



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia – FCE/ UnB

Curso de Farmácia



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

LARA SANTOS DE OLIVEIRA

**REVISÃO DA LITERATURA ACERCA DO USO DE
TETRAHIDROCANABINOL E CANABIDIOL NA TERAPIA DE
REDUÇÃO DE DANOS DE ETANOL, COCAÍNA E OPIOIDES**

BRASÍLIA, 2020



LARA SANTOS DE OLIVEIRA

**REVISÃO DA LITERATURA ACERCA DO USO DE
TETRAHIDROCANABINOL E CANABIDIOL NA TERAPIA DE
REDUÇÃO DE DANOS DE ETANOL, COCAÍNA E OPIOIDES**

Monografia de Conclusão de
Curso apresentada como
requisito parcial para obtenção
do grau de Farmacêutico,
Faculdade de Ceilândia,
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

BRASÍLIA, 2020



SO48r Santos de Oliveira, Lara Santos de Oliveira
REVISÃO DA LITERATURA ACERCA DO USO DE
TETRAHIDROCANABINOL E CANABIDIOL NA TERAPIA DE REDUÇÃO DE
DANOS DE ETANOL, COCAÍNA E OPIOIDES / Lara Santos de
Oliveira Santos de Oliveira; orientador José Eduardo
Pandossio. -- Brasília, 2020.
61 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2020.

1. Tratamento da Dependência Química. 2. Terapia de
Redução de Danos. 3. Dependência Química de etanol, cocaína e
opioides. 4. THC. 5. Canabidiol. I. Pandossio, José Eduardo
, orient. II. Título.



LARA SANTOS DE OLIVEIRA

**REVISÃO DA LITERATURA ACERCA DO USO DE
TETRAHIDROCANABINOL E CANABIDIOL NA TERAPIA DE
REDUÇÃO DE DANOS DE ETANOL, COCAÍNA E OPIOIDES**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio
(Universidade de Brasília)

Profa. Dra. Andrea Donatti Gallassi
(Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Fabricio de Araujo Moreira
(Universidade Federal de Minas Gerais)

BRASÍLIA, 2020



AGRADECIMENTOS

Neste primeiro parágrafo, agradeço a Deus por permanecer comigo, apesar de tudo. Agradeço por manter em mim a fé, a calma e a tranquilidade, que foram essenciais para tornar este trabalho possível.

Agradeço aos meus pais, Maria Eunice e João Jorge, por todo o apoio que sempre me deram em tudo que fiz na vida, por todo o esforço para me manter na Universidade apesar da distância e da saudade constante. À minha mãe, agradeço ainda por todas as orações que fez por mim; aos dois, e à toda a minha família, agradeço por tornar esse período mais fácil só pelo fato de estarem aqui, junto comigo.

Ao meu namorado, João Pedro, agradeço pelo amor e incentivo em todos os âmbitos da vida, mas especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas de graduação, Gabriel, Ícaro e Guilherme, pelo companheirismo de todos esses anos. À Flávia, agradeço pela amizade, apoio e incentivo durante a produção deste trabalho e pela ajuda em muitos momentos importantes durante a graduação.

Agradeço ainda ao meu professor orientador, Eduardo Pandossio, antes de tudo, por ter me aceito como orientanda e por ter permanecido desde as aulas de farmacologia até o presente momento inspirando e incentivando o melhor de mim.



RESUMO

A dependência química (DQ) é um transtorno psiquiátrico crônico caracterizado por um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam o uso compulsivo de uma determinada droga, apesar das consequências prejudiciais associadas a ela. As principais terapias disponíveis para o tratamento da DQ baseiam-se na abstinência da droga e, apesar de sua importância, apresentam limitações e resultados modestos na prática clínica. Sendo assim, observa-se a necessidade de outras abordagens que ofereçam maior segurança e eficácia no tratamento da DQ. Desse modo, o presente estudo traz uma revisão da literatura sobre o uso de tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) e canabidiol (CBD) na terapia de redução de danos de etanol, cocaína e opioides, além dos mecanismos pelos quais esses canabinoides exercem seus efeitos. As evidências pré-clínicas e clínicas mostraram que tanto o CBD quanto o Δ 9-THC têm potencial terapêutico nos problemas relacionados ao uso compulsivo de drogas. Os resultados encontrados mostraram que esses canabinoides interferem com diversos mecanismos relacionados à DQ e que são eficazes em reduzir os danos em diversos aspectos desse transtorno, como: ingestão, motivação para o uso, recaída, ansiedade, impulsividade e lesões hepáticas e neuronais. Apesar da consistência dos resultados discutidos nesta revisão, mais pesquisas são necessárias. Fatores como dose ideal, formulação, via de administração, regime de tratamento e farmacocinética precisam ser mais investigados, afim de preencher todas as lacunas e resolver as contradições referentes aos efeitos terapêuticos desses canabinoides.

Palavras-chave: *Cannabis*; canabidiol; THC; redução de danos



ABSTRACT

Drug addiction (DA) is a chronic psychiatric disorder characterized by a set of cognitive, behavioral, and physiological symptoms that indicate the compulsive use of a given drug, despite the harmful consequences associated with it. The main therapies available for the treatment of DA are based on drug withdrawal and, despite their importance, they present limitations and modest results in clinical practice. Therefore, there is a need for other approaches that offer greater safety and effectiveness in the treatment of DA. Thus, the present study presents a review of the literature on the use of A9-THC and CBD in ethanol, cocaine and opioid harm reduction therapy, in addition to the mechanisms by which these cannabinoids exert their effects. Preclinical and clinical evidence showed that both CBD and Δ 9-THC have putative therapeutical indication in problems related to compulsive drug use. The results showed that these cannabinoids interfere with several mechanisms related to DA and that they are effective in harm reduction in several aspects of this disorder, such as: intake, motivation for use, relapse, anxiety, impulsivity, and liver and neuronal lesions. Despite the consistency of the results discussed in this review, further investigation is needed. Factors such as ideal dose, formulation, route of administration, treatment regimen and pharmacokinetics need to be studied in order to elucidate the contradictions regarding the therapeutic effects of these cannabinoids.

Keywords: *Cannabis*; cannabidiol; THC; harm reduction



LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG: 2-araquidonoil glicerol;
ALT: alanina-aminotransferase;
APA: Associação de Psiquiatria Americana;
AST: Aspartato-aminotransferase;
CAPS-AD: Centro de Apoio Psicossocial - Álcool e Drogas;
CBD: Canabidiol;
CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças 10^a. edição;
CPA: Aversão Condicionada ao Lugar;
CPP: Preferência Condicionada ao Lugar;
DQ: Dependência Química;
DSM-V: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5^a. edição;
FAAH: Amida Hidrolase de Ácidos Graxos;
GABA: Ácido gama-aminobutírico;
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana;
ICSS: Autoestimulação Intracraniana;
IP: Intraperitoneal;
LCE: Labirinto em Cruz Elevado;
MAGL: Lipase de Monoacilglicerol;
MAN: Modulador Alostérico Negativo;
MAO: Monoaminoxidasas;
NMDA: N-metil-D-aspartato;
NTX: Naltrexona;
RD: Redução de Danos;
SAA: Síndrome de Abstinência Alcólica;
SC: Subcutânea;
SEC: Sistema Endocanabinóide;
SNC: Sistema Nervoso Central;
Δ9-THC: Δ9-Tetrahydrocannabinol.



LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Figura 1- Estrutura química de Δ 9-THC e CBD	12
Quadro 1 - Critérios diagnósticos segundo a APA (2013)	13
Figura 2 - Estrutura química da anandamida e do 2-araquidonoil glicerol (2-AG)	23
Figura 3 – Representação da ação dos endocanabinoides	25
Figura 4 – Quadro comparativo entre a política de “Guerra às Drogas” e a “Redução de Riscos e Danos”	27
Figura 5 – Diagrama PRISMA	32
Tabela 1 - Artigos selecionados relacionando ao etanol	33
Tabela 2 - Artigos selecionados relacionando a cocaína	35
Tabela 3 - Artigos selecionados relacionando a opioides	39



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1. FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DQ	12
2.2. MECANISMO DE AÇÃO DAS DROGAS INDUTORAS DE DQ.....	15
2.2.1. ETANOL	15
2.2.2. COCAÍNA	18
2.2.3. OPIOIDES	20
2.3. SISTEMA ENDOCANABINOIDE	23
2.4. REDUÇÃO DE DANOS	26
2.4.1. APLICAÇÕES DA <i>CANNABIS</i> ($\Delta 9$ -THC e CBD) NO TRATAMENTO DA DQ DE ETANOL, COCAÍNA E OPIOIDES	28
3. JUSTIFICATIVA	30
4. OBJETIVOS	30
4.1. OBJETIVO GERAL	30
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
5. METODOLOGIA	31
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6.1. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS	41
6.1.1. MODULAÇÃO COMPORTAMENTAL	41
6.1.2. PROTEÇÃO NEURONAL E HEPÁTICA	47
6.2. ESTUDOS CLÍNICOS	49
6.3. SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS	52
6.4. RESUMO DOS RESULTADOS: UMA CHAMADA PARA A REDUÇÃO DE DANOS.....	53
7. CONCLUSÃO	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57



1. INTRODUÇÃO

A dependência química (DQ) é um transtorno psiquiátrico crônico cuja etiologia envolve a interação de componentes genéticos, neurodesenvolvimentais e socioculturais (VOLKOW & MORALES, 2015). Esse transtorno é caracterizado por um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam o uso compulsivo de uma determinada droga, apesar das consequências prejudiciais associadas a ela (APA, 2013).

As principais terapias disponíveis para o tratamento da DQ baseiam-se na abstinência da droga e, apesar de sua importância, essas terapias apresentam limitações e resultados modestos na prática clínica. Além disso, os efeitos adversos relacionados ao tratamento e a necessidade de o paciente estar abstinente dificulta sua adesão ao tratamento e torna a terapia pouco eficaz, na maior parte dos casos (NONA, HENDERSHOT, LE FOLL, 2019).

Sendo assim, observa-se a necessidade de outras abordagens que ofereçam maior segurança e eficácia no tratamento da DQ (NONA, HENDERSHOT, LE FOLL, 2019). Nesse sentido, a terapia de redução de danos é uma alternativa aos modelos tradicionais de tratamento da DQ e refere-se a um conjunto de políticas e práticas que visam a minimizar os danos associados ao uso de drogas psicotrópicas. No âmbito farmacológico, esse processo se dá a partir da escolha consciente do usuário de usar uma droga isoladamente ou em associação com outra, sem necessariamente tornar-se abstinente (REIMAN, 2009).

Dessa forma, a *Cannabis sativa*, uma planta que tem sido utilizada terapeuticamente há milhares de anos (LAU et al., 2015), tem sido estudada como alternativa de tratamento na redução de danos da DQ. Dentre os muitos constituintes da *Cannabis*, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD) são os princípios ativos mais utilizados. As estruturas químicas do Δ^9 -THC e do CBD são mostradas na Fig. 1.

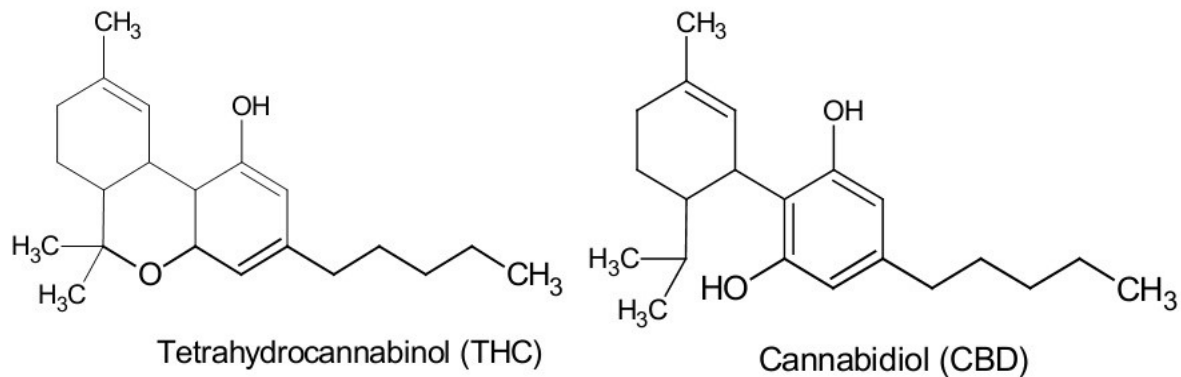


Figura 1. Estrutura química de Δ 9-THC e CBD. (Adaptado de: CARVALHO et al., 2020)

Esses canabinoides apresentam diversos efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC), a partir de sua atuação nos receptores CB1, CB2 e, possivelmente, CB3, além de outros receptores (APA, 2013).

Baseado nisso, tanto o Δ 9-THC quanto o CBD poderiam representar uma alternativa ao tratamento de abstinência convencional para a DQ de etanol, cocaína e opioides, configurando uma terapia de redução dos danos associados a essas drogas (LUCAS et al., 2015).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia e diagnóstico da dependência química

A dependência química (DQ) é um transtorno psiquiátrico crônico cuja etiologia envolve a interação de componentes genéticos, neurodesenvolvimentais e socioculturais (VOLKOW & MORALES, 2015). Esse transtorno é caracterizado por um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam o uso compulsivo de uma determinada droga, apesar das consequências prejudiciais associadas a ela (APA, 2013).

Nesse sentido, a DQ está relacionada com um quadro de intoxicação crônica. As alterações mais comuns decorrentes da intoxicação, tanto aguda quanto crônica, envolvem perturbações de percepção, vigília, atenção, pensamento, julgamento, comportamento psicomotor e social (APA, 2013).



A DQ é uma patologia que exige diagnóstico clínico. Por essa razão, foram estabelecidos critérios diagnósticos, revisados sistematicamente, a fim de serem considerados válidos e consistentes. Esses critérios têm o objetivo de facilitar a comunicação sobre essa patologia nas diversas regiões do mundo (CHAIM et al., 2015). Assim, para apoiar o diagnóstico clínico, foram desenvolvidas ferramentas que são utilizadas internacionalmente para diagnosticar os transtornos psiquiátricos, sendo elas a Classificação Internacional de Doenças, em sua décima edição (CID-10), e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, em sua quinta edição (DSM-5) (CHAIM et al., 2015).

Segundo o DSM-5, publicado em 2013 pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), o diagnóstico da DQ se dá a partir da observação de um padrão mal adaptativo de uso que causa ao paciente prejuízo ou sofrimento clinicamente significativos, manifestados por três ou mais dos onze critérios seguintes (divididos em quatro grupos, A, B, C e D, de acordo com as características de cada critério), ocorrendo em qualquer momento, no período de doze meses (APA, 2013). Os critérios diagnósticos da APA são mostrados no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos segundo a APA (2013).

A. Perda de controle
<ol style="list-style-type: none">1. Consumo da droga em quantidades ou períodos de tempo maiores do que pretendido originalmente;2. Desejo persistente ou esforços mal sucedidos no sentido de reduzir ou regular o uso da droga;3. Dispêndio de tempo considerável para obter a droga, usá-la ou recuperar-se de seus efeitos;4. Fissura (<i>craving</i>): desejo ou necessidade intensa de consumir a droga;
B. Prejuízo social
<ol style="list-style-type: none">5. Fracasso em cumprir as principais obrigações relacionadas ao trabalho, aos estudos e ao lar;6. Uso da droga, apesar dos problemas sociais ou interpessoais recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos;7. Redução ou abandono de importantes atividades sociais, profissionais ou recreativas devido ao uso da droga;



C. Uso de risco
8. Uso recorrente da substância em situações que envolvem risco à integridade física; 9. Uso da droga a despeito do conhecimento de apresentar um problema físico ou psicológico causado ou exacerbado por ela;
D. Critério farmacológico
10. Tolerância; <ul style="list-style-type: none">• Necessidade de doses progressivamente maiores da droga para obter o efeito desejado;• Redução dos efeitos da droga após o consumo da dose administrada habitualmente. 11. Abstinência; <ul style="list-style-type: none">• Conjunto de sintomas característicos da ausência da droga administrada cronicamente;• Consumo da droga (ou outra substância estreitamente relacionada) com o objetivo de aliviar ou evitar sintomas indesejados decorrentes da ausência da droga.

A DQ é classificada em diferentes níveis de gravidade, variando de leve a grave, a qual se baseia na quantidade de critérios de sintomas apresentados no período de um ano. Essa classificação é uma forma de padronizar o diagnóstico, sugerindo uma estimativa geral da gravidade da doença. Sendo assim, a DQ é considerada leve quando presentes dois ou três dos onze critérios acima descritos; moderada, quando quatro ou cinco critérios; e grave, quando seis ou mais critérios (APA, 2013).

Para os casos em que são confirmados o diagnóstico da DQ, a Associação Americana de Psiquiatria estabelece, ainda, critérios que podem justificar a internação do usuário, sendo esses: síndrome de abstinência severa, fissura incontrolável, falha ambulatorial em proporcionar a abstinência desejada pelo paciente, risco de suicídio, ou presença de comorbidades.

Nos casos em que a internação é consolidada, existem também critérios para a alta, sendo obrigatória a estabilização clínica e psíquica do paciente e a ausência da droga ou de seus metabólitos, comprovada pelos devidos testes toxicológicos. Além de ser desejável que o paciente tenha aderido à farmacoterapia, ao tratamento de complicações clínicas e comorbidades e à possibilidade de internação parcial, que se refere à presença do paciente em ambientes de saúde, como os CAPS AD (Centro de Atenção Psicossocial - Álcool e Outras Drogas) (APA, 2013).



2.2 Mecanismo de ação das drogas indutoras de DQ

Cada droga com potencial indutor de DQ exerce seus efeitos a partir de mecanismos de ação específicos, mas todas elas atuam, direta ou indiretamente, ativando uma mesma região do cérebro: o sistema de recompensa cerebral. Esse sistema é constituído pelas vias dopaminérgicas mesolímbica e mesocortical e está envolvido no reforço de comportamentos e na produção de memórias (FORMIGONI et al., 2017). Esse tipo de droga promove uma ativação intensa do sistema de recompensa, pois ativa diretamente as vias dopaminérgicas, ao invés dessa ativação acontecer por meio de comportamentos adaptativos (APA, 2013).

O sistema de recompensa é formado por circuitos neuronais responsáveis pelas ações de reforço positivo e negativo (FORMIGONI et al., 2017). O reforço positivo pode ser definido como o processo pelo qual um estímulo (uso da droga), quando presente, aumenta a frequência de respostas que envolvam recompensa (prazer induzido pela droga). Já o reforço negativo também envolve um aumento da frequência de respostas (uso da droga), porém com o objetivo de evitar o desprazer (sintomas da abstinência) (KANTOWITZ, ROEDIGER III, ELMES, 2006).

As drogas indutoras de DQ agem no neurônio dopaminérgico, induzindo um aumento brusco e exacerbado de dopamina no núcleo *accumbens*, além de outras áreas do SNC. Esse sinal é reforçador positivo, associado a sensações de prazer, o que faz com que o usuário volte a procurar a droga (FORMIGONI et al., 2017).

Considerando o processo geral da DQ, serão discutidos, neste trabalho, os mecanismos de ação de drogas específicas: etanol, cocaína e opioides.

2.2.1 Etanol

O etanol é uma droga que não possui nenhum tipo de aplicação terapêutica. Seus principais efeitos são sedativos, hipnóticos e ataxiantes (prejuízo na manutenção de postura, equilíbrio e coordenação motora) (DIEHL, CORDEIRO, LARANJEIRA, 2011).

O processo de desenvolvimento da DQ de etanol se dá a partir do uso crônico desta droga. A dependência ocorre devido ao efeito promovido por essa substância no



SNC, a partir do seu mecanismo de ação: agonista do ácido gama-aminobutírico (GABA), agonista opioide e antagonista não competitivo do glutamato (FEITOZA, 2014).

Através do agonismo gabaérgico, o etanol produz seus efeitos sedativo-hipnóticos (relaxamento e sonolência). Essa droga também atua facilitando a liberação de peptídeos opioides (endorfinas), que estão associados à liberação de dopamina. Além disso, o consumo de etanol leva à diminuição da atividade excitatória de receptores glutamatérgicos do subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA), com a qual a abstinência está associada (FEITOZA, 2014).

As alterações induzidas pelo etanol no SNC contribuem para seus efeitos compensatórios (ansiedade, irritabilidade, disforia, entre outros). A exposição crônica ao etanol leva à infrarregulação do sistema gabaérgico e opioidérgico e suprarregulação do sistema glutamatérgico, causando desequilíbrio no SNC (FEITOZA, 2014).

Assim, quando o uso total ou parcial do etanol é interrompido, o SNC fica em um estado de hiperexcitabilidade, desenvolvendo a Síndrome de Abstinência Alcoólica (SAA). Na abstinência, os principais sinais e sintomas são: agitação, ansiedade, irritabilidade, insônia, disforia, náuseas, vômitos, tremores, taquicardia, hipertensão arterial e hiperatividade do sistema neurovegetativo. Em casos mais graves, alguns pacientes apresentam convulsões, alucinações e delírios (FEITOZA, 2014).

Os primeiros sintomas da SAA manifestam-se de 4 a 12 horas após o último episódio de uso de etanol. O pico de intensidade dos sintomas ocorre entre 24 e 48 horas, podendo terminar em quatro ou cinco dias, ou prolongar-se por mais de 15 dias e até estender-se por meses, sendo essa condição chamada de Abstinência Prolongada do Álcool. A duração e gravidade dos sintomas dependem do tempo e intensidade do consumo da droga. Sendo assim, a SAA causa ao paciente prejuízo e sofrimento clinicamente significativos e está frequentemente associada à fissura e recaída (APA, 2013).

Tratamento-farmacológico de abstinência do etanol:

Segundo PECHANSKY et al. (2017), o tratamento farmacológico de abstinência é feito em duas fases: desintoxicação e manutenção. A seguir serão apresentados os principais fármacos utilizados em cada fase do tratamento.



Desintoxicação

Tiamina (Vitamina B1): Favorece o aporte de glicose nos neurônios, protegendo assim o SNC.

Benzodiazepínicos de meia vida longa (diazepam, clonazepam): São utilizados para prevenir e tratar principalmente a insônia e ansiedade, mas também possíveis convulsões e delírios (PECHANSKY et al., 2017).

Manutenção

Dissulfiram: O dissulfiram inibe a metabolização do etanol, sendo o resultado dessa inibição o acúmulo de acetaldeído no organismo. Esse acúmulo causa reações desagradáveis quando o paciente consome o etanol. Essas reações vão desde rubor facial, suor, náuseas e palpitações até reações mais intensas, como falta de ar, diminuição da pressão arterial, tontura e convulsões. Em casos mais graves podem ocorrer: infarto do miocárdio, perda da consciência, insuficiência cardíaca e respiratória e morte. A intensidade das reações irá depender da dose da medicação, da quantidade de álcool consumida e da vulnerabilidade individual (PECHANSKY et al., 2017).

Naltrexona: A naltrexona é antagonista competitivo dos receptores opioides μ (μ) e κ (κ) e, através desse mecanismo, diminui os efeitos compensatórios do álcool na abstinência. Assim, esse fármaco diminui a fissura e reduz as taxas de recaídas, além de diminuir a quantidade e frequência do consumo de etanol. Os efeitos adversos mais comuns da naltrexona são: anorexia, desconfortos gastrointestinais, dores de cabeça, tontura, fadiga e ansiedade (FEITOZA, 2014).

Acamprosato: Apesar do mecanismo de ação do acamprosato ainda não ser bem compreendido, evidências sugerem que esse fármaco aja diminuindo a atividade do glutamato e estimulando a atividade do GABA. Através desse mecanismo de ação, o acamprosato restabelece o equilíbrio entre a neurotransmissão de glutamato e de GABA diminuindo, assim, o estado de hiperexcitabilidade em que se encontra o SNC após a exposição crônica ao etanol. Os efeitos adversos mais comuns são sonolência e diarreia (FEITOZA, 2014).

Ainda podem ser utilizados no manejo dos sinais e sintomas: antipsicóticos, como haloperidol e olanzapina, caso o paciente apresente delírios; antidepressivos, como



paroxetina e sertralina, caso haja depressão e antieméticos, como ondansetron, em caso de êmese.

O objetivo do tratamento da SAA é, além de tratar os sintomas, prevenir a evolução da síndrome com convulsões, *delirium tremens* e, nos casos mais graves, morte por complicações relacionadas (PECHANSKY et al., 2017).

2.2.2 Cocaína

A cocaína é uma droga extraída da *Erythroxylon coca*, planta nativa da América Andina. Essa droga possui propriedades estimulantes e a sua utilização produz euforia de grande magnitude e de curta duração, seguida de intensa fissura e desejo de repetir a dose (ALVES, RIBEIRO, CASTRO, 2011).

Os efeitos agudos do consumo de cocaína são caracterizados por euforia, autoconfiança elevada, aumento de energia e da cognição, vigília, estado de alerta sensorial, redução do apetite, ansiedade e paranoia. Também é comum a manifestação de sintomas decorrentes da estimulação simpática, como aumento da frequência e contração cardíaca e da temperatura corporal, midríase, cefaleia e espasmos musculares, principalmente da língua e da mandíbula. Além disso, o risco de comportamento compulsivo e violento pode ser associado ao uso da cocaína (ALVES, RIBEIRO, CASTRO, 2011).

A cocaína tem como mecanismo de ação a inibição seletiva dos transportadores envolvidos com a recaptação de monoaminas, compostos que possuem apenas um grupamento amina e compreendem dopamina, serotonina, noradrenalina e histamina (FABRI, SIQUEIRA, FABRI, 2011). Seu mecanismo de ação ainda envolve a inibição da monoaminoxidase (MAO), enzima responsável pela degradação de monoaminas. Os mecanismos citados levam a um aumento da concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica, sendo o excesso de dopamina o principal responsável pelas sensações de euforia, prazer, melhora das atividades motoras e intelectuais, além de perda da sensação de cansaço e fadiga (SILVA et al., 2010).

Um dos maiores problemas clínicos enfrentados no tratamento da dependência de cocaína é a recaída que, muitas vezes, está relacionada aos sintomas de abstinência da droga, como ansiedade, depressão, letargia, irritabilidade, fadiga e insônia. Tais manifestações são consequências de adaptações neurais provocadas pelo uso repetido



da cocaína, as quais podem predizer o comportamento de busca, *craving* (fissura) e recaída após períodos de abstinência. Além disso, a manifestação desses sintomas pode acarretar na interrupção precoce do tratamento. Assim, estudos prévios mostram uma grande associação entre os sintomas da retirada desta droga e a severidade da dependência (SILVA et al., 2010).

A síndrome de abstinência de cocaína é descrita como trifásica. A primeira fase é conhecida como *crash*, e se manifesta já na primeira hora após o último consumo, podendo alongar-se por 3 ou 4 dias. Essa fase é caracterizada por piora significativa do humor, hipersonia, esgotamento físico, sintomas depressivos e arrependimento pelo uso. O desejo pela droga pode aparecer ainda nessa fase e está associado à diminuição brusca e intensa de neurotransmissores na fenda sináptica, sobretudo dopamina (ALVES, RIBEIRO, CASTRO, 2011).

Após esse período, inicia-se a segunda fase, conhecida como síndrome disfórica tardia, que pode durar de 2 semanas a 4 meses. Nesse período observa-se irritabilidade, alterações do afeto e desejo intenso pela droga (fissura). Tais sintomas justificam a dificuldade em manter-se abstinente nessa fase. A terceira fase é conhecida como extinção e pode durar meses ou estender-se por anos. Nessa última fase da abstinência há uma melhora da fissura pelo consumo, permanecendo a princípio sintomas de anedonia, dificuldades de planejamento e assertividade. Ainda assim, a fissura pode ser desencadeada por situações que sirvam como gatilhos, tais como uso de álcool, contato com lugares ou pessoas que estimulem o consumo, situações de estresse, frustração ou euforia. Na fase de extinção, os sintomas negativos associados à droga tendem a melhorar progressivamente, caso não haja novos episódios de uso (ALVES, RIBEIRO, CASTRO, 2011).

Tratamento farmacológico de abstinência de cocaína:

Até o momento, não se dispõe de tratamento específico comprovadamente eficaz para o tratamento da DQ de cocaína. Além do que, nenhuma farmacoterapia de abstinência é efetiva para todos os pacientes (PECHANSKY et al., 2017). Apesar disso, alguns fármacos são utilizados como uma tentativa de tratar a DQ e os sintomas e comorbidades relacionadas a ela (ALVES, RIBEIRO, CASTRO, 2011). Os principais fármacos utilizados nessa terapia são:



Antipsicóticos e Benzodiazepínicos: Apesar de não haver estudos consistentes que demonstrem a eficácia desses medicamentos no uso de cocaína, essas medicações são largamente utilizadas como recurso para o manejo da agitação psicomotora e em momento de fissura pela substância, por provocarem sedação e diminuição da ansiedade. Os antipsicóticos também atuam nos sintomas de delírio e alucinações, que são comuns entre os usuários de cocaína (PECHANSKY et al., 2017).

Dissulfiram: Além do dissulfiram ser um inibidor metabólico do álcool, o metabólito ativo do dissulfiram, o dietilditiocarbamato, age inibindo a enzima dopamina β -hidroxilase, que converte dopamina em noradrenalina aumentando, assim, a disponibilidade de dopamina no cérebro, o que pode reduzir o desejo de consumo pela droga. Além disso, o dissulfiram dificulta o consumo de etanol devido à toxicidade, que poderia servir de gatilho para o uso da cocaína (PECHANSKY et al., 2017).

Topiramato: Mesmo sendo pouco conclusivos, alguns estudos mostram a eficácia desse anticonvulsivante agindo no sistema de recompensa cerebral e diminuindo o efeito euforizante da droga reduzindo, assim, a busca pela substância (PECHANSKY et al., 2017).

Modafinil: Por se tratar de um agente estimulante, poderia auxiliar a contrabalançar o déficit dopaminérgico e a anedonia frequentes durante a síndrome de abstinência (ALVES, RIBEIRO, CASTRO, 2011).

Outras drogas: Antidepressivos, antagonistas opioides (naltrexona), agonistas dopaminérgicos e estabilizadores do humor (carbonato de lítio) (STHAL, 2014).

O objetivo da farmacoterapia de abstinência é diminuir os sintomas de fissura, agitação psicomotora, tratar os delírios, alucinações e alterações de humor causadas pelo uso da cocaína (PECHANSKY et al., 2017).

2.2.3 Opioides

Os opioides são drogas derivadas da papoula, nome popular da *Papaver somniferum*, planta da qual são extraídos mais de 20 alcalóides naturais, dentre esses, codeína e morfina. Essas drogas promovem hiperpolarização no SNC, mas também atuam em órgãos periféricos, exercendo seus efeitos analgésicos, antitussígenos e antidiarreicos (CASTRO, 2011).



Os opioides são classificados em três tipos: opioides naturais, semissintéticos e sintéticos (CASTRO, 2011). Opioides naturais (opiáceos): são preparados a partir do ópio, seiva de aspecto leitoso obtido por meio de cortes na papoula (p. ex., codeína e morfina).

- Opioides semissintéticos: são obtidos por meio de alterações das moléculas dos opioides naturais (p. ex., heroína e oxycodona).
- Opioides sintéticos: são obtidos totalmente em laboratório (p. ex., fentanil, metadona).

Dessa classificação, são excluídos os antagonistas puros, (naltrexona e naloxona) e os mistos (buprenorfina, nalbufina e pentazocina) (CASTRO, 2011).

No SNC existem receptores opioides, aos quais se ligam peptídeos endógenos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas, entre outros). Os opioides endógenos atuam sobre uma variedade de receptores, dentre eles os de maior importância são: mu (μ), delta (δ) e kappa (κ). Esses receptores localizam-se principalmente nas áreas corticais sensoriais e límbicas, no hipotálamo e na substância cinzenta periaquedutal ventral (CASTRO, 2011), além da medula espinhal.

Os opioides exógenos são agonistas dos receptores μ , δ e κ , sendo suas ações, particularmente sobre os receptores do tipo μ , relacionadas à indução de euforia, principal propriedade de reforço dessas substâncias. A euforia inicial causada por opioides, geralmente, é seguida por apatia, disforia, agitação ou retardo psicomotor e julgamento prejudicado. A intoxicação é acompanhada por miose (exceto em casos de overdose com consequente anóxia e midríase) e um ou mais dos seguintes sinais: torpor, fala arrastada e prejuízo na atenção ou na memória. Em superdosagem, essas drogas atuam como depressores do sistema respiratório, podendo levar ao coma e morte (STAHL, 2014).

Os receptores opóides se adaptam rapidamente após administração crônica da substância exógena, havendo infrarregulação, o que ocasiona tolerância e dependência (STAHL, 2014).

A síndrome de abstinência se desenvolve após a interrupção ou redução do uso crônico, e caracteriza-se pela manifestação de sinais e sintomas opostos aos efeitos da intoxicação aguda do agonista opioide. Os primeiros sintomas da abstinência são ansiedade, irritabilidade e maior sensibilidade à dor. Esses sintomas podem ser seguidos



de: humor disfórico, náusea ou vômito, dores musculares, lacrimejamento, rinorreia, midríase, piloereção, sudorese, diarreia, bocejos, febre e insônia (APA, 2013).

Tratamento farmacológico de abstinência de opioides:

Metadona: agonista total sobre receptores opioides μ , utilizado tanto na desintoxicação quanto na manutenção. A metadona é um opioide de meia vida longa (cerca de 24 horas), consideravelmente maior que outros opioides, como morfina (3 a 4 horas) e heroína (1 hora), o que pode diminuir a frequência de uso. Essa droga alivia a fissura através da liberação prolongada de dopamina e induz tolerância cruzada a outros opioides, inibindo a euforia induzida pela heroína, por exemplo. Os principais efeitos adversos associados à metadona são: indução de dependência, sedação, depressão respiratória, *delirium*, sudorese excessiva, náuseas e tontura (CONNERY, 2015).

Buprenorfina: agonista parcial do receptor opioide μ e antagonista competitivo κ , utilizado apenas na manutenção. Não é utilizado durante a fase de desintoxicação porque o agonismo parcial em μ pode não ser o suficiente para controlar a fissura e o antagonismo em κ pode precipitar a abstinência, levando o paciente a usar um agonista total opioide. A buprenorfina tem meia vida de 12 horas e apresenta menor potencial abusivo em relação à morfina, por exemplo (CONNERY, 2015).

Naltrexona: antagonista competitivo dos receptores opioides μ e κ , utilizado na desintoxicação e na manutenção da abstinência. A naltrexona tem meia vida de eliminação de 24 horas e inibe os efeitos prazerosos dos opioides. Quando utilizada na desintoxicação, deverá ser administrada no mínimo após sete dias de abstinência de qualquer agonista opioide. Caso esse período não seja respeitado, a crise de abstinência pode ser precipitada. Os principais efeitos adversos associados ao uso são: náusea, diarreia, ansiedade e irritabilidade (CONNERY, 2015).

Naloxona: antagonista competitivo opioide μ , utilizado como triagem para o tratamento com naltrexona. A naloxona é administrada em doses progressivas e, no caso do paciente apresentar sinais de abstinência, a naltrexona não pode ser administrada. A naloxona também é utilizada na emergência em casos de overdose por opioides (CONNERY, 2015).

2.3. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinoide (SEC) é um sistema integrado por receptores canabinóides (CB1 e CB2) ativados por ligantes (fitocanabinoides, endocanabinoides e canabinoides sintéticos), e suas enzimas de síntese e degradação (MANZANARES et al., 2018). Dentre os receptores canabinóides mais importantes estão CB1 e CB2. No SNC, o CB1 está primariamente localizado nos terminais nervosos pré-sinápticos e é responsável pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides. O CB2, ao contrário, é o principal receptor canabinoide no sistema imune, mas também pode expressar-se nos neurônios. Os principais agonistas endógenos de CB1 e CB2 são os derivados do ácido araquidônico. A etanolamina araquidonoil foi o primeiro endocanabinoide caracterizado e apelidado de anandamida. Posteriormente, o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) foi identificado (SAITO, WOTJAK & MOREIRA, 2010). O SEC também envolve uma variedade de enzimas, transportadores e outras proteínas relacionadas à síntese, mobilização e captação dessas micromoléculas. Dentre essas enzimas, se encontram as relacionadas à biossíntese e degradação dos endocanabinoides, tais como FAAH (amida hidrolase de ácidos graxos) e MAGL (monoacilglicerol lipase) (FRANCO & VIEGAS, 2017). As estruturas químicas da anandamida e do 2-araquidonoil glicerol são mostradas na Fig. 2.

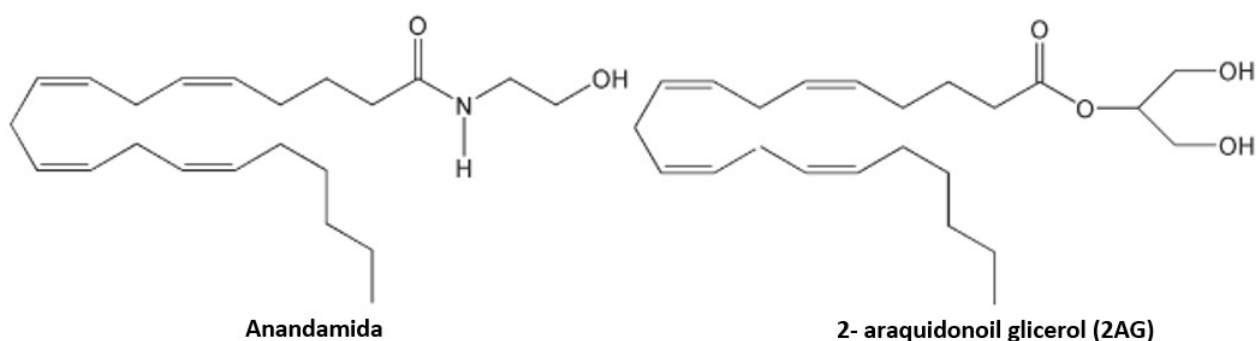


Figura 2. Estrutura química da anandamida e do 2-araquidonoil glicerol (2-AG)

(Adaptado de: HONÓRIO, ARROIO & SILVA, 2006)

O receptor CB1 é amplamente expresso em regiões do SNC envolvidas no desenvolvimento e manutenção de comportamentos aditivos, como o neocórtex, corpo



estriado e o hipocampo (SLOAN et al., 2017). Por conta dessa distribuição, esses receptores modulam uma série de funções como: cognição, memória, humor, apetite e respostas sensoriais. De outro modo, os endocanabinoides funcionam como neuromoduladores que se ligam ao CB1 para moderar a liberação de neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato e dopamina. Embora a função de CB1 dependa da região em que se encontra, seu papel permite a regulação da atividade de sinalização através das funções cognitivas, emotivas e sensoriais exercendo, assim, sua atividade terapêutica (MANZANARES et al., 2018).

Na fisiologia do SNC, os endocanabinoides, após serem liberados dos neurônios pós-sinápticos despolarizados, ativam os receptores CB1 nos terminais pré-sinápticos (VIEGAS JR & FRANCO, 2017). Desse modo, os endocanabinoides agem como mensageiros atípicos, que medeiam a transferência das informações dos terminais pós aos pré-sinápticos de uma forma retrógrada: os endocanabinoides são sintetizados sob demanda e não são armazenados em vesículas. A síntese ocorre nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases, que convertem os fosfolipídeos em endocanabinoides. Os endocanabinoides atingem a fenda sináptica por meio da difusão livre ou assistida e se acopla aos receptores CB1 pré-sinápticos. Por meio de uma rede complexa de sinalização intracelular, a ativação dos receptores CB1 resulta na abertura de canais de potássio e em uma diminuição no influxo de cálcio nos terminais axônicos e, dessa forma, na diminuição da liberação de NT (SAITO, WOTJAK & MOREIRA, 2010).

De maneira geral, os agonistas do receptor CB1 tornam os neurônios menos excitáveis, inibindo a liberação de neurotransmissores. Como consequência, esse sistema influencia a comunicação sináptica no SNC, modulando a alimentação, ansiedade, aprendizagem e memória, crescimento e o desenvolvimento do indivíduo (FRANCO & VIEGAS, 2017).

Na Fig. 3 é mostrado o mecanismo de ação dos endocanabinoides diretamente sobre a sinapse neural, com a sua sintetização e liberação na membrana dos neurônios pós-sinápticos, após o influxo de cálcio. Esse processo ativa os receptores pré-sinápticos CB1, diminuindo assim a neurotransmissão.

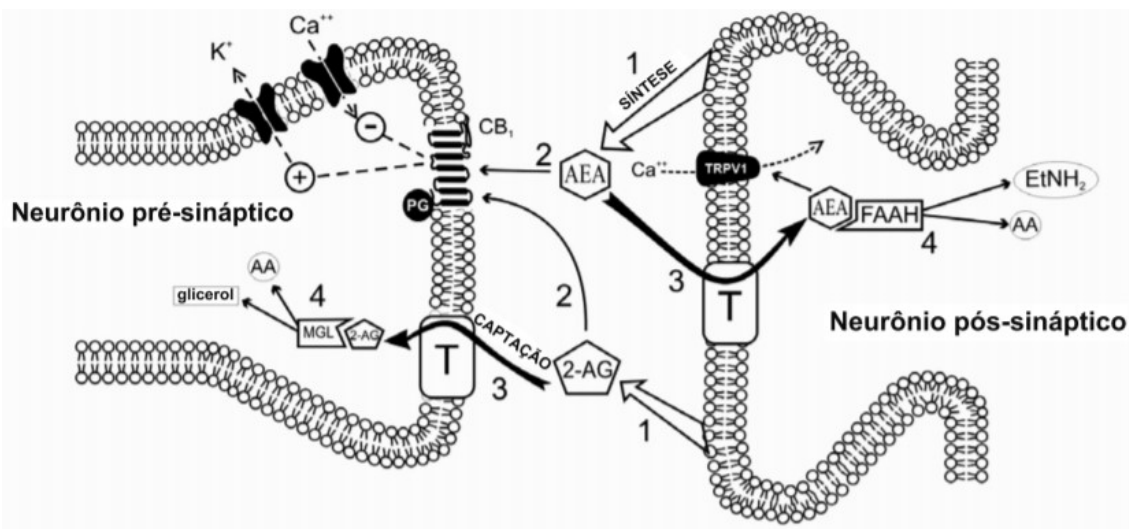


Figura 3. Representação da ação dos endocanabinoides.

(Adaptado de: SAITO, WOTJAK & MOREIRA, 2010)

O SEC desempenha um papel regulador importante em vários sistemas de neurotransmissão, incluindo aqueles envolvidos em circuitos motivacionais. O SEC tem sido associado ao comportamento relacionado ao uso abusivo de drogas e à plasticidade neuronal associada ao processo motivacional. Por exemplo, a exposição crônica ao etanol foi associada a mudanças na sinalização dos endocanabinoides, e o bloqueio de receptores canabinoides demonstrou reduzir a ingestão de etanol (FILEV et al., 2017).

A sinalização endocanabinóide está envolvida na recompensa e na DQ, o que levanta a possibilidade de que drogas direcionadas a esse sistema podem ser utilizadas para tratar transtornos por uso de substâncias, principalmente como redutores de danos. Assim, os tratamentos farmacológicos que alteram a sinalização endocanabinóide podem mudar os comportamentos motivacionais, interferindo diretamente nas bases neurobiológicas da DQ (SLOAN et al., 2017).



2.4. REDUÇÃO DE DANOS

No seu sentido mais amplo, a Redução de Danos (RD) pode ser definida como estratégias que objetivam reduzir riscos ou danos relacionados a um comportamento nocivo. Essa abordagem não é uma novidade na medicina, visto que Hipócrates já orientava aos jovens médicos: *primum non nocere* (em primeiro lugar, não cause danos) (COLLEN, 2012).

Embora a RD tenha se destacado inicialmente a partir da distribuição de agulhas e seringas para usuários de drogas injetáveis como uma estratégia para reduzir a transmissão do HIV, hoje essa terapia não se limita mais a isso (POLLO-ARAUJO & MOREIRA, 2008).

Num sentido mais estrito, a RD é um conjunto de estratégias que visa minimizar os problemas associados ao uso de drogas, embora reconheça que, para alguns usuários, a abstinência pode não ser uma meta realista e nem desejável (LAU et al., 2015). Essa estratégia de saúde é pautada no respeito ao indivíduo e à sua opção de consumir drogas.

Atualmente, existem dois discursos contrapostos a respeito do consumo de drogas: o discurso tradicional, ligado a posturas repressivas que criminalizam o usuário e assume a postura de “Guerra às Drogas”; e um novo discurso, chamado “Redução de Danos”, que não objetiva a abstinência, mas a diminuição dos efeitos prejudiciais associados ao uso de drogas, priorizando a saúde do usuário e da comunidade em que ele está inserido. (Moreira, Haiek & Silveira, 2013).

Na Fig. 4 é mostrado um quadro comparativo entre as principais características das políticas de “Guerra às Drogas” e “Redução de Danos”.



<u>Redução de Riscos e Danos</u>	<u>Guerra às Drogas</u>
Aceita a inevitabilidade de um determinado nível de consumo na sociedade, define seu objetivo primário como reduzir as consequências adversas desse consumo.	Parte do pressuposto de que é possível se chegar a uma sociedade sem drogas.
Enfatiza a obtenção de metas sub-ótimas a curto e médio prazos.	Enfatiza a obtenção de metas ótimas a longo prazo.
Ação dentro da visão tradicional da Saúde Pública.	Predominam as ações jurídico-políticas, sendo as de saúde restritas.
Vê os usuários como membros da sociedade e almeja reintegrá-los à comunidade.	Vê os usuários de drogas como marginais perante a sociedade.
Enfatiza a mensuração de resultados no âmbito da saúde e da vida em sociedade, freqüentemente com metas definidas e objetivos determinados.	Enfatiza o enfoque na mensuração da quantidade de droga consumida.
Implementa as suas intervenções com envolvimento relevante da população-alvo.	As intervenções são planejadas fundamentalmente por autoridades governamentais.
Enfatiza a importância da cooperação intersetorial entre instituições do âmbito jurídico-político e da saúde.	Orientação política populista.
Enfatiza a prevenção e o tratamento de usuários de drogas fazendo com que as atividades de repressão se dirijam basicamente ao tráfico em grande escala.	Enfatiza a eliminação da oferta de drogas sem admitir a existência de diferentes padrões de uso das mesmas.
Julga que as atividades educativas referentes às drogas devam ocorrer de natureza factual, ter credibilidade junto com a população-alvo, basear-se em pesquisas e traçar objetivos realistas.	As atividades educativas veiculam uma mensagem única: "Não às drogas".
Inclui drogas licitas como o álcool e o tabaco.	Restringe-se ao uso de drogas ilícitas.
Preferência à utilização de terminologia neutra, não pejorativa e científica.	Preferência pela utilização de termos veementes e valorativos.

Figura 4. Quadro comparativo entre a política de “Guerra às Drogas” e a “Redução de Riscos e Danos” (Adaptado de: MOREIRA, HAIK & SILVEIRA, 2013).

A RD apresenta, como objetivos geral, evitar, se possível, que as pessoas se envolvam com o uso de substâncias psicoativas; se isso não for possível, retardar ao máximo esse envolvimento, evitando o início precoce do uso de drogas; para aqueles que já se envolveram, o objetivo é ajudá-los a evitar que se tornem dependentes; e, para



aqueles que já se tornaram dependentes, oferecer os melhores meios para que possam abandonar a dependência; e se, apesar de todos os esforços, eles continuarem a consumir drogas, orientá-los para que o façam da maneira menos prejudicial possível. Sendo assim, em um tratamento da DQ baseado nos princípios da RD, os usuários são acolhidos dentro das suas demandas e possibilidades pessoais (Moreira, Haiek & Silveira, 2013).

Nessa abordagem terapêutica, o critério de sucesso de uma intervenção não segue a lei do “tudo ou nada”. São aceitos objetivos parciais, onde as alternativas não são impostas ao paciente, mas são desenvolvidas com participação ativa de quem está se beneficiando da terapia (POLLO-ARAUJO & MOREIRA, 2008). Dessa forma, numa perspectiva de RD, a individualidade do usuário é considerada e esse participa na construção do seu modelo de recuperação (Moreira, Haiek & Silveira, 2013).

A substituição de uma droga potencialmente perigosa por outra mais segura ou menos nociva, é considerada redução de danos. Exemplos desse tipo de terapia incluem a prescrição de metadona ou buprenorfina para substituir a heroína, adesivos de nicotina para serem usados ao invés de fumar tabaco, assim como substituir opiodes prescritos por *Cannabis* também pode ser considerada uma estratégia de redução de danos (COLLEN, 2012).

Desse modo, substituir uma substância psicoativa por outra com o objetivo de reduzir os resultados negativos pode ser incluída no âmbito da redução de danos. Por esse motivo, muitos pacientes de *Cannabis* terapêutica têm optado pelo uso de *Cannabis* como substituição ao etanol, medicamentos prescritos e drogas ilícitas. Isso traz dois pontos importantes: a autonomia do paciente em poder decidir qual tratamento ou substância é mais eficaz e menos prejudicial para ele, além do reconhecimento de que a substituição pode ser uma alternativa viável à abstinência para aqueles que não conseguem ou não desejam parar de usar drogas (REIMAN, 2009).

2.4.1. Aplicações da *Cannabis* (Δ^9 -THC e CBD) no tratamento da DQ de etanol, cocaína e opioides

A partir do conhecimento das características da DQ e das limitações do tratamento para as drogas apresentadas neste trabalho, observa-se a necessidade de terapias que



possam ser eficazes e mais bem toleradas pelo paciente. Assim, evidências sugerem que a *Cannabis*, utilizada de forma terapêutica na redução de danos relacionados ao etanol, cocaína e opioides, apresenta resultados que devem ser considerados (LUCAS, 2017).

Dessa forma, estudos pré-clínicos, laboratoriais e, em menor grau, clínicos, demonstram que o $\Delta 9$ -THC e o CBD podem ter aplicação terapêutica no tratamento de distúrbios psiquiátricos, como a DQ (NONA, HENDERSHOT, LE FOLL, 2019).

Estudos sobre os efeitos do CBD relacionados à DQ de etanol sugerem que esse canabinoide pode oferecer proteção contra danos hepáticos e no SNC, além de reduzir o consumo, as recaídas e os sintomas da SAA (NONA, HENDERSHOT, LE FOLL, 2019).

Sobre as aplicações no uso de cocaína, o CBD inibiu a autoadministração e preveniu as convulsões induzidas por cocaína em camundongos (GALAJ et al., 2019; GOBIRA et al., 2015).

Já em relação aos opioides, observa-se um sinergismo com os canabinoides, principalmente entre os efeitos analgésicos dessas drogas. Alguns opioides têm suas ações analgésicas mediadas por receptores opioides do tipo μ , mas esse efeito pode ser aumentado pela interação de $\Delta 9$ -THC com receptores κ e δ . Desse modo, o $\Delta 9$ -THC potencializa o alívio da dor e reduz a necessidade de aumentar a dose do opioide diminuindo, assim, o risco de DQ e overdose (LUCAS, 2017).

Ainda, um estudo realizado em 2015, com 473 canadenses pacientes de um dispensário de *Cannabis* terapêutica, evidenciou um padrão de substituição do uso de etanol, medicamentos prescritos e drogas ilícitas pela *Cannabis* (LUCAS et al., 2016). Segundo os pacientes, os principais motivos para essa substituição foram: menos efeitos adversos (n = 68 (39%)), maior segurança da *Cannabis* (n = 48 (27%)) e melhor gerenciamento dos sintomas (n = 28 (16%)) (LUCAS, 2017).

Os resultados desses estudos sugerem que o uso terapêutico dos princípios ativos da *Cannabis* pode desempenhar um papel de redução de danos no contexto da DQ podendo, assim, oferecer alternativas aos tratamentos baseados na abstinência (LUCAS et al., 2016).



3. JUSTIFICATIVA

A farmacoterapia atualmente disponível para o tratamento da dependência química, apesar de sua importância, ainda apresenta limitações. Na maior parte dos casos, o tratamento é pouco eficaz, principalmente porque o modelo de terapia proposto não facilita a adesão do usuário. As recaídas ou recidivas de sintomas são muito frequentes e representam um desafio para o tratamento. Além disso, a segurança dessa terapia ainda é questionável. Desse modo, existe a necessidade de estudar novas terapias que possam oferecer outras perspectivas no tratamento da DQ. A terapia de redução de danos com Δ 9-THC e CBD pode apresentar uma alternativa que permita maior adesão do usuário ao tratamento. No entanto, o mecanismo de ação desses canabinóides, na redução de danos das drogas propostas, não está bem estabelecido na literatura, justificando esta investigação.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

A partir de uma revisão da literatura, investigar os mecanismos de ação do Δ 9-THC e do CBD na terapia de redução de danos de etanol, cocaína e opioides.

4.2. Objetivo Específico

Com base nos mecanismos de ação, justificar o uso clínico e especificar a segurança e eficácia do Δ 9-THC e do CBD, utilizados de forma individual ou combinada, na terapia de redução de danos das drogas abordadas neste estudo.



5. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa e não-sistemática da literatura, utilizando as bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo, em função das possibilidades e acessibilidade dos mecanismos de pesquisa e indicadores de relevância das publicações. A busca foi realizada com os seguintes descritores, utilizados em associação ou isoladamente: *Cannabis*, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, canabidiol, etanol, cocaína, opioides, redução de danos, abstinência. Baseado nisso, os critérios de inclusão de artigos foram:

- Artigos compreendidos no período entre 2010 e 2020;
- Artigos nos idiomas português e inglês;
- Artigos que envolvessem trabalhos com humanos (clínicos) e com animais (pré-clínicos).

Os critérios de exclusão de artigos foram:

- Artigos que envolvessem trabalhos *in vitro* ou *in silico*;
- Artigos com temática de ordem social, políticas públicas ou similares;
- Artigos com divergência significativa da temática e dos objetivos deste trabalho.

Os resultados foram apresentados com base nas drogas investigadas (etanol, cocaína e opioides) e subdivididos de acordo com o tipo de estudo (pré-clínicos e clínicos).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa inicial gerou 152 resultados. Após a eliminação dos arquivos duplicados, restaram 136, dos quais 22 atenderam aos critérios de inclusão (ver diagrama da recomendação PRISMA, figura 5). Neste trabalho, a utilização dessa recomendação teve o objetivo de esclarecer como foi feito o processo de coleta e justificar o número de artigos selecionados.

Nas seções a seguir, foram avaliados os efeitos de CBD e Δ^9 -THC em relação ao etanol, cocaína e opioides, em modelos pré-clínicos (n=17) e clínicos (n=5). As tabelas 1, 2 e 3 fornecem um resumo dos resultados relacionados ao etanol, cocaína e opioides, respectivamente. Vale ressaltar que, nas tabelas, alguns artigos se repetem por apresentarem resultados relacionados a mais de uma droga, ou até mesmo às três drogas abordadas nesta revisão.

- **Número de artigos selecionados com base nas drogas etanol, cocaína e opioides**

Foram selecionados 9 artigos relacionados ao etanol, sendo 6 pré-clínicos e 3 clínicos; 10 relacionados à cocaína, sendo 8 pré-clínicos e 2 clínicos e 8 relacionados aos opioides, sendo 5 pré-clínicos e 3 clínicos.

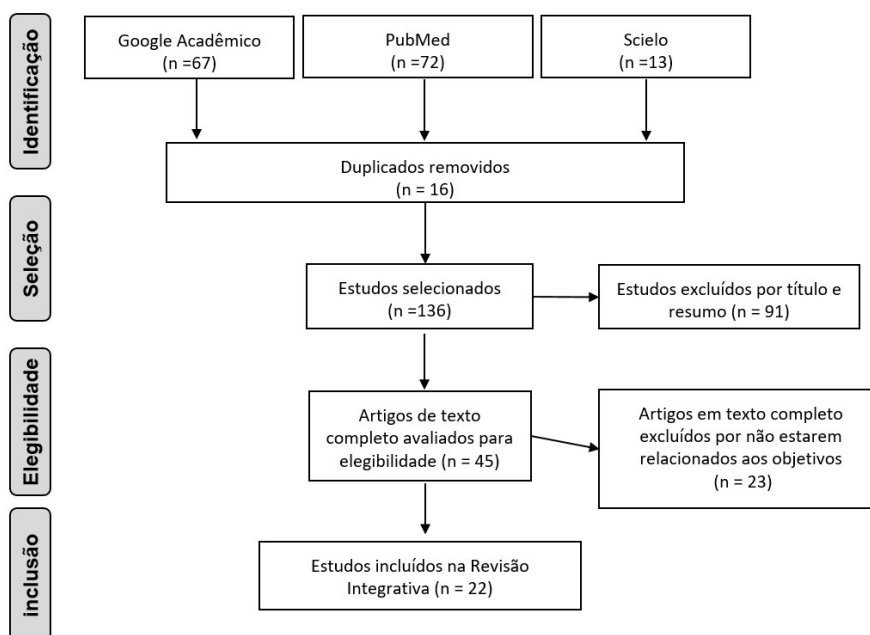


Figura 5. Diagrama PRISMA (Recomendação preferencial para Revisões Sistemáticas e Meta-análises) (Galvão, Pansani & Harrad, 2015).

Os estudos clínicos e pré-clínicos dos efeitos de CBD e/ou Δ 9-THC nos resultados relacionados ao etanol, cocaína e opioides abordam diferentes tratamentos e trazem resultados que mostram o potencial terapêutico desses canabinóides em diversas áreas relacionadas à DQ das drogas em questão, bem como os mecanismos de ação envolvidos. Cada um desses estudos é descrito abaixo e resumido nas Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1. Artigos selecionados relacionando o etanol

Etanol					
Nº	Autores/ Ano	Objetivo/ Metodologia	Substância de Uso Terapêutico	Resultados	Tipo de estudo
1	Liput et al., 2013	O estudo examinou os efeitos neuroprotetores do CBD transdérmico em ratos Sprague Dawley adultos machos submetidos ao consumo excessivo de etanol.	CBD	- O CBD transdérmico evita a neurodegeneração induzida pelo etanol.	Pré-clínico
2	Gonzalez-Cuevas et al., 2018	Ratos Wistar machos com histórico de autoadministração de etanol ou cocaína receberam CBD transdérmico em intervalos de 24 horas por 7 dias para testar a capacidade do CBD de prevenir a recaída induzida pelo contexto e por estresse. Além disso, foi avaliado o efeito ansiolítico do CBD no labirinto em cruz elevado.	CBD	- O CBD atenuou a busca de drogas induzida pelo contexto e induzida pelo estresse sem o desenvolvimento de tolerância, efeitos sedativos ou interferência com o comportamento motivado normal; - O CBD reduziu a ansiedade e evitou o desenvolvimento de impulsividade em ratos com histórico de dependência de etanol.	Pré-clínico
3	Viudez-Martinez et al., 2017	O estudo avaliou os efeitos do CBD no reforço, motivação e recaída do uso de etanol em camundongos machos C57BL / 6 J.	CBD	- CBD reduziu a hipotermia induzida pelo etanol e a convulsão; - Reduziu o consumo de etanol e a preferência na escolha entre duas garrafas, uma contendo água e a outra etanol; - Diminuiu a ingestão, auto-administração e reduziu a recaída;	Pré-clínico



				- CBD reduziu a expressão de tirosina hidroxilase, Oprm1, CB1 e GPR55 e aumentou a expressão de CB2.	
4	Viudez-Martinez et al., 2018	O estudo com camundongos C57BL / 6 machos, testou a eficácia da combinação de baixas doses de naltrexona (Ntx) (0,7 mg/kg ⁻¹) e CBD (20 mg/kg ⁻¹) no consumo de etanol e na motivação para beber.	CBD (+Ntx)	- A administração de CBD + Ntx reduziu a motivação e a ingestão de etanol no procedimento de auto-administração oral em uma proporção maior do que os medicamentos administrados isoladamente.	Pré-clínico
5	Wang et al., 2017	O estudo investigou os efeitos do CBD na lesão hepática induzida por ingestão crônica de etanol em camundongos C57BL/6 J fêmeas.	CBD	- CBD atenuou os danos hepáticos induzidos pelo etanol, atenuou a inflamação, diminuiu o aumento de triglicerídeos no fígado e o acúmulo de gotículas de gordura; - CBD melhorou a desregulação metabólica hepática induzida pelo álcool e a esteatose.	Pré-clínico
6	Filev et al., 2017	O estudo verificou os efeitos de CBD e Δ9-THC na expressão da sensibilização locomotora induzida por etanol em camundongos DBA/2 machos adultos.	CBD + Δ9-THC	-Os camundongos tratados com Δ9-THC ou Δ9-THC + CBD mostraram expressão reduzida de sensibilização locomotora, em comparação com o grupo controle.	Pré-clínico
7	Lau et al., 2015	A pesquisa foi realizada através de entrevistas qualitativas com usuários de <i>Cannabis</i> pertencentes à geração <i>Baby Boomer</i> (nascidos entre 1946 e 1964). As entrevistas foram analisadas para descobrir as crenças dos usuários na redução de danos e práticas de substituição com <i>Cannabis</i> .	<i>Cannabis in natura</i>	- Os participantes do estudo descreveram o uso de <i>Cannabis</i> como uma alternativa mais segura para álcool, drogas ilícitas e produtos farmacêuticos com base em suas percepções de efeitos colaterais menos adversos, baixo risco de dependência e maior eficácia no alívio de sintomas, como a dor crônica.	Clínico
8	Lucas et al., 2015	O estudo examina o uso de <i>Cannabis</i> como substituto de etanol, substâncias ilícitas e medicamentos prescritos entre 473 adultos que usaram <i>Cannabis</i> para fins terapêuticos.	<i>Cannabis in natura</i>	- A substituição de etanol, drogas ilícitas ou medicamentos por <i>Cannabis</i> foi relatada por 87% dos entrevistados, sendo que 80,3% relataram substituição de medicamentos prescritos,	Clínico



				51,7% de etanol e 32,6% de drogas ilícitas; - Pacientes com menos de 40 anos eram mais propensos à substituição de todas as três classes de drogas em comparação aos pacientes mais idosos.	
9	Lucas & Walsh, 2017	271 pacientes autorizados a utilizar <i>Cannabis</i> terapêutica participaram de uma pesquisa online com 107 perguntas sobre dados demográficos, padrões de uso e efeito de substituição da <i>Cannabis</i> .	<i>Cannabis in natura</i>	- 71% dos entrevistados relataram substituir medicamentos, etanol, tabaco /nicotina ou drogas ilícitas por <i>Cannabis</i> ; - Dos 71% que relataram fazer alguma substituição, 63% estavam substituindo medicamentos por <i>Cannabis</i> ; - 30% desses medicamentos substituídos por <i>Cannabis</i> eram opioides, 16% eram benzodiazepínicos e 12% antidepressivos. - 25% dos entrevistados que substituíam alguma substância por <i>Cannabis</i> relataram estar substituindo etanol, 12% cigarros/tabaco e 3% drogas ilícitas.	Clínico

Tabela 2. Artigos selecionados relacionando a cocaína

Cocaína					
Nº	Autores/Ano	Objetivo/ Metodologia	Substância de Uso Terapêutico	Resultados	Tipo de estudo
1	Gonzales-Cuevas et al., 2018	Ratos Wistar machos com histórico de autoadministração de etanol ou cocaína receberam CBD transdérmico em intervalos de 24 horas por 7 dias para testar a capacidade do CBD de prevenir a recaída induzida pelo contexto e por estresse. Além disso, foi avaliado o efeito ansiolítico do	CBD	- O CBD atenuou a busca de drogas induzida pelo contexto e induzida pelo estresse sem o desenvolvimento de tolerância, efeitos sedativos ou interferência com o comportamento motivado normal; - O CBD reduziu a ansiedade experimental e evitou o desenvolvimento de impulsividade em ratos com histórico de dependência de etanol.	Pré-clínico

		CBD no labirinto em cruz elevado.			
2	Galaj et al., 2019	<p>O estudo avaliou sistematicamente o potencial terapêutico do CBD no tratamento do transtorno por uso de cocaína. A pesquisa utilizou-se de ratos <i>Long-Evans</i> machos para explorar os mecanismos relacionados aos receptores canabinóides.</p>	CBD	<ul style="list-style-type: none">- O CBD inibiu a autoadministração de baixas doses de cocaína, mas não produziu o mesmo efeito em doses mais elevadas de cocaína;- No teste de <i>break-point</i>, os animais submetidos a um intervalo de uma hora sem cocaína e tratados com CBD reduziram a autoadministração;- CBD bloqueou o aumento da estimulação elétrica cerebral induzido pela cocaína;- O bloqueio dos receptores CB2, 5-HT1A ou TRPV1 atenuou a ação do CBD na auto-administração;- O CBD atenuou o aumento de dopamina extracelular induzido pela cocaína de forma dependente da dose no núcleo <i>accumbens</i>.	Pré-clínico
3	Vilela et al., 2015	<p>Estudo realizado com camundongos Swiss machos com o objetivo de testar a hipótese de que o tratamento com um inibidor da hidrólise da anandamida, URB597, ou com o CBD protege contra a toxicidade da cocaína.</p>	CBD	<ul style="list-style-type: none">- URB597 (1,0 mg/kg) inibiu a convulsão induzida por cocaína, mas não protegeu contra lesão hepática aguda;- CBD (30 mg/kg) reduziu a inflamação aguda do fígado e os danos induzidos pela cocaína e preveniu as convulsões associadas;- A lesão hepática prévia induzida por outra droga hepatotóxica (paracetamol) aumentou a convulsão e a letalidade induzida pela intoxicação por cocaína.	Pré-clínico
4	Luján et al., 2018	<p>O estudo avaliou a capacidade do CBD de atenuar as propriedades reforçadoras da cocaína em ratos CD1 machos. Para isso, foram realizados os testes de labirinto em cruz elevado, reconhecimento de objetos, sensibilização induzida por cocaína, preferência</p>	CBD	<ul style="list-style-type: none">- O CBD induziu efeitos ansiolíticos no labirinto em cruz elevado;- No teste de reconhecimento de objetos, o CBD melhorou o desempenho no reconhecimento de objetos em comparação com o grupo controle.- O CBD reduziu a preferência condicionada ao lugar induzida pela cocaína, mas	Pré-clínico

		condicionada ao lugar e experimentos de auto-administração.		não a sensibilização comportamental; - O CBD atenuou a ingestão de cocaína, mas não alterou o restabelecimento do comportamento de busca por cocaína; - O CBD aumentou a expressão do CB1 e a proliferação neuronal no hipocampo de animais autoadministrados com cocaína.	
5	Gobira et al., 2015	O estudo realizado com camundongos Swiss machos testou a hipótese de que o CBD protege contra convulsões induzidas por cocaína, possivelmente por meio da ativação da via mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), além da redução na liberação de glutamato.	CBD	- O CBD preveniu convulsões induzidas por cocaína em camundongos; - Os antagonistas de CB1 e CB2 falharam em inibir os efeitos do CBD; - A cocaína aumentou, enquanto o CBD reduziu a liberação de glutamato; - A inativação de mTOR inibiu os efeitos do CBD.	Pré-clínico
6	Mahmud et al., 2017	O estudo investigou os efeitos de um tratamento agudo com CBD na autoadministração e na busca de cocaína em ratos machos <i>Long Evans</i> .	CBD	- A autoadministração de cocaína não foi atenuada por injeções de CBD (5 mg/kg e 10 mg/kg) quando os animais foram testados 30 min e 24h após o tratamento; - O tratamento com CBD (5 mg/kg ou 10 mg/kg) também não atenuou a busca de cocaína após um período de abstinência de 14 dias; - O tratamento com CBD (10 mg/kg) resultou em um efeito ansiolítico significativo no labirinto em cruz elevado.	Pré-clínico
7	de Carvalho & Takahashi, 2017	O estudo utilizou ratos <i>Wistar</i> machos em testes de preferência condicionada ao lugar induzida por drogas para investigar se o CBD, administrado logo após as sessões de reativação, afetaria a reconsolidação da memória de recompensa, ou aversão condicionada ao lugar por morfina e cocaína.	CBD	- O CBD prejudicou a reconsolidação da Preferência Condicionada ao Lugar (CPP) por morfina e cocaína; - O CBD reduziu significativamente tanto a CPP por morfina quanto a subsequente aversão condicionada ao lugar (CAP) precipitada pela naltrexona no mesmo contexto.	Pré-clínico



8	Katsidoni, Anagnostou & Panagis, 2013	O estudo investigou os efeitos do CBD sobre a recompensa de morfina e cocaína usando o paradigma da auto estimulação intracraniana em ratos <i>Sprague-Dawley</i> machos.	CBD	<ul style="list-style-type: none">- A dose baixa de CBD não afetou o reforço na estimulação cerebral, enquanto que doses mais altas aumentaram significativamente o limiar necessário para a autoestimulação intracraniana (ICSS);- Tanto a cocaína quanto a morfina reduziram os limiares de ICSS;- O CBD inibiu o efeito recompensador da morfina, mas não da cocaína.	Pré-clínico
9	Socias et al., 2017	O estudo foi realizado a partir da coleta de dados de participantes que relataram o uso intencional de <i>Cannabis</i> para reduzir o uso de crack entre pessoas que usam drogas ilícitas.	<i>Cannabis in natura</i>	<ul style="list-style-type: none">- 122 participantes relataram uso intencional de <i>Cannabis</i> para reduzir o uso de crack pelo menos uma vez;- No período posterior ao uso intencional de <i>Cannabis</i> para reduzir o uso de crack, foi observado a diminuição do uso de crack;- A frequência de uso de <i>Cannabis</i> foi maior durante os períodos de uso intencional para reduzir o crack, com uma tendência decrescente nos períodos posteriores.	Clínico
10	Gonçalves & Nappo, 2015	Foi realizado um estudo qualitativo com entrevistas com 27 usuários de crack que combinaram seu uso com a maconha. O estudo buscou identificar os motivos pelos quais os usuários combinaram crack com maconha e as implicações disso para a saúde deles.	<i>Cannabis in natura</i>	<ul style="list-style-type: none">- Os entrevistados relataram que a combinação do uso de crack com maconha proporcionou “proteção” (reduziu os efeitos indesejáveis, melhorou o sono e o apetite, reduziu o desejo por crack e permitiu que os pacientes recuperassem qualidade de vida).	Clínico

Tabela 3. Artigos selecionados relacionando os opioides

Opioides					
Nº	Autores/ Ano	Metodologia/Objetivos	Substância de Uso Terapêutico	Resultados	Tipo de estudo
1	Markos et al., 2018	O estudo utilizou-se de testes com 100 camundongos C57BL/6 machos para determinar se o CBD atenuou o desenvolvimento da recompensa por morfina no paradigma de preferência condicionada ao lugar.	CBD	- O CBD (10 mg/kg) atenuou a Preferência Condicionada ao Lugar induzida pela morfina; - O CBD, nas doses utilizadas (2,5; 5,0; 10,0 e 20,0 mg/ kg/ mL) não apresentou propriedades recompensadoras ou aversivas.	Pré-clínico
2	Katsidoni, Anagnostou & Panagis, 2013	O estudo investigou os efeitos do CBD sobre a recompensa de morfina e cocaína usando o paradigma da auto estimulação intracraniana em ratos <i>Sprague-Dawley</i> machos.	CBD	- A dose baixa de CBD não afetou o reforço na estimulação cerebral, enquanto que doses mais altas aumentaram significativamente o limiar necessário para a autoestimulação intracraniana (ICSS); - Tanto a cocaína quanto a morfina reduziram os limiares de ICSS; - O CBD inibiu o efeito recompensador da morfina, mas não da cocaína.	Pré-clínico
3	de Carvalho & Takahashi, 2017	O estudo utilizou ratos <i>Wistar</i> machos em testes de preferência condicionada ao lugar induzida por drogas para investigar se o CBD, administrado logo após as sessões de reativação, afetaria a reconsolidação da memória de recompensa, ou aversão condicionada ao lugar por morfina e cocaína.	CBD	- O CBD prejudicou a reconsolidação da Preferência Condicionada ao Lugar (CPP) por morfina e cocaína; - O CBD reduziu significativamente tanto a CPP por morfina quanto a subsequente aversão condicionada ao lugar (CAP) precipitada pela naltrexona no mesmo contexto.	Pré-clínico
4	Li, Koek & France, 2012	O estudo examinou os efeitos da administração de $\Delta 9$ -THC na autoadministração de heroína em 6 macacos rhesus, sendo 3 machos e 3 fêmeas.	$\Delta 9$ -THC	- A administração de $\Delta 9$ -THC diminuiu a auto-administração de heroína.	Pré-clínico



5	Gerak & França, 2016	Quatro macacos rhesus machos receberam 3,2 mg/kg de morfina isolada ou em combinação com 1 mg/kg de Δ 9-THC duas vezes ao dia para determinar se o tratamento concomitante com THC alterava a dependência por morfina.	Δ 9-THC	<ul style="list-style-type: none">- A tolerância antinociceptiva foi maior durante o tratamento com a combinação;- O Δ9-THC não alterou o desenvolvimento de dependência por morfina.	Pré-clínico
6	Lucas et al., 2015	O estudo examinou o uso de <i>Cannabis</i> como substituto de etanol, substâncias ilícitas e medicamentos prescritos entre 473 adultos que usavam <i>Cannabis</i> para fins terapêuticos.	<i>Cannabis in natura</i>	<ul style="list-style-type: none">- A substituição de álcool, drogas ilícitas ou medicamentos por <i>Cannabis</i> foi relatada por 87% dos entrevistados, 80,3% relataram substituição de medicamentos prescritos, 51,7% de etanol e 32,6% de drogas ilícitas;- Pacientes com menos de 40 anos eram mais propensos à substituição de todas as três classes de drogas do que os pacientes mais idosos.	Clínico
7	Lucas & Walsh, 2017	271 pacientes autorizados a utilizar <i>Cannabis</i> terapêutica participaram de uma pesquisa online com 107 perguntas sobre dados demográficos, padrões de uso e efeito de substituição da <i>Cannabis</i> .	<i>Cannabis in natura</i>	<ul style="list-style-type: none">-71% dos entrevistados relataram substituir medicamentos, etanol, tabaco /nicotina ou drogas ilícitas por <i>Cannabis</i>;-Dos 71% que relataram fazer alguma substituição, 63% estavam substituindo medicamentos por <i>Cannabis</i>;-30% desses medicamentos substituídos por <i>Cannabis</i> eram opioides, 16% eram benzodiazepínicos e 12% antidepressivos.-25% dos entrevistados que substituíam alguma substância por <i>Cannabis</i> relataram estar substituindo etanol, 12% cigarros/tabaco e 3% drogas ilícitas.	Clínico
8	Lau et al., 2015	A pesquisa foi realizada através de entrevistas qualitativas com usuários de <i>Cannabis</i> pertencentes à geração	<i>Cannabis in natura</i>	<ul style="list-style-type: none">- Os participantes do estudo descreveram o uso de <i>Cannabis</i> como uma alternativa mais segura para o etanol, drogas ilícitas	Clínico



Baby Boomer (nascidos entre 1946 e 1964). As entrevistas foram analisadas para descobrir as crenças dos usuários na redução de danos e outras práticas de substituição com *Cannabis*.

e produtos farmacêuticos com base em suas percepções de efeitos colaterais menos adversos, baixo risco de dependência e maior eficácia no alívio de sintomas, como a dor crônica.

A partir dos estudos selecionados, buscou-se agrupar os artigos por temas correlatos, com o objetivo de tornar a discussão mais coerente. Os temas estão especificados pelos itens.

6.1. Estudos Pré-clínicos

6.1.1. Modulação comportamental

- **Consumo e recaída**

Um estudo com camundongos mostrou que a administração de CBD reduziu as propriedades de reforço, motivação e recaída com o uso do etanol (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2017). Nesse estudo, doses crescentes de CBD intraperitoneal (ip) (30, 60 e 120 mg/kg) diminuíram progressivamente a preferência por etanol (de 75% para 55%) e a ingestão (de cerca de 6g de etanol/kg de peso corporal/dia para 3,5 g/kg/dia). Os resultados do estudo foram confirmados com um paradigma operante, onde os animais tinham que pressionar uma alavanca para terem acesso a uma solução de etanol a 8%. No contexto desse paradigma, a administração da formulação subcutânea (sc) de micropartículas de liberação controlada de CBD (30 mg/kg/dia) reduziu significativamente o número de pressões à alavanca em cerca de 40% em uma programação de uma pressão necessária para obter etanol, bem como em uma programação mais exigente, de três pressões necessárias para obter etanol. Esse resultado é útil para avaliar a motivação para a obtenção de etanol, pois o esforço requerido para conseguir a droga pode ser maior ou menor, a depender da motivação (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2017).

O CBD também reduziu a motivação para a obtenção de etanol em cerca de 50% e a recidiva em cerca de 30% após uma sessão de extinção com uma dose de 120 mg/kg ip. Ainda foi observada uma diminuição da abstinência em animais tratados com CBD em



comparação com o grupo controle. Além disso, a administração aguda de etanol ip (30mg/kg/dia) não alterou as temperaturas basais de camundongos tratados com CBD, enquanto aqueles tratados com veículo revelaram diminuição da temperatura em 30 minutos, sugerindo um efeito protetor do CBD na hipotermia causada pelo etanol (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2017).

Além desses resultados, o tratamento com CBD também foi associado a mudanças na expressão gênica de alvos relacionados à DQ de etanol. Uma única administração de CBD (30 mg/kg/dia, sc) durante a auto-administração oral de etanol, diminuiu a expressão gênica dos receptores Oprm1 (receptor opioide do tipo mu), GPR55 (receptor canabinóide) e CB1 no núcleo *accumbens*, enquanto a expressão do receptor CB2 foi aumentada; também reduziu a expressão do gene que codifica a tirosina hidroxilase (TH) na área tegmental ventral (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2017). Apesar de poucos dados estarem disponíveis sobre os mecanismos envolvidos nos efeitos do CBD, essas alterações induzidas na expressão gênica estão de acordo com a literatura, que sugere que o CBD atua como modulador alostérico negativo (MAN) do receptor CB1, inibindo a FAAH, enzima responsável pela hidrólise da anandamida. Com base nisso, é possível supor que a modificação dos níveis de endocanabinoides pode ser responsável, pelo menos em parte, pelas alterações neuroquímicas induzidas pelo CBD (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2017).

Em um segundo estudo, os mesmos autores demonstraram que a combinação de CBD e naltrexona reduziu o consumo de etanol e a motivação para a sua obtenção de forma mais eficiente do que qualquer uma das duas drogas administradas isoladamente. O tratamento com CBD reduziu, ainda, a expressão do gene do receptor 5-HT_{1A} no núcleo dorsal da rafe (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2018).

Um estudo de Gonzalez-Cuevas et al. (2018) demonstrou que uma preparação transdérmica de CBD (15 mg/kg em intervalos de 24h por 7 dias) atenuou a recaída induzida por estresse e contexto pela busca de etanol e cocaína. Ainda, foi observado que o efeito do CBD não diminuiu com administrações múltiplas, não sendo observado o desenvolvimento de tolerância. Ao contrário disso, a recaída pelo uso das duas drogas permaneceu reduzida por um período de aproximadamente 5 meses, apesar dos níveis plasmáticos e cerebrais de CBD permanecerem detectáveis apenas por 3 dias



(GONZALEZ-CUEVAS et al., 2018). A recaída após períodos de abstinência é uma importante característica da DQ e é um desafio no tratamento desse transtorno. Assim como acontece em humanos, a recaída pelo uso é observada nos animais experimentais quando reexpostos à droga, a estímulos ambientais associados à ingestão da droga ou a uma condição estressante (GONZALEZ-CUEVAS et al., 2018).

- **Auto-administração**

Em ratos, o tratamento agudo com CBD (5 e 10 mg/kg ip) não atenuou a autoadministração de cocaína, quando testado sob um esquema de proporção progressiva de reforço por 30 minutos e 24 horas após o tratamento. O tratamento agudo com CBD também não preveniu a recaída induzida por estímulo em ratos após um período de 14 dias de abstinência (MAHMUD et al., 2017). Já em outro estudo com camundongos, o CBD (20 mg/kg) reduziu o comportamento de autoadministração e a ingestão total de cocaína em uma proporção progressiva (LUJÁN et al., 2018). Num estudo de Galaj et al. (2019), o CBD (10-40 mg/kg) também inibiu a autoadministração de cocaína, mas de forma dose-dependente. Os testes realizados revelaram que a dose de 20 mg/kg de CBD reduziu significativamente a autoadministração induzida por doses baixas de cocaína (0,03, 0,06 e 0,12 mg/kg/ infusão), mas não por doses mais altas de cocaína (0,25, 0,5 e 1 mg/kg/infusão) (GALAJ et al., 2019). A comparação desses resultados pode indicar que altas doses de CBD são necessárias para reduzir a autoadministração de cocaína.

Além dos efeitos terapêuticos do CBD, também vêm sendo investigadas as aplicações do Δ 9-THC no tratamento e/ou redução dos danos causados pelo consumo excessivo de drogas indutoras de DQ.

Dois trabalhos analisaram tratamentos com a combinação de Δ 9-THC e opioides (LI, KOEK & FRANCE, 2012; GERAK & FRANÇA, 2016). Os estudos foram realizados com macacos rhesus e indicaram que o Δ 9-THC aumentou os efeitos antinociceptivos opioides, apontando para a possibilidade de usar uma combinação de Δ 9-THC e opioides no tratamento da dor. Além disso, os resultados mostraram que o Δ 9-THC diminuiu a autoadministração de heroína, não interferindo sobre os efeitos de reforço positivo da heroína (LI, KOEK & FRANCE, 2012). Embora a administração do Δ 9-THC associado à morfina tenha aumentado o desenvolvimento da tolerância, teve pouco impacto no



desenvolvimento da dependência, que pôde ser medida pelo monitoramento dos sinais e sintomas de abstinência. A descontinuação do tratamento no grupo que recebeu apenas morfina apresentou aumento da frequência cardíaca diurna e noturna e maior expressão dos sinais e sintomas de abstinência em comparação com o grupo que recebeu a combinação morfina + Δ^9 -THC (GERAK & FRANÇA, 2016). Esses achados apoiam a visão de que a combinação de agonistas de receptores de canabinoides e opioides (por exemplo, para tratar a dor) não aumenta, e pode diminuir a probabilidade de overdose e abuso dos opioides.

- **Recompensa**

Um estudo de Katsidoni, Anagnostou & Panagis (2013) demonstrou os efeitos do CBD no efeito facilitador da recompensa de morfina e cocaína, usando o paradigma da autoestimulação intracraniana (ICSS).

Os resultados desse estudo demonstraram que o CBD não exibiu propriedades de reforço no paradigma ICSS em nenhuma das doses testadas. Ao invés disso, bloqueia o efeito facilitador da recompensa da morfina, apesar de não bloquear o reforço da cocaína (KATSIDONI, ANAGNOSTOU & PANAGIS, 2013), o que pode indicar que o CBD tem um efeito anti-recompensa. O estudo traz, ainda, que esse efeito do CBD foi revertido pelo pré-tratamento com uma injeção intradorsal (nos núcleos da rafe) de um antagonista seletivo do receptor 5-HT_{1A}, o que indica que esses efeitos foram mediados pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} no núcleo dorsal da rafe. Sobre o fato do CBD não ter agido nas propriedades reforçadoras da cocaína, um estudo de Galaj et al. (2019) mostrou que 20mg/kg de CBD evitou a diminuição do limiar de recompensa causada pela cocaína, o que indica que, talvez, seja necessária uma dose maior para modificar as propriedades de reforço da cocaína. Além disso, o CBD também reduziu os níveis extracelulares de dopamina no núcleo *accumbens* (GALAJ et al., 2019), o que reafirma suas propriedades anti-recompensa.

Esses resultados são consistentes com outros estudos que mostraram que o CBD também atenua os efeitos recompensadores de etanol (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2017), morfina (KATSIDONI, ANAGNOSTOU & PANAGIS, 2013; MARKOS et al., 2018) e cocaína (LUJÁN et al., 2018).



- **Sensibilização Locomotora**

Em um estudo que avaliou o paradigma da sensibilização locomotora, os camundongos tratados com cocaína, por cinco dias, apresentaram aumento da atividade locomotora, mostrando que, quando os animais foram desafiados após a última injeção de cocaína, não houve diferenças nas respostas locomotoras induzidas por cocaína entre camundongos tratados com CBD e veículo. Portanto, o tratamento com CBD na dose de 20 mg/kg não modulou essa resposta ou exerceu influência na expressão da sensibilização locomotora induzida pela cocaína (LUJÁN et al., 2018). Gonzalez-Cuevas et al. (2018) também avaliaram o restabelecimento do comportamento de busca de cocaína induzido por pistas contextuais. No experimento com ratos, utilizando-se do mesmo paradigma, o tratamento com CBD (~ 15 mg/kg) também não demonstrou diferenças significativas na atividade locomotora em relação ao grupo controle (GONZALEZ-CUEVAS et al., 2018). Esses resultados indicam que o CBD, aparentemente, não promove mudanças nesse modelo de comportamento quando induzido pela à cocaína.

Além dos estudos apresentados acima, que tratam da cocaína, um estudo verificou se o CBD e o $\Delta 9$ -THC, administrados isoladamente ou em combinação, poderiam bloquear a expressão da sensibilização locomotora induzida pelo etanol em camundongos (FILEV et al., 2017). O estudo examinou os efeitos de 4 dias de pré-tratamento com CBD (2,5 mg/kg), $\Delta 9$ -THC (2,5 mg/kg) ou a combinação de ambos, em comparação com um outro grupo que recebeu solução salina. Um dia após a última injeção de CBD, os camundongos receberam uma injeção de desafio de etanol (2,0 g/ kg ip) para testar a expressão de sensibilização. Em seguida, foi observado que o $\Delta 9$ -THC, isoladamente ou e combinado com o CBD, reduziu a expressão da sensibilização locomotora induzida pelo etanol em comparação com o grupo controle. Porém, nenhum efeito foi observado com o tratamento com CBD administrado isoladamente (FILEV et al., 2017).

Esses resultados sugerem que o $\Delta 9$ -THC inibe a expressão da sensibilização locomotora induzida pelo etanol, o que é relevante quando considera-se que o etanol, assim como diferentes drogas psicoativas, induzem um aumento progressivo e persistente da atividade locomotora que, subsequentemente, gera o aumento



da liberação de dopamina e a plasticidade neural no corpo estriado, uma região que regula os comportamentos motivacionais (FILEV et al., 2017). Desse modo, observa-se que a sensibilização comportamental representa uma fase de transição do abuso para a DQ em roedores (RODRIGUES et al., 2020). Além disso, a sensibilização mesolímbica é importante na manutenção do uso e recaída (FILEV et al., 2017).

- **Ansiedade**

A eficácia do tratamento com o CBD foi avaliada por três estudos utilizando o teste de comportamentos relacionados à ansiedade no labirinto em cruz elevado (LCE) (GONZALEZ-CUEVAS et al., 2018; LUJÁN et al., 2018 e MAHMUD et al., 2017). Gonzalez-Cuevas et al. (2018) testaram o efeito do CBD no LCE em ratos com histórico de consumo de etanol e cocaína e outros sem exposição prévia a essas drogas. O CBD (15 mg/kg) diminuiu os comportamentos relacionados à ansiedade em ambos os grupos. Em outro estudo que testou os efeitos do CBD, mas agora apenas com ratos expostos à cocaína, Luján et al. (2018) utilizaram 20 mg/kg de CBD para realizar o teste, enquanto Mahmud et al. (2017), 10mg/kg (LUJÁN et al., 2018; MAHMUD et al., 2017). Nos três estudos mencionados, o CBD apresentou efeitos ansiolíticos. O tratamento com CBD aumentou o tempo gasto de exploração dos braços abertos, o que sinaliza a capacidade do CBD de reduzir os comportamentos relacionados à ansiedade nos ratos tratados.

No estudo de Luján et al. (2018), os resultados mostraram que a dose de CBD capaz de produzir efeitos ansiolíticos induziu também proliferação neural e uma expressão do receptor CB1 regulada positivamente no hipocampo de camundongos não expostos à cocaína (LUJÁN et al., 2018). Sabendo-se que a neurogênese hipocampal adulta está associada à regulação das funções cognitivas e emocionais e seu prejuízo tem sido implicado em transtornos psiquiátricos como a ansiedade (CAMPOS et al, 2013), esses resultados endossam as aplicações do CBD no tratamento da DQ, uma vez que a ansiedade pode ser um fator predisponente à recaída.

- **Preferência Condicionada ao Lugar**

De acordo com de Carvalho & Takahashi (2017), que utilizaram uma tarefa clássica de Preferência Condicionada ao Lugar (CPP) para investigar se a memória induzida por drogas, após estabelecida, poderia ser interrompida pela administração de CBD, ratos foram treinados a associar um contexto aos efeitos prazerosos ou



recompensadores de uma droga, no caso morfina e cocaína, ou aversão condicionada ao lugar (CPA) provocada por naltrexona. Os animais tratados com CBD (10 mg/kg) apresentaram uma interrupção significativa da CPP de morfina e cocaína 24 horas após a reativação da memória, em comparação com o grupo controle.

Essa interrupção foi persistente até 14 dias após o tratamento, sugerindo que o efeito do CBD na redução da CPP é persistente. Além disso, O CBD reduziu significativamente tanto a CPP por morfina quanto a subsequente CPA precipitada pela naltrexona, no mesmo contexto (DE CARVALHO & TAKAHASHI, 2017).

Markos et al. (2017), também demonstraram essa capacidade do CBD de atenuar a recompensa da morfina no paradigma da preferência condicionada ao lugar (CPP). Os camundongos envolvidos no estudo receberam injeções IP de solução salina ou morfina e doses crescentes de CBD. Os resultados mostraram que a preferência ao lugar, produzida pela morfina, foi bloqueada de forma dose-dependente pelo CBD, sendo o maior efeito observado com 10mg/kg. Além disso, nenhuma das doses testadas de CBD exibiu sinais de recompensa ou aversão (MARKOS et al., 2017).

Dessa forma, esses resultados indicam que o CBD prejudica a reconsolidação da preferência para ambientes relacionados à administração de opioides e drogas psicoestimulantes, e que esse efeito é resultado de alterações nos processos gerais de reconsolidação da memória emocional. Essas evidências dos efeitos do CBD são relevantes, pois a reconsolidação de memórias associadas à drogas representa um fator importante para a recaída.

6.1.2. Proteção neuronal e hepática

Um estudo de Liput et al. (2013) examinou os efeitos neuroprotetores do CBD transdérmico em ratos submetidos ao consumo excessivo de etanol. Para isso, foi utilizado o procedimento de Majchrowicz (1975), um paradigma muito utilizado em estudos que examinam a DQ e os danos cerebrais induzidos pelo etanol. Esse modelo mantém níveis de etanol no sangue típicos da DQ, com um padrão claro de neurodegeneração, durante um período de compulsão alimentar de 4 dias (LIPUT et al., 2013). O estudo determinou a concentração plasmática de CBD necessária para atingir um efeito neuroprotetor, de aproximadamente 100ng/mL. Essa concentração foi alcançada no dia 3, com a aplicação transdérmica de um gel de 5,0% de CBD, o que



resultou em uma redução de 48,8% na neurodegeneração no córtex entorrinal, região do cérebro relacionada à consolidação e reconsolidação de memórias (LIPUT et al., 2013). Em outro estudo, esse efeito neuroprotetor foi reafirmado quando a administração de CBD (60mg/kg, ip) reduziu a hipotermia e as convulsões associadas a altas doses agudas de etanol (VIUDEZ-MARTÍNEZ et al., 2017).

Ainda em relação ao efeito neuroprotetor do CBD, dois trabalhos demonstraram a ação desse canabinóide nas convulsões induzidas por cocaína (GOBIRA et al, 2015; VILELA et al., 2015). No primeiro estudo, assim como sugere a literatura, a cocaína induziu crises convulsivas em camundongos. Nesse experimento, o pré-tratamento com CBD (30mg/kg) aumentou a latência e reduziu, em todas as dosagens testadas (15, 30, 60 e 90 mg/kg), a duração das convulsões induzidas pela cocaína (GOBIRA et al., 2015).

Seguindo o objetivo de tornar mais claros os mecanismos pelos quais o CBD exerce suas funções neuroprotetoras, o estudo de Gobira et al. (2015) também demonstrou os efeitos neuroquímicos de cocaína e CBD. Enquanto a cocaína aumentou a liberação de glutamato, o CBD reduziu a liberação desse neurotransmissor nos sinaptossomas hipocâmpais, o que indica que o mecanismo pelo qual o CBD reduz as convulsões e a neurotoxicidade da cocaína pode estar relacionado à atenuação da neurotransmissão excitatória no hipocampo (GOBIRA et al., 2015). Além disso, foi observado que antagonistas de CB1 e CB2 não revertem o efeito protetor do CBD (GOBIRA et al., 2015), sugerindo que os efeitos do CBD não foram mediados por esses receptores canabinóides. Em contrapartida, foi demonstrado que o pré-tratamento com a rapamicina, um inibidor de mTOR (1,0 ou 5,0 mg/kg), reverteu o efeito protetor do CBD na duração e latência das convulsões. A mTOR (*mammalian target of rapamycin* - alvo da rapamicina em mamíferos) é uma via de sinalização que age na regulação das alterações celulares envolvidas nas crises convulsivas e epilépticas. Assim, esse resultado sugere que o efeito anticonvulsivante do CBD pode ser mediado pela ativação dessa via intracelular (GOBIRA et al., 2015).

No estudo de Vilela et al. (2015), o CBD (30mg/kg), além de prevenir as convulsões induzidas pela cocaína, reduziu a inflamação aguda do fígado e regenerou completamente a lesão hepática induzida por cocaína em camundongos (VILELA et al, 2015). Os autores também observaram que uma lesão hepática prévia, provocada por



um medicamento hepatotóxico (acetaminofeno), aumentou a gravidade das convulsões e a letalidade induzida pela intoxicação por cocaína associando, assim, danos hepáticos a uma predisposição às convulsões (VILELA et al., 2015).

Reafirmando as propriedades hepatoprotetoras do CBD, demonstradas no estudo anterior, relacionado à cocaína (VILELA et al., 2015), Wang et al. (2017) demonstraram os efeitos do CBD na lesão hepática induzida pela ingestão crônica de etanol. O estudo realizado com camundongos envolveu o consumo crônico de etanol por meio de uma dieta contendo 5% de etanol por 10 dias. Um dos grupos recebeu CBD e o outro (grupo controle), uma solução veículo, ambos administrados (ip) (5 ou 10mg/kg/dia) durante a exposição ao etanol. No dia 11, os camundongos foram inoculados com uma dose única de etanol ou dextrina-maltose isocalórica. Em seguida, foi observado que o etanol elevou as enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) e os triglicerídeos hepáticos, demonstrando lesão hepática (WANG et al., 2017). No grupo que recebeu etanol+CBD, essas alterações patológicas foram atenuadas. O CBD atenuou significativamente a elevação das transaminases séricas induzidas pela dieta + etanol, a inflamação hepática e o estresse oxidativo/nitrativo. O tratamento também diminuiu o aumento de triglicerídeos no fígado, bem como o acúmulo de gotículas de gordura induzido pelo etanol. Além disso, o CBD melhorou a desregulação metabólica hepática induzida pelo etanol e a esteatose (WANG et al., 2017).

O consumo crônico de etanol é uma das principais causas de doença hepática em todo o mundo, podendo ainda evoluir para cirrose ou carcinoma hepatocelular. Do mesmo modo, as doenças hepáticas representam um dos problemas de saúde mais significativos relacionados ao consumo excessivo de etanol, e as opções terapêuticas disponíveis ainda são limitadas (WANG et al., 2017). Esses resultados indicam que o CBD pode ter potencial terapêutico no tratamento de doenças hepáticas alcoólicas associadas à inflamação, estresse oxidativo e esteatose.

6.2. Estudos clínicos

Sobre os resultados de pesquisas com humanos, três artigos apresentam os efeitos terapêuticos do uso da *Cannabis in natura* (uso do cigarro de maconha, sem isolamento dos princípios ativos) nos danos causados pelo consumo crônico de etanol,



drogas ilícitas e medicamentos prescritos (LAU et al., 2015; LUCAS et al., 2015; LUCAS & WALSH, 2017) e dois estudos trazem resultados sobre o crack, um derivado da cocaína (SOCÍAS et al., 2017; GONÇALVES & NAPPO, 2015). Diferente da abordagem trazida na apresentação dos estudos pré-clínicos, aqui, os autores abordam o uso da *Cannabis* fumada, com fins terapêuticos ou não. Portanto, os estudos não discriminam os princípios ativos envolvidos, porém subentende-se que os dois canabinóides alvos desta revisão (CBD e Δ^9 -THC) estejam envolvidos, uma vez que apresentam as maiores concentrações, em comparação com os outros princípios ativos (Carvalho et al., 2020).

Os três estudos que tratam de etanol, drogas ilícitas e medicamentos prescritos trazem a visão de usuários que utilizam a *Cannabis* sem finalidade terapêutica (LAU et al., 2015) e de usuários de *Cannabis* terapêutica (LUCAS et al., 2015; LUCAS & WALSH, 2017), sobre suas crenças em redução de danos e práticas de substituição com *Cannabis*.

Tanto os pacientes de *Cannabis* terapêutica quanto os que a usam com fins recreativos, apresentaram um perfil de uso de multidrogas e relataram considerar a *Cannabis* uma alternativa mais segura, em comparação com o etanol e outras drogas, segundo eles, por conta dos efeitos adversos mais controláveis ou menos severos. Muitos expressaram orgulho em conseguir manter o autocontrole com a *Cannabis*, outros relataram sentir prazer com a ausência de potencial para overdose letal e, frequentemente, citavam o baixo risco de indução de DQ (LAU et al., 2015). O estudo de Lau et al. (2015), realizado na baía de São Francisco com usuários pertencentes à geração “Baby Boomer” (nascidos entre 1946 e 1964), concluiu que a substituição da *Cannabis* pode ser um método eficaz de redução de danos para aqueles que não conseguem ou não querem parar de usar drogas completamente (LAU et al., 2015).

No estudo de Lucas et al. (2015), são trazidos dados referentes à substituição com *Cannabis* terapêutica entre 473 adultos. 87% ($n = 410$) dos entrevistados relataram substituir uma ou mais das três substâncias (medicamentos prescritos, etanol e drogas ilícitas) por *Cannabis*, sendo que 36% ($n = 168$) substituíam por apenas uma classe de substâncias, 25% ($n = 118$) substituíam por duas classes e 26% ($n = 124$) substituição por todas as três classes. Dos 87% de entrevistados que relataram fazer substituição de ao menos uma substância pela *Cannabis*, 80,3% substituíam medicamentos prescritos,



51,7% álcool e 32,6% drogas ilícitas. As razões mais comumente relatadas para a substituição foram 'menos efeitos adversos' (51%, $n = 208$), seguidos por 'melhor controle dos sintomas' (49%, $n = 199$) (LUCAS et al., 2015).

Além disso, os entrevistados que relataram substituir medicamentos prescritos pela *Cannabis*, disseram ter mais dificuldade em conseguir quantidades suficientes de *Cannabis*, enquanto que pacientes com menos de 40 anos de idade foram mais propensos a substituir todas as três substâncias por *Cannabis*, em comparação com pacientes mais idosos (LUCAS et al., 2015).

Em 2017, Lucas & Walsh publicaram mais um estudo sobre padrões de uso e efeito da substituição com *Cannabis*. A pesquisa foi realizada com 271 usuários autorizados a comprar *Cannabis* para uso terapêutico. Os resultados mostraram que 63% dos entrevistados substituíam medicamentos prescritos por *Cannabis* e, desses, 30% substituíam opioides, 16% benzodiazepínicos e 12% antidepressivos. Os entrevistados também relataram substituir etanol (25%), cigarros/tabaco (12%) e drogas ilícitas (3%) por *Cannabis* (LUCAS & WALSH, 2017).

Ainda sobre as práticas de substituição, dois estudos investigaram o uso de *Cannabis* com a intenção de controlar o uso de crack. Um estudo longitudinal prospectivo, realizado no Canadá entre 2012 e 2015, com 122 participantes, que relataram usar *Cannabis* para reduzir o uso de crack, concluiu que um período de uso intencional de *Cannabis* foi associado à diminuição da frequência do uso de crack em períodos subsequentes (SOCÍAS et al., 2017). No Brasil, um estudo com 27 usuários de crack visou verificar as formas de combinação dessas drogas e suas consequências (GONÇALVES & NAPPO, 2015). Os resultados da pesquisa mostraram que os participantes relataram buscar várias estratégias para interromper o uso de crack ou amenizar os danos causados por ele, dentre elas: buscar ajuda na religião, evitar o contato com outros usuários e usar outras drogas associadas ao crack, como foi o caso da associação com a *Cannabis* (associação conhecida como “mesclado”). De acordo com os depoimentos, a combinação de crack e maconha não foi a única combinação de drogas utilizada. Mesmo esporadicamente, outras drogas, como etanol, *ecstasy*, cocaína inalada e medicamentos como benzodiazepínicos, também eram usados em combinação



com crack, com a intenção de potencializar os efeitos prazerosos e/ou minimizar os efeitos desagradáveis (GONÇALVES & NAPPO, 2015).

Os entrevistados relataram que a combinação do uso de crack com maconha proporcionava proteção. Esse uso combinado gerou redução dos efeitos indesejáveis, melhorou o sono e o apetite, reduziu a fissura e permitiu que os pacientes recuperassem um pouco da qualidade de vida. A partir das falas dos entrevistados, pode-se observar que, no contexto do crack, os usuários veem a maconha como proteção em diversos âmbitos: redução dos efeitos psicóticos, maior relaxamento, melhora do apetite, redução do comportamento de busca e diminuição da agressividade relacionados à fissura causada pelo crack (GONÇALVES & NAPPO, 2015).

A partir dos resultados desses estudos, percebe-se que a *Cannabis* pode desempenhar um papel significativo na redução dos problemas relacionados ao uso crônico de medicamentos, etanol e drogas ilícitas, sendo evidente que os usuários já identificaram a *Cannabis* como redutor de danos decorrentes do uso de outras drogas.

6.3. SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS

Apesar dos relatos de usuários que veem a *Cannabis* como uma alternativa mais segura e dos achados pré-clínicos que trazem bons resultados associados aos efeitos terapêuticos dos canabinóides, alguns resultados ainda são contraditórios. Portanto é preciso avaliar a segurança das terapias com CBD e Δ 9-THC de acordo com a literatura.

Existe uma extensa linha de pesquisa focada nos efeitos adversos da *Cannabis* e seu potencial terapêutico; no entanto, existe uma lacuna no conhecimento disponível sobre a segurança e eficácia do uso de *Cannabis* em condições terapêuticas devido à extrema variabilidade na metodologia e nas ferramentas de pesquisa. Publicações adicionais mostraram que a exposição repetida a agonistas canabinóides está associada a um risco crescente de efeitos adversos somáticos e psicológicos, incluindo distúrbios respiratórios e cardiovasculares, alterações cognitivas, dependência, psicose, esquizofrenia e transtornos do humor (COHEN, WEIZMAN E WEINSTEIN, 2019).

Por outro lado, estudos sobre o uso de CBD como anticonvulsivante apontam que é geralmente um medicamento bem tolerado, com a maioria dos efeitos adversos sendo leves ou moderados e melhorando com a manutenção do tratamento ou redução da



dosagem. Os efeitos adversos mais frequentes incluem sonolência, diminuição do apetite e diarreia. A maioria desses efeitos ocorre no início do tratamento, com doses acima de 20 mg/kg/dia. Apesar disso, é necessário cuidado na prescrição de CBD por conta da interação com o uso concomitante de outros antiepiléticos, como o ácido valpróico, pois essa combinação está associada à elevação das transaminases e diminuição da contagem de plaquetas. Além disso, o clobazam, administrado juntamente com o CBD, pode produzir um aumento na sonolência (ANCIONES & GIL-NAGEL, 2020).

Sobre o Δ 9-THC, num estudo com usuários diários de *Cannabis*, o dronabinol (Δ 9-THC oral), atenuou a abstinência de *Cannabis* de maneira dose-dependente e resultou em poucos efeitos colaterais adversos ou diminuição no desempenho cognitivo. Além disso, o dronabinol não alterou os efeitos subjetivos da *Cannabis* fumada, mas os aumentos da frequência cardíaca induzidos pela *Cannabis* foram atenuados nas doses de 60 e 120 mg (VANDREY et al., 2013).

As evidências de outros impactos de longo prazo da *Cannabis* são confusas e, provavelmente, influenciadas pela idade do primeiro uso, duração do uso, frequência de uso, potência e condições comórbidas (SACHS, MCGLADE & YURGELUN-TODD, 2015).

Dessa forma, percebe-se que esses canabinóides não são isentos de efeitos adversos e que são necessários mais estudos para que seja possível estabelecer um padrão de uso seguro desses canabinóides na terapêutica da DQ. Mas é preciso destacar que, ainda assim, esses canabinóides representam uma alternativa ao tratamento ou manejo dos sintomas da DQ. Além do que, a farmacoterapia atualmente disponível para o tratamento da DQ também apresenta muitos efeitos adversos, além de não ser totalmente eficaz e apresentar baixa adesão do paciente.

6.4. RESUMO DOS RESULTADOS: UMA CHAMADA PARA A REDUÇÃO DE DANOS

Em resumo, as evidências pré-clínicas e clínicas mostram que tanto o CBD quanto o Δ 9-THC podem ter potencial terapêutico nos problemas relacionados ao uso compulsivo de drogas.

Em relação ao CBD, os principais resultados mostraram que esse canabinóide ofereceu proteção contra a neurodegeneração, hepatotoxicidade e convulsões induzidas



por etanol e cocaína, reduziu o comportamento de busca e ingestão de drogas, apresentou propriedades ansiolíticas, prejudicou a reconsolidação de memórias prazerosas relacionadas ao consumo de morfina e cocaína, inibiu o efeito facilitador de recompensa da morfina, evitou o desenvolvimento de impulsividade em ratos dependentes de etanol e atenuou o aumento de dopamina e glutamato induzidos pela cocaína.

Enquanto os resultados do CBD foram relacionados às três drogas aqui abordadas, sobre o $\Delta 9$ -THC, os resultados se referem principalmente aos danos relacionados aos opioides. Segundo Li, Koek & France (2012), o $\Delta 9$ -THC potencializou os efeitos antinociceptivos dos opioides aumentando, assim, a possibilidade de usar uma combinação de $\Delta 9$ -THC e opioides para o tratamento da dor crônica, reduziu a autoadministração e não aumentou de forma significativa os efeitos de reforço positivo da heroína. Além disso, Gerak & França (2016) demonstraram que o $\Delta 9$ -THC diminuiu os sinais e sintomas de abstinência da morfina. Esses resultados apoiam a visão de que a combinação de $\Delta 9$ -THC e opioides (por exemplo, para tratar a dor) não potencializa e, ao contrário, pode diminuir a probabilidade de abuso dos opioides pois, aumentando a atividade antinociceptiva dos opioides, em combinação com o $\Delta 9$ -THC, pode ser necessária uma dose menor do opioide para controlar a dor reduzindo, assim, a probabilidade de abuso e overdose.

Os resultados apresentados acima mostram que esses canabinóides interferem com diversos mecanismos relacionados à DQ e que são eficazes em reduzir os danos em diversos aspectos desse transtorno, como: ingestão, motivação para o uso, recaída, ansiedade, impulsividade e lesões hepáticas e neuronais.

Na abordagem clínica, onde os estudos foram realizados com a *Cannabis* fumada, portanto na presença de todos os princípios ativos da *Cannabis* ou, pelo menos do $\Delta 9$ -THC e CBD, os resultados mostraram que os usuários de multidrogas, como etanol, cocaína e opioides relataram fazer o uso de *Cannabis* para reduzir os danos associados a essas drogas. Os pacientes desses estudos relataram, principalmente, a *Cannabis* como uma alternativa mais segura em comparação com outras drogas, segundo eles, por conta dos efeitos adversos mais controláveis ou menos severos e maior eficácia no alívio de sintomas, como a dor crônica (LAU et al., 2017; LUCAS et al., 2015 e LUCAS &



WALSH, 2017). Além disso, usuários de crack relataram usar *Cannabis* para reduzir o uso e/ou amenizar os danos causados pelo crack. Essas pessoas relataram que a combinação do uso de crack com maconha proporcionava proteção. Esse uso combinado gerou redução dos efeitos indesejáveis, melhora do sono e do apetite, redução dos efeitos psicóticos, maior relaxamento, redução do comportamento de busca e diminuição da agressividade relacionados à fissura causada pelo crack e, conseqüentemente a isso, melhora na qualidade de vida (SOCÍAS et al., 2017; GONÇALVES & NAPPO, 2015).

Diante desses resultados, os constituintes da *Cannabis*, sob uma perspectiva de redução de danos, representam uma alternativa no tratamento da DQ de etanol, cocaína e opioides. Desse modo, tratamentos com foco nesse tipo de terapia são atrativos, uma vez que se concentram em um alvo terapêutico diferente do que propõe a farmacoterapia que visa à abstinência, atualmente disponível para o tratamento da DQ. Assim, essa alternativa terapêutica seria direcionada não exatamente ao tratamento da DQ, mas à redução dos danos causados pela droga, com o objetivo de devolver ao paciente mais qualidade de vida e maior autonomia no processo de escolha de seu tratamento. Conseqüentemente, isso pode contribuir para que o paciente adira ao tratamento e alcance a abstinência, se essa for sua vontade.



7. CONCLUSÃO

As evidências trazidas nesta revisão indicam que os principais constituintes da *Cannabis*, CBD e Δ 9-THC, representam uma alternativa que pode ser utilizada como uma intervenção farmacológica, na modalidade de terapia de redução de danos causados pela DQ de etanol, cocaína e opioides. Considerando ainda que, a terapia de RD não se opõe ao tratamento de abstinência, mas são abordagens terapêuticas que podem ser complementares uma à outra.

Apesar da consistência dos resultados aqui discutidos, mais pesquisas são necessárias. Fatores como dose ideal, formulação, via de administração, regime de tratamento e farmacocinética precisam ser mais investigados, a fim de preencher lacunas e mitigar as contradições referentes aos efeitos terapêuticos desses canabinoides. Do ponto de vista farmacodinâmico, é fundamental o reconhecimento do mecanismo de ação desses princípios ativos para além do sistema endocanabinoide, sendo evidente a interação com outros sistemas de neurotransmissão, imunomodulação, analgesia, etc.

Além disso, os resultados indicam que existe uma literatura mais ampla sobre os efeitos terapêuticos do CBD em relação ao Δ 9-THC, e a grande maioria dos estudos foi realizada com animais, o que destaca a necessidade de mais trabalhos clínicos.

Desse modo, estudos com diferentes métodos são necessários para esclarecer a eficácia e segurança de CBD e Δ 9-THC no que diz respeito à redução do consumo das drogas aqui analisadas e dos danos associados a elas, aos mecanismos de ação envolvidos e ao impacto dessas aplicações na saúde pública.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, H. N. P.; RIBEIRO, M.; CASTRO, D. S. Opióides. In: DIEHL, A.; CORDEIRO, D.; LARANJEIRA, R. (Org.). **Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas**. Porto Alegre: Artmed, 2011. Cap. 15, p. 170-179.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-V: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, Porto Alegre, v. 5, n.2, p. 481-502, 2013.

ANCIONES, C.; GIL-NAGEL, A. Adverse effects of cannabinoids. **Epileptic Disorders**, v. 22, p. S29-S32, mar. 2020.

CAMPOS, A. C. et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 6, p. 1407-1419, jul. 2013.

CARVALHO, V. M. et al. Quantificação de Canabinoides em Extratos Medicinais de *Cannabis* por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. **Química Nova**, v. 43, n. 1, p. 90-97, jan. 2020.

CASTRO L. A. P. G. Alucinógenos. In: DIEHL, A.; CORDEIRO, D.; LARANJEIRA, R. (Org.). **Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas**. Porto Alegre: Artmed, 2011. Cap. 17, p. 189-199.

CHAIM, C. H.; BANDEIRA, K. B. P.; DE ANDRADE, A. G. Fisiopatologia da dependência química. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 4, p. 256-262, dez. 2015.

COHEN, K.; WEIZMAN, A.; WEINSTEIN, A. Positive and negative effects of cannabis and cannabinoids on health. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 105, n. 5, p. 1139-1147, jan. 2019.

COLLEN, M. Prescribing cannabis for harm reduction. **Harm Reduction Journal**, v. 9, n. 1, p. 1, jan. 2012.

CONNERY, H. S. Medication-assisted treatment of opioid use disorder: review of the evidence and future directions. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 63-75, abr. 2015.



DE CARVALHO, C. R.; TAKAHASHI, R. N. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. **Addiction Biology**, v. 22, n. 3, p. 742-751, fev. 2017.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D.; LARANJEIRA, R. Maconha. In: _____(Org.). **Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas**. Porto Alegre: Artmed, 2011. Cap. 12, p. 129-144.

FABRI, R.L.; SIQUEIRA, L.P.; FABRI, A.C.O.C. Aspectos gerais, farmacológicos e toxicológicos da cocaína e seus efeitos na gestação. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 2, p. 75-87, jul. 2011.

FEITOZA, N.C. Uso do dissulfiram na dependência de álcool: uma revisão. 62 f., il. **Monografia (Bacharelado em Farmácia) Universidade de Brasília**, Ceilândia, 2014.

FILEV, R. et al. THC inhibits the expression of ethanol-induced locomotor sensitization in mice. **Alcohol**, v. 65, p. 31-35, jun. 2017.

FORMIGONI, M.L.O.S. et al. Neurobiologia: mecanismos de reforço e recompensa e os efeitos biológicos comuns às drogas de abuso. FORMIGONI, M.L.O.S. et al. Efeitos de substâncias psicoativas. **SUPERA**. Brasília, DF: MJC. Módulo 2, Cap. 1, p. 15-16, 2017.

GALAJ, E. et al. Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT1A and TRPV1 receptor mechanisms. **Neuropharmacology**, v. 167, p.1-13 ago. 2019.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A; HARRAD, D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, jun. 2015.

GERAK, L. R.; FRANCE, C P. Combined treatment with morphine and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys: antinociceptive tolerance and withdrawal. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 357, n. 2, p. 357-366, maio, 2016.

GOBIRA, P. H. et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. **Neurotoxicology**, v. 50, p. 116-121, ago. 2015.

GONÇALVES, J. R.; NAPPO, S. A. Factors that lead to the use of crack cocaine in combination with marijuana in Brazil: a qualitative study. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 1-8, jul. 2015.



HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química nova**, v. 29, n. 2, p. 318-325, abr. 2006.

KANTOWITZ, B.H; ROEDIGER III H.L; ELMES D.G. Condicionamento e aprendizagem. In: _____ (Org.). **Psicologia experimental: Psicologia para compreender a pesquisa em psicologia**. 8ª ed. São Paulo: Thompson, 2006. Cap. 9, p. 240.

KATSIDONI, V.; ANAGNOSTOU, I.; PANAGIS, G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. **Addiction Biology**, v. 18, p. 286-296, mar. 2013.

LAU, N. et al. A safer alternative: Cannabis substitution as harm reduction. **Drug and Alcohol Review**, v. 34, n. 6, p. 654-659, abr. 2015.

LI, J.; KOEK, W.; FRANCE, C. P. Interactions between delta9-tetrahydrocannabinol and heroin: self-administration in rhesus monkeys. **Behavioural Pharmacology**, v. 23, n. 8, p. 754–761, dez. 2012.

LIPUT, D. J. et al. Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 111, p. 120-127, out. 2013.

LUCAS, P. et al. Substituting cannabis for prescription drugs, alcohol and other substances among medical cannabis patients: The impact of contextual factors. **Drug and Alcohol Review**, v. 35, n. 3, p. 326-333, maio. 2016.

LUCAS, P. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. **Harm Reduction Journal**, v. 14, n. 1, p. 1-6, ago. 2017.

LUJÁN, M. A. et al. Repeated cannabidiol treatment reduces cocaine intake and modulates neural proliferation and CB1R expression in the mouse hippocampus. **Neuropharmacology**, v. 143, p. 163-175, set. 2018.

MAHMUD, A. et al. Effects of an acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats. **Journal of Psychopharmacology**, v. 31, n. 1, p. 96-104, set. 2017.

MANZANARES, J. et al. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. **Biochemical Pharmacology**, v. 157, p. 108-121, nov. 2018.

MARKOS, J. R. et al. Effects of cannabidiol on morphine conditioned place preference in mice. **Planta Medica**, v. 84, n. 04, p. 221-224, jul. 2018.



MOREIRA, F. G.; HAIEK, R.; SILVEIRA, D. X. Redução de danos e o Proad: é hora de entender. A Redução de Danos: o ponto de vista do PROAD. **Unifesp**, mar. 2013.

NONA, C. N.; HENDERSHOT, C. S.; LE FOLL, B. Effects of cannabidiol on alcohol-related outcomes: A review of preclinical and human research. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 27, n. 4, p. 359–369, maio. 2019.

PECHANSKY, F. et al. Tratamentos psicoterápicos utilizados no tratamento de pessoas dependentes de substâncias psicotrópicas. **SUPERA**. Brasília, DF: MJC. Módulo 6, Cap. 5, p. 79-94, 2017.

POLLO-ARAUJO, M. A.; MOREIRA, F. G. Aspectos históricos da redução de danos. **Drogas e redução de danos: uma cartilha para profissionais de saúde**, v. 1, p. 96, jun. 2008.

REIMAN, A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. **Harm Reduction Journal**, v. 6, n. 1, p.1-5, dez. 2009.

RODRIGUES, L. A. et al. Evaluation of the potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: A systematic review. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 196, p. 1-11, set. 2020.

SACHS, J.; MCGLADE, E.; YURGELUN-TODD, D. Safety and toxicology of cannabinoids. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 735-746, ago. 2015.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 7-14, maio. 2010.

SILVA, M. I. et al. Cocaine: historical background, neurobiology of the addiction and relapse and therapeutic perspectives. **Acta Medica Portuguesa**, v. 23, n. 2, p. 247-258, jan. 2010.

SLOAN, M. E. et al. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: trials and tribulations. **Neuropharmacology**, v. 124, p. 73-83, mai. 2017.

SOCÍAS, M. E. et al. Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal analysis. **Addictive Behaviors**, v. 72, p. 138-143, abr. 2017.

STAHL, S. M. Compulsividade, impulsividade e adição. In: _____(Org.). **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. Cap. 14, p. 495-531.



VANDREY, R. et al. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users. **Drug and alcohol dependence**, v. 128, n. 1-2, pág. 64-70, fev. 2013.

VIEGAS JR, C.; FRANCO, G. R R. A contribuição de estudos do canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, p. 1773-1798, ago. 2017.

VILELA, L. R. et al. Cannabidiol rescues acute hepatic toxicity and seizure induced by cocaine. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 1-12, abr. 2015.

VIUDEZ-MARTÍNEZ, A. et al. Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. **Addiction Biology**, v. 23, n. 1, p. 154-164, fev. 2017.

VIUDEZ-MARTÍNEZ, A. et al. Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. **British Journal of Pharmacology**, v. 175, n. 16, p. 3369-3378, jun. 2018.

VOLKOW, N.D; MORALES, M. The brain on drugs: from reward to addiction. **Cell**, v. 162, n. 4, p. 712-725, ago. 2015.

WANG, Y. et al. Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-12, abr. 2017.