forma perfeita, proporcional à extensão do envolvimento com jogo ao longo da vida (McDowell; Newell, 1996). Assim como, a verificação dos prejuízos das relações sociais e do sofrimento emocional e financeiro provocados pelo jogo, pode também mensurar o efeito crônico do jogo na vida destes pacientes (Galetti, 2006).

Quantificar apropriadamente o jogo é importante para que se possa explorar as relações potenciais deste comportamento com fatores psicossociais e biomarcadores relacionados à atividade cerebral.

1.7 Estudos de alterações no sistema dopaminérgico e Jogo Patológico

Os estudos mostram alteração dopaminérgica através de medidas periféricas e centrais. As alterações periféricas foram evidenciadas em estudos sobre a atividade da enzima Mono-Amino Oxidase (MAO) e seu subtipo B, mais envolvido com o catabolismo da dopamina, mostrando associação consistente entre atividade reduzida de MAO-B, JP, busca de sensações e comportamentos de risco (Williams; Potenza, 2008). Outro estudo avaliou dopamina periférica, medida no plasma através de cromatografia líquida de alta pressão, mostrando medidas de dopamina aumentadas em apostadores problemáticos durante o jogo em cassinos (Meyer et al., 2004). Observaram-se resultados semelhantes em pessoas que jogavam Pachinko (uma

combinação de *pinball* e jogo de azar muito popular no Japão – Shinohara et al., 1999).

O próprio ato de jogar parece estimular a atividade central de DA; isto tem sido verificado de diferentes formas, como por exemplo, alteração de metabólitos: tais como níveis de DA diminuídos no líquido céfalo-raquidiano e níveis aumentados de seu metabólito ácido 3,4 dihidroxifenilacético (DHPA), sugerindo aumento da transmissão dopaminérgica em jogadores patológicos (Bergh et al., 1997).

Adicionalmente, tem sido relatado a precipitação de jogo patológico em pacientes portadores de Doença de Parkinson em tratamento com agonistas dopaminérgicos, isto corrobora evidências de associação entre alterações nas vias dopaminérgicas e JP (Weintraub et al., 2006). Além disso, há um incipiente, porém crescente acúmulo de evidências à respeito da participação de fatores genéticos na determinação do jogo patológico envolvendo polimorfismos associados a redução de ligação do receptor D₁, D₂ e D₄ (Comings et al., 1996; 1999; Da Silva Lobo et al., 2007). E um estudo interessante, mencionou associação entre polimorfismo em DAT- 1 e risco para jogo patológico (Comings et al., 2001), porém não há dados ainda como estes polimorfismos poderiam interferir ou não na expressão deste transportador.

É interessante notar que, como todos os estudos mencionados acima, ao limitar a investigação à associação entre biomarcadores de dopamina e o comportamento alvo (isto é, jogo em JP, sexo em portadores de sexo compulsivo, etc), não é possível afirmar se tais associações são indicadoras de vulnerabilidade específica em cada grupo diagnóstico, ou se representa uma vulnerabilidade generalizada desses indivíduos a diferentes formadores de hábito.

1.8 Dopamina e outras dependências comportamentais

O ato de comer e de fazer sexo podem ser considerado os mais instintivos, pois dependem apenas parcialmente de mecanismos de aprendizagem, e são essenciais à sobrevivência da espécie. No entanto, estes comportamentos podem se tornar dependências conforme postula a teoria de “Síndrome de Deficiência da Recompensa” citada anteriormente.

O sistema dopaminérgico regula as respostas prazerosas e motivadoras para a ingestão de alimentos e tem sido relacionado com o comer compulsivo. (Volkow et al., 2008). Estudos de comportamento mostram semelhanças entre certos padrões de comer e outros comportamentos abusivos envolvendo álcool e jogo. Esses comportamentos ativam os circuitos do cérebro que envolve a recompensa, a motivação, tomada de decisão, aprendizagem e memória (Wise, 2004). Adicionalmente, estudos sugerem que alterações no sistema dopaminérgico também estão presentes no sexo compulsivo (Goodman, 2005), corroborado por estudos por estudos que verificaram precipitação de comer e sexo compulsivo em pacientes em tratamento com agonistas dopaminérgicos portadores de Doença de Parkinson (Weintraub et al., 2006, Voon et al., 2006). Especula-se sobre um risco mais elevado de indução ao TCI associado à agonista dopaminérgicos com maior afinidade pelo receptor dopaminérgico do tipo D₃, que se localiza principalmente nas regiões límbicas (Klos et al., 2005).

Consideradas todas as evidências relatadas acima é forçoso reconhecer que a grande maioria se concentra em estudos bioquímicos, genéticos, ou quando associados à neuroimagem todos eles relativos à atividade dos receptores, entretanto

dados prévios da literatura sugerem que alterações dopaminérgicas não são necessariamente limitadas aos receptores, mas também aos transportadores de dopamina (Comings et al, 2001), para os quais mais estudos tanto bioquímicos quanto de imagem são necessários.

1.9 Neuroimagem

1.9.1 Considerações Iniciais

A tomografia computadorizada (TC) foi idealizada por volta de 1970, é realizada através da utilização de raios X (radiação ionizante) para formação da imagem (Hounsfield, 1973). Baseia-se na lógica de que a estrutura interna de um objeto pode ser reconstruída a partir de suas múltiplas projeções, estas se formam através de um movimento circular dos feixes de raios X em volta da cabeça do sujeito. Permite diferenciação entre tecidos moles e partes ósseas, calcificações e hemorragias, e entre substância branca e cinzenta no cérebro. Posteriormente, o fenômeno da ressonância magnética nuclear (RNM) foi descrito em 1946 (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946), porém somente em 1970 que as primeiras imagens foram obtidas, demonstrando que essa técnica era eficiente para imagear o cérebro. Descobriu-se que determinadas substâncias contrastantes podiam ser usadas para alterar as imagens da ressonância, desta forma, por volta de 1990, radiologistas começaram a desenvolver a chamada ressonância magnética funcional (fMRI). Inicialmente, por meio de estudos com ratos, conseguiu-se demonstrar que o nível de

oxigenação do sangue funcionava como um agente de contraste em imagens e que o mesmo variava em função do fluxo sanguíneo cerebral. Isto se deve ao fato de que hemoglobina carregada pelo sangue tem propriedades magnéticas diferentes dependendo do estado de saturação oxigênio. As propriedades magnéticas da hemoglobina são diferentes durante a saturação parcial (deoxihemoglobina) ou durante o estado máximo de saturação de oxigênio (oxihemoglobina); essa diferença afeta o sinal registrado na imagem. Assim, o termo BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) designa sequências de pulso sensíveis a alterações magnéticas causadas pela presença de desóxi-hemoglobina (Otaduy et al., 2011). Em 1992 um trabalho utilizando fMRI mostrou o local preciso de ativação do córtex visual em seis sujeitos submetidos à estimulação visual uni e bilateral ao realizar tarefas motoras (Ogawa et al., 1992).

1.9.2 Estudos de Neuroimagem e Jogo Patológico

Reuter e colaboradores realizaram um estudo Ressonância Magnética Funcional (fMRI) e BOLD com jogadores patológicos e controles e verificaram durante um jogo de adivinhação uma redução da ativação do estriado ventral e córtex prefrontal ventromedial nos jogadores patológicos quando recebiam ganho monetário comparado aos controles, e este achado foi negativamente correlacionado com a gravidade do jogo. Outro estudo realizado com a mesma técnica verificou que jogadores problemáticos apresentaram menor ativação do córtex prefrontal ventrolateral durante ganho monetário comparado a controles (Ruiter et al., 2009).

Interessantemente, existem estudos que mostram evidências de alterações no sistema dopaminérgico anteriores ao comportamento aditivo, ou seja, algumas alterações no sistema dopaminérgico, como diminuição dos receptores D₂ de dopamina, por exemplo, deixaria estes indivíduos mais suscetíveis ao envolvimento com uso/abuso de substâncias (Volkow et al., 1999) e o envolvimento com a repetição do uso da substância somente agravaria esta condição (Volkow et al., 2008). Tem sido proposto que jogadores patológicos estão mais propensos a se envolverem em eventos gratificantes para compensar um estado anedônico pre-existente, semelhante ao que é proposto para os dependentes de substâncias (Robinson et al., 2008).

A maioria dos estudos de fMRI realizados verificando reatividade à “gatilhos” de jogo (cenários relacionados à atividade de jogo) mostra aumento da ativação no córtex pré-frontal, regiões occipital e parahipocampal (Crockford et al., 2005; Goudriaan et al., 2010; Miedl et al., 2010) semelhante ao achados de estudo realizados em dependentes de substâncias (Wrase et al., 2002). Contudo, a ativação na região límbica somente foi encontrada no estudo de Goudriaan e colaboradores. Um estudo realizado com o mesmo paradigma (verificação da reatividade à cenários de jogo) mostra resultados conflitantes: diminuição da ativação córtex orbito-frontal, no giro cingulado, gânglio basal, e áreas talâmicas em jogadores assistindo vídeos de jogo com conteúdos alegres e tristes (Potenza et al., 2003; 2008). No entanto este último estudo foi criticado devido à complexidade dos estímulos utilizados (Holst et al., 2010).

Os estudos de neuroimagem funcional contribuem com o entendimento da ativação cerebral dos jogadores e isto colabora com a melhor compreensão deste transtorno. Entretanto, para o melhor entendimento da neurobiologia, estudos que

sejam capazes de verificar marcadores neurobiológicos podem contribuir de forma mais direta com a observação de alterações específicas envolvidas com o jogo patológico. Técnicas de neuroimagem molecular podem proporcionar tal verificação.

1.9.3 Neuroimagem molecular

A neuroimagem molecular é uma técnica da medicina nuclear. A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza moléculas ou compostos marcados com isótopos radioativos, os radiofármacos, para fins de diagnóstico e terapia. Os radiofármacos são compostos sem ação farmacológica que têm na sua composição um radionuclídeo. Existem dois métodos tomográficos para aquisição de imagens em Medicina Nuclear: a Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único (SPECT- Single-photon emission computed tomography), que utiliza radionuclídeos emissores γ (^{99m}Tc , ^{123}I , ^{67}Ga , ^{201}Tl) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET- *Positron Emission Tomography*), que usa radionuclídeos emissores de pósitrons (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F). A neuroimagem molecular é uma técnica que se utiliza de radiotraçadores (substâncias com alta afinidade e especificidade a um receptor ou marcador biológico alvo, marcados com um radioisótopo). Estes radiotraçadores, são injetados no sangue do paciente, por serem lipofílicos, são capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica, e posteriormente ligam-se ao marcador biológico alvo. Desta forma, indicam a densidade do receptor ou marcador biológico através do potencial de ligação (Bressan et al., 2003). Um índice para se avaliar a densidade de determinado marcador pode ser obtida pelo cálculo do potencial de ligação que leva

em conta a seguinte fórmula: $PL = [Região\ de\ interesse - Região\ de\ referência]/Região\ de\ referência$. Considerando região de interesse (ROI) onde há a maior concentração do radiotraçador investigado e a região de referência (RR) onde há ligação não-específica com quantidades desprezíveis do radiotraçador.

Vários traçadores têm sido utilizados para investigar os sistemas monoaminérgicos. Para o estudo do sistema dopaminérgico, temos o traçador raclopride marcado pelo isótopo radioativo [^{11}C] visualizado através da técnica de PET. O [^{11}C]-raclopride é um marcador de receptores dopaminérgicos D_2 , pós-sinápticos, tem sido utilizado na investigação de várias patologias, exemplos: na doença de Alzheimer (Tanaka et al., 2003) esquizofrenia (Arakawa et al., 2008), em usuários de cocaína (Cox et al., 2009), e em jogadores patológicos (Linnet et al., 2010 e 2011).

1.9.3.1 Transportador de dopamina (DAT)

O DAT é uma proteína localizada na membrana axonal de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais, responsável pela recaptção da dopamina (DA) da fenda sináptica. O DAT modula a concentração sináptica de dopamina nos terminais pré-sinápticos dos neurônios dopaminérgicos através de mecanismo elétrico acoplado ao Na^+ e Cl^- . A DA captada no interior da célula pré-sináptica pode ser reciclada em vesículas secretoras pela ação de um antiportador de prótons não-seletivo de monoaminas para uso subsequente na neurotransmissão, ou pode ser degradada pela ação da MAO ou catecol-O-metil transferase (Gardner, 1997).

Setenta por cento da dopamina removida da fenda sináptica no neostriado é realizada através da recaptura pré-sináptica pelo DAT. Os outros 30% são metabolizados pela enzima catecol-O-metil-transferase (COMT) (Boulton et al., 1998). DAT exerce influência importante na função dopaminérgica, modulando a cognição, atividade motora e sistema de gratificação (Bressan et al., 2005).

É sabido que alguns fatores como idade, gênero e tabaco influenciam na densidade de DAT (Piccini, 2003). Observa-se um declínio em cerca de 6% de DAT estriatal por década em humanos (Ma et al., 1999; Mozley et al., 1999), aumento da densidade de DAT no gênero feminino (Lavalaye et al., 2000) e associação entre tabagismo e diminuição dos níveis de DAT (Krause et al., 2003; Yang et al., 2008).

Muitos estudos, a partir da década de 90, com traçadores de DAT foram desenvolvidos. Estes radiotraçadores são derivados de compostos com afinidade pelo DAT, tais como metilfenidato e cocaína, e permitem uma avaliação da densidade do DAT *in vivo* em humanos através dos exames SPECT ou PET (Shih et al., 2006).

Um dos principais radiotraçadores utilizados na investigação do DAT é o TRODAT-1, o qual é um derivado tropano que quando marcado com Tecnécio^{99m} metaestável (^{99m}Tc) cruza a barreira hematoencefálica, tem alta afinidade pelo DAT e é captado pela cintilografia em modo SPECT, produzindo imagem sítio-específica do DAT (Meegalla et al., 1997). O TRODAT-1 é um análogo de cocaína, portanto, apresenta mecanismo de ação muito semelhante. Ou seja, uma grande afinidade pelo transportador de dopamina. A Dopamina está abundantemente distribuída nos gânglios da base (GB), sendo que o estriado direito e esquerdo, com suas porções caudado e putâmen, fazem parte dos GB. Inicialmente (ou seja, nas primeiras horas) o TRODAT -1 é amplamente distribuído pelo organismo, incluindo outras partes do

SNC. Após 4 horas (horário do exame) o TRODAT-1 devido a sua maior afinidade pelo estriado, está ligado apenas nesta região.

Estudos de neuroimagem molecular com mapeamento de DAT com exame SPECT também têm sido utilizados para investigações clínicas, como exemplos de estudos realizados com esta técnica: na dependência de álcool (Laine et al., 1999); Doença de Parkinson (DP), a avaliação da densidade de DAT no corpo estriado apresentou boa sensibilidade e especificidade diagnóstica; sendo sugerido que o SPECT cerebral com TRODAT-1-^{99m}Tc pode auxiliar na diferenciação entre pacientes com DP e indivíduos sem doença neurológica (Mozley, 2000); abuso de metanfetamina (Chang et al., 2007; Chou et al., 2007); dependência de cocaína (Crits-Christoph et al., 2008) e dependência de internet (Hou et al., 2012), mostrando diferentes achados pertinentes à correlação entre densidade DAT e estas respectivas patologias.

1.9.3.2 Estudos de Neuroimagem molecular do sistema dopaminérgico em:

1.9.3.2.1 Dependências

A diminuição dos receptores dopaminérgicos do tipo D₂ no estriado tem sido correlacionada com a predisposição ao desenvolvimento das dependências (Volkow et al., 2008), principalmente no NA (Martinez, 2009). Um estudo de neuroimagem com PET e [¹¹C] raclopride, em usuários de cocaína, mostrou o potencial da ligação (PL) especificamente reduzido no estriado dorsal (caudado e putâmen), mas não no estriado ventral (onde o NA está localizado), em situações que usuários assistiam vídeos com cenas de uso de cocaína. E ainda, a magnitude da redução se

correlacionou com o relato de fissura (Volkow et al., 2006). Neste caso, o PL reduzido no estriado dorsal dos usuários de cocaína estava relacionado a um tônus dopaminérgico aumentado nesta região durante o exame. Porém, o aumento dopaminérgico (fásico) secundário a um estímulo relacionado à droga (gatilho, p.ex. cenas de cocaína) não implica necessariamente em um aumento do tônus dopaminérgico. A associação entre atividade dopaminérgica no estriado dorsal e fissura de cocaína induzida por gatilhos pode refletir um automatismo relacionado à fissura nas dependências (Tiffany, 1990). Volkow e colaboradores (2007) relatam que estudos de neuroimagem em dependentes têm mostrado dois tipos de alterações: 1) diminuição dos receptores D_2 pós-sinápticos; 2) diminuição da atividade dopaminérgica no estriado. Estas alterações contribuiriam para diminuição de sensibilidade aos reforçadores naturais em dependentes. Desta forma, como a substância provoca um estímulo muito mais potente no sistema de recompensa que os reforçadores naturais, a substância ainda é capaz de ativar este sistema de recompensa sub-regulado.

Um estudo para verificação da densidade de DAT com SPECT e o radiotraçador [123 -I] β - CIT em dependentes de álcool foi realizado com 27 pacientes, pareados com 29 controles normais, todos foram submetidos ao exame de SPECT em dois momentos: após quatro dias e após quatro semanas de abstinência. Mostrou-se que os níveis de densidade de DAT eram diminuídos nos dependentes de álcool em comparação aos controles normais no momento do primeiro exame, porém após 4 semanas, os níveis de DAT aumentaram significativamente alcançando os níveis de densidade de DAT dos controles normais, mostrando que o uso pesado de álcool provoca uma redução dos níveis de DAT, porém retoma a níveis semelhantes aos dos

controles normais após abstinência prolongada (quatro semanas), sugerindo um efeito reversível (Laine et al., 1999).

Vários estudos que verificaram a densidade de DAT em usuários de metanfetamina mostraram resultados semelhantes, ou seja, densidade de DAT diminuída nos usuários quando comparados aos controles normais (McCann et al., 1998; Volkow et al., 2001; Sekine et al., 2006; Johanson et al., 2006, Chou et al., 2007) e recuperação destes níveis após abstinência (Volkow et al., 2001; Chou et al., 2007). Chou e colaboradores realizaram um estudo com indivíduos abusadores de metanfetamina (7 indivíduos abusadores e 7 controles normais), com SPECT e TRODAT-1-^{99m}Tc, além da recuperação dos níveis após duas semanas de abstinência, foi encontrada uma tendência à significância na correlação entre melhora cognitiva e a recuperação dos níveis de DAT no lado direito do estriado, não houve correlação nem tendência à significância entre melhora cognitiva e o lado esquerdo do estriado ou o estriado total, sugerindo característica assimétrica da densidade do DAT no cérebro humano (Chou et al., 2007).

Entretanto, estudo de neuroimagem em dependentes de cocaína tem mostrado níveis de DAT aumentados em dependentes na abstinência recente (cerca de 4 dias) quando comparados a controles normais (Malison et al., 1998; Crits-Christoph et al., 2008). Crits-Christoph e colaboradores realizaram um estudo com SPECT e TRODAT-1-^{99m}Tc em usuários de cocaína (21 dependentes e 21 controles normais) e mostrou densidade de DAT aumentada nos dependentes após 7 dias (média) de abstinência, quando comparados aos controles normais e níveis de DAT correlacionando-se negativamente com dias de abstinência.

Desta forma, podemos observar que os níveis de DAT se correlacionam diferentemente com cada tipo de abuso/uso de substâncias, não apresentando um padrão único para todos os tipos de dependência.

1.9.3.2.2 Jogo Patológico

Poucos trabalhos foram feitos com imagem molecular em jogadores. Um estudo com PET e [¹¹C]-raclopride (marcador de receptores D2 de dopamina) avaliou a transmissão dopaminérgica no estriado ventral em 16 sujeitos com diagnóstico JP e em 15 controles normais durante *Iowa Gambling Task* (IGT). Este estudo investigou a neurotransmissão dopaminérgica relacionada a ganho e perda monetária em jogadores patológicos. Com a hipótese de que a perda monetária estaria associada ao disparo dopaminérgico no estriado ventral de jogadores quando comparados com controles. O potencial de ligação (PL) do [¹¹C]-raclopride foi medido na condição controle (ausência de jogo) e na condição de jogo. Segundo o autor, a diminuição do PL entre a condição controle e a condição de jogo indicaria liberação dopaminérgica, pois a dopamina liberada ocuparia mais receptores D_{2/3} durante o jogo e deixaria menos receptores disponíveis para a ligação com [¹¹C]-raclopride. Inversamente, aumento do PL indicaria que a dopamina estaria ocupando poucos receptores D_{2/3} e portando, deixando mais receptores disponíveis para a ligação com [¹¹C]-raclopride. Jogadores com perda monetária apresentaram liberação dopaminérgica significativamente maior no estriado ventral esquerdo quando comparados com controles. Jogadores e controles que ganharam não apresentaram diferença na liberação dopaminérgica (Linnet et al., 2010). Estes achados apresentam interessante paralelo com relatos de pacientes portadores de jogo

patológico que referem que jogar em si é mais relevante do que ganhar ou perder (Lesieur, 1984).

De fato, estudos envolvendo paradigmas de tomada de decisão em jogadores e dependentes em geral demonstram que estes pacientes apresentam menor sensibilidade à perda financeira (real ou hipotética) quando comparados a controle normais (Lawrence et al., 2009; Linnet et al., 2011).

Adicionalmente, estudo também realizado com PET e [^{11}C]-raclopride investigou se a liberação dopaminérgica estaria associada ao aumento da excitação em jogadores patológicos quando comparado a controles saudáveis. Ambos os grupos foram avaliados em condições de jogo e “não jogo” com o IGT, depois de cada condição os participantes foram classificados em níveis de excitação. Jogadores com liberação dopaminérgica no estriado ventral apresentaram níveis de excitação significativamente maiores quando comparados a controles saudáveis, apesar de baixo desempenho na IGT. Os autores sugerem que este resultado pode estar associado a um “duplo defeito” na função dopaminérgica em jogadores patológicos onde o disparo dopaminérgico reforça o jogo mal adaptativo seja através do aumento dos níveis de excitação, seja reduzindo a inibição das decisões de risco ou através de ambos (Linnet et al., 2011). Um estudo realizado com PET e [^{11}C] raclopride para verificar o PL dos receptores dopaminérgicos $D_{2/3}$ no estriado durante o jogo, comparou a função dopaminérgica durante a atividade do jogo em pacientes parkinsonianos com e sem jogo patológico. Pacientes com JP demonstraram uma importante diminuição do potencial de ligação do $D_{2/3}$ no estriado ventral durante o jogo comparado com os controles, refletindo um aumento do disparo dopaminérgico (Steeves et al., 2009).

Outro estudo recente realizado com [^{11}C]-raclopride e PET avaliou dopamina estriatal durante atividade de jogo caça-níquel. Vinte e quatro homens com e sem jogo patológico (DSM-IV) foram submetidos ao exame de PET três vezes em diferentes desfechos de jogo (gratificação alta e baixa Vs. tarefa controle). A liberação dopaminérgica ocorreu independentemente do desfecho do jogo, sugerindo que a expectativa da recompensa é o suficiente para induzir variações dopaminérgicas. Não se observou diferença entre a liberação dopaminérgica entre jogadores e controles. Porém o disparo dopaminérgico correlacionou-se positivamente com gravidade dos sintomas de jogo patológico (Joutsa et al., 2012).

Ou seja, analisados em conjunto, estes estudos sugerem que jogar é uma atividade estimulante, o nível de excitação obtida é diretamente proporcional à intensidade da atividade dopaminérgica no estriado ventral. A atividade dopaminérgica durante o jogo não é necessariamente maior em jogadores patológicos em relação a controles normais, mas comparativamente nas situações em que o desfecho é negativo, pois neles ganhar ou perder parece ser igualmente estimulante, uma vez que jogar é que realmente importa. Mais ainda, nos jogadores patológicos a intensidade da atividade dopaminérgica parece estar relacionada à gravidade do JP.

1.9.3.2.3 Outras dependências comportamentais

Um estudo com PET e [^{11}C]-raclopride mostrou redução de densidade de receptores D_2/D_3 no estriado em indivíduos obesos quando comparados com controles saudáveis, e o IMC dos obesos foi inversamente proporcional à densidade de receptores dopaminérgicos (Wang et al., 2001). Outro estudo realizado com SPECT e TRODAT-1- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para estudar 50 asiáticos (Índice de massa corporal -

IMC: 18,7-30,6), mostrou que o IMC foi inversamente associado à densidade de DAT estriatal (Chen et al., 2008). Estes estudos sugerem o envolvimento do sistema dopaminérgico no ganho de peso excessivo. Uma vez que as vias de dopaminérgicas têm sido implicadas em recompensa e motivação, estes estudos sugerem que a deficiência em vias dopaminérgicas pode levar a uma alimentação com padrão patológico como um meio para compensar um regime de sub-gratificação (Wang et al., 2009).

1.9.3.2.4 Relação entre DAT e outras condições psiquiátricas (depressão e ansiedade)

Estudos mostram alterações nos níveis de DAT relacionados a depressão e ansiedade. Um estudo realizado com SPECT e TRODAT-1-^{99m}Tc mostrou densidade aumentada bilateralmente no estriado de DAT de pacientes depressivos comparada aos controles normais (Brunswick et al., 2003). Enquanto que, um estudo realizado com SPECT e ¹²³I-FP-CIT, um radioligante de DAT, em pacientes portadores de Doença de Parkinson com e sem Transtorno de ansiedade, verificou correlação significativa entre gravidade dos sintomas ansiosos e diminuição da densidade de DAT no caudado direito (Erro et al., 2012).

2 Justificativa do estudo

Pode-se observar que existem vários estudos indicando uma robusta correlação entre alterações das vias dopaminérgicas e jogo patológico, por meio da verificação de diversas alterações nesta via conforme citadas anteriormente, tais como alterações: de metabólitos de dopamina (Willams; Potenza, 2008), genéticas (Lobo et al., 2006), relacionadas à densidade de receptores dopaminérgicos (Linnet et al., 2010; Linnet et al., 2011; Joutsa et al., 2012). A verificação da densidade do transportador de dopamina (DAT) é uma medida indireta para avaliar o tônus dopaminérgico no estriado. Sabe-se que o sistema dopaminérgico no estriado ventral está engajado em prever se futuras recompensas possivelmente acontecerão decorrentes do curso da ação (Skuse; Gallagher, 2009). Enquanto que o estriado dorsal monitora o desfecho da ação para aperfeiçoar futuras escolhas que podem ser gratificantes (Delgado, 2007). Considerando a psicopatologia do jogo patológico, provavelmente, ambas as situações tanto a capacidade de prever futuras recompensas, como a monitorização do desfecho da ação para previsão de potencial gratificação futura, devem estar comprometida nesta população. Desta forma, a investigação da densidade de DAT no estriado de jogadores patológicos se faz pertinente.

Adicionalmente, o estriado dorsal tem sido relacionado com formação de hábitos em geral, incluindo o que ocorre na administração crônica de drogas (White; McDonald, 2002); e com consolidação da dependência em primatas (Letchworth et al., 2001; Porrino et al., 2004) e humanos (Volkow et al., 2004; 2006). Everitt e Robbins (2005) hipotetizaram que a mudança do comportamento habitual para o compulsivo uso de drogas está baseada na transição do controle do estriado ventral e

estruturas pré-frontais sobre o comportamento adictivo para o estriado dorsal. Visto que o jogo e as dependências apresentam semelhanças nos seus mecanismos neurobiológicos, poderíamos estender esta hipótese para o comportamento envolvido no jogo patológico. É importante citar que até o presente momento não existe nenhum estudo que investigou a via dopaminérgica nigroestriatal através do mapeamento de DAT em jogadores patológicos, e acreditamos que esta investigação pode contribuir de forma relevante para o entendimento desta patologia.

No entanto, seria interessante verificarmos se na população de jogadores investigada no presente estudo, a densidade de DAT se correlaciona com a atividade de jogo de forma específica, ou se a possível alteração de DAT nesta população responde a uma alteração vinculada à síndrome de transtorno do controle dos impulsos de uma forma mais ampla. Desta forma, a verificação da relação dos níveis de DAT com outros comportamentos atávicos, tais como comer e sexo compulsivos se faz relevante, considerando que estes comportamentos são os mais instintivos, pois são gratificantes naturais e também podem se tornar dependências comportamentais.

É importante reforçar que tal verificação deve idealmente ocorrer sob controle de variáveis potencialmente intervenientes, especificamente neste caso idade, outras dependências (especificamente tabaco) e ocorrência de depressão e ansiedade.

3 Objetivo

O objetivo geral desta dissertação foi investigar a densidade de transportadores de dopamina (DAT) no estriado em pacientes com jogo patológico, por meio de imagens de SPECT com TRODAT-1-^{99m}Tc e correlacionar com atividade de jogo. Adicionalmente pretendeu-se investigar se haveria associação entre DAT e outros comportamentos de abuso em jogadores patológicos, além do jogo.

3.1 Objetivos Específicos

- I. Avaliar a associação entre densidade de DAT e Jogo Patológico em pacientes com JP por meio de neuroimagem molecular de SPECT e TRODAT-1-^{99m}Tc e compará-los a voluntários saudáveis não-jogadores.
- II. Verificar por meio de estudo de correlação a associação entre comportamento de jogo (frequência, tempo, dinheiro, gastos com jogo e fissura/*craving*) e a densidade DAT em jogadores patológicos.
- III. Avaliar a associação entre densidade de DAT e outros comportamentos atávicos (sexo e comida) por meio de neuroimagem molecular de SPECT e TRODAT-1-^{99m}Tc.

4 Hipóteses

H_{1a}: A densidade de DAT, medida pelo Potencial de Ligação será maior nos corpos estriados, direito e esquerdo, quando comparados a controles saudáveis.

H₀: A densidade de DAT, medida pelo Potencial de ligação não será maior nos corpos estriados, direito e esquerdo, maior quando comparados a controles saudáveis

H_{1b}: A densidade do transportador de dopamina se associa ao grau de envolvimento com o jogo.

H₀: A densidade do transportador de dopamina não se associa ao grau de envolvimento com o jogo.

H_{1c}: A densidade de DAT está relacionada ao impacto provocado pelo jogo.

H₀: A densidade de DAT não está relacionada ao impacto provocado pelo jogo.

H_{1d}: A densidade de DAT está relacionada a outros comportamentos motivados.

H₀: A densidade de DAT está relacionada a outros comportamentos motivados.

5 Materiais e Métodos

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma parceria entre Programa Ambulatorial de Jogo Patológico (PRO-AMJO) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP) e o Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LINC) da Universidade Federal de São Paulo.

O PRO-AMJO foi implantado em janeiro de 1998 pelo Dr. Hermano Tavares, desde então Coordenador de Pesquisa do ambulatório. Durante 14 anos de funcionamento, o PRO-AMJO avaliou e tratou cerca de 700 pacientes maiores de 18 anos para tratamento de JP. O tratamento segue o modelo padrão ambulatorial do IPq-HC-FMUSP, com avaliação psiquiátrica inicial, orientações gerais e específicas sobre JP. Comorbidades psiquiátricas identificadas são tratadas clinicamente, sendo instituído tratamento medicamentoso quando necessário.

O LINC é coordenado pelo Prof. Dr. Rodrigo Affonseca Bressan, o qual é pioneiro no Brasil na técnica de mapeamento do DAT pelo SPECT com TRODAT-1-^{99m}Tc. O Setor de Medicina Nuclear situa-se no piso térreo do Hospital São Paulo – UNIFESP que está localizado na Rua Napoleão de Barros, nº 715; no qual se encontra a sala de exame com equipamento de SPECT (GE Infinia Hawkeye®) com sala de controle anexa, sendo que este equipamento foi adquirido através de Projeto Multiusuário Fapesp e é exclusivamente destinado a atividades de pesquisa; sendo neste serviço que os exames de neuroimagem deste estudo foram realizados.

Os jogadores foram convidados a participarem do estudo durante a triagem realizada no PRO-AMJO, após a devida explicação do objetivo, método e riscos do

estudo, aqueles que aceitaram a participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo I). Os controles foram recrutados através de uma empresa recrutadora de controles para estudos, a confirmação da inclusão do sujeito ocorreu após entrevista com investigador principal, seguindo rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão.

Os sujeitos (jogadores e controles) foram devidamente informados que poderiam optar pela participação no estudo ou desligamento do mesmo, com garantias que seu tratamento seria mantido de forma integral independentemente. Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque e as normas éticas do Ministério da Saúde (C.N.S. Resolução nº 196 de 10/10/96). Foi obtida aprovação pelas comissões de ética de todas as instituições envolvidas antes de ser iniciado o estudo, cujo número de aprovação é 228/10.

5.1 Critérios de inclusão para pacientes com diagnóstico de JP

- 1) Diagnóstico de JP segundo os critérios do DSM-IV-TR (APA, 2000), verificado em entrevista clínica por psiquiatra treinado do PRO-AMJO-IPq-HCFMUSP.
- 2) Idade igual ou maior que 18 anos.
- 3) Se presente, o uso de álcool ou outra substância psicoativa, exceto nicotina, não preenche nenhum critério para dependência estabelecidos no DSM-IV-TR avaliados pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI - Amorim, 2000).

- 4) Aceitar participar da pesquisa por meio de concordância e assinatura das condições especificadas no Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE - Anexo 1).
- 5) Escore na Escala de Seguimento de Jogadores igual ou menor que 29.

5.1.1 Critérios de inclusão para voluntários do grupo controle

- 1) Indivíduos de ambos os sexos de maior idade pareados por sexo e idade com os portadores de JP.
- 2) Não preencher critério para transtorno psiquiátrico há pelo menos um ano, avaliado por entrevista psiquiátrica e pelo MINI (Amorim, 2000);
- 3) Se presente o uso de álcool ou outra substância psicoativa não preenche nenhum critério para dependência estabelecidos no DSM-IV (APA, 1994) avaliados pelo MINI.

5.1.2 Critérios de exclusão para ambos os grupos analisados (pacientes e controles)

- 1) Uso de substâncias com ação no sistema nervoso central;
- 2) Abuso e/ou dependência de substâncias psicoativas (exceto nicotina);
- 3) Transtorno psiquiátrico maior, por exemplo, transtorno psicótico, depressão maior grave, verificados em entrevista psiquiátrica e pelo MINI;

- 4) Mulheres grávidas ou que estivessem em idade fértil sem praticar método aceitável para controle da natalidade (uso de preservativos, dispositivo intra-uterino, diafragma, pílulas ou outros métodos de anticoncepção hormonais).
- 5) Auto-exclusão do estudo por recusa de assinatura do TCLE ou por decisão própria a qualquer momento do estudo.
- 6) Sujeitos canhotos ou ambidestros.

5.2 Controle de variáveis intervenientes

5.2.1 Variáveis sócio-demográficas

5.2.1.1 Questionário na forma de entrevista semi-estruturada (Tavares et al., 2003; Martins et al., 2004) para a investigação dos seguintes aspectos: idade, gênero, etnia, estado civil, situação profissional, classe econômica, anos de educação formal, procedência, religião.

5.2.2 Depressão e ansiedade

5.2.2.1 Inventário de depressão de Beck – BDI (Beck et al., 2001)

Escala de autopreenchimento contendo 21 itens que variam entre 0 e 3, avalia a intensidade de sintomas atuais (últimos sete dias) relacionados a depressão. A

proposta de nota de corte, para amostras de pacientes previamente diagnosticados, sugere:

- < 10 = sem depressão ou depressão mínima;
- 10-18 = depressão leve a moderada;
- 19-29 = depressão moderada a grave;
- 30-63 = depressão grave.

5.2.2.2 Inventário de ansiedade de Beck – BAI (Beck et al., 2001)

Escala de autopreenchimento contendo 21 questões, mede a intensidade de sintomas de ansiedade (0 = ausente a 3 = severo) atuais (últimos sete dias) através de afirmações descritivas. Os itens contêm sintomas ansiosos físicos e psíquicos. A nota de corte proposta para a versão em português (Cunha, 2001), para amostras de pacientes psiquiátricos, sugere:

- < 10 = mínimo;
- 10-19 = leve;
- 20-30 = moderado;
- 31-63 = grave.

5.2.3 Outras comorbidades psiquiátricas

5.2.3.1 *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*

É uma entrevista diagnóstica estruturada, de aplicação rápida – aproximadamente 45 minutos – para verificação e padronização dos principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo 1 do DSM IV (APA, 1994).

5.2.3.2 Questionário sobre o uso do tabagismo

O comportamento de tabagismo foi controlado por meio de perguntas abertas formuladas pelo pesquisador principal, contendo questões sobre: presença de tabagismo atual (sim ou não), tempo de uso de tabaco (em anos) e quantos cigarros ao dia. E em caso de tabagismo progresso informação de há quanto tempo está abstinente.

5.3 Variáveis dependentes:

5.3.1 Variáveis de comportamento de jogo

- Entrevista inicial semidirigida para a investigação de variáveis relacionadas ao comportamento de jogo, como exemplos:
- idade de início de apostas regulares.
- tipo de jogo.
- período máximo de abstinência voluntária.
- época de aumento da frequência de apostas.
- quantidade média gasta em horas de apostas em um dia típico de jogo.
- verificação de sintomas positivos para diagnóstico de Jogo Patológico através do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV-TR (APA, 2000).

5.3.2 Escalas de verificação de padrão de jogo:

5.3.2.1 ASI-G: a escala *Addiction Severity Index* (ASI; McLellan et al., 1984)

É um dos instrumentos mais usados para avaliar a gravidade dos prejuízos pelo uso de drogas. Lesieur e Blume (1992) desenvolveram uma versão específica para jogo a *Gambling Severity Index* (ASI-G), uma subescala da ASI que apresenta questões sobre comportamento de jogo recente fazendo um paralelo com o uso de

substâncias. A ASI-G foi validada por Petry em 2003. Esta escala aborda questões pertinentes referentes aos últimos 30 dias.

- Número de dias de jogo.
- Quantidade de dinheiro gasto em jogo.
- Dias de problemas com jogo.
- Preocupação provocada pelo jogo.
- Importância atual do tratamento para o jogo.
- Dias de abstinência voluntária.
- Há quantos dias está abstinente.

5.3.2.2 Escala de Seguimento de Jogadores (ESJ)(anexo II)

A ESJ consiste em um questionário de auto-preenchimento contendo 10 itens, com cada um podendo ser pontuado de um a cinco (cinco a melhor situação para o jogo, um para a pior), todos referentes ao último mês (*em anexo*):

- ESJ1: frequência de jogo;
- ESJ2: tempo máximo gasto em jogo;
- ESJ3: dinheiro perdido em jogo em relação à renda;
- ESJ4: vontade de jogar;
- ESJ5: sofrimento subjetivo em relação às dívidas;
- ESJ6: problema emocional causado pelo jogo;
- ESJ7: relacionamento familiar;
- ESJ8: autonomia financeira;

- ESJ9: frequência de lazer;
- ESJ10: satisfação com o lazer.

A escala foi projetada para ser um instrumento simples, de rápida aplicação e capaz de prover informação relevante sobre o status clínico do paciente. Uma análise fatorial indicou uma estrutura dividida em três fatores:

- Fator 1-Abstinência do comportamento de Jogo – é composto pelos itens de 1 a 4 da escala;
- Fator 2-Relações Sociais – é composto pelos itens 7, 9 e 10;
- Fator 3-Sofrimento Emocional/Financeiro – é composto pelos itens 5, 6 e 8;

De acordo com a pontuação da escala os jogadores podem ser classificados como:

- ESJ menor ou igual a 29: não recuperados;
- ESJ 29 a 33: possivelmente recuperado;
- ESJ > 33: Recuperado;

Em estudo de validação (Galetti, 2006) a ESJ apresentou índices psicométricos de bom a excelente relativo à consistência interna e validade convergente com instrumentos de referência em pesquisa clínica com JP (Galetti & Tavares, submetido). Esta escala foi utilizada para verificação do comportamento de jogo recente, principalmente o fator 1 e seus itens.

5.3.2.3 Escala de Auto-eficácia na Abstinência do Jogo – (*Gambling Abstinence Self-Efficacy-GASS*)

Esta escala contém 21 itens de auto-preenchimento que medem a auto-eficácia na abstinência do jogo. Um estudo de validação (Hodgins et al., 2004) mostrou uma análise de componentes principais de uma amostra de 101 jogadores patológicos. Apresentou um escore total que mostrou boa consistência interna ($\alpha = .93$) e confiabilidade teste e reteste com coeficiente intraclassa de 0,86. A pontuação total e das três subescalas mostraram evidências de validade preditiva para os jogadores que não estavam envolvidos atualmente com o tratamento. Maior auto-eficácia estava relacionada com menos dias de jogo ao longo de um período de 12 meses. Tais resultados confirmam a confiabilidade e validade da GASS. Os itens da GASS investigou principalmente capacidade de auto-controle e prevenção de resposta do indivíduo perante a situações tentadoras de jogo. Seu escore constitui-se então como um indicador válido, inversamente relacionado ao impulso de jogar (fissura).

5.3.2.4 G-SAS (*Gambling Symptom Assessment Scale*)

Esta escala foi criada por Kim e colaboradores em 2001, é uma escala de autopreenchimento com 12 questões que avaliam a avidez pelo jogo ao longo do tratamento, através da investigação da intensidade e frequência do jogo nos sete dias que antecedem a avaliação. As questões avaliam a vontade de jogar; preocupação

com vontade de jogar; controle sobre o comportamento; pensamentos recorrentes em relação ao jogo; controle sobre os pensamentos; realização de atividades de jogo, afetos positivos e/ou negativos antes e após a atividade e problemas pessoais decorrentes do envolvimento com a atividade de jogo.

5.3.3 Outros comportamentos impulsivos: sexo e comida

5.3.3.1 Escala de rastreamento para dependência de sexo

A escala original para rastreamento para dependência de sexo foi criada por Carnes em 1989, nos Estados Unidos. Esta escala é constituída de 25 questões, um ponto é atribuído a cada uma das respostas positivas às questões da escala. As respostas negativas não recebem pontuações. Posteriormente, um estudo descreveu a adaptação, a validação e o estudo da confiabilidade da escala original (Silveira et al., 2000). A versão brasileira da escala apresentou seu melhor desempenho ao se utilizar o ponto de corte 6, para o qual a sensibilidade obtida foi 0,83 e a especificidade 0,75. A consistência interna do instrumento foi de 0,89 (alfa de Cronbach).

5.3.3.2 Escala De Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) - (*Binge Eating Scale- BES*)

A *BES* é uma escala auto-aplicável, foi criada por Gormally e colaboradores em 1982, para avaliar o *TCAP* em indivíduos obesos (Gormally et al., 1982). É

constituída por 16 questões com quatro alternativas, o indivíduo deve escolher a alternativa que melhor corresponde ao seu comportamento. A escala foi traduzida para o português por Freitas e colaboradores em 2001 e validada por Freitas e colaboradores em 2006. A BES apresentou consistência interna moderadamente alta: alfa de Cronbach = 0,85. A média de pontuação da BES nos pacientes obesos com TCAP foi de 31,2 ($\pm 5,8$).

5.4 Neuroimagem

5.4.1 Preparação dos voluntários para os exames de SPECT com TRODAT-1-^{99m}Tc

O voluntário recebeu o radiotraçador por via intravenosa. O TRODAT-1-^{99m}Tc foi administrado em uma dose-atividade entre 20-22 mCi. Após quatro horas foi iniciada a aquisição das imagens.

5.4.2 Metodologia de marcação do TRODAT-1

A metodologia de marcação e o controle de qualidade do TRODAT-1 foram estabelecidos no Centro de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) autarquia estadual associada à Universidade de São Paulo (USP) gerenciada pela Companhia Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

A reação de marcação é iniciada com a adição de 1-2 mL de $^{99m}\text{TcO}_4$ recém-eluído (inferior ao tempo de 2 horas a partir da eluição do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$), sempre com a atividade total entre 65-68 mCi. Após a adição do $^{99m}\text{TcO}_4$ o frasco é levemente agitado e colocado no banho para aquecimento à 100 °C, durante 30 minutos. Terminado o período de reação, o frasco é retirado do banho e colocado no castelo de chumbo. Ao atingir a temperatura ambiente, é realizado o controle de qualidade.

O método de avaliação da pureza radioquímica descrito na bula do kit TRODAT-1 é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, e informa que para a utilização do kit, o mesmo deve apresentar um rendimento superior a 90%. Outro método de controle de qualidade observa a possibilidade de realizar o método de coeficiente de partição, método também utilizado neste procedimento, considerado simples de partição entre fases orgânicas e aquosas, utilizando em partes iguais: acetato de etila e hexano (1:1) e bicarbonato de sódio saturado. Este último método é o utilizado nas dependências da Medicina Nuclear do Hospital São Paulo – UNIFESP.

Os resultados obtidos na Medicina Nuclear do HSP têm demonstrado uma correlação ($r=0,98$) com os resultados encontrados nas amostras de TRODAT-1- ^{99m}Tc analisadas também pela Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

O TRODAT-1- ^{99m}Tc é um radiofármaco já em uso clínico em diversos países. Tal produto já foi aprovado pela U.S. Food & Drug Administration - FDA (IND# 56,623) dos Estados Unidos da América para pesquisa. Não há relato de reações adversas ou efeitos colaterais relativos ao uso do traçador.

5.4.3 Aquisição, processamento e análise de imagens de SPECT com TRODAT-1-^{99m}Tc

Os exames de SPECT foram realizados nas dependências do setor de Medicina Nuclear do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo.

A aquisição de imagens foi realizada após 4 horas após a injeção endovenosa de aproximadamente 20-22 mCi de TRODAT-1-^{99m}Tc. Para a aquisição das imagens foi empregada uma gama-câmara de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), Hwakeye (GE, U.S.A), com duas cabeças retangulares 53.3cm X 38.7cm utilizando colimadores “*fan-beam*” de ultra-alta resolução com acoplamento de tomografia computadorizada. A janela de Energia é de 140 Kev e a largura de 20%. A matriz utilizada será de 128 x 128, usando uma órbita circular com movimentos *step&shoot* com 64 passos de cada cabeça, com um grau de rotação de 360°. O tempo da aquisição por projeção foi de 30 segundos, com um fator de zoom de 1,45. Totalizando 32 minutos e 04 segundos de aquisição.

Inicialmente é necessário alinhar as imagens obtidas nos seus diferentes cortes. Este alinhamento permite uma maior exposição da região investigada, neste caso a região estriatal. Para uma correta análise das imagens foram utilizados algoritmos de correção de atenuação que tendem a normalizar a concentração nos núcleos da base. (Chang, 1987). As reconstruções tomográficas de SPECT foram obtidas empregando-se um algoritmo de retroprojeção filtrada (filtro Butterworth 0,25 c/px de ordem 10). Deste modo melhoramos a qualidade das imagens e diminuimos os ruídos. Os filtros produzem um amaciamento, proporcionando uma

maior suavidade na imagem. Assim é possível diferenciar o que é imagem real do que é apenas ruído (background).

A matriz de aquisição é de 128 x 128, gerando imagens tridimensionais transaxiais, coronais e sagitais.

A avaliação dos estudos de SPECT com TRODAT-1- ^{99m}Tc consiste em inspeção visual e semi-quantitativa. As imagens estudadas foram consideradas fundamentalmente nos cortes transaxiais em nível do estriado.

As regiões de interesse (ROI) foram o estriado direito e esquerdo, as ROIs foram desenhadas manualmente (figura 1) e também por meio de elipse (com diâmetros previamente estabelecidos) em TRÊS cortes transversais. A espessura dos cortes foi de 3mm; a região de referência (RR) foi a região occipital. Para avaliação quantitativa do transportador de dopamina foi calculado o potencial de ligação (PL), onde $PL = [ROI-RR]/RR$. Posteriormente calculou-se a média dos PL encontrados nos três cortes analisados.

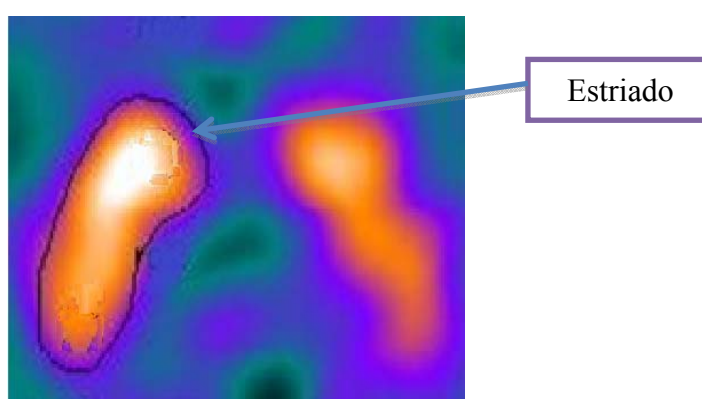


Figura 1 - Desenho do ROI na região estriatal direita

5.5 Análise estatística

5.5.1 Comparação entre indivíduos (between-subjects)

A normalidade de todos os dados contínuos foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov para a amostra total (jogadores patológicos e controles normais).

Inicialmente as amostras de jogadores patológicos e controles normais foram comparadas entre si quanto à homogeneidade do perfil demográfico, teste t (ou teste de Mann-Whitney quando a distribuição não fosse normal) e teste de qui-quadrado foram usados respectivamente para variáveis contínuas e categoriais.

Em seguida as amostras foram comparadas quanto às variáveis clínicas e variáveis de potencial de ligação do DAT. Os escores de depressão, de ansiedade e os valores de potencial de ligação foram comparados através do teste t. Controle *post-hoc* específico foi realizado para tabagismo, comparando-se as amostras para ocorrência atual de tabagismo, duração estimada em anos do tabagismo (passado ou presente) e consumo diário atual de cigarros por dia. O teste de qui-quadrado foi usado para comparação da frequência de tabagismo atual e o teste de Mann-Whitney para a comparação da duração do tabagismo e total de cigarros consumidos diariamente. Finalmente uma análise de covariância (ANCOVA) foi realizada comparando-se os PL de DAT entre jogadores e controles normais, tendo os escores de ansiedade e depressão como covariáveis.

5.5.2 Comparação dentre indivíduos (within-subjects)

Esta parte da análise estatística foi realizada apenas para os jogadores patológicos. Inicialmente as variáveis relativas ao comportamento de jogo e comportamentos impulsivos associados (comportamento sexual e alimentar), escores de ansiedade e depressão e variáveis de potencial de ligação do DAT foram analisadas quanto à normalidade de sua distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnof.

Em seguida foi realizada uma análise de correlação de Pearson entre os potenciais de ligação do DAT para estriado esquerdo e direito e as variáveis de jogo, comportamento impulsivo associado (sexo e comida), ansiedade e depressão.

Dois modelos de regressão linear foram construídos, um tendo o potencial de ligação do DAT no estriado esquerdo como variável dependente e outro tendo o potencial de ligação do DAT no estriado direito. Porque idade tem sido descrito como um fator universalmente associado à densidade de DAT, esta variável foi estabelecida como variável fixa em ambos os modelos de regressão. Depois, as variáveis que atingiram nível de significância igual ou menor que 10% na análise de correlação de Pearson foram introduzidas no modelo como variáveis independentes, seguindo-se um procedimento progressivo passo-a-passo (*stepwise forward*) para a formulação do modelo de regressão total.

6 Resultados

6.1 Resultados da análise entre sujeitos

Foram analisados 30 sujeitos: 15 jogadores patológicos e 15 controles normais, pareados para gênero, idade e nível educacional. Todos os sujeitos eram destros. A tabela 1 mostra o perfil sócio-demográfico total da amostra. Nota-se que o pareamento entre jogadores e controles normais ocorreu corretamente dado à homogeneidade da amostra. Observou-se uma pequena diferença entre os grupos em relação aos anos de educação formal, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. A maioria dos jogadores patológicos era masculina, caucasiana, com pelo menos ensino médio, católico, na quinta década de vida.

Tabela 1 - Perfil sócio-demográfico de jogadores patológicos e controles normais

Características	Jogadores Patológicos N= 15	Controle N = 15	Total N = 30	teste	p
Gênero					
Masculino	9 (60%)	9 (60%)	18 (60%)	$\chi^2_{[2]} = 0^a$	1,000
Feminino	6 (40%)	6 (40%)	12 (40%)		
Idade (anos)					
Média [D.P.]	51,6 [9,7]	51,7 [9,5]	51,7 [9,5]	$t_{[28]} = -0,038^b$	0,934
Etnia					
Caucasiano	9 (60%)	10 (66,7%)	19 (63,3%)	$\chi^2_{[2]} = 0^a$	1,000
Não caucasiano	6 (40%)	5 (33,3%)	11 (36,7%)		
Local de nascimento					
Sudeste	8 (53,3%)	8 (53,3%)	16 (53,3%)	$\chi^2_{[2]} = 0^a$	1,000
Outros	7 (46,7%)	7 (46,7%)	14 (46,7%)		
Estado civil					
Com companheiro	7 (46,7%)	7 (46,7%)	14 (46,7%)	$\chi^2_{[2]} = 0^a$	1,000
Sem companheiro	8 (53,3%)	8 (53,3%)	16 (53,3%)		
Anos de Educação formal					
Média [D.P.]	11,2 [4,5]	9,9 [3,0]	10,5 [3,8]	$t_{[28]} = 0,952^b$	0,349
Vínculo empregatício					
Empregado	11 (73,3%)	8 (53,3%)	19 (63,3%)	$\chi^2_{[2]} = 0,574^a$	0,449
Outros c	4 (26,7%)	7 (46,7%)	11(36,7%)		
Renda Familiar mensal (R\$)					
Média [D.P.]	5.722,0 [6332,7]	2.963,23 [3002,0]	4.441,14 [5173,3]	$U = 77,00^d$	0,344
Índice Econômico					
Média [D.P.]	6,9 [3,8]	6,4 [4,2]	6,7 [4,0]	$t_{[28]} = 0,356^b$	0,725
Religião praticada					
Católico	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (50%)	$\chi^2_{[2]} = 0^a$	1,000
Não católico	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15(50%)		

^a Teste de qui-quadrado.

^b Teste de t.

^c Inclui: desempregado, aposentado, estudante e dona de casa.

^d Teste U de Mann-Whitney.

O perfil clínico da amostra encontra-se na tabela 2. Conforme era esperado, jogadores patológicos apresentaram escores para depressão e ansiedade superiores quando comparados aos controles normais. Em relação ao consumo de tabaco, duração do tabagismo e total de cigarros não houve diferença significativa entre os grupos de jogadores e controles normais.

O potencial de ligação de DAT nas regiões do estriado esquerdo e direito não apresentou diferença estatisticamente significativa entre jogadores e controles normais seja na análise com teste t (tabela 3) ou posteriormente na ANCOVA ajustada para os escores de depressão e ansiedade ($p > 0,05$).

Tabela 2 – Perfil clínico da amostra

Características	Jogadores Patológicos	Controles	Total	Teste	P
Depressão ^a					
Média	26,5	4,40	15,4	$t_{[28]} = 3,843^c$	0,001
Desvio Padrão	21,9	3,88	19,1		
N	15	15	30		
Ansiedade ^b					
Média	13,3	3,20	8,23	$t_{[28]} = 3,785^c$	0,001
Desvio Padrão	9,66	3,57	8,80		
N	15	15	30		
Tabagismo atual					
Sim	8 (53,3%)	6 (40,0%)	14 (46,7%)	$\chi^2_{[2]} = 0,134^d$	0,714
Não	7 (46,7%)	9 (60,0%)	16 (53,3%)		
Duração do tabagismo (anos)					
Média	17,2	14,3	15,9	U = 75,00 ^e	0,625
Desvio Padrão	[16,8]	[16,5]	16,4		
N	15	12	26		
Total de cigarros/dia					
Média	19,4	13,7	16,9	U = 15,00 ^e	0,212
Desvio Padrão	4,96	7,12	6,42		
N	8	6	14		

^a Medida pela *Beck Depression Inventory*

^b Medida pela *Beck Anxiety Inventory*

^c Teste t

^d Teste de qui-quadrado

^e Teste U de Mann-Whitney

Tabela 3 – Potencial de ligação do transportador de dopamina

Características	Jogadores Patológicos	Controles	Total	Teste	P
PL^a Estriado esquerdo					
Média	1,14	1,13	1,14	$t_{[28]} = 0,132^b$	0,896
Desvio Padrão	0,20	0,15	0,18		
N	15	15	30		
PL^a Estriado direito					
Média	1,12	1,07	1,10	$t_{[28]} = 0,731^b$	0,471
Desvio Padrão	0,16	0,20	0,18		
N	15	15	30		

^a Potencial de ligação do transportador de dopamina

^b Teste t

6.2 Resultados da análise dentre sujeitos

As variáveis de comportamento de jogo e comportamentos impulsivos associados (comportamento sexual e alimentar), escores de ansiedade e depressão e variáveis de potencial de ligação do DAT apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnof, com níveis de significância (p) entre 0,374 ($Z = 0,914$, $N = 15$) e 0,996 ($Z = 0,410$, $N = 15$). O tipo de jogo mais frequente encontrado nesta amostra foi o vídeo-bingo (60%), o restante dividiu-se em bingo (13,3%), jogos de carta (13,2) e jogo do bicho (6,6%). O perfil clínico dos jogadores patológicos encontra-se descrito na tabela 4. Jogadores apresentaram um perfil de início do jogo em média na fase adulta, e média de critérios DSM para jogo indica gravidade.

Tabela 4 - Perfil clínico da amostra de jogadores patológicos (N=15)

Variáveis	Média	Intervalo		Desvio Padrão
		Mínimo	Máximo	
Idade atual	51,6	34	72	9,7
Idade de início do jogo	33,1	10	55	13,2
Idade de início de problemas com o jogo	42,7	28	56	9,9
Total de critérios DSM para JP	7,4	5	10	1,6
ASI^a - Dias de jogo	16,9	1	30	11,8
ASI^a - Abstinência máxima em dias	7,9	0	8,9	8,9
ASI^a -Dinheiro gasto em jogo	2.370,10	200,00	11.000,00	2.801,90
ESJ^b - Fator 1: abstinência do comportamento de jogo	9,3	5	13	2,1
ESJ^b - Fator 2: relações sociais	7	2	11,3	2,7
ESJ^b - Fator 3: sofrimento emocional/financeiro	6	3	11	2,3
GASS^c-auto-eficácia	51,4	13	100	30,5
G-SAS^d-fissura	27,4	14	45	8,1
Dependência de sexo^e	3,7	0	14	4,1
BES-Comportamento alimentar compulsivo^f	24,8	17	43	7,7

^a *Addiction Severity Index-Gambling*^b Escala de Seguimento de Jogadores^c *Gambling Abstinence Self-Efficacy*^d *Gambling Symptom Assessment Scale*.^e Avaliada pela Escala de rastreamento para dependência de sexo^f Binge Eating Scale

6.2.1 Análise de correlação

A tabela 5 mostra a análise de correlação de Pearson para potencial de ligação do DAT nas regiões do estriado direito e esquerdo com variáveis de jogo (dependência, intensidade de jogo, abstinência e prejuízo social), com outras dependências comportamentais (sexo e comida) e com ansiedade e depressão.

Dentro do grupo de jogadores, o potencial de ligação do DAT no estriado esquerdo se correlacionou de forma significativa com variáveis relacionadas ao jogo, sendo diretamente relacionado á intensidade do jogo (ESJ-Fator1-abstinência do comportamento de jogo) e dias jogados (ASI) no ultimo mês, e inversamente relacionado á confiança na abstinência (GASS) e dias de abstinência (ASI). Enquanto que o potencial de ligação do estriado direito somente foi relacionado negativamente com a confiança na abstinência.

A densidade de DAT não apresentou correlação significativa com prejuízos provocados pelo comportamento crônico de jogo, tais como prejuízo nas relações sociais e sofrimento emocional e financeiro, mensurados pelos escores da escala ESJ Fator 2 e Fator 3 respectivamente (tabela 5).

Não se observou correlação significativa entre os potenciais de ligação do DAT e dependência de sexo e comida, e variáveis intervenientes (ansiedade e depressão) (tabela 5).

Tabela 5 - Correlação de Pearson para potencial de ligação do transportador de dopamina em jogadores patológicos. (N=15)

Variáveis	Potencial de Ligação			
	Estriado Esquerdo		Estriado Direito	
	r	p	r	p
Idade atual	-0,485	0,067	-0,568	0,027
Idade de início do jogo	0,045	0,873	-0,158	0,574
Idade de início de problemas com o jogo	-0,230	0,411	-0,273	0,325
Total de critérios DSM para JP	0,372	0,172	0,116	0,680
ASI ^a - Dias de jogo	0,518	0,048	-0,131	0,641
ASI ^a - Abstinência máxima em dias	-0,610	0,016	-0,064	0,820
ASI ^a - Dinheiro gasto em jogo	0,234	0,401	0,144	0,608
ESJ ^b - Fator 1- abstinência do comportamento de jogo	-0,595	0,019	-0,382	0,160
ESJ ^b - Fator 2 -relações sociais	0,329	0,232	0,413	0,126
ESJ ^b - Fator 3 sofrimento emocional/financeiro.	-0,448	0,178	-0,368	0,178
GASS ^c - auto-eficácia	-0,537	0,039	-0,624	0,013
G-SAS ^d - fissura	0,546	0,035	0,415	0,124
Dependência de sexo ^e	-0,163	0,578	0,001	0,997
BES ^f - Comportamento alimentar compulsivo	-0,184	0,578	0,360	0,902
BDI ^g -depressão	-0,126	0,655	-0,430	0,109
BAI ^h -ansiedade	-0,250	0,369	-0,374	0,170

^a *Addiction Severity Index-Gambling*^b Escala de Seguimento de Jogadores.^c *Gambling Abstinence Self-Efficacy*^d *Gambling Symptom Assessment Scale*.^e Escala de rastreamento para dependência de sexo^f Binge Eating Scale^g Inventário de depressão de Beck.^h Inventário de ansiedade de Beck .

6.2.2 Análise multivariada

A tabela 6 mostra os resultados dos modelos finais de regressão linear para os potenciais de ligação DAT em estriado esquerdo e estriado direito.

Observa-se que a densidade de DAT no estriado esquerdo foi inversamente proporcional ao escore do Fator 1 da escala ESJ (abstinência do comportamento de jogo), enquanto que o escore de ASI-dias mostrou-se muito próximo à significância.

Referente à densidade de DAT no estriado direito, observou-se correlação inversa com auto-eficácia na abstinência. Os resultados dos dois modelos de regressão apontam para uma relação diretamente proporcional da densidade de DAT com atividade recente de jogo (ESJ-Fator 1:abstinência do comportamento de jogo) e ASI-Dias de jogo à esquerda e inversamente proporcional à percepção subjetiva de auto-controle (escore da GASS) à direita.

É interessante notar que além da significância estatística atingida pelos modelos, ambos apresentam elevada proporção de variância explicada (R^2) da variável dependente (PL do DAT), mais de 75 % no lado esquerdo e mais de 50% no lado direito.

Tabela 6 - Regressão linear passo-a-passo, modelos finais (N=15)

Potencial de ligação do DAT para estriado esquerdo^a	B^b	β^c	t	p
ESJ-Fator 1: abstinência do comportamento de jogo^d	-0,055	-0,574	-3,716	0,003
ASI-Dias de jogo^d	0,006	0,334	2,147	0,055
Idade	-0,010	-0,487	-3,173	0,009
Constante	2,077	-	8,517	<0,001
Potencial de ligação do DAT para estriado direito^e	B^b	β^c	t	p
Auto-eficácia	-0,003	-0,479	-2,227	0,046
Idade	-0,007	-0,391	-1,816	0,094
Constante	1,600		8,940	<0,001

^a $R^2 = 0,751$; $F_{[3,11]} = 11,06$; $p = 0,001$

^b Coeficiente Beta

^c Coeficiente Beta ajustado

^d Últimos 30 dias

^e $R^2 = 0,521$; $F_{[2,12]} = 6,523$; $p = 0,012$

ESJ: Escala de Seguimento de Jogadores

ASI: *Addiction Severity Index*

7 Discussão

A análise do perfil sócio-demográfico mostra que houve um pareamento efetivo quanto ao gênero, idade e escolaridade observada pela homogeneidade da amostra. Uma pequena diferença na escolaridade foi observada, porém não significativa. A amostra de jogadores foi predominantemente masculina, compatível com dados de estudos anteriores que utilizaram amostras clínicas (Tavares et al., 2010). A média de critérios para DSM para jogo patológico indica uma amostra de jogadores graves conforme esperado considerando tratar-se de uma amostra de pacientes em busca de tratamento.

Dos resultados apresentados dois achados se destacam. Primeiramente, jogadores patológicos não apresentam densidade de DAT aumentada quando comparados aos controles normais, mesmo após a realização de ANCOVA comparando novamente o PL de DAT entre jogadores e controles, com os escores de depressão e ansiedade como covariantes, não se observou correlação significativa.

Por outro lado, a densidade de DAT apresentou correlação significativa e direta com atividade de jogo, mas não com sintomas associados ao comportamento de abuso de sexo ou comida, apesar de estudos anteriores terem sugerido alterações nos níveis de DAT correlacionadas com comportamento alimentar patológico (Chen et al., 2008). Talvez esta ausência de correlação com dependências de sexo e comida, seja devido às escalas utilizadas para estes transtornos terem sido focadas exclusivamente em aspectos psicopatológicos, sem detalhamento da frequência,

intensidade e desejo por estas atividades, ou ainda que a densidade de DAT neste grupo se correlaciona mais especificamente com atividade de jogo.

De forma semelhante, para os jogadores patológicos não se verificou correlação significativa da densidade de DAT com os escores de depressão e ansiedade. Embora estudos anteriores sugiram alteração da densidade de DAT relacionadas à depressão (Brunswick et al., 2003) e ansiedade (Erro et al., 2012), nossos achados demonstram que nesta população os níveis de DAT se correlacionam mais fortemente com a atividade de jogo.

Uma possível conciliação para a aparente contradição entre a densidade normal de DAT em jogadores patológicos, que porém se associa à atividade de jogo, seria imaginar que uma redução prévia de DAT nos jogadores patológicos seria posteriormente compensada pela atividade intensa de jogo. De fato, os resultados neste estudo apontam para um possível efeito da atividade do jogo no aumento da densidade de DAT. É interessante notar que para cada formador de hábito, químico ou comportamental, este impacto pode ser diferente e até o presente momento difícil de prever, por exemplo, estudos com metanfetamina (Volkow et al., 2001; Chou et al., 2007) e álcool (Laine et al., 1999) mostram diminuição dos níveis de DAT correlacionados ao uso recente destas substâncias. Porém, têm sido relatados estudos com usuários de cocaína relacionando o aumento da densidade de DAT e o uso recente desta substância (Malison et al., 1998; Crits-Christoph et al., 2008). O efeito que a atividade de jogo provoca no cérebro é provavelmente diferente daquela provocada por uma substância, além de que uma substância química pode provocar efeitos neurotóxicos significativos.

Nota-se que a densidade de DAT nestes pacientes se correlaciona significativamente com atividade recente e fissura por jogo mais à esquerda e inversamente à percepção subjetiva de controle mais à direita. No entanto, como existe uma grande interdependência entre auto-eficácia, fissura e atividade de jogo recente, é difícil afirmar se existe realmente esta lateralização sugerida pelos dados, principalmente considerando que a amostra é pequena, logo, a localização desta associação pode ter sido meramente casual.

Interessantemente, a densidade de DAT não apresentou correlação significativa com prejuízo nas relações sociais e sofrimento emocional e financeiro, mensurados pelos escores da escala ESJ Fator 2 e Fator 3 respectivamente, os quais provavelmente apontam para o efeito crônico do jogo na vida de jogadores. Isto reforça ainda mais a especificidade da associação da densidade de DAT no corpo estriado à atividade de jogo, sendo que o registro mnêmico do estresse associado é provavelmente pertinente a estruturas cerebrais diversas. Logo, a densidade de DAT neste caso, seria um biomarcador de jogo recente e não um biomarcador para atividade crônica de jogo.

Visto que os dados sugerem que quanto mais intensa e recente foi a atividade de jogo, maior a densidade de DAT encontrada, então pela mesma lógica associativa, se este indivíduo fosse privado de jogar, a densidade de DAT se reduziria para níveis abaixo do identificado neles mesmos e nos controles normais. Portanto, no caso dos jogadores patológicos, a densidade de DAT poderia ser um indicador direto da atividade dopaminérgica que nestes pacientes é possivelmente reduzida antes do envolvimento com o jogo, ou depois durante períodos de abstinência forçada. Infelizmente o desenho do estudo não nos permite verificar esta hipótese. Contudo, a

literatura apresenta evidências neste sentido. A teoria da Síndrome da Deficiência da Recompensa Cerebral (Comings; Blum, 2000) inicialmente proposta para dependências de substâncias, atualmente também tem sido proposta para explicar dependências comportamentais, incluindo JP (Holst et al., 2010). Robinson e colaboradores postulam que jogadores estão mais propensos a se envolverem em eventos gratificantes para compensar um estado anedônico pré-existente, semelhante ao que é proposto para os dependentes de substâncias, considerando que a atividade do jogo é uma atividade relacionada ao aumento de liberação dopaminérgica (Meyer et al., 2004; Williams; Potenza, 2008). Interessantemente, um estudo de neuroimagem mostrou ativação dopaminérgica semelhante entre jogadores e controles, porém o disparo dopaminérgico correlacionou-se positivamente com gravidade dos sintomas de jogo patológico (Joutsa et al., 2012). Ou seja, jogadores patológicos buscam nas apostas um estímulo compensador da deficiência de atividade dopaminérgica e a densidade de DAT no caso destes pacientes pode refletir o quanto este mecanismo pode ser eficaz na produção desta “compensação”. Seria interessante verificar os efeitos da abstinência prolongada (neste caso 30 dias ou mais) de apostas na densidade de DAT de jogadores patológicos. Uma redução eventual confirmaria a hipótese levantada acima.

Se de fato jogadores vivem num regime crônico de hipodopaminergia, seria importante o desenvolvimento de métodos que pudessem compensar este fenômeno, como o próprio jogo, porém sem os prejuízos biopsicossociais inerentes a esta atividade. Existem dados na literatura indicando que o lazer tem papel fundamental na estabilização do quadro destes pacientes (Oei TP; Gordon, 2007).

Ao analisarmos os resultados deste estudo, há limitações a serem consideradas, tais como: o tamanho da amostra, pois isto dificulta a generalização destes achados. A inclusão de jogadores de diferentes tipos de jogos na mesma amostra, pois possivelmente existem jogos particularmente mais estimulantes a nível cerebral que outros. Jogos de vídeo-bingo, por exemplo, apresentam vários estímulos além da aposta em si, tais como estímulos visuais e auditivos, que podem levar a uma intensa estimulação cerebral. Além disto, as escalas utilizadas para dependência de sexo e comida sem detalhamento da frequência, intensidade e desejo destas atividades pode ter dificultado acharmos correlação entre densidade de DAT e estes comportamentos motivados.

Entretanto, apesar destas limitações, é importante considerarmos a homogeneidade da amostra, o pareamento bem realizado, o controle rigoroso para o uso do tabaco (controle *post-hoc*) e para outras variáveis intervenientes (idade, depressão e ansiedade).

Como achados de maior relevância tivemos que os jogadores com maior densidade de DAT foram os que mais jogaram recentemente e os quais tinham menor confiança em se manterem abstinentes, e logo, mais susceptíveis a recaídas. Desta forma, podemos considerar densidade de DAT como marcador de atividade de jogo recente e um potencial preditor de abstinência.

Futuros estudos deveriam verificar a densidade de DAT no início e no fim do tratamento, para elucidar se a diminuição da densidade de DAT ao longo do tratamento pode ser utilizada como preditor de resposta e prognóstico em jogadores patológicos. Adicionalmente seria interessante estudos de neuroimagem com diferentes subtipos de jogadores, de acordo com tipo de jogo mais frequente para o melhor entendimento das diferentes formas de estimulação decorrentes da atividade do jogo.

8 Conclusão

- A densidade de DAT não foi maior em jogadores patológicos quando comparados a controles normais.
- A densidade de DAT foi diretamente relacionada à intensidade de jogo recente.
- A densidade de DAT foi inversamente relacionada à confiança na abstinência.
- A densidade de DAT se correlacionou especificamente com a atividade de jogo, não mostrando correlação com outros comportamentos motivados.
- Estudos futuros devem investigar a possibilidade do uso da verificação da densidade de DAT como medida de resposta terapêutica e previsão de abstinência/recaída.

9 Anexos

ANEXO I

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Avaliação do Transportador Dopaminérgico no Jogo Patológico Através de Imagens de SPECT com TRODAT-1- ^{99m}Tc.

PESQUISADOR Renata Faro Guerra Guzzo

CARGO/FUNÇÃO: Psiquiatra..INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 115180.

UNIDADE DO HCFMUSP: ..M470

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA :

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**Avaliação do Transportador Dopaminérgico no Jogo Patológico Através de
Imagens de SPECT com TRODAT-1-^{99m}Tc.**

O Sr(a) está sendo convidado a participar de projeto de pesquisa para avaliação do Transportador Dopaminérgico (DAT) no Jogo Patológico (JP) através de imagens por Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) com TRODAT-1-^{99m}Tc. O objetivo desta pesquisa é estudar diferenças cerebrais entre pessoas com JP e pessoas saudáveis.

Este estudo utiliza um marcador de neurônio, o TRODAT para fazer quantificações do transportador de dopamina através do exame de SPECT. Esse traçador (TRODAT) é marcado com material radioativo [^{99m}Tc] formando o TRODAT-1-^{99m}Tc. que possibilita quantificar a concentração de DAT em determinadas regiões cerebrais, principalmente gânglios da base, região implicada na fisiopatologia do JP. O TRODAT-1-^{99m}Tc. é comumente utilizado para estudos moleculares de inúmeras doenças neuropsiquiátricas em diversos países do primeiro mundo, como Estados Unidos, Alemanha e Japão. A sua colaboração neste estudo vai ajudar a melhor caracterizar pacientes com JP o que poderá implicar em diferentes abordagens terapêuticas.

Antes de realizar os procedimentos de imagem o(a) Sr(a) vai responder questionários relacionados a diversas facetas do JP e irá submeter-se a uma bateria de testes neuropsicológicos. Esses testes neuropsicológicos devem durar em torno de 1 hora. As avaliações de imagem serão realizadas em três etapas. Uma equipe médica vai acompanhá-lo(a) durante todo exame e estimamos que o(a) Sr(a) vai permanecer aproximadamente 6 horas sob nossos cuidados: 1) na primeira etapa, o(a) Sr(a) receberá uma injeção de TRODAT-1-^{99m}Tc numa veia do braço; 2) na segunda etapa

(4hs após a injeção), o(a) Sr(a) deitará na máquina semelhante a uma tomografia onde fará o exame (a câmara de SPECT). O Sr(a) permanecerá na câmara por 20 minutos. Durante este tempo pede-se que permaneça imóvel para que as imagens sejam adquiridas com perfeição.

O exame com TRODAT-1- ^{99m}Tc . é muito seguro e utilizado rotineiramente; este exame utiliza uma quantidade mínima de material radioativo que permanece pouco tempo na corrente sanguínea (apenas algumas horas). A exposição à radiação neste exame é inferior a uma tomografia computadorizada realizada rotineiramente.

Os riscos envolvidos são:

Punção venosa: pode acarretar incômodo aos sujeitos e muitíssimo eventualmente flebite;

Exposição à radiação: a dose efetiva de radiação administrada a cada sujeito não ultrapassará o limite de 7 mSv, que é comparável ao grau de exposição em outros procedimentos diagnósticos de baixo risco, tais como o enema baritado. Tal nível de exposição à radiação encontra-se dentro dos limites recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para sujeitos maiores que 18 anos dentro de projetos de pesquisa (entre 5mSv e 50mSv). Esta dose é consideravelmente mais baixa do que o limite anual de exposição total a radiação recomendada pela OMS a indivíduos que participem de projetos de pesquisa.

Flebite: um profissional altamente capacitado realizará a punção venosa com todas as medidas de assepsia; após o exame, caso apresente inchaço, calor e vermelhidão no local da injeção entre em contato imediatamente a equipe médica para orientação (tratamento das manifestações precoces da flebite).

Medidas de proteção e minimização dos riscos envolvidos na pesquisa:

Qualquer problema que o (a) Sr (a) encontre será imediatamente atendido pela equipe.

A qualquer momento desta pesquisa você poderá contatar os pesquisadores nos números abaixo, para esclarecimentos sobre o curso da pesquisa.

A qualquer momento você poderá se recusar a participar ou retirar seu consentimento, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado médico.

As informações que possam identificá-lo retiradas, e codificadas de maneira a assegurar a garantia do sigilo e privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos nesta pesquisa.

Caso ocorra qualquer problema relacionado ao procedimento realizado, o nosso serviço se responsabiliza e acarretará com os custos de atendimento relativos aos riscos envolvidos.

A participação do senhor (a) nesse protocolo não trará nenhum benefício adicional direto à sua saúde e também não é necessário para o seu tratamento. Porém, os resultados obtidos por esse estudo permitirão melhor compreender o Jogo patológico. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dúvida relacionada a esta pesquisa, você poderá entrar em contato com Dr Hermano Tavares tel 38697805, endereço: Rua Dr Ovídio Pires de Campos, 785, Cep 01060-970, São Paulo, ou entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa localizado na Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação do Transportador Dopaminérgico no Jogo Patológico Através de Imagens de SPECT com TRODAT-1-^{99m}Tc.

Eu discuti com o Dr. Hermano Tavares sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de

esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

ANEXO II***Escala de Seguimento de Jogadores***

Nome: _____ Data: ___/___/___

AMJO - Ambulatório do Jogo Patológico e Outros Transtornos do Impulso
Hospital das Clínicas da FMUSP

As questões abaixo se referem ao jogo, ou outras áreas de sua vida que tenham sido afetadas por ele:

1. Com que frequência você jogou nas últimas 4 semanas?
 - 1) joguei diariamente
 - 2) joguei em média mais de uma vez por semana
 - 3) joguei em média uma vez por semana
 - 4) joguei ocasionalmente, em média menos de uma vez por semana
 - 5) não joguei

2. Nas últimas 4 semanas, da vez em que jogou por mais tempo, quanto tempo jogou?
 - 1) joguei mais de 12 horas seguidas
 - 2) joguei entre 8 e 12 horas seguidas
 - 3) joguei entre 4 e 8 horas seguidas
 - 4) joguei menos de 4 horas seguidas
 - 5) não joguei

3. Nas últimas 4 semanas, quanto dinheiro você perdeu no jogo em relação à sua renda?
 - 1) joguei sem ter renda própria, OU fiz empréstimos, desfiz-me de bem pessoal, economias, OU roubei (passei cheques sem fundos, falsifiquei cheques) para jogar ou pagar dívidas de jogo
 - 2) possuo renda própria e perdi mais que o equivalente a minha renda
 - 3) possuo renda própria e perdi o equivalente a minha renda ou mais que a metade desse valor
 - 4) possuo renda própria e perdi menos que a metade desse valor
 - 5) não tive perdas

4. Nas últimas 4 semanas, como esteve a sua vontade de jogar?
 - 1) senti uma vontade irresistível de jogar
 - 2) senti uma forte vontade de jogar, algumas vezes resistível, outras não
 - 3) senti uma forte vontade de jogar, porém resistível na maior parte do tempo
 - 4) senti uma leve vontade de jogar
 - 5) não tive vontade de jogar

-
5. Como você tem se sentido em relação a suas dívidas nas últimas 4 semanas?
 - 1) sinto-me extremamente pressionado, tenho jogado como forma de tentar obter dinheiro para saldar dívidas ou para aliviar as preocupações com elas
 - 2) sinto-me extremamente pressionado, porém não joguei, ou se joguei não foi motivado pelas dívidas
 - 3) tenho dívidas, mas elas não me preocupam no momento
 - 4) não tenho dívidas

 6. Nas últimas 4 semanas, quanto problema emocional o jogo lhe causou (sofrimento, angústia, culpa, vergonha, constrangimento)?
 - 1) extremo
 - 2) muito
 - 3) moderado
 - 4) leve
 - 5) nenhum

 7. Nas últimas 4 semanas, como esteve o seu relacionamento familiar (com as pessoas com quem mora ou, se mora sozinho, com familiares com quem tem contato próximo)?
 - 1) não tive contato com minha família
 - 2) minha família me culpa e me critica muito OU estive isolado a maior parte do tempo
 - 3) minha família ainda desconfia de mim, mas às vezes sinto afeto e encorajamento por parte deles
 - 4) sinto afeto e encorajamento por parte de minha família, mas às vezes eles ainda me criticam
 - 5) sinto muito encorajamento por parte de minha família, eles agora confiam em mim e passamos bons momentos juntos

 8. Nas últimas 4 semanas você teve dinheiro suficiente para suprir as suas necessidades e as de sua família?
 - 1) tive sérias dificuldades
 - 2) no geral não tive dinheiro suficiente e precisei pedir dinheiro emprestado
 - 3) cerca de metade do tempo tive dificuldades financeiras, porém não precisei pedir dinheiro emprestado
 - 4) no geral tive dinheiro suficiente, porém com pequenas dificuldades
 - 5) tive dinheiro suficiente para as necessidades básicas

 9. Como você tem ocupado seu tempo livre nas últimas 4 semanas? Utilize os números abaixo para marcar o número de vezes que realizou cada uma das atividades descritas.

número de vezes

Atividades Esportivas

em academias ou clubes	0	1	2	3	4 ou +

em ambiente externo, como corridas ou caminhadas	0	1	2	3	4 ou +

joguei futebol ou outros esportes coletivos	0	1	2	3	4 ou +

outras. Especifique: _____	0	1	2	3	4 ou +

Atividades culturais

fui ao cinema, teatro, museu ou exposição de arte	0	1	2	3	4 ou +

ouvi música	0	1	2	3	4 ou +

leitura individual, em grupo ou participei de um curso	0	1	2	3	4 ou +

outras. Especifique: _____	0	1	2	3	4 ou +

Atividades de grupo

fui ao JA ou outro grupo de anônimos, grupos religiosos ou de reflexão, grupos de atividade voluntária	0	1	2	3	4 ou +

fui à igreja	0	1	2	3	4 ou +

passsei meu tempo com amigos	0	1	2	3	4 ou +

outras. Especifique: _____	0	1	2	3	4 ou +

10. Qual foi a sua satisfação em realizar as atividades acima?

- 1) Nenhuma, ou não fiz nada
- 2) Muito pouca satisfação
- 3) Pouca satisfação
- 4) Razoável satisfação
- 5) Muita satisfação

10 Referências

American Psychiatric Association DSM V TR. *Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais*. 4ª edição. Texto revisado. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview-MINI: validação da entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22(6): 106-15.

Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, Suhara T Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197(2):229-35.

Beck AT, Steer RA, Garbin MG. *Escalas Beck: inventário de depressão de beck (bdi), inventário de ansiedade de beck (bai), escala de desesperança de beck (bhs) e escala de ideação suicida (bsi)*. Trad. Cunha, JA. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

Bergh C, Eklund T, Södersten P, Nordin C. Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychol Med*. 1997; 27(2):473-5.

Bernstein PL. *Desafio aos deuses: a fascinante história do risco*. Rio de Janeiro: Campus; 1997.

Bloch F, Hansen W, Packard M. Nuclear induction. *Hys Rev*. 1946;69: 127.

Blum K; Sheridan PJ; Wood RC; Braverman ER; Chen TJH; Cull JG; Comings DE. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med*. 1996; 89:396-400.

Bodi N, Keri S, Nagy H. Reward-learning and novelty seeking personality: a between and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain*. 2009;132: 2385-95.

Boulton AA, Eisenhofer G. Catecholamine metabolism: from molecular understanding to clinical diagnosis and treatment. *Adv Pharmacol*. 1998;42:273-292.

Brady KT, Randall CL. Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22(2):241-252.

Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):63-75.

Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan R, Flanagan RJ, Ell PJ, Pilowsky LS. Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? an in vivo quantitative [¹²³I] epidepride SPET study of amisulpride-treated patients. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(8):1413-20.

Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behaviour- review of data from preclinical research. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005;427:14-21.

Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD, Newberg A. Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [^{99m}Tc] TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(10):1836-41.

Carlini IEA, Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA. Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país: 2001. São Paulo: *CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas*; UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo; 2002.

Carnes P. *Out of the shadows: understanding sexual addiction*. Minneapolis: CompCare; 1983.

- Carrión OA, Stamelou M, Rodríguez EM, González MM, Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine* 2010; 3:24.
- CID-10. Classificação de transtornos mentais e de comportamento: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Coord. Org. Mundial de Saúde. Trad. Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artmed; 1993.
- Chambers RA, Potenza MN. Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *J Gambl Stud.* 2003; 19(1):53-84. [
- Chang L. A method fo attenuation correction in computed tomography. IEEE. *Trans Nucl Sci.* 1987;25: 638-643.
- Chang L, Alicata D, Ernst T, Volkow N. Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction.* 2007;102 (Suppl. 1), 16-32.
- Cheon KA, Ryu YH, Namkoong, Kim CH, Kim JJ, Lee JD. Dopamine transport density of basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette's disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2004;130(1):85-95.
- Chen PS, Yang YK, Yeh TL. Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers - a SPECT study. *Neuroimage.* 2008; 40:275-279.
- Chou YH, Huang WS, Su TP, Lu RB, Wan FJ, Fu YK. Dopamine transporters and cognitive function in methamphetamine abuser after a short abstinence: A SPECT study. *European Neuropsychopharmacology.* 2007;17(1):46-52.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 975-990.

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. The Temperament and Character Inventory (TCI). A guide to its development and use. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University; 1994.

Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*. 1996; 6:223-234.

Comings DE, Gonzalez N, Wu S. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999; 88:358-368.

Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*. 2000;126:325-41.

Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet*. 2001;60:107-116.

Cox SM, Benkelfat C, Dagher A, Delaney JS, Durand F, McKenzie SA, Kolivakis T, Casey KF, Leyton M. Striatal dopamine responses to intranasal cocaine self-administration in humans. *Biol Psychiatry*. 2009;65(10):846-50.

Crits-Christoph P, Newberg A, Winteringb N, Ploesslb K, Gibbonsa MBC, Ring-Kurtza S, Gallopc R, Presenta J. Dopamine transporter levels in cocaine dependent subjects. *Drug Alcohol Depend*. 2008;98(1-2): 70-76.

Crockford DN, Goodyear B, Edwards J. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry*. 2005;58:787-795.

Cunningham-Williams RM, Cottler LB, Compton WM, Spitznagel EL, Ben-Abdallah A. Problem gambling and comorbid psychiatric and substance use disorders among drug users recruited from drug treatment and community settings. *J Gambl Stud*. 2000;16(4):347-76.

Cunha JA. *Manual da versão em português das Escalas Beck*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

Da Silva Lobo DS, Vallada HP, Knight J, Martins SS, Tavares H, Gentil V, Kennedy JL. Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *J Gambli Stud*. 2007; 3(4):421-33.

Delgado MR. Reward-related responses in the human striatum. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1104, 70-88.

Erro R, Pappatà S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Moccia M, Giordano F, Brunetti A, Pellecchia MT, Salvatore M, Barone P. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jul 11. [Epub ahead of print].

Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*. 2005;8(11): 1481-1489.

Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Rev Bras Psiquiatr*. [online], 2001;23(4):215-220.

Freitas SR, Lopes CS, Appolinário JC, Coutinho W. The assessment of binge eating disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structure clinical interview for the DSM-IV. *Eating Behaviors*. 2006;7(3):282-289.

Freud S. (1928). Dostoiévski e o parricídio. *In: Obras Completas ESB*. Rio de Janeiro: Imago; 1990. p 315.

Galetti AM. Desenvolvimento e avaliação psicométrica da escala de seguimento de jogadores: uma medida de evolução para jogadores patológicos em tratamento. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-10102006-144841/>. Acessado em 15 de Maio de 2009.

Gardner EL. Brain reward mechanisms. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editors. *Substance Abuse. A comprehensive Textbook*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 51-85.

Goodman A. *Sexual Addiction: nosology, diagnosis, etiology, and treatment*. In: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.505-539.

Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol Addiction Biology*. 2010;15: 491-503.

Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA. Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(5):233-41.

Grant JE, Kim SW. Demographic and clinical features of 131 adult pathological gamblers. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):957-962.

Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav*. 1982;7:47-55.

Haber NS. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*. 2003; 26(4): 317-330.

Hakymez HS, Dagher A, Smith SD, Zald DH. Striatal dopamine transmission in healthy humans during a passive monetary reward task. *Neuroimage*. 2008; 39(4):2058-65. Epub Nov 7. 2007.

Hodgins DC, Peden N, Makarchuk K. Self-efficacy in pathological gambling treatment outcome: Development of a gambling abstinence self-efficacy scale (GASS). *International Gambling Studies*. 2004; 4:99-108.

Hoexter MQ, Shavitt RG, D'Alcanta CC, Cecconi JP, Diniz JB, Belotto-Silva C, Hounie AG, Borcato S, Moraes I, Joaquim MA, Cappi C, Sampaio AS, Mathis MA, Batistuzzo MC, Lopes AC, Rosa AC, Muniz RK, Marques AH, Santos LC, Taub A, Duran FL, Dougherty DD, Busatto GF, Bressan RA, Miguel EC. The drug-naïve OCD patients imaging genetics, cognitive and treatment response study: methods and sample description. The drug-naïve OCD patients imaging genetics, cognitive and treatment response study: methods and sample description. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(4):349-53.

Hollander E, Buchalter AJ, DeCaria CM. Pathological gambling. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3):629-42.

Holst RJ, Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Brain imaging studies in pathological gambling. *Curr Psychiatry Rep*. 2010; 12(5):418-2.

Howard MO, Kivlahan D, Walker RD. Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: Applications to substance use disorders. *J Stud Alcohol*. 1997, 58(1):48-66.

Hwang WJ, Yao WJ, Fu YK, Yang AS. [^{99m}Tc]TRODAT-1- ^{99m}Tc/[¹²³I]IBZM SPECT studies of the dopaminergic system in Tourette syndrome. *Psychiatry Res*. 2008;162(2):159-66.

Hou H, Jia S, Hu S, Fan R, Sun W, Sun T, Zhang H. Reduced striatal dopamine transporters in people with internet addiction disorder. *J Biomed Biotechnol*. 2012. Epub 2012 Mar 13.

Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46:1016-1022.

Ibáñez A, Blanco C, de Castro IP, Fernandez-Piqueras J, Sáiz-Ruiz J. Genetics of pathological gambling. *J Gamb Stud*. 2003;19(1):11-22.

Iancu I, Lowengrub K, Dembinsky Y, Kotler M, Dannon PN. Pathological gambling: an update on neuropathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2008;22(2):123-38.

Johanson CE, Frey KA, Lundahl LH, Keenan P, Lockhart N, Roll J, Galloway GP, Koeppe RA, Kilbourn MR, Robbins T, Schuster CR. Cognitive function and nigrostriatal markers in abstinent methamphetamine abusers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):327-38.

Joutsa J, Johansson J, Niemelä S, Ollikainen A, Hirvonen MM, Piepponen P, Arponen E, Alho H, Voon V, Rinne JO, Hietala J, Kaasinen V. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *Neuroimage*. 2012;60(4):1992-9.

Kim CH, Cheon KA, Koo MS, Ryu YH, Lee JD, Chang JW, Lee HS. Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1637-43.

Kim CH, Cheon KA, Koo MS, Ryu YH, Lee JD, Chang JW, Lee HS. Dopamine transporter density in the basal ganglia in obsessive-compulsive disorder, measured with [123I]IPT SPECT before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychobiology*. 2007;55(3-4):156-62.

Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YH. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry*. 2001;49: 914-921.

Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62(9):1377-81.

- Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. The neurobiology of drug and alcohol addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992;654:171-191.
- Krause KH, Dresel SH, Krause J, la Fougere C, Ackenheil M. The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(7):605-13.
- Kung HF, Kim HJ, Kung MP, Meegalla SK, Plossl K, Lee HK. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1- 99mTc. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(11): 1527-30.
- Laine TP, Ahonen A, Torniainen P, Heikkilä J, Pyhtinen J, Räsänen P, Niemelä O, Hillbom M. Dopamine transporters increase in human brain after alcohol withdrawal. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):189-91, 104-5.
- Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, Sahakian BJ, Clark L. Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. *Addiction*. 2009;104(6):1006-15.
- Laurelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20: 423-451.
- Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27:867-869.
- Ledgerwood DM, Downey KK. Relationship between problem gambling and substance use in a methadone maintenance population. *Addict Behav*. 2002; 27(4):483-91.
- Lejoyeux M, Mc Loughlin M, Ades J. Epidemiology of behavioral dependence: literature review and results of original studies. *Eur Psychiatry*. 2000;15:129-134.

Lesieur HR: *The Chase: Career of the Compulsive Gambler*. Cambridge, Mass: Schenkman, 1984

Lesier HR, Blume SB. Modifying the Addiction Severity Index for use with pathological gamblers. *Am J Addict*. 1992;1:240-247.

Letchworth SR, Nader MA, Smith HR, Friedman DP, Porrino LJ. Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *J Neurosci*. 2001; 21:2799-2807.

Linnet J, Peterson E, Doudet DJ, Gjedde A, Mølle A. Dopamine release in ventral striatum of pathological gamblers losing money. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122:326-333.

Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction*. 2011; 106(2):383-90. Epub 2010 Sep 30.

Lobo DS, Kennedy JL. The genetics of gambling and behavioral addictions. *CNS Spectr*. 2006;11(12):931-9.

Ma SY, Ciliax BJ, Stebbins G, Jaffar S, Joyce JN, Cochran EJ, Kordower JH, Mash DC, Levey AI, Mufson EJ. Dopamine transporter-immunoreactive neurons decrease with age in the human substantia nigra. *J Comp Neurol*. 1999;409:25-37.

Malison RT, Best SE, van Dyck CH, McCance EF, Wallace EA, Laruelle M, Baldwin RM, Seibyl JP, Price LH, Kosten TR, Innis RB. Elevated striatal dopamine transporters during acute cocaine abstinence as measured by [123I] beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*. 1998;155:832-834.

- Martinez D, Greene K, Broft A, Kumar D, Liu F, Narendran R, Slifstein M, Heertum VR, Kleber HD. Lower level of endogenous dopamine in patients with cocaine dependence: findings from PET imaging of D(2)/D(3) receptors following acute dopamine depletion. *Am J Psychiatry*. 2009;166(10):1170-7.
- Martins SS, Tavares H, Lobo DSS, Galetti AM, Gentil V. Pathological gambling, gender, and risk-taking behaviors. *Addict Behav*. 2004; 29(6):1231-1235.
- McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C]WIN-35,428. *J Neurosci*. 1998;18(20):8417-8422.
- McGrath DS, Barrett SP. The comorbidity of tobacco smoking and gambling: a review of the literature. *Drug Alcohol Rev*. 2009; 28(6):676-81.
- McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP, Barr HL, Evans F. The addiction severity index in three different populations. NIDA. *Res Monogr*. 1984; 55:217-23.
- Meegalla SK, Plössl K, Kung MP, Chumpradit S, Stevenson DA, Kushner SA, McElgin WT, Mozley PD, Kung HF. Synthesis and characterization of technetium-99m-labeled tropanes as dopamine transporter-imaging agents. *J Med Chem*, 1997; 40(1):9-17.
- Meyer G, Schwertfeger J, Exton MS, Janssen OE, Knapp W, Stadler MA, Schedlowski M, Krüger TH. Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1272-80.
- Miedl SF, Fehr T, Meyer G. Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiatry Res*. 2010; 181:165-173.

Mozley PD, Acton PD, Barraclough ED, Plessi K, Gur RC, Alavi A, Mathur Am Saffer J, Kung HF. Effects of age on dopamine transporters in healthy humans. *J Nucl Med.* 1999; 40:1812-1817.

Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plassh K, Matthew SB, Siderowf A, Leopold NA, Li PY, Ahavi A, Kung HF. Binding of [^{99m}Tc] TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med.* 2000;41(4):584-589.

Mozley PD, Stubbs JB, Plossl K, Dresel SH, Barraclough ED, Alavi A, Araujo LI, Kung HF. Biodistribution and dosimetry of TRODAT-1- ^{99m}Tc: a technetium-99m tropane for imaging dopamine transporters. *J Nucl Med.* 1998;39(12): 2069-76.

O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction.* 2011;106(5):866-7. Epub Oct 6, 2010.

Oei TP, Gordon LM. Psychosocial factors related to gambling abstinence and relapse in members of gamblers anonymous. *J Gambl Stud.* 2008 Mar;24(1):91-105. Epub 2007 Aug 3.

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim S-GI, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Neurobiology.* 1992; 89:5951-5955.

Otaduy MC, Toyama C, Arantes PR, Amaro E. Técnicas de obtenção das imagens em neurorradiologia. In: Leite CC; Lucato LT; Amaro E. *Neurorradiologia. Diagnóstico por imagem das alterações encefálicas.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 1-5.

Pagani LS, Derevensky JL, Japel C. Predicting gambling behavior in sixth grade from kindergarten impulsivity: a tale of developmental continuity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(3):238-243.

Petry NM. Validity of a gambling scale for the addiction severity index. *J Nerv Ment Dis.* 2003;191(6):399-407.

Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(5):564-74.

Petry NM. Gambling and substance use disorders: current status and future directions. *Am J Addict.* 2007;16:1-9.

Piccini PP. Dopamine transporter: basic aspects and neuroimaging. *Mov Disord.* 2003;18(Suppl. 7):S3-S8.

Pohjalainen T, Rinne JO, Någren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Syvälahti EK, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1998; 3(3):256-260.

Potenza MN: Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008; 363:3181-3189.

Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, Wu R, Rounsaville BJ, O'Malley SS. Gender-related differences in the characteristics of problem gamblers using a gambling helpline. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(9):1500-1505.

Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(11):1990-4.

Porrino LJ, Lyons D, Smith HR, Daunais JB, Nader MA. Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *J Neurosci.* 2004;24:3554-3562.

Purcell E, Torrey H, Pound R. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solids. *Phys Rev.* 1946; 69:37-8.

Rodriguez-Jimenez R, Avila C, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Monasor R, Jimenez M, Aragües M, Hoenicka J, Rubio G, Palomo T. Impulsivity and sustained attention on pathological gamblers: influence of childhood ADHD history. *J Gambl Stud.* 2006;22(4):451-61.

Robilotta CC. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 20(2/3):134-42.

Robinson TE, Berridge KC: Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008, 363:3137-3146.

Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(4): 1027-1038.

Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Takei N, Mori N. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(8):1206-14.

Schmitt GJ, la Fougère C, Dresel S, Frodl T, Hahn K, Möller HJ, Meisenzahl EM. Dual-isotope SPECT imaging of striatal dopamine: first episode, drug naïve schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):133-41.

Shih MC, Amaro E Jr, Ferraz HB, Hoexter MQ, Goulart FO, Wagner J, Lin LF, Fu YK, Mari JJ, de Lacerda AL, Tufik S, Bressan RA. Neuroimaging of the dopamine transporter in Parkinsons disease: first study using SPECT com TRODAT-1- ^{99m}Tc and SPECT in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3A):628-34.

Shinohara K, Yanagisawa A, Kagota Y, Gomi A, Nemoto K, Moriya E, Furusawa E, Furuya K, Terasawa K. Physiological changes in Pachinko players; beta-endorphin, catecholamines, immune system substances and heart rate. *Appl Human Sci.* 1999;18(2):37-42.

Silveira DX, Vieira AC, Palomo V, Silveira ED. Validade de critério e confiabilidade da versão brasileira de uma escala de rastreamento para dependência de sexo. *Rev Bras Psiquiatr.* [online]. 2000;22(1):04-10.

Slutske WS, Caspi A, Moffitt TE, Poulton R. Personality and problem gambling: a prospective study of a birth cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):769-75.

Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage.* 2003;19:1709-1715.

Skuse D H, Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn Sci.* 2009;13(1):27-35.

Steeves TDL, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Eimeren TV, Rusjan P, Houle S, Strafella AP. Increase striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain.* 2009;132:1376-1385.

Tanaka Y, Meguro K, Yamaguchi S, Ishii H, Watanuki S, Funaki Y, Yamaguchi K, Yamadori A, Iwata R, Itoh M. Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med.* 2003;17(7):567-73.

Tavares H, Martins SS, Lobo DS, Silveira CM, Gentil V, Hodgins DC. Factors at play in faster progression for female pathological gamblers: an exploratory analysis. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):433-8.

Tavares H, Gentil V. Pathological gambling and obsessive-compulsive disorder: towards a spectrum of disorders of volition. *Rev Bras Psiquiatr*, São Paulo. 2007;29(2): 107-17.

Tavares H, Carneiro E, Sanches M, Pinsky I, Caetano R, Zaleski M, Laranjeira R. Gambling in Brazil: lifetime prevalences and socio-demographic correlates. *Psychiatry Res*. 2010;180(1):35-41. May 18 Epub. 2010.

Tavares H, Rossini D. Jogo patológico. In: Abreu CN, Tavares H, Cordás T, organizadores. *Manual dos transtornos do controle dos impulsos*. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Tavares H. A neurobiologia dos transtornos do impulso. In: Busatto Filho G. *Fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos*. São Paulo: Atheneu; 2006.

Tiffany ST. A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev*. 1990; 97:147-168.

Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Hitzemann R, Ding Y-S, Pappas N: Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1440-1443.

Volkow N, Chang L, Wang G, Fowler J, Leonido-Yee M, Franceschi D. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry*. 2001;158:377-82.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*. 2004;9:557-569.

Volkow ND, Wang GS, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, Jayne M, Ma Y, Wong C. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci*. 2006; 5:26-27.

Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol*. 2007;64(11):1575-1579.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008; 363:3109-3111.

Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(11):1750-1752.

Wang GJ, Volkow ND, Logan J. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001; 357:354-357.

Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.

Weinstock J, Ledgerwood DM, Modesto-Lowe V, Petry NM. Ludomania: cross-cultural examinations of gambling and its treatment. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008; 30(Suppl 1):S3-S10.

White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem*. 2002; 77:125-184.

Williams WA, Potenza MN. Neurobiologia dos transtornos do controle do impulso. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(Supl I): S24-30.

Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews*. 2004;5(6):483-494.

Wrase J, Grusser SM, Klein S. Development of alcohol- associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. *Eur Psychiatry*. 2002, 17:287–291.

Yacubian J, Büchel C. The genetic basis of individual differences in reward. Processing and the link to addictive behavior and social cognition. *Neuroscience*. 2009,164 55-71.

Yeh TL, Lee IH, Chen PS, Yu L, Cheng SH, Yao WJ, Yang YK, Lu RB, Chiu NT. Social support and striatal dopaminergic activities: is there a connection? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(7):1141-6. Epub,Jun 21 2009.

Yang YK, Yao WJ, Yeh TL, Lee IH, Chen PS, Lu RB, Chiu NT. Decreased dopamine transporter availability in male smokers -- a dual isotope SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):274-9. Epub Aug 2007.

Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, Gunn R, McGlone F, Dichter GS, Dagher A. Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci*. 2004;24(17):4105-12.