

A complexa interação epigenética na predisposição à dependência de drogas: uma revisão sistemática da literatura

The complex epigenetic interaction in the predisposition to drug dependence: a systematic literature review

La compleja interacción epigenética en la predisposición a la drogodependencia: una revisión sistemática de la literatura

Recebido: 11/05/2022 | Revisado: 22/05/2022 | Aceito: 27/05/2022 | Publicado: 03/06/2022

Aldo Pacheco Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7122-5042>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: aldoferreira@ensp.fiocruz.br

Cíntia da Silva Telles Nichele

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-1017>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: cintiatelles.ensp@gmail.com

Jéssica Barreto dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6546-1965>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: psi.jessicabarreto@gmail.com

Maria José Cruz-Hernández

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6735-4247>

Comisión Nacional contra las Adicciones, México

E-mail: mjcruzhernandez.conadic@gmail.com

Resumo

Esta pesquisa tem como objetivo examinar a questão da dependência química e as ocorrências de modificações epigenéticas, evidenciando sua relevância no cuidado clínico aos usuários de drogas ilícitas. Para tanto, o método utilizado compreendeu uma revisão sistemática da literatura, de acordo com o modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Foi realizada busca eletrônica de artigos nas bases de dados: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL); EBSCOhost, EMBASE; Latindex; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed* (MEDLINE); *Science Direct*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *SCOPUS*, *ISI Web of Science*, com os descritores "epigenetics AND illicit drugs AND addiction OR dependence AND mental disorders AND genetic predisposition OR genetic susceptibility", escolhidos mediante consulta ao DeCS e *Medical Subject Heading* (MeSH). A estratégia de busca resultou em 532 estudos. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 22 artigos publicados entre 2008 e 2021 na literatura nacional e internacional. Os estudos revelaram alterações epigenéticas associadas a drogas ilícitas. Por fim, esta revisão contribui para direcionar pesquisas futuras. Uma maior compreensão das complexidades do epigenoma e do desmembramento dos efeitos e contribuições dos estados de doença *versus* drogas ilícitas é crucial para o desenvolvimento de novas terapêuticas clínicas. A terapêutica epigenética é uma grande promessa para o tratamento de doenças complexas e intervenções personalizadas, incluindo doenças psiquiátricas.

Palavras-chave: Drogas ilícitas; Epigenética; Dependência de drogas; Saúde mental; Ensino em saúde.

Abstract

This research aims to examine the issue of chemical dependence and the occurrences of epigenetic changes, highlighting its relevance in the clinical care of illegal drug users. For that, a systematic literature review was carried out, according to the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) model. An electronic search for articles was performed in the databases: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL); EBSCOhost, EMBASE; Latindex; *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed* (MEDLINE); *Science Direct*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *SCOPUS*, *ISI Web of Science*, with the descriptors "epigenetics AND illicit drugs AND addiction OR dependence AND mental disorders AND genetic predisposition OR genetic susceptibility", chosen in consultation with DeCS and *Medical Subject Heading* (MeSH). A search strategy resulted in 532 studies. Following the inclusion and exclusion criteria, 22 articles published from 2008 to 2021 in national and international literature were analyzed.

This review contributes to direct future research. A greater understanding of the complexities of the epigenome and the unravelling of the effects and contributions of disease states versus drugs of abuse is crucial to the development of new clinical therapies. Epigenetic therapy holds great promise for treating complex diseases and personalized interventions, including psychiatric illnesses.

Keywords: Illicit drugs; Epigenetics; Drug addiction; Mental health; Health teaching.

Resumen

Esta investigación tiene como objetivo examinar la cuestión de la dependencia química y la ocurrencia de cambios epigenéticos, destacando su relevancia en la atención clínica de los usuarios de drogas ilícitas. Por lo tanto, el método utilizado comprendió una revisión sistemática de la literatura, según el modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Se realizó una búsqueda electrónica de artículos en las siguientes bases de datos: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL); EBSCOhost, EMBASE; Latindex; *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed* (MEDLINE); *Science Direct, Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *SCOPUS, ISI Web of Science*, con los descriptores "epigenetics AND illicit drugs AND addiction OR dependence AND mental disorders AND genetic predisposition OR genetic susceptibility", elegidos después de consultar el DeCS y *Medical Subject Heading* (MeSH). La estrategia de búsqueda resultó en 532 estudios. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 22 artículos publicados entre 2008 y 2021 en la literatura nacional e internacional. Los estudios revelaron cambios epigenéticos asociados a las drogas ilícitas. Finalmente, esta revisión contribuye para dirigir la investigación futura. Una mayor comprensión de las complejidades del epigenoma y la separación de los efectos y las contribuciones de los estados de enfermedad frente a las drogas ilícitas es crucial para el desarrollo de nuevas terapias clínicas. La terapia epigenética es muy prometedora para el tratamiento de enfermedades complejas y intervenciones personalizadas, incluyendo enfermedades psiquiátricas.

Palabras clave: Drogas ilícitas; Epigenética; Drogadicción; Salud mental; Enseñanza en salud.

1. Introdução

A dependência de drogas são transtornos psiquiátricos debilitantes comuns e associados a altas taxas de morbidade e mortalidade (Nielsen et al., 2012). As hipóteses neurocientíficas produzidas nas últimas décadas vêm se sobressaindo como explicação primordial para a formação da patologia mental, tendo lugar principal no campo psiquiátrico (Umesh et al., 2015). Passaram a ser seguidas como explicação para a etiologia dos transtornos mentais e, com o objetivo de descobrir os fundamentos dos mesmos, as pesquisas priorizaram a carga genética e o funcionamento cerebral (Tuesta & Zhang, 2014).

Em um nível mais básico, o início do vício resulta claramente da interação entre a predisposição herdada (por exemplo, por meio de variantes genéticas mediando os traços de personalidade associados ao comportamento de busca de drogas e dependência) e o ambiente (por exemplo, exposição real a drogas) (Nielsen et al., 2012; Nestler, 2014). Como o vício se manifesta apenas após a exposição repetida a uma substância viciante, a identificação dos fatores predisponentes (herdados e ambientais) e das mudanças neurobiológicas dinâmicas que ocorrem em resposta à exposição crônica a drogas é a chave para elucidar a etiologia do vício (Nestler, 2014; Tuesta & Zhang, 2014).

Com o advento das neurociências, nos anos 60, e a reorientação da psiquiatria na busca pelos determinantes físicos e objetivos das doenças nos anos 70, principiaram um período de predomínio das hipóteses biológicas sobre a formação patológica (Ehrenber, 2004). Entretanto, com a remodelização da psiquiatria (Mayes & Horwitz, 2005), os transtornos mentais foram entendidos como fenômenos biológicos determinados e acessíveis através de manobras que minimizassem pesquisas científicas, em inconformidade aos esclarecimentos psicológicos e ambientalistas, e reconhecimento de discursos e práticas que adotavam o indivíduo como ponto de partida, que vigoraram durante algumas décadas no campo psiquiátrico (Amarante & Nunes, 2018).

Em 2017, foi estimado que 271 milhões de pessoas (5,5%) da população mundial entre 15 e 64 anos usaram drogas ilícitas. Não obstante desse aumento ser devido, em parte, a um crescimento de 10% da população mundial na faixa etária analisada, os dados agora mostram uma maior prevalência do uso de opioides na África, na Ásia, na Europa e na América do Norte e de maconha na Ásia, na América do Sul e na América do Norte. Aproximadamente, 1 em 10 pessoas que fizeram uso de drogas ilícitas, amarga algum transtorno mental (UNODC/WHO, 2020).

O vício em drogas pode ser visto como uma plasticidade neural inadequada que ocorre em indivíduos vulneráveis em resposta à exposição repetida advinda do consumo, ocasionando dependência, que por sua vez, pode levar a alterações comportamentais ao longo da vida (American Psychiatric Association, 1994; Jorde et al., 2010; Koob & Volkow, 2010; Fischer et al., 2015).

A vulnerabilidade a drogas tem fatores de risco genéticos e ambientais que atuam em conjunto para produzir o fenótipo, mas a exposição a drogas é necessária para que o fenótipo comportamental surja (Bali et al., 2011). Dessa forma, a dependência é um fenótipo complexo regulado por fatores genéticos e ambientais (Umesh et al., 2015). As informações do ambiente são identificadas pelo cérebro e, por sua vez, provocam uma resposta, que muitas vezes envolve mudanças na expressão do gene (Prescott & Kendler, 1999). Assim, as interações genéticas e ambientais são retransmitidas por mecanismos epigenéticos, incluindo modificações da cromatina, metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e a expressão do ácido ribonucleico (RNA) não-codificante (Shorter & Lindquist, 2005).

Com base no presente, a partir deste trabalho tem-se como objetivo, evidenciar o papel crucial dos procedimentos epigenéticos no controle de mudanças na expressão gênica; e com isso, demonstrar a influência dos eventos regulatórios epigenéticos na mediação dos efeitos duradouros na dependência de drogas. Esse trabalho dará base a um novo entendimento com base na literatura, subsidiando na compreensão de como as drogas ilícitas causam mudanças persistentes na função cerebral e o impacto na saúde pública, tendo também como meta discutir potenciais intervenções para o tratamento da dependência.

2. Metodologia

Tipo de pesquisa

Trata-se de uma revisão sistemática segundo recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021). Para nortear a busca, foi formulada a questão de pesquisa a partir do acrônimo PICO (Santos et al., 2007), definindo-se “Usuários de *crack*, cocaína, maconha, anfetaminas, álcool e outras drogas” como população, “dependência e impactos epigenéticos” como fenômeno de interesse e “saúde pública” como contexto. Desse modo, a questão estruturada foi: Quais as evidências relacionadas às ocorrências de modificações epigenéticas e sua relevância na caracterização da dependência de drogas?

Crítérios de elegibilidade

Na análise, foram selecionados artigos sem se ater ao ano de publicação e até 2021, nos idiomas inglês, espanhol e português, e que aferissem as modificações e mecanismos epigenéticos em pacientes pelo uso de drogas ilícitas. Concluída a seleção dos artigos, procedeu-se a análise e leitura das referências bibliográficas dos mesmos, buscando identificar outros artigos não evidenciadas na pesquisa bibliográfica inicial. Foram excluídos os artigos com dados obtidos em cultivo celular ou animais; bem como os que não atendessem a 80% dos itens preconizados pelas escalas de avaliação da qualidade metodológica (O'Brien et al., 2014). Foi construído um consolidado com os principais resultados dos artigos selecionados, contendo dados referentes aos autores e ano de publicação, periódico, descrição do objeto de pesquisa e desfecho, a fim de auxiliar na visualização na sessão resultados.

Estratégia de busca

Para a presente revisão, utilizou-se como fonte para buscar evidências as bases de dados eletrônicas com os descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH): “*epigenetics AND illicit drugs AND addiction OR dependence AND mental disorders AND genetic predisposition OR genetic susceptibility*”. Foi realizada busca eletrônica de artigos nas bases de dados: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL); EBSCOhost, EMBASE; Latindex; Literatura

Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed (MEDLINE)*; *Science Direct, Scientific Electronic Library Online (SciELO), SCOPUS, ISI Web of Science*.

Seleção dos estudos e extração dos dados

No tocante a qualidade dos estudos o *Standards for Reporting Qualitative Research (SRQR)* (O'Brien et al., 2014) foi utilizado para avaliação dos estudos qualitativos.

Para os estudos observacionais utilizou-se para avaliação a escala *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE)* (Vandenbroucke et al., 2007), composto por uma lista de 22 itens, os quais devem estar presentes no corpo dos artigos para que sejam considerados de qualidade. Em sua versão traduzida e validada no Brasil em 2008, foram estabelecidas categorias de qualidade dos artigos, sendo que os artigos que preenchem 80% ou mais dos itens da lista são considerados categoria "A" (Vandenbroucke et al., 2007; Malta et al., 2010).

Por fim, foram selecionados e incluídos nesta pesquisa os artigos estudos que obtiveram pontuação igual ou superior a 80% em pelo menos uma das duas escalas. A avaliação da elegibilidade temática e metodológica dos artigos foi realizada por dois revisores independentes.

3. Resultados

A pesquisa identificou 532 artigos, destes 173 foram excluídos por estarem em duplicidade. A seguir, com a análise dos títulos e resumos, 98 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade da pesquisa, restando 261 artigos que passaram para análise criteriosa de leitura na íntegra, sendo, por fim, 212 artigos excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 49 artigos restantes foram analisados segundo as escalas SRQR (O'Brien et al., 2014) e STROBE (Vandenbroucke et al., 2007), sendo 27 artigos excluídos por não atenderem a pontuação mínima de 80% dos itens, finalizando em 22 artigos (Figura 1).

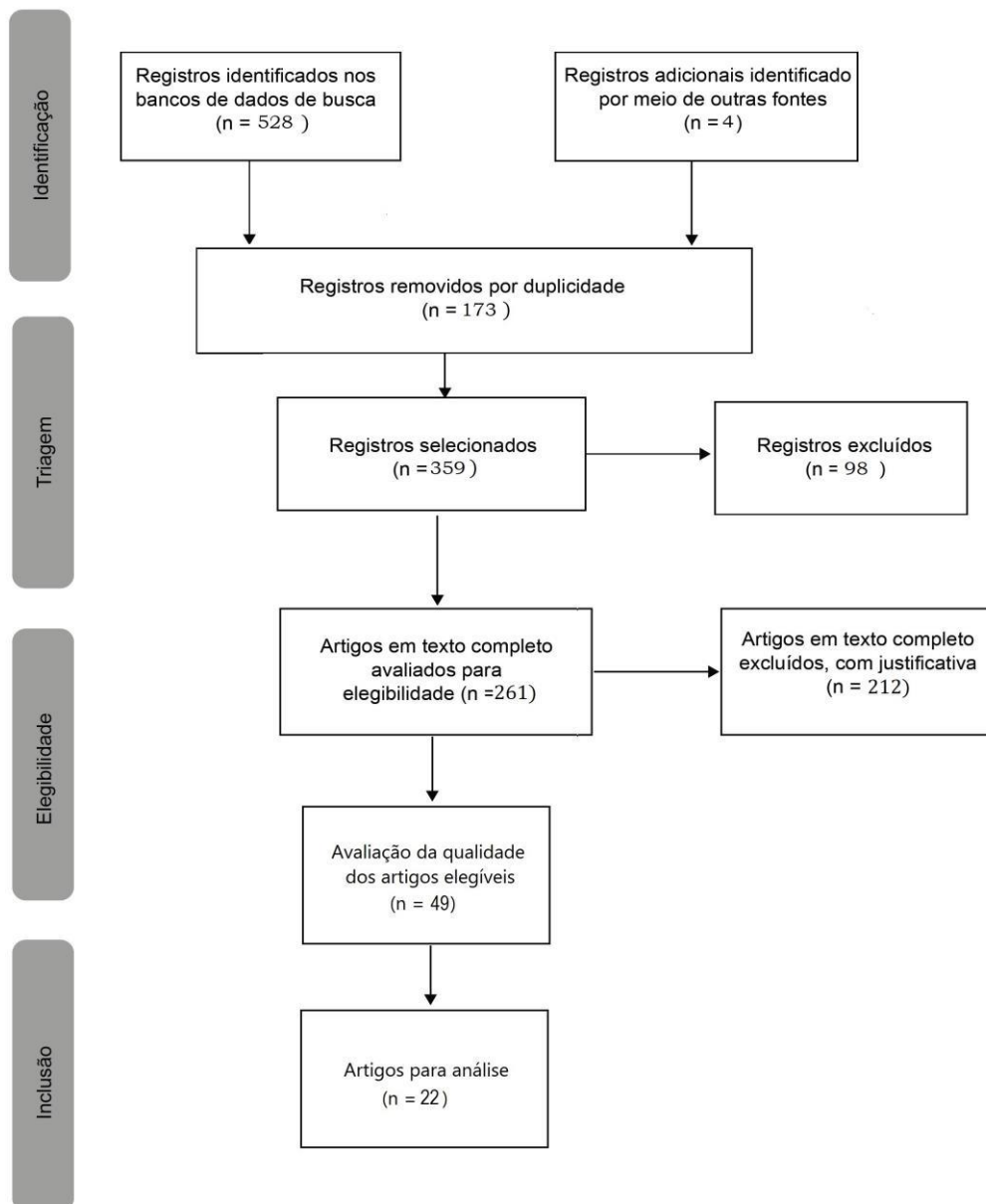
O Quadro 1 apresenta as características gerais dos artigos selecionados para esta pesquisa, tendo a distribuição dos resultados segundo os autores, ano de publicação, revista, descrição do objeto de pesquisa e o desfecho. Observou-se que 91,6% dos artigos foram publicados a partir de 2010.

A investigação dos artigos sem restrição temporal trouxe na série histórica a crescente evolução da pesquisa do tema estudado. O primeiro artigo encontrado é de 2008, e a temática reaparece somente em 2010, observando-se a partir daí publicações em todos os anos subsequentes até 2021.

4. Discussão e Futuras Perspectivas

Os mecanismos epigenéticos são cada vez mais considerados como fatores-chave no desenvolvimento de doenças psiquiátricas (Tuesta & Zhang, 2014; Umesh et al., 2015). Esses mecanismos epigenéticos atuam em regiões cerebrais específicas e em idades específicas. No geral, os dados apontam para distúrbios do epigenoma que são responsáveis por efeitos de longa duração, muitas vezes específicos do tecido, transcrpcionais e comportamentais das drogas ilícitas e efeitos que cruzam gerações (Muller & Prado, 2008; Fantappiè, 2013). Os resultados revelam efeitos de fatores toxicológicos ambientais, nomeadamente drogas ou agentes farmacológicos (inibidores de drogas) na expressão do gene, ou seja, o epigenoma durante a patologia da doença (Koob & Volkow, 2010; Bali et al., 2011; Nestler, 2014; Fischer et al., 2015). Portanto, esses estudos permitem a determinação das interações gene-ambiente e podem facilitar nosso ganho de conhecimento dos mecanismos epigenéticos nas disparidades de saúde.

Figura 1 - Fluxograma do processo sistemático de pesquisa e seleção de literatura conforme a recomendação PRISMA. 2022.



Fonte: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*; *EBSCOhost, EMBASE; Latindex; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed (MEDLINE); Science Direct, Scientific Electronic Library Online (SciELO), SCOPUS, ISI Web of Science.*

Quadro 1 - Características descritivas dos 22 estudos selecionados que examinaram a interação epigenética na predisposição à dependência de drogas. 2022.

Autor	Ano	Periódico	Descrição do objeto de pesquisa	Desfecho
Agrawal & Lynskey	2008	<i>Addiction</i>	Discutir o apoio a favor das influências hereditárias sobre a dependência de álcool, nicotina, <i>cannabis</i> e outras drogas ilícitas.	Postula-se que as informações obtidas a partir de estudos de gêmeos, especialmente projetos de gêmeos estendidos com poder de examinar as interações gene-ambiente, continuarão a formar a base para a pesquisa genômica.
Nestler	2008	<i>Philosophical Transactions of the Royal Society B</i>	Explorar os mecanismos moleculares detalhados pelos quais <i>DeltaFosB</i> regula os genes alvo e produz seus efeitos comportamentais.	Entre muitos fatores de transcrição conhecidos por influenciar o processo de dependência de drogas, um dos mais bem caracterizados é o <i>DeltaFosB</i> , que é induzido nas regiões de recompensa do cérebro pela exposição crônica a praticamente todas as drogas ilícitas e medeia respostas sensibilizadas à exposição às drogas.
Deng et al.	2010	<i>Nature Neuroscience</i>	Mostrar que a expressão de <i>MeCP2</i> (mutações em pacientes com retardo mental) no <i>nucleus accumbens</i> (NAc) modula bidirecionalmente a preferência de lugar induzida por anfetamina (AMPH).	Dados revelam novos papéis para <i>MeCP2</i> tanto no desenvolvimento do circuito mesolímbocortical quanto na regulação de comportamentos induzidos por psicoestimulantes.
Koob & Volkow	2010	<i>Neuropsychopharmacology</i>	Investigar a estrutura psiquiátrica motivacional que fornece fontes de reforço positivo e negativo para o consumo de drogas.	O vício em drogas foi conceituado como um transtorno que envolve elementos de impulsividade e compulsividade que geram um ciclo de vício composto de três estágios: 'compulsão/intoxicação', 'abstinência/afeto negativo' e 'preocupação/antecipação' (desejo).
Bali et al.	2010	<i>Epigenetics</i>	Desvelar como a regulação epigenética em locais remotos do cérebro cortical pode ser direcionada pela plasticidade relacionada à memória no hipocampo e como pode ser essencial no armazenamento de memória de longo prazo.	O vício em drogas tem sido conceitualizado como uma forma aberrante de aprendizado e memória. Curiosamente, a metilação do DNA também surgiu como um mecanismo-chave que rege a plasticidade sináptica induzida pelo abuso de drogas, como a cocaína, e pode, portanto, desempenhar um papel fundamental na transição do uso controlado de drogas para o uso compulsivo de drogas que caracteriza o vício.
Robison & Nestler	2011	<i>Nature Reviews Neuroscience</i>	Compreender os princípios básicos da adaptação neuronal e comportamental, transtornos aditivos e novos métodos para sua prevenção.	À medida que as informações sobre os mecanismos transcricionais e epigenéticos do vício se acumulam, é essencial integrá-las com informações igualmente importantes sobre a regulação pós-transcricional (translacional e pós-tradução) para obter um entendimento completo de como a exposição crônica a uma droga de abuso muda o cérebro para causar vício.
Wong et al.	2011	<i>Addiction</i>	Evidenciar o papel potencial para mudanças epigenéticas dinâmicas na mediação de comportamentos aditivos por meio de mudanças duradouras na expressão gênica.	Evidências emergentes sugerem que as alterações epigenéticas do genoma, incluindo metilação do DNA e modificações nas histonas, são mecanismos importantes subjacentes ao vício e à resposta neurobiológica às substâncias que causam dependência.
Nielsen et al.	2012	<i>Pharmacogenomics</i>	Discutir os vários tipos de modificações epigenéticas e sua relevância para a dependência de drogas para elucidar se a epigenética é um fator predisponente ou uma resposta ao desenvolvimento de um vício em drogas ilícitas.	As descobertas epigenéticas emergentes agora estão focando a atenção nas mudanças na estrutura da cromatina que alteram a expressão do gene que são causadas pelas drogas ilícitas. Esses fatores epigenéticos podem alterar a resposta inicial a uma droga, a resposta contínua, o desenvolvimento de tolerância que leva ao vício, bem como a abstinência e a recaída.
Volkow et al.	2012	<i>Annual Review of Pharmacology and Toxicology</i>	Entender os transtornos por uso de drogas ilícitas e descobrir por que alguns indivíduos se tornam dependentes quando expostos às drogas.	Vários circuitos cerebrais são relevantes na neurobiologia do vício e resultam em um valor motivacional aprimorado da droga às custas de outros reforçadores e uma capacidade prejudicada para inibir as ações intencionais associadas aos fortes desejos de tomar a droga que resultam no consumo compulsivo de drogas na dependência.
Nieratschker et al.	2013	<i>Molecular Psychiatry</i>	Discutir as limitações atuais dos estudos epigenéticos, bem como as implicações dos achados genéticos e epigenéticos para o desenvolvimento de melhores estratégias de	A dependência de álcool é um distúrbio grave e comum associado a altas taxas de morbidade e mortalidade. Fatores genéticos e ambientais são conhecidos por modular a suscetibilidade à dependência do álcool. Há um crescente corpo de evidências sugerindo que essa interação entre o

			tratamento e prevenção da dependência ao vício de álcool.	genoma e o ambiente é mediada por mecanismos epigenéticos, por exemplo, metilação do DNA em sítios CpG.
Zakhari	2013	<i>Alcohol research</i>	Compreender a natureza das e mudanças relacionadas ao metabolismo podem levar à modulação da regulação epigenética da expressão gênica, de forma a ajudar a desenvolver novos medicamentos para tratar os danos induzidos pelo álcool.	Os metabólitos, incluindo aqueles gerados durante o metabolismo do etanol, podem impactar os estados de doença ligando-se a fatores de transcrição e/ou modificando a estrutura da cromatina, alterando assim os padrões de expressão gênica.
Nestler	2014	<i>Neuropharmacology</i>	Desenvolver novos testes diagnósticos e tratamentos mais eficazes para síndromes de dependência.	A toxicodependência envolve anormalidades comportamentais potencialmente duradouras que são causadas em indivíduos vulneráveis pela exposição repetida a uma droga de abuso. A persistência dessas mudanças comportamentais sugere que mudanças duradouras na expressão gênica, em regiões específicas do cérebro, podem contribuir de maneira importante para o fenótipo do vício.
Tuesta & Zhang	2014	<i>The EMBO Journal</i>	Discutir a regulação epigenética da dependência de drogas ilícitas, e olhar adiante para discutir suas implicações potenciais na memória de recompensa e no desenvolvimento do vício em drogas.	Mecanismos epigenéticos podem regular a capacidade de armazenar memórias de longo prazo. A manutenção dessas memórias pode durar toda a vida de um indivíduo e é intrigante especular como as drogas ilícitas podem potencialmente induzir mudanças semelhantes e duradouras nas vias de recompensa que podem predispor uma pessoa ao vício.
Fischer et al.	2015	<i>International Journal of Drug Policy</i>	Obter uma visão geral sobre a eficácia da prevenção secundária e intervenções de tratamento para abuso/dependência de crack (cocaína).	Diversas intervenções de tratamento psicossocial (incluindo gestão de contingência) para abuso / dependência de crack mostram alguma eficácia positiva, mas também limitada / de curto prazo, ainda provavelmente constituem as melhores opções de tratamento disponíveis atualmente.
McCowan et al.	2015	<i>Addiction & Prevention</i>	Examinar as alterações epigenéticas induzidas por tratamentos crônicos e agudos com amfetamina (AMPH).	A AMPH é um psicoestimulante e a droga mais prescrita para tratar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Embora as doses utilizadas terapeuticamente sejam geralmente bem toleradas, numerosos efeitos colaterais ainda podem ocorrer, como nervosismo, perda de apetite e psicose. Um crescente corpo de evidências indica que as drogas ilícitas, incluindo AMPH, controlam a expressão do gene por meio de modificações da cromatina.
Umesh et al.	2015	<i>Hereditary Genetics</i>	Fornecer uma visão geral sobre os vários tipos de modificações epigenéticas e sua aplicação em relação aos transtornos por uso de drogas ilícitas.	Com base nas pesquisas atuais, é evidente que existe um crescimento exponencial da pesquisa epigenética para compreender os mecanismos subjacentes ao transtorno por uso de drogas ilícitas e seus comportamentos relacionados. Dessa forma, muito se antecipa no futuro com relação à epigenética em transtornos psiquiátricos e, mais especificamente, transtornos por uso de drogas ilícitas.
Gajewski et al.	2016	<i>PLoS One</i>	Identificar a expressão diferencial de proteínas <i>FosB</i> e genes-alvo potenciais em regiões selecionadas do cérebro de pacientes com dependência e depressão.	A exposição crônica ao estresse ou drogas ilícitas tem sido associada à expressão de genes alterados em todo o corpo, e acredita-se que as mudanças na expressão de genes em regiões distintas do cérebro sejam a base de muitas doenças psiquiátricas, incluindo transtorno depressivo maior e dependência de drogas.
Szutorisz & Hurd	2016	<i>Biological Psychiatry</i>	Examinar os efeitos epigenéticos dos canabinóides.	A última década testemunhou uma série de mudanças sociais e políticas que levantaram questões críticas sobre o impacto de longo prazo da maconha (<i>Cannabis sativa</i>). As perturbações do epigenoma têm sido geralmente hipotetizadas como a maquinaria molecular subjacente aos efeitos transcricionais e comportamentais persistentes, muitas vezes específicos do tecido, dos canabinóides que foram observados ao longo da vida e mesmo na geração subsequente.
Liu et al.	2018	<i>Molecular Psychiatry</i>	Avaliar novos biomarcadores do uso de álcool que provocam modificações epigenéticas, como metilação de DNA.	Sítios cerebrais foram associados a variantes cis-genéticas, apoiando a hipótese de que os sítios de metilação do DNA são sensíveis às influências ambientais e genéticas. Além disso, desenvolveu-se um biomarcador de metilação de DNA robusto e replicável que fornece discriminação substancial para a ingestão de álcool.
Pierce et al.	2018	<i>Neuropsychopharmacology</i>	Avaliar o estado atual da pesquisa da cocaína na tentativa de identificar novos caminhos para o desenvolvimento terapêutico.	A pesquisa sobre a cocaína produziu volumes de dados que responderam a muitas questões importantes sobre a natureza dessa droga altamente viciante. Assim, o risco de dependência de cocaína é altamente hereditário.

Szutorisz & Hurd	2018	<i>Neuroscience & Biobehavioral Reviews</i>	Desenvolver estratégias e tratamentos preventivos para comportamentos relevantes aos riscos neuropsiquiátricos associados ao desenvolvimento da exposição à <i>cannabis</i> .	O epigenoma é uma maquinaria molecular crítica com a capacidade de manter alterações persistentes da expressão gênica e comportamentos induzidos por canabinóides que foram observados ao longo da vida do indivíduo e até mesmo na geração subsequente.
Walker & Nestler	2018	<i>Nature Reviews Genetics</i>	Revelar genes potenciais envolvidos no risco de dependência por meio de estudos de associação do genoma.	A dependência de drogas é uma síndrome multifatorial que envolve uma interação complexa entre os genes e o meio ambiente. As evidências sugerem que os mecanismos subjacentes que regulam essas anormalidades comportamentais persistentes envolvem mudanças na expressão gênica em todo o circuito de recompensa do cérebro, em particular, no sistema dopaminérgico mesolímbico.
Hamilton & Nestler	2019	<i>Current Opinion in Neurobiology</i>	Ter como alvo as alterações epigenéticas buscando aumentar a compreensão da base biológica do vício e produzir terapias anti-vício mais eficazes.	À medida que um indivíduo se torna viciado em uma droga de abuso, as células nervosas dentro dos circuitos de recompensa do cérebro se adaptam no nível epigenético durante o curso da exposição repetida à droga. Essas adaptações epigenéticas induzidas por drogas medeiam mudanças duradouras na função cerebral que contribuem para anormalidades comportamentais relacionadas às drogas ao longo da vida que definem o vício.
Stewart et al.	2021	<i>Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine</i>	Apresentar os conceitos básicos em epigenética, como a arquitetura da cromatina, histonas e suas modificações pós-traducionais, metilação do DNA, RNAs não codificantes e fatores de transcrição.	Os transtornos por uso de drogas ilícitas são doenças cerebrais crônicas caracterizadas por transições do uso recreativo para o compulsivo de drogas. Portanto, os mecanismos epigenéticos representam uma estrutura regulatória convergente por meio da qual a plasticidade necessária para atingir um estado de dependência pode surgir e persistir por muito tempo após o término do uso da droga.

Fonte: Autores.

Genética x Epigenética

O DNA é a principal macromolécula que guarda informação genética, difundida por meio da linha germinativa. Dessa maneira, apoiado em estudos genéticos anteriores, nasceu o dogma central da epigenética, que abarca os procedimentos envolvidos na manutenção e tradução da informação genética. As fases vitais deste procedimento são (I) a autopropagação de DNA por replicação semiconservativa, (II) a transcrição unidirecional, de 5' para 3', modelada pelo código genético (DNA), levando à formação de um intermediário de RNA mensageiro (mRNA); e (III) tradução do mRNA para gerar polipeptídios constituídos por aminoácidos (Jaenisch & Bird, 2003; Mayes & Horwitz, 2005).

De acordo com Jorde et al. (2010), a molécula de DNA é linear, com estrutura helicoidal dupla. Nos eucariotas superiores tem aproximadamente 2 metros de comprimento e, por isso, é condensada ao máximo para se encaixar no núcleo de uma célula. A dupla hélice é composta por duas cadeias compostas por nucleotídeos. Cada nucleotídeo equivale num grupo fosfato, conferindo teor ácido, ou seja, um açúcar designado desoxirribose e uma de quatro das bases nitrogenadas – adenina, guanina, citosina ou timina. Cada cadeia da molécula de DNA tem polaridade e direções opostas e, por isso, chamadas antiparalelas. As bases nitrogenadas de cada cadeia são complementares em função da carga elétrica e forma específica, sendo ligadas por pontes de hidrogênio. A informação genética está organizada em 23 pares de cromossomas. O encadeamento do DNA no genoma humano é genoma constituído por bases, dando origem a genes.

Os dois mecanismos epigenéticos mais bem estudados são a metilação do DNA e a modificação de histonas e, por conseguinte, tais características relacionadas a drogas ilícitas denotam um papel importante (Bali et al., 2011; Robison & Nestler, 2011; Nielsen et al., 2012; Nestler, 2014; Tuesta & Zhang, 2014; Fischer et al., 2015; Umesh et al., 2015; Walker & Nestler, 2018; Koob & Volkow, 2020). Assim, a epigenética compreende modificações consideráveis, as quais desempenham papel significativo na regulação da expressão de genes, sem modificar a sequência do DNA (Shorter & Lindquist, 2005). Por conseguinte, as modificações epigenéticas podem ser definidas como variações na transcrição do gene através da modulação da cromatina, que não é provocada por alterações na sequência do DNA (Richards, 2006).

A epigenética pode, portanto, ser vista como o veículo através do qual o ambiente interage com o genoma de um indivíduo para determinar todos os aspectos da função, na saúde e na doença (Muller & Prado KB, 2008). Um subconjunto de alterações epigenéticas são muito estáveis, o que os torna mediadores ideais tanto da vulnerabilidade ao vício quanto das desadaptações cerebrais induzidas por drogas que estão por trás de uma síndrome de vício (Nielsen et al., 2012; Nestler, 2014; Tuesta & Zhang, 2014; Umesh et al., 2015).

Um subconjunto de alterações epigenéticas são muito estáveis, o que os torna mediadores ideais tanto da vulnerabilidade ao vício quanto das desadaptações cerebrais induzidas por drogas que estão por trás de uma síndrome de vício (Robison & Nestler, 2011; Wong et al., 2011; Walker & Nestler, 2018).

Epigenética e dependência química pelo uso de drogas ilícitas

A hipotividade ou deficiência das funções executivas frontais tais como: planejamento de ações futuras, direcionamento do comportamento em torno de um objetivo, resolução de problemas, tomada de decisões, inibição de respostas inadequadas, memória operacional (competência do cérebro de apreender informações quando realizamos algumas tarefas), são características comportamentais que estão presentes em dependentes de drogas ilícitas (Nestler, 2014; Freitas-Silva & Ortega, 2016; Ferreira, 2021; Ferreira et al., 2022). A imperfeição em monitorar respostas inadequadas (comportamento inibitório) afeta o controle pelo anseio à droga ocasionando consumo compulsivo, da mesma forma que alteração da autoconsciência intercede no reconhecimento de que o uso da droga é uma doença e necessita de tratamento (Volkow et al., 2012; Hamilton & Nestler, 2019). Amarante & Nunes (2018) apontam que todas essas modificações afetam fortemente a função social do indivíduo.

Associa-se o uso de drogas ilícitas a alteração da expressão gênica no cérebro (Bali et al., 2011; Tuesta & Zhang, 2014), proporcionando mudanças de longo prazo nas sinapses, nos circuitos neurais, como também alterações comportamentais e neuroadaptativas, propiciando a tolerância e o aumento do comportamento de busca pela droga, as quais podem estar subjacentes ao incremento dependência química (Hamilton & Nestler, 2019).

A metilação do DNA e as modificações nas histonas, diretamente afetadas por drogas ilícitas, cooperam para o seu uso crônico quando alteradas nas regiões de recompensa do cérebro, já que fazem a intercessão entre a dependência e a resposta neurobiológica (Deng et al., 2010), regulando a ação da droga e provocando mudanças muito estáveis, que por sua vez causam vulnerabilidade do indivíduo a dependência (Bali et al., 2011; Nielsen et al., 2012; Nestler, 2014; Tuesta & Zhang, 2014; Umesh et al., 2015; Koob & Volkow, 2020). As drogas (cocaína, álcool, morfina, canabinóides e outros) ou atividades viciadas (ex.: jogos e sexo) ativam o circuito de recompensa no cérebro, ou seja, ativação de neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral do mesencéfalo e suas projeções para o sistema límbico: *núcleo accumbens*, estriado dorsal, amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (Deng et al., 2010).

O acionamento da ação da droga em receptores do circuito de recompensa aumenta sinapses excitatórias, impulsionando a permeabilidade de canais de cálcio e ativando mensageiros secundários no meio intracelular desses neurônios (Fantappiè, 2013). De acordo com Nestler (2008) e Gajewski et al. (2016), estes mensageiros secundários chegam ao núcleo, acionando a transcrição da proteína de ligação em resposta ao AMPc (Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico) em curto tempo de exposição ao psicoestimulante (Fantappiè, 2013). As alterações nos níveis de transcrição desses genes iniciam e desenvolvem o estado de dependência (Freitas-Silva & Ortega, 2016; Hamilton & Nestler, 2019).

Outrossim, as modificações pertinentes a cromatina é importante para os efeitos de longa duração de psicoestimulantes no cérebro (Stewart et al., 2021). Neuroadaptações induzidas por drogas estão conexas com a fosforilação e acetilação das histonas (Stewart et al., 2021). A acetilação das histonas tem sido demonstrada em vários genes candidatos no *núcleo accumbens* como resposta à exposição aguda ou crônica a estimulantes, e essas mudanças se correlacionam com a expressão gênica alterada (Agrawal & Lynskey, 2008; Gajewski et al., 2016).

Epigenética e maconha

Apontam Szutorisz & Hurd (2016) sobre amplos debates políticos e sociais estão sendo travados atualmente em níveis estaduais e federais com relação à legalização da maconha (*Cannabis sativa*), que ainda hoje é a substância ilícita mais usada e em muitos países do mundo. Houve um aumento exponencial dramático dos estudos sobre a maconha nas últimas duas décadas em resposta às implicações transformadoras resultantes das crescentes discussões e leis aprovadas sobre a legalização do uso recreativo e medicinal da maconha. Dos estudos publicados até o momento, cerca de 13% estão relacionados aos efeitos neurobiológicos da *cannabis* e aproximadamente 27% são direcionados à obtenção de percepções comportamentais. Apesar do baixo risco percebido do uso de *cannabis* para a saúde pelo público em geral, há uma consciência clínica crescente sobre o espectro de distúrbios comportamentais e neurobiológicos associados à exposição à *cannabis*, como ansiedade, depressão, psicose, *déficits* cognitivos, deficiências sociais e dependência.

A intoxicação aguda induzida pelo consumo de *cannabis* está fortemente ligada às preocupações sobre seus efeitos diretos na cognição e na função motora, mas uma questão central está relacionada ao seu impacto de longo prazo, especialmente quando a exposição ocorre durante períodos críticos do desenvolvimento do cérebro (Szutorisz & Hurd, 2016). As principais lacunas do conhecimento científico dizem respeito aos mecanismos biológicos que mantêm alterações fenotípicas e moleculares persistentes por muito tempo após seu uso agudo (Szutorisz & Hurd, 2018).

Em um contexto mecanicista biológico, o conhecimento de como a expressão gênica é regulada pela rede celular de elementos *cis*-atuantes e fatores *trans*-atuantes evoluiu substancialmente durante a última década. Geralmente, a interação entre

os elementos do DNA genômico (sequências específicas com função reguladora), modificadores epigenéticos e fatores de transcrição determinam o estado de expressão dos genes. Essa rede de processos é fortemente coordenada no espaço e no tempo, na especificação de diferentes tipos de células, tecidos e órgãos, e ao longo da vida do indivíduo (Jaenisch & Bird, 2003; Fantappié, 2013).

Algumas das decisões regulatórias ontogenéticas mais importantes ocorrem no início do desenvolvimento e, portanto, têm implicações críticas para a exposição a *cannabis* durante esse período. As modificações epigenéticas que podem regular os níveis de expressão gênica incluem metilação do DNA, estrutura e posicionamento nucleossômico, modificações pós-tradução de histonas nucleossômicas, substituição de histonas e pequenas moléculas de RNA que influenciam a produção de proteínas (Agrawal & Lynskey, 2008; Szutorisz & Hurd, 2018).

É evidente que existe uma relação complexa entre as interações genéticas e epigenéticas, e a relação entre as marcas epigenéticas periféricas e o estado de metilação no cérebro ainda é desconhecida. Apesar das aparentes associações da exposição à *cannabis* com alterações moleculares discretas em humanos e da possibilidade de realização de estudos sobre associações genéticas, a especificidade dos distúrbios observados atribuídos à *cannabis* deve ser verificada especialmente à luz da potencial exposição a polissubstâncias, que é comum em humanos. Além disso, a *cannabis* consiste em mais de 60 canabinóides, um dos quais é o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), e as preparações de *cannabis* podem diferir amplamente nas quantidades desses vários canabinóides, normalmente confundindo os estudos clínicos (Stewart et al., 2021). Outra limitação importante é que, dada a baixa incidência de mortalidade relacionada à *cannabis* que permitiria análises moleculares do cérebro pós-morte, a maioria dos estudos epigenéticos humanos só podem ser realizados na periferia de sujeitos vivos e, portanto, suas relações com as alterações cerebrais permanecem obscuras. No entanto, os dados acumulados indicam distúrbios epigenéticos em sujeitos humanos relevantes para os distúrbios por uso de *cannabis* que poderiam prever o potencial para alterações moleculares de longo prazo (Szutorisz & Hurd, 2018).

Epigenética e cocaína

Há muito se reconhece que fatores ambientais e genéticos influenciam a propensão a se tornar viciado em drogas ilícitas, incluindo a cocaína (Freeman et al., 2001). Mais recentemente, mudanças na modulação epigenética da expressão gênica surgiram como outro fator que contribui para o desenvolvimento do vício. Algumas dessas modificações epigenéticas são hereditárias, levando a mudanças na fisiologia e no comportamento dos descendentes (Pierce et al., 2018).

Há evidências abundantes de que a exposição repetida à cocaína resulta em mudanças pronunciadas na expressão gênica em vários núcleos, particularmente no sistema límbico (Vassoler et al., 2013). Gene candidato, matriz de genes e abordagens de todo o genoma delinearam mudanças na expressão gênica no *nucleus accumbens*, o centro do sistema límbico que modula numerosos comportamentos mediados por cocaína (Sadri-Vakili, 2015). Mudanças na expressão gênica são reguladas por interações complexas entre fatores de transcrição, cromatina e processos epigenéticos. A identificação dos mecanismos epigenéticos subjacentes às alterações induzidas pela cocaína na expressão gênica se acelerou nos últimos anos e representa um novo caminho promissor para o desenvolvimento terapêutico (Stewart et al., 2021).

Epigenética e álcool

Os destaques iniciais de que o etanol causa modificações epigenéticas no organismo foram corroboradas através da cultura de hepatócitos, comprovando o fato da acetilação em moléculas de histona H₃, sobretudo nos resíduos de lisina e da sua cadeia polipeptídica (Nieratschker et al., 2013; Zakhari, 2013; Liu et al., 2018).

Transformações em histonas movidas por etanol estão vinculadas com modificações na expressão de vários genes, contendo aqueles que codificam a enzima de metabolização do etanol (ADH), gene indutor de câncer (oncogene), e o gene que

codifica a proteína plasminogênio (inibidor do ativador 1 (PAI-1)). A diferenciação das implicações do etanol sobre as células do organismo humano é relativamente complexa pelo fato de sua metabolização ocorrer tanto por rotas oxidativas quanto por rotas não-oxidativas, que resultam na geração de vários metabólitos diferentes (Liu et al., 2018).

A acetilação das moléculas de histona H₃ na cromatina, desempenhada pelo etanol e por seus metabólitos, foi comprovada com a utilização de inibidores enzimáticos, como o 4-metilpirazol e a metilcinamida, que atuam como inibidoras das enzimas álcool-desidrogenase e aldeído-desidrogenase, respectivamente (Zakhari, 2013). Com esses inibidores foi possível ressaltar que na falta de formação de metabólitos do etanol (acetaldeído e acetato, por exemplo) ocorre uma redução no grau de acetilação de histonas, sugerindo que o metabolismo do etanol tem um importante papel neste efeito. Dados de pesquisa adicionais apontam para que o acetato gerado a partir do etanol, também, poderia exercer acetilação em moléculas histônicas, fator epigenético importante na dependência (Nieratschker et al., 2013; Liu et al., 2018).

Alterações epigenéticas decorrentes do abuso de anfetaminas

De acordo com Christophersen (2000), a anfetamina (AMPH) sendo descrita inicialmente como uma droga simpaticomimética potente com efeitos cardiovasculares e gastroentéricos, logo ficou claro que tem propriedades de reforço que levam ao abuso generalizado (Ferreira et al., 2021). A AMPH atravessa prontamente a barreira hematoencefálica e estimula as vias mesolímbica e mesocortical (sistema de recompensa), onde aumenta as concentrações sinápticas dos neurotransmissores dopamina (DA), *nor*-epinefrina (NE) e, em menor grau, serotonina (5-HT). Com efeito, uma característica comum entre todas as drogas ilícitas é sua capacidade de aumentar as concentrações extracelulares de DA no sistema de recompensa, senso que esse o primeiro passo para gerar dependência (Cruickshank & Dyer, 2009).

Segundo Marcon et al. (2012), a anfetamina mais conhecida e utilizada no Brasil de forma ilícita é a 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA), o *ecstasy*; que produz um efeito revigorante, distorce a percepção, inclusive de tempo. Seu principal efeito é inibir o transportador da serotonina, mas também aumenta a disponibilidade de norepinefrina e dopamina.

A metanfetamina é facilmente sintetizada a partir da anfetamina (derivada da efedrina), facilitando sua fabricação em laboratórios clandestinos. Quando fumada ou injetada por via intravenosa, produz uma sensação extremamente agradável (*rush* ou *flash*), que dura alguns minutos. Consumido por via oral ou inalada produz uma euforia mais duradoura. Esses efeitos são consequência do aumento da liberação de dopamina. Entre os efeitos adversos estão insônia, aumento da atividade física (razão pela qual geralmente é consumido por atletas) e diminuição do apetite (este é um motivo adicional para o consumo), acréscimo da temperatura corporal, da frequência cardíaca e pressão arterial (McCowan et al., 2015).

O vício às anfetaminas depende de fatores sociais e psicológicos, mas a contribuição genética é muito importante. Nossos genes podem nos tornar vulneráveis ao seu uso (Berman et al., 2009). Alguns polimorfismos de vários genes podem nos tornar sensíveis ao vício ou até mesmo prejudicar a eficácia de tratamentos voltados para a reabilitação (Longo et al., 2010). As representações de intoxicação são análogas para as diferentes formas da substância e estão relacionadas com a ação sobre os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e catecolaminérgico (Hamilton & Nestler, 2019).

Alterações epigenéticas causadas pelo uso agudo e crônico das anfetaminas contribuem para um importante papel na plasticidade neuronal e no comportamento aditivo (McCowan et al., 2015). Os estudos de epigenética com anfetaminas sugerem uma alteração, em nível variado, na interação histona/DNA e do recrutamento de fatores de transcrição o que leva no fim à repressão de alguns genes e ativação de outros (Renthal et al., 2008; Chen et al., 2022).

Mecanismo de Dependência

O abuso/dependência de drogas pode ser resultado do uso impulsivo → compulsivo da droga. Existem mecanismos neurobiológicos identificáveis de dependência e muito tem sido atribuído aos circuitos anormais de recompensa (Wong et al.,

2011). Mudanças induzidas por drogas na expressão gênica em vários sistemas de recompensa do cérebro, como o *núcleo accumbens* (NAc), córtex pré-frontal e área tegmental ventral, representam um dos mecanismos que se acredita contribuir para a dependência (Deng et al., 2010). Mudanças na expressão gênica têm sido implicadas na transição da exposição crônica à droga para a dependência de drogas; por exemplo, o aumento do fator de transcrição Δ FosB (regulador transcricional de estresse e respostas antidepressivas) para várias dobras no NAc é observado após a exposição crônica à droga e tem sido implicado na transição para um estado dependente (Deng et al., 2010). Além disso, a expressão alterada de genes específicos, estão envolvidos na recaída de drogas (Nestler, 2014). As drogas ilícitas em geral não apenas induzem uma variedade de efeitos bioquímicos e fisiológicos de longo prazo, mas também induzem alterações no neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico) no estriado ventral (*núcleo accumbens*) devido à modificação nas espinhas dendríticas (Hamilton & Nestler, 2019). Esses neurônios GABAérgicos têm efeitos reguladores tanto nos neurônios glutamatérgicos do córtex pré-frontal quanto nos neurônios dopaminérgicos do *núcleo accumbens* (Umesh et al., 2015). Denota, assim, que os mecanismos epigenéticos são regulados pelas drogas ilícitas nas regiões de recompensa do cérebro e podem contribuir para comportamentos relacionados às mesmas.

5. Considerações Finais

Mediante esta revisão foi possível constatar que os achados da literatura são concordantes quanto à questão do tratamento para a dependência, apontando, a princípio, de se dar por dois caminhos: (i) pela identificação gradativa dos caminhos bioquímicos relacionados à gênese e permanência da dependência, abrindo passagem para o aprimoramento de psicofármacos que, agindo pontualmente em receptores e transportadores essenciais ao processo, podem atuar com mais potência sobre o transtorno mental; e (ii) a admissão, em nível molecular, da posição de susceptibilidade para o transtorno mental, permitindo atos preventivos clínicos sobre populações de risco, seja na redução dos traços de susceptibilidade, seja em impedir o contato com drogas.

Uma vez que as modificações epigenéticas são sensíveis ao ambiente, estáveis e reversíveis, os estudos epigenéticos podem representar uma abordagem promissora para melhor compreensão e tratamento da dependência de drogas ilícitas, por envolverem anormalidades comportamentais potencialmente duradouras que são causadas em indivíduos vulneráveis pela exposição repetida pela consumação. A obstinação dessas variações de hábito indica que adulterações duradouras na expressão gênica em regiões específicas do cérebro, podem contribuir de maneira importante para o fenótipo do vício. Ficou denotado que a exposição repetida a drogas ilícitas induz mudanças no sistema de recompensa cerebral, sendo possível demonstrar diretamente a contribuição de tais mudanças epigenéticas para as irregularidades comportamentais pertinentes à dependência.

Trabalhos futuros podem investigar a evolução no ramo da genética somada à quantidade populacional que apresenta toxicodependência às drogas ilícitas, compatibilizando investigações a partir da etiologia multifatorial que vai além dos fenômenos causados ou desencadeados pela droga, abrangendo, também, a suscetibilidade individual e desdobramentos científicos advindas do estudo da Epigenética como ferramenta para tratamentos de gerações futuras de usuários de drogas, com base de interações fenotípicas e gênicas, com impacto na saúde pública.

Agradecimentos

Esse projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ.

Referências

Agrawal, A. & Lynskey, M. (2008). Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction*, 103(7),1069-1081. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02213.x>

- Amarante, P. & Nunes, M.O. (2018). A reforma psiquiátrica no SUS e a luta por uma sociedade sem manicômios. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6), 2067-2074. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.07082018>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*. 4 ed. Washington D/C.
- Bali, P., Im, H.I. & Kenny, P. (2011). Methylation, memory and addiction. *Epigenetics*. 6(6), 671-674. <https://doi.org/10.4161/epi.6.6.15905>
- Berman, S.M., Kuczenski, R., McCracken, J.T. & London, E.D. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Molecular Psychiatry*, 14, 123-142.
- Chen, L., Ru, Q., Xiong, Q., Yang, J., Xu, G., Wu, Y. & Veskovikis, A.S. (2022). Potential Effects of Nrf2 in exercise intervention of neurotoxicity caused by methamphetamine oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 4445734, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2022/4445734>
- Christophersen, A.S. (2000). Amphetamine designer drugs - an overview and epidemiology. *Toxicology Letters*, 112-113, 127-131. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(99\)00205-2](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(99)00205-2)
- Cruikshank, C.C. & Dyer, K.R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 104, 1085-1099.
- Deng, J.V., Rodriguiz, R.M., Hutchinson, A.N., Kim, I.H., Wetsel, W.C. & West, A.E. (2010). MeCP2 in the nucleus accumbens contributes to neural and behavioral responses to psychostimulants. *Nature Neuroscience*, 13(9), 1128-1136. <https://doi.org/10.1038/nn.2614>
- Ehrenber, A. (2004). Le sujet cerebral. *Esprit*, 309, 130-155. <https://doi.org/10.1590/S0103-56652009000100013>
- Fantappiè, M. (2013). Epigenética e Memória Celular. *Revista Carbono*, 3. <http://revistacarbono.com/artigos/03-epigenetica-e-memoria-celular-marcelofantappie/>
- Ferreira, A.P. (2021). Dependência química e o cenário dos usuários de drogas atendidos nos Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas: A política de saúde na atenção integral aos idosos. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, 9, 1147-1157. <https://doi.org/10.16891/950>
- Ferreira, A.P., Nichele, C.S.T., Wermuth, M.A.D. & Wermelinger, E.D. (2022). Uso y abuso de substancias en adultos mayores atendidos en Servicios de Salud Mental. *Memorias de Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 20, 73-84. <https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.01.73>
- Ferreira, A.P., Wermelinger, E.D. & Silva, E.M. (2021). Consumption, risk factors, and the impact of psychoactive substances in road transport by professional drivers: A review. *Acta Scientiarum. Human And Social Sciences*, 43, e58057. <https://doi.org/10.4025/actascihumansoc.v43i2.58057>
- Fischer, B., Blanken, P., Da Silveira, D., Gallassi, A., Goldner, E.M., Rehm, J., Tyndall, M. & Wood, E. (2015). Effectiveness of secondary prevention and treatment interventions for crack-cocaine abuse: A comprehensive narrative overview of English-language studies. *International Journal of Drug Policy*, 26(4), 352-363. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.01.002>
- Freeman, W.M., Nader, M.A., Nader, S.H., Robertson, D.J., Gioia, L., Mitchell, S.M., Daunais, J.B., Porrino, L.J., Friedman, D.P. & Vrana, K.E. (2001). Chronic cocaine-mediated changes in non-human primate nucleus accumbens gene expression. *Journal of Neurochemistry*, 77, 542-549. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00252.x>
- Freitas-Silva, L.R. & Ortega, F. (2016). A determinação biológica dos transtornos mentais: uma discussão a partir de teses neurocientíficas recentes. *Cadernos de Saúde Pública*, 32(8), e00168115. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00168115>
- Gajewski, P., Turecki, G. & Robison, A. (2016). Differential expression of FosB proteins and potential target genes in select brain regions of addiction and depression patients. *PLoS One*, 11(8):e0160355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160355>
- Hamilton, P.J. & Nestler, E.J. (2019). Epigenetics and addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 59, 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.05.005>
- Jaenisch, R. & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33, 245-254. <https://doi.org/10.1038/ng1089>
- Jorde, L., Carey, J. & Bamshad, M. (2010). *Genética médica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Koob, G. & Volkow, N. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009>
- Longo, M., Wickes, W., Smout, M., Harrison, S., Cahill, S. & White, J.M. (2010). Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*, 105, 146-154. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02717.x>
- Malta, M., Cardoso, L.O., Bastos, F.I., Magnanini, M.M. & Silva, C.M. (2010). STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Revista de Saúde Pública*, 44(3), 559-565. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102010000300021>
- Marcon, C., Silva, L.A.M., Moraes, C.M.B., Martins, J.S. & Carpes, A.D. (2012). Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. *Disciplinarum Scientia*, 13(2), 247-263.
- Mayes, R. & Horwitz, A. (2005). DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *Journal of the history of the behavioral sciences*, 41(3), 249-267. <https://doi.org/10.1002/jhbs.20103>
- McCowan, T.J., Dhasarathy, A. & Carvelli, L. (2015). The epigenetic mechanisms of amphetamine. *Journal of Addiction & Prevention*, Suppl 1, 10. <https://doi.org/10.13188/2330-2178.S100001>
- Muller, H.R. & Prado, K.B. (2008). Epigenética: um novo campo da genética. *RUBS*, 1(3), 61-69.
- Nestler, E. (2008). Transcriptional mechanisms of addiction: role of *Delta FosB*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 363(1507), 3245-3255. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0067>

- Nestler, E. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76 Pt B(0 0), 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.004>
- Nielsen, D.A., Utrankar, A., Reyes, J.A., Simons, D.D. & Kosten, T.R. (2012). Epigenetics of drug abuse: predisposition or response. *Pharmacogenomics*, 13(10), 1149-1160. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.94>
- Nieratschker, V., Batra, A. & Fallgatter, A.J. (2013). Genetics and epigenetics of alcohol dependence. *Molecular Psychiatry*, 1(11). <https://doi.org/10.1186/2049-9256-1-11>
- O'Brien, B.C., Harris, I.B., Beckman, T.J., Reed, D.A. & Cook, D.A. (2014). Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Academic Medicine*, 89(9), 1245-1251. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000388>
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Wilson, M., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P. & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, 372, 71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Prescott, C. & Kendler, K. (1999). Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, 156, 34-40.
- Renthal, W., Carle, T.L., Maze, I., Covington, H.E., Truong, H.T., Alibhai, I., Kumar, A., Montgomery, R.L., Olson, E.N. & Nestler, E.J. (2008). *Delta FosB* mediates epigenetic desensitization of the *c-fos* gene after chronic amphetamine exposure. *Journal of Neuroscience*, 28(29), 7344-7349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1043-08.2008>
- Richards, E. (2006). Inherited epigenetic variation — revisiting soft inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 7:395-401.
- Robison, A. & Nestler, E. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 623-637. <https://doi.org/10.1038/nrn3111>
- Sadri-Vakili, G. (2015). Cocaine triggers epigenetic alterations in the corticostriatal circuit. *Brain research*, 1628(Pt A), 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.069>
- Santos, C.M.C., Pimenta, C.A.M. & Nobre, M.R.C. (2007). A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidência. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
- Shorter, J. & Lindquist, S. (2005). Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 6(6), 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrg1616>
- Stewart, A.F., Fulton, S.L. & Maze, I. (2021). Epigenetics of drug addiction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 11(7), a040253. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040253>
- Strauch, A.P., Visscher, P.M., Wray, N.R., Guo, X., Wiggins, K.L., Smith, A.K., Binder, E.B., Ressler, K.J., Irvin, M.R., Absher, D.M., Hernandez, D., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Lohman, K., Ding, J., Trevisi, L., Gustafsson, S., Sandling, J.H., Stolk, L., Uitterlinden, A.G., Yet, I., Castillo-Fernandez, J.E., Spector, T.D., Schwartz, J.D., Vokonas, P., Lind, L., Li, Y., Fornage, M., Arnett, D.K., Wareham, N.J., Sotoodehnia, N., Ong, K.K., van Meurs, J.B.J., Conneely, K.N., Baccarelli, A.A., Deary, I.J., Bell, J.T., North, K.E., Liu, Y., Waldenberger, M., London, S.J., Ingelsson, E. & Levy, D. (2018). A DNA methylation biomarker of alcohol consumption. *Molecular Psychiatry*, 23, 422–443. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.192>
- Szutorisz, H. & Hurd, Y.L. (2016). Epigenetic effects of cannabis exposure. *Biological Psychiatry*. 79(7), 586-594. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.09.014>
- Szutorisz, H. & Hurd, Y.L. (2018). High times for cannabis: Epigenetic imprint and its legacy on brain and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.011>
- Tuesta, L.M. & Zhang, Y. (2014). Mechanisms of epigenetic memory and addiction. *The EMBO Journal*, 33(10), 1091-1103. <https://doi.org/10.1002/emboj.201488106>
- Umesh, S., Khess, C.R.J., Simlai, J. & Bose, S. (2015). The role of epigenetic mechanisms in substance use disorders: An overview. *Hereditary Genetics*, 4, 149. <https://doi.org/10.4172/2161-1041.1000149>
- UNODC/WHO (2020). *International standards for the treatment of drug use disorders*. https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/UNODC-WHO_International_Treatment_Standards_March_2020.pdf
- Vandenbroucke, J.P., von Elm, E., Altman, D.G., Gotzsche, P.C., Mulrow, C.D. & Pocock, S.J. (2007). Strobe Initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 4(10), e297. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2014.07.014>
- Vassoler, F.M., White, S.L., Schmidt, H.D., Sadri-Vakili, G., & Pierce, R.C. (2013). Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nature neuroscience*, 16(1), 42–47. <https://doi.org/10.1038/nn.3280>
- Volkow, N., Wang, G.J., Fowler, J. & Tomasi, D. (2012). Addiction circuitry in the human brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 321-336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625>
- Walker, D. & Nestler, E. (2018). Neuroepigenetics and addiction. *Handbook of Clinical Neurology*, 148, 747-765. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00048-X>
- Wong, C., Mill, J. & Fernandes, C. (2011). Drugs and addiction: an introduction to epigenetics. *Addiction*, 106(3), 480-489. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03321.x>
- Zakhari, S. (2013). Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol research*, 35(1), 6-16.