

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Karine Roversi

**O CONSUMO DE GORDURA *TRANS* DURANTE A GESTAÇÃO E
LACTAÇÃO DE RATAS MODIFICA PARÂMETROS DE ADIÇÃO À
MORFINA DOS FILHOTES DURANTE A ADOLESCÊNCIA**

Santa Maria, RS
2017

Karine Roversi

**O CONSUMO DE GORDURA *TRANS* DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO DE
RATAS MODIFICA PARÂMETROS DE ADIÇÃO À MORFINA DOS FILHOTES
DURANTE A ADOLESCÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de Concentração em Neuropsicofarmacologia e Imunofarmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Farmacologia**.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Marilise Escobar Bürger

Santa Maria, RS
2017

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Roversi, Karine

O CONSUMO DE GORDURA TRANS DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO DE RATAS MODIFICA PARÂMETROS DE ADIÇÃO À MORFINA DOS FILHOTES DURANTE A ADOLESCÊNCIA / Karine Roversi.- 2017.

46 p.; 30 cm

Orientadora: Marilise Escobar Burger

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, RS, 2017

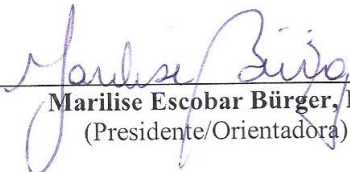
1. Adição 2. Gordura trans I. Burger, Marilise Escobar
II. Título.

Karine Roversi

**O CONSUMO DE GORDURA *TRANS* DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO DE
RATAS MODIFICA PARÂMETROS DE ADIÇÃO À MORFINA DOS FILHOTES
DURANTE A ADOLESCÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de Concentração em Neuropsicofarmacologia e Imunofarmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Farmacologia**.

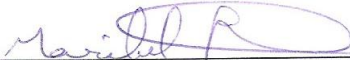
Aprovado em **17 de fevereiro de 2017:**



Marilise Escobar Bürger, Dr^a
(Presidente/Orientadora)



Cristiani Folharini Bortolatto, Dr^a. (UFPEL)



Maribel Antoniello Rubin, Dr^a. (UFSM)

Santa Maria, RS
2017.

DEDICATÓRIA

Esta dissertação é dedicada à minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de chegar onde cheguei hoje, sempre guiando e iluminando meu caminho.

Agradeço a minha família, meu querido pai, que acreditou em mim desde o início. Agradeço minhas irmãs, Karoline e Francini e principalmente Katiane, que sempre me ajudou não só como irmã, mas como uma mãe, em todas as dificuldades encontradas e também me auxilia em todas as “dúvidas científicas” que encontro, me incentiva e acredita em mim. Obrigada.

À minha eterna mãe, que já não está mais aqui presente, mas sei que estará sempre comigo, me guiando e protegendo junto com meu anjo da guarda.

À Professora Marilise, agradeço pelas diversas oportunidades, pela confiança, apoio e incentivo que tu me deste desde o início da iniciação científica até agora no mestrado. Qualquer palavra dita ou escrita jamais representará o quanto sou grata por ter me acolhido e ensinado a ser o que sou hoje. Muito agradecida.

À minha querida Camila. Fico devendo toda a ajuda que me deu, toda a paciência e dedicação por me ensinar e me apresentar o mundo científico desde cedo. Muito do que sei hoje é graças a tua disposição em ensinar e compartilhar tua sabedoria. Eternamente grata.

A todos do laboratório FARMATOX, Caren, Daniele, Fabiola, Geisa, Hecson, Higor, Laura, Luciana, Maikel, Raquel, Verônica, Vinícia. Agradeço por serem minha segunda família, meus incríveis amigos, onde sempre pude contar nos momentos bons ou ruins. Obrigada pela companhia não só nos momentos de trabalho, mas também lazer e diversão.

Agradeço também a minha “mãezona”, Tamiris, que mesmo à distância sempre está pronta para me ouvir e dar conselhos no que eu precisar. Sinto muito tua falta, minha querida amiga.

À minha eterna turma P12, Ana Carla, Daniele, Fernanda, Franciele, Francieli, Gabriela, Letícia e Luana, que mostraram que nossa amizade não foi só nos cinco anos da graduação, mas sim será pra vida toda. Obrigada pelo companheirismo e amizade. À todos os outros amigos, que seriam milhares para citar, agradeço por estarem sempre ao meu lado.

Às agências de fomento CNPq, FAPERGS, PROAP-UFSM, bem como à CAPES pela bolsa de estudo concedida.

À Universidade Federal de Santa Maria, pela oportunidade da realização da pós-graduação.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente me ajudaram chegar até aqui. Dedico este trabalho a vocês!

O que não te desafia, não te transforma.
(Autor desconhecido)

RESUMO

O CONSUMO DE GORDURA *TRANS* DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO DE RATAS MODIFICA PARÂMETROS DE ADIÇÃO À MORFINA DOS FILHOTES DURANTE A ADOLESCÊNCIA

AUTORA: Karine Roversi

ORIENTADORA: Prof^{ra}. Dr^a. Marilise Escobar Bürger

O consumo de alimentos processados, ricos em gorduras saturadas e *trans*, pode modificar a composição fosfolipídica das membranas neurais, alterando sua plasticidade e neurotransmissão, já que os ácidos graxos (AG) que as compõe provêm da dieta, especialmente durante o período do desenvolvimento cerebral. Estudos têm mostrado que o consumo crônico de gordura *trans* durante as fases iniciais da vida pode facilitar o desenvolvimento de adição à drogas psicoestimulantes. Por outro lado, o gênero, que já mostrou diferenças nas respostas comportamentais e neuroquímicas frente à drogas aditivas, também têm mostrado alguma influência sobre o desenvolvimento de adição, porém os dados mostram controvérsias. Nos últimos anos, a adição a opioides têm se tornado um grave problema de saúde pública, já que o número de adictos e de mortes por *overdose* têm crescido de forma alarmante. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da ingestão materna de gordura vegetal hidrogenada (GVH), rica em AG *trans*, durante os períodos de gestação e lactação sobre parâmetros de ansiedade e de adição à morfina (4 mg/kg), um reconhecido opioide de uso clínico, nos filhotes de ratos machos e fêmeas adolescentes. Também, avaliou-se a geração de espécies reativas (ER) em áreas cerebrais envolvidas na adição. Os resultados obtidos mostraram que as fêmeas do grupo GVH apresentaram maior preferência por morfina e menor comportamento de ansiedade, quando comparadas aos machos do mesmo grupo experimental. Além disso, observou-se que a suplementação de GVH em ambos os sexos aumentou *per se* a geração de ER na área tegmental ventral (ATV), enquanto que a administração da morfina não modificou este parâmetro oxidativo. Após a administração de morfina, somente as fêmeas do grupo GVH apresentaram níveis aumentados de ER no hipocampo, quando comparadas aos machos. A partir destes resultados, podemos sugerir que o gênero pode ser considerado um fator de predisposição para o desenvolvimento de adição à opioides, visto que as fêmeas mostraram maior preferência pela droga. Além disso, o consumo materno de gordura *trans* nos períodos de desenvolvimento dos filhotes também modificou os parâmetros de adição à morfina, possivelmente devido a incorporação de AG *trans* nos fosfolipídios das membranas neurais do cérebro, afetando o sistema opioide e o status oxidativo em áreas cerebrais relacionadas à adição.

Palavras-chave: Gordura vegetal hidrogenada. Desenvolvimento cerebral. Opioides. Preferência condicionada de lugar. Dano oxidativo.

ABSTRACT

***TRANS* FAT CONSUMPTION DURING GESTATION AND LACTATION OF FEMALE RATS MODIFIES PARAMETERS OF ADDICTION TO MORPHINE OF THE PUPS DURING ADOLESCENCE**

AUTHOR: Karine Roversi

ADVISOR: Prof^a. Dr^a. Marilise Escobar Bürger

The consumption of processed foods that are rich in saturated and *trans* fat acids can modify the phospholipidic composition of the neural membranes. Thus, altering their plasticity and neurotransmission, the fatty acids (FA) that compose these membranes come from the diet, especially during the brain development period. Studies has shown that chronic consumption of *trans* fat during the early stages of life may facilitate the development of addiction to psychostimulant drugs. On the other hand, the gender, which has already shown the differences in behavioral and neurochemical response to addictive drugs, also has an influence on the development of addiction, although, the data are controversy. In the last years, addiction to opioids has become a serious public health problem, since the number of addicted people and overdose deaths have grown alarmingly. The objective of this study was to evaluate the influence of maternal intake of hydrogenated vegetable fat (HVF) rich in *trans* FA during gestation and lactation on parameters of anxiety and morphine addiction (4 mg/kg), a recognized opioid of clinical use, in adolescent male and female pups. In addition, the generation of reactive species (RS) in brain areas involved with addiction was evaluated. The results showed that females of the HVF group showed higher preference to morphine and less anxiety behavior when compared to males of the same experimental group. Also, was observed that supplementation with HVF in both sexes increased *per se* the generation of RS in the ventral tegmental area (VTA), whereas administration of morphine did not modify this oxidative parameter. After administration to morphine, only females of the HVF group showed increased levels of RS in the hippocampus when compared to males. From these results, we can suggest that the gender can be considered a predisposing factor for the opioid addiction development, given that females showed a higher preference for the drug. Moreover, maternal *trans* fat consumption in the pups' developmental periods also modified parameters to morphine addiction, possibly due to the incorporation of *trans* FA in the phospholipids of the brain neural membranes, affecting the opioid system and oxidative status of brain areas related to addiction.

Keywords: Hydrogenated vegetable fat. Brain development. Opioids. Conditioned Place Preference. Oxidative damage.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

DESENVOLVIMENTO

Figura 1- Representação ácido graxo insaturado *cis* e ácido graxo insaturado *trans*.....19

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Figure 1- Influence of HVF supplementation on the development of morphine preference of male and female young rats assessed in conditioned place preference34

Figure 2- Influence of HVF supplementation on anxiety-like symptoms of male and female young rats in the elevated plus-maze (EPM) task.....34

Figure 3- Influence of HVF supplementation on RS generation in the ventral tegmental area (A) and the hippocampus (B).....35

LISTA DE TABELAS

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Table 1- Fatty acid composition of different dietary supplementation (% of total fatty acids identified)	32
Table 2- Ponderal monitoring during gestation period and offsprings from birth (PND 0) until weaning (PND 21).....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido Araquidônico
AGE	Ácidos Graxos essenciais
AGM	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGPI	Ácidos Graxos Poliinsaturados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
AGT	Ácidos Graxos <i>Trans</i>
ALA	Ácido α -linolênico
ATV	Área Tegmental Ventral
DA	Dopamina
DHA	Ácido Docosahexaenóico
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
ER	Espécies Reativas
GVH	Gordura Vegetal Hidrogenada
LA	Ácido Linoleico
NAc	Núcleo Accumbens
RL	Radicais Livres
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
1 INTRODUÇÃO	14
2 DESENVOLVIMENTO	16
2.1 ÁCIDOS GRAXOS	16
2.4 ÁCIDOS GRAXOS E DESENVOLVIMENTO CEREBRAL	18
2.3 ÁCIDOS GRAXOS TRANS E O PREJUÍZO À SAÚDE.....	19
2.6 ADIÇÃO A OPIOIDES	21
2.7 DROGAS DE ABUSO E DIFERENTES SEXOS	26
3 OBJETIVOS	28
3.1 OBJETIVO GERAL.....	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA	29
4.1 ARTIGO.....	30
5 CONCLUSÃO	31
PERSPECTIVAS FUTURAS	32
REFERÊNCIAS	33

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada em seções dispostas da seguinte forma: Introdução, Desenvolvimento, Objetivos, Produção Científica (Artigo), Conclusão e Referências. No item **INTRODUÇÃO** e **DESENVOLVIMENTO** encontram-se considerações iniciais sobre o tema desenvolvido nesta dissertação. Os itens Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Referências encontram-se inseridos no próprio artigo na seção **PRODUÇÃO CIENTÍFICA** e representam a íntegra deste estudo.

Ao fim, encontra-se o item **CONCLUSÃO**, no qual há comentários gerais dos resultados contidos neste estudo. As **REFERÊNCIAS** dizem respeito somente às citações apresentadas no item **INTRODUÇÃO** e **DESENVOLVIMENTO**.

1 INTRODUÇÃO

O abuso de drogas é considerado um grande problema social em todo o mundo (ALI et al., 2011; PICKARD, 2017). Drogas como álcool, tabaco, cocaína e opioides estão entre as substâncias mais consumidas e os opioides são considerados as drogas prescritas com maior potencial de abuso (MCHUGH; NIELSEN; WEISS, 2015; SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION, 2014). Dados epidemiológicos estimam que cerca de 33 milhões de pessoas em todo o mundo são dependentes a opioides (UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME, 2016). Em diversos países desenvolvidos o abuso por essas substâncias já é considerado uma crise (DHALLA; PERSAUD; JUURLINK, 2011; SMULOWITZ, 2016) e nos Estados Unidos (EUA) o grande aumento no número de usuários e morte por overdose devido ao uso não médico dessas substâncias, levou a decretar uma epidemia no uso e abuso de opioides (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016; RUDD et al., 2016).

Diversos fatores estão associados ao desenvolvimento de adição, entre eles encontram-se fatores genéticos, ambientais, traumas e até a diferença no gênero pode ter alguma influência na adição de drogas (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2008; NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2016). Evidências epidemiológicas e laboratoriais mostram que o sexo feminino parece ter maior facilidade de desenvolvimento de dependência por drogas aditivas do que o sexo masculino (BECKER; KOOB, 2016; HITSCHFELD et al., 2015; FOX; MORGAN; SINHA; 2014; KENNEDY et al., 2013; NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2016; PERRY et al., 2016). Apesar de os dados ainda indicarem que o maior número de usuários de drogas é do sexo masculino, o número de usuárias tem aumentado muito (NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2016), já que no último século a tendência de “igualdade de gênero” modificou o estilo de vida nas mulheres, fazendo com que elas tenham maior acesso às drogas (GORDON, 2002; de OLIVEIRA; PAIVA; VALENTE, 2007). Também, o fato das mulheres serem mais propensas ao desenvolvimento de dor crônica, faz com que elas utilizem indevidamente muito mais opioides do que os homens (CAMPBELL et al., 2010; NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2016).

Os hábitos alimentares atuais também parecem influenciar na adição de drogas. O consumo de alimentos industrializados tem aumentado muito nos últimos anos, principalmente devido sua praticidade e durabilidade. Esses alimentos, são ricos em açúcares, gorduras saturadas e gordura vegetal hidrogenada (GVH) (MOZAFFARIAN et al., 2006;

SEMMA, 2002). Diversos estudos apontam que o consumo de GVH ou gordura *trans* leva ao desenvolvimento de inúmeros problemas cardiovasculares, diabetes e está associado ao desenvolvimento de câncer (CHAJES et al., 2008; HAMMAD; PU; JONES, 2016; NISHIDA e UAUY, 2009; de SOUZA et al., 2015;). Além disso, os efeitos da gordura *trans* sobre o sistema nervoso central (SNC) também estão sendo estudados. Os resultados mostram que o consumo de gordura *trans* principalmente nos períodos de desenvolvimento como gestação e lactação, que são períodos onde o aporte de AGs consumidos pela mãe serão transferidos aos filhotes e incorporados no cérebro, gera diversas alterações em parâmetros como memória, ansiedade, mania e favorece o desenvolvimento de dependência por drogas psicoestimulantes (KUHN et al., 2013; 2015; PASE et al., 2013, 2015; TREVIZOL et al., 2014; 2015).

A seguir, um breve referencial teórico sobre os principais ácidos graxos constituintes da dieta e sua influência sobre o desenvolvimento cerebral. Serão também considerados os efeitos da dependência a opioides no organismo e fatores que podem influenciar o desenvolvimento de adição, dentre eles o próprio consumo de ácidos graxos e o gênero.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ÁCIDOS GRAXOS

Os ácidos graxos (AG) são componentes estruturais dos lipídeos e originam-se principalmente de fontes animal e vegetal (MOREIRA; CURI; MANCINI-FILHO, 2002). Apresentam importante papel em diversos processos vitais como armazenamento e fornecimento de energia e estão presentes na composição das membranas celulares (ALBERTS et al., 2006; COSTA; SILVA, 2002). Esses AG são constituídos por uma cadeia hidrocarbonada (2 a 20 ou mais átomos) com uma extremidade contendo um grupo carboxila (COOH) e outra extremidade contendo um grupamento metila (CH₃) (MARSZALEK; LODISH, 2005; WALL et al., 2010). De acordo com a nomenclatura química convencional dos AG, o primeiro número indica o comprimento da cadeia de carbono, o segundo, após os dois pontos, indica o número de ligações duplas enquanto que o terceiro número, depois do n, refere-se a quantidade de carbonos a partir da metila terminal da molécula da primeira ligação dupla (GORJÃO et al., 2009; LEHNINGER, NELSON e COX, 2014;).

Quanto as classificações, os AG podem ser classificados de acordo com a extensão da cadeia ou de acordo com as insaturações presentes na molécula (LEHNINGER; NELSON; COX, 2014). Na primeira, podem ser classificados como AG de cadeia curta, média ou longa, que apresentam cauda alifática de menos de 6 carbonos, de mais de 12 carbonos e de mais de 22 carbonos, respectivamente. Já, na segunda classificação, podem ser AG saturados (AGS, sem ligação dupla), monoinsaturados (AGMI, com apenas uma ligação dupla) ou poli-insaturados (AGPI, com mais de uma ligação dupla) (BOTHAM; MAYES, 2007; LEHNINGER; NELSON; COX, 2014).

Os AGS e AGMI podem ser obtidos da dieta ou pela síntese “de novo” de AG a partir da ação da acetil coenzima A, portanto são considerados AG não essenciais. Os AGS podem ser encontrados em fontes animal como carne, leite, manteiga, queijos e fontes vegetal, como coco, palma e dendê (CARVALHO et al., 2003), enquanto que os AGMI, além dessas fontes também se encontram no azeite de oliva, óleo de canola e de soja e em nozes, sendo o ácido oléico (C18:1) o principal representante da classe (DUNCAN; SCHMIDT; GIUGLIANI, 2004).

Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) são considerados ácidos graxos essenciais (AGE) já que não podem ser sintetizados no organismo, pois as enzimas não conseguem formar AGs com dupla ligação, conseqüentemente sua obtenção é somente via dieta

(SIMOPOULOS, 2006). Os principais representantes dessa classe são o AG da série ômega-3 (n-3) e ômega-6 (n-6). Esses AGE podem ser alongados por enzimas *desaturases* e *elongases*, formando AGPI de cadeia longa que apresentam importantes funções no organismo humano. Os AGPI presentes na composição das membranas fosfolipídicas neurais exercem funções na modulação da expressão gênica (MAZZA et al., 2007), tem envolvimento nos processos de transdução de sinais (McNAMARA; CARLSON, 2006), geração de segundos mensageiros, regulação de canais iônicos e de receptores (FAROOQUI; HORROCKS; FAROOQUI, 2000) e parecem modular as respostas do cérebro a ação de drogas (WU; ZING; GOMEZ-PINILLA, 2008). Também podem inibir a atividade inflamatória, síntese de radicais livres (RL) (YEHUDA, 2003) e são cruciais para o crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso central(SNC) (FREEMAN et al., 2006).

Os AG da série n-6 são encontrados principalmente em óleos vegetais como de girassol, milho e soja (McCUSKER; GRANT-KELS, 2010; SANGIOVANNI; CHEW, 2005). O principal representante dessa classe é o ácido linoléico (C18:2, LA), que pode ser metabolizado em outros AG da série n-6, incluindo o ácido araquidônico (AA, 20:4 n-6). Os AG da série n-3 encontram-se principalmente em fontes animais como peixes marinhos de águas geladas e profundas (sardinha, salmão, cavala, truta, arenque), óleos e produtos derivados de pescados, e em outras fontes, como nozes e óleos vegetais (chia, canola e linhaça) (LARSSON et al., 2004; SOCCOL; HEIDMANN; OETTERER, 2003). O ácido eicosapentaenóico (EPA, C20:5 n-3) e o ácido docosahexaenóico (DHA, C22:6 n-3), além de serem formados através do principal representante da série n-3, ácido α -linolênico (C18:3, ALA), também podem ser obtidos a partir da dieta, em alimentos de origem marinha (peixes, crustáceos) e vegetais (algas, fitoplâncton) (GIBSON, 2004; HULBERT et al., 2005).

Os ácidos graxos *trans* (AGT), foram inseridos na indústria de alimentos no início do século XX (WILLET; ASCHERIO, 1992). São AG insaturados com pelo menos uma dupla ligação apresentada na configuração *trans*. Podem ser encontrados naturalmente em carnes e leites de animais ruminantes, entretanto, com as mudanças nos hábitos alimentares da sociedade moderna, seu consumo vem principalmente de alimentos processados e a ingestão aumentada de AGT está associada ao desenvolvimento de uma série de doenças (IQBAL, 2014; PASE et al., 2015; THOMPSON, 2008; TREVIZOL et al., 2014, 2015).

2.4 ÁCIDOS GRAXOS E DESENVOLVIMENTO CEREBRAL

Os períodos iniciais da vida são extremamente críticos para o desenvolvimento cerebral. Durante os períodos fetal e pós-natal que é estabelecida a organização morfo-funcional do SNC através da síntese de componentes celulares, neurogênese, gliogênese, migração e diferenciação celular (JANSSEN et al., 2015; SHAH; CRAIR, 2008; de VELASCO et al., 2012; 2015). Todos esses processos de formação podem ser afetados por diversos fatores ambientais, como o comportamento e nutrição materna (MATOS et al., 2011). É através da mãe que o feto/recém-nascido recebe todo o aporte nutricional, incluindo os AGE, necessários para o desenvolvimento ideal do cérebro (MENNITTI et al., 2015). Esses AGE são transferidos através da placenta para o embrião/feto e através do leite materno para o recém-nascido (INNIS, 2004; 2007). Sabe-se que é durante o último trimestre de gestação e os primeiros 18 meses de vida pós-natal humana e 15 dias pós natal em ratos (DOBBING; SANDS, 1979; KUIPERS et al., 2012) que ocorre a maior taxa de incorporação de AG no SNC. Nesse período o cérebro encontra-se extremamente vulnerável a qualquer deficiência nutricional, pois é nesse momento que ocorre o maior crescimento cerebral (CARLSON, 2013; DIJCK-BROUWER et al., 2005).

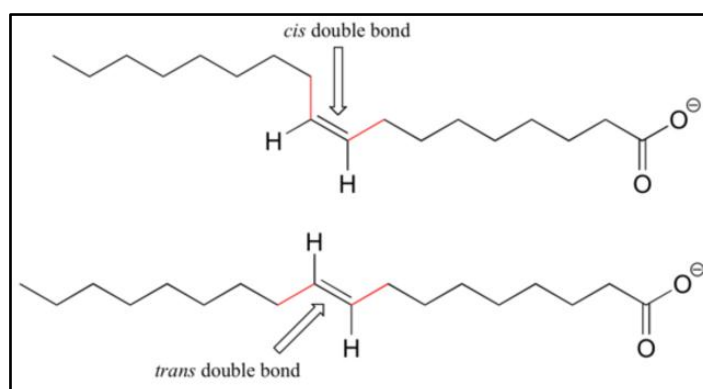
O cérebro é um órgão que apresenta em suas membranas uma composição rica em lipídeos, cerca de 50% do seu peso, dos quais 25% são AGPI de cadeia longa, como AA e DHA, logo, uma dieta materna rica em AGPI é conhecida por causar alterações positivas no desenvolvimento cerebral dos filhotes (CARLSON et al., 2013; GIBSON; MUHLHAUSLER; MAKRIDES; 2011; UAUY; DANGOUR, 2006). O DHA, AGPI do tipo n-3, é o principal componente dos fosfolipídios neuronais. Quando presente no cérebro, desempenha importante papel neuroprotetor, devido sua atividade antioxidante (BAZAN, 2005; CHOI-KWON et al., 2004; HASHIMOTO et al, 2006) assim como auxilia nos processos de neurogênese e neurotransmissão (INNIS, 2007; MITCHELL et al., 2003). Dados experimentais demonstraram que a deficiência materna de DHA nos períodos de desenvolvimento afetam a acuidade visual (MULDER; KING; INNIS, 2014; de VELASCO et al., 2015), funções cognitivas, levando a prejuízos no aprendizado e memória (BOURRE, 2004), maior susceptibilidade ao desenvolvimento de distúrbios neuronais, incluindo, esquizofrenia, depressão, ansiedade (AMMINGER et al., 2010; FERRAZ et al., 2008; GREEN et al., 2006; HIBBELN, 1998; YOUNG; CONQUER, 2005;), aumento de agressividade associado ao uso de drogas de abuso (BUYDENS-BRANCHEY et al., 2003; HIBBELN, 2001) e até alterações na neurotransmissão dopaminérgica (KUPERSTEIN et al., 2005; ZIMMER et al., 2000).

Evidências sugerem que o aumento no consumo de AGT pode ser uma razão para a redução do DHA na nossa dieta, já que os AGT parecem inibir as vias de dessaturação do LA e ALA para AA e DHA respectivamente, reduzindo o aporte de DHA para o cérebro, levando aos diversos prejuízos no crescimento e desenvolvimento cerebral (CARLSON et al., 1997; INNIS, 2006; ELIAS; INNIS, 2001; LARQUE et al., 2000). Esses dados corroboram com a hipótese que os AGT também podem ser transferidos da placenta ou leite materno, e não causam danos no cérebro somente pela redução no conteúdo de DHA, mas também por sua incorporação nas membranas fosfolipídicas (KOLETZKO; MÜLLER, 1990). Portanto, uma dieta materna não adequada pode prejudicar o correto desenvolvimento cerebral dos filhotes.

2.3 ÁCIDOS GRAXOS *TRANS* E O PREJUÍZO À SAÚDE

Os ácidos graxos *trans* (AGT) ou gordura vegetal hidrogenada são AG com estrutura na configuração *trans*, ou seja, átomos de hidrogênio ligados aos carbonos insaturados em planos opostos, aparecendo como uma conformação molecular linear (Figura 1), semelhante aos AG saturados (MARTIN et al., 2007). Essa configuração *trans* fornece para a molécula maior estabilidade à oxidação lipídica e alto ponto de fusão, propriedade muito importante para a indústria de alimentos (REMIG et al., 2010; STENDER; ASTRUP; DYERBERG, 2008).

Figura 1- Representação ácido graxo insaturado *cis* e ácido graxo insaturado *trans*.



Fonte: (SODEBERG, 2015).

Eles são encontrados naturalmente na dieta como resultado da transformação microbiana de AG insaturados em animais ruminantes, estando presentes em alimentos como o leite, porém em níveis baixos, não trazendo prejuízo à saúde (ARCAND et al., 2014). Outra forma de obtenção é a industrial, os quais são produzidos por hidrogenação parcial ou total de óleos vegetais (GEUKING, 1995). AG insaturados, que normalmente apresentam a conformação *cis*, recebem a adição de hidrogênios nas cadeias de carbono tornando a molécula mais linear e dando à estrutura todas as propriedades ditas anteriormente. Esse tipo de gordura é adicionada aos alimentos processados com o objetivo de aumentar a sua estabilidade, dando maior tempo de prateleira, além de proporcionar maior sabor e crocância e menor custo (COOMBES, 2011; ECKEL et al., 2007; MARTIN et al., 2005; TARRAGO-TRANI et al., 2006). Estão amplamente presentes em alimentos como margarinas, biscoitos, salgadinhos, sorvetes, produtos de panificação, entre outros (SEMMA, 2002).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um limite de gordura *trans* para menos de 1% da ingestão total de energia (UAUY et al., 2009). No entanto, com a alteração dos hábitos alimentares, principalmente nos países ocidentais, onde houve um grande aumento no consumo de alimentos industrializados, ricos em gordura *trans*, iniciou-se diversas preocupações acerca do que esse aumento poderia causar na saúde (CORDAIN et al., 2005; STENDER; ASTRUP; DYERBERG, 2008). Diversos estudos mostram que o consumo de gordura *trans*, leva ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares por aumentar os níveis de colesterol-LDL e triglicérides e reduzir os níveis de colesterol-HDL. Também pode aumentar inflamação, maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e câncer (MOZAFFARIAN et al., 2006; SMITH, et al., 2009; SUN et al., 2007; THOMPSON, 2008). É de extrema importância observar que o consumo prolongado de AGT se torna prejudicial à saúde também pelo fato de incorporar nas membranas fosfolipídicas neurais por competição com os AGE, causando alterações tanto na fluidez da membrana quanto nas suas propriedades bioquímicas. Estas alterações podem refletir também em modificações no sistema dopaminérgico (ACAR et al., 2003), o qual é um sistema relacionado à ativação do sistema de recompensa. Vários estudos do nosso grupo mostraram a relação do consumo de AGT em períodos de desenvolvimento com o aumento de dano oxidativo e doenças neuronais (PASE et al., 2013, 2015; TREVIZOL et al., 2014; 2015) e modificação de parâmetros de adição à drogas psicoestimulantes (KUHN et al., 2013; 2015)

Desde os anos 2000, diferentes países, incluindo os EUA, Canadá e Reino Unido, estão reduzindo ou até restringindo a utilização da gordura *trans* na indústria de alimentos (RUDKOWSKA, 2016). Infelizmente, no Brasil ainda nada foi feito em relação a isso e o que

torna o problema mais preocupante, é que a legislação permite uma “brecha” para a indústria alimentícia. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permite que quantidades iguais ou menores do que 0,2 gramas de gordura *trans* por porção sejam consideradas como “0 g” (BRASIL, 2003), porém, a legislação não esclarece qual a massa da porção a ser considerada. Deste modo, a indústria de alimentos pode omitir "legalmente" a presença ou a porção indicada nas embalagens, a qual quase sempre corresponde à uma quantidade inferior ao total do pacote (SORDI, 2014), enquanto o consumidor adquire e consome o produto desconhecendo seu verdadeiro teor de gordura *trans*, o que pode ser ainda mais prejudicial à sua saúde (PROENÇA; SILVEIRA, 2012).

Uma adicional preocupação que surgiu nos últimos anos, é que os AGT não são obtidos somente através da ingestão exógena, mas também podem ser gerados endogenamente através de radicais livres (RL) (HUNG et al., 2016; ZAMBONIN et al., 2006; 2008). Doenças que geram formação de RL, como Alzheimer, inflamação e diabetes, podem levar a formação de AGT endógenos, pois esses RL podem catalisar as reações de isomerização de AG presentes no organismo de *cis* para *trans* (CHATGILIALOGLU et al., 2014; YANG et al., 2015). Portanto, somente a eliminação da gordura *trans* da dieta não garante a prevenção dos efeitos colaterais causados por essa gordura (HUNG et al., 2016).

2.6 ADIÇÃO A OPIOIDES

A adição ou dependência psíquica é definida pelo uso de uma ou mais substâncias aditivas que levam a busca compulsiva por drogas. O indivíduo geralmente apresenta um comportamento que foge do seu controle, e quando impedido de utilizar tais substâncias apresenta quadros de irritabilidade, ansiedade e disforia (KOOB; Le MOAL, 2008; NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2016b). Atualmente, não só a utilização de drogas ilícitas mas também a dependência por drogas lícitas, como álcool, tabaco e medicamentos prescritos, principalmente opioides, tem aumentando em todo o mundo, causando prejuízos sociais e grandes impactos na saúde pública, e o tratamento gera altos custos sociais (MCHUGH; NIELSEN; WEISS, 2015; NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2011; PHILLIPS, 2013). Os opioides são o tipo mais comum de droga prescrita com alto potencial de abuso e na história de sua descoberta já era possível observar suas propriedades aditivas (BROWNSTEIN, 1993; MCHUGH; NIELSEN; WEISS, 2015).

Os opioides são substâncias naturais obtidas a partir do ópio, um líquido leitoso presente na semente da papoula, de nome popular do *Papaver somniferum*. Seu efeito

medicinal de sedação e analgesia remonta a séculos atrás. A primeira referência data de 5000 a.C. por povos sumérios, onde era descrita como a “planta da alegria” (BOOTH, 1998). O efeito do ópio é descrito em diversas histórias de povos antigos, desde a Grécia antiga até na Bíblia. Em 1522 a.C. o ópio apareceu descrito no Papiro de Ebers, como um agente sedativo muito eficiente utilizado em crianças. Já seu uso para o alívio da dor parece ter vindo da cultura romana (DUARTE, 2005). Galeno, um médico romano, no século II d.C., foi quem percebeu os efeitos de dependência causada por essa substância, o qual, o Imperador Antonino foi vítima. Na civilização Islâmica, entre os séculos IX e XVI, o ópio aparece como o mais poderoso analgésico e também utilizado para diarreias e doenças oculares. Juntamente com outras substâncias, também nessa época começou a ter uso como anestésico em procedimentos cirúrgicos (MARTINS et al., 2012; WRIGHT, 1961)

Foi no século XIX que o ópio teve seus fatos mais importantes. Nesta época, seu primeiro possível mecanismo de ação foi descrito por William Collen, assim como foi nesse período que teve seu primeiro composto isolado, o *principium somniferum*, por Friedrich Sertürner. Ele isolou e identificou esta substância como cristalina, insolúvel em água e com propriedades alcalinas (alcaloide), que se apresentava farmacologicamente ativa em experimentação animal. Então ele substituiu esse nome por *morphium*, em homenagem ao Deus grego dos sonhos, a qual conhecemos hoje por morfina (DUARTE, 2005; MARTINS et al., 2012).

O ópio contém mais de 20 alcaloides e a morfina é o principal alcaloide da classe dos fenantrenos, junto com a tebaína e codeína, que apresentam principalmente efeitos no SNC, enquanto que a classe dos benzilisoquinolínicos possuem mais ações espasmolíticas e efeitos na respiração, e tem como principais representantes a papaverina, narcotina e narceína. Somente por volta de 1820 é que a morfina tornou-se disponível comercialmente e ganhou popularidade como agente analgésico na Europa e América do Norte (TANAKA; MOSS, 2008). Na segunda metade do século XIX, devido a fácil disponibilidade e administração (via subcutânea), houve um grande aumento do uso dessa substância e além dos efeitos benéficos, passou a se observar os potentes efeitos colaterais e de dependência (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Com a Guerra civil nos EUA, ocorreu uma grande epidemia de dependência física pela morfina, já que os soldados feridos em combate utilizavam a “droga da alegria” para o alívio da dor, causando a “doença dos soldados”, tornando um grave problema social no país (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). A partir disso, iniciou-se estudos sobre o desenvolvimento de tolerância e dependência da droga, onde observou-se o grande potencial de adição da morfina (DUARTE, 2005).

Com o surgimento de novas substâncias opioides, como naloxona, meperidina, heroína, fentanil, percebeu-se a necessidade de mais estudos farmacológicos para o conhecimento do exato mecanismo de ação dessas moléculas (MARTINS et al., 2012). Foi então, em meados de 1970, que se iniciou as investigações sobre a farmacologia e surgiu a hipótese dos receptores opioides. Os opioides agem em nível celular por ligarem-se a 3 diferentes tipos de receptores opioides, conhecidos por μ (Mu), κ (Kappa) e δ (Delta), todos com subtipos representantes. São receptores metabotrópicos acoplados a proteína G e apresentam similaridade em sua estrutura (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012), no entanto, diferem entre si pela distribuição no organismo, ação farmacológica e diferente afinidade pelos peptídeos opioides (GOZZANI, 2004).

Os receptores μ , são responsáveis principalmente pela função da nocicepção, euforia, depressão respiratória, trânsito intestinal (MARTINS et al., 2012) e também tem sido principalmente associado ao desenvolvimento da tolerância e dependência (Al-HASANI; BRUCHAS, 2011; BAILEY; CONNOR, 2005) e estão localizados no córtex frontal, tálamo, substância cinzenta periaquedutal, substância gelatinosa e trato gastrointestinal. Todos os efeitos clínicos da morfina parecem ser via receptores μ (BRODY et al., 2006). Os receptores κ medeiam efeitos dos opioides de ação mista, como nocicepção, sedação, termorregulação, disforia e controle de diurese e secreção, e encontram-se localizados no hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, substância gelatinosa na medula espinhal, além de neurônios sensitivos periféricos (BRODY et al., 2006; GOZZANI 2004). Já os receptores δ , apesar de não apresentarem nenhum agente terapêutico que exerça ação, exceto antagonistas opioides, parecem ser responsáveis primeiramente pela analgesia, mas também conhecidos por modular funções cognitivas e de dependência por modular a atividade do receptor μ (BRODY et al., 2006; DHAWAN et al., 1996; MARTINS et al., 2012). Eles estão distribuídos na amígdala, bulbo olfatório, córtex cerebral profundo e nos neurônios sensitivos periféricos (MARTINS et al., 2012).

Ao mesmo tempo em que os receptores opioides foram descobertos, desconfiou-se da existência de ligantes endógenos para esses receptores. Até o momento, a literatura apresenta a existência de 3 famílias de peptídeos endógenos, as encefalinas, endorfinas e dinorfinas, que exercem função em regiões diferentes do organismo associadas a modulação da dor (BENARROCH, 2012; DUARTE, 2005). Também, mais recentemente, descobriu-se a existência de morfina endógena, que teria as mesmas funções dos endopeptídeos, principalmente ação imunossupressora (GOUMON et al., 2009; STEFANO et al., 2000).

O mecanismo de ação dos opioides, incluindo o principal representante, a morfina, está em ao ativar os receptores opioides, inibe a adenilatociclase (AC), que por consequência reduz a ativação do 2º mensageiro 3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico (AMPc), levando ao bloqueio da entrada de cálcio, dos canais de sódio e aumento da saída de potássio, resultando na hiperpolarização das terminações pré-sinápticas, bloqueando parcialmente a liberação de neurotransmissores envolvidos na dor, como a substância P, bradicininas, glutamato, GABA, entre outros (PRZEWLOCKI; PRZEWLOCKA 2001; RANG et al., 2016).

Devido a este mecanismo de ação, os opioides, inclusive a morfina, ainda são extremamente utilizados na clínica para o tratamento da dor, principalmente da dor pós-operatória, dor de queimaduras, politraumatismos, oncológica e também vem sendo utilizados para o tratamento da dor crônica (MANCHIKANTI et al., 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION 2002). Além do benefício no tratamento da dor, a morfina ainda é amplamente utilizada por sua ação psicológica, causando euforia, aumento da energia física e mental, redução da ansiedade e consequente sensação de bem-estar ao indivíduo (AL-HASANI; BRUCHAS 2011; CLARK, 2016; SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION, 2014). Porém, a morfina também apresenta diversos e preocupantes efeitos colaterais como hipotensão, disforia, sedação, constipação, retenção urinária, náusea, grave depressão respiratória e seu uso repetido está associado ao desenvolvimento de tolerância e dependência (CLARK, 2016), cujo uso impróprio desta droga tem causado sérios problemas na saúde pública nos últimos anos (MCHUGH; NIELSEN; WEISS, 2015).

No Brasil, infelizmente os dados sobre o abuso de opioides não encontram-se atualizados, mas o último estudo realizado mostrou que no país estima-se que cerca de 1,4% da população de 107 grandes cidades já utilizaram algum tipo de droga opioide na vida (BALTIERI et al., 2004) e que as mulheres apresentaram maior tendência de uso (codeína: 2,4%; opioides em geral: 1,6%) comparado aos homens (codeína: 1,5%; heroína: 1,1%) (BALTIERI et al., 2004). Nos EUA, dados apontam que atualmente está ocorrendo uma epidemia do uso/abuso de opioides onde só no ano de 2014 mais de 28 mil pessoas morreram por “overdose” de opioides (HAFFAJEE et al., 2015; RUDD et al., 2016;). Já, mundialmente, estima-se que 33 milhões de pessoas sofrem com a dependência por opioides e cerca de 69 mil pessoas morrem por ano devido overdose destas drogas (UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Portanto, uma correta identificação da necessidade da prescrição de opioides torna-se muito importante na clínica médica, afim de evitar a ocorrência de tolerância e dependência causada por essa

droga. O possível mecanismo de dependência, está relacionado a capacidade dos opioides inibirem interneurônios GABAérgicos na área tegmental ventral (ATV) causando uma inibição tônica nos neurônios dopaminérgicos responsáveis pela ativação da via de recompensa encefálica no *nucleus accumbens* (NAc) (PRZEWLOCKI; PRZEWLOCKA, 2001).

É de extrema importância observar que os opioides em geral podem desenvolver fortes crises de abstinência, que é caracterizado por sintomas físicos quando a droga é retirada do indivíduo. Nesse tipo de crise, ocorre diversas reações fisiológicas, dentre os principais sintomas estão: disforia, piloereção, lacrimejamento, midríase, hiperatividade autonômica, diarreia e em casos mais graves, convulsões e até a morte (BALTIERI, 2004; CLARK et al., 2016). Portanto, o tratamento para dependência aos opioides deve ser muito cuidadoso, incluindo psicoterapia e tratamento farmacológico, o qual inclui as fases de desintoxicação e manutenção, em que são utilizados fármacos como a metadona e buprenorfina, já que com esses fármacos a síndrome de abstinência física são menos agudas (MCHUGH; HEARN; OTTO, 2010; POLLACK et al., 2002). A naltrexona, um antagonista opioide, também pode ser utilizada em dependentes que tenham sido desintoxicados, já que tem capacidade de anular o efeito de uma dose de opioide, no caso do paciente não consigo se afastar destes fármacos (RANG et al., 2016).

Os opioides são capazes de induzir dependência também em animais experimentais. Um modelo muito utilizado na pesquisa para verificar parâmetros de dependência por opioides como a morfina, é o protocolo de preferência condicionada de lugar (PCL) (CRUZ; MARIN; PLANETA, 2008; DENNIS, et al., 2016; KOBRIN, et al., 2017; SANCHEZ et al., 2016, VEY, et al., 2016). A PCL é um aparato utilizado para promover condicionamento através de pistas. Ele é baseado na habilidade do animal em encontrar pistas associadas com a droga para descobrir o local de preferência e possui importantes implicações na busca de drogas e recaídas em humanos (KUHN et al., 2013; 2015; NEISEWANDER; PIERCE; BARDO, 1990). Além de induzir comportamentos relacionados à dependência, a morfina é responsável pela geração de espécies reativas (ER) em regiões cerebrais associados à hedonia, como córtex pré-frontal, hipocampo, ATV (ABDEL-ZAHER et al., 2013; MOTAGHINEJAD et al., 2015; SKRABALOVA; DRASTICHOVA; NOVOTNY, 2013; SUMATHI; NATHIYA; SAKTHIKUMAR, 2011). Portanto, os comportamentos de dependência induzidos pela morfina, podem também ser consequência das modificações funcionais das áreas citadas acima, devido ao excesso de ER geradas pela ação da morfina.

2.7 DROGAS DE ABUSO E DIFERENTES SEXOS

Muitas doenças psiquiátricas e alterações no comportamento, como a preferência por drogas de abuso, tem se mostrado mais prevalentes em um sexo do que outro. Apesar dos dados mostrarem que existe mais usuários homens do que mulheres, que os homens apresentam maior propensão a adição e os casos de dependência que resultam em mortes por overdose são maiores no sexo masculino, o número de toxicod dependentes mulheres aumentou muito nos últimos anos (NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2016; SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION, 2014).

As mulheres apresentam progressão muito mais rápida do uso de drogas casuais à dependência, assim como são mais suscetíveis a fissura por drogas (BOBZEAN; De NOBREGA; PERROTTI, 2014; FOX; MORGAN; SINHA, 2014; HITSCHFELD et al., 2015), a recaída (KIPPIN et al., 2005; NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2016), apresentam os sintomas de síndrome de abstinência mais graves, maiores efeitos sobre humor e ansiedade, e são menos propensas a buscar ajuda para tratamento do vício em comparação aos homens (BACK et al., 2011; BECKER; KOOB, 2016; BOBZEAN; De NOBREGA; PERROTTI, 2014; BRADY; RANDALL, 1999; HOGLE; CURTIN, 2006; IGNJATOVA; RALEVA, 2009). Em relação aos opioides, estudos apontam que as mulheres, por serem mais sensíveis a dor, utilizam mais opioides prescritos sem receita médica e correm mais risco de morte por overdose de opioide, cerca de 400% a mais, comparado aos homens (BECKER; MCCLELLAN; REED, 2017; CDC, 2013).

Estudos pré-clínicos mostram que ratas são mais sensíveis e mais responsivas aos efeitos de drogas aditivas como cocaína, anfetamina, heroína e morfina do que os ratos machos (CASTNER; XIAO; BECKER; 1993; CIRULLI; LAVIOLA, 2000, KARAMI; ZARRINDAST, 2008; WALKER; RAY; KUHN; 2006). Além do mais, a preferência por essas drogas de abuso se desenvolve antes em ratas adolescentes do que em ratos da mesma idade (CIRULLI; LAVIOLA, 2000) e ratas apresentam maiores sintomas de abstinência, maior intensidade na atividade locomotora associada a drogas psicoestimulantes, menor tolerância associada ao uso de morfina na analgesia e que menores doses desta droga apresentam maior estímulo (ALI et al., 1995; CICERO; AYLWARD; MEYER; 2003; CRAFT, 2003; KARAMI; ZARRINDAST, 2008;), ou seja, o sexo dos roedores influencia diferentemente nas respostas às drogas de abuso (BECKER; MCCLELLAN; REED; 2017).

A neurobiologia da adição sugere que essa diferença entre sexos seja possivelmente devido a uma resposta na via de recompensa cerebral diferente (BECKER; MCCLELLAN;

REED, 2017; PERRY et al., 2016). Tal via de recompensa encontra-se no sistema mesocortico-límbico, onde ocorre a projeção de neurotransmissores como a dopamina (DA) a partir da ATV, situada na extremidade do tronco cerebral projetando-se para o NAc, estriado dorsal, córtex pré-frontal, e hipocampo (GRAEFF; GUIMARÃES, 2012). Quando há uma redução dos níveis de DA no NAc, o estriado dorsal assume o controle do comportamento da adição (CLARK et al., 2013; PERRY et al., 2015; VOLKOW et al., 2006). As fêmeas tendem a mostrar inicialmente menores respostas no NAc e apresentam uma resposta relativamente maior e mais rápida no estriado dorsal após administração de drogas aditivas, apresentando maiores sintomas de adição (COSGROVE et al., 2014; CUMMINGS et al., 2014; PERRY et al., 2016).

Ademais, estudos também mostram que isso pode ser devido à diferença na organização dos neurotransmissores cerebrais, diferenças na farmacocinética (transportadores, biodisponibilidade, metabolismo) (CZERNIAK, 2001; GODFROID 1999) e diferente neuroadaptação devido a uma ativação crônica da transmissão no circuito mesocortico-límbico (HEDGES; STAFFEND; MEISEL, 2010). Em relação ao sistema opioide os estudos sugerem que as diferenças existentes podem ser pela variação no número ou afinidade de receptores opioides (CICERO; AYLWARD; MEYER; 2003; GUAJARDO et al., 2016), na estrutura ou função do sistema modulador da dor (BERNAL; MORGAN; CRAFT, 2007) e na capacidade dos opioides induzirem uma diminuição no complexo dendrítico na região mesocortico-límbica (NESTLER, 2002; DI CHIARA et al., 1999). Não menos importante, a diferença nos hormônios reprodutivos tem sido em grande parte implicados nessa diferença entre os sexos (TORRES et al., 2011) e até fatores dietéticos parecem modificar a expressão de receptores opioides em ratas adolescentes na via dopaminérgica (GUGUSHEFF et al., 2014) podendo, portanto, estar influenciando na preferência por drogas de abuso.

Estudos prévios do nosso grupo mostraram que o consumo de gordura *trans* facilita o desenvolvimento de preferência por drogas psicoestimulantes (KUHN et al., 2013; 2015). Considerando que a adição à morfina é um grave problema de saúde pública e que as atuais mudanças nos hábitos alimentares, como o grande consumo de alimentos ricos em AGT, podem alterar a composição das membranas fosfolipídicas, este estudo visa avaliar a influência do consumo de gordura *trans* nos períodos iniciais de desenvolvimento do SNC. Além disso, pretende-se avaliar a influência do gênero sobre parâmetros de adição à morfina, uma vez que este pode afetar o desenvolvimento de dependência a drogas de abuso.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da suplementação materna com gordura *trans* durante os períodos de gestação e de lactação sobre parâmetros de ansiedade e adição à morfina em ratos filhotes machos e fêmeas adolescentes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a influência da suplementação com gordura *trans* nas mães durante a gestação e lactação sobre a preferência condicionada de lugar por morfina em filhotes machos e fêmeas adolescentes.
- Avaliar a influência da mesma suplementação sobre parâmetros de ansiedade dos filhotes machos e fêmeas adolescentes.
- Avaliar o *status* oxidativo em áreas cerebrais relacionadas a drogadição nos filhotes adolescentes de ambos os gêneros.

4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Os resultados inseridos nesta dissertação apresentam-se sob a forma de artigo. Os itens Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Referências encontram-se no próprio artigo, os quais estão dispostos da mesma forma que foram publicados.

4.1 ARTIGO

***TRANS FAT INTAKE ACROSS GESTATION AND LACTATION
INCREASES MORPHINE PREFERENCE IN FEMALES BUT NOT IN
MALE RATS: BEHAVIORAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS***

Karine Roversi, Camila Simonetti Pase, Katiane Roversi, Luciana TaschettoVey, Verônica Tironi Dias, Vinícia Garzella Metz, Marilise Escobar Burger

Periódico: **European Journal of Pharmacology**

Status: **Publicado**

DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.06.031

5 CONCLUSÃO

O presente estudo nos permite concluir que a ingestão de AG *trans*, a partir do consumo de alimentos processados e, especialmente durante os períodos iniciais do desenvolvimento (gestação e amamentação), facilitou a preferência e busca por morfina e reduziu parâmetros de ansiedade durante a adolescência das ratas. Assim, este fator indica que pode haver uma influência do gênero em relação ao desenvolvimento de adição por drogas. Além disso, observamos que somente as fêmeas desenvolveram danos oxidativos na região do hipocampo. Na ATV, este dano foi maior comparado aos machos. Tais áreas estão relacionadas a comportamentos hedônicos e de dependência e, por essa razão, foram utilizadas no estudo. Neste sentido, nós sugerimos que estas modificações bioquímicas podem estar relacionadas às alterações comportamentais aqui observadas, ou seja, os danos oxidativos podem estar associados ao desenvolvimento da adição à morfina.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Existe uma clara necessidade de dar continuidade às hipóteses lançadas aqui, cujos protocolos serão continuados pelo grupo de pesquisa ao qual estou inserida. Na continuidade da minha formação acadêmica, deverei abraçar uma importante linha de pesquisa já estabelecida no grupo, a qual envolve a influência da estimulação tátil (ET) sobre o desenvolvimento de fibromialgia em ratos. Deste modo, estudos apontam que a etiologia da fibromialgia está associada com a desregulação dos processos de modulação da dor no sistema nervoso central, como o desequilíbrio do sistema monoaminérgico, enquanto fármacos antidepressivos, os quais corrigem o déficit funcional das monoaminas nas vias descendentes da dor, vem se mostrando efetivos no tratamento da doença. Na verdade, estudos anteriores do nosso grupo já mostraram que a ET pode modificar parâmetros de depressão, apresentando também a propriedade de potencializar a ação de fármacos antidepressivos. Portanto, o futuro da minha trajetória acadêmica deverá envolver estudos de parâmetros comportamentais, análises bioquímicas e moleculares relacionados à fibromialgia, bem como o mecanismo de ação das possíveis respostas benéficas da ET em modelos animais.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-ZAHER, A.O. et al. Role of oxidative stress and inducible nitric oxide synthase in morphine-induced tolerance and dependence in mice. Effect of alpha-lipoic acid. **Behav. Brain Res.**, v. 247, p. 17–26, 2013.
- ACAR, N. et al. Modification of the dopaminergic neurotransmitters in striatum, frontal cortex and hippocampus of rats fed for 21 months with trans isomers of α -linolenic acid. **Neurosci. Res.**, v. 45, p. 375–82, Apr. 2003.
- ALBERTS, B. et al. **Fundamentos da Biologia Celular**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- AL-HASANI, R.; BRUCHAS, M. R. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. **Anesthesiology**, v. 115(6), p.1363-1381, Dec. 2011.
- ALI, B. H.; SHARIF, S. I.; ELKADI, A. Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antinociception and dependence in rats and mice. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 22, p. 342–344, May. 1995.
- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. **Genes matter in addiction**. Washington DC, 2008. Disponível em: <http://www.AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION.org/monitor/2008/06/genes-addict.aspx>. Acesso em: 13 dez. 2016.
- AMMINGER, G. P. et al. Long-chain w-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized placebo-controlled trial. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 146-154, Feb. 2010
- ARCAND, J. et al. Trans Fatty acids in the Canadian food supply: an updated analysis. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.100, p.1116-1123, Aug. 2014.
- BACK, S. E. et al. Characteristics and correlates of men and women with prescription opioid dependence. **Addict. Behav.**, v. 36, p. 829-834, Mar. 2011.
- BAILEY, C. P., CONNOR, M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 5, p. 60–68, 2005.
- BALTIERI, D. A. et al. Brazilian guideline for the treatment of patients with opioids dependence syndrome. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 26, n. 4, p. 259-269, Dec. 2004.
- BAZAN, N. G. Neuroprotectin D-1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. **Brain Pathol.**, v. 15, p. 159-266, Apr. 2005.
- BECKER, J. B., KOOB, G. F. Sex Differences in Animal Models: Focus on Addiction. **Pharmacol Rev**, v. 68, n. 2, p. 242–263, Apr. 2016.
- BECKER, J. B., MCCLELLAN, M. L., REED, B. G. Sex Differences, Gender and Addiction. **J. Neurosci. Res.**, v. 95, p. 136–147, Jan. 2017.

- BENARROCH, E. E. Endogenous opioid systems. **Neurology**, v. 79. p. 807-814, Aug. 2012.
- BERNAL, S. A.; MORGAN, M. M.; CRAFT, R. M. μ opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. **Behav. Brain Res.** v.177, p.126–133, Feb. 2007.
- BOBZEAN, S. A., DENOBREGA, A. K., PERROTTI, L. I. Sex differences in the neurobiology of drug addiction. **Exp. Neurol.**, v. 259, p. 64–74, Sep. 2014.
- BOOTH, M. **Opium - a History**. Nova York, St Martin's Griffin, 1998.
- BOTHAM, K. M.; MAYES, P. A. Biossíntese dos ácidos graxos e eicosanóides. In: MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 27. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.
- BOURRE, J. M. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during aging. **J. Nutr. Health Aging**, v. 8, p. 163-174, 2004.
- BRADY, K. T.; RANDALL, C. L. Gender differences in substance use disorders. **Psychiatr. Clin. N. Am.**, v.22, p. 241–252, Jun. 1999.
- BRASIL. Resolução RDC nº 360 de 23 de dezembro de 2003. Aprova o “Regulamento técnico sobre rotulagem nutricional de alimentos embalados”. Órgão emissor: ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Acesso em: 11 janeiro de 2017.
- BRODY, T. M., et al. **Farmacologia Humana**. 4. ed. Rio de Janeiro: 2006.
- BROWNSTEIN, M. J. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 90, n. 12, p. 5391-3, Jun. 1993.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre, 2012.
- BUYDENS-BRANCHEY A, L. et al. Polyunsaturated fatty acid status and aggression in cocaine addicts. **Drug Alcohol Depen.**, v. 71, n.3, p. 319-323, Sep. 2003.
- CAMPBELL, C. I. Age and Gender Trends in Long-Term Opioid Analgesic Use for Noncancer Pain. **Am. J. Public Health**, v.100, n. 12, p. 2541–2547, Dec. 2010.
- CARLSON, S. E. et al. *Trans* Fatty acids: infant and fetal development. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 66, p. 715-736, Sep. 1997.
- CARLSON, S. J. The role of the omega-3 fatty acid DHA in the human life cycle. **J. Parenter. Enteral. Nutr.**, v. 37, p. 15-22, Nov. 2013.
- CARVALHO, P. O. et al. Aplicação de Lipases Microbianas na Obtenção de concentrados de ácidos graxos poli-insaturados. **Quim. Nova**, v. 26, n. 1, p. 75-80, jan/fev. 2003.
- CASTNER, S. A.; XIAO, L.; BECKER, J. B. Sex differences in striatal dopamine: in vivo microdialysis and behavioral studies. **Brain Res.**, v. 610, p.127–34, Apr. 1993.

CORDAIN, L. et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 81, p. 341–54, Feb. 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Prescription Painkiller Epidemic Among Women**. Atlanta, 2013. Disponível em: www.cdc.gov/media/dpk/2013/dpk-Prescription%20drug%20overdose.html. Acesso em: 8 jan. 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Drug overdose deaths in the United States continue to increase in 2015**. Atlanta, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/>. Acesso em: 8 jan. 2017.

CHAJES, V. et al. Association between serum trans monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 167, p. 1312-1320, Apr, 2008.

CHATGILIALOGLU, C. et al. Lipid geometrical isomerism: From chemistry to biology and diagnostics. **Chem. Rev.**, v. 114n. 1, p. 255-284, Jan. 2014.

CHOIN-KWON, S. et al. Temporal changes in cerebral antioxidant enzyme activities ischemia and reperfusion in a rat focal brain ischemia model: effect of dietary fish oil. **Dev. Brain Res.**, v. 152, n.1, p. 11-18, Aug, 2004.

CICERO, T. J.; AYLWARD, S. C.; MEYER, E. R. Gender differences in the intravenous self-administration of mu opiate agonists. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 74, p. 541–549, Feb. 2003.

CIRULLI, F.; LAVIOLA, G. Paradoxical effects of d-amphetamine in infant and mice: role of gender and environmental risk factors. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 24, p. 73–84, Jan. 2000.

CLARK, J. J. et al. Dopamine encoding of Pavlovian incentive stimuli diminishes with extended training. **J. Neurosci**, v. 33, n. 8, p. 3526–3532, Feb. 2013.

CLARK, M. A. et al., **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: 2016.

COOMBES, R. *Trans* fats: chasing a global ban. **BMJ**, v. 343, p. 5567, Sep. 2011.

COSTA, R. P., SILVA, C. C. Doenças cardiovasculares: In: CUPPARI L. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar-Nutrição Clínica no Adulto**. Barueri: Manole, p. 263-288, 2002.

COSGROVE, K. P. et al. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. **J. Neurosci**, v. 34, n. 50, p. 16851–16855, Dec. 2014

CRAFT, R. M. Sex differences in opioid analgesia: “from mouse to man”. **Clin. J. Pain**, v. 19, p. 175–186, May/Jun. 2003.

CRUZ, F. C.; MARIN, M. T.; PLANETA, C. S. The reinstatement of amphetamine –induced place preference is long-lasting and related to decreased expression of AMPA receptors in the nucleus accumbens. **Neuroscience**, v. 151, p. 313-319, 2008.

- CUMMINGS, J. A. et al. Sex differences in the effects of estradiol in the nucleus accumbens and striatum on the response to cocaine: neurochemistry and behavior. **Drug Alcohol Depen.**, v. 135, p. 22–28, Feb. 2014.
- CUNHA-OLIVEIRA, T., REGO, A. C.; OLIVEIRA, C. R. Oxidative Stress and Drugs of Abuse: An Update. **Mini-Rev.Org. Chem.**, v. 10, p. 321-334, 2014.
- CZERNIAK, R. Gender-based differences in pharmacokinetics in laboratory animal models. **Int. J. Toxicol.** v. 20, p.161–163, May/Jun. 2001.
- DENNIS, T. S. et al. Exposure to morphine-associated cues increases mu opioid receptor mRNA expression in the nucleus accumbens of Wistar Kyoto rats. **Behav. Brain Res.**, v. 313, p. 208-213, Oct. 2016.
- DHALLA, I. A.; PERSAUD, N.; JUURLINK, D. N. Facing up to the prescription opioid crisis. **BMJ**, v. 343, p. 5142, Sep. 2011.
- DHAWAN, B. N. et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. **Pharmacol. Rev.**, v. 48, n. 4, p. 567-92, Dec. 1996.
- DIJCK-BROUWER, D. A. et al. Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. **Prostag. Leukotr. Ess.**, v. 72, p. 21-28, Jan. 2005.
- DI CHIARA, G. et al. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 877, p. 461–485, Jun. 1999.
- DOBBING, J.; SANDS, J. Comparative aspects of the brain growth spurt. **Early Hum. Dev.**, v. 3, p. 79-83, Mar. 1979.
- DUARTE, D. F. Opium and Opioids: A Brief History. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 55, p. 135-146, Feb. 2005.
- DUNCAN, B. B; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências.** 3^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
- ELIAS, S. L.; INNIS, S. M. Infant plasma trans, n6, and n3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 73, p. 807-814, Apr. 2001.
- ECKEL, R. H. et al. Understanding the complexity of *trans* fatty acid reduction in the American diet. **Circulation**, v. 1150, p. 2231-2246, Apr. 2007.
- FAROOQUI, A. A.; HORROCKS, L. A.; FAROOQUI, T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, function, and involvement in neurological disorders. **Chem. Phys. Lipids**, v. 106, p. 1-29, Jun. 2000.
- FERRAZ, A. C. et al. The antidepressant role of dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids in two phases in the developing brain. **Prostagl. Leukotr. Ess.**, v. 78, p. 183-188, 2008.

- FOX, H. C., MORGAN, P. T., SINHA, R. Sex differences in guanfacine effects on drug craving and stress arousal in cocaine-dependent individuals. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, p. 1527-1537, May. 2014.
- FREEMAN, M. P. et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. **J. Clin. Psychiatry**, v. 67, p. 1954–1967, Dec. 2006.
- GEUKING, W. Factors determining trans isomerization in partial hydrogenation of edible oils. In: Congreso Y Exposición Latinoamericanos sobre Processamiento de Grasas Y acetes, 6, 1995, Campinas, p.139-142.
- GIBSON, R. A.; MUHLHAUSLER, B.; MAKRIDES, M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. **Matern. Child. Nutr.**, v.7, n. 2, p. 17-26, Mar. 2011
- GIBSON, R. A. Docosahexaenoic acid (DHA) accumulation is regulated by the polyunsaturated fat content of the diet: Is it synthesis or is it incorporation? **Asia Pac. J. Clin. Nutr.**, v. 13, p. 78, 2004.
- GODFROID, I. O. Sex differences relating to psychiatric treatment. **Can. J. Psychiatry** v. 44, p. 362–367, May, 1999.
- GORDON, S. M. **Women & Addiction: gender issues in Abuse and Treatment**. Wernersville: Caron Foundation; Apr. 2002.
- GOZZANI, J. L. Fisiopatologia da dor. **Rev. Bras. Anest.** v. 1, p. 14-37, 2004.
- GOUMON, Y. et al. Central and peripheral endogenous morphine. **An. R. Acad. Nac. Farm.**, v. 75, p. 389-418, Apr. 2009.
- GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos da Psicofarmacologia**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: 2012. p. 275.
- GREEN, P. et al. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in nondepressed patients with social anxiety disorder. **Eur. Neuropsychopharm.**, v. 16, n. 2, p. 107–113, Feb. 2006.
- GUAJARDO, M. H. et al. Sex Differences in μ -Opioid Receptor Regulation of the Rat Locus Coeruleus and Their Cognitive Consequences. **Neuropsychopharmacol.**, p.1-10, Dec. 2016.
- GUGUSHEFF, J. R.; ONG, Z. Y.; MUHLHAUSLER, B. S. Naloxone treatment alters gene expression in the mesolimbic reward system in 'junk food' exposed offspring in a sex-specific manner but does not affect food preferences in adulthood. **Physiol. Behav.**, v. 133, p. 14-21, Jun. 2014.
- HAFFAJEE, R. L.; JENA, A. B.; WEINER, S. G. Mandatory Use of Prescription Drug Monitoring Programs. **JAMA**, v. 313, n. 9, p. 891-892, Mar, 2015.

HAMMAD, S.; PU, S.; JONES, P. J. Current evidence supporting the link between dietary fatty acids and cardiovascular disease. **Lipids**, v. 51, p. 507-517, Dec. 2016.

HASHIMOTO, M. et al. Docosahexaenoic acid-induced protective effect against impaired learning in amyloid β -infused rats is associated with increased synaptosomal membrane fluidity. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 33, p.934–939, Sep. 2006.

HEDGES, V. L.; STAFFEND, N. A.; MEISEL, R. L. Neural mechanisms of reproduction in females as a predisposing factor for drug addiction. **Front. Neuroendocrinol.**, v. 31, p. 217–231, Feb. 2010.

HIBBELN, J. R. Fish consumption and major depression. **Lancet**, v. 351, n. 9110, p. 1213, Apr. 1998.

HIBBELN, J. R. Homicide mortality rates and seafood consumption: a cross-national analysis. **World Rev. Nutr. Diet**, v. 88, p. 41-46, Jun. 2001.

HITSCHFELD, M. J. et al. Female smokers have the highest alcohol craving in a residential alcoholism treatment cohort. **Drug Alcohol Depen.**, v. 150, p. 179-182, May 2015.

HOGLE, J. M.; CURTIN, J. J. Sex differences in negative affective response during nicotine withdrawal. **Psychophysiology**, v. 43, n. 4, p. 344–356, Jul. 2006.

HULBERT, A. J. et al. Dietary fats and membrane function: implication and metabolism disease. **Biol. Rev.**, v.80, p.155-169, Feb. 2005.

HUNG, W. L. et al. Endogenous formation of trans fatty acids: Health implications and potential dietary Intervention. **J. Funct. Foods**, v. 25, p. 14–24, Aug. 2016.

IGNJATOVA, L.; RALEVA, M. Gender difference in the treatment outcome of patients served in the mixed-gender program. **Bratisl. Lek. Listy.**, v. 110, p. 285–289, 2009.

INNIS, S. M. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 554, p. 27-43, 2004.

INNIS, S. M. *Trans* fatty intakes during pregnancy, infancy and early childhood. **Atheroscler. Suppl.**, v. 7, p. 17-20, May. 2006.

INNIS, S. M. Fatty acids and early human development. **Early Hum. Dev.**, v. 83, p. 761–766, Dec. 2007.

IQBAL, M. P. *Trans* fatty acids – A risk factor for cardiovascular disease. **Pak. J. Med. Sci.**, v. 30, n. 1, p. 194-197, Jan/Feb. 2014.

JANSSEN, C. I. et al. Impact of dietary n–3 polyunsaturated fatty acids on cognition, motor skills and hippocampal neurogenesis in developing C57BL/6J mice. **J. Nutr. Biochem.**, v. 26, n. 1, p. 24-35, Jan. 2015.

KARAMI, M.; ZARRINDAST, M. R. Morphine sex-dependently induced place conditioning in adult Wistar rats. **Eur. J. Pharmacol.** v. 582, p. 78–87, Mar. 2008.

KENNEDY, A. P. et al. Sex differences in cocaine/heroin users: drug-use triggers and craving in daily life. **Drug Alcohol Depend.**, v.132, p. 29-37, Sep. 2013.

KIPPIN, T. E. et al. Potentiation of cocaine-primed reinstatement of drug seeking in female rats during estrus. **Psychopharmacology**, v. 182, n. 2, p. 245-252, Oct. 2005.

KOBRIN, K. L. et al. Dopamine D1 receptor agonist treatment attenuates extinction of morphine conditioned place preference while increasing dendritic complexity in the nucleus accumbens core. **Behav. Brain Res.**, v. 322, p.18–28, Mar. 2017.

KOLETZKO, B.; MÜLLER, J. *Cis*- and *trans*-isomeric fatty acids in plasma lipids of newborn infants and their mothers. **Biol. Neonate**, v. 57, p. 172–178, 1990.

KOOB, G. F.; Le MOAL, M. Addiction and the brain antireward system. **Ann. Rev. Psychol.**, v. 59, p. 29-53, Mar. 2008.

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

KUHN, F. T. et al. Toxicological aspects of *trans* fat consumption over two sequential generations of rats: Oxidative damage and preference for amphetamine. **Toxicol. Lett.**, v. 232, p. 58-67, Jan. 2015.

KUIPERS, R. S. Gestational age dependent content, composition and intrauterine accretion rates of fatty acids in fetal white adipose tissue. **Prostagl. Leukot. Ess.**, v. 86, p. 39-49, 2012.

KUPERSTEIN, F. et al. Overexpression of dopamine receptor genes and their products in the postnatal rat brain following maternal n-3 fatty acid dietary deficiency. **J. Neurochem.**, v. 95, p. 1550-1562, Dec. 2005.

LARQUE, E. et al. Dietary *trans* fatty acids affect docosahexaenoic acid concentrations in plasma and liver but not brain of pregnant and fetal rats. **Pediatr. Res.**, v. 47, p. 278-83, Feb. 2000.

LARSSON, S. C. et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 935, p. 45-79, Jun. 2004.

LEHNINGER, A. L; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: princípios de bioquímica**. 6 ed. São Paulo, 2014.

MANCHIKANTI, L. et al. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. **Pan. Physician**. v. 13, p. 401-435, Sep/Oct. 2010.

MARSZALEK, J. R.; LODISH, H. F. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, v. 633, p. 21-57, Jul. 2005.

MARTIN, C. A. et al. *Trans* fatty acid content of Brazilian biscuits. **Food Chem.**, v. 93, p. 445-448, Dec. 2005.

MARTIN, C. A. et al. *Trans* fatty acid-forming processes in foods: a review. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v. 79, p. 343-350, Jun. 2007.

MARTINS, R. T. et al. Opioid receptors to date. **Rev. Dor**, v. 13, n. 1, p. 75-79, Jan/Mar. 2012.

MATOS, R. J. B. et al. Nutrient restriction during early life reduces cell proliferation in the hippocampus at adulthood but does not impair the neuronal differentiation process of the new generated cells. **Neuroscience**, v. 196, p. 16–24, Nov. 2011.

MAZZA, M. et al. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric disease: An overview. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 31, p. 12-26, Jan. 2007.

McHUGH, R.K.; HEARN, B.A.; OTTO, M.W. Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. **Psychiatr. Clin. North Am.** v. 33(3), p. 511-25, 2010.

MCHUGH, R. K., NIELSEN, S., WEISS, R. D. Prescription drug abuse: from epidemiology to public policy. **J. Subst. Abuse Treat.**, v. 48, p. 1–7, Jan. 2015.

McCUSKER, M. M.; GRANT-KELS, J. M. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the ω -6 and ω -3 fatty acids. **Clin. Dermatol.**, v. 28, p. 440–451, Jul/Aug. 2010.

McNAMARA, R. K.; CARLSON, S. E. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. **Prostagl. Leukot. Ess.**, v. 75, p. 329- 349, Oct/Nov. 2006.

MENNITTI, L.V., et al. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. **J. Nutr. Biochem.**, v. 26, n. 2, p. 99-111, Feb. 2015.

MITCHELL, S. A. et al. The AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATIONf-1 internal ribosome entry segment attains the correct structural conformation for function via interactions with PTB and unr. **Mol. Cell.**, v. 11, n. 3, p. 757-771, Mar. 2003.

MOREIRA, N. X.; CURI, R.; MANCINI FILHO, J. Fatty acids: a review. **Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.**, v. 24, p.105-123, Dez. 2002.

MOTAGHINEJAD, M. et al. Protective effects of various dosage of Curcumin against morphine induced apoptosis and oxidative stress in rat isolated hippocampus. **Pharmacol. Rep.**, v. 67, n. 2, p. 230-235, Apr. 2015.

MOZAFFARIAN, D. et al. *Trans* fatty acids and cardiovascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, p. 1601–1613, Apr. 2016.

MULDER, K. A.; KING, D. J.; INNIS, S. M. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. 83764, Jan. 2014.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. **The Science of Drug Abuse and Addiction: The Basics**. Bethesda, 2016b. Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/media-guide/science-drug-abuse-addiction-basics>. Acesso em 14 dez. 2016.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. **Substance Use in Women**. Bethesda, 2016. Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/substance-use-in-women/sex-gender-differences-in-substance-use>. Acesso em: 9 jan. 2017.

NEISEWANDER, J. L.; PIERCE, R. C.; BARDO, M. T. Naloxone enhances the expression of morphine-induced conditioned place preference. **Psychopharmacology**, v. 100, p. 201-205, 1990.

NESTLER, E. J. From neurobiology to treatment: progress against addiction. **Nat. Neurosci.**, v. 5, p. 1076-1079, Oct. 2002.

NISHIDA, C.; UAUY, R. WORLD HEALTH ORGANIZATION Scientific Update on health consequences of trans fatty acids: introduction. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 63, p. 1–4, May. 2009.

de OLIVEIRA, J. F.; PAIVA, M. S.; VALENTE, C. M. L. The interference of the care context with the visibility of the drug consumption by women. **Rev. Latin. Am. Enfermagem**, v. 15, n. 2, p. 247-252, mar/abr. 2007.

PASE, C. S et al. Influence of perinatal *trans* fat on behavioral responses and brain oxidative status of adolescent rats acutely exposed to stress. **Neuroscience**, v. 247, p. 242-252, Sept. 2013.

PASE, C. S. et al. Chronic consumption of *trans* fat can facilitate the development of hyperactive behavior in rats. **Physiol. Behav.**, v. 139, p. 344–350, Feb. 2015.

PERRY, A. N. et al. The Roles of Dopamine and α 1-Adrenergic Receptors in Cocaine Preferences in Female and Male Rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 12, p. 2696–2704, Nov. 2015.

PERRY, A. N.; WESTENBROEK, C.; BECKER, J. B. Sex Differences and Addiction. In: SHANSKY, R. M. **Sex Differences in the Central Nervous System**. New York: Academic Press, p. 129-147, 2016.

PHILLIPS, J. Prescription drug abuse: problem, policies, and implications. **Nurs. Outlook**, v. 61, p. 78-84, Mar/Apr. 2013.

PICKARD, H. Responsibility without Blame for Addiction. **Neuroethics**, p 1–12, Jan. 2017.

POLLACK, M. H. et al. A novel cognitive-behavioral approach for treatment-resistant drug dependence. **J. Subst. Abuse Treat.**, v. 23, p. 335-342. 38, Dec. 2002.

- PROENÇA, R. P. C.; SILVEIRA, B. M. Recomendações de ingestão e rotulagem de gordura trans em alimentos industrializados brasileiros: análise de documentos oficiais. **Rev. Saúde Pública**, v. 46, 2012.
- PRZEWLOCKI, R.; PRZEWLOCKA, B. Opioids in chronic pain. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 429, n. 1-3, p.79-91, Oct. 2001.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: 2016.
- REMIG, V. et al. *Trans* fats in America: A review of their use, consumption, health implications, and regulation. **J. Am. Diet. Assoc.**, v. 110, p. 585-592, Apr. 2010.
- RUDD, R. A. et al. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010–2015. **MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.**, v. 65, p. 1445-1452, Dec. 2016.
- RUDKOWSKA, I. Talking about *trans* fatty acids. **Maturitas**, v. 84, p. 1–2, Fev. 2016.
- SANCHEZ, V. et al. Long-lasting effects of adolescent oxycodone exposure on reward-related behavior and gene expression in mice. **Psychopharmacology**, v. 233, p. 3991-4002, Sept. 2016.
- SANGIOVANNI, S. N.; CHEW, E. Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. **Prog. Retin. Eye Res.**, v. 24, p. 87-138, Jan. 2005.
- SEGAT, H. J. et al. Document m-Trifluoromethyl-diphenyldiselenide as a pharmacological tool to treat preference symptoms related to AMPH-induced dependence in rats. **Progr. Neuro-Psychoph.**, v. 66, p. 1-7, Apr. 2016.
- SEMMA, M. *Trans* fatty acids: properties, benefits and risks. **J. Health Sci.**, v. 48, p. 7-13, Feb. 2002.
- SHAH, R. D.; CRAIR, M.C. Retinocollicular synapse maturation and plasticity are regulated by correlated retinal waves. **J. Neurosci.**, v. 28, p. 292–303, Jan. 2008.
- SHARMA, H. S. et al. Development of in vivo drug-induced neurotoxicity models. **Expert Opinion Drug Met.**, v. 10, p. 1637-1661, Oct, 2014.
- SIMON, E. J.; HILLER, J. M.; EDELMAN, I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 70, p. 1947-1949, Jul. 1973.
- SIMOPOULOS, A. P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic disease. **Biomed. Pharmacother.**, v. 60, p. 502-507, 2006.
- SKRABALOVA, J.; DRASTICHOVA, Z.; NOVOTNY, J. Morphine as a potential oxidative stress-causing agent. **Mini-Rev.Org. Chem.**, v. 10, n. 4, p. 367–372, 2013.
- SMITH, B. K. et al. *Trans* fatty acids and cancer: a mini-review. **Br. J. Nutr.**, v. 102, n. 9, p. 1254-1266, Aug. 2009.

SMULOWITZ., P. B. Variation in opioid prescribing patterns between ED providers. **Intern. Emerg. Med.**, v. 11, n. 8, p. 1121-1124, Dec. 2016.

SODEBERG, T. **Diastereomers**. Califórnia. 2014. Disponível em: [http://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Organic_Chemistry_Textbook_Maps/Map%3A_Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis_\(Soderberg\)/Chapter_03%3A_Conformations_and_Stereochemistry/03.7%3A_Diastereomers](http://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Organic_Chemistry_Textbook_Maps/Map%3A_Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis_(Soderberg)/Chapter_03%3A_Conformations_and_Stereochemistry/03.7%3A_Diastereomers) Acesso em: 9 jan. 2017.

SORDI, J. Pesquisa aponta que alimentos livres de gordura trans contêm a substância. **Jornal Zero Hora**, Porto Alegre, set. 2014. Disponível em: <<http://zh.clicrbs.com.br/rs/vida-e-estilo/vida/bem-estar/noticia/2014/09/pesquisa-aponta-que-alimentos-livres-de-gordura-trans-contem-a-substancia-4604449.html> >

SOCOL, M.; HEIDMANN, C.; OETTERER, M. Seafood as functional food. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 46, n. 3, p. 443-454, jun, 2003.

De SOUZA, R. J. et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ**, v. 351, p. 1–16, Aug, 2015.

STEFANO, G. B. et al. Endogenous morphine. **Trends Neurosci**, v. 23, n. 9, p. 436-42, Sep. 2000.

STENDER, S.; ASTRUP, A.; DYERBERG, J. Ruminant and industrially produced trans fatty acids: health aspects. **Food Nutr. Res.**, v. 52, p. 1–8, Mar. 2008.

SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION. **Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings**. Rockville, 2014. Disponível em: <https://www.substanceabuseandmentalhealthservicesadministration.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf> Acesso em: 18 dez. 2016.

SUMATHI, T.; NATHIYA, V. C.; SAKTHIKUMAR, M. Protective Effect of Bacoside-A against Morphine-Induced Oxidative Stress in Rats. **Indian J. Pharm. Sci.**, v. 73, n. 4, p. 409-415, Jul/Aug. 2011.

SUN, Q. et al. A prospective study of trans fatty acids in erythrocytes and risk of coronary heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 14, p. 1858–1865, Apr. 2007.

TANAKA, P. P.; MOSS, J. O papel dos antagonistas periféricos dos opióides no tratamento da dor e nos cuidados perioperatórios. **Rev. Bras. Anestes.** Campinas, v. 58, n. 5, out, 2008.

TARRAGO-TRANI, M. et al. New and existing oils and fats used in products with reduced trans-fatty acid content. **J. Am. Dietetic Assoc.**, v. 106, p. 867-880, Jun. 2006.

THOMPSON, A. K. et al. Trans-fatty acids and cancer: the evidence reviewed. **Nutr. Res. Rev.**, v. 21, n. 2, p. 174-188, Dec. 2008.

- TORRES, A. et al. Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. **Actas Esp. Psiquiatr.**, v. 34, n. 6, p. 408-415, Nov/Dec. 2006.
- TREVIZOL, F., et al. Cross-generational *trans* fat intake modifies BDNF mRNA in the hippocampus: Impact on memory loss in a mania animal model. **Hippocampus**, v. 25, n. 5, p. 556-565, Nov. 2014.
- TREVIZOL, F. et al. Cross-generational *trans* fat intake facilitates mania-like behavior: Oxidative and molecular markers in brain cortex. **Neuroscience**, v. 286, p. 353–363, Feb. 2015.
- UAUY, R.; DANGOUR, A. D. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. **Nutr. Rev.**, v. 64, p. 24–33, May. 2006.
- UAUY, R. et al. WORLD HEALTH ORGANIZATION Scientific Update on trans fatty acids: summary and conclusions. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 63, p. 68–75, 2009.
- UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **World Drug Report 2016**. New York, 2016. Disponível em: <https://www.UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME.org/wdr2016/>
Acesso em: 8 jan. 2017.
- de VELASCO, P. C. et al. Nutritional restriction of omega-3 fatty acids alters topographical fine tuning and leads to a delay in the critical period in the rodent visual system. **Exp. Neurol.**, v. 234, p. 220–229, Mar. 2012.
- de VELASCO, P. C. et al. A critical period for omega-3 nutritional supplementation in the development of the rodent visual system. **Brain Res.**, v. 1615, p.106-115, Apr 2015.
- VEY, L. T. et al. Stress during the gestational period modifies pups' emotionality parameters and favors preference for morphine in adolescent rats. **Behav. Brain Res.**, v. 291, p. 408-417, Jan. 2016.
- VOLKOW, N. D. et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. **J. Neurosci.**, v. 26, n. 24, p. 6583–6588, Jun. 2006.
- WALKER, Q. D.; RAY, R.; KUHN, C. M. Sex differences in neurochemical effects of dopaminergic drugs in rat striatum. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, p. 1193–1202, Jun. 2006.
- WALL, R. et al. Fatty acids from fish: the antiinflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. **Nutr. Rev.**, v. 68, n. 5, p. 280-289, May. 2010.
- WILLETT, W. C.; ASCHERIO, A. *Trans* Fatty Acids: Are the Effects Only Marginal? **Am. J. Public Health**, v. 84, n. 5, p.722-724, May. 1994.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **National Cancer Control Programs: Political and managerial guidelines**. Geneve, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2014. **Information sheet on opioid overdose.** Geneve, 2014.

WRIGHT, A. D. The history of opium. **Trans. Stud. Coll. Physicians Phila.**, v. 29, n. 1, p. 22-27, Jul. 1961.

WU, A.; ZING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. **Neuroscience**, v.155, p. 751-759, Aug. 2008.

YANG, B. et al. Review of the roles of conjugated linoleic acid in health and disease. **J. Funct. Foods**, 15, 314–325, May, 2015.

YEHUDA S. Omega-6/Omega-3 ratio and brain-related functions. **World Rev. Nutr. Diet**, v. 92, p. 37-56, 2003.

YOUNG, G. S.; CONQUER, J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. **Reprod. Nutr. Dev.**, v. 45, p. 1–28, Jan/Feb. 2005

ZAMBONIN, L. et al. Occurrence of trans fatty acids in rats fed a trans-free diet: A free radical-mediated formation? **Free Rad. Biol. Med.**, v. 40, p. 1549-1556, May. 2006.

ZAMBONIN, L. et al. Effect of radical stress and ageing on the occurrence of trans fatty acids in rats fed a trans-free diet. **Free Rad. Biol. Med.**, v. 44, p. 594-601, Feb. 2008.

ZIMMER, L. et al. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. **J. Lipid Res.**, v. 41, p. 32-40, Jan. 2000.