

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Instituto de Ciências Biológicas**  
**Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Suas Fronteiras**

**Vanessa Rodrigues Lauer**

**ÔMEGA-3 E TOXICODEPENDÊNCIA**

**Belo Horizonte**

**2017**

**Vanessa Rodrigues Lauar**

**ÔMEGA-3 E TOXICODEPENDÊNCIA**

Monografia apresentada ao Departamento de Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurociências e suas Fronteiras.

Orientadora: Daniele Cristina de Aguiar

**Belo Horizonte**

**2017**

## Ficha Catalográfica

Lauar, Vanessa Rodrigues

L366o Ômega-3 e toxicodependência./Vanessa Rodrigues 2017  
Lauar; Orientadora, Daniele Cristina de Aguiar. – 2017.

36 f.: il.

Monografia (especialização) – Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Neurociências, 2017.

Inclui bibliografia.

1. Ácidos graxos Omega-3. 2. Toxicologia I. Aguiar, Daniela Cristina de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. Departamento de Neurociências.  
III. Título.

CDU 615.9

Elaborada por Gislene Rodrigues da Silva. CRB/6:3293

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniele Cristina de Aguiar pela parceria, oportunidade, ensinamentos transmitidos e exemplo de cientista com a 'inquietação' necessária para a busca maravilhosa de conhecimentos.

Aos meus colegas de especialização, pelos momentos produtivos e felizes vivenciados no decorrer do curso.

À minha mãe, Dipaolo e meus familiares, pelo apoio, estímulo e confiança aliados a um amor eternizado no meu coração.

Ao meu bom Deus, por fortalecer minha resiliência me tornando capaz de reverter batalhas da vida, vencidas, em caminhos a serem seguidos em benefício do meu próximo.

***“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, e sim ter novos olhos.”***

***(Marcel Proust)***

## RESUMO

O uso crônico de substâncias aditivas modifica a homeostasia do sistema nervoso central, afetando diretamente a função dos neurônios, interferindo com o funcionamento de diversos neurotransmissores, desencadeando processos como neuroinflamação, alteração na plasticidade sináptica e neurodegeneração. Neste contexto observa-se a predisposição ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos além de déficits cognitivos. Estudos clínicos e experimentais sugerem que o ácido graxo essencial, ômega-3 (EPA e DHA, ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico, respectivamente) é capaz de atenuar os prejuízos de cognição, além de promover efeitos ansiolíticos e antidepressivos, por mecanismos que influenciam a ação de neurotransmissores envolvidos no processo de adição, como o sistema dopaminérgico e serotoninérgico. O objetivo do presente trabalho foi verificar o efeito neuroprotetor desse ácido graxo essencial na toxicodependência, através de revisão da literatura científica utilizando-se o portal CAPES, no qual acessou-se os seguintes bancos de dados: *Pubmed, Medline, Pubmed Central (PMC), Lilacs, Google Scholar, Web of Science*. Foram encontrados setenta e três trabalhos dos quais quatorze foram utilizados. Excluiu-se os trabalhos que não correlacionaram a suplementação de ômega-3 com drogas de abuso. Observou-se que o consumo de cápsulas com 3 g de óleo de peixe/dia correlacionou-se fortemente com baixos escores de ansiedade e agressividade em abusadores de substâncias. Além disso, observou-se que o consumo de 2,70 g de EPA e 2,04 g de DHA/dia promoveu redução do “*craving*” para o cigarro. Adicionalmente observou-se que os níveis séricos de ômega-3 seria um bom preditor das probabilidades de recaídas em usuários de cocaína. Apesar da escassez de pesquisas, evidências sugerem que o ômega-3 seja um adjuvante às intervenções farmacológicas e psicoterápicas no tratamento de transtornos por uso de substâncias.

**Palavras-chave:** ômega-3, ácidos graxos poli-insaturados PUFAs n-3, transtornos psiquiátricos, desordens pelo uso de substâncias (SUDs).

## ABSTRACT

The chronic use of addictive substances modifies the homeostasis of the central nervous system, directly affecting the function of the neurons, interfering with the functioning of several neurotransmitters, triggering processes such as neuroinflammation, alterations in synaptic plasticity and neurodegeneration. In this context it is observed the development of psychiatric disorders and cognitive deficits. Clinical and experimental studies suggest that the essential fatty acid omega-3 (EPA and DHA, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, respectively), is able to attenuate the losses of cognition besides promoting anxiolytic and antidepressant effects, by mechanisms that can influence the dopaminergic and serotonergic system that are involved with the addiction process. The objective of the present study was to verify the neuroprotective effect of this essential fatty acids in the toxic dependence, through an integrated review of the scientific literature using the CAPES portal in which the following databases were accessed: Pubmed, Medline, Pubmed Central (PMC), Lilacs, Google Scholar, Web of Science. We found seventy-three studies of which fourteen were used. Excluded were studies that did not correlate omega-3 supplementation with drugs of abuse. It was observed that the consumption of capsules with 3 g of fish oil/day, correlated strongly with low scores of anxiety and aggressiveness scores in substance abusers. Additionally, it was observed that the consumption of 2,70 g of EPA and 2,04 g of DHA/day, promoted reduction of cigarette craving. Further, the serum omega-3 level would be a good index for relapses in cocaine users. Despite the lack of research, evidence suggests that omega-3 could be an adjuvant to pharmacological and psychotherapeutic interventions for the treatment of substance use disorders.

**Keywords:** omega-3, polyunsaturated fatty acids PUFAs n-3, psychiatric disorders, substance use disorders (SUDs).

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
1.1	Epidemiologia dos transtornos por uso de substâncias.....	7
1.2	Consequências do uso prolongado de drogas de abuso.....	9
1.3	Possíveis terapias para controle da adição .....	10
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos .....	14
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
4.1	Neurobiologia da adição.....	15
4.2	Ômega-3 e função neuronal .....	19
4.3	Ômega-3 como um ácido graxo neuroprotetor .....	25
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia dos transtornos por uso de substâncias

Vício é uma palavra derivada do latim *'addicere'* que significa 'escravizado por' ou 'vinculado', considerado uma desordem crônica do cérebro caracterizada por compulsão e comportamento de recaídas após utilização de determinadas substâncias (HAMMOND; MAYES; POTENZA, 2014). O consumo das substâncias promove alterações comportamentais, cognitivas e fisiológicas e o indivíduo persiste no uso apesar das consequências negativas. Toxicodependência pode gerar ou exacerbar diferentes graus de desordens neuropsiquiátricas (HE *et al.*, 2009). Influências religiosas, culturais, industriais, sociopolíticas em conjunto com vulnerabilidade psicológica, anormalidades bioquímicas, genéticas e condicionamento ambiental são fatores predisponentes à adição (ROBINSON; ADINOFF, 2016).

Os transtornos relacionados a substâncias segundo a nova classificação diagnóstica americana - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - quinta edição (DSM-5), abrangem dez classes distintas de drogas: álcool; cafeína; *cannabis*; alucinógenos fenciclidina e outros alucinógenos; inalantes; opióides; sedativos; hipnóticos e ansiolíticos; estimulantes (cocaína, anfetaminas e outros estimulantes não-especificados); tabaco e outras substâncias ou substâncias desconhecidas. Tais substâncias promovem a ativação do sistema de recompensa do cérebro, o qual está associado ao reforço de comportamentos e ativação de memórias (DSM-5). Algumas das principais mudanças introduzidas na atual versão foram: inclusão do conceito de *craving* (fissura), como um forte desejo e impulso de usar uma substância, critérios diagnósticos para intoxicação, abstinência, transtorno induzido por medicação/substância e transtornos induzidos por substâncias não especificados, estratificação do quadro de gravidade da dependência de acordo com o número de critérios preenchidos em transtorno leve, moderado ou grave, e inclusão dos diagnósticos de abstinência de *cannabis* e abstinência de cafeína (ROBINSON; ADINOFF, 2016).

Dados da literatura científica indicam que transtornos mentais e decorrentes do uso de substâncias não são prioridade para políticas de saúde globais, quando comparados com doenças crônicas não-transmissíveis, mas este cenário vem mudando ao longo do tempo (BAXTER *et al.*, 2013).

O padrão problemático de comportamentos relacionados a distúrbios pelo uso

de substâncias mostra alta correlação com doenças mentais especialmente com ansiedade, impulsividade, depressão, esquizofrenia e transtornos psicóticos (MAREMMANI *et al.*, 2017).

Baxter e colaboradores (2013) através de uma revisão sistemática sobre prevalência global de transtornos mentais e pelo uso de substâncias, utilizando dados do *Global Burden of Diseases, Injuries, And Risk Factors Study 2010* (GBD 2010, abrangente estudo sobre a análise da carga mundial das doenças mentais e decorrentes do abuso de substâncias) coletados em 187 países e 21 regiões do mundo, obtiveram os seguintes resultados: SUDs estão na liderança das causas de todos os anos vividos com deficiência (YLDs) no mundo inteiro (22,9%), são responsáveis por 0,5% de todos os anos de vida perdidos por mortalidade prematura (YLLs) com o uso de substâncias e 7,4% de todas as deficiências ajustadas por anos de vida (DALYs), sendo que deste total 10,9% corresponderam aos transtornos pelo uso de drogas ilícitas e 9,6% pelo uso de álcool.

Merikangas (2012) relata que estudos epidemiológicos sobre uso de substâncias e transtornos ocasionadas pelo uso, fornecem importantes dados que podem melhorar nossa habilidade para prevenirmos e tratarmos toxicodependência. O autor descreve em uma amostra nacionalmente representativa de jovens americanos, a prevalência de 8% de desordens pelo uso de álcool e 2 a 3% pelo uso de drogas ilícitas, destacando a adolescência (idade de 13 a 18 anos) como um período chave para o início e desenvolvimento dessas doenças.

Lopes *et al* (2013) também ressalta a adolescência como um período de vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias, pois neste ciclo da vida os sistemas neurocognitivos responsáveis pela avaliação de risco, interação social e controle de impulsividade ainda estão em desenvolvimento, e alega a partir de estudos epidemiológicos realizados com adolescentes brasileiros, que 23% dessa população usa drogas, sendo o álcool a substância mais consumida. Conforme revisado pelo autor, pesquisas envolvendo estudantes de ensino fundamental e médio em vinte e sete capitais brasileiras, comparadas com pesquisas na mesma população-alvo em outros países, destaca o álcool, o tabaco e a *cannabis* como as drogas mais utilizadas salientando que a proporção de usuários aumenta com a idade, aumentando assim o risco de desenvolvimento de comorbidades.

Estudo desenvolvido por Ghulam *et al.* (2016) avaliando a prevalência do uso

de substâncias psicoativas em uma população de zonas pobres da Índia, observou a seguinte ordem de frequência de uso: 53,9% para o tabaco, 46,5% de consumo de álcool, 8,9% *cannabis*, 4,9% opióides, 2,0% sedativos e hipnóticos, 1,0% solventes e 0,1% cocaína, concluindo que substâncias de abuso são atualmente um importante problema de saúde em todo o mundo.

## **1.2 Consequências do uso prolongado de drogas de abuso**

Além dos transtornos decorrentes do uso de substâncias, a utilização de drogas aumenta o risco dos usuários desenvolverem adições a outras substâncias e doenças como HIV/AIDS, câncer, diabetes tipo 2, obesidade, ataques cardíacos, distúrbios hepáticos como hepatite viral C, outras doenças sexualmente transmissíveis e perda na funcionalidade do cérebro por alterações neuroquímicas (KUMPFER, 2014). Observou-se também que o início precoce do consumo de álcool (11- 12 anos de idade) está relacionado na adolescência e na idade adulta com abandono do ensino médio, comportamento delinqüente e problemas de emprego (ELLICKSON; TUCKER; KLEIN, 2003).

Com relação a prejuízos neurológicos a magnitude desses danos varia de acordo com a quantidade, duração de uso e tipo de substância utilizada (LOPES *et al.*, 2013). Greydanus e Patel (2005) salientam que o uso prolongado de *cannabis* pode resultar em déficits cognitivos, incluindo prejuízos em informações complexas relacionadas à atenção e memória. Os autores alertam que o uso de cocaína e altas doses de estimulantes gera convulsões e desenvolvimento de tremores.

Da mesma forma, um estudo longitudinal demonstrou resultados adversos do uso de *cannabis* na adolescência e no início da idade adulta, associados ao maior desemprego, educação pobre, níveis mais baixos de satisfação de relacionamento e níveis mais baixos de satisfação com a vida (FERGUSSON; BODEN, 2008).

Recentemente, Poudel e Gautam em 2017, através de um estudo transversal descritivo em indivíduos diagnosticados com SUDs, observaram que quanto mais precoce o início do uso de drogas, maiores serão as deficiências a longo prazo como por exemplo, risco elevado de transtornos de conduta, comportamentos sexuais de risco, problemas familiares, sociais e problemas escolares.

Importante ressaltar que o impacto do uso excessivo de drogas lícitas e ilícitas não se restringe apenas a problemas de saúde, pois o abuso dessas substâncias está vinculado também à criminalidade e à violência. Nesse sentido, o

gasto financeiro com crimes relacionados ao uso de drogas é considerado enorme e muitos levam a perda de produtividade devido ao encarceramento, gerando um impacto na qualidade de vida dos indivíduos e seus familiares. Além disso, as drogas legais impõem um gasto financeiramente maior para a sociedade em termos de cuidados de saúde físicos e comportamentais, enquanto as drogas ilegais geram despesas judiciais que excedem os custos de cuidados de saúde (EUGLUND, 2008).

Há dados que demonstram que os custos com cuidados de saúde físicos e comportamentais relacionados ao abuso de álcool e drogas ilícitas, estão aumentando rapidamente com o crescimento do uso dessas substâncias entre adolescentes e particularmente pré-adolescentes, o que torna imperativo o investimento em possíveis terapias para controle da adição (KUMPFER, 2014).

### **1.3 Possíveis terapias para controle da adição**

Lofits e Huckans, (2013) descreveram uma estatística global alarmante: 76,4 milhões de pessoas em todo o mundo atendem aos critérios para transtornos por consumo de álcool e 15,3 milhões atendem aos critérios para distúrbios por uso de substâncias, o que torna essencial novas abordagens de tratamento.

As intervenções devem facilitar o reconhecimento do uso de drogas principalmente na idade de maior vulnerabilidade como a adolescência, além de restringir o acesso às substâncias de abuso visando evitar o quadro de dependência. Considera-se como foco do tratamento (farmacológico e não-farmacológico) os seguintes aspectos: abordagem de fatores pessoais e familiares ligados ao uso de substâncias aditivas, abstinência e sua manutenção, tratamento de outros distúrbios psiquiátricos associados à SUDs (LOPES, 2013).

Um panorama geral das intervenções para evitar o abuso de drogas entre adolescentes foi revisado por Das e colaboradores (2017), mostrando que intervenções para controle do tabagismo como programas de prevenção na escola, intervenções baseadas no funcionamento da família e campanhas de massa da mídia, são eficazes na redução do tabagismo. Com relação ao álcool, observou-se que os programas escolares de prevenção foram associados à redução da frequência de consumo, mas intervenções familiares tiveram um efeito pequeno sobre o uso abusivo do etanol. No contexto das drogas ilícitas e abuso combinado

de substâncias, os pesquisadores descreveram que intervenções primárias baseadas na escola mostraram efeitos protetores contra o uso da *cannabis* e outras drogas, quando combinavam abordagens de influências sociais.

Para Kumpfer (2014) a forma mais eficaz de tratar ou prevenir o abuso de drogas entre adolescentes é a intervenção familiar. O autor pontua que pesquisas epigenéticas recentes alegam que reforçar vínculos parentais, evita significativamente a expressão fenotípica da heritabilidade da adição. Usando essa linha de raciocínio Cadet (2016) propõe mudarmos o paradigma das pesquisas que buscam potenciais farmacológicos para uma rápida solução da dependência de drogas, para intervenções estruturadas nas famílias e comunidades com o intuito de aumentar a resiliência em aditos. Cadet (2016, v. 53, p. 551) “refere-se à resiliência como uma proteção relativa de um indivíduo ou família contra estresses ambientais”, uma preditora de desesperança e conseqüentemente transtornos afetivos futuros, pois comportamentos resilientes podem ser transmitidos através das gerações. O autor reforça que a identificação de fatores resilientes poderia melhorar o tratamento de toxicodependentes, pois o enfrentamento ativo pode ter efeitos epigenéticos (avaliados através de polimorfismos em genes codificadores de dopamina e do transportador de serotonina) e efeitos neuroendócrinos consideráveis. No entanto, o pesquisador destaca grandes desafios das pesquisas com substrato epigenético: identificar estilos de enfrentamento das famílias e comunidades que sejam efetivos contra os estragos das SUDs, melhorando padrões comportamentais de indivíduos em risco de dependência, e a obtenção de melhores modelos animais de dependência em estudos moleculares. Conclui evidenciando que o custo/benefício dessas intervenções ambientais, sem anular as abordagens focadas em explicações neurobiológicas da dependência, poderia ser muito positivo para sistemas de saúde.

Ainda com relação ao tratamento não-farmacológico dos SUDs, programas e práticas baseadas em evidências incluem terapia cognitiva-comportamental, psicoterapia, terapia multissistêmica, facilitação em doze passos entre outras, desenvolvidas em sessões individuais, em grupo, familiares ou a combinação destas. Há evidências segundo especialistas que estudam a neurobiologia molecular da doutrina de 12 passos, utilizada pelos movimentos internacionais de ajuda mútua, Alcoólicos Anônimos (AA) e Narcóticos Anônimos (NA), que através dessas intervenções desenvolvemos conversa cruzada benéfica no sistema mesolímbico, contribuindo para mudanças epigenéticas capazes de induzir mudanças sinápticas e

neuroadaptações que auxiliam na recuperação de toxicodependentes. A comunicação benéfica ocorre entre o córtex cingulado pré-frontal, região cerebral associada à tomada de decisão, com o núcleo accumbens (NAc) região associada a comportamento de *craving*. O sistema mesolímbico representado na Figura 1 é considerado nosso centro de recompensas, local de liberação de neurotransmissores como dopamina, encefalinas, serotonina, ácido gama-aminobutírico. Drogas de abuso estão associadas à liberação de dopamina que modula a ativação do sistema de recompensas do cérebro. Qualquer alteração nesta cascata pode gerar um estado hipodopaminérgico resultando em uma síndrome de deficiência de recompensa (RDS), que leva ao comportamento impulsivo, compulsivo e viciante. Uma infinidade de polimorfismos genéticos ao nível da atividade mesolímbica podem levar à redução de dopamina no NAc e são considerados robustos preditores de comportamentos aditivos e recaídas, mas um crescente número de evidências indicam que o ambiente pode ter grande impacto em nossos genes polimórficos em termos de expressão gênica, especialmente nos circuitos neurais de recompensa, e estes podem ser modulados até certo ponto, através da epigenética. (BLUM, 2015).

Avanços crescentes na compreensão da neurobiologia da adição, têm levado ao desenvolvimento de inúmeros agentes farmacológicos para tratar as SUDs, mas ainda não existe farmacoterapia aprovada para dependência de cocaína, metanfetamina e *cannabis*. Tradicionalmente existem medicamentos que se destinam a bloquear ou reduzir a recompensa por abuso de substâncias, com foco nos neurotransmissores afetados pelas drogas (reforço positivo, por exemplo, medicamentos agonistas como anfetaminas e metilfenidato) ou aliviar os sintomas de retirada dessas substâncias (reforço negativo, medicamentos antagonistas como naltrexona, vareniclina). Medicamentos agonistas atuam sobre os mesmos receptores dos neurotransmissores estimulados pelas substâncias de abuso e o sistema de dopamina é um alvo central, já os medicamentos antagonistas têm impacto sobre os mesmos receptores, bloqueando-os (FORRAY; SOFUOGLU, 2014).

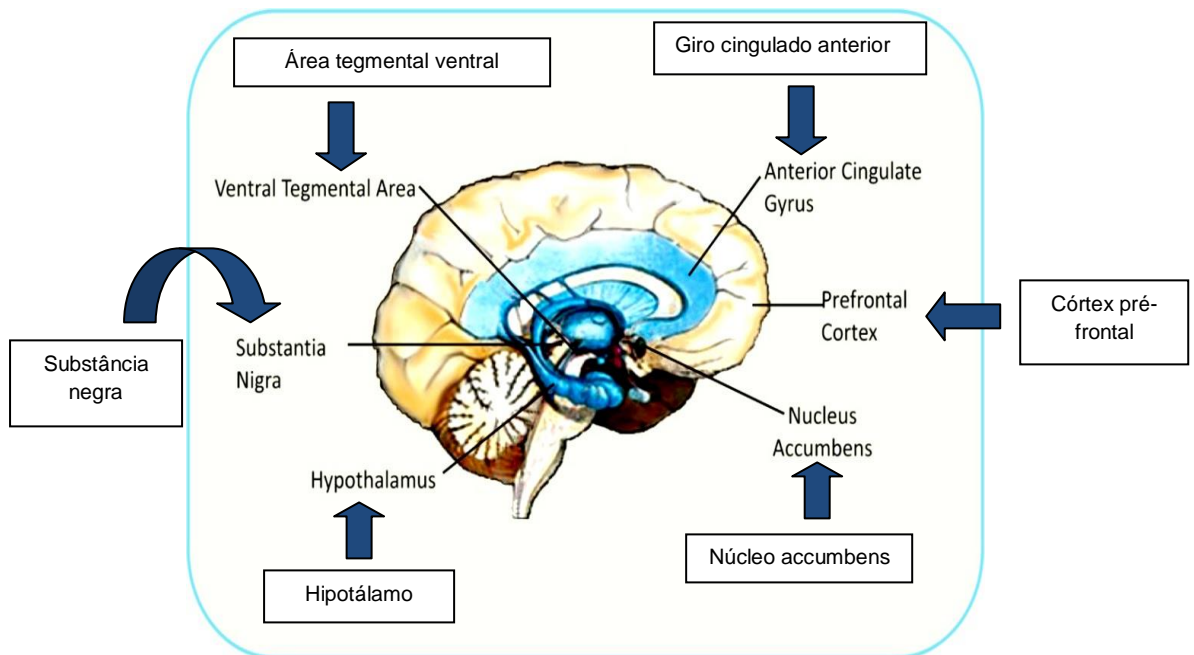
Abordagens inovadoras e recentes estão surgindo concentrando atenção na vulnerabilidade do indivíduo à adição e estão em diferentes fases de desenvolvimento, como por exemplo, o uso de vacinas antidrogas. O princípio da imunoterapia é o desenvolvimento de anticorpos que ao se ligarem à droga de

abuso, reduziram sua quantidade no cérebro e conseqüentemente atenuariam seus efeitos (FORRAY; SOFUOGLU, 2014).

Como farmacoterapia promissora McClure *et al* (2014) salientam o perfil de segurança e tolerabilidade da N-acetilcisteína (NAC) um fármaco com propriedades antioxidantes, que em estudos pré-clínicos demonstrou potencial para regularizar a transmissão de glutamato no córtex pré-frontal e núcleo accumbens, fornecendo proteção contra recaídas.

Como apoio clínico também promissor, Bentsen (2017) cita os ácidos graxos ômega-3 em diferentes contextos de doenças neuronais, destacando os efeitos neuroprotetores desses nutrientes.

Figura 1- Sistema mesolímbico



Fonte: Adaptado de BLUM *et al.*, 2015, p. 32.

No entanto, de acordo com Forray e Sofuoglu (2014) é importante reforçarmos que apesar do número crescente de intervenções e fármacos para tratamento de desordens aditivas, estes permanecem em grande parte sob estudo, o que torna cada vez mais essencial o desenvolvimento de tratamentos eficazes para redução do impacto do abuso de substâncias para a sociedade como um todo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão da literatura científica, para obter uma resposta preliminar à questão: ácidos graxos ômega-3 possuem ação neuroprotetora no contexto da toxicodependência?

### **2.2 Objetivos específicos**

Averiguar os trabalhos que mostram se o ômega-3 influencia na homeostasia do sistema nervoso central (SNC), seus efeitos na neurotransmissão de dopamina, processos de neuroplasticidade e neuroinflamação.

Averiguar trabalhos que avaliaram se a suplementação da dieta de dependentes químicos com o ácido graxo ômega-3, afeta as funções fisiológicas neuroquímicas cerebrais, contribuindo para um menor efeito aditivo das drogas de abuso.

## **3 METODOLOGIA**

Uma pesquisa em várias bases de dados científicos foi realizada através do portal CAPES. Acessou-se *Pubmed*, *Medline*, *Pubmed central (PMC)*, *Lilacs*, *GoogleScholar*, *Web of Science*. As palavras-chave de busca no idioma inglês foram: ômega-3 e dependência química, ômega-3 e distúrbios do uso de substâncias, distúrbios do uso de substâncias (SUDs), ômega-3 e neuroproteção, ômega-3 e neuroinflamação, ômega-3 e drogas de abuso, drogas de abuso, ômega-3 e substâncias de abuso, substâncias de abuso, PUFA (polyunsaturated fatty acids), n-3, epidemiologia da adição, neurobiologia da adição, tratamento da adição. Foram encontrados setenta e três trabalhos dos quais quatorze foram utilizados. Excluiu-se os trabalhos que não correlacionaram a suplementação de ômega-3 com drogas de abuso. Após procura literária a lista de referências relevantes foi explorada para aquisição de conhecimento detalhado sobre o assunto. Os parágrafos a seguir resumem os achados das pesquisas.



## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.2 Neurobiologia da adição

A toxicodependência é um transtorno de recidiva crônica que foi caracterizado por compulsão para buscar e tomar a droga, perda de controle na limitação da ingestão, e surgimento de um estado emocional negativo (por exemplo, disforia, ansiedade, irritabilidade) refletindo uma síndrome de abstinência motivacional quando o acesso à droga é evitado. A toxicodependência tem sido conceituada como uma desordem que envolve elementos de impulsividade e compulsividade que produzem um ciclo de dependência composto por três estágios: "compulsão / intoxicação", "retirada / afeto negativo" e "preocupação / antecipação" (*craving*) (KOOB, G.F; VOLKOW, N.B., 2010, v.35, p.217, tradução do autor).<sup>1</sup>

Neste ambiente metabólico é de suma importância conhecer-se a neurobiologia do sistema de recompensa cerebral, na mediação dos transtornos por abuso de substâncias. Historicamente, existe um amplo consenso científico de que o modelo de recompensa que desempenha um papel crítico na toxicodependência é baseado no sistema mesocorticolímbico da dopamina, que se projeta da área tegmental ventral (VTA) do mesencéfalo (PARSONS; HURD, 2015).

A dopamina mesolímbica tem um papel importantíssimo no desencadeamento da resposta de abordagem provocada por drogas (identificação das recompensas no meio ambiente e a promoção do comportamento dirigido a objetivos) e desencadeamento de efeitos de reforço, de quase todas substâncias aditivas que estimulam sua liberação (NAQVI; BECHARA, 2009).

Parsons e Hurd (2015) esclarecem que os componentes do sistema límbico inervados por neurônios dopaminérgicos do VTA são: o núcleo accumbens (NAc) com importante papel no reforço positivo resultando em aquisição de recompensa, a amígdala relacionada com lembranças do sentimento de medo e memória associativa, hipocampo com funções críticas para a formação de memória declarativa, córtex orbitofrontal e córtex pré-frontal (PFC) relacionados ao controle de funções executivas. Segundo os pesquisados supracitados, todas essas regiões estão interligadas possuindo também projeções excitatórias (glutamatérgicas) e inibitórias (gabagênicas), que inervando o NAc permitem a conversão de informações sensoriais e emocionais em ações motivacionais nos sistemas motorizados extrapiramidais. Os níveis de dopamina no NAc são diminuídos por condições aversivas como em situações de abstinência de drogas, mas o aumento

---

<sup>1</sup> Tradução do idioma inglês.

da atividade dopaminérgica nesta região também contribui para estados aversivos, ou seja, os mesmos circuitos envolvidos nos mecanismos de reforço positivo também modulam os mecanismos de reforço negativo. Sendo assim, pode-se observar que o processamento de recompensas na adição ocorre através de uma complexa rede interligada de substâncias e estruturas neurais (PARSONS; HURD, 2015).

De acordo com Naqvi e Bechara (2009) outro componente estrutural de interesse na toxicodependência é a ínsula, pois estudos mais recentes fornecem evidências de que a ínsula é necessária para a motivação explícita de usar drogas, fator importante na promoção da dependência. Segundo esses autores a região da ínsula agranular, possui alta densidade de receptores de dopamina e grande concentração de opióides endógenos, o que pode mediar alguns efeitos gratificantes das drogas de abuso. Adicionalmente, esta região contém elevada concentração de receptores do hormônio de liberação de corticotropina o qual estaria relacionado ao estresse para utilização de substâncias aditivas (NAQVI; BECHARA, 2009).

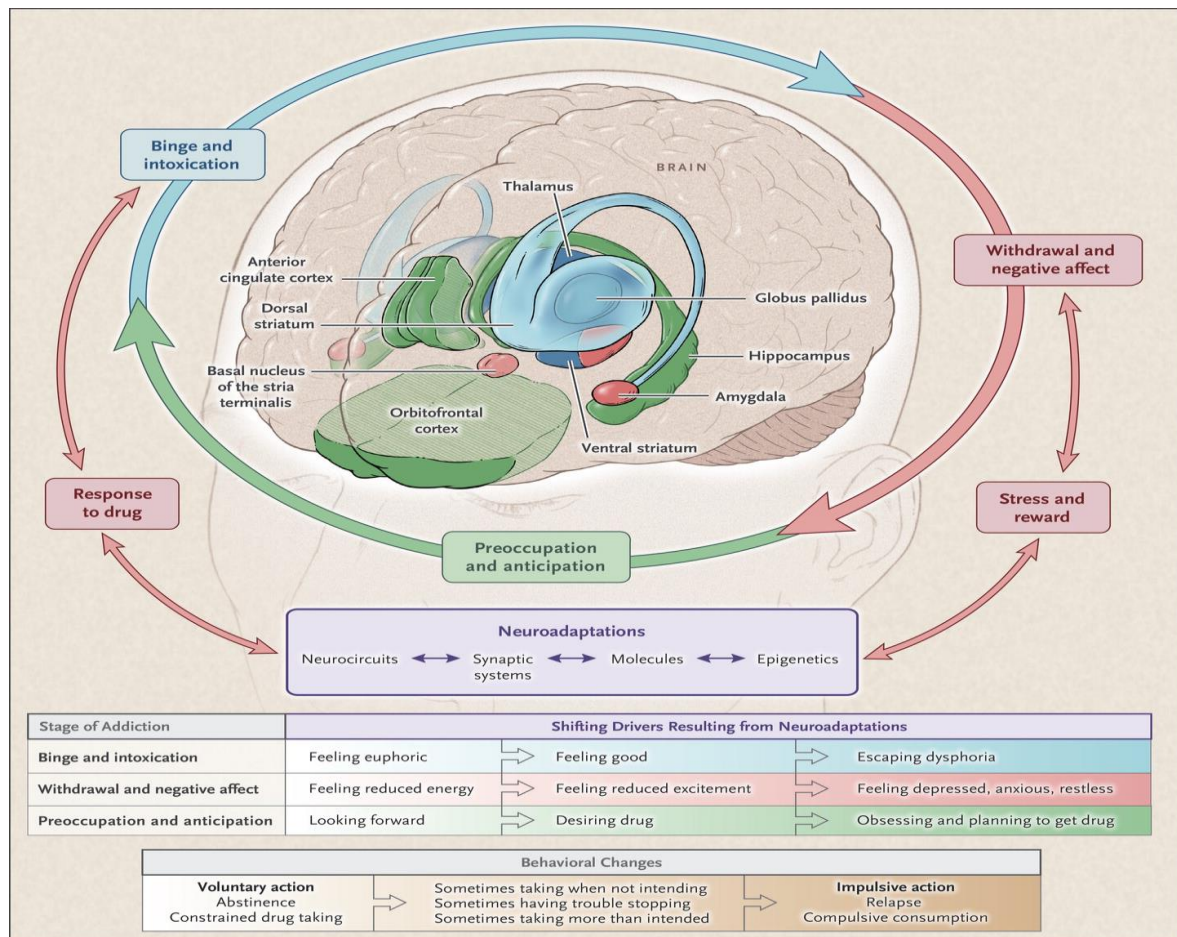
Volkow, Koob e Maclellan (2016) baseando-se nos avanços dos estudos que englobam a neurobiologia da adição, que tentam explicar as rupturas profundas na capacidade de decisão e equilíbrio emocional de aditos, e objetivando ampliar a compreensão da adição como uma doença cerebral, descrevem um novo ciclo de dependência baseado em três etapas: compulsão e intoxicação, retirada e afeto negativo, preocupação e antecipação (*craving*), cada uma delas possuindo circuitos neurais específicos com características comportamentais e clínicas distintas (FIGURA 2). Na fase de compulsão e intoxicação, segundo os autores, com o aumento acentuado na liberação de dopamina ocorre um aprendizado *pavloviano* profundo e enraizado (recompensa associada ao estímulo ambiental que a precede), que pode desencadear *craving* para uma droga mesmo após longa interrupção do uso, motivando comportamento de busca do composto aditivo, o que pode levar ao uso excessivo. Esta compulsão negativa ocorre porque os receptores dopaminérgicos não param de disparar frente ao consumo de drogas, burlando a saciedade que acontece com episódios repetidos na busca de uma recompensa natural (alimentação ou sexo). O comportamento motivacional do adito muda nesta fase, e ele passa a se concentrar em pistas desencadeantes do uso de drogas para obter cada vez mais, potente liberação de dopamina.

Na etapa de retirada e afeto negativo Volkow, Koob e Macklellan (2016)

mostram que ao contrário do que se imaginava, estudos pré-clínicos e clínicos evidenciaram que o consumo de drogas leva a aumentos muito menores nos níveis de dopamina de dependentes, em relação a indivíduos não-dependentes. Ocorre uma redefinição do sistema de recompensa que frente a essa liberação atenuada de dopamina, torna-se menos sensível a recompensas relacionadas ao consumo de drogas. Como resultado dessa redefinição, toxicodependentes passam a buscar a droga não somente pelo prazer do uso, mas principalmente para evitarem o desconforto associado aos efeitos secundários da dependência. Essa mudança de comportamento pode gerar compulsão agravando a disforia durante a retirada da substância, produzindo um ciclo vicioso. Os autores descrevem que nesse estágio surgem adaptações nos circuitos da amígdala, ocasionando aumento na reatividade ao estresse mediado pelo hormônio liberador de corticotropina e dinorfina, o que gera emoções negativas tornando essa fase altamente disfórica.

Na terceira e última fase do ciclo de dependência, etapa de preocupação e antecipação, os autores supracitados ressaltam que a regulação negativa da dopamina além de afetar a sensibilidade ao prazer dos circuitos de recompensa, afeta o córtex pré-frontal e a ínsula gerando prejuízos em funções executivas como: tomada de decisão, atribuição de saliência, capacidade de auto-regulação e monitoramento de erro. Nesta fase, alterações na sinalização de dopamina e mudanças na sinalização glutamatérgica, impedem o indivíduo de resistir a impulsos fortes ou persistir na decisão de parar de usar drogas. Deste modo, alterações nos circuitos pré-frontais, sistema de recompensa e resposta emocional gradualmente aumentam o comportamento compulsivo na doença aditiva, aumentando a incapacidade dos dependentes reduzirem voluntariamente o uso de drogas. Para concluir, sugerem que este modelo pode funcionar no futuro como potencial alvo terapêutico e ferramenta para intervenções médicas.

Figura 2 – Stages of the Addiction Cycle



During intoxication, drug-induced activation of the brain's reward regions (in blue) is enhanced by conditioned cues in areas of increased sensitization (in green). During withdrawal, the activation of brain regions involved in emotions (in pink) results in negative mood and enhanced sensitivity to stress. During preoccupation, the decreased function of the prefrontal cortex leads to an inability to balance the strong desire for the drug with the will to abstain, which triggers relapse and reinitiates the cycle of addiction. The compromised neurocircuitry reflects the disruption of the dopamine and glutamate systems and the stress-control systems of the brain, which are affected by corticotropin-releasing factor and dynorphin. The behaviors during the three stages of addiction change as a person transitions from drug experimentation to addiction as a function of the progressive neuroadaptations that occur in the brain.

Fonte: VOLKOW; KOOB; MACLELLAN, 2016, p. 365.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Estágios do ciclo de dependência. Durante a intoxicação, a ativação induzida por drogas das regiões de recompensa do cérebro (em azul) é reforçada por sugestões condicionadas em áreas de maior sensibilização (em verde). Durante a retirada, a ativação de regiões cerebrais envolvidas em emoções (em rosa) resulta em humor negativo e maior sensibilidade ao estresse. Durante a preocupação, a função diminuída do córtex pré-frontal leva a uma incapacidade de equilibrar o forte desejo da droga, a vontade que desencadeia a recaída e reinicia o ciclo da dependência. O comprometimento da neurocircuitaria reflete a interrupção dos sistemas de dopamina e glutamato e dos sistemas de controle de estresse do cérebro, que são afetados pelo fator de liberação de corticotropina e dinorfina. Os comportamentos durante os três estágios de dependência muda, na medida que a pessoa transita da experimentação de droga para o vício, como uma função das neuroadaptações progressivas que ocorrem no cérebro. (Tradução do autor).

## 4.2 Ômega-3 e função neuronal

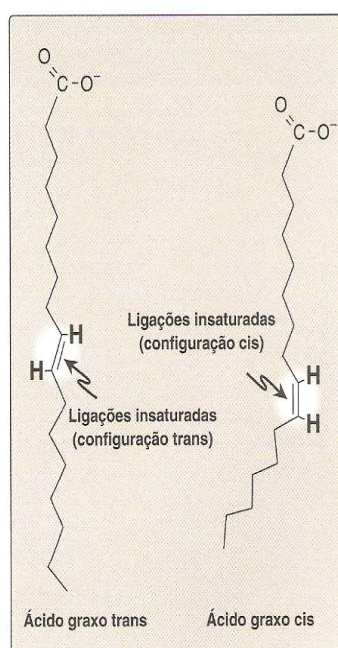
Fatores dietéticos como ácidos graxos ômega-3 influenciam diversos processos no nosso organismo, incluindo atividade neuronal através da ativação de cascatas de sinalização celular, modificando o metabolismo e plasticidade neuronais (GOMEZ-PINILLA;TYAGI, 2013).

Os PUFAs n-3 regulam a oxidação de ácidos graxos e lipogênese modulando o metabolismo energético, melhoram a fluidez das membranas celulares otimizando função das proteínas de membrana, potencializam a transmissão de sinais celulares como precursores de segundos mensageiros (eicosanóides e docosanóides), regulam inflamação, imunidade, plasticidade sináptica, crescimento celular, dor, agregação plaquetária e modulam o funcionamento de canais de íons humanos e a condutância de sódio nesses canais (BENTSEN, 2017).

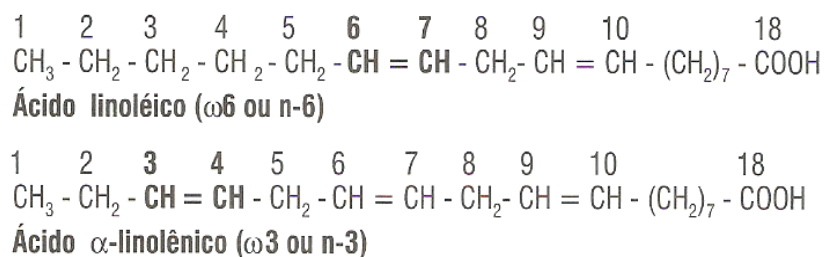
Cerca de metade do peso seco do cérebro humano, é constituído por lipídeos, sendo que 35% são ácidos graxos poli-insaturados essenciais. Essas gorduras estão distribuídas em jangadas (domínios com capacidade de modular a comunicação entre as células através de receptores protéicos) nas membranas celulares fosfolipídicas dos mamíferos, e são abundantes no SNC desempenhando funções importantes tanto no desenvolvimento quanto na manutenção da função cerebral. A estrutura química dos ácidos graxos poli-insaturados possui pelo menos 18 carbonos e duas ligações duplas (C=C), entre uma extremidade com grupamento ácido (-COOH) e outra com um grupamento metil (-CH<sub>3</sub>). Essas ligações estão na configuração isométrica *C/S*, fisiologicamente ativas, o que confere formato arredondado às moléculas lipídicas (FIGURA 3). Este formato aliado ao fato de que as ligações carbônicas simples adjacentes às duplas ligações, facilitam a rotação da estrutura poli-insaturada, aumenta muito a flexibilidade do ácido graxo e diminui o ponto de fusão dos mesmos, o que torna a membrana mais fluida melhorando sua capacidade para transmitir sinais interneurônios. Os ácidos graxos ômega-3 têm a capacidade de deslocar colesterol da membrana celular neural, promovendo não somente o aumento da fluidez como também aumento do número, ligação e afinidade de receptores de membrana, modulação gênica de proteínas e melhor funcionalidade de canais iônicos neurais. Todos esses eventos metabólicos levam ao aprimoramento da sinalização e neurotransmissão, ocasionando, por exemplo, a melhora da habilidade cognitiva (BENTSEN, 2017; GOMEZ-PINILLA, TYAGI,2013;TYTUS, DIAS, THURET, 2014).

Segundo Fogaça e colaboradores (2011), PUFAs são classificados em dois subconjuntos de acordo com a localização da primeira dupla ligação, ácidos graxos ômega-3 (n-3 ou  $\omega$ -3) e ácidos graxos ômega-6 (n-6,  $\omega$ -6). Os PUFAs n-3 têm a primeira dupla ligação no carbono 3 a partir da extremidade metil e o n-6 tem a primeira dupla ligação no carbono 6 (FIGURA 4). São considerados essenciais porque o organismo humano não pode sintetizá-los, tornando-se importante o fornecimento pela dieta ou suplementação. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 são representados principalmente pelo  $\alpha$ -linolênico (ALA, 18:3 n-3), eicosapentaenóico (EPA, 20:5 n-3), docosahexaenóico (DHA, 22:6 n-3), e os poli-insaturados n-6 pelo ácido linoléico (LA, 18:2 n-6) e o ácido araquidônico (ARA, 20:4 n-6). Na cascata metabólica, esses ácidos graxos competem pelo mesmo grupo de enzimas elongases e dessaturases, que são responsáveis pela conversão dos mesmos em substâncias anti-inflamatórias ou pró-inflamatórias. Assim, quanto mais LA na dieta menos ALA será convertido em EPA e DHA. A concentração de ARA é menos afetada pela dieta e mais rigorosamente regulada, no entanto o aumento de PUFA dietético n-3 de cadeia longa, pode diminuir a concentração de ARA. A conversão humana de ALA e LA para os seus derivados é limitada e dependente da ingestão dietética de vários nutrientes (FOGAÇA *et al.*, 2011).

Figura 3 – Estrutura de ácidos graxos cis e trans



Fonte: CHAMPE, HARVEY, FERRIER, 2006, p. 362.

Figura 4 - Ácidos graxos poli-insaturados das séries  $\omega$ 6 e  $\omega$ 3

Fonte: COZZOLINO, 2007, p. 164.

Tanto o EPA quanto o ARA podem ser transformados em moléculas com grande importância fisiológica os eicosanóides, e o DHA pode formar docosanóides também com importância funcional, conforme representado na Figura 5 (JANSSEN, KILIAAN, 2014; LIU *et al.*, 2015).

O ácido araquidônico (ARA) e o docohexaenóico (DHA) compõem 50% e 40% dos PUFAs de cadeia longa no cérebro respectivamente, em especial em membranas excitáveis, estando o ácido eicosapentaenóico (EPA) em uma concentração muito menor por causa do seu extenso metabolismo (LIU *et al.*, 2015). O DHA é abundante no SNC principalmente em membranas sinaptossomais, vesículas sinápticas e nos fotorreceptores e cones de crescimento da retina (HE *et al.*, 2009).

De acordo com Simoupolos (2011) os seres humanos possuíam uma dieta com a proporção de n-6/n-3 cerca de 1:1 e hoje as dietas ocidentais têm uma proporção de 10:1 ou 20-25:1, ou seja, são deficientes em ômega-3 o que prejudica a homeostase orgânica, pois entre outros fatores em geral ácidos graxos n-3 inibem a inflamação, enquanto n-6 aceleram processos inflamatórios (FIGURA 6).

O LA é encontrado em óleos vegetais como óleo de soja, canola, milho, algodão, girassol, cártamo e o ARA é encontrado na maioria das carnes e produtos de origem animal (LIU *et al.*, 2015).

As principais fontes alimentares de EPA e DHA são peixes e alimentos de origem vegetal como semente de linhaça, semente de chia e vegetais de folhas verdes (TYTUS; DIAS; THURET, 2014).

Para Liu e colaboradores (2013) as implicações fisiológicas dos ácidos graxos ômega-3 para neuropsiquiatria são profundas, pois os efeitos generalizados desses AGPIs se devem muito à capacidade do n-3 modular a membrana celular através

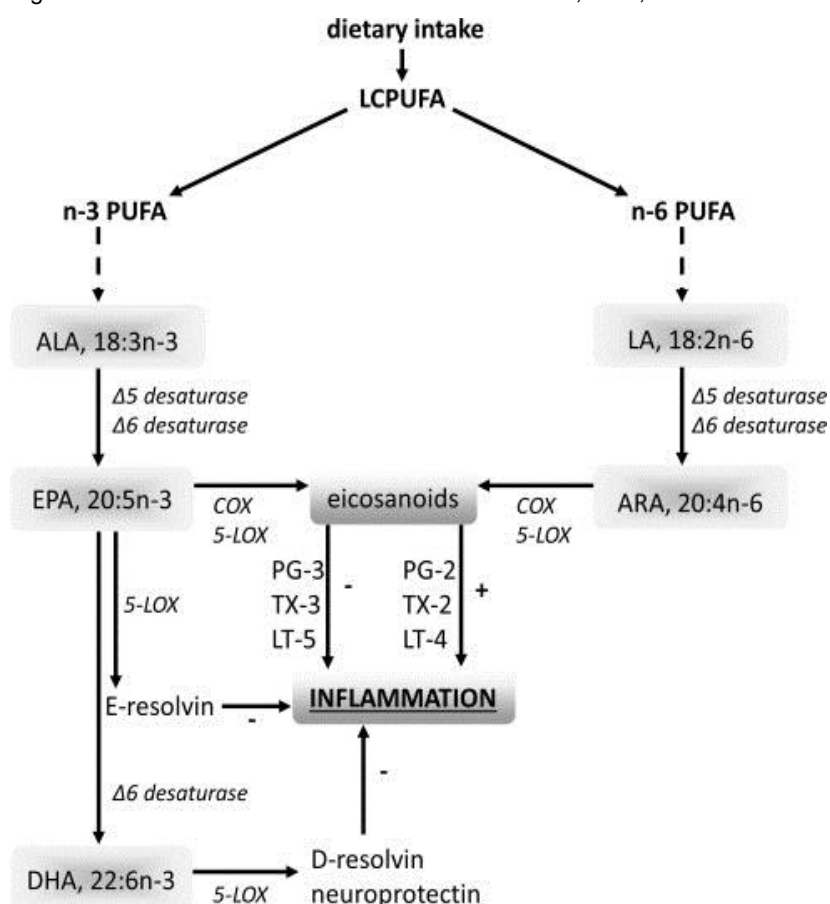
das jangadas lipídicas, afetando a comunicação interneuronal. Como exemplo, os pesquisadores citam a capacidade do DHA atuar em nível subcelular, dinamicamente e estruturalmente nos domínios das membranas, interferindo na ordem e tamanho do domínio. Esses microdomínios participam da regulação de neurotransmissores como serotonina, norepinefrina e dopamina. Além disso, o DHA influencia diretamente as balsas lipídicas do receptor Toll-like4 envolvido em resposta inflamatória.

Tytus, Dias e Thuret (2014, v. 2014, p. 1) pontuam que “as intervenções dietéticas emergiram como indutores ambientais efetivos da plasticidade cerebral”, mas para entendermos a preciosa contribuição dos nutrientes, precisamos entender os processos fisiológicos e moleculares que acontecem neste ambiente neurogênico. Descrevem que na região do giro dentado no hipocampo (região cerebral que regula aprendizagem, memória e humor) pela presença de células-tronco neurais com capacidade de auto-renovação e diferenciação neuronal, ocorre geração contínua de novos neurônios funcionais ao longo da vida pós-natal, processo conhecido como neurogênese do hipocampo adulto (AHN), essencial para regulação cognitiva e emocional. Qualquer ablação ou interrupção parcial desse processo pode levar a danos na habilidade de aprendizagem, e aumento de comportamentos relacionados à depressão e ansiedade.

Salientam também, que a geração, migração e integração de novos neurônios em circuitos preexistentes é um mecanismo altamente regulado dependente de sinalização celular complexa. As células progenitoras neurais da região do giro dentado hipocampal têm grande proximidade com leitos vasculares e acredita-se que essa proximidade auxilie a conexão com estímulos bioquímicos sistêmicos, gerando impacto positivo ou negativo na neurogênese. O lado positivo dessa proximidade é a facilitação da chegada de nutrientes precursores de neurotransmissores, por outro lado, ocorre aumento da exposição desse nicho metabólico aos marcadores inflamatórios que inibem a AHN. Neste contexto, o ômega-3 surge como potente indutor da plasticidade derivada de alimentos. Conforme revisado pelos autores, pesquisas em modelos animais demonstraram que a suplementação de PUFA n-3 está associada ao aumento da AHN, e sugerem que este mecanismo pode proporcionar melhora nos processos cognitivos e no humor.



Figura 5 - Schematic overview of involvement of EPA, ARA, and DHA in inflammation



ALA,  $\alpha$ -linolenic acid; ARA, arachidonic acid; COX, cyclooxygenase; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; LA, linoleic acid; LCPUFA, long-chain polyunsaturated fatty acids; LOX, lipoxygenase; LT, leukotrienes; n3-PUFA, omega-3 polyunsaturated fatty acids; n6-PUFA, omega-6 polyunsaturated fatty acids; PG, prostaglandins; TX, thromboxanes. Fonte: Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration.

Fonte: JANSEEN; KILIAAN, 2014, p. 4.<sup>3</sup>

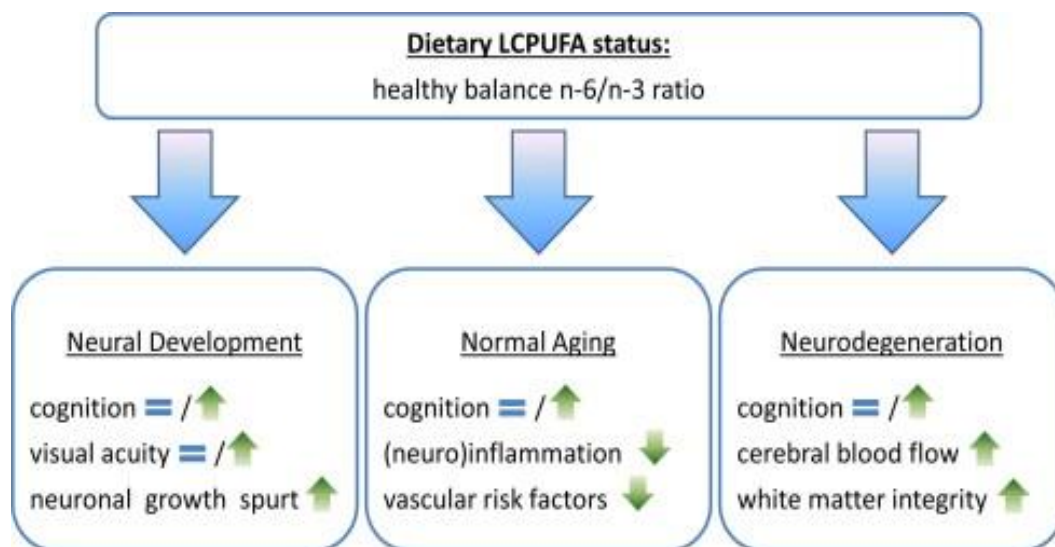
Segundo He e colaboradores (2009) o ácido docosahexaenóico além de ser uma molécula funcional de grande importância para o desenvolvimento cerebral, modula processos de expressão gênica e memória, e a sua suplementação na dieta pode melhorar neurodegeneração e transtornos psiquiátricos.

Os mecanismos da ação neurogênica do n-3 não estão totalmente elucidados, mas Lauritzen *et al.* (2000) utilizando suplementação de ômega-3 em modelos *in vivo* de isquemia transitória, antes e após o insulto neurotóxico nos

<sup>3</sup> Esquema panorâmico do envolvimento do EPA, ARA, DHA na inflamação. ALA,  $\alpha$ -linolênico; ARA, ácido araquidônico; COX, ciclooxigenase; DHA, ácido docosahexaenóico; EPA, ácido eicosapentaenóico; LA, ácido linoléico; LCPUFA, ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa; LOX, lipoxigenase; LT, leucotrienos; n3-PUFA, ácidos graxos poli-insaturados ômega -3; n6-PUFA, ácidos graxos poli-insaturados ômega-6; PG, prostaglandinas; TX, tromboxanos. Fonte: Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFA) na gênese da senescência: a influência dos LCPUFA no desenvolvimento neural, envelhecimento e neurodegeneração. (Tradução do autor).

camundongos, observaram que o efeito neuroprotetor desse ácido graxo ocorria, pelo menos em parte, pela capacidade dos mesmos abrirem canais de  $K^+$  (potássio) importantes para o bloqueio da transmissão glutamatérgica, o que pode gerar poderoso efeito neuroprotetor.

Figura 6 - Schematic overview of findings from clinical studies on LCPUFA supplementation in neural development, normal aging, and neurodegeneration



This review has shown that there are indications that LCPUFA (mainly a healthy balance n-6/n-3) support and improve brain structure and functioning. In neural development there is evidence that LCPUFA might improve cognition and visual acuity. Subsequently, LCPUFA are required during the perinatal neuronal (out) growth when the number of glial cells increase, outgrowth of axons and dendrites takes place, as well as the myelination of nerve fibers. During normal aging LCPUFA supplementation may improve cognition, decrease neuroinflammation, and reduce vascular risk factors. Furthermore, LCPUFA have also shown to improve white matter integrity and cerebral blood flow in neurodegeneration. LCPUFA, long-chain polyunsaturated fatty acids; n-3, n-3 fatty acids; n-6, n-6 fatty acids.

Fonte: JANSEEN; KILIAAN, 2014, p. 12.<sup>4</sup>

Em 2014, Cutuli e colaboradores, através de ensaios biológicos, observaram que a suplementação com n-3 ocasionou aumento de fatores de sinalização envolvidos na neurogênese, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo dos animais.

<sup>4</sup> Esquema panorâmico dos achados dos estudos clínicos da suplementação do LCPUFA no desenvolvimento neural, envelhecimento normal e neurodegeneração. Esta revisão tem mostrado que há indicações que LCPUFA (principalmente uma proporção saudável de n-6/n-3), estimula e melhora a função e estrutura cerebral. No desenvolvimento neural há evidência que LCPUFA pode melhorar cognição e acuidade visual. Subsequentemente, LCPUFA são requeridos durante o desenvolvimento neuronal pré-natal, quando o número de células gliais aumentam, em consequência axônios e dendritos aparecem, assim como a mielinização de fibras nervosas. Durante o envelhecimento neuronal, a suplementação com LCPUFA pode melhorar cognição, diminuir neuroinflamação e reduzir fatores de risco vascular. Além disso, LCPUFA tem também mostrado melhorar a integridade da substância branca e fluxo sanguíneo cerebral na neurodegeneração. LCPUFA, ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa; n-3, ácidos graxos n-3; n-6, ácidos graxos n-6. (Tradução do autor).

Hadjighassem *et al.* (2015) baseados na premissa de que a ingestão de ômega-3 pode aumentar o nível sérico de BDNF, mostraram que a suplementação da dieta de voluntários saudáveis, com três cápsulas orais de óleo de linhaça contendo 530 mg de ácido  $\alpha$ -linolênico durante sete dias, foi capaz de aumentar o nível sérico desse fator neurotrófico, corroborando a hipótese de que o ômega-3 possui potencial para efeitos neuroprotetores.

Diversos trabalhos salientam outro importante papel desses ácidos graxos essenciais, como moduladores de neuroinflamação em diferentes contextos de doenças e distúrbios neurológicos (McNAMARA; LOTRICH, 2012). Nesse sentido, Bigford e Rossi (2014) sugerem que os PUFAS seriam capazes de reverter o processo inflamatório observado em doenças que possuem a neuroinflamação como uma característica prevalente, tais como as doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer e doença de Parkinson, mas também, os transtornos de humor como a depressão. Corroborando essa possibilidade, Lotrich (2015) observou que a suplementação com ômega-3 em modelos de roedores, apresenta propriedade de resolução do processo inflamatório, enquanto os metabólitos do ARA  $\omega$ -6, são pró-inflamatórios. Desta forma, o pesquisador sugere que o ômega-3 possa ser um bom aliado no tratamento da depressão associada à citocinas inflamatórias.

No entanto, conforme ressaltado por Bigford e Rossi (2014) várias inconsistências são observadas nos estudos *in vivo* e *in vitro* que avaliam constituintes nutricionais e função cerebral, devido à qualidade dos suplementos utilizados, variabilidade nas doses, desenho do estudo, medidas de testes e demografia da população selecionada.

Convencionalmente a dose-resposta de EPA e DHA mais citada na literatura científica na qual se observa potenciais benefícios, são três gramas, lembrando que o excesso desse nutriente pode ocasionar efeitos prejudiciais como: diminuição da agregação plaquetária, perda de imunidade microbiana, distúrbios do SNC e maior suscetibilidade a infecções crônicas (BENTSEN, 2017).

### **4.3 Ômega-3 como um ácido graxo neuroprotetor**

Estudos relacionando o papel dos ácidos graxos essenciais e toxicodependência são escassos na literatura científica, mas observa-se que na década de 90 há dados que indicam essa associação através de pesquisas com

etanol e outras drogas abusivas. Conforme revisado por Glen e colaboradores (1987 *apud* Fogaça *et al.*, 2011) estudos dessa década pontuavam que o consumo de etanol leva a um aumento de n-6 PUFAs nas membranas celulares, alterando a proporção de PUFAs, o que aumenta a fluidez das membranas resultando em danos celulares. Esse efeito patológico, segundo a pesquisa, pode ser parcialmente revertido utilizando suplementação com ômega-3, melhorando a proporção desses AGPI na membrana plasmática das células.

Meehan e colaboradores (1995) realizando ensaios biológicos e experimentos *in vitro*, observaram os efeitos do álcool no metabolismo do n-6, suplementando a dieta do grupo experimental com óleo de onagra e cártamo, ambos da família n-6. Partindo do pressuposto que o etanol afeta a fluidez da membrana celular, causa inibição das enzimas  $\delta$ -6-dessaturase e  $\delta$ -5- dessaturase envolvidas na cascata metabólica do n-6, e reduz absorção de ácidos graxos essenciais, os experimentos mostraram que após um desafio agudo com etanol o grupo com dieta suplementada, aumentou a rigidez e tolerância da membrana sinaptossomal cortical, o que sugere um papel importante desses lipídeos no desenvolvimento da tolerância crônica ao etanol.

Com o mesmo objetivo, Fogaça *et al.* (2011) realizaram um estudo piloto, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, em uma população inicial de oitenta alcoolistas avaliados mensalmente durante noventa dias. Na suplementação da dieta os pesquisadores trabalharam com 1 g de óleo de borragem (120 mg de ácido gama-linolênico) como fonte de n-6, e 1 g de óleo de peixe (160 mg de EPA e 240 mg de DHA) como fonte de n-3, aproximadamente na proporção de 3-5:1 respectivamente. Analisou-se o nível sérico de PUFAs e houve aumento dos mesmos em todos os grupos suplementados, embora sem significância estatística com relação ao placebo. Houve melhora no controle do *craving* e severidade da dependência no grupo suplementado com ômega-3, mas sugere-se pesquisas adicionais com amostragem maior e utilização de monoterapia ou combinação do ômega-3 com naltrexona.

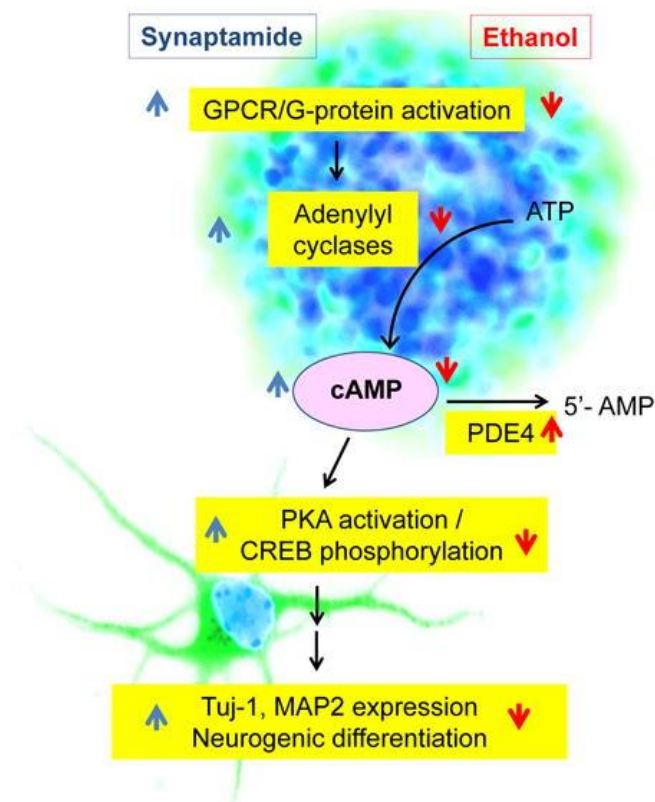
Em outro estudo, Patten e colaboradores (2013) mostraram que intervenção dietética pós-natal pode melhorar a redução na plasticidade sináptica, ocasionados pela exposição pré-natal ao etanol (PNEE). Realizou-se ensaio em camundongos submetidos à dieta enriquecida com ômega-3, desde o nascimento até a fase adulta, e os resultados mostraram que a suplementação foi capaz de reverter déficits na

potenciação de longa duração (LTP- *Long Term Potentiation*), principalmente em fatias do giro dentado no hipocampo. Discutiu-se nessa pesquisa que a forma de LTP estudada é dependente de receptor ionotrópico NMDA (N-metil-D-aspartato) ativado pelo glutamato, e este pode alterar o estado redox da célula, o que é influenciado pela glutatona (GSH) - molécula antioxidante. Existem evidências de baixos níveis de glutatona no cérebro de ratos adultos após PNEE, nas regiões do córtex pré-frontal e hipocampo. A hipótese para a melhora da plasticidade sináptica no grupo suplementado baseia-se na capacidade do ômega-3 aumentar o conteúdo de GSH principalmente no cerebelo e na região do giro dentado, diminuindo o estresse oxidativo através do reforço da proteção antioxidante, o que restaura LTP após insulto neurotóxico com etanol. Sendo assim, sugere-se que o n-3 possa ser utilizado como estratégia viável de tratamento para controle de déficits neurológicos, no transtorno fetal do espectro do álcool (PATTEN; BROCARD; CHRISTIE, 2013).

Estudo experimental *in vitro* com culturas de corte de hipocampo de ratos adultos, intoxicados sequencialmente com excesso de etanol, observou-se aumento na principal proteína do canal de água do cérebro de mamíferos, aquaporina 4 (AQP4), constitutivamente expressa em astróglia e micróglia, o qual está associado a estresse oxidativo, neuroinflamação incluindo edema e neurodegeneração. O co-tratamento dessas culturas com DHA evitou as elevações da AQP4 e dano neurológico (COLLINS *et al.*, 2013). Postulou-se então, que a ação inibitória desse ácido graxo essencial ocorra pela sua incorporação na fosfatidilserina de membranas neuronais, o que pode inibir apoptose e conseqüentemente morte neuronal, tornando-se necessário mais estudos sobre os mecanismos celulares envolvidos nesse processo (COLLINS *et al.*, 2013).

Um estudo recente desenvolvido por Rashid e Kim (2016) observou que um metabólito endógeno do DHA com estrutura tipo endocanabinóide, a sinaptamida, é um potente fator neurogênico. Nesse trabalho, os autores pontuam que a exposição crônica ao etanol prejudica a diferenciação neurogênica, sendo esse efeito revertido pela sinaptamida. Tais resultados sugerem essa via como possibilidade para melhorar efeitos adversos do etanol, manifestados no transtorno fetal do espectro do álcool (FIGURA 7).

Figura 7 - Resumo gráfico



Fonte: RASHID; KIM, 2016, p. 2.

Com relação ao tabaco um estudo pioneiro, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado por Rabinovitz (2011), demonstrou que a suplementação da dieta de quarenta e oito fumantes regulares, não abstinentes, com EPA e DHA ocasionou diminuição significativa no tabagismo e no *craving* de cigarros, os quais não foram re-estabelecidos mesmo após um mês da descontinuação do tratamento. Segundo os autores, a ativação da nicotina de receptores nicotínicos da acetilcolina na área tegmental ventral, promoveria a liberação da dopamina no NAc, área cerebral relacionada à recompensa, e que baixas concentrações de PUFAs ocasionam hipofunção desse sistema mesocortical. O restabelecimento do nível de PUFAs foi capaz de reduzir o *craving*, por afetar a liberação da dopamina prejudicada pela peroxidação lipídica gerada no tabagismo.

Em conclusão, Rabinovitz (2011) sugere que o ômega-3 pode ser benéfico na gestão do consumo do tabaco antes da abstinência, por serem ácidos graxos bem tolerados, baratos e serem considerados um complemento no tratamento para fumantes. Ressalta-se a importância de novas pesquisas com amostragem maior, realizada em tabagistas com níveis diferentes de dependência, por um período de

tempo maior, além da importância de se verificar a biodisponibilidade sérica de PUFAs, assim como mecanismos neurais envolvidos na diminuição do desejo.

Um outro estudo, realizado por Scaglia e colaboradores, (2013) demonstrou em uma população de cem caucasianos, que fumantes (indivíduos que fumaram mais de 100 cigarros na vida e continuavam fumando) possuíam um consumo menor de peixes ricos em ômega-3, especialmente salmão (430 g), com relação a não-fumantes (800 g). Observaram também utilizando análise de PUFAs em células vermelhas, que fumantes possuíam um nível sérico menor de DHA e EPA, resultado não descrito anteriormente. De acordo com os autores, o tabagismo aumenta a peroxidação lipídica dos PUFAs aumentando estresse oxidativo, a fumaça do tabaco pode afetar a síntese e o metabolismo de ácidos graxos, e a associação do tabagismo com ingestão dietética reduzida de ômega-3, podem explicar os achados.

Por fim, Zapparoli *et al.* (2016) objetivando avaliar níveis de n-3 e dependência de nicotina, em uma amostra de cento e setenta e um voluntários, fumantes e não-fumantes, utilizaram suplementação com três gramas de óleo de peixe/dia (n-3) e óleo mineral como placebo, consumidos três vezes ao dia, durante três meses. Cada cápsula do suplemento possuía em média 210,99 mg de EPA e 129,84 mg de DHA. Medidas psicométricas e biológicas mostraram que os fumantes tinham níveis mais baixos de DHA e quando receberam a suplementação de ômega-3, reduziram significativamente a dependência de nicotina. Em conjunto, esses trabalhos sustentam a hipótese de que a suplementação com ômega-3 é uma possibilidade viável para a redução das consequências deletérias promovidas pelo tabaco.

Além do álcool e tabaco, há dados na literatura científica verificando a relação entre PUFAs e outras drogas de abuso. Buydens-Branchey *et al.* (2003) verificaram a relação entre níveis séricos de PUFAs com taxa de recaída em dependentes de cocaína. Neste estudo, eles realizaram o acompanhamento dos níveis séricos de ácidos graxos a partir de duas semanas após a internação de indivíduos submetidos à desintoxicação. Os autores observaram que os dependentes que recaíram aos três meses, possuíam na linha de base menor status de n-3 e n-6, que continuou a prever recaídas aos seis meses e um ano após internação. Os pesquisadores hipotetizaram que o baixo nível de PUFA foi melhor preditor de recaídas, do que o próprio uso da cocaína e parâmetros sócio-demográficos ou clínicos, sugerindo uma

provável relação causal entre status de PUFAs e vulnerabilidade a recaídas em dependentes da cocaína.

No mesmo ano da pesquisa citada anteriormente, Buydens-Branchey e colaboradores (2003), em outro estudo, avaliaram o perfil sérico de ácidos graxos e escores de agressividade em vinte e quatro dependentes de cocaína, e relataram que os indivíduos agressivos possuíam menor valor de PUFAS n-3, sugerindo que a dieta desses pacientes era deficiente em PUFA antes do estudo.

Em 2008, Buydens-Branchey, Branchey e Hibbeln, mostraram associação entre a suplementação dietética de ômega-3 e redução de agressividade e ansiedade através de um estudo piloto, duplo-cego controlado por placebo, em um grupo de vinte e dois abusadores de substâncias. Avaliações dietéticas (inclusive antes da internação), psicológicas e bioquímicas foram realizadas durante três meses de suplementação diária, com 2, 25 g de EPA, 500 mg de DHA e 250 mg de outros PUFAs n-3. Observou-se baixo índice de ansiedade mais correlacionado com os níveis de EPA, e baixa pontuação de raiva correlacionado com DHA.

Por fim, Kuhn *et al.* (2013) avaliaram em modelos animais, a influência de diversos ácidos graxos na preferência de lugar condicionado para anfetaminas. Os grupos foram suplementados via oral com óleo de soja (fonte de n-6), óleo de peixe (n-3) e gordura vegetal hidrogenada (gordura saturada e *trans*). A suplementação com óleo de peixe foi relacionada com menor dano oxidativo cerebral, aumento da defesa antioxidante e baixo escore de ansiedade, e a gordura vegetal hidrogenada foi relacionada a aumento de estresse oxidativo cerebral e sintomas de abstinência.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ácidos graxos essenciais ômega-3 através de diversos mecanismos celulares, participam da formação e homeostase do SNC. O DHA concentrado em membranas neuronais sinápticas, pode afetar a função de diversos sistemas de neurotransmissores, e o EPA exerce controle neural através de suas funções neuroimunológicas e vasculares.

Evidências científicas recentes correlacionam PUFAS n-3 com diminuição de agressividade e ansiedade, em diversos contextos de distúrbios psiquiátricos incluindo transtornos por uso de substâncias. Diminuir ansiedade de toxicod dependentes pode diminuir o desejo pelo uso de compostos aditivos e



consequentemente recaídas. Apesar de escassa literatura sobre o assunto, os estudos que utilizaram n-3 como monoterapia ou associados ao tratamento farmacológico observaram efeitos positivos da suplementação, reduzindo ansiedade e agressividade de abusadores de substâncias, como também o *craving* por drogas.

No entanto, para que esses ácidos graxos exerçam seu efeito protetor torna-se fundamental evitarmos o excesso de ômega-6 na dieta e equilibrarmos o consumo de ômega-3, pois segundo Simopoulos (2011) a relação na dieta de 1:1 ou 2:1 entre n-6/n-3 respectivamente, deveria ser o alvo para melhora da função cerebral.

Apesar das limitações dos estudos como tamanho da amostra, duração da pesquisa, definição de uma dose-resposta padronizada para efeitos neuroprotetores, evidências recentes sugerem PUFAs n-3 como possibilidade terapêutica no tratamento da adição, em conjunto com intervenções farmacológicas e não-farmacológicas.

## REFERÊNCIAS

- BAXTER, A. J. *et al.* Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.*, Brisbane, v. 43, n. 5, p. 897-910, May. 2013.
- BENTSEN, H. Dietary polyunsaturated fatty acids, brain function and mental health. *Microb Ecol Health Dis.*, Norway, v. 28, sup. 1, 2017.
- BIGFORD, E. G.; ROSSI, G. D. Supplemental Substances Derived from Foods as Adjunctive Therapeutic Agents for Treatment of Neurodegenerative Diseases and Disorders. *Adv Nutr.*, Miami, v. 5, n. 4, p. 394-403, Jul. 2014.
- BLUM, K. *et al.* The Molecular Neurobiology of Twelve Steps Program & Fellowship: Connecting the Dots for Recovery. *J. Reward Defic. Syndr.*, Gainesville, v. 1, n. 1, p. 46-64, 2015.
- BU, J. *et al.* The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Stroke. *Oxid Med Cell Longev.*, Suzhou, v.2016, 2016.
- BUYDENS - BRANCHEY, L. *et al.* Polyunsaturated fatty acid status and relapse vulnerability in cocaine addicts. *Psychiatry Research*, New York, v. 120, n. 1, p. 29–35, August. 2003.
- BUYDENS - BRANCHEY L., *et al.* Polyunsaturated fatty acid status and aggression in cocaine addicts *Drug Alcohol Depend*, New York, v. 71, n. 3, p. 319-323, Sep. 2003.
- BUYDENS - BRANCHEY, L.; BRANCHEY, M.; HIBBELN J. R. Associations between increases in plasma n-3 polyunsaturated fatty acids following supplementation and decreases in anger and anxiety in substance abusers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, New York, v. 32, n. 2, p. 568–575, Fev. 2008.
- CADET, J. L. Epigenetics of Stress, Addiction, and Resilience: Therapeutic Implications. *Mol Neurobiol.*, Baltimore, v. 53, n. 1, p. 545-560, 2016.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. *Bioquímica Ilustrada*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006, 544 p.
- COLLINS, M. A. *et al.* Docosahexaenoic acid (DHA) prevents binge ethanol-dependent aquaporin-4 elevations while inhibiting neurodegeneration: experiments in rat adult-age entorhino-hippocampal slice cultures. *Neurotox Res.*, Bethesda, v. 23, n. 1, p. 105-110, Jan. 2013.
- COZZOLINO, S. M. F. *Biodisponibilidade de Nutrientes*. 2. ed. atual. e ampli. São Paulo: Manole, 2007. 992 p.
- CUTULI, D. *et al.* n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Front Aging Neurosci.*, Rome, v. 6, n. 220, 2014.

DAS, J. K. *et al.* Interventions for Adolescent Substance Abuse: An Overview of Systematic Reviews. *J Adolesc Health.*, Karachi, v. 59, n.4, p. 61-75, Oct. 2016.

ELLICKSON, P. L.; TUCKER, J. S.; KLEIN, D. J. Ten-year prospective study of public health problems associated with early drinking. *Pediatrics*, Santa Monica, v. 111, n. 5, p. 949-55, May. 2003.

EUGLUND, M. M. *et al.* Childhood and adolescent predictors of heavy drinking and alcohol use disorders in early adulthood: a longitudinal developmental analysis. *Addiction*, Minneapolis, v. 103, suppl. 1, p. 23-35, May 2008.

FERGUSON D. M.; BODEN J. M. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*, Otago, v. 103, n. 6, p. 969-76, Jun. 2008.

FOGAÇA, M. N. *et al.* The effects of polyunsaturated fatty acids in alcohol dependence treatment - a double-blind, placebo-controlled pilot study. *BMC Clinical Pharmacology*, São Paulo, v. 11, p. 10, Jul. 2011.

FORRAY, A.; SOFUOGLU, M. Future pharmacological treatments for substance use disorders. *Br J Clin Pharmacol*, New Haven, v. 77, n. 2, p. 382-400, Feb. 2014.

GHULAM, R. *et al.* Drug abuse in slum population. *Indian Journal of Psychiatry*, Indore, v. 58, n. 1, p. 83-86, 2016.

GLEN I *et al.* The role of essential fatty acids in alcohol dependence and tissue damage. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 11, n. 1, p. 37-41, Feb. 1987 *apud* FOGAÇA, M. N. *et al.* The effects of polyunsaturated fatty acids in alcohol dependence treatment - a double-blind, placebo-controlled pilot study. *BMC Clinical Pharmacology*, São Paulo, v. 11, p. 10, Jul. 2011.

GOMEZ-PINILLA, F.; TYAGI, E. Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, Los Angeles, v. 16, n. 6, p. 726-733, Nov. 2013.

GREYDANUS, D.E.; PATEL, D. R. The adolescent and Substance abuse: current concepts. *Dis. Mon.*, Kalamazoo, v. 51, n. 7, p. 392-431, Jul. 2005.

HADJIGHASSEM *et al.* Oral consumption of  $\alpha$ -inolenic acid increases serum BDNF levels in healthy adult humans. *Nutrition Journal*, Tehran, v. 14, p. 20, 2015.

HAMMOND, C. J.; MAYES, L. C.; POTENZA, M. N. Neurobiology of Adolescent Substance Use and Addictive Behaviors: Prevention and Treatment Implications. *Adolesc Med State Art Rev.*, New Haven, v. 25, n. 1, p. 15-32, Apr. 2014.

HE, C. *et al.* Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci*, Boston, v. 106, n. 27, p. 11370-5, Jul. 2009.

JANSSEN, C. I. F.; KILIAAN A. J. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in Lipid Research*, Nijmegen, v. 53, p. 17, Jan. 2014.

JOHNSON, K. A.; LOVINGER, D. M. Presynaptic G Protein-Coupled Receptors: Gatekeepers of Addiction? *Front Cell Neurosci.*, Bethesda, v.10, n. 10, p.264, Nov. 2016.

KAWAKITA, E.; HASHIMOTO, M.; SHIDO, O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*, Izumo, v. 139, n. 3, p. 991-7, Mar. 2006.

KOOB, F.G.; VOLKOW, N. D. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, San Diego, v. 35, n. 1, p.217-238, Jan. 2010.

KUHN, F. T. *et al.* Influence of trans fat and omega-3 on the preference of psychostimulant drugs in the first generation of young rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, Santa Maria, v. 110, p. 58-65, Sep. 2013.

KUMPFER, K. L. Family-Based Interventions for the Prevention of Substance Abuse and Other Impulse Control Disorders in Girls. *ISRN Addict.* Salt Lake City, Mar. 2014.

LAURITZEN, L. *et al.* Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J.*, Valbonne, v. 51, n. 8, p. 1784-93, Apr. 2000.

LIU, J. J. *et al.* Pathways of Polyunsaturated Fatty Acid Utilization: Implications for Brain Function in Neuropsychiatric Health and Disease. *Brain Res.*, New York, v. 0, p. 220-246, Feb. 2015.

LOFTIS, J.M; HUCKANS, M. Substance use disorders: Psychoneuroimmunological mechanisms and new targets for therapy. *Pharmacol Ther.*, Portland, v. 139, n. 2, p. 289-300, Aug. 2013.

LOPES, G. M. *et al.* Use of psychoactive substances by adolescents: current panorama. *Rev. Bras. Psiquiat.*, São Paulo, v. 35, suppl. 1, p. 51-61, 2013.

LOTRICH, F. E. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res.*, Pittsburgh, v. 18, n. 1617, p. 113-125, Aug. 2015

MAcNAMARA, R. K.; LOTRICH, F. E. Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: a new therapeutic target? *Expert Rev Neurother.*, Cincinnati, v. 12, n. 9, p. 1143-1161, Sep. 2012.

MAREMMANI, A. G. I, *et al.* Toward the Identification of a Specific Psychopathology of Substance Use Disorders. *Front Psychiatry*, Pisa, v. 8, n. 68, Apr. 2017.

McCLURE, E. A. *et al.* Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS Drugs*, Charleston, v. 28, n. 2, p. 95-106, Feb. 2014.

MEEHAN, E. *et al.* Influence of an n-6 polyunsaturated fatty acid-enriched diet on the development of tolerance during chronic ethanol administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*, Galway, v.19, n. 6, p. 1441-6, Dec. 1995.

MERIKANGAS, K. R. Epidemiology of Substance Use Disorders. *Hum Genet.*, Bethesda, v. 131, n. 6, p. 779-789, June 2012.

NAQVI, N. H.; BECHARA, A. The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci.*, New York, v. 32, n. 1, p. 56-67, Nov. 2009.

OLIVIER, G.; KOOB, G. F. Individual Differences in Prefrontal Cortex Function and the Transition from Drug Use to Drug Dependence. *Neurosci Biobehav Rev.*, San Diego, v. 35, n. 2, p. 232-247, Nov. 2010.

PARSONS, L. H.; HURD, Y. L. Endocannabinoid signaling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci.*, San Diego, v. 16, n. 10, p. 579-594, Oct. 2015.

PATTEN, A. R. *et al.* Omega-3 fatty acids can reverse the long term deficits in hippocampal synaptic plasticity caused by prenatal ethanol exposure. *Neurosci Letters*, Victoria, vol. 551, p. 7-11, Sep. 2013.

PATTEN, A. R.; BROCARD, P. S.; CHRISTIE, B. R. Omega-3 supplementation can restore glutathione levels and prevent oxidative damage caused by prenatal ethanol exposure. *J Nutr Biochem.*, Victoria, v. 24, n. 5, p. 760-9, May. 2013.

POUDEL, A.; GAUTAM, S. Age of onset of substance use and psychosocial problems among individuals with substance use disorders. *BMC Psychiatry*, Kathmandu, v. 17, n. 1, p.10, Jan. 2017.

RABINOVITZ, S. Effects of omega-3 fatty acids on tobacco craving in cigarette smokers: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, Haifa, v. 28, n. 8, p. 804–809, Aug. 2014.

RASHID M.A; KIM H.Y. *Neuropharmacology*. Bethesda, v. 102, p. 174-85, Mar. 2016.

ROBINSON, S. M., ADINOFF, B. The Classification of Substance Use Disorders: Historical, Contextual, and Conceptual Considerations. *Behav. Sci.*, Dallas, v. 6, n. 3, p. 18, Sep. 2016.

SCAGLIA, N. *et al.* The relationship between omega-3 and smoking habit: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*, Porto Alegre, v. 22, n. 15, p. 61, Mar. 2016.

SIMOPOULOS, A. P. Evolutionary Aspects of diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. *Mol Neurobiol.*, Washington, v. 44, n. 2, p. 203-215, Oct. 2011.

TYTUS, M.; DIAS, G. P.; THURET, S. Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap. *Neural Plast.*, London, v. 2014, p. 32, 2014.

VOLKOW, N. D.; KOOB, G. F.; McLELLAN, T. Bethesda, v. 374, n. 4, p. 363-371, Jan. 2016.

ZAPAROLI, J. X. *et al.* Omega-3 Levels and Nicotine Dependence: A Cross-Sectional Study and Clinical Trial. *Eur Addict Res*, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 153-62, 2016.