



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RAFAEL RAMOS AMARAL

AVALIAÇÃO SÉRICA E PSICOLÓGICA EM DEPENDENTES DE COCAÍNA/CRACK
EM RESPOSTA À SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGAS 3, 6 E 9

BRASÍLIA

2019



RAFAEL RAMOS AMARAL

**AVALIAÇÃO SÉRICA E PSICOLÓGICA EM DEPENDENTES DE COCAÍNA/CRACK
EM RESPOSTA À SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGAS 3, 6 E 9**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e
Pesquisa.

Orientação: Prof^ª. Dr^ª. Aline Maria Araújo Martins

BRASÍLIA

2019

*Aos meus familiares e amigos, sempre presentes.
Àqueles cujo desamparo poderá, algum dia, por
força da ciência e da compaixão, serem
auxiliados por esta e outras pesquisas.
À Dr^a Aline, uma vez mais, pela reiterada
confiança e perseverança, mesmo em condições
menos que ideais.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço minha orientadora, Dr^a. Aline Martins, pela parceria e pelo compromisso, assim como pela confiança imputada a mim e aos amigos pesquisadores da equipe desde o momento em que nos reunimos, em meados de 2017, no laboratório do Morfofuncional, para pensar e dividir os projetos e temas de trabalho. Agradeço especialmente as oportunidades concedidas desde aquele dia, incluindo os estágios oferecidos, apresentações em congresso e a aceitação do pedido de mudança do objeto de minha pesquisa.

Agradeço ao Dr. Eduardo Bacelar, que nos recebeu solícitamente em sua clínica e que é idealizador e mantenedor vital desse projeto.

Agradecimentos também a Ihan Cavalcante, que continuamente e pacientemente organizou e nos enviou os dados para a escrita deste trabalho.

Agradeço, enfim, aos meus amigos e familiares, que nunca cessaram de apoiar minha trajetória, desde seu início.

AVALIAÇÃO SÉRICA E PSICOLÓGICA EM DEPENDENTES DE COCAÍNA/CRACK EM RESPOSTA À SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGAS 3, 6 E 9

Rafael Ramos Amaral – UniCEUB, PIC voluntário

rafael.ramos@sempreceub.com

Ihan Souza Cavalcante – Centro Terapêutico Villa Vita, colaborador

ihanscavalcante@gmail.com

Eduardo Bacelar Almeida – Centro Terapêutico Villa Vita, colaborador

eduardo_bacelar@hotmail.com

Aline Maria Araújo Martins – UniCEUB, professor orientador

aline.martins@ceub.edu.br

Esse estudo tem como objetivo avaliar a melhora cognitiva e de parâmetros séricos em dependentes químicos submetidos a uma suplementação de ômega 3, 6 e 9 em internação de 90 dias em centros de reabilitação para drogadição. A população do estudo é de pacientes entre 18 e 40 anos com diagnóstico presuntivo de abuso ou dependência de cocaína/crack e que deram entrada voluntariamente em comunidades terapêuticas destinadas ao tratamento de dependência química com previsão mínima de 90 dias de tratamento. A partir da avaliação de exames séricos de triglicerídios (TGs) e da proteína-C reativa (PCR) e da evolução em testes neuropsicológicos Trilhas A e B (TMT) e dígitos (Digit Span- DS), dividimos e comparamos dois grupos dos pacientes recém-internados: um grupo de intervenção ($n = 7$), ao qual um leite rico em ômega 3 foi ingerido pelos 90 dias, e um grupo controle ($n = 8$), que ingeriu o mesmo leite sem essa suplementação, durante o mesmo tempo. A comparação dos testes psicológicos evidenciou, em média, melhora maior do grupo da intervenção em relação ao controle nos testes de Trilhas A e B, com redução significativa do tempo de realização, indicando melhora na velocidade de atenção concentrada e alternada e na velocidade de processamento cognitivo. No teste de dígitos, não houve melhora significativa em nenhum dos grupos. Quanto aos exames séricos, a PCR elevou-se discretamente no grupo de intervenção, com redução significativa no grupo controle. Houve pequeno aumento também dos TGs no grupo da intervenção, enquanto o grupo placebo apresentou pequena redução desse lipídio. Os resultados sugerem que a suplementação dos ômega 3, 6 e 9 pode ser uma alternativa segura e viável para o tratamento de usuários de cocaína/crack após interrupção do uso da droga para melhora cognitiva e redução de indicadores inflamatórios, como a proteína-C reativa. A suplementação pode estar associada ao aumento de triglicerídeos nesses pacientes.

Palavras-Chave: Dependência Química. Suplementação com ômega 3. Avaliação psicológica. Triglicerídeos. Proteína C-reativa.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. ESCOLARIDADE – CONTROLE	6
GRÁFICO 2. ESCOLARIDADE – INTERVENÇÃO	6
GRÁFICO 3. INTERVENÇÃO – TRILHAS A	6
GRÁFICO 4. CONTROLE – TRILHAS A	7
GRÁFICO 5. INTERVENÇÃO – TRILHAS B ..	7
GRÁFICO 6. CONTROLE – TRILHAS B	7
GRÁFICO 7. INTERVENÇÃO – DÍGITOS	8
GRÁFICO 8. CONTROLE – DÍGITOS	8
GRÁFICO 9. TESTES PSICOLÓGICOS: MÉDIA FINAL/INICIAL - CONTROLE VS. INTERVENÇÃO	9
GRÁFICO 10. INTERVENÇÃO – DÍGITOS	10
GRÁFICO 11. CONTROLE – DÍGITOS	10
GRÁFICO 12. INTERVENÇÃO – DÍGITOS	10
GRÁFICO 13. CONTROLE – DÍGITOS	11
GRÁFICO 14. TESTES SÉRICOS, MÉDIAS FINAIS/INICIAIS - INTERVENÇÃO VS. CONTROLE ...	11

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	1
3. METODOLOGIA	3
3. a) DELINEAMENTO DO ESTUDO	3
3. b) POPULAÇÃO DA PESQUISA	3
3. c) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	4
3. d) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	4
3. e) CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO	4
3. f) AVALIAÇÃO NEUROCOGNITIVA	5
3. g) CARACTERÍSTICAS DO LEITE	5
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	5
4.a) TESTES PSICOLÓGICOS	6
4.b) TESTES SÉRICOS	9
5. CONCLUSÃO	12

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O contexto atual das Ciências da Saúde e da prática médica revela uma busca por formas cada mais éticas e menos invasivas de abordar os pacientes, assim como tratamentos menos iatrogênicos e mais eficazes, com o intuito de criar recursos individualizados, de fácil adesão e com efeitos colaterais mínimos (PEER, 2014). Pacientes com transtorno de abuso de substâncias, com destaque para o crack e a cocaína, compõem um grupo que pode se beneficiar extensamente de tratamentos que extrapolem as dimensões comportamentais e psicoterapêuticas que envolvem atualmente seu tratamento, principalmente no que concerne o desempenho cognitivo reduzido pelo uso crônico dessas drogas (DIANA, 2017; DUAILIBI, 2017; WANG, 2016). Infelizmente, a abordagem da drogadição é difícil, de forma que muitos fatores dificultam a permanência no tratamento, como condição de exclusão social desses pacientes. Um dos fatores mais preponderantes para esse abandono, porém, é a presença de déficits cognitivos (BRORSON, 2013).

Considerando essa dificuldade em manejar esse tipo de condição e o prejuízo de ordem mental a que estão sujeitos aqueles por ela acometidos, diversas são abordagens de tratamento e de melhora da função neurocognitiva que têm sido utilizadas em pacientes com com pacientes com outras desordens, além do abuso de drogas. Um desses recursos é a suplementação com ômega, lipídios que estão envolvidos na manutenção do sistema nervoso central e diretamente relacionados ao seu funcionamento e eficiência (CANHADA, 2018; CHANG, 2018; WEISER, BUTT, MOHAJERI, 2016). Estudos têm sido historicamente realizados com o intuito de melhorar o desempenho cognitivo de indivíduos em uso dessa suplementação, cujo potencial nocivo é basicamente nulo.

Objetivamos nesse trabalho, portanto, entender se essa abordagem de suplementação pode ser eficaz também em dependentes químicos, avaliando através de testes psicológicos e marcadores séricos a resposta cognitiva, funções executivas e estado inflamatório de usuários de cocaína/crack que iniciaram tratamento para desintoxicação e que receberam um leite enriquecido com substâncias neuroprotetoras, com ômega 3, 6 e 9.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A cocaína é um estimulante do sistema nervoso central obtido da folha de um arbusto denominado *Erythroxylon coca* e sintetizado em laboratório. Pode ser consumida como

cloridrato de cocaína, um sal solúvel em água, seja inalado ou injetado. Há também apresentações alcalinas, voláteis a baixas temperaturas, que podem ser fumados, em "tubos", como o crack, merla e pasta base da cocaína (DUALIBI, 2008). A cocaína e o crack são consumidos por 0,3% da população mundial e alcança hoje todos os estratos sociais. A maior parte dos usuários concentra-se nas Américas (70%), de forma que as estimativas oficiais sejam de que 1,2% da população desse continente (de 7 a 7,4 milhões de pessoas) faça uso de crack (MARQUES, LARANJEIRA, ANDRADA, 2012). Entre os países emergentes, o Brasil é o maior mercado na América do Sul em números absolutos, com mais de 900.000 usuários (MARQUES, LARANJEIRA, ANDRADA, 2012; CRUZ, 2013). O consumo dessas substâncias está comumente associado também ao uso de outras drogas, à violência e a condições psiquiátricas como o transtorno de estresse pós-traumático (CRUZ, 2013; NARVAEZ, 2014).

A dependência do cloridrato de cocaína ou do crack compromete grave e rapidamente a saúde física, mental e as relações sócio ocupacionais dos usuários (GALDURÓZ, 2005). Sabe-se que entre usuários crônicos de cocaína/crack há uma redução do consumo médio de glicose pelos neurônios e hipoperfusão sanguínea que podem durar por período indeterminado. Observa-se também menor número de receptores dopaminérgicos, particularmente D2, e diminuição da substância branca no córtex frontal (MARQUES, 2012). Essa clara desregulação do sistema dopaminérgico em usuários crônicos contribui para anedonia, para o aumento da impulsividade e pode colaborar nos episódios de recaídas (VOLKOW, 2010).

Constata-se atualmente um problema de ordem social e econômica em relação à abordagem em saúde dos indivíduos dependentes de cocaína/crack. Gastos desmedidos e frequentemente infrutíferos são realizados não apenas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mas também por instituições privadas de assistência à saúde e por parte dos familiares desse grupo de pacientes. Soma-se a esse cenário o fato de que na legislação brasileira não existe consenso em relação ao tratamento para dependentes de crack (MOREIRA, LARANJEIRA, MITSUHIRO, 2017). Além disso, estão associados também a essa psicopatologia, que é ainda pouco compreendida, graves complicações orgânicas e psicossociais, como alto risco de câncer, complicações psicológicas, cardíacas, hepáticas, pulmonares e infecciosas (GHANBARI, SUMNER, 2018), o que indica a necessidade de novas abordagens para que seu melhor entendimento, assim como para o desenvolvimento de abordagens de avaliação e estratificação complementares referentes a ela.

Ademais, a despeito dos esforços realizados e da prioridade do Ministério da Saúde para diminuir os efeitos dramáticos concernentes ao abuso dessas substâncias, os tratamentos são ineficazes, subjetivos e pouco baseados em evidências, envolvendo muitas vezes a coerção física, grande sofrimento psíquico e desamparo social dos envolvidos. O foco dos programas públicos é geralmente não na prevenção, mas na atenção terciária dos pacientes que chegam ao serviço já em estado prolongado de adicção (MOREIRA, LARANJEIRA, MITSUHIRO, 2017). Há ainda a dificuldade de se encontrar um serviço que prontamente atenda e tenha uma equipe que possa acompanhar a evolução do paciente de forma correta, o que costuma resultar em perdas de chances de tratamento (MOREIRA, LARANJEIRA, MITSUHIRO, 2017).

Os avanços na tecnologia em saúde, especialmente com estudos conduzidos em humanos e animais na área da **metabolômica**, permitiram que nos últimos anos se detectassem milhares de novos marcadores que possam definir perfis bioquímicos de drogadição, de forma a demonstrar os efeitos das drogas no funcionamento fisiológico do corpo, com a possibilidade de associa-las a fatores ambientais e entender mudanças metabólicas correspondentes à sua dependência, abstenção, tratamento e recaída (GHANBARI, SUMNER, 2018). Um desses estudos avaliou perfis metabólicos da urina e plasma de ratos viciados em morfina, meta-anfetamina e cocaína, de forma que o nível de vários metabólitos (ácido 3-hidroxi-butírico, L-triptofano, cistina, lactose) estava alterado de acordo com o tipo de amostra e de droga, o que pode demonstrar as diferentes ações de diversas drogas nos circuitos de recompensa cerebrais e apresentar utilidade no entendimento da adicção em drogas (ZAITSU et al, 2014).

Sendo assim, propõe-se uma abordagem complementar aos achados clínicos e mais objetiva, baseada em tecnologias que permitem a comparação entre o perfil lipídico total sérico desses pacientes com seus perfis globais lipídicos, de forma a aprimorar o entendimento científico das alterações envolvidas nesse transtorno e fornecer direcionamentos mais diligentes na conduta clínica destes pacientes.

3. METODOLOGIA

a. Delineamento do estudo

Estudo clínico randomizado, duplo cego.

b. População da pesquisa

A população é de pacientes internados voluntariamente em comunidade terapêutica destinada ao tratamento de dependência química com previsão mínima de 90 dias de tratamento, com exames toxicológicos periódicos para averiguar o uso de substâncias. A idade dos pacientes está entre 18 e 40 anos de idade internados no período de 1 ano com diagnóstico presuntivo de abuso ou dependência de cocaína/crack. Todos os pacientes internados serão submetidos à dieta semelhante fornecida pela instituição. O acompanhamento é com testes neuropsicológicos (Digit Span- DS; Teste de Trilhas A e B – TMT; Stroop – ST; Iowa Gambling Task – IGT), questionários sociais e clínicos (Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI; Cocaine Craving Questionnaire; The Addiction Severity Index – ASI).

c. Critérios de inclusão

Concordem participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Presença de 3 ou mais critérios dos 7 propostos pela DSM-5 para a classificação de dependência a cocaína/crack. Idade entre 18 e 40 anos; ambos os sexos.

d. Critérios de exclusão

Presença de doença neurológica, doença clínica significativa e/ou história de traumatismo crânio-encefálico. Comorbidade com transtorno afetivo bipolar (TAB), psicose, retardo mental ou outra limitação que o impossibilite de compreender os instrumentos e o TCLE. Não estarem utilizando nenhum tipo de fármaco que possa alterar os parâmetros a serem analisados no estudo.

e. Critérios de Avaliação

Os pacientes usuários de cocaína/crack que preencham os critérios de inclusão serão divididos em 2 grupos, aleatoriamente, pareados por sexo, idade e escolaridade. Um grupo receberá leite modificado UHT enriquecido com uma mistura de óleos ômega 3,6 e 9 por 45 dias (leite suplementado).

Outro grupo receberá leite integral UHT pelo mesmo período (leite controle). A administração dos leites se dará 2 vezes ao dia, sendo administrados 200ml por vez, totalizando a ingestão diária de 400ml do leite. A ingestão do leite será supervisionada por técnico da instituição. Ao final dos 45 dias terão sido realizadas 2 coletas de sangue periférico (após admissão e com 45 dias) para obtenção de plasma. Serão realizados exames toxicológicos para confirmar que o paciente se mantém em abstinência. Os procedimentos de coleta de sangue serão realizados por um auxiliar de enfermagem na própria instituição,

devidamente habilitado e treinado para este fim, sob a supervisão do investigador principal e as análises laboratoriais serão realizadas em laboratório habilitado. Os pacientes também serão submetidos a uma avaliação neurocognitiva que será realizada por uma equipe de psicólogos.

f. Avaliação neurocognitiva

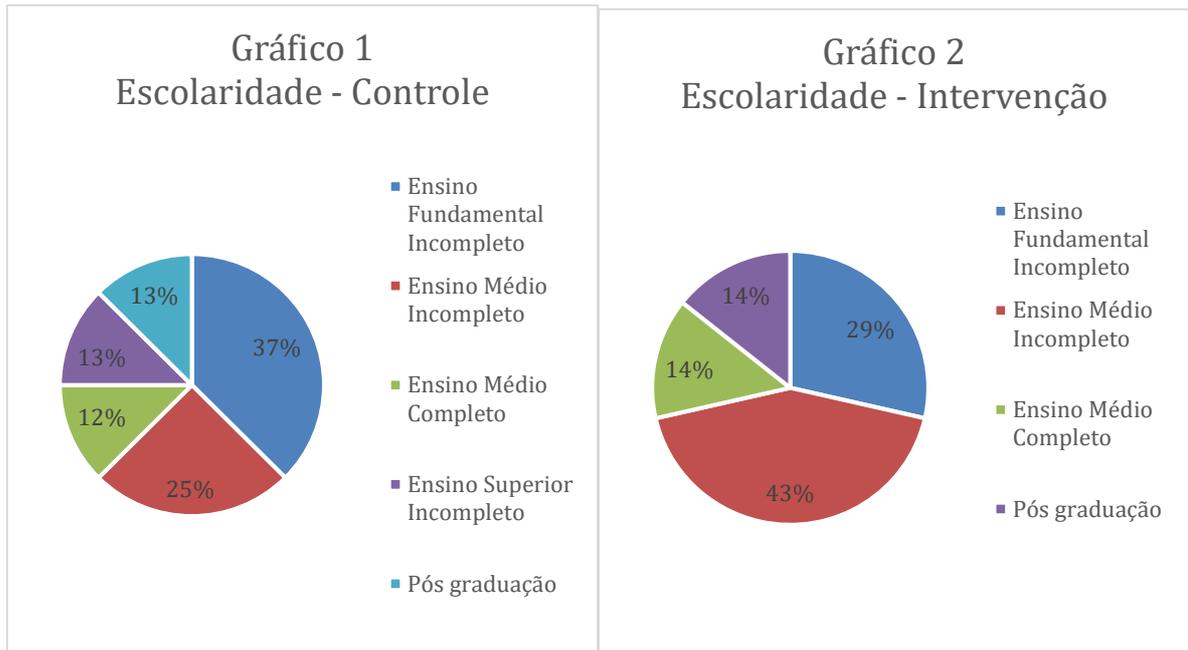
Para avaliação neurocognitiva das participantes da pesquisa, os testes neuropsicológicos foram aplicados em dois grupos: um grupo controle ($n = 8$), que recebeu leite integral UHT (leite controle), e um grupo experimental ($n = 7$), recebeu leite modificado UHT enriquecido com uma mistura de óleos ômega 3, 6 e 9 (leite suplementado). Esta avaliação foi realizada em dois momentos na admissão e com 45 dias. Para tanto, foram utilizados testes neuropsicológicos que avaliam aspectos específicos das funções executivas, tais como controle mental, memória de trabalho verbal, atenção, monitoramento visual-espacial, destreza motora, velocidade de processamento, flexibilidade mental, impulsividade e controle inibitório. O tempo de aplicação foi em torno de 30 minutos. Foram utilizados os testes *Digit Span- DS* (Subteste de Dígitos) e *Teste de Trilhas A e B – TMT*. Um neuropsicólogo administrou os testes em uma sala apropriada, sem ruídos, em uma sequência padronizada: DS-TMT.

g. Características do leite

Trata-se de um leite enriquecido com ômega 3, 6 e 9 sendo a administração diária de 393,94 mg de ALA; 420,96 mg de EPA e 280,62 mg de DHA. Esta quantidade representa 100% da ingestão diária recomendada para cada 100 ml do produto ingerido. Quando a relação entre $\omega-9$ e $\omega-6$ é maior que 1 ($\omega-9: \omega-6 > 1$), tem função anti-oxidante. Quando a relação entre $\omega-6$ e $\omega-3$ é menor que 4, tem função anti-inflamatória. No presente estudo, foram avaliados óleos com elevadas proporções de $\omega-9: \omega-6$ e baixa proporção $\omega-6: \omega-3$, ou seja, com efeitos anti-oxidantes e anti-inflamatórios, respectivamente.

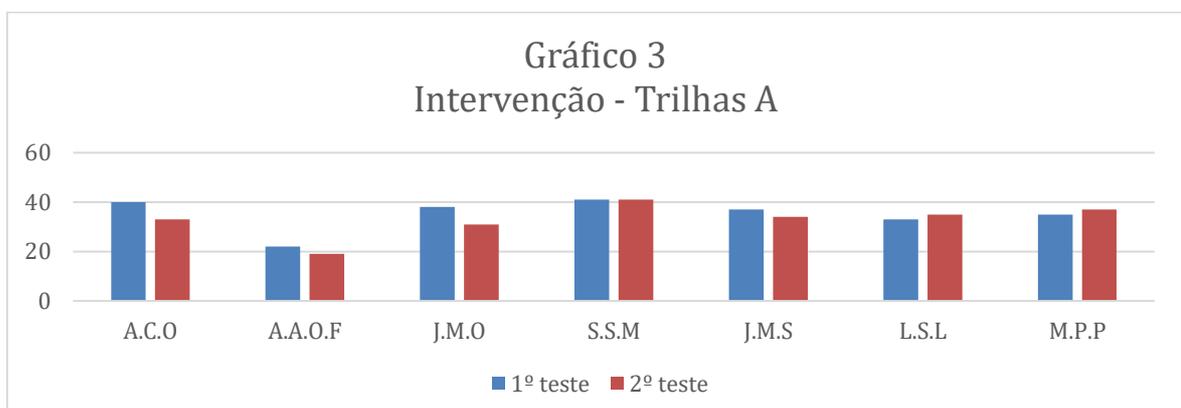
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

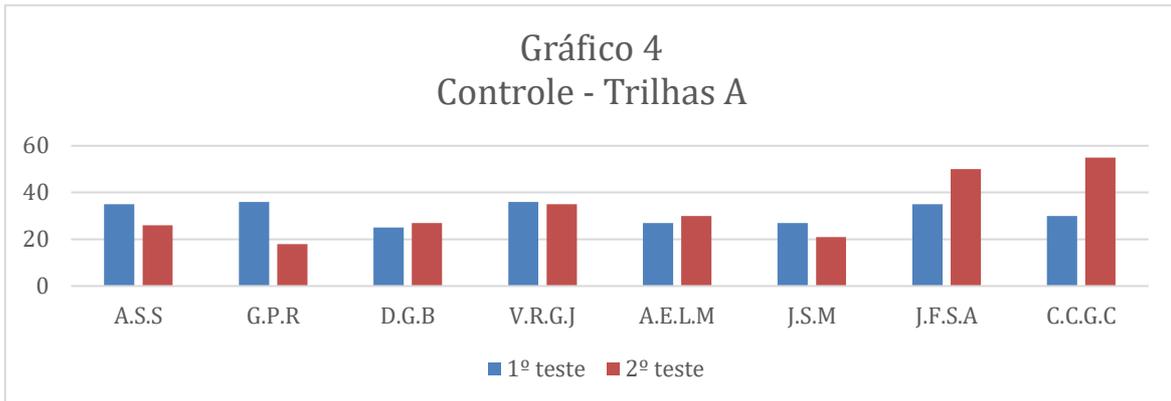
Os pacientes reunidos representam um grupo $n = 15$, com $n = 7$ pacientes que receberam o leite adicionado com ômega (grupo intervenção), e $n = 8$ de pacientes controle, que receberam o leite sem ômega. A idade média dos pacientes intervenção foi de 31 anos, com desvio padrão de 4,5, enquanto a média no grupo controle foi de 32, com desvio padrão de 8,7. A escolaridade dos participantes está representada abaixo (gráficos 1 e 2).



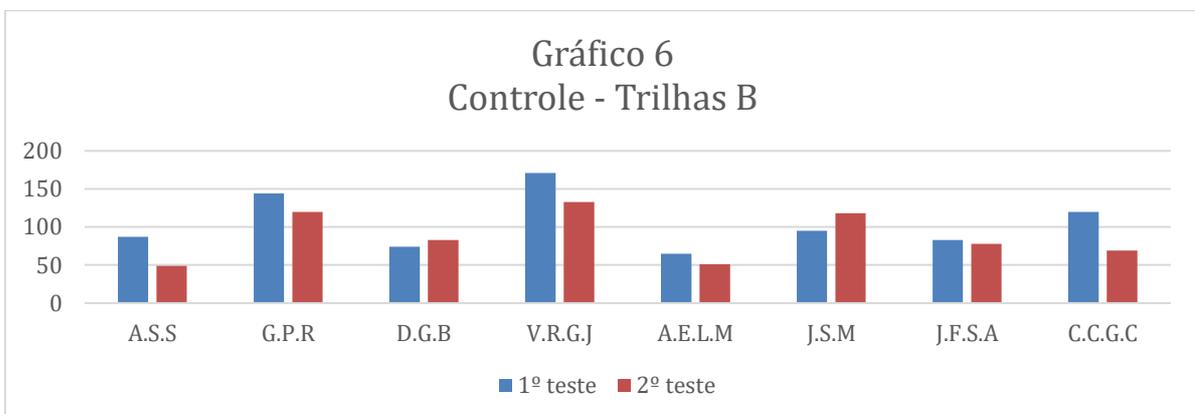
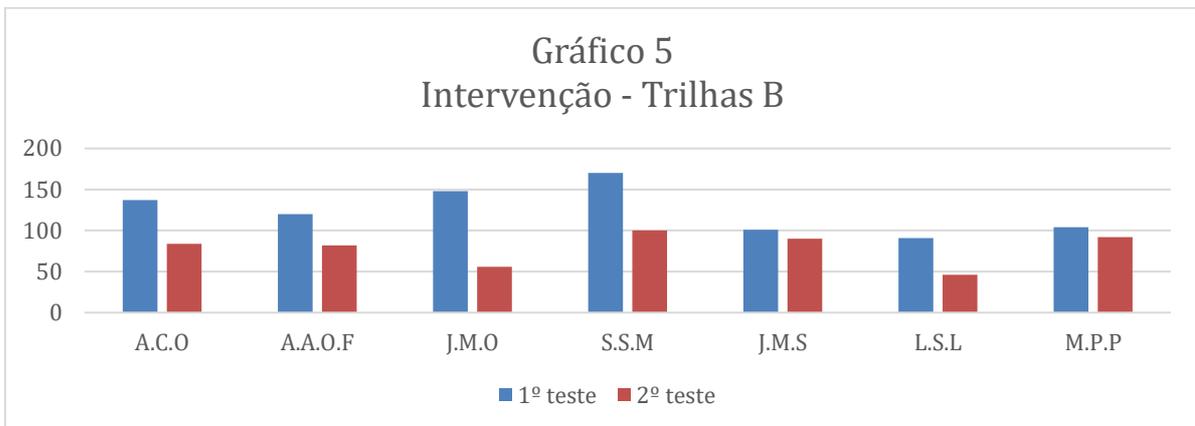
a) Testes psicológicos

Nos testes psicológicos, nas **Trilhas A**, o grupo que sofreu a intervenção com adição de ômega ao leite ($n = 7$) teve resultados individuais de acordo com o gráfico 3, de modo que 4 indivíduos obtiveram tempos menores após a intervenção, 1 indivíduo realizou o teste no mesmo tempo da primeira aplicação e 3 indivíduos tiveram performance mais lenta. A média de tempo antes da administração foi de 35,1, reduzida para 32,8, na segunda avaliação. Já no grupo controle, que recebeu o leite sem adição de ômega ($n = 8$), 4 dos participantes realizaram o teste mais rapidamente, de modo que os outros 4 tiveram performance pior àquela da primeira avaliação (gráfico 4). A média inicial do grupo controle foi de 31,3, antes da administração do leite sem ômega, aumentando para 32,7, após o tempo de ingesta.

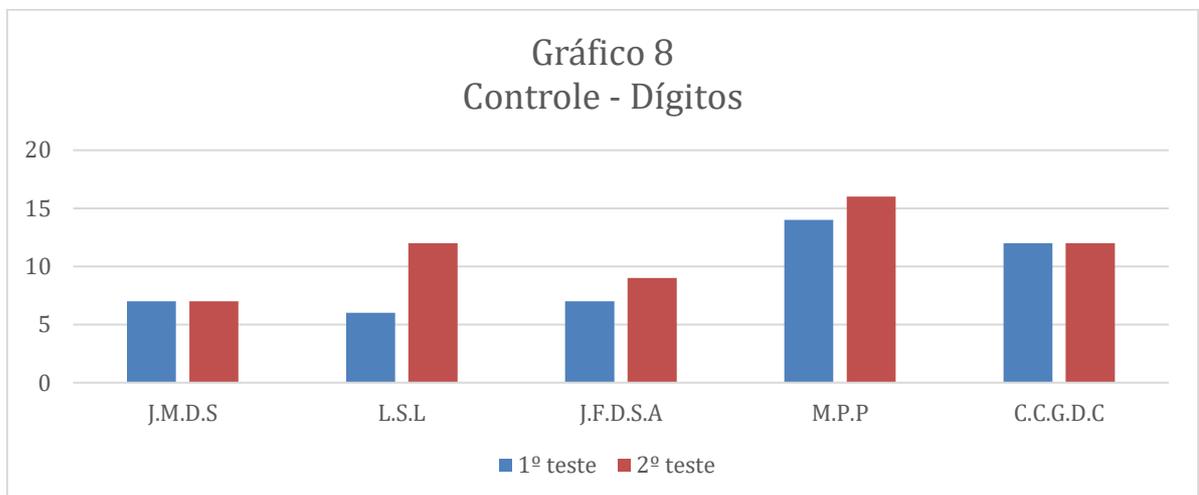
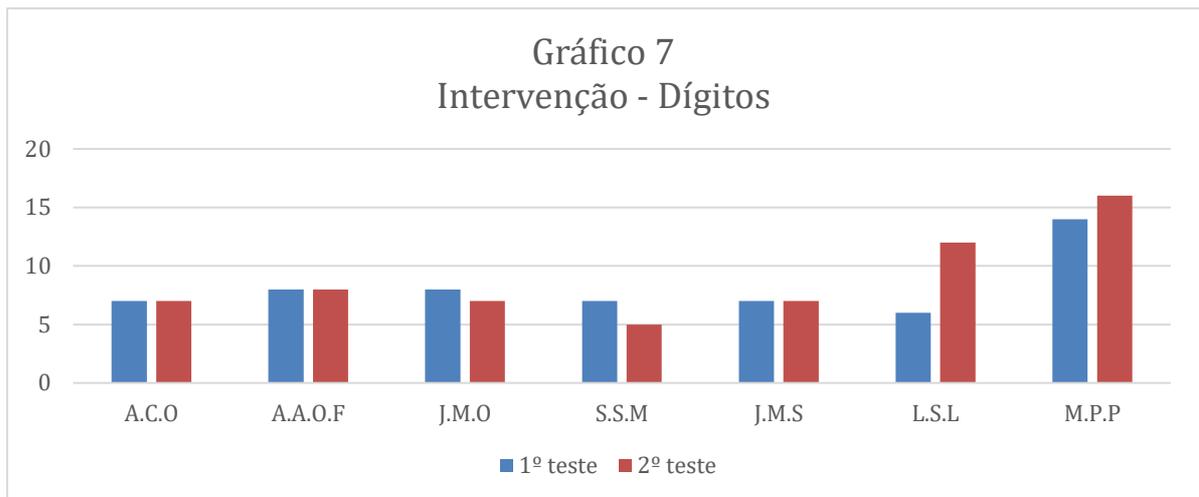




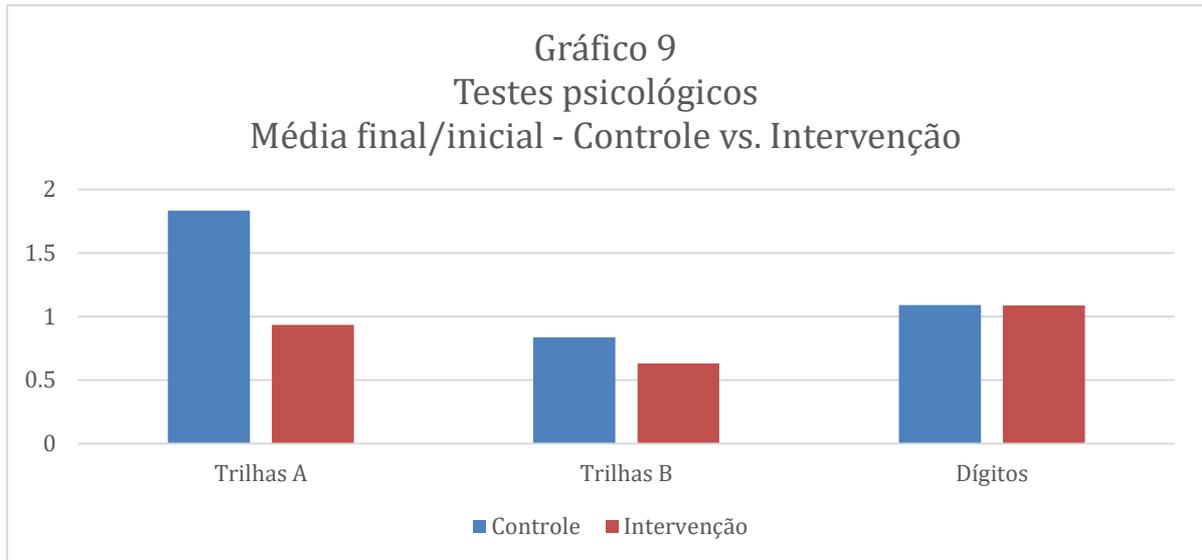
Na análise das **Trilhas B**, no grupo da intervenção (gráfico 5), todos os 7 pacientes obtiveram tempos menores após a intervenção. A média no primeiro teste foi de 124,4, reduzida para 78,5, no segundo teste. No grupo controle (gráfico 6), 6 pacientes tiveram resultado melhor que na primeira avaliação, enquanto 2 pacientes tiveram desempenho pior. A média no primeiro teste foi de 104,8 no primeiro teste, reduzida para 87,6 no segundo.



Quanto aos **dígitos**, o grupo intervenção (gráfico 7) obteve, do primeiro para o segundo teste, diminuição do valor em 2 dos pacientes, o mesmo resultado em 3 pacientes e aumento do valor em 2 pacientes. A média do primeiro teste foi de 8,1, aumentando para 8,8, no segundo. No grupo controle (gráfico 8), 4 dos pacientes obtiveram resultados maiores no segundo teste, enquanto 2 obtiveram valores menores e 2 obtiveram o mesmo resultado. A média inicial foi de 9,75, aumentando para 10,6, na segunda avaliação.



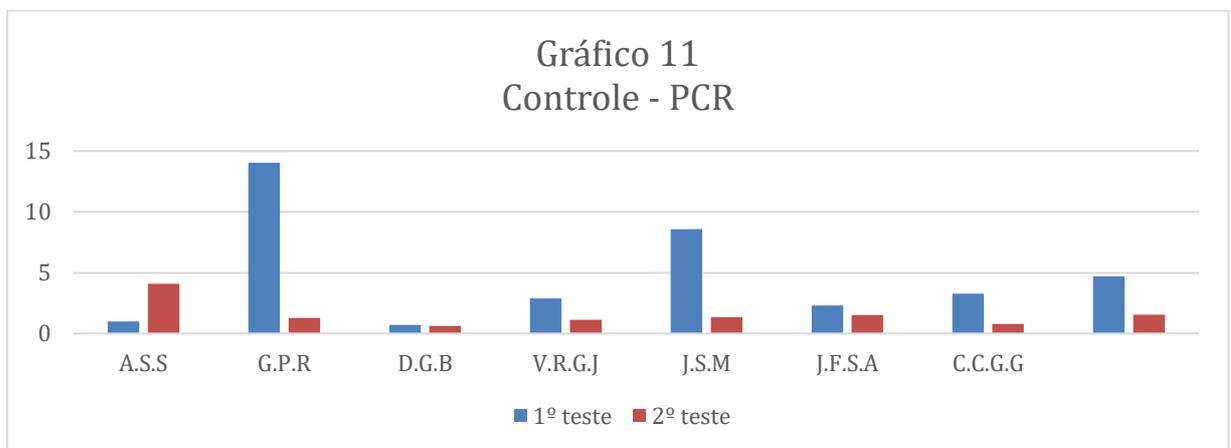
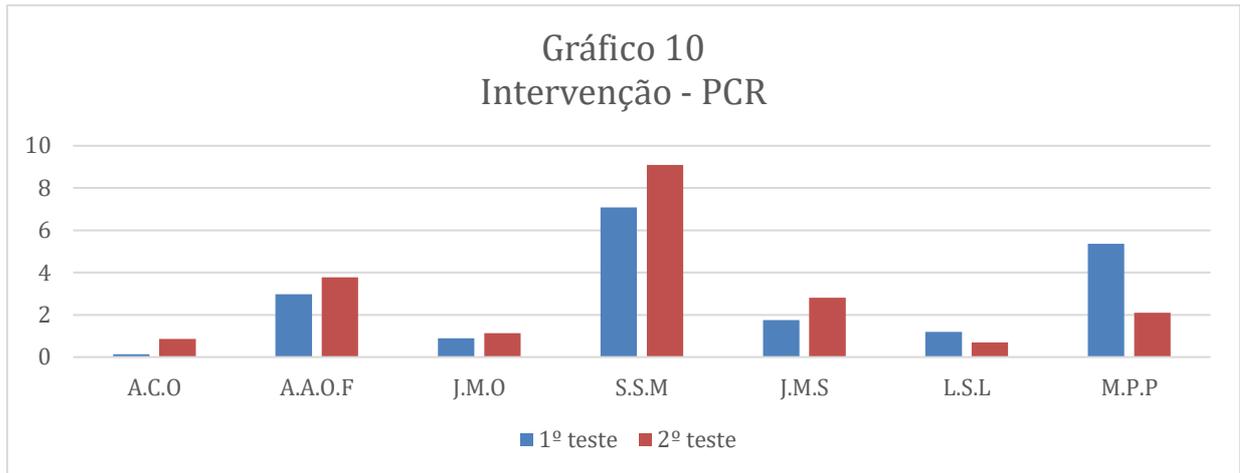
A razão da média entre os resultados finais e iniciais dos grupos controle e placebo pode ser observada abaixo. Deve-se enfatizar que nas trilhas A e B uma razão < 1 representa melhora, e razão > 1 , piora, enquanto o aumento dos dígitos acarreta melhora do desempenho.



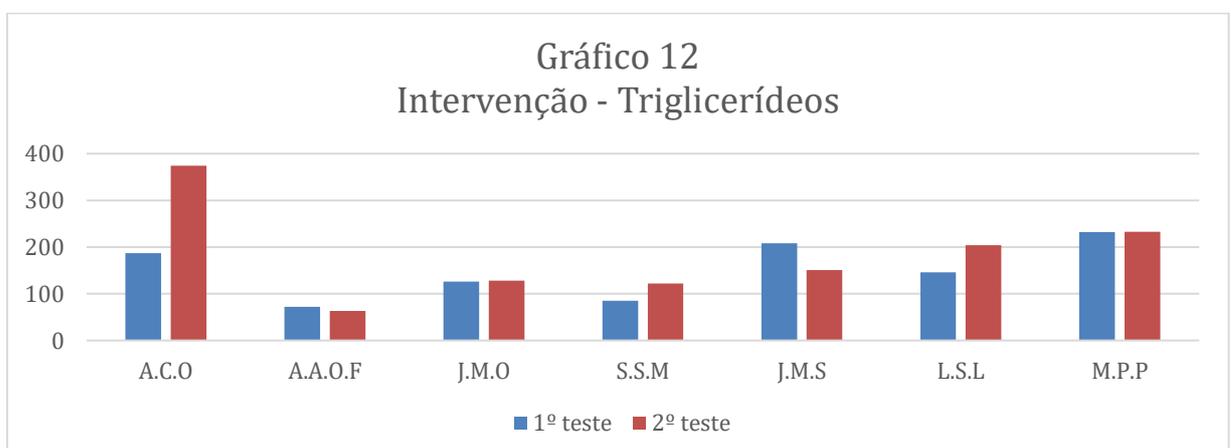
Comparando-se os grupos, portanto, é possível ver como o grupo controle teve performance consideravelmente melhor nas Trilhas A e B, em relação ao grupo controle, o que é sugestivo de que a melhora de funções cognitivas, especialmente de flexibilidade cognitiva (CORRIGAN, 1987), possa ser atribuída à suplementação com os ômega. Os dígitos, no entanto, mantiveram-se relativamente inalterados, o que sugere que nem a abstenção da droga e nem a suplementação com os ômega causou alteração significativa em funções como o controle inibitório, atenção e concentração (HALE, HOEPPNER, FIORELLO, 2002).

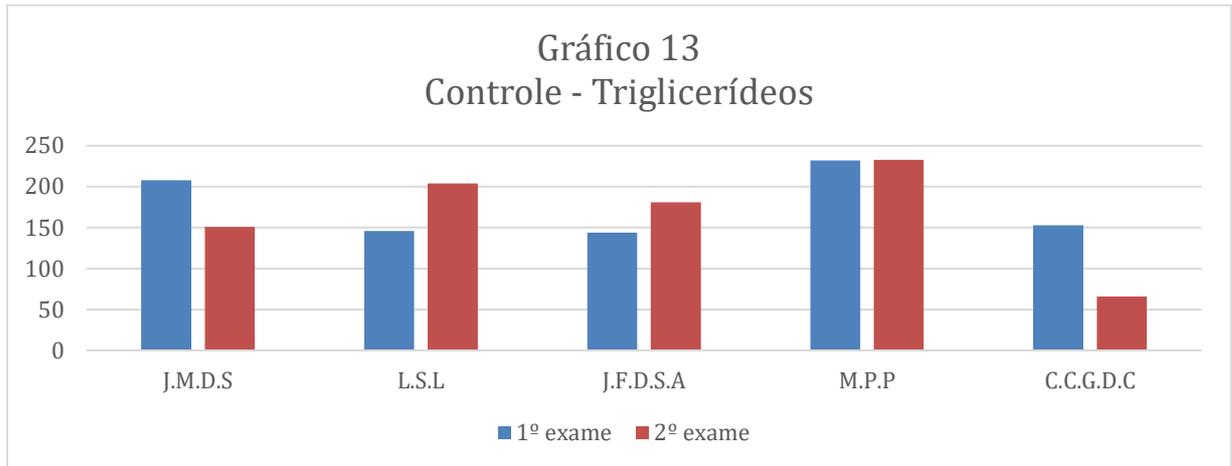
b) Testes séricos

Do total de pacientes que realizaram os testes psicológicos ($n = 15$), 1 paciente ainda não tem resultados séricos, sendo o $n = 14$, portanto. Quanto à PCR, na avaliação do grupo de intervenção ($n=7$) verificou-se seu aumento em 5 pacientes, com diminuição nos 2 pacientes restantes. A média inicial nesse grupo foi de 2,7, com média no segundo exame de 2,9 (gráfico 10). O grupo controle ($n = 8$) apresentou piora, ou seja, aumento da PCR, em apenas um paciente, tendo os outros 7 evoluído com redução dos níveis séricos da proteína (gráfico 11). Entre o grupo controle, a média inicial foi de 4,6, com média de 1,5 no segundo exame.

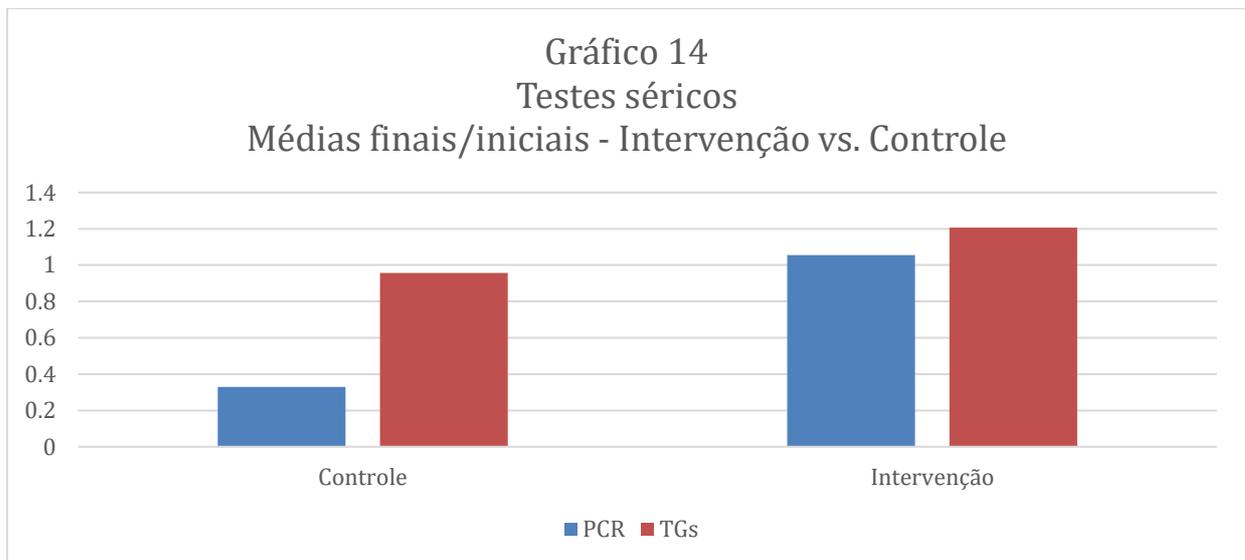


Na mensuração de triglicerídeos do grupo de intervenção (gráfico 12), houve redução em 4 pacientes, aumentando nos 5 restantes. A média do primeiro exame foi de 150,8, aumentando para média de 182,1 na avaliação seguinte. Entre o grupo controle (gráfico 13), 4 pacientes obtiveram melhora dos índices de TGs, com 3 pacientes apresentando aumento. A média inicial foi de 132,7, com redução para média de 127 no segundo teste.





Comparando a razão entre as médias finais e iniciais do PCR e dos TGs nos grupos intervenção e controle, temos maior razão de redução da PCR e dos triglicerídeos no grupo controle, de forma que ambos os indicadores aumentaram no grupo de intervenção, mesmo que minimamente.



No entanto, a melhora da proteína C reativa maior no grupo controle, marcador este que aponta para processos inflamatórios sistêmicos, é contraintuitiva, uma vez que a literatura associa ação anti-inflamatória aos pacientes que fazem essa suplementação em condições como artrite reumatoide, psoríase, asma e doença inflamatória intestinal (MORI, BEILIN, 2004; SAIFULLAH et al., 2007). O aumento discreto dos triglicerídeos do grupo de intervenção permanece também inexplicado, considerando que há também indícios do uso

de ômega em pacientes dislipidêmicos (MORI, BEILIN, 2004; SAIFULLAH et al., 2007; WEBER, RAEDERSTORFF, 2000). Nesse sentido, mais estudos devem ser realizados para averiguar essa reação em pacientes com drogadição.

5. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que a suplementação dos ômega 3, 6 e 9 pode ser uma alternativa segura e viável para o tratamento de usuários de cocaína/crack após interrupção do uso da droga para melhora cognitiva. A suplementação pode estar associada ao aumento de triglicerídeos e de marcadores inflamatórios como a proteína-C reativa nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

BRORSON, Hanne H. et al. Drop-out from addiction treatment: A systematic review of risk factors. *Clinical psychology review*, v. 33, n. 8, p. 1010-1024, 2013.

CANHADA, Scheine et al. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: a systematic review. **Nutritional neuroscience**, v. 21, n. 8, p. 529-538, 2018.

CHANG, Jane Pei-Chen et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and biological studies. *Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 3, p. 534, 2018.

CRUZ, Marcelo Santos et al. Key drug use, health and socio-economic characteristics of young crack users in two Brazilian cities. **International Journal of Drug Policy**, v. 24, n. 5, p. 432-438, 2013.

CORRIGAN, John D.; HINKELDEY, Nancy S. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. **Journal of clinical psychology**, v. 43, n. 4, p. 402-409, 1987.

DIANA, Marco et al. Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 11, p. 685, 2017.

DUAILIBI, Lígia Bonacim; RIBEIRO, Marcelo; LARANJEIRA, Ronaldo. Profile of cocaine and crack users in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. s545-s557, 2008.

DUAILIBI, Michel Silvio et al. N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. **The American journal on addictions**, v. 26, n. 7, p. 660-666, 2017.

HALE, James B.; HOEPFNER, Jo-Ann B.; FIORELLO, Catherine A. Analyzing digit span components for assessment of attention processes. **Journal of Psychoeducational Assessment**, v. 20, n. 2, p. 128-143, 2002.

GALDURÓZ, José Carlos F. et al. Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país-2001. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 1, p. 888-895, 2005.

GHANBARI, Reza; SUMNER, Susan. Using metabolomics to investigate biomarkers of drug addiction. **Trends in molecular medicine**, v. 24, n. 2, p. 197-205, 2018.

MAHNA, Dolly; PURI, Sanjeev; SHARMA, Shweta. DNA methylation signatures: Biomarkers of drug and alcohol abuse. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2018.

MARQUES, Ana Cecília P. Roselli; LARANJEIRA, Ronaldo; ANDRADA, Nathalia Carvalho. Abuso e dependência: crack. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 2, p. 141-153, 2012

MOREIRA, Márcio Mariano; LARANJEIRA, Ronaldo; MITSUHIRO, Sandro Sendin. Uso de crack no Brasil e fatores psicossociais que antecedem esta tomada de decisão. **Salud & Sociedad**, v. 8, n. 3, p. 254-261, 2017.

NARVAEZ, Joana CM et al. Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. **Comprehensive psychiatry**, v. 55, n. 6, p. 1369-1376, 2014.

PEER, Dan. Precision medicine-Delivering the goods?. **Cancer letters**, v. 352, n. 1, p. 2, 2014.

SAIFULLAH, Akber et al. Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients—a pilot study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 22, n. 12, p. 3561-3567, 2007.

VOLKOW, Nora D. et al. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. **Neuroimage**, v. 49, n. 3, p. 2536-2543, 2010.

ZAITSU, Kei et al. Metabolic profiling of urine and blood plasma in rat models of drug addiction on the basis of morphine, methamphetamine, and cocaine-induced conditioned place preference. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 406, n. 5, p. 1339-1354, 2014.

WEISER, Michael; BUTT, Christopher; MOHAJERI, M. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan. **Nutrients**, v. 8, n. 2, p. 99, 2016.

Wang L, Wu N, Zhao TY, Li J. The potential biomarkers of drug addiction: proteomic and metabolomics challenges. *Biomarkers*. 2016 Nov 16;21(8):678-85.

WEBER, P.; RAEDERSTORFF, D. Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids—a review. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 10, n. 1, p. 28-37, 2000.