UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

CANNABIS E ALUCINÓGENOS COMO FORMA DE REDUÇÃO DE DANOS NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE DROGAS DE ABUSO

Annick Desmonts Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:
Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2021

SUMÁRIO

Pág.

LISTA DE ABREVIATURAS 2

RESUMO 4

1. INTRODUÇÃO 6

2. OBJETIVOS 123

3. MATERIAIS E MÉTODOS 123

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 134

5. CONCLUSÃO 323

6. REFERÊNCIAS 334

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT-	5-Hidroxitriptamina
AASE	*Alcohol Abstinence Self-Efficacy Scale* (Escala de Autoeficácia para Abstinência de Álcool)
ABORDA	Associação Brasileira de Redutores de Danos
ASI-Lite	*Addiction Severity Index-Lite* (Índice de Gravidade de Dependência – Lite)
ATV	Área Tegumentar Ventral
cAMP	AMP cíclico
CAPS-AD	Centros de Atenção Psicossociais Álcool e Drogas
CB1r	Receptor CB1
CBD	Canabidiol
CRF	*Corticotropin Releasing Factor* (Fator de liberação de corticotrofina)
DA	Dopamina
DMT	Dimetiltriptamina
EUA	Estados Unidos da América
FDA	*Food and Drug Administration* (Administração de Alimento e Drogas)
GDP	Guanosina Difosfato
Gi	Proteína G inibitória
GTP	Guanosina Trifosfato
LDT	Tegmental Latero-dorsal
LSD	Dietilamida do Ácido Lisérgico
MAO-A	Monoamina Oxidase A
NAc	Núcleo Accumbens

NE	Norepinefrina
OAT	Terapia com Agonista Opioide
PACS	*Penn Alcohol Craving Scale* (Escala Penn de Desejo por Álcool)
PCP	*Phencyclidine* (Fenciclidina)
PKA	Proteína Quinase A
PPi	Pirofosfato Inorgânico
PPT	Tegmento Pedúnculo-pontino
RD	Redução de Danos
REDUC	Rede Brasileira de Redução de Danos
SNC	Sistema Nervoso Central
SOWS	*Subjective Opiate Withdrawal Scale* (Escala Subjetiva de Retirada de Opiáceos)
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
THC	Δ^9- Tetrahidrocanabinol
TS	Terapia de Substituição

RESUMO

SILVA, A.D. **Cannabis e alucinógenos como forma de redução de danos no uso abusivo de drogas de abuso**. 2021. 41 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: [REDUÇÃO DE DANOS, DEPENDENCIA QUIMICA, CANNABIS, ALUCINOGENOS]

INTRODUÇÃO: A utilização de substâncias psicoativas sempre esteve presente na história, no entanto, nas últimas décadas passou a ser um problema de saúde pública, devido ao crescente número de indivíduos que fazem uso abusivo de drogas de abuso. Existe um problema psicossocial, devido à estigmatização e marginalização, que vai além apenas da substância química e de seus efeitos. Os medicamentos existentes atualmente para tratar e atenuar tanto a dependência, quanto a abstinência de drogas parecem ser insuficientes e não atingem alto índice de efetividade. Diante disso, é necessário encontrar novas abordagens. A *Cannabis* e os alucinógenos vêm apresentando eficácia e bons resultados como uma forma de redução de danos no uso abusivo de substâncias, como *crack*, opioides e álcool. **OBJETIVO**: Revisar e analisar artigos que abordam a redução de danos no transtorno por uso de substância, como foco o uso de opioides, cocaína/*crack*, etanol, por meio da utilização de outras substâncias psicotrópicas - alucinógenos e maconha, como forma de tratamento. **MATERIAIS E MÉTODOS**: Para a elaboração desse trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica acerca do tema proposto, a partir de artigos científicos publicados em revistas acadêmicas e banco de dados científico. A busca de publicações foi realizada nas plataformas PubMed, SciELO, Portal Periódicos CAPES e Web of Science. Um filtro de 25 anos foi aplicado na busca dos mesmos, sendo eles em português, inglês e espanhol. Posteriormente, foi conduzida uma busca pela citação desses artigos e a bibliografia foi avaliada para identificar estudos que pudessem ser relevantes. As principais palavras-chave utilizadas para a busca de artigos foram: “harm reduction”, “farmacological treatment for dependence”, “drugs politics”, “drug addiction”, “cannabis for treatment of dependence”, “hallucinogens treatment of dependence. **RESULTADOS**: Foram encontradas evidências de que a maconha pode ser uma forma de tratamento para a adicção através da terapia de substituição em momentos de fissura, juntamente com acompanhamento psicoterapêutico, sendo essa uma fase transitória para a então abstinência total, no entanto é necessário estudos de longo prazo para avaliar a eficiência dessa estratégia. Também foram encontrados estudos utilizando os alucinógenos como um possível tratamento alternativo para o abuso de drogas, em conjunto com psicoterapia. Essas substâncias parecem facilitar o acesso às áreas bloqueadas do cérebro, como um trauma, além de atenuar a percepção de estímulos negativos. **CONCLUSÃO**: Tanto a maconha, como os alucinógenos apresentam resultados relevantes como uma forma de tratamento para alcançar-se a abstinência, em conjunto com outras práticas terapêuticas. No entanto, é necessária uma mudança de paradigma da sociedade e da atual legislação, possibilitando a realização de maiores pesquisas acerca do tema, tanto na eficiência

do tratamento ao aplicá-lo no momento, quanto após um longo período, avaliando pessoas que realizaram essa terapia de substituição há um tempo.

1. INTRODUÇÃO

O uso de substâncias psicoativas está intrinsicamente ligado à existência humana. De fato, estudos arqueológicos indicam, por exemplo, que o consumo de álcool data de 6.000 a.C. (MACHADO; BOARINI, 2013). O consumo dessas substâncias está vinculado a diversos motivos, como em contextos religiosos, culturais, para fins medicinais, para uso recreativo ou até mesmo, como uma forma de facilitar a socialização (MACHADO; BOARINI, 2013). No entanto, seu uso abusivo é prejudicial e pode acarretar problemas sociais e de saúde para o indivíduo. A percepção e o preconceito existente na sociedade perante usuários de drogas dificultam seu tratamento, uma vez que a droga é vista como algo a ser combatido e extinguido. Tal percepção se estende ao indivíduo que faz uso de tais substâncias, sendo esse, visto como uma “pessoa má” (SOUZA; RONZANI, 2018). Essas pessoas, então, são excluídas e postas à margem da sociedade. Um estudo sobre os desafios encontrados em implementar a redução de danos na atenção primária à saúde destaca que os próprios profissionais da saúde, movidos pelo preconceito acabam, muitas vezes, por condenar o usuário, dificultando ainda mais o processo de cura da dependência. Muitos sequer chegam a iniciar um tratamento ou o abandonam prematuramente, devido ao fato de serem estigmatizados e entendidos de forma negativa pelos profissionais que, em teoria, deveriam os ajudar a superar a dependência (SOUZA; RONZANI, 2018).

Além da estigmatização social, existem poucos medicamentos disponíveis para uso durante a fase de abstinência da droga. Muitas vezes, esses acabam por não apresentar tanta eficácia em uma considerável quantidade de pacientes, o que dificulta ainda mais que os pacientes consigam superar a dependência. Para entender o processo que gera essa necessidade da droga, é imprescindível estudar a neurobiologia da recompensa natural, bem como do comportamento adaptativo. De forma resumida, há três regiões do cérebro envolvidas na modulação do comportamento motivado adaptativo: núcleo accumbens, a amígdala e o córtex pré-frontal. A motivação para o reutilização da droga está intrinsicamente ligada ao reforço tanto positivo, quanto negativo que ela causa no sistema nervoso central (SNC). O reforço positivo ocorre com a liberação de dopamina no núcleo

accumbens, produzindo uma sensação de prazer; já o negativo, envolve um estado aversivo gerado pela falta da substância, o que gera uma necessidade de sua utilização, com o intuito de aliviar os sintomas causados por sua ausência. Os sintomas de abstinência ocorrem devido a uma neuroplasticidade na qual o SNC se auto modula e adapta para equilibrar suas funções sob o efeito da droga. No entanto, na falta desta, ele se encontrará novamente desregulado e assim, causará manifestações fisiológicas como irritabilidade, ansiedade, inquietação, depressão e tendências suicidas, alteração no sono, problemas de memória, disfunção psicomotora, entre outros (FORMIGONI et al., 2016; ALBERT; ALVES, 2018).

Os tratamentos farmacológicos atuais focam nos processos neurológicos afetados pelas substâncias psicoativas. Os que atuam no reforço positivo podem agir como agonistas dopaminérgicos, no qual o foco é causar os efeitos de prazer da droga (aumentando a dopamina) por meio de um fármaco seguro e de longa duração. No entanto, o reforço positivo também ocorre com fármacos antagonistas de receptor opioide, que ao bloquear os efeitos da droga, impede que a mesma reforce o comportamento (uso), liberando dopamina na área de recompensa; como exemplo podemos citar a naltrexona. Já os que atuam no reforço negativo causado pela droga focam em aliviar os sintomas da abstinência, decorrentes da falta da substância. Há também medicamentos que atuam nos transtornos psiquiátricos (como transtornos psicóticos, transtornos de humor, depressão, etc.) provenientes do abuso de psicotrópicos (BUCCINI; KNEVITZ, 2018).

Atualmente, existem poucas opções para o tratamento farmacológico do transtorno por uso de substâncias. Somente para opioides existem medicamentos específicos e que agem nesse mesmo receptor (opioide), como a metadona (apenas em uso hospitalar), a naltrexona, a buprenorfina, a naloxona e o modafinil. Já para o etanol, utiliza-se o dissulfiram, também em ambiente controlado, com o objetivo de aumentar os efeitos tóxicos do agente, causando aversão ao etanol. Já o acamprosato, o topiramato e o baclofeno são os principais medicamentos utilizados para diminuir o reforço positivo causado pelo abuso de drogas de forma geral, mas nem sempre com resultados satisfatórios. Na tentativa de alívio dos sintomas causados pela abstinência, a clonidina é o principal fármaco. Fármacos

anticonvulsivantes, antidepressivos, estabilizadores de humor e antipsicótico também podem ser utilizados no alívio dos sintomas. No entanto, como citado anteriormente, diversos pacientes não alcançam a eficácia necessária com esses medicamentos, não obtendo sucesso no tratamento (BALTIERI et al., 2004).

No início do século XIX, diversos países implementaram medidas intervencionistas e repressivas como estratégia de guerra às drogas. A criminalização de substâncias psicoativas prioriza a redução da oferta, deixando em segundo plano a prevenção e conscientização do uso. As principais características das políticas proibicionistas são o medo às represálias (encarceramento dos usuários como “punição”), persuasão moral e a intolerância total ao uso de drogas, no qual é imposta a abstinência como pré-condição para iniciar um programa de tratamento à dependência (MACHADO; BOARINI, 2013).

A partir da década de 80, movimentos sociais realizados por usuários de drogas e simpatizantes com a causa começaram a ser articulados exigindo melhores condições de saúde e vida. Nesse cenário, ganha espaço a estratégia de saúde denominada redução de danos, focada na prevenção e redução do risco à saúde do indivíduo que faz uso, mudando o foco da erradicação e abstinência da droga para a saúde do usuário em si, e na individualidade de cada um. A pandemia de HIV teve grande influência para essa política se destacar, uma vez que o uso de seringas compartilhadas (e outros aparatos perfurocortantes, como cachimbos improvisados de latinhas) colaboram para o aumento dessa doença (MACHADO; BOARINI, 2013).

No Brasil, no final dessa mesma década, o índice de AIDS na cidade de Santos era o mais acentuado do país. Nesse contexto, iniciou-se trocas de seringas como forma de prevenção, porém não durou muito tempo, uma vez que consideravam um estímulo ao uso, passando a fornecer apenas hipoclorito de sódio para a assepsia das seringas reutilizadas, e não mais a fornecer novas (CSETE et al., 2016). Apenas em 1990, leis visando a redução de danos são homologadas de fato, dando força para o surgimento da Associação Brasileira de Redutores de Danos (ABORDA) e a Rede Brasileira de Redução de Danos (REDUC), para

diminuir as consequências da epidemia de HIV e de outras doenças (como hepatite B) (SILVA; OLIVEIRA, 2018).

Em março de 2002 um grande passo para a implementação da prática de redução de danos no Brasil foi dado, com a criação dos Centros de Atenção Psicossociais Álcool e Drogas (CAPS-AD), que são serviços de atenção psicossocial, no qual buscam a promoção e a reabilitação de seus usuários, com um cuidado e atenção diários voltados para o paciente e sua família (LARENTIS; MAGGI, 2012). Por volta desse mesmo ano, a redução de danos tornou-se uma das estratégias oficiais de prevenção ao uso e abuso de substâncias psicoativas, integrando-se ao Sistema Único de Saúde (SUS) por meio de serviços específicos, como o CAPS-AD. Esse serviço surgiu como um substitutivo aos leitos psiquiátricos, no qual a estratégia de redução de danos visava oferecer aos pacientes condições menos danosas a sua saúde. Tal estratégia defende a ideia de que o ideal é não utilizar nenhuma droga, no entanto, se o indivíduo não conseguir se abster do uso, que ao menos o faça da forma menos prejudicial possível. Para isso, por exemplo, há distribuição de insumos (seringas, agulhas e cachimbos) para prevenir a infecção dos vírus de HIV e Hepatite B e C entre os usuários de drogas, que de qualquer forma utilizariam a substância, porém agora em um cenário com menos riscos de contração de doenças. Além disso, o CAPS-AD elabora e distribui materiais educativos aos seus pacientes, com o intuito de informar sobre formas mais seguras de consumir álcool e outros psicoativos, e as consequências negativas do seu uso (PEREIRA; WURFEL, 2011; BARROS, 2019).

A estratégia de redução de danos valoriza a tríade “droga/sujeito/contexto": a droga usada, o modelo biopsicossocial individual, e o contexto no qual se está inserido. Assim, as ações criadas são individualizadas para cada paciente (PEREIRA; WURFEL, 2011). Após um ano de implementação, mais de 150 programas de redução de danos já estavam funcionando no país. Infelizmente, a maioria das ações não obtiveram investimento ou apoio governamental suficiente para funcionar da forma correta, e essa situação se mantém até os dias atuais (SILVA; OLIVEIRA, 2018).

Uma das abordagem da redução de danos é a terapia de substituição de drogas. Existem diversas pesquisas relatando o uso terapêutico da maconha no transtorno por uso de substâncias, principalmente do *crack*. Estudo realizado pela UNIFESP, utilizou a maconha na tentativa de amenizar os sintomas causados pela abstinência do *crack*. A maioria dos sujeitos participantes do estudo (68% de 17 indivíduos) obteve êxito no controle dos sintomas de *craving*, além da maconha produzir mudanças subjetivas e concretas no comportamento, ajudando-os a superar o transtorno por uso de substâncias. O ritual envolvido na preparação dos "cigarros" de maconha colabora para o alívio da dependência do *crack*, uma vez que esta também envolvia um ritual de preparo. Vale ressaltar que grande parte dos usuários relataram que ao longo do estudo (nove meses), o uso de maconha diminuiu, não sendo mais utilizada em alguns casos (LABIGALINI; RODRIGUES; DASILVEIRA, 1999). Em outros estudos, usuários relataram o mesmo fato, sendo significativo citar que a maconha só era utilizada em momentos de fissura pelo *crack* (PEREIRA; WURFEL, 2011).

Os possíveis efeitos benéficos do uso supervisionado de substâncias alucinógenas como uma alternativa de tratamento à dependência ou ao uso abusivo de certas drogas de abuso (como opioides, álcool e cocaína/*crack*) também têm recebido atenção. O LSD-25 (dietilamida de ácido lisérgico), ao ser descoberto em 1943, era utilizado e testado em contexto psicoterapêutico, buscando a reestruturação do indivíduo por meio de um estado de "consciência cósmica", semelhante aos êxtases religiosos espontâneos. Há duas formas dessa psicoterapia ser realizada: a primeira é conhecida como terapia psicodélica, na qual o indivíduo passa por uma intensa preparação, e logo após é administrada uma única dose alta de psicoativo, com o objetivo de desencadear uma experiência místico-espiritual no usuário, na qual ocorreriam mudanças cognitivo-comportamentais necessárias. Já a segunda é a terapia psicolítica, na qual micro dosagens são administradas por um período de tempo, podendo ser mensalmente ou semanalmente, intercaladas com psicoterapias, tendo como objetivo auxiliar a transferência entre o paciente e o terapeuta, além de colaborar para o acesso às memórias reprimidas do passado (DOS SANTOS; DE MORAES; HOLANDA, 2006).

Esse uso está presente em diversas tribos indígenas extremamente afetadas pelo álcool, no qual, por ser muitas vezes uma substância exógena a cultura indígena, geralmente utilizada fora do contexto social na qual usualmente inserida, pode ser um dos motivos do abuso por parte dessa população. Como exemplos dessa utilização, pode citar-se o ritual realizado por curandeiros da costa peruana com cactos contendo mescalina, uma prática que alcança alto índice de êxito (em torno de 60%, após cinco anos) no tratamento à dependência do álcool (DOS SANTOS; DE MORAES; HOLANDA, 2006)

No final de 1960, o uso de alucinógenos se expandiu dos centros de pesquisa para as ruas, e começou a ser utilizado para fins recreativos. Nesse contexto, essas substâncias foram proibidas, assim como estudos científicos realizadas com seres humanos, dificultando o aprofundamento dos potenciais efeitos neuroquímicos e psicoterapêuticos dessas substâncias. No entanto, o uso religioso de certos alucinógenos naturais, como o peiote nos EUA e México, a ayahuasca no Brasil e a ibogaína na África, ainda continuou sendo praticado com certa autonomia e liberdade perante as leis (DOS SANTOS; DE MORAES; HOLANDA, 2006). Atualmente há diversos estudos com a mescalina (presente no peiote) e a ibogaína (da iboga) sendo aplicadas como uma alternativa para a dependência e o uso abusivo dos psicoativos (MERCANTE, 2003).

A ibogaína vem recebendo maior atenção, com diversos estudos tendo sido realizados nos últimos anos. Seu composto ativo que apresenta eficácia farmacológica é a noribogaína, sendo a ibogaína uma pró-droga. Esse composto ativo sozinho apresentou eficácia na desintoxicação de opioides, como a heroína, tendo a metadona como fármaco para manter o tratamento. Além disso, a ibogaína apresenta resultados promissores também na dependência da cocaína e do álcool (MASH et al., 2001). Outro estudo mostrou que com um único tratamento com essa substância, foi possível reduzir-se os sintomas de abstinência de opioides, diminuindo ou cessando o uso em indivíduos dependentes, ao longo de um ano (NOLLER; FRAMPTON; YAZAR-KLOSINSKI, 2018). No entanto, é um alucinógeno que apresenta considerável efeito adverso, correlacionado com comorbidades

preexistentes, sendo necessário um cuidado ao administrá-la (NOLLER; FRAMPTON; YAZAR-KLOSINSKI, 2018)

Diante desse cenário, novas abordagens para o tratamento do transtorno de uso de substâncias se fazem importante. Assim, é necessário estudar mais sobre os possíveis impactos positivos e negativos da terapia de substituição como estratégia de redução de danos.

2. OBJETIVO(S)

O presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) tem por objetivos revisar e analisar artigos que abordam a redução de danos no transtorno por uso de substância, como foco o uso de opioides, cocaína/*crack*, etanol, por meio da utilização de outras substâncias psicotrópicas - alucinógenos e maconha, como forma de tratamento.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Para a elaboração desse trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica acerca do tema proposto, a partir de artigos científicos publicados em revistas acadêmicas e banco de dados científico. A busca de publicações foi realizada nas plataformas PubMed, SciELO, Portal Periódicos CAPES e Web of Science. Posteriormente, foi conduzida uma busca pela citação desses artigos e a bibliografia foi avaliada para identificar estudos que pudessem ser relevantes. Um filtro de 25 anos foi aplicado na busca dos mesmos, sendo eles em português, inglês e espanhol. As principais palavras-chave utilizadas para a busca de artigos foram: “harm reduction”, “farmacological treatment for dependence”, “drugs politics”, “drug addiction”, “cannabis for treatment of dependence”, “hallucinogens treatment of dependence”.

3.2. Critérios de inclusão

Os artigos foram selecionados com base nos critérios a seguir: relevância do assunto tratado no título, ano de publicação e disponibilidade do artigo completo. Após a leitura do resumo do estudo, se o mesmo se relacionasse com o tema e tivesse o grau de especificidade procurado, então o texto completo do estudo era lido e as informações pertinentes ao tema eram incluídas no presente trabalho.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ABSTINÊNCIA

O cérebro humano é altamente adaptativo e com neuroplasticidade. Ao ser exposto constantemente à uma droga de abuso, como *crack*, álcool, heroína etc., para manter a homeostase do órgão, as células neuronais adaptam suas atividades e respostas ao cenário químico criado na presença da substância química. Essa neuroadaptação ocasiona as características de dependência, tolerância, memória de recompensa e abstinência. Os sistemas que contribuem para essa neuromodulação são: sistema GABAérgico (responsável pelo mecanismo de sensibilização, bem como o de estresse, fissura e da afetividade), o dopaminérgico (atua nos mecanismos de reforço e fissura), o glutamatérgico (também desempenha um papel no desenvolvimento da sensibilização, e da fissura) e o opioide endógeno (envolvido nos mecanismos de reforço, afetivos e de estresse). A serotonina, por sua vez, também pode estar envolvida em mecanismos afetivos e de estresse, bem como na impulsividade e mecanismos obsessivo-compulsivos (CHESA VELA et al., 2004; BUCCINI; KNEVITZ, 2018).

Dessa forma, quando o SNC, agora adaptado a funcionar sob efeito da substância entra em abstinência, ele sofre um desequilíbrio em sua homeostase, que ocasiona uma instabilidade psicológica, definida por ansiedade, hiperatividade cardiovascular, dificuldade em adormecer, depressão, falta de motivação e problemas de concentração. Essa instabilidade psicológica é ocasionada pela alteração química decorrente da neuroplasticidade causada pela droga. Uma vez que o estímulo que fez com as células se adaptarem é retirado, novamente ocorre uma quebra da “homeostase”. As evidências indicam que, na abstinência, ocorre alteração na liberação de dopamina e de noradrenalina, que estaria diretamente

relacionado a diversas reações fisiológicas, incluindo cardiovascular, náusea, entre outras (ZALESKI et al., 2004). Esses sintomas estão associados a uma sensação subjetiva de desconforto, que conduz ao sentimento de urgência, necessidade de utilizar novamente a droga e se sentir “normal” novamente. Essa modulação cerebral inicial ocasionada pela retirada da substância pode permanecer por períodos consideráveis, como semanas ou meses. Assim, a abstinência é um estado no qual o SNC “sofre” ao encontrar-se em um ambiente químico diferente do qual ele estava adaptado, ou seja, sem estar sob o efeito da droga (CHESA VELA et al., 2004).

A dependência aos psicotrópicos é descrita frequentemente como um transtorno de recidiva crônica, uma vez que se observa que há padrões de uso excessivo de drogas após períodos de abstinência (CHESA VELA et al., 2004).

A utilização de medicamentos como um possível tratamento da abstinência e dependência às drogas baseia-se no fato de que os sintomas causados são mediados por mecanismos neurobiológicos, sendo possíveis, portanto, serem compensados. Há diversos medicamentos aprovados para tratamento da dependência, em que é descrita uma redução do *craving* ou fissura durante o seu uso. No entanto, dos diversos medicamentos existentes e testados, poucos apresentam eficácia, além de muitas vezes os resultados serem contraditórios, levantando o questionamento sobre sua verdadeira eficácia (CHESA VELA et al., 2004). Estudos feitos nos EUA sugerem que mais de 50% dos pacientes em tratamento da dependência já haviam recebido medicamentos para o abuso de drogas, sendo que muitos já haviam iniciado o tratamento outras vezes (CHESA VELA et al., 2004).

Muitos pacientes não se adequam ao tratamento farmacológico devido aos efeitos adversos, ou pela exacerbação dos efeitos ao fazer uso concomitante da droga e do medicamento, como em um caso de recaída. Um exemplo desse tipo de interação seria o uso do dissulfiram juntamente do álcool. O álcool é biotransformado pela álcool desidrogenase formando acetaldeído. Este, por sua vez, sofre a ação da aldeído desidrogenase formando acetato. O acetaldeído é o responsável pelos efeitos desagradáveis provocados pelo uso do álcool. O

dissulfiram inibe a aldeído desidrogenase, assim, quando há o uso de álcool junto com dissulfiram, ocorre acúmulo de acetaldeído, fazendo com que o efeito da ressaca seja muito maior e mais desagradável. Nem sempre é necessário a administração de tratamento farmacológico no período de abstinência. Um estudo sobre a farmacoterapia para o abuso do álcool destaca que em alguns casos de dependência desse psicoativo, o paciente possa ser assintomático para os sintomas da abstinência, não necessitando de tratamento farmacológico. O foco, nesse caso, seria em não ocorrer recidivas, o que simplificaria o tratamento (SAITZ; O'MALLEY, 1997).

De acordo com as estatísticas, no caso do tratamento com a metadona, a recidiva pode ser superior a 70%. Além disso, entre 40% a 60% dos pacientes que recebem medicamentos para tratar a dependência recaem dentro de um período de um ano após a alta do tratamento, entretanto, essa porcentagem pode ser ainda maior (CHESA VELA et al., 2004). Já em relação ao transtorno por uso de álcool, foi relatada uma certa heterogeneidade de dados ao realizar-se uma revisão sobre o tema o que dificulta a avaliação da eficácia dos tratamentos farmacológicos (PALPACUER et al., 2018). Em relação ao nalmefeno, um antagonista opioide utilizado no tratamento do abuso de álcool, existe uma controvérsia a respeito de sua eficácia (FITZGERALD et al., 2016).

Um outro fator que dificulta o tratamento apenas farmacológico da abstinência é a necessidade de se utilizar medicamentos de diferentes classes farmacológicas, com o objetivo de atenuar/parar os diversos sintomas que surgem durante esse período (SILVA, ROBERTA; SANGOI, RANATA; TASCETTO, PAULA; PIANA, MARIANA; LIMBERGER, 2014). No caso de associação medicamentosa, deve-se prestar atenção a dois problemas: 1- a escolha farmacológica precisa levar em consideração a possibilidade de interações medicamentosas, uma vez que muitos medicamentos não podem ser utilizados concomitantemente; 2- o paciente precisa aderir corretamente ao tratamento, e quanto maior o número de medicamentos, mais difícil é de se obter êxito da taxa de adesão.

4.2 CANNABIS COMO FORMA DE TRATAMENTO

O sistema endocanabinoide é altamente complexo, possuindo dois tipos principais de receptores, CB1 e CB2, distribuídos por diversas áreas do corpo humano, estando envolvido em inúmeros mecanismos de regulação. Os receptores CB1 estão, principalmente, presentes no SNC, na medula espinal e nos tecidos periféricos, enquanto os CB2 encontram-se mais presentes em células do sistema imunológico.

Os principais endocanabinoides são a anandamida e 2-araquidonoilglicerol e estão envolvidos na modulação rápida da transmissão sináptica no SNC por meio de um sistema de sinalização retrógrada (Figura 2). Nesse caso, o neurônio pós-sináptico libera um sinal para o neurônio pré-sináptico, ao contrário da sinalização convencional onde o neurotransmissor é sintetizado no neurônio pré-sináptico e liberado por exocitose, para atuar nos receptores pré e pós-sinápticos. Dessa forma, os endocanabinoides são sintetizados, sob demanda, no terminal pós-sináptico, e imediatamente liberados para a fenda sináptica para ativarem os receptores CB1 que se localizam no terminal pré-sináptico (IVERSEN, 2003; CABRAL; JAMERSON, 2014). A *Cannabis sativa,* uma das plantas mais antigas conhecidas pela humanidade, possui compostos psicoativos que tem ação sobre o CB1r (receptor CB1), sendo eles o Δ^9- tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (Figura 1). A partir dessa planta, obtém-se preparações psicoativas chamadas maconha e haxixe, sendo a última mais forte. Ao fazer-se uso de uma dessas preparações, o indivíduo terá todos os efeitos desencadeados pela ação agonista do THC no CB1r. Nesse trabalho iremos focar na maconha como a forma de preparação utilizada da *Cannabis sativa* como forma terapêutica (IVERSEN, 2003; CABRAL; JAMERSON, 2014; PAMPLONA, 2014).

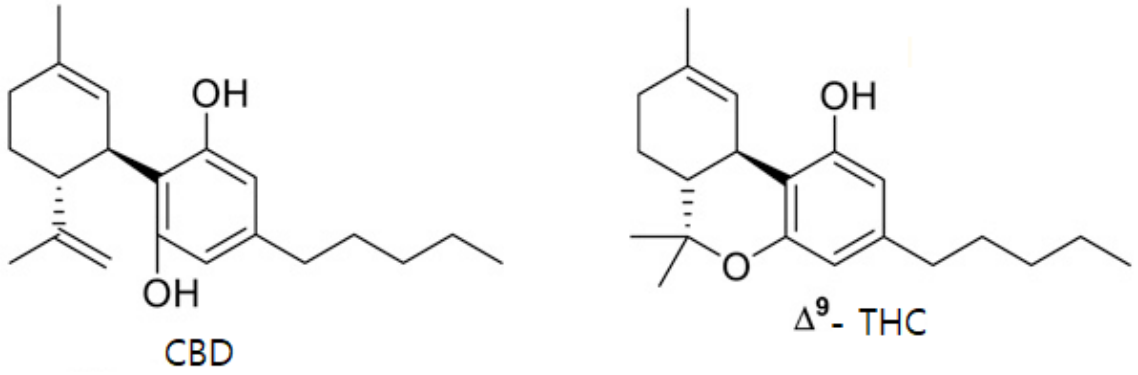

Figura 1: Estrutura química do CBD e do THC (modificado de MORALES; HURST; REGGIO, 2017).

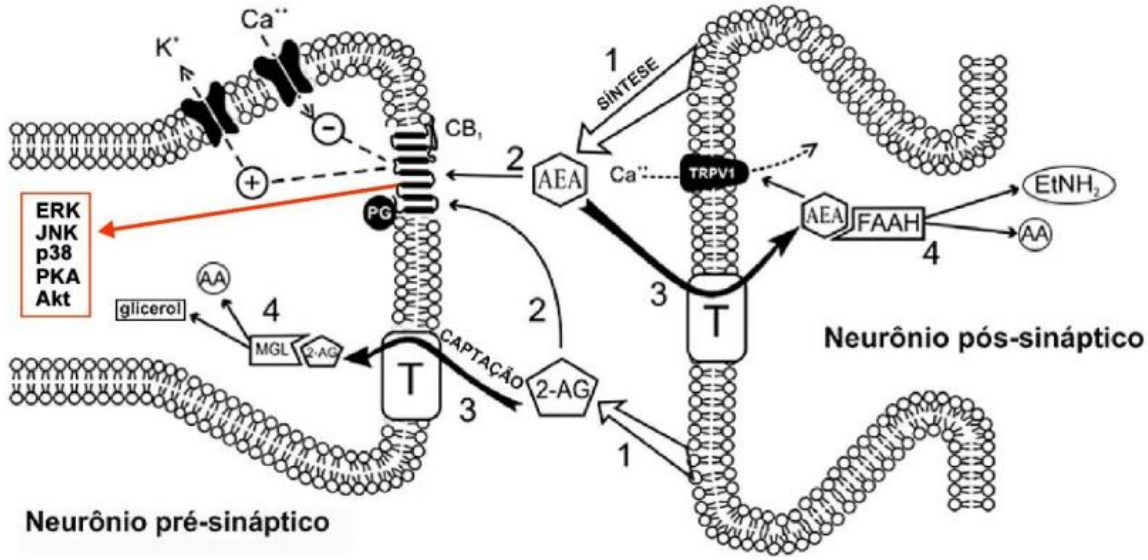

Figura 2: Sinalização retrógrada. A imagem ilustra o mecanismo que ocorre no sistema endocanabinoide, em que ao ocorrer o influxo de cálcio no neurônio pós-sináptico, o mesmo irá produzir e liberar endocanabinoides na fenda, que irão interagir com CB1 e gerar efluxo de K^+ e bloqueio dos canais de Ca^{2+}, tornando o neurônio pré-sináptico hiperpolarizado, e assim inibido (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

O receptor CB1 é ligado a uma proteína G inibitória (Gi). Ao ocorrer a ligação dos agonistas canabinoides ao CB1r, a Gi é ativada e desencadeia diversos eventos intracelulares (Figura 3). Assim, há uma inibição de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, estimulando a entrada de K^+, o que diminui o influxo de cálcio e aumenta efluxo do potássio, fazendo com que o neurônio pré-sináptico fique hiperpolarizado, causando uma diminuição da liberação das citocinas e da transmissão do impulso

nervoso. Basicamente, ao ser ativado, o CB1 irá inibir a liberação (exocitose) de neurotransmissores que estão armazenados nas vesículas do neurônio pré-sináptico. Esse mecanismo é capaz de influenciar as sinapses em uma região local de cerca de 40 µm de diâmetro, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios (IVERSEN, 2003; LOVINGER; DAVIS; COSTA, 2010). Se essa inibição for causada por endocanabinoides, a mesma pode persistir por dezenas de segundos, tendo esse mecanismo um papel importante no controle dos sistemas neurais, particularmente no cerebelo e no hipocampo. Já o THC não pode mimetizar os efeitos fisiológicos gerados pelos endocanabinoides, uma vez que a ativação causada pelo THC possui uma longa duração dos receptores CB1 distribuídos por todo o cérebro, causando um efeito geral de inibição persistente da liberação de neurotransmissores, causando a obstrução temporária das vias (IVERSEN, 2003).

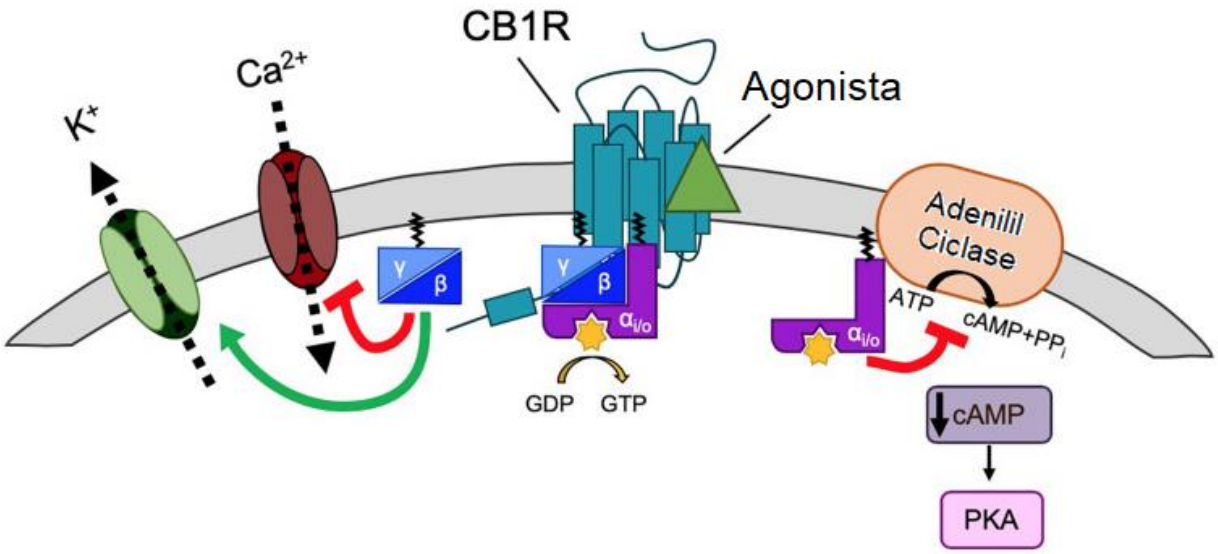

Figura 3: Sinalização decorrente da ligação do agonista ao CB1 (CB1r acoplado a proteína G). Ao ligar-se ao CB1r, o agonista (representado por triângulo verde) causa uma mudança conformacional, permitindo a ligação heterotrimétrica da proteína G (subunidades α, β e γ). Gα é ativada através da troca de GDP para GTP, que desencadeia a separação de Gα de Gβγ. Gα, então, inibe a adenilil ciclase, que será impedida de catalisar a conversão de ATP em cAMP+PPi, que ocasiona a diminuição nos níveis de cAMP, que irá inibir a via de fosforilação de PKA. Gβγ inibe os canais de Ca^{2+} e ativa os canais de K^+, o que fará com que o neurônio fique hiperpolarizado (modificado de FLETCHER-JONES et al., 2020).

Os efeitos centrais do THC e CBD incluem perturbação do comportamento psicomotor, prejuízo da memória de curto prazo, estimulação do apetite, ações antinociceptivas (particularmente contra a dor de origem neuropática) e efeitos anti-eméticos (IVERSEN, 2003).

A maconha é uma droga relativamente segura, uma vez que é praticamente impossível ter *overdose* após seu uso, já que para isso seria necessário fumar muitas gramas ao mesmo tempo (BAPTISTA-LEITE; PLOEG, 2018). No entanto, existem evidências de que o uso crônico da substância aumenta o risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Em um estudo, é levantado que o uso excessivo por adolescentes de 18 anos aumentou em seis vezes o risco de esquizofrenia posterior, porém, não foi possível estabelecer se o uso da maconha foi a causa ou consequência de sintomas psicóticos prévios (ARSENEAULT et al., 2002). Em outro artigo, encontra-se evidências de que quanto mais forte a maconha, mais perigoso seria o risco de uma psicose, sendo o THC responsável por esse efeito, assim, drogas com concentrações mais altas dessa substância (logo mais potentes), como o haxixe, aumentam o risco de se ter um episódio de psicose (FORTI et al., 2009). Ainda há debate na literatura quanto à hipótese de dano irreversível causado pelo uso crônico de maconha. Enquanto indícios mais antigos apontam para alterações neuropsicológicas reversíveis, indícios eletrofisiológicos mais recentes apresentaram associação entre o uso crônico da maconha e alteração da resistência cerebrovascular (como por exemplo um indivíduo que faz uso elevado dos 18 aos 30 anos). Isso indicaria que esses indivíduos podem apresentar uma maior probabilidade de AVC, uma vez que a haveria alteração na perfusão cerebral (CUNHA, 2003). Um fator que também dificulta o estudo e entendimento dos verdadeiros danos da maconha ao corpo é que seu consumo é feito geralmente concomitante com outras drogas, como tabaco e álcool, ocasionando a interferência dos mesmos no resultado (BAPTISTA-LEITE; PLOEG, 2018). Um estudo mais recente destaca que adolescentes que fazem uso da maconha antes dos dezoito anos têm danos que se mostraram irreversíveis no primeiro ano de acompanhamento após parada do uso (HALL; DEGENHARDT, 2014).

No entanto, ao comparar os danos causados e o perigo efetivo de *overdose* resultante de outras drogas de abuso, como *crack*, cocaína e heroína, a maconha possui danos brandos, e sutis, dependendo da forma que é utilizada, corroborando para que a mesma seja utilizada como droga de substituição, com o foco em minimizar os danos causados no paciente resultante da dependência química.

Uma pesquisa sobre o uso sequencial e progressivo de substâncias pelos usuários de *crack*, acoplado ao estudo de fatores externos interferentes, revelou que a ordem do uso dessas drogas parece estar mais interligada a fatores externos, como pressão de grupos, influência do tráfico, do que ao fato da preferência do indivíduo. Ou seja, a influência da dependência química de cada psicoativo não é o único fator influenciador para a reutilização da droga e sim que fatores externos tem um grande peso na adicção (VAN DER MEER SANCHEZ; NAPPO, 2002).

A partir das conclusões acima podemos entender como e porque o tratamento da adicção com a maconha se torna eficaz na terapia de substituição de drogas, uma vez que estamos neutralizando alguns fatores da dependência, os externos. Portanto, mesmo que o indivíduo já tenha utilizado essa substância previamente, estava dentro de um cenário diferente, no qual os dois fatores (o químico e o externo) estavam ativos. Nesse novo cenário positivo, o uso é bem diferente do anterior, no qual o usuário estava envolvido e fazia uso abusivo da maconha inserido em um ambiente sem amparo psicossocial, usando de forma recreativa e livre, além de possuir dependência de outras drogas mais pesadas. Ademais, no novo cenário positivo, o indivíduo quer se recuperar e há uma ajuda psicossocial, como psicoterapia, profissionais da saúde e em muitos casos, ajuda familiar também, além do indivíduo fazer uso da maconha apenas em momentos de fissura do *crack*.

A terapia de substituição está dentro RD (Redução de Danos), que tem como objetivo proporcionar e permitir condições menos danosas à saúde dos usuários de drogas. A RD parte do princípio de que, apesar de ser melhor para o indivíduo não utilizar nenhuma droga, caso ele não consiga ou não queira permanecer em abstinência, que este uso ocorra da forma menos danosa possível. Na RD, deve-se levar em consideração a substância, o sujeito e o contexto. Ou seja, a droga usada,

o modelo biopsicossocial, e o ambiente em que o indivíduo está inserido (estando incluso nesse último os fatores externos presentes no ambiente que influenciarão o mesmo) (PEREIRA; WURFEL, 2011).

A RD reconhece e entende que a terapia de substituição (TS) para pacientes dependentes, que querem tratar sua adicção, pode proporcionar um amparo eficiente no controle dos sintomas e nas fases iniciais da abstinência, ou até mesmo manutenção da mesma, como por exemplo o que ocorre com nicotina inalatória, oral ou transdérmica para tabagistas que estão no processo de superar o transtorno por uso do tabaco (CAMPOS; DOMICIANO, 2003). Um estudo sobre o uso de maconha como estratégia de RD em dependentes de *crack* realizou entrevistas com usuários, que fizeram substituição do *crack* por maconha, e que estavam em acompanhamento no CAPS-AD. Os pacientes relataram que, em comparação com o *crack*, além de aliviar a fissura causada pelo mesmo, o uso da maconha não representou prejuízos, conforme relatado a seguir:

“Eu não vejo nada de errado comigo. Eu fumo (maconha) e me sinto bem depois, não tem nada que eu possa dizer que me prejudique" (sic C36UM).

“O que eu tinha de bom dentro do meu apartamento eu vendi, entende? Pra compra o crack, e a maconha não faz isso, eu fumo uma maconha e isso não me faz gasta dinheiro" (sic C36UM).

Os indivíduos da pesquisa relataram também uma diminuição na prática de atos ilícitos para obter o *crack*, menores gastos financeiros podendo ajudar a família, além de serem capazes de realizar os afazeres diários, conforme relatado a seguir:

“O benefício pra mim é que eu não fumo o crack, entendeu? Eu não saio rouba, não saio assalta" (sic A18UM).”

A pesquisa destaca, por meio das entrevistas, que os indivíduos que fazem uso de maconha diariamente relataram que sentem menos *craving* e necessidade de uso do *crack*. Ademais, os que não fazem uso da maconha, mas já a utilizaram

em alguns momentos, também relatam que a substância ajudaria consideravelmente no alívio da fissura em usar *crack*. O *craving* pode causar alterações físicas, comportamentais e de humor, além do desejo incontrolável de utilização da droga. É relatado que, após fumar um cigarro de maconha, o indivíduo se apresenta menos agitado e ansioso, sensação de relaxamento e sono (PEREIRA; WURFEL, 2011). Assim, para esses indivíduos, no qual a maconha não é prejudicial para a vida social, é possível realizar a TS. A estratégia de RD, portanto, substitui uma droga mais pesada e prejudicial à saúde, por outra que não apresenta danos comprovadamente permanentes ao ser utilizada de forma prolongada. É sempre importante, em todos os casos, manter os princípios da RD, para que o uso da substância não se torne compulsivo, impossibilitando o paciente de exercer suas habilidades, tentando fazer com que o mesmo tente encontrar outras formas de controlar a fissura sem ser apenas por meio da maconha, não tornando-se dependente da mesma. É importante ressaltar que os pacientes da pesquisa faziam uso da maconha apenas em momentos de fissura pelo *crack* (PEREIRA; WURFEL, 2011).

Um estudo que utilizou relatos espontâneos de usuários de *crack* em uma primeira avaliação psiquiátrica, encontrou que muitos faziam uso da maconha como uma tentativa de alívio dos sintomas de abstinência. Por nove meses, 25 homens de 16 a 28 anos foram acompanhados por pesquisadores, sendo diagnosticados pelo CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*- entrevista composta diagnóstica internacional) como fortemente dependente em *crack*. Desses 25, 68% (17 indivíduos) conseguiram se abster do uso do *crack*, relatando que a utilização da maconha ajudou com a fissura e produziu alterações concretas no comportamento, ajudando a superar a dependência (LABIGALINI; RODRIGUES; DASILVEIRA, 1999). Outra pesquisa realizada no Canadá, com 122 participantes, concluiu que fazer uso intencional da maconha por um tempo para reduzir o do *crack*, foi associado a uma menor frequência do uso desta substância em períodos posteriores, corroborando novamente para a hipótese da maconha como TS do *crack* (SOCÍAS et al., 2017).

Além de resultados promissores na dependência do *crack*, existem evidências de que a maconha também pode ser útil em indivíduos que fazem uso abusivo de opioides. O fentanil, pertencente à esta classe, é um medicamento que, atualmente, é muito produzido e consumido de forma ilícita e abusiva, sendo um grande colaborador na crise de opioides dos EUA e Canadá. O uso da maconha em conjunto com a terapia com agonista opioide (OAT) reduziu a exposição ao uso de fentanil nos pacientes, em comparação a pacientes que apenas fizeram tratamento com OAT (SOCÍAS et al., 2021). Através desse estudo, cria-se a hipótese da maconha como TS para a dependência de opioides, no entanto é necessário realizar mais pesquisas acerca do tema.

4.3 ALUCINÓGENOS COMO FORMA DE TRATAMENTO

Baseando-se na suposição que o LSD e compostos relacionados ocasionavam alucinações, foi utilizado o termo “alucinógenos”, para uma classe de drogas que alteram a percepção dos sentidos. Posteriormente, argumentou-se que as doses utilizadas em contexto recreativo, muitas vezes, na dosagem usada, raramente produz alucinações. Outros termos surgiram para designar essa classe de drogas, como psicodélicos, psicotomiméticos, enteógenos etc., porém nenhum tornou-se tão difundido quanto “alucinógenos”. Há uma vasta quantidade de substâncias que entram nessa classe de drogas, com diversos mecanismos de ação; porém todas são agonistas do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} e não causam dependência química (FANTEGROSSI; MURNANE; REISSIG, 2008; BOGENSCHUTZ; JOHNSON, 2016). Esse TCC irá focar no LSD, psilocibina, ayahuasca (dimetiltriptamina - DMT) e a ibogaína, por serem os com resultados mais promissores no campo farmacológico (olhar estrutura química, Figura 4).

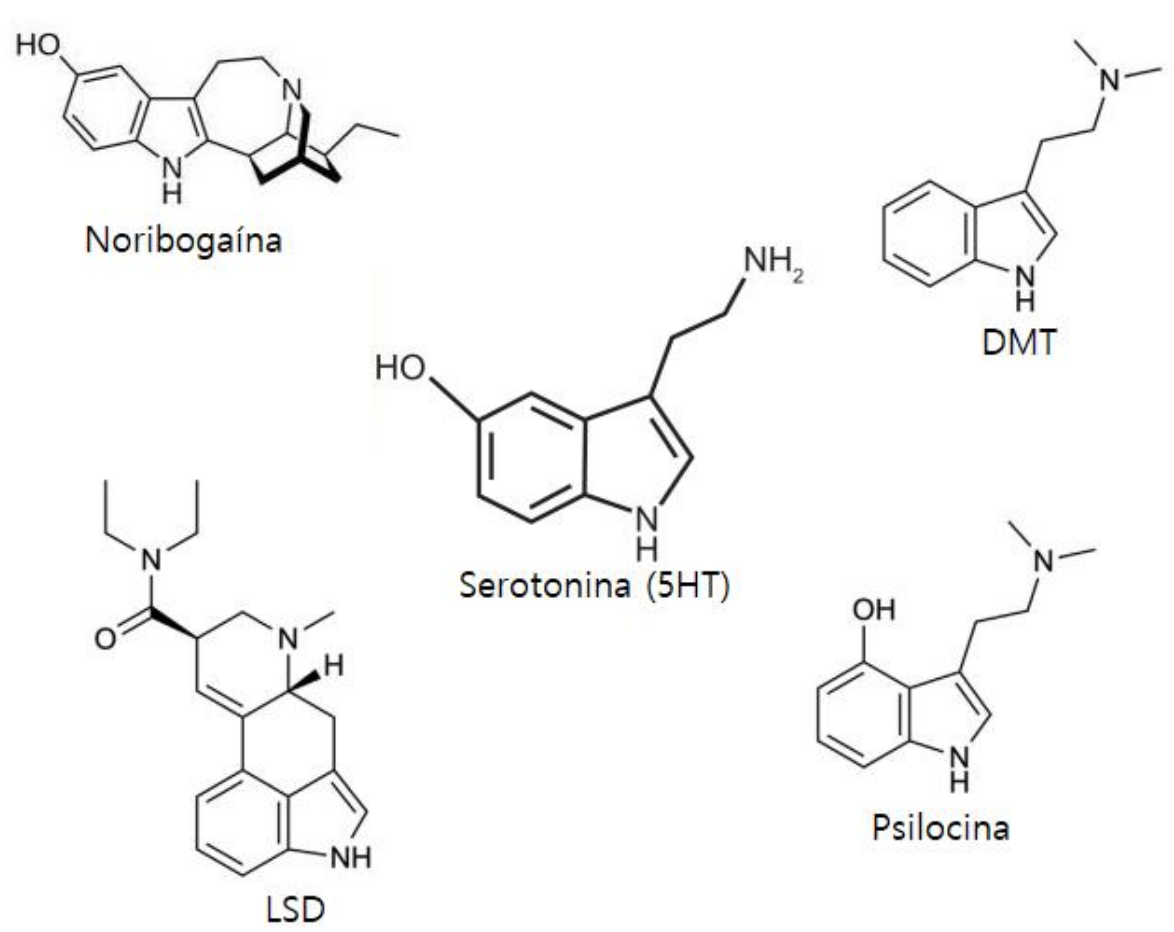

Figura 4: Estrutura químicas: serotonina, LSD-25, psilocina (metabólito ativo da psilocibina), DMT e noribogaína (metabólito ativo da ibogaína) (modificado de: BELLO; LIANG, 2011; KOENIG; HILBER, 2015; BASEDOW et al., 2021).

A ayahuasca, usualmente, é uma mistura do caule da *Banisteriopsis caapi* com folhas do arbusto de *Psychotria viridis,* sendo ela fervida para realizar infusão, e logo após ingerida. Essa junção é realizada porque a *B. caapi* contém compostos β-carbolina que inibem reversivelmente a monoamina oxidase A (MAO-A), impedindo assim que o DMT presente na *P. viridis* seja degradado na digestão, permitindo que o mesmo alcance o SNC através da circulação sistêmica, sendo o responsável pelas alucinações. Essa substância é produzida em pequena quantidade endogenamente para atuar no SNC, na modulação da percepção sensorial (DOS SANTOS et al., 2016; ALMEIDA; ASSIS; SILVA, 2018; DE GREGORIO et al., 2018).

A psilocibina e seu metabólito ativo psilocina são substâncias primárias de diversas espécies de cogumelos psicodélicos encontrados na natureza. Algumas espécies são utilizadas em rituais religiosos e medicinais de grupos indígenas, como por exemplo a *Psilocybe mexicana,* comumente empregada no México nesse contexto. A psilocibina em si não possui ação farmacológica, sendo, na verdade, um pró-fármaco da psilocina, sendo esta última a responsável pela alteração fisiológica ocasionada. A ativação da psilocina ocorre pela desfosforilação (Figura 5) que ocorre no intestino e no fígado ao ingerir o cogumelo contendo psilocibina (ou apenas só a substância, sintetizada em laboratório) (DOS SANTOS et al., 2016; GARCIA-ROMEU; KERSGAARD; ADDY, 2016).

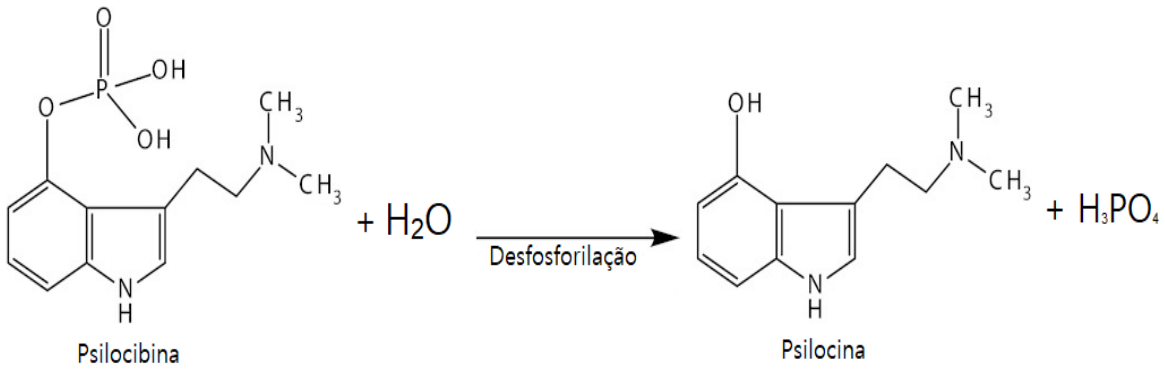

Figura 5: Reação de desfosforilação da psilocibina. A psilocibina sofre uma reação de desfosforilação no corpo, transformando-se no metabólito ativo e responsável por seu efeito alucinógeno, a psilocina (modificado de: YU, 2008).

O LSD foi sintetizado pela primeira vez pelo cientista Albert Hofmann, em 1938, tendo seus efeitos descobertos 5 anos após, quando o químico acidentalmente ingeriu a droga. Esta substância é muito semelhante a alcaloides presentes no fungo *Claviceps pupurea* (DOS SANTOS et al., 2016).

Essas três substâncias anteriormente citadas (LSD, DMT e psilocina) são agonistas dos receptores 5-$HT_{1A/2A/2C}$ da serotonina, sendo possível notar semelhança estrutural entre essas substâncias (Figura 4). Embora os receptores 5-$HT_{1A/2C}$ sejam relevantes e moduladores dos efeitos alucinógenos serotoninérgicos, a ativação do receptor 5-HT_{2A} parece ser o principal mecanismo de ação dessas drogas (BOGENSCHUTZ et al., 2015; BOGENSCHUTZ; JOHNSON, 2016; DOS

SANTOS et al., 2016; DE GREGORIO et al., 2018). Evidências demonstraram que não há toxicidade fisiológica significativa nas doses usualmente utilizadas dessas três drogas (BOGENSCHUTZ; JOHNSON, 2016).

Após diversos experimentos, evidências corroboram que a farmacologia dos alucinógenos não é o único fator responsável para determinar seus efeitos subjetivos presentes em cada pessoa, sendo o ambiente externo, as vivências anteriores e as expectativas pessoais de cada indivíduo reconhecidos como fatores essenciais para influenciar as experiências de quem as utiliza. Dessa forma, é possível entender como as diversas reações ocasionadas por essas substâncias são possíveis. De fato, resultados contraditórios foram relatados em duas pesquisas diferentes. A primeira realizada em 1966, na qual o LSD foi administrado em altas dosagens em pacientes amarrados a uma cama de hospital, sem qualquer tipo de preparação prévia, em que o objetivo era diminuir o consumo de álcool. Os resultados do estudos não foram satisfatórios, uma vez que não foi encontrado nenhuma diferença significativa na dependência alcoólica entre os grupos. Esse estudo diverge das pesquisas atuais, nas quais o LSD é administrado em ambientes com apoio psicossocial e visualmente agradáveis, obtendo, geralmente, resultados benéficos e positivos, no qual o indivíduo apresenta melhora nos sintomas de fissura e dependência (GARCIA-ROMEU; KERSGAARD; ADDY, 2016).

As primeiras pesquisas em humanos utilizando psicodélicos sugerem que as ações terapêuticas dessas substâncias estariam correlacionadas, em parte, aos efeitos ocasionados na percepção, emoção e pensamento. Ao proporcionar uma experiência subjetiva, é criada uma “janela de oportunidade” em que é possível realizar mudanças em pensamentos, comportamentos e emoções não saudáveis em um contexto psicoterapêutico. Novas pesquisas envolvendo a psilocibina e a ayahuasca endossam essa hipótese, sugerindo que o estado alterado de consciência ocasionado por essas substâncias criaria um rompimento ou interrupção do padrão repetitivo e patológico de pensamentos negativos e compulsivos presentes em indivíduos dependentes de drogas, corroborando para possível alteração dos mesmos por meio de terapia (DOS SANTOS et al., 2016).

Um estudo utilizando o LSD relevou que essa substância reduz a reatividade da amígdala esquerda à exposição a rostos temerosos. Evidência semelhante sobre a psilocibina foi apresentada em outro estudo, demonstrando que a mesma diminui a reatividade da amígdala a feições negativas, trazendo como hipótese que a percepção do medo e a reatividade da amígdala estariam relacionadas e que isso poderia ser útil para a psicoterapia, como para acessar áreas traumáticas bloqueadas do paciente e ter a percepção negativa reduzida naquele momento. No entanto, são necessários mais estudos acerca do tema (DE GREGORIO et al., 2018).

Um dos maiores focos de estudo do uso de alucinógenos como aplicação terapêutica se dá no uso do LSD no tratamento do alcoolismo. Uma pesquisa recente utilizou dois grupos de pessoas em tratamento de alcoolismo: em um deles administrou-se uma dose única de LSD dentro do contexto do tratamento, enquanto no outro foi administrado placebo. O grupo que recebeu LSD apresentou redução significativa no abuso de álcool (GARCIA-ROMEU; KERSGAARD; ADDY, 2016).

Os mecanismos pelos quais a ayahuasca parece contribuir para o abuso de drogas não foram elucidados ainda pela ciência. No entanto, é encontrado grande êxito no tratamento da dependência química, principalmente no alcoolismo e derivados da coca (cocaína e *crack).* Um estudo qualitativo, com 40 usuários de *crack*, através de entrevistas, investigou a utilização de ayahuasca como forma de controlar a fissura. Os participantes relataram que essa substância os permite alcançar uma dimensão de consciência na qual é possível resolver traumas e problemas, que desencadeariam a diminuição do consumo de *crack*. No entanto, vale ressaltar que o alucinógeno é utilizado em um contexto religioso, no qual a espiritualidade envolvida acerca do tema colabora para o êxito dos resultados, uma vez que ela (e a comunidade em si em que o indivíduo estaria inserido) seria um fator importante para o sentimento de acolhimento e fortalecimento socioemocional. O ritual de uso da ayahuasca foi incorporado à rotina dos participantes, tendo como resultado que essa substância, em um contexto religioso, poderia colaborar no tratamento de dependência do *crack* (CRUZ; NAPPO, 2018). Mais evidências foram encontradas sobre o êxito desse alucinógeno na dependência. Um estudo realizado

com a comunidade indígena do Canadá obteve entrevistas qualitativas com 11 indivíduos adultos após 6 meses que participaram dos retiros cerimoniais “Trabalhando com Dependência e Estresse”. Os resultados apontam que as cerimônias, no qual se fazia uso da ayahuasca, colaboraram para a identificação de padrões de pensamentos negativos e traumas, além de uma maior conexão consigo mesmo, com os outros e a natureza. Todo esse estado de alteração seria o responsável pelo potencial terapêutico da terapia assistida por ayahuasca. Nesse estudo, 8 participantes relataram cessação total de pelo menos uma substância, sendo que todos relataram a diminuição da utilização de substâncias num geral (podendo ser elas álcool, tabaco, cocaína e analgésicos farmacêuticos) (ARGENTO et al., 2019).

Estudos experimentais de administração aguda de ayahuasca em voluntários saudáveis e usuários de longo prazo (fazem uso da substância duas vezes por mês em rituais) mostraram que não foram obtidas alterações significativas neurológicas (como deterioração da saúde psicológica, cognitivo ou efeitos psicossociais encontrados em usuários que abusam de drogas), sugerindo esta substância como segura (LOIZAGA-VELDER; VERRES, 2014; DOS SANTOS et al., 2016).

Não foram encontrados relatos de mortes decorrentes do uso da ayahuasca em rituais religiosos (como são comumente utilizadas). A ayahuasca também vem sendo pesquisada em relação a toxicidade para gestantes. Um estudo no qual utilizou-se ratas prenhas submetidas a uma dosagem 10 vezes maior que a usual em humanos, apresentaram redução no consumo de alimentos, aumento relativo do fígado, entre outras alterações fetais. Os pesquisadores concluíram que há uma relação dose-resposta, no qual há efeitos danosos ao utilizar uma dosagem 10 vezes maior que a dose humana normal. Segundo este mesmo estudo, a dose usual utilizada de DMT seria 25,5 a 171 mg por porção (no qual a porção seria em torno de 150mL), sendo esse número uma média para a dosagem utilizadas em contextos religiosos (HAMILL et al., 2018).

Uma pesquisa que incluiu entrevistas com: 13 terapeutas que aplicam a ayahuasca profissionalmente como forma de tratar pacientes adictos, 14 voluntários submetidos ao tratamento com esse alucinógeno em diversos ambientes de

tratamento no sul da América e dois pesquisadores especialistas no tema, concluiu que a ayahuasca pode corroborar para o processo terapêutico do tratamento da adicção, servindo como uma ferramenta valiosa se usada sob ambiente controlado e cuidadosamente estruturado. Com o uso dessa substância, seria possível acelerar processos neurobiológicos e psicológicos, que colaborariam para a recuperação da dependência do abuso de drogas e prevenção de recaídas (LOIZAGA-VELDER; VERRES, 2014).

A psilocibina apresentou eficácia em estudos acerca da dependência do tabaco. Um estudo aberto com 15 fumantes dependentes de nicotina, fumando aproximadamente 19 cigarros por dia, em média há 31 anos e que já tentaram parar de fumar, em média, 6 vezes até a data da pesquisa, avaliou os efeitos doses moderadas (20 mg/70kg) e altas (30 mg/70kg) de psilocibina. Os indivíduos participaram de 15 semanas de tratamento para cessação do tabagismo, com terapia cognitivo-comportamental e administração do alucinógeno ocorrendo na 5ª, 7ª e 13ª semana. Em comparação com os 30 dias anteriores ao tratamento, após os seis meses de estudo desde a primeira ingestão de psilocibina, 80% dos participantes estavam abstinentes. Ademais, o desejo e a tentação de fumar também diminuíram significativamente (JOHNSON et al., 2014). Em um estudo piloto aberto do mesmo pesquisador, foi testada a eficácia da psilocibina como tratamento do alcoolismo, sendo observada uma significativa abstinência após 36 semanas. No entanto, esse estudo está limitado por possuir um pequeno número amostral (dez indivíduos), além de não possuir grupo controle. Foi utilizada a AASE (*Alcohol Abstinence Self-Efficacy Scale* - Escala de Autoeficácia para Abstinência de Álcool) como medida de autoeficácia para se abster de beber (a autoeficácia é a expectativa de ser capaz de abster-se do comportamento aditivo), e a PACS (*Penn Alcohol Craving Scale* – Escala Penn de Desejo por Álcool) para avaliar o desejo. A intensidade dos efeitos no primeiro contato com a psilocibina (durante a semana 4 do tratamento) precedeu a mudança no consumo de álcool durante as semanas subsequentes, bem como a diminuição no desejo e aumento da autoeficácia da abstinência durante a semana 5 (BOGENSCHUTZ et al., 2015).

A ibogaína, um alcaloide indol, possui mecanismo de ação um pouco diferente dos outros alucinógenos apresentados até então. Essa substância é derivada da casca da raiz do arbusto da África Ocidental, *Tabernanthe iboga,* sendo metabolizada em noribogaína (Figura 4), sendo esta última a responsável por seus efeitos psicoativos. Esse psicotrópico é comumente utilizado em uso cerimonial na religião Bwiti, entre um povo residente do Gabão na África Ocidental, em doses mais baixas às utilizadas nos estudos (MASH et al., 2001; NOLLER; FRAMPTON; YAZAR-KLOSINSKI, 2018). Seu mecanismo de ação permanece não elucidado, porém, já foi proposto o antagonismo do receptor nicotínico α3β4 da acetilcolina, bem como o agonismo em receptores opioides. Sabe-se que as propriedades da noribogaína como agonista serotoninérgico não são relevantes para seus efeitos benéficos na abstinência, porém, também não está claro o que confere à esse metabólito o possível êxito no tratamento de dependência de opioides (MASH et al., 2001; GARCIA-ROMEU; KERSGAARD; ADDY, 2016). Fica evidente a necessidade de mais pesquisas nessa área.

Diferindo também na área de toxicidade, a ibogaína apresenta risco neurotóxico e cardíaco, sendo necessário grande cuidado para administrá-la, uma vez que mortes por uso dessa substância já foram relatadas. Há um relatório detalhando os falecimentos decorrentes do uso de ibogaína de 1990 a 2008, sendo relatados 19 mortes, todas ocorrendo dentro de 1,5 a 76 horas após a ingestão do psicoativo. No entanto, concluiu-se, embasado no relatório de *post-mortem*, que não há uma síndrome de neurotoxicidade característica, e que na maioria dos casos, os indivíduos tinham comorbidades preexistentes ou abusavam de outras drogas. No entanto, ao saber a dosagem correta (atenuando, assim, a toxicidade e os riscos de efeitos adversos), evidências mostram que é possível reduzir com apenas uma administração de ibogaína a frequência de utilização de opioides e cocaína (GARCIA-ROMEU; KERSGAARD; ADDY, 2016; NOLLER; FRAMPTON; YAZAR-KLOSINSKI, 2018).

Um estudo de análise retrospectiva foi realizado em uma clínica de reabilitação de cocaína, *crack*, álcool e maconha no Brasil usando terapia cognitivo-comportamental em conjunto com tratamento com ibogaína. A dosagem utilizada

geralmente era de 17 mg/kg, mas a dose poderia ser aumentada em 100 a 200 mg a mais da substância, no caso de uma resposta fraca à dosagem inicial, não ultrapassando uma dose total de 20 mg/kg. Além disso, foi administrado previamente ao alucinógeno, 20 mg de domperidona (antagonista do receptor D2/D3 da dopamina), para reduzir a náusea potencialmente ocasionada pela ibogaína. A frequência na qual era administrado o psicodélico estava atrelado à necessidade de cada paciente, sendo deliberado em consulta com o paciente, família e equipe terapêutica, dependendo do nível de fissura que o usuário apresentava. Os 75 indivíduos analisados foram submetidos a 134 sessões com a substância, não relatando nenhuma fatalidade ou evento adverso grave à droga, levantando a hipótese de ser possível utilizar a ibogaína com segurança em um contexto controlado, hospitalar, por profissionais. Os resultados foram promissores: todas as mulheres (8) que participaram do estudo conseguiram alcançar e manter a abstinência, enquanto 51% (34) dos homens conseguiram o mesmo feito. Essa abstenção da droga de abuso ocorreu após uma única dose de ibogaína, tendo esses efeitos uma duração em torno de 5,5 meses, apresentando retorno dos sintomas de abstinência, como a fissura. Após esse período, seria necessária a administração de outra dose do alucinógeno. Os voluntários que permaneceram e utilizaram diversas vezes a substância como tratamento, alcançaram um período, em média, de 8,4 meses sem sintomas de abstinência. Após o retorno dos mesmos, é necessário a administração de mais uma dose de ibogaína, no entanto, por haver evasões durante o tratamento, não foi possível a readministração, impossibilitando melhores conclusões acerca da durabilidade da abstinência. Vale ressaltar que o tempo apresentado como período de abstinência (os 5,5 meses e os 8,4 meses) foi contabilizado a partir da primeira dose administrada de alucinógeno. Embora apresente resultados muito relevantes, é necessário mais estudos, com protocolos mais controlados, para se obter uma maior margem de segurança e conhecimento acerca do tema (GARCIA-ROMEU; KERSGAARD; ADDY, 2016).

O uso de ibogaína durante um ano foi avaliado em dependentes de opioides na Nova Zelândia, uma vez que esse alucinógeno é liberado no país. Foram acompanhados 14 participantes, metade de cada sexo, após uma única sessão com

ibogaína, sendo a avaliação feita por meio de escalas de avaliação para medir os níveis subjetivos observados após o tratamento, como por exemplo a SOWS (*Subjective Opiate Withdrawal Scale* - Escala Subjetiva de Retirada de Opiáceos) e a ASI-Lite (*Addiction Severity Index-Lite* - Índice de Gravidade de Dependência). Pouco mais de 50% dos pacientes completaram todas as entrevistas (8), apresentando uma redução significativa na ASI-LITE; já na escala SOWS, todos os participantes (14) apresentaram redução do escore. Infelizmente, um paciente inscrito no estudo veio a falecer durante as pesquisas. Concluiu-se que, ao fazer-se uso de apenas uma dose de ibogaína, é possível encontrar resultados relevantes para a cessação do abuso e uso de opioides, uma vez que o psicodélico é capaz de reduzir os sintomas de abstinência ocasionados pela retirada da droga dependente. Por ser legalizado, é possível na Nova Zelândia obter melhores e mais fidedignos resultados, uma vez que a legislação apoia o estudo (NOLLER; FRAMPTON; YAZAR-KLOSINSKI, 2018). Mais evidências acerca do tema foram encontradas, como estudo sobre o psicodélico no tratamento da abstinência da heroína no qual foram obtidos resultados positivos. Usualmente, no tratamento da dependência de heroína utilizam-se duas estratégias: desintoxicação e abstinência ou tratamento de manutenção com agonista opioide. A ibogaína, nesse cenário, surge como um tratamento alternativo para a fase de transição entre a desintoxicação e a abstinência.

Vale ressaltar que é necessário que a ibogaína seja utilizada em contextos controlados, em pacientes que se saiba as comorbidades pré-existentes, para diminuir o risco de efeitos adversos graves, como cardiovasculares, ocasionando em casos extremos, a morte.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que a farmacologia utilizada para atenuar a abstinência e tratamento da dependência são, na maioria dos casos, insuficientes, obtendo taxas baixas de sucesso. Muitos dependentes químicos desejam parar de utilizar a droga, mas não obtém êxito. Nos EUA, foi observado que 69% dos fumantes gostariam de cessar o tabagismo, porém, menos de 35% dos participantes são capazes de se

livrarem da adicção, fazendo-se uso dos medicamentos aprovados e farmacologia disponível. Já para o álcool, com o uso de medicamentos aprovados pela FDA, 1 a cada 9 pessoas tratadas irá conseguir de fato superar a dependência, sendo que as outras 8 irão, provavelmente, ter uma recaída em algum momento (BOGENSCHUTZ; JOHNSON, 2016).

Mediante as evidências levantadas por meio dos estudos apresentados, é possível concluir que tanto a maconha, quanto os alucinógenos, possuem um grande potencial como terapia de substituição de drogas para se alcançar a abstinência, em conjunto com a psicoterapia. Porém, não há muitas pesquisas demonstrando o que ocorre após um longo tempo ao se aplicar essa terapia de substituição, sendo essencial mais estudos acerca do tema. Ademais, também é necessário maiores evidências da terapia de substituição em si, como estratégia de tratamento. Uma vez que a legislação é contra estudos envolvendo essas drogas, pesquisas na área tornam-se difíceis, aumentando a desinformação e o perigo, por fazer-se uso de algo que não se sabe os riscos delineados. Para que o potencial das substâncias aqui estudadas seja alcançado para a saúde pública, é necessário estabelecer protocolos experimentais em humanos em âmbito clínico, além de uma quebra e mudança de paradigma, no qual esses compostos sairão do *status* de drogas recreativas e entrarão para substâncias com potenciais terapêuticos definidos.

Vale ressaltar que a RD visa ao máximo a abstinência como melhor cenário, porém, uma vez que o indivíduo não é capaz de se ver livre da substância, o foco torna-se a diminuição dos danos à saúde.

6. REFERÊNCIAS

ALBERT, F.; ALVES, L. I. X. Tratamento farmacológico da dependência por cocaína : um levantamento bibliográfico sobre ensaios clínicos . Tratamento farmacológico da dependência por cocaína : um levantamento bibliográfico sobre ensaios clínicos . 2018.

ALMEIDA, D. F.; ASSIS, T. J. C. F.; SILVA, A. L. P. Dimetiltriptamina: alcalóide alucinógeno e seus efeitos no Sistema Nervoso Central. **Acta Brasiliensis**, v. 2, n.

1, p. 28, 20 jan. 2018. Disponível em: <http://www.revistas.ufcg.edu.br/ActaBra/index.php/actabra/article/view/43>. Acesso em: 27 out. 2021.

ARGENTO, E. et al. Exploring ayahuasca-assisted therapy for addiction: A qualitative analysis of preliminary findings among an Indigenous community in Canada. **Drug and Alcohol Review**, v. 38, n. 7, p. 781–789, 1 nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489731/>. Acesso em: 3 nov. 2021.

ARSENEAULT, L. et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. **BMJ**, v. 325, n. 7374, p. 1212–1213, 23 nov. 2002. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/325/7374/1212>. Acesso em: 25 out. 2021.

BALTIERI, D. A. et al. **Brazilian guideline for the treatment of patients with opioids dependence syndromeRevista Brasileira de Psiquiatria**Associacao Brasileira de Psiquiatria, , 2004. . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 30 ago. 2020.

BAPTISTA-LEITE, R.; PLOEG, L. **The road towards the responsible and safe legalization of cannabis use in PortugalActa Medica Portuguesa**, 28 fev. 2018. . Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10093>. Acesso em: 22 out. 2021.

BARROS, R. **Ministério da SaúdeMinistério da Saúde**, 2019. . Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1059_04_07_2005.html>. Acesso em: 20 set. 2020.

BASEDOW, L. A. et al. Neuropsychological Functioning in Users of Serotonergic Psychedelics – A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, n. September, 2021.

BELLO, N. T.; LIANG, N. C. The use of serotonergic drugs to treat obesity - Is there any hope? **Drug Design, Development and Therapy**, v. 5, n. 5, p. 95–109, 2011. Disponível em: </pmc/articles/PMC3063114/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

BOGENSCHUTZ, M. P. et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence:

A proof-of-concept study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 289–299, 13 jan. 2015. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269881114565144>. Acesso em: 27 out. 2021.

BOGENSCHUTZ, M. P.; JOHNSON, M. W. Classic hallucinogens in the treatment of addictions. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 64, p. 250–258, 4 jan. 2016.

BUCCINI, D. F.; KNEVITZ, M. F. Psicofármacos no tratamento da dependência química: uma revisão. p. 205–219, 2018.

CABRAL, G. A.; JAMERSON, M. Marijuana use and brain immune mechanisms. In: **International Review of Neurobiology**. [s.l.] Academic Press, 2014. 118p. 199–230.

CAMPOS, M. A.; DOMICIANO, J. R. S. Redução de danos e terapias de substituição em debate: contribuição da Associação Brasileira de Redutores de Danos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 52, n. 5, p. 387–393, 2003. Disponível em: <https://site.mppr.mp.br/arquivos/File/Projeto_Semear/Temas_Revelantes/Reducao_de_danos_e_terapias_de_substituicao_em_debate_contribuicao.pdf>. Acesso em: 22 out. 2021.

CHESA VELA, D. et al. El craving, un componente esencial en la abstinencia. **Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría**, n. 89, 2004. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-57352004000100007&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 20 out. 2021.

CRUZ, J. I.; NAPPO, S. A. Is Ayahuasca an Option for the Treatment of Crack Cocaine Dependence? **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 50, n. 3, p. 247–255, 27 maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608428/>. Acesso em: 3 nov. 2021.

CSETE, J. et al. **Public health and international drug policyThe Lancet**Lancet Publishing Group, , 2 abr. 2016. . Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021149/>. Acesso em: 5 set. 2020.

CUNHA, P. J. Neuropsicologia do uso crônico da maconha. p. 2000–2003, 2003.

DE GREGORIO, D. et al. D-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic

hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. In: **Progress in Brain Research**. [s.l.] Elsevier, 2018. 242p. 69–96.

DOS SANTOS, R. G. et al. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 6, n. 3, p. 193–213, 18 mar. 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2045125316638008>. Acesso em: 27 out. 2021.

DOS SANTOS, R. G.; DE MORAES, C. C.; HOLANDA, A. Ayahuasca and reduction of the abusive use of psychoatives: Therapeutic efficacy? **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 22, n. 3, p. 363–370, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ptp/a/NtSMwFh48qkmP8nKTk5g7Wb/?lang=pt>. Acesso em: 1 set. 2021.

FANTEGROSSI, W. E.; MURNANE, K. S.; REISSIG, C. J. **The behavioral pharmacology of hallucinogensBiochemical Pharmacology**Elsevier, , 1 jan. 2008. .

FITZGERALD, N. et al. Weak evidence on nalmefene creates dilemmas for clinicians and poses questions for regulators and researchers. **Addiction**, v. 111, n. 8, p. 1477–1487, 1 ago. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27262594/>. Acesso em: 21 out. 2021.

FLETCHER-JONES, A. et al. **Protein Interactors and Trafficking Pathways That Regulate the Cannabinoid Type 1 Receptor (CB1R)Frontiers in Molecular Neuroscience**Front Mol Neurosci, , 12 jun. 2020. . Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32595453/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

FORMIGONI, M. L. O. de S. et al. Neurobiologia: Mecanismos de reforço e recompensa e os efeitos biológicos e os efeitos comuns às drogas de abuso. **Portal de formação a distância sujeitos, contextos e drogas**, p. 16, 2016.

FORTI, M. Di et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 195, n. 6, p. 488–491, 2009. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/highpotency-cannabis-and-the-risk-of-

psychosis/496BC36BD5837360498391D7143305EA>. Acesso em: 25 out. 2021.

GARCIA-ROMEU, A.; KERSGAARD, B.; ADDY, P. H. Clinical applications of hallucinogens: A review. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 229–268, 1 ago. 2016. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/fulltext/2016-36138-004.html>. Acesso em: 27 out. 2021.

HALL, W.; DEGENHARDT, L. **The adverse health effects of chronic cannabis useDrug Testing and Analysis**, 2014. . Disponível em: <https://med-fom-ubcmj.sites.olt.ubc.ca/files/2015/04/ubcmj_5_1_2013_24-29.pdf>. Acesso em: 25 out. 2021.

HAMILL, J. et al. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 2, p. 108–128, 2 mar. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6343205/>. Acesso em: 3 nov. 2021.

IVERSEN, L. **Cannabis and the brainBrain**Oxford Academic, , 1 jun. 2003. . Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/126/6/1252/330602>. Acesso em: 22 out. 2021.

JOHNSON, M. W. et al. Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 983–992, 11 set. 2014. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269881114548296>. Acesso em: 28 out. 2021.

KOENIG, X.; HILBER, K. The anti-addiction drug ibogaine and the heart: A delicate relation. **Molecules**, v. 20, n. 2, p. 2208–2228, 1 fev. 2015. Disponível em: </pmc/articles/PMC4382526/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

LABIGALINI, E.; RODRIGUES, L. R.; DASILVEIRA, D. X. Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 31, n. 4, p. 451–455, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10681113/>. Acesso em: 20 set. 2020.

LARENTIS, C. P.; MAGGI, A. Centros de atenção psicossocial álcool e drogas e a psicologia. **Aletheia**, n. 37, p. 121–132, 2012. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-

03942012000100009>. Acesso em: 6 set. 2020.

LOIZAGA-VELDER, A.; VERRES, R. Therapeutic Effects of Ritual Ayahuasca Use in the Treatment of Substance Dependence-Qualitative Results. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 46, n. 1, p. 63–72, 2014. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.2013.873157>. Acesso em: 28 out. 2021.

LOVINGER, D. M.; DAVIS, M. I.; COSTA, R. M. Endocannabinoid Signaling in the Striatum. In: **Handbook of Behavioral Neuroscience**. [s.l: s.n.]20p. 167–186.

MACHADO, L. V.; BOARINI, M. L. Políticas sobre drogas no Brasil: a estratégia de redução de danos. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 33, n. 3, p. 580–595, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-98932013000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 29 ago. 2020.

MASH, D. C. et al. Chapter 8 Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. **Alkaloids: Chemistry and Biology**, v. 56, n. C, p. 155–171, 2001.

MERCANTE, M. S. LABATE, Beatriz Caiuby e ARAÚJO, Wladimyr Sena. 2002. O Uso Ritual da Ayahuasca. **CAMPOS - Revista de Antropologia Social**, v. 4, n. 0, 2003. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/campos/article/view/1607>. Acesso em: 5 set. 2020.

MORALES, P.; HURST, D. P.; REGGIO, P. H. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. **Progress in the chemistry of organic natural products**, v. 103, p. 103–131, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120232/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

NOLLER, G. E.; FRAMPTON, C. M.; YAZAR-KLOSINSKI, B. Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 44, n. 1, p. 37–46, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1310218>.

PALPACUER, C. et al. **Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramateAddiction**Blackwell Publishing Ltd, , 1 fev. 2018. . Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/add.13974>. Acesso em: 1 set. 2020.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis? **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 28–35, 2014.

PEREIRA, A. S.; WURFEL, R. F. O uso de maconha como estratégia de redução de danos em dependentes de crack. **Aletheia**, n. 34, p. 163–174, 2011. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942011000100013>. Acesso em: 20 set. 2020.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanablnolde: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. SUPPL. 1, p. 3, maio 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2021.

SAITZ, R.; O'MALLEY, S. S. Pharmacotherapies for alcohol abuse: Withdrawal and treatment. **Medical Clinics of North America**, v. 81, n. 4, p. 881–907, 1 jul. 1997.

SILVA, ROBERTA; SANGOI, RANATA; TASCETTO, PAULA; PIANA, MARIANA; LIMBERGER, J. Perfil Farmacoterapêutico De Usuários De Crack Internados Em Hospital Público De Santa Maria-Rs 1 Pharmacotherapeutic Profile of Crack Users Interned in a Public Hospital in Santa Maria , Rs. **Disciplinarum Scientia**, p. 37–46, 2014.

SILVA, M. B. da; OLIVEIRA, J. A. P. de. REDUÇÃO DE DANOS NO TRATAMENTO DE ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS: uma prática possível para a família? **Psicologia e Saúde em Debate**, v. 4, n. 2, p. 25–41, 2018.

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, 1 set. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28399488/>. Acesso em: 18 out. 2021.

SOCÍAS, M. E. et al. Cannabis use is associated with reduced risk of exposure to fentanyl among people on opioid agonist therapy during a community-wide overdose crisis. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 219, 1 fev. 2021.

SOUZA, F. É.; RONZANI, T. M. Challenges to harm reduction practices in Primary Health Care. **Psicologia em Estudo**, v. 23, p. 59–68, 2018. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-73722018000100300&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 29 ago. 2020.

VAN DER MEER SANCHEZ, Z.; NAPPO, S. A. Progression on drug use and its intervening factors among crack users. **Revista de Saude Publica**, v. 36, n. 4, p. 420–430, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/sXpvPHVZT7BPPzgSmRKWqGr/?lang=pt>. Acesso em: 17 out. 2021.

YU, A. M. Indolealkylamines: Biotransformations and potential drug-drug interactions. **AAPS Journal**, v. 10, n. 2, p. 242–253, jun. 2008. Disponível em: </pmc/articles/PMC2751378/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ZALESKI, M. et al. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Alcool. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 26, n. SUPPL., p. 40–42, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/3hV8JQfxyb4WLXjSwJ6x75Q/?lang=pt>. Acesso em: 21 out. 2021.

12/12/2021 Annick Desmonts

Data e assinatura do aluno(a)

04/11/20

Data e assinatura do orientador(a)