

Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia

Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

LARISSA ALENCAR RODRIGUES

Efeito do canabidiol (CBD) - composto derivado da *Cannabis* spp. - na dependência de cocaína na forma de crack: uma revisão sistemática

Brasília – DF

2020

LARISSA ALENCAR RODRIGUES

Efeito do canabidiol (CBD) - composto derivado da *Cannabis* spp. - na dependência de cocaína na forma de crack: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília, para obtenção do Grau de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Área de concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Linha de Investigação: Estratégias Interdisciplinares em Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Temática: Saúde Pública, Álcool e Outras Drogas

Orientadora: Profa. Dra. Andrea Donatti Gallassi

Brasília – DF

2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R' Rodrigues, Larissa Alencar
'Efeito do canabidiol (CBD) - composto derivado da Cannabis spp. - na dependência de cocaína na forma de crack: uma revisão sistemática / Larissa Alencar Rodrigues; orientador Andrea Donatti Gallassi. -- Brasília, 2020.
64 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2020.

1. CBD. 2. cannabis. 3. dependência de crack. 4. dependência de cocaína. I. Gallassi, Andrea Donatti , orient. II. Título.

LARISSA ALENCAR RODRIGUES

Efeito do canabidiol (CBD) - composto derivado da *Cannabis* spp. - na dependência de cocaína na forma de crack: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília, para obtenção do Grau de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Aprovado em: 24 de junho de 2020

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Andrea Donatti Gallassi
(Universidade de Brasília. Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde)

Examinador interno: Profa. Dra. Marília Barros
(Universidade de Brasília)

Examinador externo: Dr. Renato Filev
(Universidade Federal de São Paulo)

Suplente: Profa. Dra. Silvana Schwerz Funghetto
(Universidade de Brasília)

DEDICATÓRIA

Dedico a todos nós que somos povo e não desistimos de sonhar.
Venceremos!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a mim, que apesar dos problemas de ansiedade, da sobrecarga de trabalho e da insegurança na minha capacidade, consegui chegar até aqui. Agradeço a mim por toda a coragem, disciplina para o estudo, responsabilidade e maturidade profissional que desenvolvi nesse período. Agradeço também por eu ter resistido a um ambiente tão hostil como a academia e ter conquistado mais um título negado às pessoas que vieram de onde eu vim.

Agradeço a todo apoio que recebi nesse processo. Aos meus familiares que entenderam minhas ausências. À minha amada tia e madrinha Neide, que sempre se entusiasma com tudo o que eu resolvo fazer; me perdoe por não estar por perto num momento tão importante e doloroso da sua vida. Aos meus pais Johnny e Nerci e ao meu irmão Iago que foram tão pacientes com a minha impaciência, angústia e indisposição - eu os amo muito. Ao Pedro, que é tão companheiro e cuja ajuda e amor foram cruciais para a finalização deste trabalho.

Aos meus amigos farmacêuticos espalhados pelo Brasil, minha herança afetiva da ENEFAR. A vocês, pelo último gás de todas as semanas e pelas discussões sempre tão ricas. Um dia nosso encontro sai! Ao João Victor e Victor que me acolheram no Rio por duas vezes. João, obrigada pela amizade e apoio de sempre. Ao Miguel, Cardoso, Samara e Igor que apresentaram as terras cearenses em férias tão merecidas antes da reta final da escrita. Miguel, você tem razão, bora atrás de todos os diplomas que negaram aos nosso ancestrais. É tudo nosso!

Agradeço às Brigadas Populares que tanto me ensinou sobre organização, resistência popular prolongada e perspectiva revolucionária na luta do povo. Sinto por não me fazer mais presente, mas estamos juntos. Mãtria Livre! Venceremos!

Agradeço à melhor orientadora que eu poderia ter, Andrea Gallassi, que nunca deixou de acreditar no meu potencial, que foi parceira, acolhedora e que estimulou a minha autonomia. Agradeço à essa grande educadora que está sempre disposta a compartilhar toda a sua experiência porque quer sempre somar. Agradeço a ela, que me ensinou a ser uma pesquisadora humana e competente, que não me deixou esquecer por um minuto que CIÊNCIA É POLÍTICA.

Agradeço imensamente à equipe do Centro de Referência sobre Drogas e Vulnerabilidades Associadas (CRR), Maris, Jade, Guilherme, Jonathan e Iturri, por

todo o trabalho duro e aprendizado conjunto. Agradeço por termos descoberto juntos o cotidiano dos pesquisadores brasileiros, que fazem mudança em kombi, faxina, café, que rapa água do corredor quando chove, tudo isso enquanto fazemos ciência. Foi cansativo, mas me orgulho muito do nosso trabalho.

Agradeço aos meus queridos amigos no campus Ceilândia. À Isabela, Aline, Weslei, Priscilla, Tainá, Kamyla, José Lucas, Thalles, João Paulo e Pedro, que me acolheram e compartilharam tantos almoços e cafés, pensando juntos no nosso lugar no mundo.

Agradeço à Maria, Mezaque, Fabiano, Villene, Cida, Damião, Francisco, Jean e todos os trabalhadores da faculdade que contribuíram para minha permanência lá, seja na equipe de limpeza, na biblioteca, na direção, na segurança e no restaurante universitário.

Agradeço à equipe da secretaria sempre sensível e disposta a me ajudar. Aos professores Silvia e Alexis que foram tão compreensivos nos meus momentos de dificuldade no cumprimento de tarefas.

Agradeço ao excelente Programa de Ciências e Tecnologias em Saúde que desenvolve pesquisas de grande relevância para a sociedade e para a comunidade local.

Agradeço ao REUNI (mesmo com todas as problemáticas) por ter levado a Universidade de Brasília para as periferias, para perto da minha casa.

Agradeço à bolsa paga pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que permitiu que essa mulher moradora da favela pudesse conquistar este título acadêmico.

Por fim, des agradeço o atual presidente e ao governo pelas políticas de subfinanciamento do ensino superior público, da ciência e pela precarização do trabalho dos pesquisadores brasileiros (e dos trabalhadores de todo o país!).

RESUMO

O abuso de cocaína é uma questão de saúde pública, com reflexos sociais, econômicos e jurídicos, além das modificações na dinâmica de vida dos usuários. Não existe tratamento farmacológico de referência para a dependência de cocaína. Usuários de crack têm utilizado maconha como estratégia de redução de danos devido às propriedades da planta. O canabidiol (CBD) - principal composto não psicoativo da maconha - têm se mostrado promissor para diversas condições neurológicas. Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar o efeito da maconha e do CBD na dependência de crack e cocaína. Uma revisão integrativa avaliou estudos com seres humanos que abordassem o uso de maconha durante a dependência de crack ou cocaína, enquanto uma revisão sistemática (PROSPERO nº CRD42019136737) avaliou o efeito do CBD em modelos animais de cocaína. Para o uso da maconha in natura, as evidências são mistas e limitadas. Apesar dos riscos do uso abusivo de maconha como ser preditivo para um maior número de hospitalizações para desintoxicação de cocaína, o uso da planta combinado ao uso de crack apresenta benefícios para pessoas com problemas relacionados ao uso de cocaína como redução no consumo, sensação de relaxamento, melhora no apetite e redução de vulnerabilidades. As perspectivas de cuidado (abstinência e redução de danos) influenciaram tanto na abordagem metodológica dos estudos como nos resultados apurados. Estudos que avaliem outras frequências de uso de crack para além da abstinência, que monitorem a quantidade de maconha utilizada e o tipo de combinação realizada, bem como investiguem diferenças entre formas de uso de cocaína são necessários. Já o CBD apresentou efeitos importantes na redução da administração de cocaína, da ansiedade, da recompensa cerebral, além de propriedades hepatoprotetoras, da estimulação da neurogênese e da melhora dos mecanismos de memória. Ensaios clínicos são necessários para investigar se os efeitos se reproduzem em seres humanos, avaliar a viabilidade do CBD como terapia farmacológica adjuvante na dependência de cocaína, bem como avaliar questões subjetivas dos indivíduos e monitorar efeitos indesejáveis.

Palavras-chave: dependência; crack/cocaína; canabidiol; tratamento farmacológico; revisão sistemática.

ABSTRACT

Cocaine abuse is a public health issue, with social, economic and legal consequences, in addition to changes in user's life dynamics. There is no standard pharmacological treatment for cocaine addiction. Crack users have used marijuana as a harm reduction strategy due to the plant's properties. Cannabidiol (CBD) - the main non-psychoactive compound in marijuana - has shown promise for several neurological conditions. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of marijuana and CBD on crack and cocaine addiction. An integrative review evaluated clinical studies that addressed marijuana use during crack or cocaine addiction, while a systematic review (PROSPERO CRD42019136737) assessed the effect of CBD on animal models of cocaine. For the use of fresh marijuana, the evidence is controversial and limited. Despite the risks of marijuana abuse, as is the maximum number of hospitalizations for cocaine detoxification, the use of the plant combined with the use of crack is beneficial for people with problems related to the use of cocaine, such as reduced consumption, use of cocaine, improved appetite and reduced vulnerabilities. The care perspectives (abstinence and harm reduction) have influenced the methodological approach of the studies, as well as the results obtained. Studies that assess other frequencies of crack use beyond abstinence, that monitor the amount of marijuana used and the type of combination used, as well as investigating differences between forms of cocaine use are needed. CBD, on the other hand, had important effects in reducing cocaine administration, anxiety, brain reward, in addition to hepatoprotective properties, stimulating neurogenesis and improving memory mechanisms. Clinical trials are needed to investigate whether the effects reproduce in humans, to assess the viability of CBD as an adjunct pharmacological therapy in cocaine dependence, as well as to assess subjective issues and monitor undesirable effects.

Keywords: addiction crack / cocaine; cannabidiol; pharmacological treatment; systematic review.

LISTA DE SIGLAS

ACTH - *Adrenocorticotrophic hormone*

ALT - Alanina aminotransferase

AMPC – Monofosfato cíclico de adenosina

BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*

BrdU - *5-bromo-2'-deoxyuridine*

BSR - *Brain-stimulation reward*

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

cAMP - *Cyclic adenosine monophosphate*

CBD - Canabidiol

CPP - *conditioned place preference*

CREB - *cAMP response element-binding protein*

CRR - Centro de Referência sobre Drogas e Vulnerabilidades Associadas

DA – Dopamina

EUA – Estados Unidos da América

FAP-DF - Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito federal

FEPECS/SES-DF - Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado em Saúde do Distrito Federal

HR – *Hazard Ratio*

i.p - Injeção intraperitoneal

IC – Intervalo de confiança

ICSS - *Intracranial self-stimulation*

IGT - *Iowa Gambling Test*

MAPK-ERK1/2 - *Mitogen-Activated Protein Kinases - Extracellular signal-Regulated Kinases 1/2*

mTOR - *Mammalian target of rapamycin*

NAc – Núcleo accumbens

NeuN - *Neuronal Nuclei*

OR – *Odds ratio*

PPGCTS – Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

SCWT - *Stroop Color Word Test*

SYSCLE - *Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation*

TGP - Transaminase glutâmico pirúvica

UnB – Universidade de Brasília

UNODC - *United Nation on Drugs and Crime*

WCST – *Wisconsin Card Sorting Test*

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Resumo dos resultados sobre o efeito da maconha in natura na dependência de crack/cocaína em seres humanos, 2020

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo geral	14
2.2. Objetivos específicos	14
3. MÉTODO	15
3.1. Efeito da maconha <i>in natura</i> no tratamento da dependência de crack/cocaína em seres humanos	15
3.1.1. Estratégias de busca e seleção.....	15
3.1.2. Extração e análise de dados.....	16
3.2. ARTIGO CIENTÍFICO: Avaliação do uso potencial do CBD no tratamento da dependência de cocaína	16
4. RESULTADOS	17
4.1. Efeito da maconha <i>in natura</i> no tratamento da dependência de crack/cocaína em seres humanos	17
4.2. ARTIGO CIENTÍFICO: Avaliação do uso potencial do CBD no tratamento da dependência de cocaína.....	29
4.2.1. ABSTRACT: Evaluation of potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: a systematic review	
5. DISCUSSÃO	30
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS	39
ANEXO A – Qualis do periódico na área interdisciplinar	44
ANEXO B – Carta de submissão do artigo científico	46
ANEXO C – Comprovante de aceite do artigo	47
ANEXO D – Normas para publicação em revista científica	48

1. INTRODUÇÃO

A cocaína é um alcaloide extraído da *Erythroxylum coca*, planta nativa da América do Sul conhecida como coca e cultivada há pelo menos 8 mil anos (Restrepo *et al.*, 2019). Trata-se de uma substância estimulante com importante potencial de abuso e toxicidade, cujas formas mais comuns de utilização são a administração intravenosa (injetável), intranasal (aspirada) e pulmonar (fumada).

Estima-se que 18 milhões de pessoas façam uso de cocaína no mundo, cerca de 0,4% da população entre 15 e 64 anos (UNODC, 2019), com reflexos fisiológicos, socioeconômicos e jurídicos, além da modificação na dinâmica de vida dos usuários. A maior parte do consumo se dá nas Américas e atinge principalmente homens jovens, negros, com baixa escolaridade e emprego, associado a condições como vulnerabilidade social e comportamento sexual de risco (Fisher *et al.*, 2013).

O Brasil é o maior mercado de cocaína na América do Sul com 1,5 milhão de usuários de crack e cocaína (UNODC, 2019). Os usuários de cocaína representam 0,18% da população brasileira entre 12 e 65 anos e os usuários de crack 0,09%. Dentre eles, apenas 3,21% são dependentes de cocaína e 1,55% de crack (Bastos *et al.*, 2017; p.132). Não existe tratamento farmacológico padrão para a dependência de cocaína (Kampmam *et al.*, 2019). Também não há evidências fortes para qualquer terapia farmacológica que seja eficaz na redução de sintomas de abstinência ou na redução do uso de cocaína (Chan *et al.*, 2019).

Conhecida como maconha, a *Cannabis* spp. é uma planta utilizada há cerca de 12.000 anos, tanto em rituais, na indústria têxtil, na medicina tradicional como de maneira recreativa (Bonini *et al.*, 2018). Aliado à prática clínica, alguns estudos mostram que a maconha *in natura* tem sido utilizada como estratégia de redução de danos (Labigalini *et al.*, 1999; Dreher, 2002), devido às suas propriedades relaxantes que auxiliam na redução da vontade de usar crack.

Estudos de etnofarmacologia, exploram de maneira interdisciplinar agentes biologicamente ativos utilizados pelo ser humano (Bruhn & Rivier, 2019). De maneira próxima, faz-se importante compreender a existência de tais práticas e investigar o que baseia sua utilização, as motivações subjetivas, os mecanismos biológicos

envolvidos, a fim de aprimorar as formas de cuidado em saúde, a partir do desenvolvimento de pesquisas com diferentes metodologias. Entretanto, cabe destacar a escassez de trabalhos e a dificuldade de se realizar pesquisas com maconha *in natura*.

Fisher *et al.* (2015) aponta que o potencial terapêutico da maconha pode residir em um de seus compostos, o canabidiol (CBD), um dos principais compostos da planta. Apesar de ser comumente encontrado em baixas concentrações, a depender da espécie e formas de cultivo, o CBD isolado tem apresentado resultados promissores como ansiolítico (Shannon *et al.*, 2019), antipsicótico (Davies & Bhattacharyya, 2019) e neuroprotetor (Campos *et al.*, 2016). Além disso, o sistema endocanabinoide participa de importantes processos no sistema de recompensa cerebral, associado ao uso prazeroso e/ou prejudicial de substâncias (Wenzel & Cheer, 2018; Chye *et al.*, 2019)

Portanto, diante da escassez de tratamentos farmacológicos que auxiliem os indivíduos na mudança de sua relação com a substância e dos potenciais benefícios do CBD em mecanismos neurológicos e de comportamento, resolveu-se explorar o efeito do CBD como opção farmacológica para o tratamento da dependência de crack e cocaína.

O presente trabalho também teve como finalidade fornecer aporte teórico para o desenvolvimento de uma pesquisa maior intitulada “Estudo da viabilidade, da segurança e dos resultados de curto prazo do uso terapêutico de canabidiol (CBD) no tratamento da dependência de cocaína na forma de crack”. O estudo está sendo desenvolvido pelo Centro de Referência sobre Drogas e Vulnerabilidades Associadas (CRR) da Universidade de Brasília (UnB), *campus* Ceilândia e recebeu financiamento da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito federal (FAP-DF).

Trata-se de um ensaio clínico com seres humanos em fase de desenvolvimento, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia da UnB; (CAAE: 82559418.5.0000.8093 e número de parecer: 2.636.334) e da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado em Saúde do Distrito Federal (FEPECS/SES-DF; CAAE: 82559418.5.3001.5553 e

número de parecer: 3.591.948), além de cadastro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC; Identificador primário: RBR-4stgs8).

Essa dissertação sistematiza, então, os achados na literatura científica sobre o uso da maconha e do CBD como possíveis ferramentas terapêuticas para a dependência de crack/cocaína. A primeira parte apresenta e discute o estado da arte de estudos com seres humanos que abordam o uso da maconha como estratégia de redução de danos para o uso de crack. A segunda compreende de uma revisão sistemática de literatura que apresenta especificamente os efeitos do CBD no uso de cocaína em modelos animais, desenvolvida como artigo submetido à revista científica. Por último, a discussão traz apontamentos sobre o que a literatura atualmente apresenta em termos de possibilidades farmacológicas no uso da maconha (*in natura* ou o CBD) para a dependência de crack e cocaína.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Caracterizar o efeito do CBD como terapia farmacológica para o tratamento da dependência de crack e cocaína.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Levantar estudos realizados com seres humanos que abordem o efeito da maconha em usuários de crack e cocaína;
- 2) Identificar publicações científicas sobre o efeito do CBD em modelos de dependência de crack e cocaína através de uma revisão sistemática de literatura;
- 3) Desenvolver reflexão crítica sobre os achados que direcione a realização de novos estudos nessa temática.

3. MÉTODOS

3.1 EFEITO DA MACONHA *IN NATURA* NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE CRACK/COCAÍNA EM SERES HUMANOS

A primeira parte desta dissertação é composta de uma revisão integrativa de literatura. Uma revisão desse tipo engloba trabalhos de diversas metodologias a fim de compreender um contexto, processo e elementos subjetivos (Whittemore & Knafl, 2005).

Então, buscou-se responder qual o efeito da maconha *in natura* (utilizada sozinha ou em combinação com outras estratégias terapêuticas) no uso de crack e/ou cocaína aspirada em indivíduos adultos. Foi utilizada a estratégias PICO, que por seu acrônimo define Problema (dependência de crack e cocaína), Intervenção (uso de maconha *in natura*), Comparação (outra estratégia de tratamento farmacológico, psicossocial ou sem comparação), Desfecho (*Outcome*; redução do uso de cocaína ou de qualquer sintoma prejudicial associado ao uso) e Tipo de estudo (*Study design*; estudos experimentais de intervenção ou observação).

Ainda que tenham o mesmo princípio ativo (a cocaína), essas duas drogas apresentam diferenças na concentração de psicoativos, via de administração, duração e intensidade do efeito, contexto de uso e efeitos adversos. Contudo, foram analisadas conjuntamente devido à escassez de estudos.

3.1.1. Estratégias de busca e seleção

As buscas foram realizadas em 20 de maio e 30 de setembro de 2019 nas bases de dados eletrônicas Medline/Pubmed, PsycINFO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram combinadas palavras-chave como maconha, cannabis, crack, cocaína, dependência de crack, dependência de cocaína. Também foram incluídos artigos já conhecidos e realizadas buscas manuais na lista de referências de cada estudo encontrado. Novas buscas foram feitas em 3 de fevereiro de 2020 a fim de garantir a inclusão de artigos recentes publicados após o período inicial.

Os critérios de seleção foram: artigos originais, em inglês ou português, publicados a qualquer momento (sem limitação de data), que avaliassem o efeito da

maconha *in natura* no uso de crack ou cocaína em seres humanos adultos. Foram excluídos estudos de revisão de literatura.

3.1.2. Extração e análise de dados

Os resultados foram avaliados qualitativamente e organizados em “dimensão biopsicossocial” e “dimensão biológica”, de acordo com a perspectiva de análise dos autores de cada estudo. Apesar de compreender que o biológico, o psíquico e o social compõem o indivíduo de maneira indissociável, a separação aqui acontece para fins didáticos, numa tentativa de análise mais homogênea.

3.2 ARTIGO CIENTÍFICO: AVALIAÇÃO DO USO POTENCIAL DO CBD NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE COCAÍNA

A segunda parte é composta por uma revisão sistemática. Esse tipo de estudo é importante para orientar pesquisas e práticas de saúde baseadas em evidências, pois coletam, examinam e analisam rigorosamente o corpo da literatura científica de um determinado tema (Pollock & Berge, 2017; Munn et al., 2018); é considerada padrão ouro de evidência.

O estudo investigou o efeito do CBD no tratamento na dependência de cocaína e foi previamente registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com o código de identificação CRD42019136737. O protocolo da revisão pode ser acessado através do endereço eletrônico: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019136737. Além disso, a construção do trabalho seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) (Moher et al., 2019).

A revisão intitulada “*Evaluation of potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: a systematic review*” foi submetida ao periódico internacional *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, com Qualis A2 na área interdisciplinar (área do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB; PPGCTS/UnB) (Anexo A) e fator de impacto 2,781. Por ter sido aceita, seu conteúdo está oculto na seção de resultados (capítulo 4.2), onde é disponibilizado apenas o resumo da produção. A carta de submissão à revista, o comprovante de aceite e as

regras de publicação da revista são apresentados nos Anexos B, C e D respectivamente. Por fim, a produção científica é uma exigência do PPGCTS, que permite este formato de dissertação.

4. RESULTADOS

4.1 EFEITO DA MACONHA *IN NATURA* NA DEPENDÊNCIA DE CRACK/COCAÍNA EM SERES HUMANOS

Todos os artigos encontrados (n=12) foram produzidos no continente americano a partir de 1999 a 2019, sendo 7 conduzidos no Brasil, 1 na Jamaica, 2 nos Estados Unidos e 2 no Canadá. Metade dos estudos tem abordagem qualitativa e a outra metade quantitativa. Nenhum estudo de intervenção foi encontrado, sendo todos estudos de observação desenvolvidos com usuários de crack (n=8) ou cocaína (n=4), tanto em pó quanto aqueles que não distinguiam a forma de uso, além de um estudo que abordava a codependência de cocaína e álcool. Diante da escassez de produções sobre o tema abordado, todos os trabalhos citados foram considerados.

Para o crack, os estudos comentam duas formas de uso combinado à maconha: uso concomitante, quando fragmentos de crack são adicionados ao cigarro de maconha (popularmente conhecido como mesclado, pitilho ou piti) e o uso consecutivo, quando não há mistura e a maconha é usada separadamente, antes ou depois do uso de crack. Nenhum estudo com cocaína mencionou o tipo de combinação realizada. Os achados foram categorizados quanto à sua abordagem metodológica e apresentados em ordem cronológica de publicação dentro de cada seção.

4.1.1. Dimensão biopsicossocial

Labigalini e colaboradores (1999) foram os primeiros a relatarem o uso de maconha de maneira terapêutica por dependentes de crack. Este estudo de observação foi realizado na cidade de São Paulo (Brasil) e acompanhou 25 homens de 16 a 28 anos que relataram usar maconha como tentativa de amenizar os sintomas de abstinência. Após 9 meses de acompanhamento, 68% dos indivíduos cessaram o uso de crack. Houve uma redução dos sintomas de abstinência e ansiedade, ganho

de peso e melhora do sono, além de menor urgência pelo uso da droga. O uso de maconha atingiu um pico nos três primeiros meses (acompanhado da redução do consumo de crack) e foi reduzido para usos ocasionais nos seis meses seguintes, principalmente devido aos efeitos indesejáveis do uso mais intenso da planta. Segundo os autores, as etapas de preparação dos cigarros, enquanto processo ritualístico, também contribuíram para a resistência do uso de crack. Contudo, o estudo não menciona se o uso da maconha foi concomitante ou consecutivo nem as quantidades utilizadas.

De maneira semelhante, Dreher (2002) acompanhou 33 mulheres, das quais eram 17 usuárias atuais e 14 ex-usuárias de crack. O estudo foi realizado na Jamaica, onde a maconha é amplamente utilizada em contextos religiosos e culturais. Nessa etnografia, quase todas as mulheres relataram usar a planta como uma ferramenta contra o estresse e contra a vontade de usar crack. Além disso, as mulheres que faziam uso combinado de crack e maconha em cigarros relataram serem mais capazes de manter o peso e executar tarefas diárias como cuidar das crianças. Foi relatado tanto o uso concomitante como o uso consecutivo de maconha, contudo as quantidades não foram mencionadas. Das 14 mulheres que interromperam o uso de crack, 13 atribuíram o ocorrido ao uso de maconha devido a capacidade de controlar os danos do uso de crack.

Realizado em São Paulo, o estudo de Ribeiro e colaboradores (2010) buscou compreender as estratégias utilizadas por usuários de crack para manejar os riscos a que são submetidos e aumentar suas chances de sobrevivência. Com o auxílio de informantes-chaves familiarizados com o contexto e com o território, foram entrevistados 28 indivíduos com uma média de 11,5 anos de uso de crack.

Dentre as estratégias por eles utilizadas, como não estar em débito com o tráfico, usar preservativo e admitir o uso durante uma abordagem policial, o uso de maconha foi citado como a principal estratégia para reduzir a intensidade e frequência de uso de crack, utilizada em combinação com o crack (cigarro) ou logo após, sendo essa a maneira mais comum. Os entrevistados relataram que o uso combinado resulta em um padrão menos compulsivo de consumo e de fissura menos intensa do que o crack. Por outro lado, muitas vezes o padrão de uso se torna similar ao de uso de

crack. Além disso, o uso de maconha permaneceu durante abstinência do crack (Ribeiro *et al.*, 2010). A frequência de uso de maconha não é mencionada.

Outro estudo avaliou indivíduos que faziam uso concomitante de crack e maconha em Salvador (Brasil). Andrade e colaboradores (2011) utilizaram relatos de seis usuários e dois trabalhadores de um grupo de redução de danos. Os indivíduos relataram que o efeito de sedação da maconha melhora os efeitos físicos negativos e a agitação mental, deixando-os mais calmos. Tais efeitos não foram observados com o uso consecutivo. Também relacionam a combinação com maconha com a melhora do apetite e relataram serem mais capazes de manter o peso corporal. Devido à maior duração do cigarro combinado e à diminuição desejo de usar crack, os entrevistados argumentaram que o uso concomitante é mais econômico. Além disso, mencionaram que esse tipo de uso pode reduzir os estigmas frente a polícia e frente a outros usuários, apontando a diferença entre fumar um cigarro e usar uma lata ou cachimbo (Andrade *et al.*, 2011). A frequência de uso também não é mencionada neste estudo.

A partir de uma amostra de conveniência, Chaves e colaboradores (2011) avaliaram 40 indivíduos (20 homens e 20 mulheres) em São Paulo. Destes, 31 eram usuários e 9 ex-usuários de crack, de 18 a 50 anos, de baixa condição socioeconômica. O estudo abordou questões como motivação do uso, comportamentos de risco, manejo da fissura e estratégias de autocontrole a partir da percepção dos próprios indivíduos.

Em relação aos artifícios para prevenir ou lidar com o uso, os entrevistados mencionaram distanciar os pensamentos do desejo de usar o crack, obter prazer com outras atividades e dormir, normalmente com o auxílio de outras drogas, inclusive medicamentos (Chaves *et al.*, 2011). Os autores mencionam que a associação do uso de crack com maconha é uma das estratégias de sedação, contudo não há relatos detalhados sobre essa questão.

No estudo de Gonçalves e Nappo (2015), as pesquisadoras analisaram a percepção de dependentes de crack sobre a associação de crack e maconha. Um dos critérios de seleção era ter realizado esta combinação pelo menos 25 vezes. Foram entrevistadas 27 pessoas de 19 a 49 anos em São Paulo, a quais relataram já terem feito combinações com outras drogas como álcool, alucinógenos, cocaína injetável e

benzodiazepínicos para tentar minimizar os efeitos indesejáveis do crack ou aumentar os efeitos prazerosos. As combinações eram escolhidas partir de experimentações próprias ou experiências de outras pessoas. A combinação com maconha foi a mais citada.

As principais razões da combinação foram: redução de efeitos indesejáveis do crack pelas propriedades de relaxamento da maconha; supressão de sintomas paranoicos transitórios; redução da agressividade e melhor controle de situações; desvio temporário do foco da droga e redução do desejo de fumar crack, com consequente redução nas estratégias para obtenção da droga e no envolvimento em situações de risco; melhora na qualidade de vida devido a melhora no sono, alimentação e atividade sexual; maior rendimento da substância e menor custo, além de relataram ser uma combinação prazerosa. Alguns participantes não consideraram a combinação como benéfica, por reduzir a intensidade dos efeitos do crack. Também houve relatos de efeitos psicológicos desagradáveis tais como mal-estar e humor deprimido (Gonçalves & Nappo, 2015).

Em relação à sequência de uso da maconha, o uso concomitante foi o mais comum na amostra, por não atrair atenção na rua, sendo considerado um fator protetivo para a discriminação e marginalidade sofrida pelos usuários de crack, além aumentar o intervalo entre um consumo e outro. Alguns participantes relataram sentir relaxamento ao utilizar maconha antes do uso de crack, frequentemente levando à perda da vontade de fumar crack. Por isso, acabavam abandonando o método. Outros relataram consumir maconha após o uso de crack principalmente para reduzir os efeitos indesejáveis e impedir a repetição do uso da droga. Com exceção de um participante, nenhum dos entrevistados tentou substituir o uso de maconha pelo crack (Gonçalves & Nappo, 2015).

O estudo de Socías e colaboradores (2017) investigou o uso intencional de maconha para reduzir o uso de crack por indivíduos recrutados a partir de três coortes prospectivas de usuários de drogas ilícitas em Vancouver, no Canadá. A amostra era restrita aos participantes que relataram pelo menos uma vez durante o estudo fazer uso intencional de maconha, a partir de 2000 observações. Então, 122 participantes foram acompanhados por uma média de 29 meses. A maioria dos entrevistados eram homens (73%) e tinham idade média de 46 anos (34-53 anos).

Para a análise, foram utilizadas seis categorias de frequência de uso de crack em relação aos 6 meses anteriores às entrevistas: uso diário, 2 a 3 vezes por semana, uma vez por semana, 1 a 3 vezes no mês, menos de 1 vez no mês e sem uso (abstinência); que foram correlacionadas com a frequência de uso de maconha em três períodos: antes do primeiro relato de utilização intencional, durante o período de uso maconha e após, quando nenhum uso intencional de maconha era reportado (Socias *et al.*, 2017).

Foi demonstrado quantitativamente que o uso intencional de maconha estava associado a períodos subsequentes de redução do consumo de crack. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência de uso de crack durante o uso intencional de maconha em relação ao período anterior a esse uso. Contudo, o período subsequente, ou seja, após o uso intencional de maconha, foi associado positivamente com a redução da frequência de uso de crack em relação ao período anterior. Além disso, as categorias de uso diário de crack e uso de 2 a 3 vezes por semana apresentaram reduções ao longo do período de acompanhamento. Em relação à maconha, a frequência de uso aumentou nos períodos durante e após o primeiro relato de uso intencional, porém com uma tendência decrescente no período após o relato (Socias *et al.*, 2017). Por fim, o estudo não menciona o tipo de combinação entre crack e maconha realizada pelos participantes (uso consecutivo ou concomitante).

4.1.2. Dimensão biológica

Em um estudo prospectivo, Aharonovich e colaboradores (2005) investigaram se o uso de maconha poderia aumentar o risco de recaída de outras substâncias como álcool, cocaína e heroína. Os participantes foram acompanhados por até 18 meses após alta hospitalar de tratamento para dependência, com entrevistas realizadas a cada 6 meses desde a alta. Segundo os autores, os participantes receberam tratamento para uso de substâncias no período de acompanhamento.

Foram acompanhados 250 participantes com idade média de 36,9 anos e majoritariamente homens, dos quais 144 apresentavam dependência de cocaína (58%). Os pesquisadores analisaram o retorno ao uso da substância após a alta (em qualquer quantidade), a remissão sustentada (definida como a manutenção da

abstinência por 26 ou mais semanas no período de acompanhamento) e a recaída (considerada como 1 ou mais semanas de uso da substância após a remissão) (Aharonovich *et al.*, 2005).

Dentre os participantes com dependência de cocaína, 97 retornaram ao uso após a alta hospitalar, ou seja, utilizaram qualquer quantidade no período de acompanhamento da pesquisa; destes, 45 faziam uso de maconha (46,4%). Dos 47 que não retornaram ao uso de cocaína, 10 faziam uso de maconha (23,1%). Em relação à remissão sustentada, dos 104 que alcançaram as 26 ou mais semanas de abstinência, 34 faziam uso de maconha (32,7%); enquanto que dos 40 que não alcançaram, 21 usavam maconha (52,5%). Por fim, dos 35 que tiveram recaída após o período de abstinência, 12 faziam uso de maconha (34,3%); enquanto que dos 69 que não recaíram, 8 faziam uso de maconha (11,6%) (Aharonovich *et al.*, 2005).

Em outras palavras, a quantidade de participantes que usaram maconha dentre os que retornaram ao uso de cocaína após a alta hospitalar, era 2 vezes maior do que os que não retornaram. Entre os que não alcançaram a remissão sustentada, o uso de maconha foi 1,6 vezes maior do que aqueles que alcançaram. Dentre os que tiveram recaída após a remissão, o uso de maconha foi 3 vezes maior (Aharonovich *et al.*, 2005).

O uso de maconha aumentou significativamente o risco de uso de cocaína após a alta hospitalar e reduziu a possibilidade de alcance da remissão sustentada dentre os indivíduos com dependência de cocaína. Não houve significância estatística em relação à recaída (Aharonovich *et al.*, 2005).

Fox e colaboradores (2013) avaliaram a resposta à estímulos visuais de estresse e de drogas em indivíduos com abstinência recente e simultânea de álcool e cocaína (n=29), comparando com os sujeitos que eram também dependentes de maconha (n=30). Todos os participantes foram internados em um centro de pesquisa, com visitas limitadas e sem acesso à álcool e outras drogas. As análises foram iniciadas após 23 dias para normalização de alterações neurobiológicas associadas à abstinência. Também foi realizada comparação com um grupo de controle (n=26), que ficou internado por 4 dias nas mesmas condições. Participantes e funcionários do centro estavam cegos para as pistas visuais (imagens), que foram desenvolvidas com

base nas experiências de cada indivíduo, a partir de situações que causavam relaxamento, estresse e situações que desencadearam o uso de drogas, mas sem relação com o estresse.

Em ambos os grupos usuários de drogas (com e sem dependência de maconha) foi relatado um aumento na fissura por cocaína após a exposição ao estresse comparado aos estímulos de relaxamento em ambos os grupos. Tal efeito não foi observado no grupo de controle. Em relação aos estímulos associados à droga, todos os grupos (inclusive o controle) apresentaram um aumento da fissura por cocaína em comparação aos estímulos de relaxamento para os grupos de usuários de cocaína e para o grupo controle. Análises posteriores demonstraram que o grupo de usuários dependentes de maconha apresentou taxas mais altas de fissura por cocaína em comparação ao controle saudável após estímulos relacionados à droga (Fox, *et al.* 2013). Entretanto, não foi apresentada comparação deste grupo com o grupo de usuários não dependentes de maconha.

Em relação aos marcadores plasmáticos do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, ambos os grupos usuários de drogas apresentaram uma significativa elevação intra-individual nos níveis de cortisol. Esse aumento foi verificado após estímulos relacionados à droga em comparação aos estímulos de relaxamento para os grupos de dependentes e não dependentes de maconha. O aumento também foi encontrado após estresse somente para o grupo dependente de maconha comparado aos estímulos de relaxamento. Tal efeito não foi identificado no grupo controle. Uma elevação intra-individual também foi observada para os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; do inglês *adrenocorticotrophic hormone*), mas somente para o grupo de usuários dependentes de maconha após estímulos da droga e de estresse (Fox *et al.*, 2013).

O grupo de dependentes de maconha apresentou maiores taxas de ansiedade em relação ao controle em diversos pontos medidos após os estímulos associados às drogas, ao estresse e também em relação às taxas intra-individuais do próprio grupo associadas aos estímulos de relaxamento. Quando comparado ao grupo de usuários não dependentes de maconha, o grupo também apresentou maiores níveis de ansiedade após estímulos associados às drogas (Fox *et al.*, 2013).

O estudo apresentou, ainda, achados que relacionam número de dias até uma recaída por maconha após a alta hospitalar com parâmetros como fissura e ansiedade induzidos por estímulos de estresse ou drogas. Entretanto a metodologia do trabalho não apresenta quando ou como os resultados foram alcançados. Embora os autores tenham afirmado que o resultado se aproxima da significância, não houve significância estatística na relação entre a fissura por cocaína e a quantidade de dias até a recaída por maconha após a alta hospitalar (Fox *et al.*, 2013).

Para a associação com a ansiedade foi encontrada uma relação significativa com o número de dias até a recaída de maconha. Análises de modelos de regressão padrão indicaram que o aumento dos relatos de ansiedade por estímulos associados à drogas foi um fator preditivo para um menor número de dias até a recaída de maconha, enquanto o uso prévio de maconha (3 meses antes do tratamento) foi preditivo para fissura de cocaína também por estímulos relacionados à drogas, mas não ao estresse (Fox *et al.*, 2013). Parâmetros como a fissura de maconha e a recaída para álcool e cocaína não foram avaliados.

Em um estudo longitudinal, Viola e colaboradores (2014) investigaram a influência do consumo de maconha no tratamento de desintoxicação de cocaína e na taxa de re-hospitalização. Foram avaliadas 93 mulheres entre 18 a 45 anos, dependentes de crack ou cocaína, internadas em uma unidade hospitalar para tratamento de desintoxicação. As entrevistas foram realizadas 4, 9 e 14 dias após o tratamento e 2,5 anos após a alta. Foram constituídas duas análises principais: o uso precoce de maconha, quando o primeiro uso foi realizado antes de 15,32 anos (início médio entre todas as participantes) e o abuso a longo prazo, definido pelo uso de maconha ao menos 3 dias por semana por mais de 5 anos (Viola *et al.*, 2014).

As participantes com uso precoce de maconha tiveram níveis mais altos de severidade de sintomas de abstinência e maior intensidade de sintomas de fissura após 14 dias de tratamento em relação ao grupo de início tardio. Além de maconha, esse grupo também apresentou início precoce de uso de álcool e tabaco. Modelos estatísticos de regressão mostraram que o aumento dos sintomas de abstinência estava relacionado ao uso precoce e uso abusivo de maconha e não ao uso álcool, tabaco ou à idade (Viola *et al.*, 2014).

Os sintomas de abstinência nas mulheres que apresentaram uso abusivo de maconha também foram maiores após 9 e 14 dias de tratamento quando comparado às que não apresentaram uso abusivo. Esse grupo também apresentou mais problemas com emprego relacionados à dependência (Viola *et al.*, 2014).

Ambos os grupos, de início precoce e de uso abusivo de maconha, tiveram um maior número total de hospitalizações pela dependência de cocaína e de re-hospitalização após alta do tratamento realizado durante o estudo. Análises de regressão linear mostraram que o uso abusivo de maconha estava relacionado às re-hospitalizações para desintoxicação de cocaína independentemente da quantidade de anos de uso de cocaína e do uso precoce de maconha (Viola *et al.*, 2014).

No estudo piloto de Giasson-Gariépy e colaboradores (2017), os pesquisadores acompanharam dois grupos de usuários de cocaína (n=28) que não buscavam tratamento, com (n=16) e sem dependência de maconha (n=12), a fim de comparar o nível de fissura entre eles. Eram necessárias 72 horas de abstinência para iniciar no estudo. Os níveis de eram medidos antes e depois da exibição de um vídeo com pistas visuais que induzia a fissura por cocaína, com um total de 4 vídeos.

A indução da fissura foi significativa tanto no grupo de dependentes apenas de cocaína como no grupo de dependentes também de maconha, isto é, os participantes sentiram maior desejo por cocaína após a exibição dos vídeos relacionados à drogas quando comparado à exibição de vídeos neutros. Não foi identificada diferença significativa entre os grupos nesta etapa, que analisou a média de escores (Giasson-Gariépy *et al.*, 2017).

Ao analisar separadamente as 4 exibições de vídeo, foi observado um aumento nos níveis de fissura antes de cada exibição (pré-escore) em relação ao vídeo inicial, com uma tendência de elevação maior para o grupo de dependentes de maconha. Análises posteriores identificaram no grupo de dependentes de maconha uma elevação nos pré-escore de fissura ao longo do tempo, pois o primeiro escore foi significativamente menor do que segundo, terceiro e quarto. Não foram encontradas diferenças significativas entre os pré-escores do grupo de dependentes apenas de cocaína, com exceção do terceiro vídeo em relação ao primeiro (Giasson-Gariépy *et al.*, 2017).

Oliveira e colaboradores (2019) buscaram mensurar o funcionamento neurocognitivo de usuários dependentes de cocaína e verificar se o uso de maconha poderia piorar o prognóstico dos indivíduos. O recrutamento foi feito com pacientes que procuraram tratamento em um programa de internação hospitalar em São Paulo com duração de 4 semanas. Exames de urina comprovaram a abstinência para o início do estudo. Os participantes foram entrevistados no início do tratamento e 1, 3 e 6 meses após.

Os pesquisadores acompanharam 105 pessoas, das quais 63 usavam cocaína e maconha e 24 apenas cocaína, além de 36 controles (profissionais de saúde do hospital, policiais e estudantes adultos). A maioria era do sexo masculino, com idade entre 25 e 35 anos. Enquanto não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de usuários de drogas ilícitas, o grupo controle era composto por pessoas mais jovens, predominantemente brancas, com mais anos de educação e maior quociente intelectual (QI) (Oliveira *et al.*, 2019).

Em relação à função neurocognitiva, os grupos de usuários de cocaína tiveram pior desempenho em relação ao grupo controle nos testes *Backward Digits*, *Stroop Color Word Test* (SCWT), *Iowa Gambling Test* (IGT) e *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), respectivamente associados à atenção e memória de trabalho, processamento de velocidade e controle inibitório, tomada de decisão e flexibilidade mental. Comparado ao grupo que usava apenas cocaína, o grupo que usava também maconha teve pior desempenho nos testes SCWT e mais falhas no WCST (Oliveira *et al.*, 2019).

Não houve diferença significativa em relação à recaída e à manutenção da abstinência entre os grupos de usuários de cocaína que usavam ou não maconha, com redução do número de abstinentes a cada entrevista em ambos os grupos (Oliveira *et al.*, 2019). Outras faixas de frequência de uso não foram medidas.

A idade mais precoce do primeiro uso de cocaína ou maconha esteve associada à recaída no uso de cocaína após 6 meses do início do estudo. O comprometimento da fluência verbal também esteve relacionado à recaída após 3 e 6 meses do início do estudo (Oliveira *et al.*, 2019).

TABELA 1. Resumo dos resultados sobre o efeito da maconha *in natura* na dependência de crack/cocaína em seres humanos, 2020

Dimensão	Ano de publicação	Autores	Abordagem	Amostra	Contexto	Cocaína: Forma de uso	Maconha: Forma de uso	Principais resultados	País
Biopsicos-social	1999	Labigalini <i>et al.</i>	Qualitativa	25 homens	Ambulatório	Crack	Não informado	- 68% dos indivíduos cessaram o uso de crack - Redução dos sintomas de abstinência e ansiedade, ganho de peso e melhora do sono, além de menor urgência pelo uso da droga	Brasil
	2002	Dreher	Qualitativa	33 mulheres	Domicílio	Crack	Concomitante/ Consecutiva	- Uso da maconha como uma ferramenta contra o estresse e vontade de usar crack. - O uso combinado em cigarros possibilitou a manutenção do peso e a execução de tarefas diárias	Jamaica
	2010	Ribeiro <i>et al.</i>	Qualitativa	28 pessoas	Cenário de uso	Crack	Concomitante/ Consecutiva	- Consumo combinado resulta em um padrão menos compulsivo de consumo e de fissura menos intensa do que o crack.	Brasil
	2011	Andrade <i>et al.</i>	Qualitativa	8 pessoas (6 usuários e 2 trabalhadores)	Cenário de uso	Crack	Concomitante	- Redução dos efeitos físicos negativos e a agitação mental. - Melhora do apetite, economia no consumo, redução do estigma	Brasil
	2011	Chaves <i>et al.</i>	Qualitativa	40 pessoas (20 homens e 20 mulheres)	Cenário de uso	Crack	Não informado	- Uso de outras drogas e medicamentos como artifício para distanciar os pensamentos do desejo de usar o crack, obter prazer com outras atividades e dormir - Associação do uso de crack com maconha como estratégia de sedação	Brasil
	2015	Gonçaves & Nappo	Qualitativa	27 pessoas	Cenário de uso	Crack	Concomitante/ Consecutivo	- Redução de efeitos indesejáveis do crack; supressão de sintomas paranoicos transitórios; redução da agressividade e melhor controle de situações; desvio do foco da droga e redução do desejo de fumar crack; melhora na qualidade de vida; maior rendimento da substância - Presença de efeitos psicológicos desagradáveis	Brasil
	2017	Socias <i>et al.</i>	Quantitativa	122 pessoas	Cenário de uso	Crack	Não informado	-Uso intencional de maconha associado a períodos subsequentes de redução do consumo de crack - O subsequente ao uso de maconha foi associado com a redução da frequência de uso de crack	Canadá

							- Aumento do uso da maconha nos períodos durante e após o primeiro relato de uso, com declínio no período pós-relato		
	2005	Aharonovich <i>et al.</i>	Quantitativa	144 pessoas	Internação hospitalar	Cocaína	Não informado?	- Elevação do risco de uso de cocaína após a alta hospitalar - Redução da possibilidade de alcance da remissão sustentada dentre os indivíduos com dependência de cocaína	EUA
	2013	Fox <i>et al.</i>	Quantitativa	85 pessoas (29 com abstinência recente de álcool e cocaína, 30 que também eram dependentes de maconha, 26 controles)	Internação hospitalar	Cocaína	Não informado	- Aumento na fissura por cocaína após a exposição ao estresse comparado aos estímulos de relaxamento. - Maiores taxas de ansiedade em pontos medidos após os estímulos associados às drogas, ao estresse e em relação às taxas intra-individuais	EUA
Biológica	2014	Viola <i>et al.</i>	Quantitativa	93 mulheres	Internação hospitalar	Crack/cocaína	Não informado	- Presença de níveis mais altos de sintomas de abstinência e fissura após 14 dias de tratamento - Os sintomas de abstinência no uso abusivo de maconha foram maiores após 9 e 14 dias de tratamento - Aumento dos sintomas de abstinência relacionado ao uso precoce e abusivo de maconha - Uso abusivo de maconha relacionado às re-hospitalizações para desintoxicação de cocaína	Brasil
	2017	Giasson-Gariépy <i>et al.</i>	Quantitativa	28 (16 dependentes de maconha)	Internação hospitalar	Cocaína	Não informado	- Aumento do desejo por cocaína após a exibição de vídeos relacionados à droga	Canadá
	2019	Oliveira <i>et al.</i>	Quantitativa	105 (63 usavam cocaína e maconha, 24 apenas cocaína e 36 controles)	Internação hospitalar	Cocaína	Não informado	- Desempenho inferior dos usuários de cocaína nos testes de atenção e memória de trabalho, processamento de velocidade e controle inibitório, tomada de decisão e flexibilidade mental - Comparado ao grupo que usava apenas cocaína, o grupo que também usava maconha teve desempenho inferior	Brasil

4.2 ARTIGO CIENTÍFICO: AVALIAÇÃO DO USO POTENCIAL DO CBD NO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE COCAÍNA

Journal: *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*

Evaluation of potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: a systematic review

Background: Cannabinoids may have an important therapeutic potential for the treatment of dependence on crack cocaine. Cannabidiol (CBD), in particular, has anxiolytic, antipsychotic and anticonvulsant properties and plays a role in regulating motivation circuitry and controlling sleep disorders. Several studies were performed evaluating CBD in experimental models for cocaine. this systematic review aims evaluate the potential use of CBD in the treatment of cocaine use disorder. **Method:** Five databases (SciELO; Medline/PubMed; PsycINFO; Cochrane Library; Virtual Health Library-VHL) were searched up to January 2020. Full-text reports published in English were included if they were experimental studies that administered CBD to human and/or adult animals in use or with a history of crack/cocaine administration. The risk of bias of each study selected was appraised by two independent reviewers following the Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE) protocol. **Major Findings:** Fifty-one studies were analyzed, and 14 were selected. No studies conducted with humans were found; only one clinical trial was ongoing. The results were grouped into the following categories: cocaine self-administration, brain-stimulation reward, conditioned place preference, neuronal proliferation, anxiety, hepatic protection, anticonvulsant effect and locomotor sensitization response Only four studies had a low risk of bias. CBD promotes reduction on cocaine self-administration. Also, it interferes in cocaine induce brain reward stimulation and dopamine release. CBD promotes alteration in contextual memory associated with cocaine and in the neuroadaptations, hepatotoxicity and seizures induced by cocaine. **Conclusion:** The evidence indicates that CBD is a promising adjunct therapy for the treatment of cocaine dependence due to its effect on: cocaine reward effects, cocaine consumption, behavioral responses, anxiety, neuronal proliferation, hepatic protection and safety. Moreover, clinical trials are strongly required to determine whether the findings in animal models occur in humans diagnosed for cocaine or crack cocaine use disorder.

Keywords: cannabidiol; pharmacotherapy; cocaine; systematic review.

5. DISCUSSÃO

A maioria dos artigos utilizada em ambas revisões presentes nesta dissertação foi desenvolvida no continente americano (85%), onde atualmente ocorre o maior consumo de crack (Fischer *et al.*, 2013; UNODC, 2019). Cabe ressaltar a importância da realização de pesquisas científicas que abordem questões próprias dos países e que considerem questões sociais, econômicas e raciais específicas de seus territórios.

A primeira parte deste trabalho teve como objetivo reunir estudos que avaliassem o efeito da maconha *in natura* na dependência de crack e cocaína. Os achados demonstraram que a maconha é utilizada no manejo dos resultados indesejados do uso de cocaína (mais comumente na forma de crack), por apresentar propriedades de relaxamento, reduzir a agressividade e sintomas paranoicos relacionados ao uso da substância (Labigalini *et al.*, 1999; Dreher, 2002; Ribeiro *et al.*, 2010; Andrade *et al.*, 2011; Chaves *et al.*, 2011; Gonçalves & Nappo, 2015).

Dentre os efeitos mencionados estão também a melhora na qualidade de vida devido a melhora no sono, alimentação e atividade sexual, além do melhor desempenho de atividades domésticas (Dreher *et al.*, 2002). Estudos anteriores mostram o envolvimento do sistema endocanabinoide em mecanismos relacionados ao sono (Choi *et al.*, 2020), apetite (Jager *et al.*, 2014; Witkamp *et al.*, 2018) e motivação sexual (Androvcova *et al.*, 2017; Canseco-Alba & Rodríguez-Manzo, 2019), além de estar envolvido nos mecanismos de recompensa cerebral e dependência pelo uso de substâncias (Chye *et al.*, 2019; Peters *et al.*, 2020).

Além disso, os estudos relatam a contribuição da combinação de maconha e crack na redução de estigmas e redução de vulnerabilidades. Pelo cigarro ter um uso mais aceito, o uso combinado reduz o estigma do usuário de crack fumando pedra em cachimbo de lata em local escondido (Andrade *et al.*, 2011; Gonçalves & Nappo, 2015), o que também pode reduzir estigmas frente à polícia (Andrade *et al.*, 2011). É importante refletir sobre a representação social da pessoa que usa crack, como a sociedade a enxerga e como a própria sociedade o constrói. Merhy (2012) chama a atenção sobre como o usuário de crack é colocado como um ser tutelado, que não é dono do seu próprio desejo, e como essa percepção faz diferença na lógica do cuidado e na produção de sentidos. Dreher (2002) comenta que as mulheres que faziam

apenas uso combinado com maconha não se definiam como dependentes, mas como usuárias de crack, enquanto todas as que usavam cachimbo (mesmo também fazendo uso combinado), se definiam como dependentes. As representações sociais se reproduzem inclusive na percepção de si.

Em relação à frequência de uso de crack, os estudos relataram um aumento no intervalo entre os usos e uma diminuição na quantidade utilizada (Labigalini et al., 1999; Dreher, 2002; Ribeiro *et al.*, 2010; Andrade *et al.*, 2011; Gonçalves & Nappo, 2015; Socías *et al.*, 2017), principalmente no uso combinado. Por este motivo, também relataram um maior rendimento e menor custo (Andrade et al., 2011; Gonçalves & Nappo, 2015). O estudo de Socías e colaboradores (2017) demonstraram estatisticamente que o uso intencional de maconha está associado a períodos subsequentes de diminuição do uso de crack, em que pessoas que faziam uso diário e de 2 a 3 vezes por semana, tiveram reduções importantes no período de acompanhamento. Tais resultados vão ao encontro com o achado anterior de Labigalini e colaboradores (1999), em que 68% dos participantes cessaram o uso de crack, e de Dreher (2002), em que 13 das 14 entrevistas que interromperam o uso de crack atribuíram o fato ao uso de maconha.

Por outro lado, Aharonovich *et al.* (2005) demonstrou que a maconha aumentou o risco ao uso de cocaína em qualquer quantidade após a alta hospitalar de tratamento para dependência e reduziu a manutenção da abstinência, entretanto, nenhum desfecho que considerasse outras frequências de uso foi medido. Além disso, nenhuma relação significativa foi identificada entre o uso de maconha e a recaída, considerada neste estudo como o uso de cocaína por 1 ou mais semanas após a remissão. No estudo de Oliveira *et al.* (2019), o uso maconha também não interferiu na recaída nem na manutenção da abstinência, contudo também não foram medidas outras faixas de frequência de uso.

Sobre a ansiedade, Labigalini *et al.* (1999) comenta que a própria prática de preparar os cigarros de maconha deixava os participantes mais relaxados. Apesar disso, Fox *et al.* (2013) identificou níveis maiores de ansiedade após estímulos relacionados a drogas nos participantes dependentes de maconha, cocaína e álcool. Vale ressaltar que neste estudo os autores acompanharam indivíduos dependentes de cocaína e álcool apenas em comparação com os que também eram dependentes

de maconha (além de álcool e cocaína), e que sintomas de ansiedade também são bastante frequentes na abstinência de álcool, além de ser fator preditivo para o abuso (Gilpin *et al.*, 2015).

Ainda no estudo de Fox *et al.* (2013), níveis maiores de ansiedade durante o teste estiveram relacionados à recaída por maconha após a alta hospitalar, enquanto o desejo por cocaína durante o teste não esteve (embora os autores tenham destacado se aproximar da significância). Questões de saúde mental estão comumente associadas ao uso de substâncias e podem funcionar como gatilho para a recaída (Dreher, 2002; Clark *et al.*, 2015; Taylor *et al.*, 2015; Webster *et al.*, 2017; Fletcher *et al.*, 2018).

Os estudos também relatam que uso de maconha favorece a redução do desejo de fumar crack (Dreher, 2002; Ribeiro *et al.*, 2010; Gonçalves & Nappo, 2015), com consequente redução nas estratégias para obtenção da droga e no envolvimento em situações de risco. Para Giasson-Gariépy e colaboradores (2017), não houve diferença nos níveis médios de fissura após a exibição de vídeos associados às drogas, porém os autores identificaram um aumento no grupo de dependentes de maconha após a realização de cada teste. Apesar de Fox e colaboradores (2013) demonstrarem que grupo de usuários dependentes de maconha apresentou índices maiores de fissura por cocaína em relação ao controle saudável, não foram apresentados os dados de comparação do primeiro grupo com o de usuários que não são dependentes de maconha, não sendo possível, então, afirmar que a co-dependência de maconha foi responsável por produzir níveis mais altos de fissura por cocaína. Os sintomas de abstinência também estiveram associados ao uso abusivo de maconha por dependentes de cocaína (Viola *et al.*, 2014). Alguns autores apontam o envolvimento do sistema endocanabinoide em mecanismos de dependência e sua modulação representa uma boa perspectiva farmacológica para o tratamento de dependências por substâncias (Sloan *et al.*, 2017; Manzanares *et al.*, 2018).

Em relação à frequência de uso de maconha, poucos artigos apresentaram essa informação. Apesar de Aharonovich *et al.* (2005) ter identificado diferentes faixas de frequência de uso de maconha antes da internação e após a alta hospitalar, o dado faz referência a todos os participantes do estudo, não sendo especificado entre aqueles usuários dependentes de cocaína. Viola *et al.* (2014) não acompanhou

qualquer alteração na frequência, mas considerou como pertencente ao grupo de uso abusivo de maconha aqueles que usam pelo menos 3 vezes por semana. Socías *et al.* (2017) identificou e acompanharam diversas frequências de uso de crack. Além disso, Labigalini *et al.* (1999) e Socías *et al.* (2017) observaram um pico de uso intencional de maconha com posterior redução. De outro modo, Ribeiro *et al.* (2010) descreveu que o uso de maconha permaneceu mesmo na abstinência do crack. Entretanto, vale considerar que a maconha causa danos menos prejudiciais que o crack (Nutt *et al.*, 2010; van Amsterdam *et al.*, 2015). Estudos que monitorem diversas faixas frequência de uso, tanto de maconha quanto de cocaína, são necessários para resultados mais precisos.

Viola *et al.* (2014) demonstrou que o uso abusivo de maconha estava relacionado a uma maior quantidade de hospitalizações para desintoxicação de cocaína, independentemente da quantidade de anos de uso de cocaína e do uso precoce de maconha. É importante diferenciar também quando o uso é intencional, enquanto estratégia terapêutica (neste caso, considerando uso leve a moderado) e quando se trata de uma dependência concomitante. Deve-se considerar sempre a autonomia dos sujeitos no cuidado à saúde.

As estratégias de cuidado não necessariamente precisam partir da abstinência ou da substituição, pois é preciso entender a individualidade de cada um. Gonçalves e Nappo (2015), por exemplo, relatam que apenas um dos participantes tentou substituir o uso de maconha pelo crack. Andrade *et al.* (2011) apontou os benefícios de curto prazo da combinação entre maconha e crack e destacam que seu uso não elimina o uso de crack, mas reduz efeitos prejudiciais aos usuários, em acordo com os princípios da redução de danos.

Sobre o tipo de combinação entre maconha e cocaína, a maior parte dos estudos não especifica como é realizada. Dentre os que abordam a temática, a maioria menciona o uso concomitante como o mais frequente, ou seja, quando as pedras de crack são utilizadas no cigarro de maconha (Dreher, 2002; Andrade *et al.*, 2011; Gonçalves & Nappo, 2015). Um dos estudos afirma que os participantes não percebem o mesmo efeito benéfico quando o uso é dissociado (Andrade *et al.*, 2011). Pesquisas que comparem o modo de combinação são interessantes para averiguar possíveis diferenças.

Os trabalhos abordaram, ainda, o uso precoce de maconha, que esteve associado à recaída ao uso de cocaína (Oliveira *et al.*, 2019), à fissura por cocaína (Fox, *et al.*, 2013; Viola *et al.*, 2014), à severidade dos sintomas de abstinência e um maior número hospitalizações pela dependência de cocaína (Viola *et al.*, 2014). A literatura científica apresenta que o início precoce do uso de maconha pode prejudicar o desenvolvimento neurológico, a memória e o raciocínio de adolescentes (Lubman *et al.*, 2015; Schuster *et al.*, 2018; Mashhoon *et al.*, 2019), bem como aumentar o risco de depressão, ideação suicida e tentativas de suicídio (Rasic *et al.*, 2013; Borges *et al.*, 2017).

Em relação à função cognitiva, o uso de maconha induziu pior desempenho em testes associados ao processamento de velocidade e controle inibitório, tomada de decisão e flexibilidade mental comparado ao grupo de dependentes de cocaína que não usava maconha (Oliveira *et al.*, 2019). Uma metanálise aponta que a associação entre o uso de maconha e a função cognitiva é pequena e as alterações podem ser resultado da retirada aguda da droga (Scott *et al.*, 2018). Além disso, o uso de maconha provocou uma elevação nos níveis de ACTH (Fox *et al.*, 2013), hormônio relacionado ao estresse. Segundo Volkow *et al.* (2017) a maconha melhora a sensação subjetiva de bem-estar a curto prazo pela estimulação do sistema endocanabinoide.

De maneira geral, a maconha parece funcionar melhor para o crack do que para a cocaína, apesar de se tratar do mesmo princípio ativo. É possível que fatores relacionados ao contexto de uso e às condições de vulnerabilidade dos usuários exerçam influência sobre esta questão. Diferenças metodológicas também foram observadas entre os trabalhos, as quais podem explicar melhor algumas das divergências nos resultados.

Quando a substância estudada era especificamente o crack, as pesquisas foram desenvolvidas em ambulatório ou nos territórios onde os participantes estavam, normalmente nas cenas de uso. Nos estudos que avaliaram a dependência de cocaína (aspirada, ou quando não havia descrição da forma de uso), os participantes eram avaliados em contexto de internação, com desfecho ancorado na abstinência total da droga. Tais diferenças são vistas tanto na abordagem quanto nas variáveis observadas, além de refletir o modelo de cuidado à saúde de pessoas usuárias de

drogas. Em um trabalho recente, Volkow (2020) comenta que a abstinência é uma barreira muito alta para ser alcançada, desencorajando até a indústria farmacêutica. Para serem aprovados os medicamentos tinham que ser capazes de produzir abstinência, medida por testes negativos de urina, e que o mesmo não ocorre para analgésicos e antidepressivos por exemplo, que não precisam causar total remissão da dor ou depressão (Volkow, 2020).

Além disso, observou-se que os estudos que apresentam a maconha como possibilidade terapêutica construíram seu percurso metodológico numa perspectiva de redução de danos, enquanto os estudos que contraindicam o uso foram construídos tendo a abstinência como único desfecho possível para o sucesso terapêutico. A redução de danos se opõe ao proibicionismo, mas não exclui a abstinência como meta terapêutica. É uma estratégia que envolve políticas, programas e ações de saúde e intersetoriais que visam evitar ou diminuir a ocorrência de prejuízos individuais ou coletivos relacionados ao uso de drogas, respeitando a singularidade dos sujeitos e sua autonomia (Gomes *et al.*, 2018; Southwell *et al.*, 2019).

Apesar de mistos, os achados acima mostram que a maconha é utilizada como estratégia de redução de danos, seja por mudanças de práticas relacionadas ao uso de cigarros combinados, seja também pelas propriedades da maconha, além de mostrarem consequências indesejadas deste uso. Juntos, os estudos apontam para necessidade de mais pesquisas que comparem os resultados entre dependentes de crack com dependentes de cocaína, constatem a quantidade de maconha utilizada, o modo de utilização, bem como a dosagem dos principais compostos, além de considerar questões subjetivas sobre as práticas de uso e parâmetros como sintomas de abstinência, ansiedade, depressão, qualidade do sono, alimentação, motivações dentre outros parâmetros.

Ensaio clínico são necessários para compreender por que esses efeitos aparecem e quais os efeitos indesejados gerados. Contudo, uma grande limitação para estudos mais acurados envolve questões legais e políticas, visto que pesquisas desta natureza apresentam maior dificuldade de obter autorização e financiamento.

Por outro lado, o CBD tem sido bastante estudado para diversas condições de saúde. Embora a quantidade desse canabinoide presente na maconha *in natura* seja muito pequena e de haver grande variação na dose, a depender da espécie da planta, e na qualidade dos produtos utilizada pelos indivíduos nos estudos, o composto isolado tem se mostrado promissor no tratamento da dependência de cocaína. Estudos anteriores apontam o CBD como possibilidade farmacológica no tratamento de dependência de substâncias (Fisher *et al.*, 2015), por agir em circuitos relacionados à dependência, em receptores opioides, serotoninérgicos, canabinoides, além de regular a atividade dopaminérgica mesolímbica e potencialmente atenuar as alterações promovidas por substâncias nos circuitos mesolímbicos (Chye *et al.*, 2019).

Vale lembrar, que o CBD sozinho tem um efeito diferente de quando combinado ao THC e outros compostos presentes na planta, graças ao efeito “comitiva”, em que a combinação pode ser mais eficaz do que os compostos isolados (Russo *et al.*, 2011). Contudo, fazer um estudo com CBD é mais viável no contexto atual de proibição.

Nesse sentido, foi conduzida a revisão sistemática para averiguar o uso do CBD como potencial tratamento para a dependência de cocaína. Embora existam outras revisões abordando o assunto (Prud'Homme *et al.*, 2015; Calpe-López *et al.*, 2019), esta foi a primeira revisão sistemática. Um trabalho com este desenho ocupa um dos maiores níveis de evidência científica e é essencial para sintetizar a literatura (Munn *et al.*, 2018). Adicionalmente, a revisão seguiu parâmetros de qualidade internacional para o desenvolvimento de revisões sistemáticas.

Em modelos animais, o CBD demonstrou ser capaz de reduzir o consumo de cocaína, atenuar a recompensa cerebral induzida por esta droga e diminuir neuroadaptações, mecanismos de memória contextual, ansiedade, hepatotoxicidade e convulsão relacionada à cocaína. Associados à baixa toxicidade e segurança (Iffland & Grotenhermen, 2017; Lattanzi *et al.*, 2018), tais efeitos apontam o CBD como um promissor agente farmacológico no tratamento de indivíduos com problemas relacionados ao consumo de cocaína. Resultados mais completos poderão ser acessados no artigo publicado.

São necessários estudos pré-clínicos que investiguem vapores de cocaína por exemplo, testem diferentes doses e tenham maior rigor científico (como cegamento e randomização dos grupos de animais, conforme protocolo SYCLE), bem como a identificação dos mecanismos de ação envolvidos. Calpe-López *et al.* (2019) aponta mecanismos prováveis, que envolvem normalização do sistema dopaminérgico mesolímbico, modulação de outros neurotransmissores, do sistema endocanabinoide, de vias de transdução de sinais e reversão da neuroinflamação induzida por drogas.

Não existe qualquer estudo publicado que investigue o efeito do CBD para a dependência de cocaína em humanos. Em 2019, nosso grupo de pesquisa iniciou o estudo intitulado “Estudo da viabilidade, da segurança e dos resultados de curto prazo do uso terapêutico de canabidiol (CBD) no tratamento da dependência de cocaína na forma de crack”, o qual está em andamento (RBR-4stgs8 Brasil, 2019). Além deste, um grupo de pesquisadores do Canadá conduz ensaio semelhante com dependentes de cocaína (NCT02559167).

Finalmente, os achados da presente dissertação podem oferecer suporte teórico e apontamentos para a realização de novos estudos. Trabalhos com diferentes metodologias são necessários para explorar os efeitos do CBD na dependência de cocaína, que acompanhem diferentes frequências e formas de uso de cocaína, além de aspectos subjetivos relacionados à qualidade de vida dos indivíduos e abordagens ampliadas do cuidado à saúde, bem como os mecanismos de ação envolvidos e a viabilidade como terapia farmacológica adjuvante e seu custo. A escassez de trabalhos, heterogeneidade metodológica dos estudos e os resultados mistos representaram limitações para esta dissertação.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maconha e seus compostos têm sido utilizados para diversas condições neurológicas há séculos. A planta *in natura* apresenta benefícios para pessoas adultas com problemas relacionados ao uso de cocaína como redução no consumo, sensação de relaxamento, melhora no apetite e redução de vulnerabilidades, apesar dos efeitos adversos, do aumento da ansiedade, surtos e eventos paranoicos (sobretudo em adolescentes) e do risco de o uso abusivo de maconha ser fator preditivo para um maior número de hospitalizações para desintoxicação de cocaína. Estudos que avaliem outras frequências de uso de crack/cocaína, monitorem a quantidade de maconha utilizada e o tipo combinação realizada, bem como investiguem diferenças entre formas de uso de cocaína são necessários. Em alternativa, o CBD tem se mostrado uma opção mais interessante e viável para a realização de estudos de intervenção, pois tem demonstrado resultados promissores em modelos animais de dependência de cocaína, sendo responsável pela redução do consumo de cocaína, por atenuar a recompensa cerebral associada, melhorar mecanismos de memória, diminuir a ansiedade e prevenir a hepatotoxicidade e convulsão pela cocaína, apresentando eventos adversos menos intensos que o uso da maconha com teores relevantes de THC. Portanto, estudos em seres humanos são necessários a fim de confirmar os efeitos observados em modelos animais, monitorar os riscos potenciais e avaliar sua viabilidade como terapia farmacológica adjuvante.

7. REFERÊNCIAS

- Aharonovich E, Liu X, Samet S, Nunes E, Waxman R, Hasin D. Postdischarge cannabis use and its relationship to cocaine, alcohol, and heroin use: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1507-14. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1507>
- Andrade, T.; Santiago, L.; Amari, E.; Fischer, B. 'What a pity!'- Exploring the use of 'pitolho' as harm reduction among crack users in Salvador, Brazil. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 2011. Sep;18(5):382-6. <https://doi.org/10.3109/09687637.2010.506898>
- Androvicova R, Horacek J, Stark T, Drago F, Micale V. Endocannabinoid system in sexual motivational processes: Is it a novel therapeutic horizon? *Pharmacol Res*. 2017 Jan;115:200-208. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.021. Epub 2016 Nov 21.
- Areal LB, Rodrigues LC, Andrich F, Moraes LS, Cicilini MA, Mendonça JB, Pelicão FS, Nakamura-Palacios EM, Martins-Silva C, Pires RG. Behavioural, biochemical and molecular changes induced by chronic crack-cocaine inhalation in mice: The role of dopaminergic and endocannabinoid systems in the prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2015 Sep 1;290:8-16. doi: 10.1016/j.bbr.2015.04.036.
- Bastos, FIPM et al. (Org.). III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017. 528 p.
- Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018 Dec 5;227:300-315. doi: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
- Bonomo Y, Norman A, Biondo S, et al. The Australian drug harms ranking study [published correction appears in *J Psychopharmacol*. 2019 Nov;33(11):1471]. *J Psychopharmacol*. 2019;33(7):759-768. doi:10.1177/0269881119841569
- Borges G, Benjet C, Orozco R, Medina-Mora ME, Menendez D. Alcohol, cannabis and other drugs and subsequent suicide ideation and attempt among young Mexicans. *J Psychiatr Res*. 2017;91:74-82. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.02.025
- Bruhn JG, Rivier L. Ethnopharmacology - A journal, a definition and a society. *J Ethnopharmacol*. 2019 Oct 5;242:112005. doi: 10.1016/j.jep.2019.112005. Epub 2019 Jun 16.
- Calpe-López C, García-Pardo MP, Aguilar MA. Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders: A Review of Possible Mechanisms. *Molecules*. 2019 Jul 16;24(14). pii: E2583. doi: 10.3390/molecules24142583.
- Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res*. 2016 Oct;112:119-127. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.033. Epub 2016 Feb 1.
- Canseco-Alba A, Rodríguez-Manzo G. Endocannabinoids Interact With the Dopaminergic System to Increase Sexual Motivation: Lessons From the Sexual Satiety Phenomenon. *Front Behav Neurosci*. 2019 Aug 14;13:184. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00184.
- Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D5. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2019 Dec;34(12):2858-2873. doi: 10.1007/s11606-019-05074-8.
- Chaves TV1, Sanchez ZM, Ribeiro LA, Nappo SA. Crack cocaine craving: behaviors and coping strategies among current and former users. *Rev Saude Publica*. 2011 Dec;45(6):1168-75. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000066>
- Choi S1, Huang BC, Gamaldo CE. Therapeutic Uses of Cannabis on Sleep Disorders and Related Conditions. *J Clin Neurophysiol*. 2020 Jan;37(1):39-49. doi: 10.1097/WNP.0000000000000617.

Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Feb 19;10:63. doi: 10.3389/fpsy.2019.00063.

Clark RE, Baxter JD, Aweh G, O'Connell E, Fisher WH, Barton BA. Risk Factors for Relapse and Higher Costs Among Medicaid Members with Opioid Dependence or Abuse: Opioid Agonists, Comorbidities, and Treatment History. *J Subst Abuse Treat*. 2015 Oct;57:75-80. doi: 10.1016/j.jsat.2015.05.001.

Davies C, Bhattacharyya S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019. Nov 8;9:2045125319881916. doi: 10.1177/2045125319881916.

Dreher, M. Crack Heads and Roots Daughters: The Therapeutic Use of Cannabis in Jamaica. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2002. Oct;2(3-4):121-133. https://doi.org/10.1300/J175v02n03_08

Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Feb 10. pii: S0924-977X(20)30036-5. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.013.

Fischer B, Cruz MS, Bastos FI, Tyndall M. Crack across the Americas - a massive problem in continued search of viable answers: exemplary views from the North (Canada) and the South (Brazil). *Int J Drug Policy*. 2013 Nov;24(6):631-3. doi: 10.1016/j.drugpo.2013.09.003. Epub 2013 Sep 18.

Fischer B, Kuganesan S, Gallassi A, Malcher-Lopes R, van den Brink W, Wood E. Addressing the stimulant treatment gap: A call to investigate the therapeutic benefits potential of cannabinoids for crack-cocaine use. *Int J Drug Policy*. 2015 Dec;26(12):1177-82. doi: 10.1016/j.drugpo.2015.09.005. Epub 2015 Sep 25.

Fletcher JB, Swendeman D, Reback CJ. Mental Health and Substance Use Disorder Comorbidity among Methamphetamine-Using Men Who have Sex with Men. *J Psychoactive Drugs*. 2018 Jul-Aug;50(3):206-213. doi: 10.1080/02791072.2018.1447173.

Fox HC, Tuit KL, Sinha R. Stress system changes associated with marijuana dependence may increase craving for alcohol and cocaine. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Jan;28(1):40-53. <https://doi.org/10.1002/hup.2280>

Giasson-Gariépy K, Potvin S, Ghabrash M, Bruneau J, Jutras-Aswad D. Cannabis and cue-induced craving in cocaine-dependent individuals: A pilot study. *Addict Behav*. 2017 Oct;73:4-8. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.03.025>

Gilpin NW, Herman MA, Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biol Psychiatry*. 2015 May 15;77(10):859-69. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.008.

Gomes TB, Vecchia MD. Estratégias de redução de danos no uso prejudicial de álcool e outras drogas: revisão de literatura. *Cien Saude Colet*. 2018;23(7):2327-2338. doi:10.1590/1413-81232018237.21152016

Gonçalves JR, Nappo SA. Factors that lead to the use of crack cocaine in combination with marijuana in Brazil: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2015 Jul 25;15:706. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2063-0>

Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017 Jun 1;2(1):139-154. doi: 10.1089/can.2016.0034.

Jager G, Witkamp RF. The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutr Res Rev*. 2014 Jun;27(1):172-85. doi: 10.1017/S0954422414000080. Epub 2014 Jun 16.

Kampman KM. The treatment of cocaine use disorder. *Sci Adv*. 2019 Oct 16;5(10):eaax1532. doi: 10.1126/sciadv.aax1532. eCollection 2019 Oct.

Labigalini E Jr, Rodrigues LR, Da Silveira DX. Therapeutic Use of Cannabis by Crack Addicts in Brazil. *J Psychoactive Drugs*. 1999 Oct-Dec;31(4):451-5. <https://doi.org/10.1080/02791072.1999.10471776>

Lattanzi S, Brigo F, Trinkka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1791-1804. doi: 10.1007/s40265-018-0992-5.

Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*. 2015 Apr;148:1-16. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.009.

Manzanares J, Cabañero D, Puente N, García-Gutiérrez MS, Grandes P, Maldonado R. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochem Pharmacol*. 2018 Nov;157:108-121. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.013.

Mashhoon Y, Sagar KA, Gruber SA. Cannabis Use and Consequences. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Dec;66(6):1075-1086. doi: 10.1016/j.pcl.2019.08.004.

Merhy E. Saúde e direitos: tensões de um SUS em disputa, molecularidades. *Saude soc.* [Internet]. 2012 June [cited 2020 Mar 09]; 21(2): 267-279. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902012000200002&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902012000200002>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., Group, T.P., 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6, e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Jan 10;18(1):5. doi: 10.1186/s12874-017-0468-4.

NCT02559167, 2015. Cannabidiol and Cocaine Craving/Dependence. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02559167>

Nutt DJ, King LA, Phillips LD; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;376(9752):1558-1565. doi:10.1016/S0140-6736(10)61462-6

Oliveira HP Junior, Gonçalves PD, Ometto M, Santos BD, Malbergier A, Amaral R, Nicastri S, Andrade AG, Cunha PJ. Distinct effects of cocaine and cocaine + cannabis on neurocognitive functioning and abstinence: A six-month follow-up study. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Dec 1;205:107642. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107642>

Peters KZ, Oleson EB, Cheer JF. A Brain on Cannabinoids: The Role of Dopamine Release in Reward Seeking and Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Jan 21. pii: a039305. doi: 10.1101/cshperspect.a039305.

Pollock A, Berge E. How to do a systematic review. *Int J Stroke*. 2018 Feb;13(2):138-156. doi: 10.1177/1747493017743796.

Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*. 2015 May 21;9:33-8. doi: 10.4137/SART.S25081.

Rasic D, Weerasinghe S, Asbridge M, Langille DB. Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among Nova Scotia high school students. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129(1-2):49-53. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.09.009

RBR-4stgs8, 2019. Study of the feasibility, safety and short-term results of the therapeutic use of cannabidiol (CBD) in the treatment of cocaine dependence in the form of crack. In: ReBEC - Registro

Brasileiro de Ensaios Clínicos [Internet]. Instituto de Informação Científica e Tecnológica em Saúde (Brazil), Rio de Janeiro. <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4stgs8/>

Restrepo DA, Saenz E, Jara-Muñoz OA, Calixto-Botía IF, Rodríguez-Suárez S, Zuleta P, Chavez BG, Sanchez JA, D'Auria JC. Erythroxyllum in Focus: An Interdisciplinary Review of an Overlooked Genus. *Molecules*. 2019 Oct 21;24(20). pii: E3788. doi: 10.3390/molecules24203788.

Ribeiro LA, Sanchez ZM, Nappo SA. Surviving crack: a qualitative study of the strategies and tactics developed by Brazilian users to deal with the risks associated with the drug. *BMC Public Health*. 2010 Nov 4;10:671. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-671>

Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1344-1364. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x

Schuster RM, Gilman J, Schoenfeld D, et al. One Month of Cannabis Abstinence in Adolescents and Young Adults Is Associated With Improved Memory. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(6):17m11977. Published 2018 Oct 30. doi:10.4088/JCP.17m11977

Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of Cannabis with Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018 Jun 1;75(6):585-595. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0335.

Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019;23:18-041. doi: 10.7812/TPP/18-041.

Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, Hurd YL, Le Foll B. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 2017 Sep 15;124:73-83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.05.031.

Sociás ME, Kerr T, Wood E, Dong H, Lake S, Hayashi K, DeBeck K, Jutras-Aswad D, Montaner J, Milloy MJ. Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal analysis. *Addict Behav*. 2017 Sep;72:138-143. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.04.006>

Southwell M, Shelly S, MacDonald V, Verster A, Maher L. Transforming lives and empowering communities: evidence, harm reduction and a holistic approach to people who use drugs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(5):409-414. doi:10.1097/COH.0000000000000566

Taylor G, McNeill A, Aveyard P. Does deterioration in mental health after smoking cessation predict relapse to smoking? *BMC Public Health*. 2015 Nov 20;15:1150. doi: 10.1186/s12889-015-2473-z.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNDOC), 2019. World Drug Report 2019, United Nations publication (Sales No. E.19.XI.8), Vienna. Available from <https://www.unodc.org/wdr2019/>

van Amsterdam J, Nutt D, Phillips L, van den Brink W. European rating of drug harms. *J Psychopharmacol*. 2015;29(6):655-660. doi:10.1177/0269881115581980

Viola TW, Tractenberg SG, Wearick-Silva LE, Rosa CS, Pezzi JC, Grassi-Oliveira R. Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Nov 1;144:153-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003>

Volkow ND, Hampson AJ, Baler RD. Don't Worry, Be Happy: Endocannabinoids and Cannabis at the Intersection of Stress and Reward. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017 Jan 6;57:285-308. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104615.

Volkow ND. Personalizing the Treatment of Substance Use Disorders. *Am J Psychiatry*. 2020;177(2):113-116. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19121284

Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1741-1748. doi: 10.1213/ANE.0000000000002496.

Wenzel JM, Cheer JF. Endocannabinoid Regulation of Reward and Reinforcement through Interaction with Dopamine and Endogenous Opioid Signaling. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Jan;43(1):103-115. doi: 10.1038/npp.2017.126. Epub 2017 Jun 27.

Whittemore, R., & Knafl, K. The integrative review: updated methodology. 2005. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x

Witkamp RF. The role of fatty acids and their endocannabinoid-like derivatives in the molecular regulation of appetite. *Mol Aspects Med*. 2018 Dec;64:45-67. doi: 10.1016/j.mam.2018.01.002. Epub 2018 Jan 19.

ANEXO A – Carta de submissão do artigo científico



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia

Brasília DF, Brazil January 15th, 2020

Editor Board of *Pharmacology Biochemistry & Behavior*

Dear Editors,

We are pleased to submit the manuscript **Effects of cannabidiol in animal models for cocaine: a systematic review** for consideration by the *Pharmacology Biochemistry & Behavior*.

(1). The subject of the paper discusses a very current and relevant issue in the drug debate in the world that is the medical marijuana use for different health problems, including the relapse prevention in drug users; several studies have reported the intentional use of cannabis as a strategy for reducing the cocaine consumption and other undesirable effects.

(2). Considering the scarcity of pharmacological treatment for dependence on cocaine and advances in studies conducted with cannabinoids for different conditions with similar symptoms to those found among cocaine dependents, such as anxiety, a lack of appetite, insomnia and psychotic symptoms, a systematic review of the literature was performed with the aim of presenting the therapeutic effects of CBD on cocaine dependence based on experimental studies involving animal models (there is no studies conducted with humans specifically used CBD for this purpose in the researched literature).

(3). The authors of the present manuscript are conducting a clinical trial with human being on this subject (RBR-4stgs8/2019).

(4). The authors also have published papers with similar discussion:

- FISCHER BJ, KUGANESAN S, **GALLASSI AD**, LOPES RM, BRINK WVD, WOOD E. Addressing the Stimulant Treatment Gap: A Call to Investigate the Therapeutic Benefits Potential of Cannabinoids for Crack-Cocaine Use. *International Journal on Drug Policy* , v. 26, p. 1177-1182, 2015;
- FISCHER BJ, BLANKEN, P, DA SILVEIRA D, **GALLASSI AD**, GOLDNER EM, REHM J, TYNDALL M, WOOD E. Effectiveness of secondary prevention and treatment interventions for crack-cocaine abuse: A comprehensive narrative overview of English-language studies. *International Journal on Drug Policy* , v. 26, p. 352-363, 2015.



- FILEV R, ENGELKE DS, DA SILVEIRA DX, MELLO LE, SANTOS-JUNIOR JG, THC inhibits the expression of ethanol-induced locomotor sensitization in mice. ALCOHOL , v. 65, p. 31-35, 2017.

(5) This manuscript is not under consideration for publication elsewhere, and its publication is approved by all authors and, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright holder.

We are looking forward to your comments on our manuscript, for which we thank you in advance. In case you have any questions or require further information, please do not hesitate to contact us.

Sincerely,

Andrea Gallassi MS; PhD

*General Coordinator, Center of Drugs and Associated Vulnerabilities
Post Graduation Program on Health Sciences and Technologies*

University of Brasília (UnB) - Campus Ceilândia

Centro Metropolitano 1, Conjunto A - Ceilândia Sul

ZIP 72220-900 Brasília DF - Brazil

Phone: +556131078419

CV: <http://lattes.cnpq.br/9390283034185353>

www.alcooledrogas.unb.br

www.pgcts.unb.br

www.fce.unb.br

ANEXO B – Comprovante de aceite do artigo

06/07/2020

Gmail - Your manuscript PBB_2020_29_R2 has been accepted



Andrea Gallassi <andrea.gallassi@gmail.com>

Your manuscript PBB_2020_29_R2 has been accepted

5 messages

Guy Griebel (Pharmacology, Biochemistry and Behavior)

<Evisesupport@elsevier.com>

Reply-To: guy.griebel@sanofi.com

To: andrea.gallassi@gmail.com

Mon, Jun 29, 2020 at 12:22

PM

Ref: PBB_2020_29_R2

Title: Evaluation of potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: a systematic review

Journal: Pharmacology, Biochemistry and Behavior

Dear Professor, Gallassi,

I am pleased to inform you that your paper has been accepted for publication. Now that your manuscript has been accepted for publication it will proceed to copy-editing and production.

Thank you for submitting your work to Pharmacology, Biochemistry and Behavior. We hope you consider us again for future submissions.

Kind regards,

Guy Griebel

Editor-in-Chief

Pharmacology, Biochemistry and Behavior

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2018 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)


Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

ANEXO C – Qualis do periódico na área interdisciplinar

PHARMACOLOGY, BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR (QUALIS A2)

07/07/2020 Plataforma Sucupira

[CORONAVIRUS \(COVID-19\) \(HTTP://WWW.SAUDE.GOV.BR/CORONAVIRUS\)](http://www.saude.gov.br/coronavirus) |
 [ACESSO À INFORMAÇÃO \(HTTP://WWW.ACESSOAINFORMAÇÃO.GOV.BR\)](http://www.acessoainformacao.gov.br)

 ACESSO RESTRITO
 (/sucupira/portais/menu_portal.jsf)

INÍCIO (/SUCUPIRA/PUBLIC/INDEX.JSF) >> Qualis >> Qualis Periódicos

Qualis Periódicos

* Evento de Classificação:

Área de Avaliação:
 INTERDISCIPLINAR +

ISSN:
 0091-3057

Título:

Classificação:
 -- SELECIONE --

Periódicos

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
0091-3057	PHARMACOLOGY, BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR	INTERDISCIPLINAR	A2

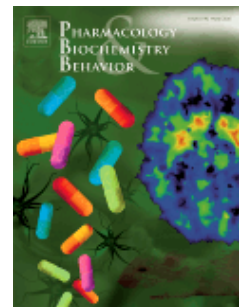
1 a 1 de 1 registro(s)

(/sucupira/public/index.xhtml)

ANEXO D – Normas para publicação em revista científica

**PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND
BEHAVIOR****AUTHOR INFORMATION PACK****TABLE OF CONTENTS**

●	Description	p.1
●	Audience	p.1
●	Impact Factor	p.1
●	Abstracting and Indexing	p.2
●	Editorial Board	p.2
●	Guide for Authors	p.4



ISSN: 0091-3057

DESCRIPTION

Pharmacology Biochemistry & Behavior publishes original reports in the areas of **pharmacology** and **biochemistry** in which the primary emphasis and theoretical context are **behavioral**. Contributions may involve clinical, preclinical, or basic research. Purely biochemical or toxicology studies will not be published. Papers describing the behavioral effects of novel drugs in models of psychiatric, neurological and cognitive disorders, and central pain must include a positive control unless the paper is on a disease where such a drug is not available yet. Papers focusing on physiological processes (e.g., peripheral pain mechanisms, body temperature regulation, seizure activity) are not accepted as we would like to retain the focus of *Pharmacology Biochemistry & Behavior* on behavior and its interaction with the biochemistry and neurochemistry of the central nervous system. Papers describing the effects of plant materials are generally not considered, unless the active ingredients are studied, the extraction method is well described, the doses tested are known, and clear and definite experimental evidence on the mechanism of action of the active ingredients is provided.

Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, special discounts on Elsevier publications and much more. Please click [here](#) for more information on our author services.

Please see our Guide for Authors for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our Support Center

AUDIENCE

Behavioral Researchers, Pharmacologists, Biochemists, Neuroscientists and Toxicologists.

IMPACT FACTOR

2018: 2.773 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2019

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

INTRODUCTION

Pharmacology Biochemistry & Behavior publishes original reports in the areas of **pharmacology** and **biochemistry** in which the primary emphasis and theoretical context are **behavioral**. Contributions may involve clinical, preclinical, or basic research. Purely biochemical or toxicology studies will not be published. Papers describing the behavioral effects of novel drugs in models of psychiatric, neurological and cognitive disorders, and central pain must include a positive control unless the paper is on a disease where such a drug is not available yet. Papers focusing on physiological processes (e.g., peripheral pain mechanisms, body temperature regulation, seizure activity) are not accepted as we would

like to retain the focus of *Pharmacology Biochemistry & Behavior* on behavior and its interaction with the biochemistry and neurochemistry of the central nervous system. Papers describing the effects of plant materials are generally not considered, unless the active ingredients are studied, the extraction method is well described, the doses tested are known, and clear and definite experimental evidence on the mechanism of action of the active ingredients is provided.

Types of paper

Prompt publication of original articles will be the standard procedure and no brief or rapid communications will be considered. Articles will be published in the following formats:

Original Investigations: Original high-quality research reports of systematic, comprehensive studies; preliminary data will not be published. Manuscripts that describe a new method, technique, or apparatus pertinent to the aims and scope of the journal will also be considered. Although there is no specific page limitation for this type of submission, articles should generally fall within the range of 5-10 printed pages (15-24 typewritten pages), including tables, figures, and references.

Mini-Reviews: Mini-Reviews should generally be no more than 5000 words (excluding references) and 60 references. Figures and Tables (2-3 per article) may be included if authors obtain permission for reproducing data from prior publications; as a general rule, authors should reduce their word length by about 300 words for each Figure/Table included.

Review Articles: A limited number of relevant and timely theoretical review articles and results of symposia will be published. Generally these review articles will be solicited by the Editorial Board, but authors are encouraged to submit a letter of interest accompanied by a brief outline (less than 2 pages) of the proposed review to the Editors.

Opinion Papers: These papers present a personal, authoritative, viewpoint on a research-related topic that will both inform and stimulate debate. Opinion articles should generally be less than 1500 words or 3 printed pages including references. They should include keywords, but no abstract. In general these articles will be reviewed by the Editors, but not sent out for external peer review.

Special Issues: A limited number of special issues reflecting timely new research areas or topics will be published. Generally these special issues will be solicited by the Editorial Board, but authors are encouraged to submit suggestions. A guest editor will be appointed for these special issues.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print *Graphical Abstracts / Highlights files* (where applicable) *Supplemental files* (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our Support Center.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms sex and gender should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted.

2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple,

redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright- holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Preprints

Please note that preprints can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's sharing policy. Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information).

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Open access

Please visit our Open Access page for more information.

Elsevier Researcher Academy

Researcher Academy is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's Author Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

<https://www.evise.com/evise/jrnl/PBB> Referees

Please submit, with the manuscript, the names, addresses and e-mail addresses of 4 potential referees (not from the same institution). Non-institutional emails (e.g., yahoo, gmail, qq, rediffmail, hotmail etc.) are not encouraged. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Additional information

The accepted abbreviation for Pharmacology Biochemistry and Behavior for bibliographic citation is Pharmacol Biochem Behav.

PREPARATION**NEW SUBMISSIONS**

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as

a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or lay-out that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/ book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Please ensure your paper has consecutive line numbering, this is an essential peer review requirement.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More information on types of peer review.

REVISED SUBMISSIONS

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered

1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate

line.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title page.** Include a title page in the Word file of your manuscript. The document containing your manuscript should contain the Title Page as Page 1.
- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.
-

Highlights

Highlights are mandatory for this journal as they help increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#).

Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration Services to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Math formula

Formulas and Equations. Structural chemical formulas, process flow-diagrams, and complicated mathematical expressions should be kept to a minimum. Usually chemical formulas and flow-diagrams should be drawn in India ink for reproduction as line cuts. All

subscripts, superscripts, Greek letters, and unusual characters must be clearly identified.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files.

A detailed guide on electronic artwork is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalized, please 'save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi. TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale): a minimum of 500 dpi is required.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.
- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. Further information on the preparation of electronic artwork.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/pharmacology-biochemistry-and-behavior>
When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/ book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Text: All citations in the text should refer to:

1. *Single author:* the author's name (without initials, unless there is ambiguity) and the year of publication;
2. *Two authors:* both authors' names and the year of publication;
3. *Three or more authors:* first author's name followed by 'et al.' and the year of publication. Citations may be made directly (or parenthetically). Groups of references can be listed either first alphabetically, then chronologically, or vice versa.

Examples: 'as demonstrated (Allan, 2000a, 2000b, 1999; Allan and Jones, 1999)... Or, as demonstrated (Jones, 1999; Allan, 2000)... Kramer et al. (2010) have recently shown ...'

List: References should be arranged first alphabetically and then further sorted chronologically if necessary. More than one reference from the same author(s) in the same year must be identified by the letters 'a', 'b', 'c', etc., placed after the year of publication.

Examples:

Reference to a journal publication:

Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2010. The art of writing a scientific article. *J. Sci. Commun.* 163, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.Sc.2010.00372>.

Reference to a journal publication with an article number:

Van der Geer, J., Hanraads, J.A.J., Lupton, R.A., 2018. The art of writing a scientific article. *Heliyon*. 19, e00205. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00205>.

Reference to a book:

Strunk Jr., W., White, E.B., 2000. *The Elements of Style*, fourth ed. Longman, New York.

Reference to a chapter in an edited book:

Mettam, G.R., Adams, L.B., 2009. How to prepare an electronic version of your article, in: Jones, B.S., Smith, R.Z. (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*. E-Publishing Inc., New York, pp. 281–304.

Reference to a website:

Cancer Research UK, 1975. Cancer statistics reports for the UK.

<http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/> (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., Nakashizuka, T., 2015. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions. *Mendeley Data*, v1. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB

per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions here to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

Data in Brief

You have the option of converting any or all parts of your supplementary or additional raw data into one or multiple data articles, a new kind of article that houses and describes your data. Data articles ensure that your data is actively reviewed, curated, formatted, indexed, given a DOI and publicly available to all upon publication. You are encouraged to submit your article for *Data in Brief* as an additional item directly alongside the revised version of your manuscript. If your research article is accepted, your data article will automatically be transferred over to *Data in Brief* where it will be editorially reviewed and published in the open access data journal, *Data in Brief*. Please note an open access fee of 600 USD is payable for publication in *Data in Brief*. Full details can be found on the Data in Brief website. Please use this template to write your Data in Brief.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data Statement page.

Additional information

As part of the submission process your paper may be screened for English language usage and conformity to the guide for authors before it reaches the review stage. This is to ensure the journal's high standards are maintained and the review process is kept to a minimum. Passing this check is not a guarantee that your submission will subsequently proceed to the peer review process, which is a decision to be made at the sole discretion of the journal editor.

Drugs. Proprietary (trademarked) names should be capitalized. The chemical name should precede the trade, popular name, or abbreviation of a drug the first time it occurs. The manufacturer's name and location should be included in the text.

Anesthesia. In describing surgical procedures on animals, the type and dosage of the anesthetic agent should be specified. Curarizing agents are not anesthetics; if these were used, evidence must be provided that anesthesia of suitable grade and duration was employed.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

To ensure a fast publication process of the article, we kindly ask authors to provide us with their proof corrections within two days. Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please

use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Author Services. Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch. You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>