UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

YASMIN PEREIRA VIEIRA LIMA

COMPARAÇÃO ENTRE O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL E A FLUOXETINA NA DIMINUIÇÃO DO “CRAVING” NO USO PROBLEMÁTICO DE CRACK/COCAÍNA

BRASÍLIA, 2022

YASMIN PEREIRA VIEIRA LIMA

COMPARAÇÃO ENTRE O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL E A FLUOXETINA NA DIMINUIÇÃO DO “CRAVING” NO USO PROBLEMÁTICO DE CRACK/COCAÍNA

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como

requisito parcial para obtenção de grau de Farmacêutico

na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Profa. Andrea Donatti Gallassi

Co-orientador: Prof. José Eduardo Pandóssio

BRASÍLIA, 2022

YASMIN PEREIRA VIEIRA LIMA

COMPARAÇÃO ENTRE O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL E A FLUOXETINA NA DIMINUIÇÃO DO “CRAVING” NO USO PROBLEMÁTICO DE CRACK/COCAÍNA

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a): Prof(a). Andrea Donatti Gallassi

Co-Orientador: Prof. José Eduardo Pandossio

André Wagner de Oliveira

Prof(a). Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

BRASÍLIA, 2022

Pc

Pereira Vieira Lima, Yasmin
COMPARAÇÃO ENTRE O USO TERAPÊUTICO DO CANABIDIOL E A FLUOXETINA NA DIMINUIÇÃO DO “CRAVING” NO USO PROBLEMÁTICO DE CRACK/COCAÍNA / Yasmin Pereira Vieira Lima; orientador Andrea Donatti Gallassi; co-orientador José Eduardo Pandóssio. -- Brasília, 2022.
38 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. Canabidiol. 2. Cocaína. 3. Crack. 4. Fluoxetina. 5. Dependência química. I. Donatti Gallassi, Andrea, orient. II. Eduardo Pandóssio, José, co-orient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, pois sem Ele nada seria possível. Ele me deu força, perseverança, paciência e, principalmente, saúde, para concluir não desistir e concluir todos esses anos de faculdade e essa etapa final de conclusão do curso.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer à minha família. Ao meu filho, por todos os dias me dar motivos para seguir em frente e não desistir dos meus sonhos, por mim e por ele. Agradeço à minha família por todo apoio e suporte ao longo de todo minha vida, e em especial, como rede de apoio à maternidade. Agradeço ao Mateus, por ser o melhor companheiro e uma das minhas maiores inspirações de vida. Além, é claro, de ser um pai incrível e tornar a maternidade como ela deve ser.

Agradeço também a todos os meus amigos, que me apoiaram nessa caminhada longa e desafiadora. Em especial, Gabriella, Isabela, Victoria, Luana, Valquíria, minhas companheiras mães (Ana Isabela, Brenda e Marri), Evellyn, Sernégio, Frota, Jorge e mais vários anjinhos que ganhei na UnB. Agradeço também meus amigos de infância, que nunca me abandonaram, Débora, Álvaro, Alice, Mike, Felipe e todos do nosso grupo, assim como a Ana Luisa, meu anjo que sempre estará aqui.

Por fim, agradeço todos os meus mestres que me ensinaram tanto e foram tão compreensíveis durante minha graduação. Minha orientadora Andrea Gallassi, por todos os ensinamentos, ajuda e parceria nesse trabalho, assim como meu co-orientador José Eduardo Pandossio, por ter sido fonte de inspiração para esse trabalho e ter despertado minha verdadeira admiração pela Farmácia.

BRASÍLIA, 2022

DEDICATÓRIA

Ao meu amado filho, à minha família linda (Eline, Olivar e Guilherme, obrigada por tudo), ao meu companheiro de vida, Mateus, e a minha principal razão por ter entrado em Farmácia: Ana Luisa. Esse diploma é por você também, que não pôde viver esse sonho comigo, mas que está sempre me acompanhando.

“Aquele que habita no esconderijo do Altíssimo,

à sombra do Onipotente descansará.

Direi do Senhor: Ele é meu Deus,

o meu refúgio e Nele confiarei”.

Salmo 91

RESUMO

OBJETIVO: O uso problemático de crack/cocaína representa uma questão de saúde pública a nível global com grande prevalência no Brasil. Essa condição apresenta diversos sintomas associados, tais como o *craving*/fissura, conhecido como o desejo pela droga. A presente revisão sistemática tem a finalidade de comparar os efeitos do uso terapêutico do Canabidiol (CBD) na diminuição do *craving* em usuários de *crack*/cocaína, com um dos tratamentos convencionais com o uso de Inibidores da Recaptação de Serotonina, nesse caso, a Fluoxetina. MÉTODOS: As bases de dados Medline/Pubmed, Science Direct, Scielo, PsycInfo, Cochrane Library e Biblioteca Virtual de Saúde foram usadas para a realização da pesquisa em Março de 2022. Estudos experimentais em animais e ensaios clínicos randomizados placebo-controlados publicados em inglês, que testaram o Canabidiol ou a Fluoxetina em participantes sob o uso de *crack* e cocaína com o desfecho de fissura, foram incluídos na revisão. O risco de viés de cada estudo foi avaliado por um revisor independente seguindo o protocolo do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação em Animais de Laboratório (SYRCLE), para os estudos experimentais, e a Ferramenta de Risco de Viés Cochrane Revisada para Ensaios Randomizados (RoB 2.0), para os ensaios clínicos. RESULTADOS: Os artigos selecionados corresponderam a 312 estudos, dos quais 14 foram incluídos no trabalho. Foram encontrados 11 estudos experimentais em animais e 3 ensaios clínicos randomizados, apenas um ensaio clínico foi realizado com o *crack.* Os resultados foram agrupados em duas tabelas, CBD e Fluoxetina. O Canabidiol mostrou mais resultados positivos em relação à fissura do que a Fluoxetina nos estudos em animais, como diminuição da autoadministração de cocaína, do comportamento de procura pela droga e prevenção de recaídas. Todavia, os ensaios clínicos tanto do CBD, quanto da Fluoxetina, não apresentaram efeitos estatisticamente significativos. CONCLUSÃO: O uso terapêutico do Canabidiol se mostrou uma estratégia promissora para esse caso, porém ainda são necessários mais estudos para avaliação da dosagem ideal e aliar outros métodos de tratamento para um cuidado integral do usuário.

Palavras-chave: Canabidiol; Fluoxetina; Cocaína; Crack; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

BACKGROUND: Crack/cocaine use disorder represents a global public health issue with high prevalence in Brazil. This condition has several associated symptoms, such as craving, known as a desire for the drug. The systematic review has the purpose of comparing the effects of the therapeutic use of Cannabidiol (CBD) in reducing craving in crack/cocaine users, with one of the conventional treatments with the use of Serotonin Reuptake Inhibitors, in this case, Fluoxetine. METHODS: Medline/Pubmed, Science Direct, Scielo, PsycInfo, Cochrane Library and Virtual Health Library databases were searched up to March 2022. Experimental animal studies and placebo-controlled randomized clinical trials, that tested Cannabidiol or Fluoxetine, in participants using crack or cocaine, with outcome of *craving,* were included in the review. The risk of bias of each study was assessed by one independent reviewer following the Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE) protocol, for experimental studies, and Revised Cochrane Risk of Bias Study Tool for Randomized Trials (RoB 2.0), for clinical trials. RESULTS: The selected articles correspond to 312 studies, of which 14 were included in the study. Were found 11 experimental studies and 3 randomized clinical trials, only one was carried out with crack. The results were grouped in two tables, CBD and Fluoxetine. Cannabidiol showed more positive results in relation to *craving* than Fluoxetine in animal studies, such as decreased cocaine self-administration, decreased drug-seeking behavior, and relapse prevention. However, the clinical trials of both CBD and Fluoxetine did not show statistical results. CONCLUSION: The therapeutic use of Cannabidiol proved to be a promising strategy for this case, but still necessary more studies to evaluate the determination of a ideal dose and combine other treatment methods for an integrative care of the user.

Keywords: Cannabidiol; Fluoxetine; Cocaine; Crack; Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos (com base na Declaração PRISMA)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Risco de viés de estudos experimentais incluídos e avaliados pelo SYRCLE (2014) adaptado.

Tabela 2. Risco de viés de ensaios clínicos randomizados incluídos e avaliados pelo RoB 2.0, adaptado.

Tabela 3. Resultados do efeito do Canabidiol (CBD) em relação ao *craving* no uso de cocaína, 2022.

Tabela 4. Resultados do efeito da Fluoxetina (FLU) em relação ao *craving* no uso de cocaína, 2022.

LISTA DE SIGLAS

CBD - Canabidiol

FLU - Fluoxetina

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

SYRCLE - Centro de Revisão Sistemática para Experimentação em Animais de Laboratório

RoB 2.0 - Ferramenta de Risco de Viés Cochrane Revisada para Ensaios

DAT - Transportador de Dopamina

NET - Transportador de Noradrenalina

SERT - Transportador de Serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11
2 OBJETIVO GERAL 13
3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 14
4 JUSTIFICATIVA 14
5 METODOLOGIA 16
5.1 Estratégia de busca e seleção 16
5.2 Extração dos dados 18
5.3 Avaliação de viés 18
5.4 Análise dos dados 20
6 RESULTADOS 20
6.1 Resultados CBD 20
6.2 Resultados Fluoxetina 27
7 DISCUSSÃO 29
8 LIMITAÇÕES 33
9 CONCLUSÃO 33
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 34

1 INTRODUÇÃO

O *crack* é uma droga psicotrópica com ação estimulante no Sistema Nervoso Central (SNC), correspondente à forma fumada da cocaína, que abrange uma população de usuários regulares que representa cerca de 35% dos consumidores de drogas ilícitas nas capitais brasileiras (FIOCRUZ, 2013). Originada a partir da mistura da pasta base da cocaína, água e bicarbonato de sódio, (CASTRO et al, 2015) essa droga possui ação estimulante rápida, devido sua administração por via inalatória, porém, pouco duradoura, o que leva o usuário a consumi-la repetidas vezes em um curto período.

Tendo em vista sua síntese a partir da cocaína, *o crack* age de forma similar a essa droga. Essa classe de substâncias estimulantes atua na inibição dos transportadores de dopamina (DAT), noradrenalina (NET) e serotonina (SERT), o que leva a um acúmulo de monoaminas na fenda sináptica dos neurônios. Segundo Stahl, todas as substâncias que podem levar à adição aumentam a concentração de dopamina no estriado ventral, também chamado de *nucleus accubems.* Neste caso, tem-se o exemplo do *crack*, devido sua ação no DAT.

Essa região do cérebro, pela qual passa a via dopaminérgica mesolímbica, está relacionada com a regulação do reforço e da recompensa. Desta forma, substâncias causadoras de uso abusivo costumam aumentar a dopamina de maneira mais intensa do que atividades naturalmente gratificantes, o que pode alterar o sistema de recompensa e desencadear um ciclo vicioso pela busca da substância, resultando em um quadro de dependência.

O quadro de dependência química pode ser definido como:

> Estado fisiológico de adaptação produzido pela administração repetida de determinadas substâncias, como álcool, heroína e benzodiazepínicos, quando são abruptamente interrompidas. Tais substâncias estão associadas à abstinência física, distinta das alterações que motivam a abstinência aguda e a abstinência protraída, na adição. (STAHL, 2014, p.498).

A adição pelo *crack* se diferencia da adição pela cocaína, principalmente, pela sua farmacocinética. De acordo com Diehl, devido à sua administração ser via pulmonar, o *crack* tem uma absorção maior e mais rápida. Seu início de ação ocorre

entre 8 e 10 segundos, com duração entre 5 e 10 minutos, enquanto a ação da cocaína se inicia em torno de 20 a 30 minutos e pode durar de 1 a 3 horas. Logo, o período de ação do *crack* é mais curto, o que torna o desejo pela droga (fissura) maior em relação à cocaína. Além disso, o crack atinge picos plasmáticos mais altos do que a cocaína via intravenosa, o que aumenta seu potencial de dependência (DIEHL, 2019).

A intoxicação aguda por cocaína inclui efeitos fisiológicos estimulantes consequentes à sua ação nos transportadores de recaptação das monoaminas, como: o aumento da atividade motora, taquicardia, vasoconstrição, e efeitos psicológicos como euforia, excitação, sensação de prazer. Todavia, ao fim dos efeitos agudos, pode haver um efeito rebote, devido a diminuição dos níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos após ação da droga, ocasionando sensação de fome, fadiga, sintomas de depressão, irritabilidade, ansiedade e fissura (DIEHL, 2019).

O uso crônico da cocaína/crack pode ocasionar ansiedade, privação de sono, desconfiança, hipervigilância, depressão, disforia e quadros psicóticos, que podem durar semanas após interrupção do uso. Além disso, os sintomas de abstinência podem ser notáveis, como anedonia e disforia, mas não costumam apresentar graves complicações. Por outro lado, muitos dos sintomas da intoxicação crônica pelo *crack* não se devem necessariamente à abstinência, pois a administração da droga não é capaz de aliviá-los. Esse fenômeno se deve a um processo denominado taquifilaxia, em que o tecido se torna menos responsivo, o que também justifica a necessidade do uso cada vez maior do *crack.* Acredita-se que esse mecanismo seja causado pela infrarregulação dos receptores de monoaminas, motivo pelo qual agonistas dos receptores monoaminérgicos aliviam os sintomas causados pelo uso crônico da droga (GOLAN, 2017).

Segundo os Critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) para Dependência de Substâncias, o usuário é diagnosticado com dependência química caso haja evidência de que três (ou mais) critérios ocorreram no período de 12 meses, entre eles os principais são a tolerância e a abstinência. A tolerância pode ser definida como uma necessidade de doses maiores para se obter o efeito desejado apenas repetidas administrações, enquanto a Síndrome de Abstinência é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas, geralmente opostos aos efeitos agudos, que causam intenso desconforto ao indivíduo e que ocorrem após

retirada súbita da droga. De acordo com Diehl, as recaídas, ou seja, a retomada do consumo da droga, são muito comuns nessa síndrome, principalmente devido à fissura, por muitas vezes acabar se tornando mais forte do que a vontade de se manter abstinente.

A fissura, também conhecida como *craving,* foi definida pelos primeiros modelos médicos sobre dependência química como “um desejo urgente e avassalador” pela droga (WHO, Expert Commetties on Mental Health and on Alcohol, 1955). Alguns anos depois, Marlatt definiu o *craving* como “um desejo subjetivo pelos efeitos da droga”, não necessariamente havendo a intenção de consumir a droga. Em 2000, Drummond foi além do modelo de “doença” - simplificado apenas como uma sequência de estabelecimento do quadro de dependência química, seguido do desejo extremo, que desencadeava a recaída - ao abordar um modelo de reatividade a pistas (*cue reactivity model*), também conhecidas como “gatilhos”. Dentro desse modelo, as pistas ou gatilhos associados ao comportamento de uso da droga podem ser: expressivo-simbólicos, como o sentimento de desejo, ansiedade, prazer, que geralmente são medidos por questionários; fisiológicos, como aumento da temperatura corporal, sudorese, salivação; e comportamental, como a procura pela droga e o consumo dela.

O tratamento com medicamentos deve focar tanto no controle da dependência, principalmente a fissura, quanto nos sintomas psiquiátricos que podem estar associados. Dentre as principais medicações utilizadas pode-se citar os Antidepressivos Tricíclicos e os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina. Entretanto, ainda não há uma farmacoterapia com consistência científica aprovada, o que infere a necessidade novos estudos e buscas por um tratamento comprovadamente eficaz para a dependência química de *crack.*

2 OBJETIVO GERAL

Comparar o uso terapêutico do Canabidiol (CBD) com a Fluoxetina na diminuição do *craving* no uso problemático de crack/cocaína

3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar, através de uma revisão sistemática, um tratamento inovador com Canabidiol, com um tratamento convencional, com a Fluoxetina, na diminuição de sintomas associados ao *craving*: autoadministração de cocaína, comportamente de procura pela droga e recaída. Analisar as possíveis causas para esses efeitos e para os resultados encontrados.

4 JUSTIFICATIVA

A complexidade do *craving/*fissura e suas consequências no quadro de abstinência revela a necessidade do emprego de tratamentos que foquem nessa condição no uso problemático de drogas. Os métodos de tratamento para a dependência de cocaína e de *crack* incluem diferentes abordagens, tendo em vista as individualidades de cada paciente e situação, como tratamentos farmacológicos, psicoterapias, grupos de mútua ajuda, entre outros métodos psicossociais e biológicos (DIEHL, 2019).

A ação dos Antidepressivos Tricíclicos (exemplo: amitriptilina, imipramina, desipramina) na dependência dessa droga se baseia no seu efeito de inibir a recaptação das monoaminas, principalmente noradrenalina e serotonina, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores. Desta forma, esses medicamentos agem sobre os sintomas emocionais (aumento da transmissão serotoninérgica) e sobre os sintomas biológicos (aumento da transmissão noradrenérgica). Porém, por ter pouca ação sobre o transportador de dopamina, não age no controle da dependência em si. Além disso, a maioria dos tricíclicos afetam também receptores muscarínicos, histamínicos e alfa-adrenérgicos, causando fortes efeitos adversos: sedação, hipotensão postural, boca seca, risco de arritmias ventriculares (RANG & DALE, 2012); que afetam ainda mais a qualidade de vida do paciente.

Em relação ao tratamento com os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), tais como a Fluoxetina, devido sua seletividade maior pela serotonina em relação aos outros receptores, sugere-se que possam ter ação sobre os sintomas depressivos associados ao uso problemático do *crack,* mas sem grandes

evidências. E ainda, causam menos efeitos adversos em relação aos antidepressivos tricíclicos, o que pode facilitar a adesão do paciente ao tratamento. Todavia, no que tange o tratamento do *craving* em si, os ISRS não possuem grandes efeitos em termos de mecanismo de ação.

Recentemente, o uso terapêutico do Canabidiol tem-se mostrado uma estratégia promissora de redução de danos, uma das modalidades de tratamento da dependência química, que não se baseia exclusivamente na abstinência como a única meta do tratamento, mas sim, propõe a diminuição dos danos físicos, psíquicos e sociais decorrentes do uso de drogas, e principalmente, a defesa e "ampliação da vida" (FERREIRA, 2018 apud Lancetti, 2015).

Os efeitos farmacológicos dos canabinóides, como são chamados os componentes da *Cannabis sativa*, são provenientes da sua interação com os receptores endocanabinóides, CB1 e CB2, presentes naturalmente no organismo humano. Esses receptores estão ligados à proteína G inibitória e sua ativação leva ao bloqueio da liberação de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA). Os ligantes endógenos de CB1 e CB2 são o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e o N-araquidonoil-etanolamida (anandamida), que desempenham importantes funções como transmissores retrógrados em processos fisiológicos como dor, cognição, sistema endócrino, resposta emocional e processos motivacionais (Marco et al, 2012).

O canabidiol (CBD), ao contrário de outros canabinoides, apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, todavia, bloqueia a recaptação e hidrólise enzimática da anandamida, aumentando sua disponibilidade, fato que pode estar associado com sua ação antipsicótica. Além disso, o CBD apresenta características agonísticas nos receptores 5HT1A, envolvido na regulação da ansiedade e depressão, mecanismo que justifica sua ação ansiolítica, e também, antiemética (Matos et al, 2017). Não obstante, sua ação inibitória nos receptores CB1 e CB2, podem auxiliar no controle da dependência química, em vista do aumento de dopamina decorrente da desinibição dopaminérgica após bloqueio da liberação de GABA.

Devido suas propriedades citadas, o CBD se mostra uma alternativa para o tratamento da dependência química de cocaína e *crack,* por apresentar possíveis efeitos em relação às comorbidades associadas ao uso crônico da droga, e ainda,

diferente dos tratamentos convencionais, na necessidade do uso constante da droga, o que justifica a realização de novos estudos sobre os efeitos terapêuticos do canabidiol.

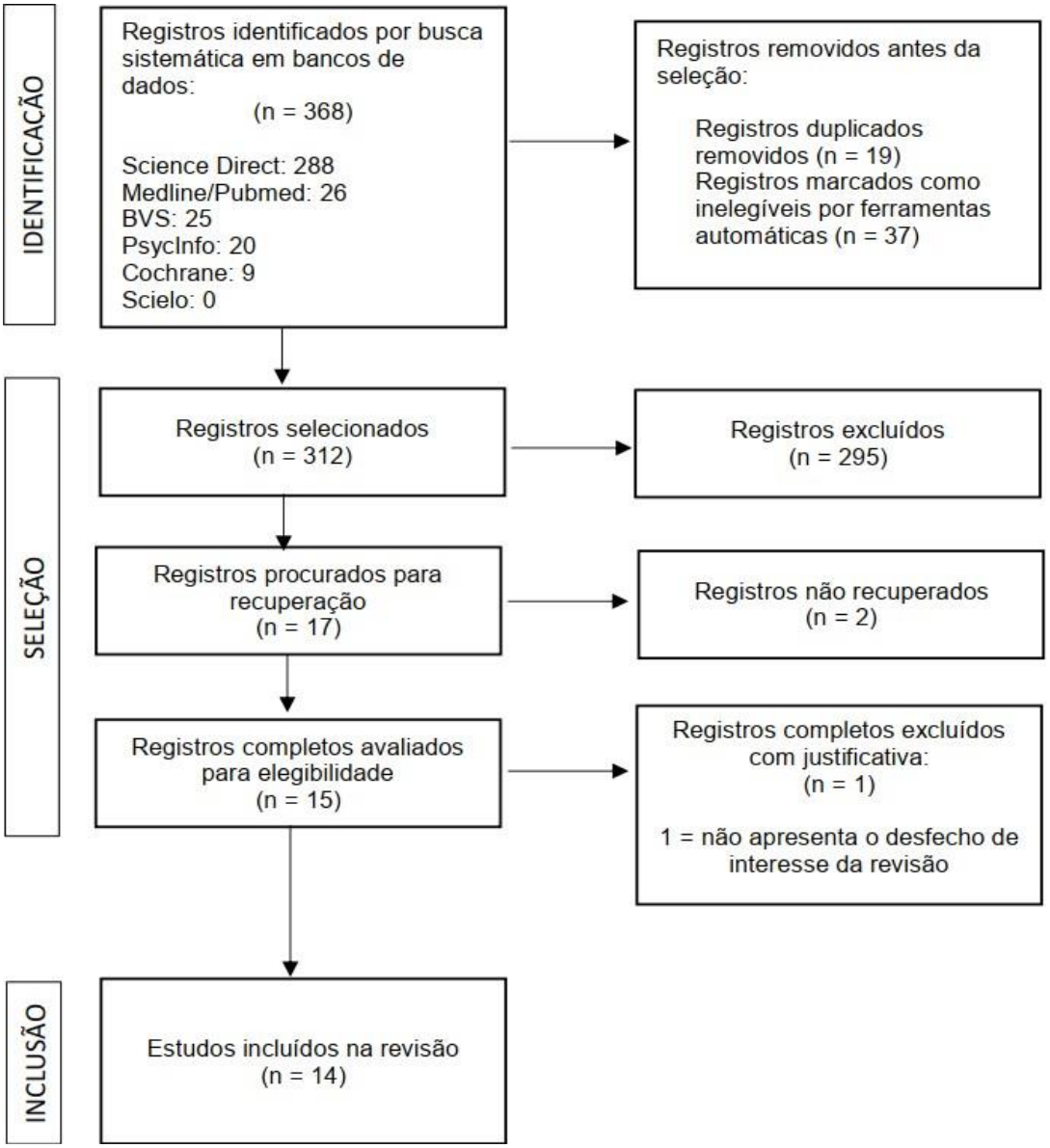
5 METODOLOGIA

A revisão sistemática foi realizada seguindo os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA, 2020). O estudo foi realizado seguindo o método PICOS: População - usuários de crack/cocaína; Intervenção - uso terapêutico do Canabidiol; Comparação - Fluoxetina (Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina); Desfecho – *craving*/fissura - Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados e estudos experimentais em animais.

5.1 Estratégia de busca e seleção

As bases de dados usadas para as buscas dos artigos relevantes foram Medline/Pubmed, Science Direct, SciELO, PsycINFO, BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e Cochrane Library, com a estratégia de busca: ((cannabidiol OR CBD OR fluoxetine) AND (craving) AND ((crack) OR (cocaine) OR (cocaine abuse) OR (cocaine

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos (com base na Declaração PRISMA)



use disorder) OR (cocaine dependence))). A busca foi realizada no dia 13 de Março de 2022. Os critérios de inclusão foram estudos experimentais em animais e ensaios clínicos randomizados placebo-controlados publicados em inglês, que testaram o Canabidiol ou a Fluoxetina em participantes sob o uso de *crack* e cocaína com o desfecho de fissura. Os artigos foram pré-selecionados por dois revisores independentes, baseados nos títulos e resumos. Os artigos que responderam à pergunta de busca foram submetidos à análise do texto completo, segundo os critérios de elegibilidade.

5.2 Extração dos dados

Os dados foram extraídos e organizados por ano da publicação, desenho do estudo, autores, amostra, dose de CBD ou Fluoxetina, tipo de teste e efeito do CBD ou Fluoxetina.

5.3 Avaliação de viés

O risco de viés foi avaliado segundo o protocolo do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação em Animais de Laboratório (SYRCLE), para os estudos experimentais, e a Ferramenta de Risco de Viés Cochrane Revisada para Ensaios Randomizados (RoB 2.0), para os ensaios clínicos.

Tabela 1. Risco de viés de estudos experimentais incluídos e avaliados pelo SYRCLE (2014) adaptado.

Ano da Publicação	Autores	Randomização	Cegamento
1990	Carroll et al.	NÃO	NÃO
1995	TELLA, S. R.	NÃO	NÃO
2001	Baker et al.	SIM	NÃO
2017	Mahmud et al.	SIM	NÃO
2018	Gonzales-Cuevas et al.	SIM	SIM
	Luján et al.	SIM	SIM

2018			
2019	Galaj et al.	SIM	NÃO
2020	Chesworth & Karl	SIM	SIM
2021	Nedelescu et al.	SIM	SIM
2021	Ledesma et al.	SIM	SIM
2022	Alegre-Zurano et al.	SIM	SIM

Tabela 2. Risco de viés de ensaios clínicos randomizados incluídos e avaliados pelo RoB 2.0, adaptado.

Autores	Processo de Randomização	Desvios da Intervenção Pretendida	Dados Faltantes	Aferição dos Desfechos	Relato dos Desfechos	Viés Geral
Mongeau-Pérusse et al.	Baixo	Baixo	Médio	Médio	Médio	Médio
Meneses-Gaya et al.	Baixo	Médio	Médio	Baixo	Baixo	Médio
Batki et al.	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Médio	Médio

5.4 Análise dos dados

Os dados foram agrupados e analisados por artigos sobre o Canabidiol e artigos sobre a Fluoxetina, e posteriormente foram analisados em porcentagens e por tabelas.

6 RESULTADOS

A busca de artigos identificou 331 publicações, das quais foram eliminadas 19 duplicatas e após análise dos títulos e resumos, 17 foram considerados potencialmente elegíveis. Após leitura completa dos textos, 14 foram selecionados para o estudo. Os artigos selecionados foram organizados em duas tabelas distintas (tabela 1: CBD e tabela 2: Fluoxetina) por ano da publicação, desenho do estudo, autores, amostra, dose, tipo de teste e efeito. Apenas os testes, assim como seus respectivos resultados, referentes ao *craving* foram considerados. Todos os estudos com o CBD (n = 10) foram publicados nos últimos 5 anos, enquanto os estudos com a Fluoxetina (n = 4) foram publicados entre 1990 e 2001. Dentre todos os artigos selecionados, 11 são estudos experimentais pré-clínico *in vivo,* com ratos ou camundongos, e 3 são ensaios clínicos.

6.1 Resultados CBD

Considerando os estudos referentes aos efeitos do canabidiol, 60% (n = 6) tiveram resultados positivos significativos, e 40% (n = 4) não tiveram efeito significativo sobre os sintomas do *craving* ou não tiveram diferença significativa entre os grupos placebo e controle. Em relação aos estudos experimentais pré-clínico em animais, Mahmud et al. (2017) utilizou injeções intraperitoniais de CBD (5 e 10 mg/kg) em ratos que passaram por teste de autoadministração de cocaína e teste de procura pela droga. No primeiro teste não houve diminuição do consumo da droga após 30 minutos

e 24 horas da administração das injeções. Após 13 dias de abstinência da cocaína, houve uma nova administração de CBD, em que 24 horas após foi conduzido o segundo teste. Novamente, não houve efeito significativo sobre o comportamento de busca pela droga.

Em contrapartida, Gonzalez-Cuevas et al. (2018) demonstrou que o gel transdérmico de CBD (~15 mg/kg) administrado a cada 24 horas por 7 dias em ratos foi capaz de diminuir a busca pela droga nos testes de recaída induzidos por contexto e por estresse, com o uso de Yohimbina, efeito que durou até 48 dias após a fase de teste, mesmo os níveis de CBD no plasma e no cérebro não sendo detectados após o terceiro dia pós fase de teste. A administração do CBD ainda demonstrou outro efeito positivo, que foi a diminuição da ansiedade experimental induzido por “barulho branco” (70 dB), tendo em vista que a ansiedade causada pelo uso crônico da droga é um fator de risco para recaída.

Luján et al. (2018) também demonstrou resultado positivo com a administração de CBD (10 e 20 mg/kg) via intraperitonial em camundongos. Os animais foram treinados para auto administrar cocaína diariamente durante 10 dias, após a administração do CBD. A análise ANOVA de forma tripla demonstrou efeito significativo sobre a redução do consumo da droga. Por outro lado, no teste de busca pela droga, no qual os animais passaram por um período sem a droga, após a nova oferta de cocaína, tanto o grupo controle como o grupo placebo recaíram, sem diferenças significativas entre os grupos. Logo, nesse estudo o CBD apresentou efeito sobre a diminuição na autoadministração, mas não sobre a recaída.

Tabela 3. Resultados do efeito do Canabidiol (CBD) em relação ao *craving* no uso de cocaína, 2022.

Ano da publicação	Desenho do estudo	Autores	Amostra	Dose do CBD	Tipo de Teste	Efeito do CBD
2017	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Mahmud et al.	Ratos machos Long Evans	5 e 10 mg/kg, intraperitoneal	Teste de autoadministração de	Não diminuiu a autoadministração ou a procura pela

					cocaína e teste de procura pela droga	cocaína, de forma significativa.
2018	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Gonzalez-Cuevas et al.	Ratos machos Wistar	~15 mg/kg, transdérmico	Testes de recaída induzidos por contexto e por estresse	Diminuiu a busca pela droga, com efeitos que duraram até 48 dias após a fase de teste
2018	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Luján et al.	Camundongo macho CD-1	10 e 20 mg/kg, intraperitoneal	Teste de autoadministração de cocaína e teste de recaída	Diminuiu o consumo de cocaína; não teve efeito sobre a recaída
2019	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Galaj et al.	Ratos machos Long Evans	20 mg/kg, intraperitoneal	Teste de autoadministração de cocaína com múltiplas doses, teste de recompensa por estimulação cerebral e	Diminuiu o consumo de cocaína em baixas doses; diminuiu o reforço de cocaína após estimulação cerebral; diminuiu a liberação de dopamina

					microdiálise *in vivo*	
2020	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Chesworth & Karl	Camundongos machos adultos C57BL/6J	10 mg/kg, intraperitoneal	Teste de recaída induzido por exposição à droga	Não teve efeito sobre a recaída
2021	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Nedelescu et al.	Ratos machos Wistar	2.5, 5, 7.5, 10 e 15 mg/kg, transdérmico	Teste de preferência de lugar condicionado com resposta à dose em formato "U"	Apenas a dose de 7.5 mg/kg mostrou efeito significativo na diminuição da preferência de lugar com a cocaína
2021	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Ledesma et al.	Camundongos machos C57BL/6J	30 e 60 mg/kg., intraperitoneal	Teste de preferência de lugar condicionado e teste de recaída induzido por exposição à droga	Não teve efeito significativo sobre a preferência de lugar com a cocaína; diminuiu significativamente o risco à recaída

2021	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado	Mongeau-Péruse et al.	Adultos entre 18 e 65 anos	800 mg/dia, oral	Escala análoga visual (VAS) e Questionário breve de fissura à cocaína (CCQ-Brief)	Não houve diferença significativa entre os grupos controle e placebo
2021	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controlado	Meneses-Gaya et al.	Homens acima de 18 anos	300 mg/dia, oral	Questionário breve de fissura à cocaína (CCQ-Brief) e Escala do Minnesota de fissura à cocaína (MSCC).	Não houve diferença significativa entre os grupos controle e placebo
2022	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Alegre-Zurano et al.	Camundongos machos CD-1	20 mg/kg, intraperitoneal	Teste de autoadministração de cocaína e teste de procura pela droga	Diminuiu o consumo de cocaína durante o uso concomitante com a droga; não teve efeito significativo sobre a procura pela droga

De uma nova forma, Galaj et al. (2019) testou a injeção intraperitonial de CBD (20 mg/kg) com a autoadministração de múltiplas doses de cocaína. Galaj citou a inefetividade de baixas doses de CBD (5 e 10 mg/kg), como em Mahmud et al. (2017), logo considerou que doses maiores poderiam inibir o consumo da droga. Todavia, a administração do CBD também falhou em relação ao desfecho desejado no caso de uma infusão de dose única de cocaína (0.5 mg/kg). A fim de determinar a possível causa da falha, examinou os efeitos do CBD em diferentes doses de autoadministração de cocaína (1, 0.5, 0.250, 0.125, 0.06, 0.03 mg/kg) e a comparação dos grupos relevou que o CBD reduziu significativamente a autoadministração no caso de doses baixas (0.06, 0.03 e 0.125 mg/kg), mas não de doses mais altas de cocaína (0.250, 0.5 e 1 mg/kg). Além disso, o estudo também demonstrou que o canabidiol foi capaz de diminuir o reforço da droga após estimulação cerebral e a liberação de dopamina induzida pela mesma no *nucleus accubens,* o que confirma a ação do CBD sobre a diminuição do desejo de uso da cocaína, sintoma do *craving.*

O estudo de Chesworth e Karl (2020) também testou uma dose relativamente baixa de CBD (10 mg/kg) via intraperitonial e concluiu que foi ineficaz em relação a prevenção da recaída. Os grupos controle e placebo foram submetidos a um teste de recaída induzido por exposição à droga sob preferência de lugar condicionado à cocaína, em que ambos os grupos demonstraram um índice robusto de recaída, sem diferença significativa entre os grupos. Ademais, a análise do tempo gasto em cada compartimento do teste de preferência de lugar condicionado não demonstrou nenhuma diferença ou interação em relação ao grupo de tratamento com CBD. Assim, pôde-se concluir que o CBD sob essa dose não foi capaz de reduzir o comportamento de recaída.

Alegre-Zurano et al. (2022), por outro lado, utilizou o dobro da dose do estudo de Chesworth e Karl (2020) e obteve resultado positivo no teste de autoadministração de cocaína. Nesse estudo, camundongos foram treinados sob esquemas de proporção fixa (*fixed ratio;* (FR)[1] e FR3) de reforço, para autoadministrar a droga e serem submetidos ao teste de demanda, para consumi-la, após 24 horas. Logo antes de entrarem nas gaiolas de condicionamento operante para início do teste, foram administrados 20 mg/kg, via intraperitoneal, de CBD ou de veículo, nos animais. O método de duas formas ANOVA demonstrou que houve diminuição significativa em

relação à quantidade de infusões (F(7,33) = 4,417; p = 0,0433) do grupo tratado com CBD no teste de autoadministração da cocaína, o que também refletiu na ingestão total da droga. Todavia, no teste de procura pela droga o CBD não demonstrou efeito com significância estatística.

No que tange os resultados dos dois ensaios clínicos que testaram o CBD, encontrados através da revisão sistemática, nenhum demonstrou diferença significativa entre os grupos intervenção e placebo em relação ao *craving* no uso de cocaína. Mongeau-Pérusse et al. (2021) realizou um ensaio clínico randomizado placebo-controlado e duplo-cego, utilizando uma dose de 800 mg/dia de CBD, via oral, como intervenção, em homens e mulheres entre 18 e 65 anos diagnosticados com uso problemático de cocaína através da Entrevista Clínica Estruturada (SCID) para o DSM-V (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª. Edição).

O estudo foi dividido em Fase I (10 dias) e Fase II (duas semanas), em que a fissura foi medida periodicamente através da Escala análoga visual (VAS) e do Questionário breve de fissura à cocaína (CCQ-Brief). Os participantes foram submetidos à cenários de situações neutras, situações que lembrassem a cocaína e situações de estresse. Os resultados indicaram que tanto o grupo placebo, quanto o grupo intervenção, aumentaram similarmente o índice subjetivo de *craving* nas situações com gatilhos para cocaína e nas situações de estresse, ou seja, sem diferença significativa entre os grupos.

O segundo ensaio clínico, realizado por Meneses-Gaya et al. (2021) foi o único artigo encontrado no qual foi estudado o *crack* em si. Também seguindo o desenho de estudo randomizado placebo-controlado e duplo-cego, o estudo utilizou uma dose de 300 mg/dia de CBD, via oral, inferior à dose testada por Mongeau-Pérusse, em homens acima de 18 anos diagnosticados pelo DSM IV (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª. Edição) com dependência de crack/cocaína. No estudo, foram utilizados o CCQ-Brief e a Escala do Minnesota de fissura à cocaína (MCCS) como instrumentos de medição para o *craving.* Ambos os testes demonstraram a presença de fissura moderada a severa tanto no grupo controle, como no grupo intervenção, que diminuiu significativamente ao longo do estudo (10 dias). Entretanto, não houve diferença estatística entre os grupos.

6.2 Resultados Fluoxetina

Dentre os estudos referentes à Fluoxetina (FLU), 25% (n = 1) apresentou resultado positivo, em doses mais altas do medicamento, e 75% (n = 3) não apresentaram efeito significativo sobre os sintomas de *craving*. Em relação aos estudos pré-clínicos *in vivo,* Carroll et al. (1990) utilizou três diferentes doses de Fluoxetina em ratos machos para testar a autoadministração de cocaína. O grupo intervenção foi subdividido em três grupos, que receberam doses de 2.5, 5 e 10 mg/kg/injeção cada. Nos subgrupos em que foram administradas as doses de 5 e 10 mg/kg, houve uma diminuição de 50% na ingestão de cocaína. Porém, o subgrupo que recebeu a dosagem mais baixa de 2.5 mg/kg não apresentou diminuição significativa na autoadministração da droga.

Por outro lado, TELLA (1995) utilizou a mesma dosagem de um dos subgrupos que obtiveram resultado positivo em Carroll et al. (1990) e não foi bem sucedido. Em seu estudo experimental, Tella testou quatro inibidores da recaptação de monoaminas (GBR 12909, Nisoxetina, Desipramina e Fluoxetina) em diferentes doses, mas para a finalidade da presente revisão foram considerados apenas os dados referentes à Fluoxetina. Nesse caso, foi utilizado 10 mg/kg/injeção de FLU para o teste de autoadministração de cocaína nos ratos do grupo intervenção. Através da análise pelo método ANOVA, obteve-se uma pequena diminuição no total de infusões de cocaína no grupo que utilizou a Fluoxetina, porém essa redução não apresentou significância estatística ($F(5,20) = 1.64$, $p = 0.19$).

Tabela 4. Resultados do efeito da Fluoxetina (FLU) em relação ao *craving* no uso de cocaína, 2022.

Ano da publicação	Desenho do estudo	Autores	Amostra	Dose de FLU	Tipo de Teste	Efeito da FLU
1990	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	Carroll et al.	Ratos machos Wistar	2.5, 5 e 10 mg/kg,	Teste de autoadministração de cocaína	Diminuiu a autoadministração de cocaína nas doses de 5 e 10 mg/kg

				intravenoso		
1995	Estudo experimental pré-clínico *in vivo*	TELLA, S. R .	Ratos machos Sprague-Dawley	10 mg/kg, intravenoso	Teste de autoadministração de cocaína	Não apresentou efeito significativo sobre autoadministração de cocaína
1996	Ensaio clínico placebo-controlado	Batki et al.	Homens sob uso de cocaína	40 mg/dia, oral	Inventário Quantitativo de Cocaína de Yale (QCI)	Não apresentou efeito significativo sobre o consumo de cocaína
2001	Estudo experimental pré-clínico in *vivo*	Baker et al.	Ratos machos Sprague-Dawley	3 mg/kg, intraperitonial	Teste de autoadministração de cocaína e teste de procura pela droga	Não apresentou efeito significativo sobre a autoadministração ou sobre a procura de cocaína

Baker et al. (2001) também não obteve resultado positivo ao utilizar uma dose inferior aos estudos anteriores. Após o treinamento de ingestão de droga, foi injetado 3 mg/kg/infusão de FLU em ratos machos, que posteriormente foram submetidos ao teste de autoadministração de cocaína e teste de procura pela droga. No primeiro teste, não houve diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo placebo.

Além disso, os índices de ingestão da droga permaneceram estáveis em ambos os grupos ao longo do estudo, ou seja, não houve sequer diminuição no consumo da cocaína. O segundo teste demonstrou, inclusive, que a Fluoxetina não apresentou efeito sobre a recaída do comportamento de procura pela droga.

Um ensaio clínico testando a Fluoxetina para a diminuição do *craving* foi encontrado através da estratégia de busca escolhida. Batki et al. (1996) realizou um ensaio clínico placebo-controlado com voluntários homens que estavam sob uso recente de cocaína, recrutados do Programa Ambulatorial de Tratamento de Estimulantes, do Hospital Geral de São Francisco para Serviços de Drogas de Abuso, que foram diagnosticados pelo DSM III (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3ª. Edição) para dependência de cocaína. Os pacientes foram tratados com 40 mg/dia de FLU por 6 semanas e foram avaliados para a fissura periodicamente através do Inventário Quantitativo de Cocaína de Yale (QCI), adaptado por Batki. O estudo não apresentou resultado positivo para o *craving*, uma vez que não houve diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo intervenção em nenhum tópico do Inventário Quantitativo.

7 DISCUSSÃO

O uso terapêutico do Canabidiol apresentou mais resultados positivos em relação à diminuição do *craving* do que a Fluoxetina. Na maioria dos estudos experimentais em animais que testaram doses acima de 10 mg/kg, via intraperitoneal ou via transdérmica, o CBD foi capaz de reduzir a autoadministração de cocaína de forma significativa. Contudo, não apresentou o efeito esperado para diminuição do comportamento de recaída e de procura pela droga, além de não ter manifestado efeito estatisticamente significante sobre a fissura nos ensaios clínicos analisados. A Fluoxetina demonstrou efeito sobre o *craving* em um único estudo experimental, 25% do total de artigos selecionados em relação a FLU, e apenas em doses mais altas do medicamento.

Mahmud et al. (2017) e Chesworth & Karl (2020) utilizaram doses de 5 e 10 mg/kg/infusão de Canabidiol, via intraperitoneal, e não obtiveram resultado significativo sobre a autoadministração de cocaína, nem sobre a recaída. Desta forma,

um possível fator metodológico para esses resultados seria a baixa dose comparada a outros estudos, apesar de autores como de Carvalho e Takahashi (2017) terem testado a mesma dose e obtido sucesso na interrupção da reconsolidação de memória da cocaína e morfina em ratos.

Chesworth e Karl relatam que uma possibilidade de não terem detectado esse efeito, mesmo possuindo desenhos de estudo muito semelhantes ao de Carvalho e Takahashi, se deve a efeitos de “piso” no grupo dos animais tratados com placebo, em que a pontuação dos testes não mostrou preferência por nenhum dos locais do teste de preferência de lugar condicionado, limitando uma possível detecção da diminuição da reconsolidação de memória da cocaína, por exemplo. Mahmud alega, por fim, que mesmo não tendo apresentado efeito sobre o consumo e sobre o comportamento de procura pela cocaína, o CBD reduziu a ansiedade em seu estudo, um dos principais gatilhos para recaída, de acordo com Sinha et al. (1999), o que pode torná-lo mais eficaz quando usado em testes de recaída induzidos por estresse.

Os demais estudos experimentais testaram doses mais altas, entre 15 e 60 mg/kg de CBD, e apresentaram efeito ou sobre a autoadministração da cocaína, ou sobre a recaída ou sobre o comportamento de procura pela droga, porém todos sintomas relacionados à fissura, tendo em vista a complexidade e abrangência da sua definição. Esses resultados reforçam a hipótese da ineficácia do CBD, sobre o *craving,* em baixas doses.

Considerando ainda a variação dos efeitos do canabidiol de acordo com a dose administrada, Nedelescu et al. (2021) documentou sua ação na supressão significativa da preferência de lugar condicionado pela cocaína de acordo com um perfil de dose em formato de U, ou seja, em doses intermediárias. Diferente dos achados acima, Nedelescu testou as doses de 2.5, 5, 7.5, 10 e 15 mg/kg, em que apenas a dose de 7.5 mg/kg teve efeito significativo sobre o teste realizado. Em suma, torna-se nítida a ação do CBD sobre diferentes sintomas associados à fissura nos estudos experimentais pré-clínico *in vivo,* assim como uma possível relação dose-dependente dos seus efeitos terapêuticos.

Os resultados dos ensaios clínicos realizados com o canabidiol, selecionados pela presente revisão sistemática, não foram satisfatórios como os estudos experimentais em animais. Mongeau-Pérusse et al. (2021) e Meneses-Gaya et al.

(2021) utilizaram, respectivamente, uma dose mais alta de 800 mg/dia, e uma dose inferior de 300 mg/dia, e ambas dosagens demonstraram não serem eficazes. Mongeau-Pérusse mesmo detectando níveis significativos de CBD nas amostras de sangue dos participantes do seu estudo, questionou se seria a dose ótima para obter um efeito superior ao placebo. Linares et al. (2019) e Freeman et al. (2020) abordam como as diferentes curvas dose-resposta do canabidiol podem ter diferentes resultados. Linares, assim como Nedelescu, demonstra uma curva de dose-resposta em formato de U, porém invertida, mas concluindo a possibilidade de uma dose ideal intermediária.

Meneses-Gaya et al. (2021) também não obteve resultado satisfatório, pois não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e placebo, mas abordou uma justificativa sob uma nova perspectiva. Além dos sintomas associados ao *craving*, ambos os grupos tiveram resultados semelhantes entre si em relação aos sintomas de ansiedade e depressão. Deste modo, Meneses-Gaya infere que a redução da severidade da fissura e dos sintomas de ansiedade e depressão, sem diferença estatística entre os grupos, pode ser atribuído a um efeito placebo.

De acordo com os autores, esse efeito se deve a diversas razões, como possibilidade de uma nova medicação, ao tratamento individualizado dos pacientes, a aplicação dos questionários diariamente, além do cuidado da equipe do hospital em que o estudo foi realizado e a impossibilidade de os pacientes usarem a droga estando hospitalizados. Segundo Chaves et al. (2011), o *craving* é uma condição dependente de vários fatores, sociais, ambientais, emocionais, que podem ter resultado no efeito placebo, como no ensaio clínico citado.

A administração da Fluoxetina para tratamento da fissura no uso problemático de cocaína também foi encontrada tanto em estudos experimentais em animais, quanto em ensaios clínicos, porém demonstrou uma menor incidência de efeitos positivos comparada ao Canabidiol, como dito anteriormente. Carroll et al. (1990) justificou o uso da FLU, e outros inibidores da recaptação de serotonina, pelo fato desses medicamentos terem demonstrado bons resultados em outros estudos sobre o tratamento do uso abusivo de cocaína, ao prevenirem a recaída, quando associados à terapia comportamental. Deste modo, Carroll apresentou o único estudo experimental encontrado pela revisão que obteve efeito sobre a diminuição da

autoadministração de cocaína, e especificamente em doses mais elevadas de 5 e 10 mg/kg/infusão.

Srihari Rao Tella (1995) abordou sobre o experimento de McGregor et al. (1993), que manipulou o sistema serotoninérgico endógeno com uma dieta de L-triptofano e obteve diminuição do valor de recompensa por cocaína, e o experimento de Loh & Roberts (1990), que por lesões neurotóxicas de serotonina obteve aumento dessa recompensa, como embasamentos para o uso da Fluoxetina na diminuição do desejo pela droga, através do teste de autoadministração de cocaína. Apesar de ter usado a mesma dose (10 mg/kg de FLU) na qual Carroll obteve resultado positivo sobre o mesmo teste, o experimento de Tella não foi bem sucedido. O autor acredita que o aumento agudo da função endógena de serotonina, através da inibição da sua recaptação, em doses não tóxicas, não é capaz de diminuir o reforço da cocaína, e alega a possibilidade de resultados mais promissores no caso de um tratamento a longo prazo.

Baker et al. (2001) utilizou uma dose inferior aos estudos anteriores (3 mg/kg/infusão) e não obteve efeito significativo sobre os testes de autoadministração e de procura pela droga. Todavia, seus resultados indicaram que o tratamento crônico com a Fluoxetina pode diminuir a motivação pela cocaína quando os animais estão em um estado completamente livre da droga. Além disso, o autor cita como as diferenças individuais na sensibilidade aos efeitos motivacionais de cada animal podem ter resultado nas diferenças de comportamento de uso da droga.

O ensaio clínico realizado por Batki et al. (1996), em que tratou pacientes sob o uso recente de cocaína por 12 semanas, não apresentou diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo placebo através da aplicação do Inventário Quantitativo de Cocaína de Yale (QCI). Batki acredita que a principal falha na obtenção dos resultados tenha sido a baixa adesão ao tratamento dos pacientes do grupo placebo, o que permitiu a avaliação dos dados apenas das primeiras 6 semanas de tratamento de ambos os grupos. Tendo em vista uma maior adesão ao tratamento do grupo intervenção, o autor infere que mesmo com a falta de efeito sobre o *craving* em si, a Fluoxetina apresentou ações positivas sobre os pacientes, como a diminuição da ansiedade e depressão, assim como da impulsividade e obsessão, que podem ter levado a essa maior retenção no período de tratamento.

8 LIMITAÇÕES

A revisão encontrou apenas um estudo avaliando o uso do *crack,* ou seja, a cocaína na forma fumada. Deste modo, os demais estudos foram avaliados pelo uso de outras formas de administração da cocaína. Tendo em vista que ambas as formas de administração da droga possuem mesmo mecanismo de ação, variando principalmente em sua farmacocinética, acredita-se que os resultados encontrados pelo presente trabalho possam ser de grande valia para ajudar a entender os efeitos do Canabidiol no uso problemático tanto do *crack,* como da cocaína em outros formatos de apresentação.

A elaboração de uma meta-análise não foi possível devido a heterogeneidade dos resultados, assim os diferentes desenhos de estudo. A qualidade metodológica dos artigos não foi analisada de forma específica. No entanto, a avaliação do risco de viés através de duas ferramentas reconhecidas e qualificadas garantiu a minimização das consequências da ausência desse tópico.

9 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática mostra a superioridade dos efeitos terapêuticos do Canabidiol sobre os sintomas associados ao *craving*, no uso problemático de crack/cocaína, tais como a diminuição da autoadministração, o comportamento de procura pela droga e a prevenção da recaída, em relação ao uso da Fluoxetina, nos estudos experimentais pré-clínico *in vivo*. No entanto, os ensaios clínicos analisados com ambos os medicamentos, não demonstraram resultados tão eficazes.

Tendo em vista a complexidade da natureza humana e a multicausalidade dos transtornos mentais, como a dependência química, os ensaios clínicos apresentam diferentes desafios em relação aos estudos em animais. Desta forma, algumas hipóteses foram levantadas em relação a possíveis causas dos resultados encontrados. Linares et al. (2019) e Nedelescu et al. (2021) abordam diferentes curvas-reposta da dosagem de CBD e como podem resultar em diferentes efeitos.

Fato que leva em consideração a necessidade da elaboração de novos estudos a fim de encontrar uma dose ótima para atingir os efeitos terapêuticos esperados do Canabidiol, assim como diferenças significativas entre os grupos tratados com o mesmo e com placebo, ou outras formas de tratamento.

Outro ponto em questão, seria o possível efeito placebo estabelecido nos ensaios clínicos, que impediram a obtenção de resultados com significância estatística. Chaves et al. (2011) menciona como a fissura é uma condição multifatorial, o que pode ter levado aos resultados semelhantes entre o grupo intervenção e o grupo placebo no ensaio clínico realizado por Meneses-Gaya et al. (2021) e outros estudos nessa área. Meneses-Gaya ressalta como o atendimento individualizado, a atenção diária, assim como outras variáveis, pode ter influenciado na diminuição do *craving* nos dois grupos, e por isso não foi atingido um resultado com diferença significativa.

Carroll et al. (1990) também abordou como a terapia comportamental juntamente ao tratamento farmacológico tiveram resultados promissores em relação a essa condição no uso abusivo de cocaína. Por fim, faz-se necessária a compreensão da relevância de tratamentos integrativos, que zelem pelo paciente por diferentes perspectivas, pois ao aliar a terapia medicamentosa com outras práticas integrativas é esperado um resultado mais eficaz e duradouro.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alegre-Zurano L, Berbegal-Sáez P, Luján MÁ, Cantacorps L, Martín-Sánchez A, García-Baos A, Valverde O. **Cannabidiol decreases motivation for cocaine in a behavioral economics paradigm but does not prevent incubation of craving in mice.** Biomed Pharmacother. 2022 Apr;148:112708.

Baker DA, Tran-Nguyen TL, Fuchs RA, Neisewander JL. **Influence of individual differences and chronic fluoxetine treatment on cocaine-seeking behavior in rats**. Psychopharmacology (Berl). 2001 Apr;155(1):18-26.

Batki SL, Washburn AM, Delucchi K, Jones RT. **A controlled trial of fluoxetine in crack cocaine dependence**. Drug Alcohol Depend. 1996 Jun;41(2):137-42.

Carroll ME, Lac ST, Asencio M, Kragh R. **Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats**. Pharmacol Biochem Behav. 1990 Jan;35(1):237-44.

CASTRO, RA, et al. **Crack: farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos clínicos e tóxicos**. Rev Med Minas Gerais 2015; 25(2): 253-259

CHAVES, Tharcila V et al. Crack cocaine craving: behaviors and coping strategies among current and former users. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 1168-1175, Dec. 2011.

Chesworth R, Karl T. **Cannabidiol (CBD) reduces cocaine-environment memory in mice.** Pharmacol Biochem Behav. 2020 Dec;199:173065.

DIEHL, Alessandra.; CORDEIRO, Daniel. C.; LARANJEIRA. **Tratamentos Farmacológicos para Dependência Química**. Grupo A, 2011. 9788536322445. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536322445/. Acesso em: 30 out. 2021

DIEHL, Alessandra. **Dependência Química: Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas.** Grupo A, 2015. 9788582714843. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714843/. Acesso em: 30 out. 2021.

Drummond DC, Litten RZ, Lowman C, Hunt WA. **Craving research: future directions**. Addiction. 2000 Aug;95 Suppl 2:S247-55.

FIOCRUZ**, Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? quantos são nas capitais brasileiras? /** Organizadores: Francisco Inácio Bastos, Neilane Bertoni. – Rio de Janeiro: Editora ICICT/FIOCRUZ, 2014

FERREIRA, I. F. R. **O Paradigma da Redução de Danos na Clínica com Usuários de Drogas: inflexões, deslocamentos e possibilidades de escuta e posicionamento clínico.** Boletim de Anáises Político-Institucional, n.18, dez 2018.

Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, Freeman AM, Lees R, Craft S, Morrison PD, Bloomfield MAP, O'Ryan D, Kinghorn J, Morgan CJA, Mofeez A, Curran HV. **Cannabidiol for the treatment of cannabis use**

disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. Lancet Psychiatry. 2020 Oct;7(10):865-874.

Galaj, E., Bi, G.-H., Yang, H.-J., Xi, Z.-X., 2019. **Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-TH1A and TRPV1 receptor mechanisms**. Neuropharmacology, 107740

GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. ISBN 9788527723657

Gonzalez-Cuevas, G., Martin-Fardon, R., Kerr, T.M., Stouffer, D.G., Parsons, L.H., Hammell, D.C., Banks, S.L., Stinchcomb, A.L., Weiss, F., David, G., 2018. **Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: pre-clinical proof of principle**. Neuropsychopharmacology 43, 2036–2045

Ledesma JC, Manzanedo C, Aguilar MA. **Cannabidiol prevents several of the behavioral alterations related to cocaine addiction in mice.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Dec 20;111:110390.

Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, Crippa JA. **Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test**. Braz J Psychiatry. 2019 Jan-Feb;41(1):9-14.

Loh EA, Roberts DC. **Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin.** Psychopharmacology (Berl). 1990;101(2):262-6.

Luján, M.Á., Castro-Zavala, A., Alegre-Zurano, L., Valverde, O., 2018. **Repeated Cannabidiol treatment reduces cocaine intake and modulates neural proliferation and CB1R expression in the mouse hippocampus**. Neuropharmacology 143, 163 –175.

Mahmud, A., Gallant, S., Sedki, F., D'Cunha, T., Shalev, U., 2017. **Effects of na acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats.** J. Psychopharmacol. 31, 96–104

Marco, E. M.; Laviola, G. **The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives.** Journal of Psychopharmacology 2012, 26, 150.

McGregor A, Roberts DC. **Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement**. Brain Res. 1993 Oct 8;624(1-2):245-52.

Meneses-Gaya C, Crippa JA, Hallak JE, Miguel AQ, Laranjeira R, Bressan RA, Zuardi AW, Lacerda AL. **Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study**. Braz J Psychiatry. 2021 Sep-Oct;43(5):467-476.

Mongeau-Pérusse V, Brissette S, Bruneau J, Conrod P, Dubreucq S, Gazil G, Stip E, Jutras-Aswad D. **Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder: a randomized placebo-controlled trial.** Addiction. 2021 Sep;116(9):2431-2442.

Nedelescu H, Wagner GE, De Ness GL, Carroll A, Kerr TM, Wang J, Zhang S, Chang S, Than AH, Emerson NE, Suto N, Weiss F. **Cannabidiol Produces Distinct U-Shaped Dose-Response Effects on Cocaine-Induced Conditioned Place Preference and Associated Recruitment of Prelimbic Neurons in Male Rats.** Biol Psychiatry Glob Open Sci. 2022 Jan;2(1):70-78.

RANG, H. P. et al. Rang&Dale **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. ISBN 9788535283433.

Rodrigues LA, Caroba MES, Taba FK, Filev R, Gallassi AD. **Evaluation of the potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: A systematic review.** Pharmacol Biochem Behav. 2020 Sep;196:172982.

STAHL. **Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas.** Grupo GEN, 2014. 978-85-277-2629-0. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2629-0/. Acesso em: 30 out. 2021

Sinha R, Catapano D, O'Malley S. **Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals**. Psychopharmacology (Berl). 1999 Mar;142(4):343-51.

Tella SR. **Effects of monoamine reuptake inhibitors on cocaine self-administration in rats**. Pharmacol Biochem Behav. 1995 Aug;51(4):687-92.