

UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde

CAMILLA NICOLUCCI

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA QUERCETINA COMO
POTENCIAL AGENTE FARMACOTERAPÊUTICO EM
PACIENTES DEPENDENTES DE COCAÍNA**

Bragança Paulista
2024

CAMILLA NICOLUCCI – R.A. 001201914949

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA QUERCETINA COMO
POTENCIAL AGENTE FARMACOTERAPÊUTICO EM
PACIENTES DEPENDENTES DE COCAÍNA**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação
Stricto Sensu em Ciências da Saúde da
Universidade São Francisco, como requisito para
obtenção do Título de Doutora em Ciências da
Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof.(a) Dr.(a) Juliana Mozer Sciani

Bragança Paulista
2024

QU 220 Nicolucci, Camilla
N557a Avaliação funcional da quercetina como potencial agente
farmacoterapêutico em pacientes dependentes de cocaína /
Camilla Nicolucci. -- Bragança Paulista, 2024.
64 p.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade São
Francisco.

Orientação de: Juliana Mozer Sciani.

1. Flavonoides. 2. Quercetina. 3. Exposição crônica.
4. Cocaína. 5. Dependência. I. Sciani, Juliana Mozer. II.
Título.

NICOLUCCI, Camilla. “Avaliação funcional da quercetina como potencial agente farmacoterapêutico em pacientes dependentes de cocaína”. Tese defendida e aprovada no programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco em 21 de junho de 2024 pela Banca examinadora constituída pelos membros:

Prof(a). Dr(a). Juliana Mozer Sciani - Orientador(a) e Presidente
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Emídio Beraldo Neto
Instituto Butantan

Prof(a). Dr(a). Giovanna Barbarini Longato
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Luiz Fernando Ribeiro da Silva Paulin
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Raquel de Cássia dos Santos
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Thomaz Augusto Alves da Rocha e Silva
(por videoconferência)
Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico meu trabalho ao meu filho Matheus, amor da minha vida, ao meu marido Thomas pela paciência e pelo apoio e à minha mãe Denise, pela inspiração.

AGRADECIMENTOS

Meu doutorado foi marcado por grandes acontecimentos e reviravoltas. Logo no início, houve uma mudança de orientadora, o que me trouxe uma certa apreensão e ansiedade. Felizmente, tive a sorte de poder contar com a Professora Dra Juliana Mozer Sciani, seu acolhimento, paciência, compreensão e dedicação, mesmo com um assunto diferente de sua área principal de atuação. Nessa jornada, enfrentamos ainda uma pandemia, uma cirurgia, uma gestação e um puerpério e chegamos aqui, frente à tantos desafios, inteiros e felizes e isso não seria possível sem uma rede de apoio pessoal e profissional.

Agradeço à minha família pelo apoio e incentivo, à minha orientadora por me dar a mão em todo o processo, aos professores do *Stricto sensu* e aos alunos da Iniciação Científica pelas contribuições, aos voluntários que acreditaram no nosso trabalho sério e em nossa dedicação e participaram desse projeto e ao Ricardo da Comunidade Terapêutica Novos Amigos que possibilitou a realização da pesquisa em sua comunidade.

À Universidade de Coimbra e à Universidade São Francisco, pelo acolhimento e pela possibilidade de realizar esse projeto, aprimorar o conhecimento e enriquecer todo o aprendizado, além de contribuir com a bolsa de estudos.

Pode parecer clichê, entretanto é a mais pura verdade: sem essas pessoas, essa pesquisa não seria possível. Meus sinceros agradecimentos e meu eterno carinho.

RESUMO

O aumento significativo no consumo global de drogas de abuso, é um fenômeno que traz consigo uma série de consequências que impactam a saúde pública, resultando em prejuízos sociais e econômicos. O uso indiscriminado de cocaína e seus derivados leva à dependência e causa danos neurovasculares, tanto funcionais quanto morfológicos, como declínio cognitivo, disfunções no controle de impulsos e comportamentos, além de desencadear transtornos comórbidos. Atualmente, o tratamento visa principalmente aliviar os sintomas de abstinência e a impulsividade, mas não oferece proteção contra lesões cerebrais. A quercetina é um flavonoide com propriedades antioxidantes que bloqueia a toxicidade neuronal e as alterações neurovasculares, promove melhorias na coordenação motora, cognição e apresenta ação na redução da ansiedade. Em um estudo com animais submetidos a uma única exposição à cocaína em baixa dose (0,5 mg/kg), a quercetina mostrou potencial como psicofármaco protetor, evidenciado por exames de PET e análises histológicas. Embora os resultados sejam promissores, ainda não há estudos que demonstrem os efeitos da quercetina no controle de impulsos em pacientes dependentes. O objetivo deste estudo foi avaliar se a administração diária de 1g de quercetina durante um período de 30 dias pode melhorar a fissura (desejo intenso de consumir drogas) e a cognição em usuários de cocaína e avaliar o mecanismo de ação por meio da interação da quercetina com receptores relacionados à dependência de cocaína. Para isso, participantes dependentes de cocaína foram recrutados conforme critérios de inclusão e exclusão, e separados aleatoriamente em dois grupos: um grupo recebeu o flavonoide (1 g/dia) e outro o placebo, cápsulas iguais porém sem o princípio ativo, analisadas por HPLC para determinação da pureza da quercetina. Dois questionários foram utilizados, o CCD-B e MEEM, para atribuição de pontuação para quantificar o desejo à droga e estado de cognição, respectivamente. Os questionários foram aplicados nos dias 0, 15 e 30 do estudo, e uma análise estatística foi empregada para comparação dos momentos de análise e avaliação entre os grupos placebo e tratado. A quercetina foi ainda analisada por docking molecular para avaliação de sua interação com receptores envolvidos na dependência à cocaína, para, juntamente com o exame clínico, estudar o seu mecanismo de ação na fissura à droga. Foi visto que a quercetina levou a uma redução de escore do grau de fissura, de grave ou moderado para mínimo, enquanto que esse efeito não foi observado no grupo placebo, mesmo com o número reduzido de participante, devido a maior desistência de voluntários desse grupo. Embora a quercetina tenha melhorado a fissura, 30 dias não foram suficientes para alteração da cognição. A quercetina demonstrou ter ligação com receptores de dopamina e serotonina, nos subtipos D1, 4 e 5, e 5-HT1A, 1E, 1F, 2A, 2B, 2C e 7, além de mGluR1, GABA-A e B e AMPA, o que pode explicar a redução da fissura nos pacientes dependentes de cocaína. Como conclusão, a quercetina reduziu a fissura de dependentes de cocaína, provavelmente por sua interação com receptores de dopamina, serotonina e GABA, envolvidos na dependência à droga.

Palavras-chave: Flavonoides. Quercetina. Exposição crônica. Cocaína. Dependência.

ABSTRACT

The significant increase in global consumption of drugs of abuse is a phenomenon that brings a series of consequences impacting public health, resulting in social and economic losses. The indiscriminate use of cocaine and its derivatives leads to dependence and causes both functional and morphological neurovascular damage, such as cognitive decline, impulse control, and behavioral dysfunctions, as well as triggering comorbid disorders. Currently, treatment primarily aims to relieve withdrawal symptoms and impulsivity but does not offer protection against brain injuries. Quercetin is a flavonoid with antioxidant properties that blocks neuronal toxicity and neurovascular changes, promotes improvements in motor coordination and cognition, and has an action in reducing anxiety. In a study with animals subjected to a single low-dose cocaine exposure (0.5 mg/kg), quercetin showed potential as a protective psychopharmacological agent, evidenced by PET scans and histological analyses. Although the results are promising, there are still no studies demonstrating the effects of quercetin on impulse control in dependent patients. The objective of this study was to evaluate whether the daily administration of 1g of quercetin for a period of 30 days can improve craving (intense desire to consume drugs) and cognition in cocaine users and to evaluate the mechanism of action through the interaction of quercetin with receptors related to cocaine dependence. For this purpose, cocaine-dependent participants were recruited according to inclusion and exclusion criteria and randomly separated into two groups: one group received the flavonoid (1 g/day) and the other received a placebo, identical capsules but without the active principle, analyzed by HPLC for the determination of quercetin purity. Two questionnaires were used, the CCD-B and MMSE, to assign scores to quantify drug craving and cognitive state, respectively. The questionnaires were applied on days 0, 15, and 30 of the study, and statistical analysis was employed to compare the analysis moments and evaluation between the placebo and treated groups. Quercetin was also analyzed by molecular docking to evaluate its interaction with receptors involved in cocaine dependence, to, along with the clinical examination, study its mechanism of action on drug craving. It was found that quercetin led to a reduction in craving scores, from severe or moderate to minimal, while this effect was not observed in the placebo group, despite the reduced number of participants, due to a higher dropout rate in this group. Although quercetin improved craving, 30 days were not sufficient to alter cognition. Quercetin demonstrated binding to dopamine and serotonin receptors, specifically subtypes D1, 4, and 5, and 5-HT1A, 1E, 1F, 2A, 2B, 2C, and 7, as well as mGluR1, GABA-A and B, and AMPA, which may explain the reduction in craving in cocaine-dependent patients. In conclusion, quercetin reduced craving in cocaine-dependent patients, likely due to its interaction with dopamine, serotonin, and GABA receptors involved in drug dependence.

Keywords: *Flavonoids. Quercetin. Acute Intoxication. Cocaine. Dependence.*

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

5-HTR	5-hidroxitriptamina
AIBILI	Instituto biomédico de investigação em luz e imagem
AMPA	ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
BLA	corpo amigdalóide basolateral
CCQ-B	questionário de fissura de cocaína
CPF	córtex pré-frontal
FDA	U.S Food and Drug Administration
GABA	neurotransmissor gama-aminobutírico
Glu	glutamato
GRAS	Geralmente Reconhecida como Segura
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
mGluR	receptor metabotrópico de glutamato
MEEM	mini exame do estado mental
NAc	núcleo accumbens
NMDA	n-metil d-aspartato
PDB	protein databank
PET	tomografia por emissão de pósitrons
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
VTA	área ventral tegmental

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

FIGURA 1. Fórmula estrutural da cocaína. Fonte: Oliveira et. al, (2009, p78).....	12
FIGURA 2. Principais áreas do sistema mesolímbico-cortical. Fonte: NUTE-UFSC (2016)	17
FIGURA 3. Fórmula estrutural da quercetina. <i>Fonte: Yang et al. (2016, p. 3)</i>	19
FIGURA 4. Cromatograma para mostrar a análise da quercetina por (A) HPLC e (B) espectrometria de massas.....	27
FIGURA 5. Pontuação de desejo por cocaína com base no questionário CCQ-B antes e 15 ou 30 dias após a administração de quercetina (1 g/dia) em usuários viciados em cocaína.	31

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Critérios diagnósticos de dependência de substâncias. Fonte: Referência APA (2014, p. 484).....	14
Quadro 2. Pontuação de desejo antes e depois da administração de quercetina em indivíduos dependentes de cocaína.	30
Quadro 3. Neurotransmissores relacionados à quercetina avaliados por Docking molecular e suas funções.....	36
TABELA 1. Tempos de retenção e áreas dos picos presentes no cromatograma de amostras de quercetina utilizada no estudo.	28
TABELA 2. Resultados descritivos que demonstram as características dos participantes	29
TABELA 3. Pontuação da cognição e memória nos pacientes de ambos os grupos, após a aplicação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	32
TABELA 4. Proteínas analisadas e perfil de ligação à quercetina.	33
TABELA 5. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul), com sobreposição ao ligante natural do receptor (em vermelho).....	37
TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.	41

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. Dependência química	13
1.1.1. Dependência por cocaína.....	14
1.2. Quercetina.....	18
2. OBJETIVOS.....	22
2.1. Objetivo Geral	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1. Amostra e delineamento do estudo.....	23
3.2. Procedimento clínico	23
3.3. Análise estatística	24
3.4. Análise de pureza da quercetina	25
3.5. <i>Docking</i> molecular.....	25
4. RESULTADOS	27
4.1. Análise de pureza da quercetina	27
4.2. Perfil dos participantes do estudo clínico	28
4.3. Avaliação do desejo após quercetina.....	29
4.4. Avaliação da cognição.....	31
4.5. <i>Docking</i> molecular.....	32
5. DISCUSSÃO	438
6. CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS	55
ANEXOS	62

1. INTRODUÇÃO

A cocaína é uma das drogas mais utilizadas no mundo e, dados coletados em 2020 e publicados no Relatório Mundial sobre Drogas de 2022 do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), mostram que em torno de 284 milhões de pessoas, entre 15 e 64 anos, usaram drogas neste ano, em contrapartida a 3,5 milhões de pessoas entre 15 e 64 anos identificados no levantamento de 2017 (EMCDDA, 2013; UNODC, 2023). Segundo dados do Ministério da Saúde, entre 2005 e 2015 houve no Brasil 604.965 internações por uso de substâncias e, em levantamento feito pelo IBGE em 2016, o número de jovens que já tiveram algum contato com drogas ilícitas era de 236,8 mil (EMCDDA, 2013; UNODC, 2023). O uso experimental (primeiro uso) ou a exposição a drogas aumentou ao longo de dez anos, passando de 8,2% em 2009 para 12,1% em 2019, no último levantamento realizado pelo IBGE. A tendência de crescimento, medida pela razão de chances, foi de 55% durante esse período, com uma média de 4,5% ao ano.

O consumo de cocaína atinge cerca de 0,4% da população mundial e a maior parte dos usuários (70%) concentra-se nas Américas (NEGRETI, 1992; APA, 2012; FERIGOLO, 2007), sendo que o Brasil consome quatro vezes mais cocaína (1,75%) que a população mundial (UNODC, 2023).

A cocaína (figura 1) é originária *Erythroxylum coca* (OLIVEIRA et al., 2009), e no Brasil, foi legalmente comercializada no início do século XX como formulação de remédios ou em sua forma pura, e em 1914, a sua disponibilidade à população foi restringida e seu consumo entrou em declínio (CARLINI et al., 1996; BAHLS, 2002), quando foi identificado seu potencial de dependência, além dos riscos à saúde.

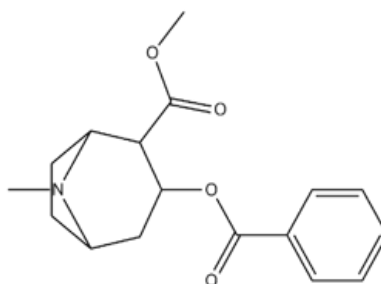


FIGURA 1. Fórmula estrutural da cocaína. Fonte: Oliveira et. al, (2009, p78).

O transtorno por uso de substâncias, conhecido mais comumente como dependência química, é um transtorno que inclui 10 classes de substâncias, sendo a cocaína uma delas. Trata-se de uma condição biopsicossocial, e, para que haja o desenvolvimento do quadro, deve existir uma tríade, sendo seus pilares formados pela droga, o indivíduo e a sociedade, e é fundamental que esses fatores se encontrem (KAPLAN, 2017).

A dependência química é um problema de saúde pública, com impactos significativos em várias áreas, seja da vida do próprio dependente, como da sua família. Além dos impactos nos relacionamentos familiares, a dependência tem repercussões relacionadas à saúde e ao sistema previdenciário, além de muitas vezes, estar associada à criminalidade, trazendo impactos ao sistema carcerário (ABP, 2012; UNODC, 2023).

A ausência de tratamentos específicos e a dificuldade de adesão e manutenção do processo de abstinência são contextos importantes que devem motivar investigações e pesquisas.

1.1. Dependência química

A dependência química é reconhecida como uma condição física e psicológica que resulta em uma doença crônica e recidivante, causada pelo consumo contínuo de substâncias psicoativas, e que provoca alterações na estrutura e no funcionamento do cérebro. Entre as substâncias mais frequentemente associadas à dependência química, devido ao seu uso constante, incluem-se o tabaco, os opióides, os canabinóides, os psicoestimulantes, entre outros (LARANJEIRA; RIBEIRO, 2012).

O início do consumo da cocaína está frequentemente relacionado ao uso de tabaco, álcool e maconha, sendo esta última a associação mais comum. O uso simultâneo de várias substâncias é comum e está associado a prognósticos menos favoráveis (WISEMAN; MCMILLAN, 1996). Além disso, a participação dos usuários em atividades ilegais, como roubos, sequestros e tráfico, aumenta a propensão a mortes por causas externas, justificando a elevada taxa de homicídios nessa população (BAUMER, et al., 1998; LARANJEIRA; RIBEIRO, 2012).

Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V-Tr), o consumo excessivo de todas as drogas ativa diretamente o sistema de recompensa do cérebro, que

desempenha um papel crucial no reforço de comportamentos e na formação de memórias. Essa ativação é tão intensa que pode resultar na negligência de atividades cotidianas (APA, 2022).

A principal característica da dependência é a presença de agrupamento de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, que mostram que o indivíduo continua utilizando a substância apesar de problemas significativos relacionados a ela, sendo assim definida por três ou mais dos sintomas que ocorrem a qualquer momento, no período de 12 meses ou mais (QUADRO 1).

Quadro 1. Critérios diagnósticos de dependência de substâncias. Fonte: Referência APA (2014, p. 484).

Critérios Diagnósticos
Tolerância.
Abstinência.
Uso em grande quantidade ou por período maior que o intencionado.
Desejo persistente ou esforço se sucesso de diminuir ou controlar a ingesta.
Grandes períodos utilizados em atividades necessárias para obter a substância, usá-la ou recuperar-se de seus efeitos.
Reduzir ou abandonar atividades sociais, recreacionais ou ocupacionais por causa do uso da substância ou uso continuado da substância, apesar do conhecimento de ter um problema físico ou psicológico recorrente que tenha sido causado ou exacerbado por ela.

1.1.1. Dependência por cocaína

Na intoxicação aguda por cocaína em seres humanos, manifestam-se sintomas como euforia, sensação de bem-estar, autoconfiança elevada, aceleração do pensamento, distúrbios do sono, excitação motora, aumento da libido, agressividade, inquietação, anorexia leve, intensificação das

percepções sensoriais, além de sintomas crônicos resultantes do uso prolongado de cocaína, como irritabilidade, distúrbios do humor, alucinações, delírios, hostilidade, ansiedade, medo, paranoia, abstinência, extrema energia ou exaustão, compulsão motora estereotipada, diminuição da libido, violência, anorexia, tolerância e dependência (LEITE, 1999; FERIGOLO, 2007; ARAÚJO et al., 2013).

A tolerância ocorre quando é necessária uma dose significativamente maior da substância para alcançar o efeito desejado, ou quando o efeito é consideravelmente reduzido após o consumo da dose habitual. O desenvolvimento da tolerância varia de pessoa para pessoa e depende da substância em questão, podendo afetar diferentes aspectos do sistema nervoso central (GIGLIOTTI et al., 2016APA, 2022).

O padrão de consumo mais comum é conhecido como binge, caracterizado pelo uso compulsivo da droga por vários dias e, frequentemente, por múltiplos episódios intercalados por atividades criminosas para obter dinheiro destinado à compra da droga. Esse padrão de consumo geralmente é interrompido devido à exaustão física e mental (RIBEIRO e LARANJEIRA, 2012).

Em casos de dependência, a vida da pessoa passa a girar em torno da substância. As atividades sociais, ocupacionais e recreativas podem ser abandonadas ou reduzidas devido ao uso abusivo da droga, e o indivíduo pode se distanciar de atividades familiares e hobbies para usá-la em segredo ou passar mais tempo com amigos que também a consomem. Embora reconheça que a droga contribua para problemas psicológicos ou físicos, como sintomas depressivos severos ou danos aos sistemas orgânicos, a pessoa continua a utilizá-la (APA, 2022).

O *craving*, também conhecido como fissura, representa o desejo ou a necessidade intensa de consumir a droga, podendo ocorrer a qualquer momento, mas sendo mais provável em ambientes nos quais a droga foi obtida ou usada anteriormente. Esse desejo intenso está associado à intenção de repetir a experiência dos seus efeitos (UNODC, 2023 e OMS, 2015), frequentemente acompanhado por alterações no humor, comportamento e cognição (GARAVAN et al., 2000; ARAÚJO et al., 2008; CHAVES et al., 2011).

As substâncias de abuso, no geral, atuam diretamente nas vias mesolímbica e mesocortical (FIGURA 2), em vez de desencadear o sistema de recompensa por meio de comportamentos adaptativos. Embora existam variações na maneira como cada substância induz recompensa,

geralmente ativam o sistema, proporcionando sensações de prazer comumente descritas como "rush" ou "high" ("barato" ou "viagem") (CHILDRESS et al., 1999; APA, 2022).

A cocaína age inibindo a recaptação de vários neurotransmissores no cérebro, sendo a inibição da recaptação de dopamina sua principal ação. A dopamina é um neurotransmissor responsável pela sensação de prazer e sua ativação resulta nas sensações de bem-estar e euforia (HEARD et al., 2008; PLANETA, 2013). No entanto, a elevada concentração de dopamina pode levar a processos neurodegenerativos e, por conseguinte, à morte celular. Esse efeito ocorre devido à neurotoxicidade resultante da auto-oxidação, estresse oxidativo e apoptose celular (LARANJEIRA; RIBEIRO, 2012; ARAUJO et al., 2008; PLANETA, 2013). O estresse oxidativo não apenas decorre do aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), mas também da redução na atividade antioxidante (ZAPARTE, 2014; SORDI, 2015).

De acordo com Diehl E Laranjeira (2015) o neurotransmissor gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do cérebro, tem sido alvo de estudos como possível intervenção no tratamento da dependência de cocaína. Pesquisas pré-clínicas indicam que neurônios GABAérgicos modulam o sistema dopaminérgico e os efeitos recompensadores da cocaína. A ativação do sistema de recompensa cerebral é uma característica comum a todas as substâncias psicoativas, resultando em reforço positivo, ou seja, uma sensação agradável e prazerosa que impulsiona o aumento do consumo.

O sistema de recompensa é composto pela via mesolímbica, uma das vias dopaminérgicas do cérebro, relacionada a impulsos, instintos, emoções e às sensações subjetivas e motivacionais associadas ao uso da substância. Além da via mesolímbica, a via mesocortical também é estimulada, sendo responsável pela experiência consciente dos efeitos da droga e pela capacidade de controlar seu uso, estando associada à compulsão pelo consumo da substância. Esse sistema, conhecido como mesolímbico-mesocortical, inclui a substância nigra, a área ventral tegmental, o corpo amigdalóide, o hipocampo, o hipotálamo, o tálamo, o estriado ventral (núcleo accumbens),

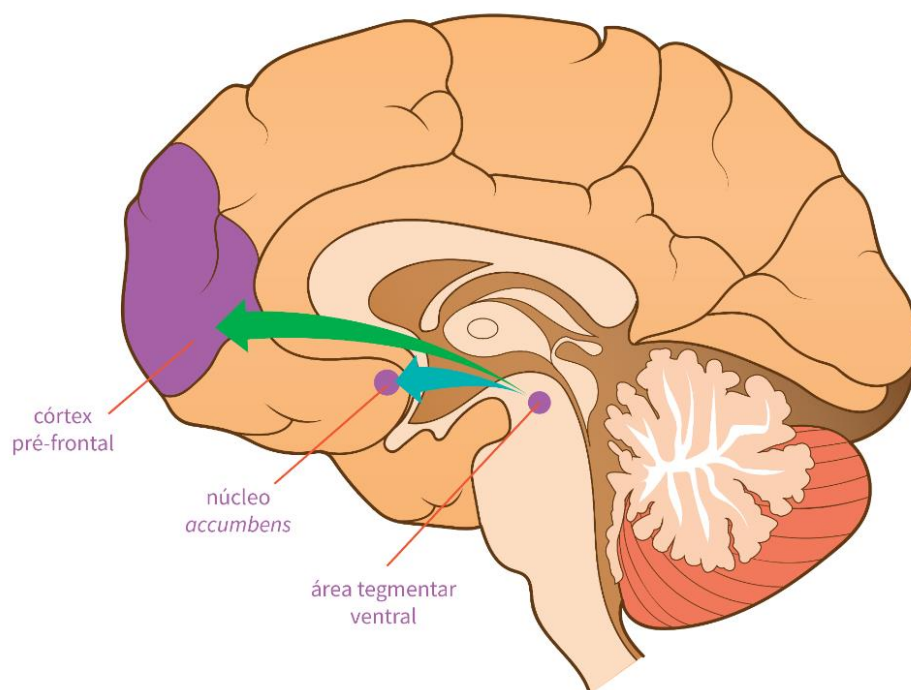


FIGURA 2. Principais áreas do sistema mesolímbico-cortical. Fonte: NUTE-UFSC (2016)

o estriado (núcleo caudado, putamen e globo pálido) e o córtex pré-frontal (CPF) (CHAO, NESTLER, 2004; KALIVAS, VOLKOW, 2005), conforme mostra a figura 2.

O descontrole se manifesta na incapacidade de gerenciar e controlar o impulso de consumir a droga ou no forte impulso subjetivo para usar a substância (SILVEIRA e DOERING-SILVEIRA, 2016). A via dopaminérgica do sistema de recompensa projeta-se da área ventral tegmental (VTA) para as áreas desse circuito, mesolímbica e mesocortical (KALIVAS, VOLKOW, 2005; KOOB, LE MOAL, 2001).

Por outro lado, o hipocampo também desempenha um papel na memória aversiva e de repulsa. Lesões estruturais nessa região podem inibir as reações de medo desencadeadas por um estímulo específico. Essa resposta relacionada ao medo também envolve o corpo amigdalóide basolateral (BLA) (KANDEL et al., 2014). As projeções do VTA para a concha do núcleo accumbens (NAc) e para a amígdala basolateral e central têm um papel na modulação da motivação, ou seja, na aprendizagem de associações entre estímulos. Além das vias dopaminérgicas, comportamentos de escolha também são influenciados por vias glutamatérgicas e

pela interação entre elas. Portanto, as conexões dopaminérgicas e glutamatérgicas podem modular as respostas adaptativas aprendidas (KELLEY, 2004).

O tratamento da dependência de cocaína é apenas sintomático. Não existe, atualmente, nenhum tratamento específico, principalmente pelo fato da dependência química ser um transtorno de causa biopsicossocial, o que dificulta a abordagem. O uso de medicações benzodiazepínicas durante a síndrome de abstinência, ocorre para amenizar os sintomas e tornar o processo menos intenso. Medicações anticonvulsivantes podem ser utilizadas para pacientes muito impulsivos, na tentativa de amenizar a busca e prevenir recaídas. Outros psicofármacos também podem ser utilizados para tratar transtornos comórbidos como depressão e ansiedade, ou no intuito de contenção química, no caso de paciente em agitação psicomotora que necessite de uma medicação com potencial de sedação (KAPLAN, 2017, p. 679-680).

1.2. Quercetina

Os flavonoides são compostos naturais polifenóis, presentes nos vegetais e que estão envolvidos no atraso no declínio cognitivo, na diminuição da morte celular neuronal, na melhora da memória e apresentam efeitos neuroprotetores (GRALLERT, 2006; SPENCER, 2010; FLAMBÓ, 2013; DINIZ et al., 2015; BOMBARDI et al., 2018) e vêm despertando grande interesse na comunidade científica. Um artigo de revisão publicado pelo nosso grupo de pesquisa na revista *Natural Product Research*, Article ID: 2275275 descreve os principais efeitos dos flavonoides em distúrbios mentais e doenças neurológicas e neurodegenerativas.

A quercetina é um flavonoide, da classe do flavonol, caracterizada por uma estrutura derivada de fenil-benzo-(y)-pirona, sendo uma pentahidroxi-flavona, com a substituição de 5 grupos nas posições de C 3, 3', 4, 5 e 7 (figura 3) (KUHNAU, 1976; MORAND et al., 1998).

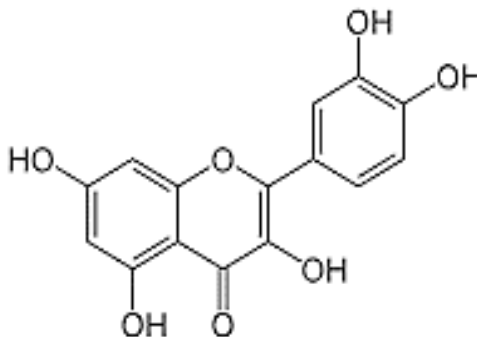


FIGURA 3. Fórmula estrutural da quercetina. *Fonte: Yang et al. (2016, p. 3).*

É produzida por diversas espécies de plantas e também comercialmente através da extração do glicosídeo rutina de plantas, que é posteriormente submetida à hidrólise para obter sua forma aglicona, a quercetina. Em sua forma de alta pureza, foi reconhecida como Geralmente Reconhecida como Segura (GRAS) pela U.S Food and Drug Administration (FDA) em 2009, de acordo com a Seção 201 (s) da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, nos termos 21 CFR s170.35 (EUA). Essa determinação é baseada em procedimentos científicos, nas condições de uso pretendidas e na opinião consensual de um painel independente de especialistas qualificados.

A quercetina tem uma meia-vida de 20 a 72 horas em plasma humano (COSTA, 2005; YANG et al., 2016; EULALIO, 2016), e sua ação no cérebro começa nos primeiros 5 minutos, alcançando um pico de estabilização entre 4 e 12 horas após a administração por via oral (YANG et al., 2016).

Considerada um bioflavonoide, a quercetina é descrita como substância fitoterápica ou como suplemento ou nutracêntico, a depender da sua formulação, utilizada em grande parte dos estudos, em dose de 500 a 1000 mg/dia (BISCHOFF, 2008; BOOTS et. al, 2008; JIN et. al, 2010; SOLNIER et. al, 2023). A quercetina, quando em uma formulação contendo apenas matéria prima vegetal com eficácia e risco conhecidos, classifica-se como fitoterápico. Caso seja adicionada em fórmula que contenha algum nutriente ou vitamina, será considerada nutracêntico, sendo assim, suas classificações dependem da formulação disponível em que estiver como insumo farmacêutico ativo (IFA).

Em 2023, foi aprovada no Brasil pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), seguindo os mesmos padrões da FDA, o uso da quercetina pela empresa PVP como novo

ingrediente para suplemento alimentar conforme resolução publicada em Diário Oficial da União (DOU de 21/12/2023, ed 242, secção 1, pag 306).

A quercetina tem atraído atenção devido à sua relação com propriedades antidepressivas, anticonvulsivantes e ansiolíticas, uma vez que compartilha fundamentos farmacológicos similares aos medicamentos empregados no tratamento de abstinência e desejo compulsivo, ou seja, apresenta ação GABAérgica e benzodiazepínica (BEHLING et al., 2004; GRALLERT, 2006; FAN et al., 2018). Por outro lado, os flavonoides têm sido extensamente investigados por sua capacidade antioxidante, que bloqueia a toxicidade neuronal, agindo como neuroprotetores. Dessa forma, contribuem para a redução do estresse oxidativo e das alterações neurovasculares, conferindo proteção contra a degeneração cerebral (SPENCER, 2010; BOMBARDI et al., 2018). A quercetina age, ainda, reduzindo a resposta neuroinflamatória e apresenta atividade na coordenação motora e na melhoria da cognição (GRALLERT, 2006; DINIZ et al., 2015; BOMBARDI et al., 2018; KARIM et al., 2018).

Apresentada como regulador da neurotransmissão serotoninérgica e colinérgica, a quercetina tem ação em produzir efeito ansiolítico, antidepressivo e melhorar a memória, em estudo com animais submetidos a estresse (NICOLUCCI, 2019).

Um estudo realizado em modelo animal identificou a quercetina como um efeito neuroprotetor, promovendo inibição ou redução da lesão cerebral provocada pela administração de uma dose única e pequena de cocaína em camundongos). Este estudo foi conduzido no instituto biomédico de investigação em luz e imagem (AIBILI) na Universidade de Coimbra em Portugal. Um modelo animal de dependência química foi desenvolvido, utilizando camundongos Balb-c machos que passaram por teste comportamental (Open Field Maze), avaliação funcional por PET scan e análise histológica. Os resultados a respeito da quercetina como redutor de *craving* não obtiveram significância estatística, entretanto, a ação neuroprotetora da quercetina foi bem observada (NICOLUCCI, 2019).

Tendo em vista esses promissores resultados com modelo animal, o presente trabalho representa uma continuidade, com uma avaliação clínica da quercetina em um modelo humano, ou seja, pacientes dependentes de cocaína, com administração crônica da droga, muitas vezes em alta concentração. Além disso, uma avaliação molecular foi feita, de forma a complementar a análise

clínica e elucidar o mecanismo de ação do flavonoide, com estudo de sua ação GABAérgica e benzodiazepínica na reversão da fissura à cocaína.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Compreender a ação do flavonoide quercetina como potencial agente farmacoterapêutico na dependência de cocaína.

2.2. Objetivos Específicos

- Analisar a ação do flavonoide quercetina, em administração diária de 1g durante 30 dias, na fissura de pacientes usuários de cocaína por meio de questionários CCQ-B
- Identificar a ação da quercetina na melhora da cognição em dependentes de cocaína em questionário mini exame do estado mental
- Avaliar o mecanismo de ação por meio da interação da quercetina com receptores relacionados à dependência à cocaína

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Amostra e delineamento do estudo

O estudo foi conduzido parcialmente na Universidade São Francisco, em Bragança Paulista, e parcialmente (processo terapêutico) na Comunidade Terapêutica Novos Amigos, localizada em Piracaia, São Paulo, Brasil, após aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade São Francisco (CAAE nº 61902322.8.0000.5514) (Anexo 1).

Comunidades terapêuticas são entidades privadas e sem fins lucrativos, que acolhem pacientes dependentes químicos em intervenção clínica voluntária em regime residencial e temporário, podendo variar entre 3 meses a 1 ano. Não são consideradas estabelecimentos de saúde, mas sim, uma instituição que auxilia no processo de recuperação do indivíduo e, na vivência com pares em um modelo de comunidade onde todos são responsáveis pela manutenção do local e cada um com suas tarefas, visa preparar o paciente para a sua reincerção na sociedade (ANVISA). A comunidade terapêutica em questão, é um serviço de internação masculina voluntária. Os pacientes foram informados do estudo e, os que preenchiam os critérios de inclusão, eram convidados a participar do estudo, decidindo voluntariamente sobre sua participação, com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os participantes (n=13) foram recrutados de acordo com os critérios de inclusão, definidos como dependentes de cocaína por pelo menos 12 meses, abstinentes por pelo menos 7 dias e com idades entre 18 e 80 anos para ambos os sexos. Eles foram randomicamente alocados em dois grupos (placebo e tratado), e o estudo foi conduzido como um ensaio simples-cego. Os critérios de exclusão foram definidos como pacientes com comorbidades (cardiovasculares, psiquiátricas ou pulmonares), uso de ansiolíticos, antipsicóticos ou medicamentos anti-desejo, ingestão de quercetina ou outro flavonoide (como suplemento) nos últimos 30 dias, alergia à quercetina ou a qualquer componente da formulação e mulheres grávidas, quando fosse o caso.

3.2. Procedimento clínico

Os participantes inicialmente passaram por uma avaliação médica e responderam a um questionário, o Questionário de Desejo Intenso de Cocaína adaptado para a versão brasileira (CCQ-

B) (Anexo 2). Esse questionário é composto por 10 questões da escala de Likert adaptada, aplicadas por um médico. A cada resposta dos formulários é atribuída uma pontuação, que foi somada, representando um valor para cada participante, naquele momento. Assim, cada participante teve um valor antes da administração da quercetina e 2 valores após o tratamento com quercetina (em 15 e 30 dias de tratamento). Quanto maior a pontuação, maior a fissura do participante em relação à cocaína, sendo a classificação em mínimo (0 a 11 pontos), leve (12 a 16 pontos, moderado (17 a 22 pontos) e severo (>23 pontos) (SUSSNER et al., 2006). Desta forma, dados quantitativos foram gerados e analisados estatisticamente.

Foi aplicada ainda uma escala de avaliação um Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo 3) para avaliação de cognição e memória, um instrumento que tem a finalidade de avaliar o funcionamento cognitivo global dos participantes, após o uso prolongado de cocaína, e se a quercetina é capaz de reverter esse efeito. É utilizado um escore T, que é uma escala com média = 50 e desvio padrão = 10. Uma vantagem de se usar os escores T no lugar do escore z é que nenhum valor é negativo (FOLSTEIN, 1975 apud MELO et al., 2017). Esse questionário também foi aplicado nos dias 0, 15 e 30 do estudo.

Os participantes do grupo chamado quercetina (n=8) receberam o flavonoide em cápsulas (500 mg/cápsula) para serem ingeridas 2 cápsulas uma vez ao dia (via oral), 30 minutos antes da alimentação, durante 30 dias consecutivos. O outro grupo, placebo (n=2), recebeu cápsulas contendo o mesmo veículo do grupo de quercetina, mas sem o princípio ativo, e deveria seguir o mesmo procedimento de administração das cápsulas. Durante todo o estudo foi utilizado o mesmo lote de quercetina.

Após a conclusão de 30 dias de intervenção, os dados coletados por meio dos formulários foram tabulados e analisados.

Os participantes se mantiveram internados na Comunidade Terapêutica durante todo o estudo.

3.3. Análise estatística

Foi realizada a análise estatística usando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM Corp. Liberado em 2021. IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 28.0.

Armonk, NY: IBM Corp). Apresentamos os dados categóricos como frequências absolutas (N) e relativas (%) e os dados numéricos como mediana e percentis 25% e 75%. Foi utilizada a Análise de Variância Bidirecional de Friedman para comparar os valores da pontuação do QDIC-B entre os momentos de avaliação no grupo de tratamento, seguida de uma análise em pares. Consideramos um erro alfa de 0,05.

3.4. Análise de pureza da quercetina

A quercetina contida nas cápsulas disponibilizadas para os pacientes foi obtida da farmácia de manipulação Bom Jesus, diluída em metanol, em uma solução de 5 mg/mL. Dessa solução, 1 uL foi injetado em uma coluna C18 (Synergi 4u MAX RP, 80 A, 75 x 4,6 mm, Phenomenex) acoplada a um sistema de cromatografia líquida HPLC Agilent 1200 Infinity Series. Os solventes utilizados foram (A) água contendo 2% ácido acético e (B) 70% metanol contendo 2% ácido acético. A eluição foi feita por gradiente linear de 0 a 100% B em 15 minutos, em fluxo constante de 1 mL/min e detecção em 254 nm. O cromatograma foi adquirido e analisado pelo software OpenLAB, para determinação da área dos picos e quantificação da quercetina.

A amostra foi analisada em um espectrômetro de massas ESI-Xevo TQ-S (Waters Co.) para medida da massa dos compostos. Foi utilizado o modo MS, com ionização no modo negativo, e eluição por uma solução de 50% metanol em água, sem a utilização de coluna cromatográfica. A aquisição foi feita pelo software MassLinx, em uma janela de 100 a 700 m/z, voltagem do capilar de 3 kV, voltagem do cone de 20 V, temperatura de dessolvatação de 300°C, fluxo de gás de dessolvatação de 600 L/h e temperatura da fonte de 150 °C.

3.5. Docking molecular

As proteínas-alvo que tem alguma correlação com dependência ou fissura à cocaína, já relatadas na literatura, foram selecionadas no banco de dados PDB (protein databank). Elas foram escolhidas pela resolução e procedência de humano. As estruturas foram obtidas em formato .pdb para docagem. A estrutura da quercetina foi desenhada no software Open Babel e convertida a um arquivo.mol2, selecionando os parâmetros Input format= smi – SMILES format; Output format=

sy2 – Sybyl Mol2 format; Generate coordinates= 3D; Add/ Delete hydrogens= No change; pH to add hydrogens= 7.0.

O ligante e as proteínas-alvo foram inseridas na plataforma online Swiss Dock, um servidor de ligação de proteínas e ligantes, cujo algoritmo permitiu avaliar os diferentes modos de ligação e o estimar as energias (e ΔG estimado (kcal/mol)) entre os átomos da molécula e os aminoácidos da enzima alvo. Para a análise, foi utilizado o software UCSF Chimera 1.17 e as proteínas foram consideradas com a ligação à quercetina de acordo os seguintes critérios:

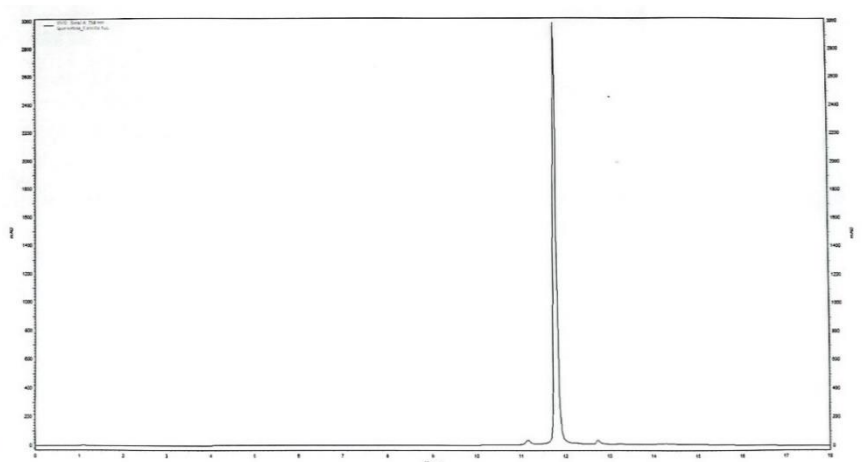
- Ligação aos aminoácidos que continham, de forma similar, o sítio de ligação no ligante natural, por exemplo a dopamina no receptor de dopamina;
- Energia de ligação menor que -6 kcal/mol.

4. RESULTADOS

4.1. Análise de pureza da quercetina

Por análises cromatográficas, foi possível ver um pico majoritário em 11,794 min (figura 4A), simétrico, que continha o íon correspondente à quercetina (301,20 m/z), conforme análises feitas por espectrometria de massas (figura 4B). Com o cálculo da área dos picos do HPLC, mostrado na tabela 1, foi possível calcular 90% de pureza do composto.

A



B

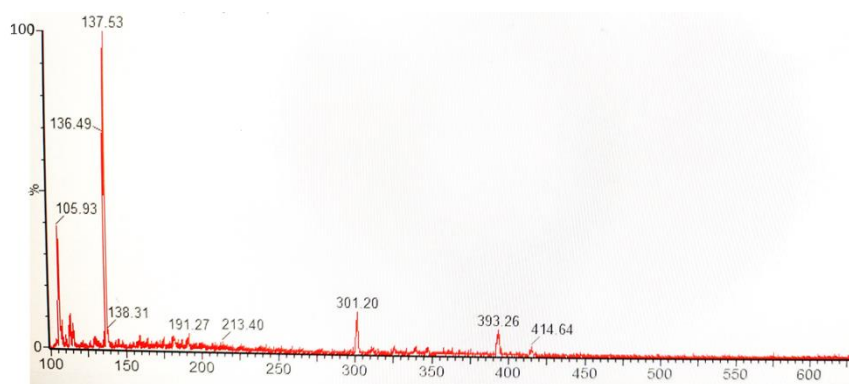


FIGURA 4. Cromatograma para mostrar a análise da quercetina por (A) HPLC e (B) espectrometria de massas.

TABELA 1. Tempos de retenção e áreas dos picos presentes no cromatograma de amostras de quercetina utilizada no estudo.

Tempo de retenção	Área do pico	%
1,074	733628	0,2358949
11,154	9643542	3,1008396
11,794	278744183	89,628998
12,229	6627557	2,1310626
12,735	7973992	2,564003
13,234	7274864	2,3392014
soma da área	310997766	

4.2. Perfil dos participantes do estudo clínico

No estudo, foram recrutados 13 indivíduos admitidos na clínica de reabilitação para tratamento da dependência de cocaína. Desses, 10 completaram o estudo, e os demais decidiram abandonar o protocolo e deixar a clínica, pois se consideravam já tratados. A tabela 2 mostra o perfil dos participantes incluídos no estudo, onde é possível observar que a idade média dos pacientes era de 33,08 anos e a idade no primeiro uso da droga foi de 16,33 anos. Apenas homens puderam ser recrutados, e a última utilização de cocaína foi de pelo menos 1 semana

TABELA 2. Resultados descritivos que demonstram as características dos participantes


Indivíduo	Idade no início do estudo	Idade do início do uso de drogas (anos)	Tempo desde último uso (semanas)
#1	37	32	24
#2	62	14	16
#3	36	12	3
#4	32	18	4
#5	23	14	1
#6	20	18	2
#7	37	16	1
#8	28	15	20
#9	31	12	4
#10	26	13	4

4.3. Avaliação do desejo após quercetina

Os participantes que receberam quercetina ou placebo foram avaliados pelo CCQ-B antes da intervenção e após 15 e 30 dias. A mudança individual na pontuação é mostrada no QUADRO 2, com categorias baseadas em maior, moderada, menor e mínima, de acordo com os valores obtidos no CCQ-B. A pontuação passou de uma categoria maior e moderada para menor ou mínima para todos os indivíduos. É importante ressaltar que o valor 10 atribuído é relativo às respostas ao questionário, não havendo score 0. Por outro lado, os pacientes do grupo placebo não alteraram sua pontuação e categoria após 30 dias de intervenção, e nesse grupo que apresentava um n inicial de 5 participantes, 3 desistiram antes da aplicação do segundo questionário, que ocorreria após 15 dias

de intervenção.

Quadro 2. Pontuação de desejo antes e depois da administração de quercetina em indivíduos dependentes de cocaína.

quercetina				
	Dia 0	Dia 15	Dia 30	
#1	27	16	10	
#2	40	16	10	
#3	25	13	10	
#4	10	10	10	
#5	22	14	15	
#6	16	12	10	
#7	10	10	10	
#8	10	10	10	
placebo				
	Dia 0	Dia 15	Dia 30	
#9	25	22	22	
#10	16	22	22	

No que diz respeito ao grupo de quercetina, a administração de 1g/dia do flavonoide foi suficiente para alterar estatisticamente a pontuação do CCQ-B, ($P=0,024$) em comparação entre o momento antes e 30 dias após a intervenção com o flavonoide (figura 5). Não foi feita análise estatística entre o grupo placebo e tratado, por causa do n reduzido e desigual, uma vez que privilegiamos a alocação dos participantes para o grupo quercetina.

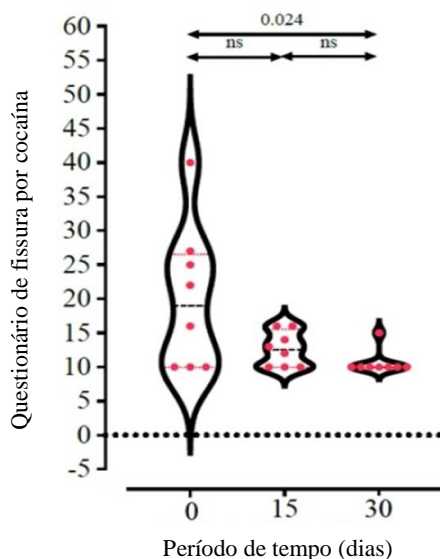


FIGURA 5. Pontuação de desejo por cocaína com base no questionário CCQ-B antes e 15 ou 30 dias após a administração de quercetina (1 g/dia) em usuários viciados em cocaína.

Tanto o indivíduo #3 quanto #1, que tiveram sua última utilização de drogas em 3 e 24 semanas, respectivamente, mudaram a categoria de desejo de maior para mínima, o que mostra que o tempo de abstinência não interferiu na eficácia da quercetina. Essas diferenças entre as etapas da abstinência, associadas ao processo de negação da doença ou até a presença ou não de crítica acerca da sua condição, o que é bastante comum nos pacientes dependentes químicos, podem justificar a diferença entre as respostas (DIEHL et al, 2011).

4.4. Avaliação da cognição

Considerando os efeitos de neuroproteção da quercetina já relatados em animais, a cognição dos pacientes usuários de cocaína foi avaliada, sendo realizado o Mini Exame do Estado Mental, aplicado em todos os voluntários de ambos os grupos, quercetina e placebo, nos dias 0, 15 e 30. Entretanto, os valores entre grupo ou antes/após a intervenção não alcançaram significância estatística conforme demonstrado pela tabela 3. Em uma análise individual, foi possível observar aumento do escore somente no indivíduo #3.

TABELA 3. Pontuação da cognição e memória nos pacientes de ambos os grupos, após a aplicação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

Quercetina			
SUJEITO	Dia 0	Dia 15	Dia 30
1	29	28	29
2	30	27	30
3	22	22	28
4	29	30	30
6	29	29	30
7	27	23	28
8	30	30	29
Placebo			
SUJEITO	Dia 0	Dia 15	Dia 30
9	19	21	22
10	20	22	22

4.5. Docking molecular

Docking molecular (ou ancoragem molecular) é um método que prediz a orientação e posição preferenciais de um ligante em comparação à outra molécula.

Experimentos foram feitos com várias proteínas, principalmente receptores, que já foram descritos com relação à dependência e/ou fissura por cocaína, para verificar a via de mecanismo de quercetina, na melhora dos sintomas de abstinência.

Assim, foi possível verificar que a quercetina se liga em receptores de forma seletiva, sendo positivo para alguns subtipos e outros não, conforme mostrado na tabela 4. Essa ligação e atribuição

de uma pontuação foi positiva foi baseada na energia e posicionamento do flavonoide em comparação com o agonista endógeno.

TABELA 4. Proteínas analisadas e perfil de ligação à quercetina.

continua

Receptor	Código PDB	Ligação da quercetina	ΔG (kcal/mol)
Receptor metabotrópico de glutamato mGluR1	3KS9	✓	-6.8042717
Receptor metabotrópico de glutamato mGluR5	3LMK	✗	-5.553012
Receptor metabotrópico de glutamato mGluR7	3MQ4	✗	-5.599521
Receptor ionotrópico AMPA	4U5B	✓	-7.839934
Receptor AMPA permeável a cálcio (Open state GluA2)	6DLZ	✗	- 5.706146
Cryo-EM structure of GluA2/3 AMPA receptor heterotetramer (model I)	5IDE	✗	-5.697543
Receptor ionotrópico NMDA	5IPQ	✗	-5.8540435
Receptor GABA-A (p-type)	8OP9	✗	-6.850167

TABELA 4. Proteínas analisadas e perfil de ligação à quercetina.*continuação*

Receptor	Código PDB	Ligação da quercetina	ΔG (kcal/mol)
Receptor GABA-A ($\alpha 1$)	6X3W	✓	-6.4932
Receptor GABA-A ($\alpha 5$)	5OJM	✗	-5.691858
Receptor GABA-B	7EB2	✓	-6.6145353
Transcription factor FosB/JunD bZIP domain DELTA FosB	7UCC	✗	-5.670175
Dopamina D1	8IRR	✓	-7.2881174
Dopamina D2	8IRS	✗	-3.509384
Dopamina D3	8IRT	✗	-6.4361486
Dopamina D4	8IRU	✓	-7.6644015
Dopamina D5	8IRV	✓	-6.8592167
Serotonina 5-HTR1A	7E2X	✓	-6.845277
Serotonina 5-HTR1D	7E32	✗	-5.9354258
Serotonina 5-HTR1E	7E33	✓	-7.3319697

TABELA 4. Proteínas analisadas e perfil de ligação à quercetina.*conclusão*

Receptor	Código PDB	Ligação da quercetina	ΔG (kcal/mol)
Serotonina 5-HTR1F	7EXD	✓	-7.0737
Serotonina 5-HTR2A	7WC4	✓	-8.346594
Serotonina 5-HTR2B	7SRQ	✓	-7.5661845
Serotonina 5-HTR2C	6BQG	✓	-7.661854
Serotonina 5-HTR3A	6Y59	✗	-5.69351
Serotonina 5-HTR4	7XTA	✗	-6.2694244
Serotonina 5-HTR5A	7X5H	✗	-5.9975543
Serotonina 5-HTR6	7XTB	✗	-5.5762672
Serotonina 5-HTR7	7XTC	✓	-7.612349

Com relação aos receptores de glutamato, os ionotrópicos de NMDA não tiveram ligação, enquanto que o AMPA sim. Já os metabotrópicos, houve ligação somente ao mGluR1.

Também foi verificada ligação ao receptor GABA-B, dopamina D1, D4 e D5 e aos de serotonina 5-HT-1A, 1E, 1F, 2A, 2B, 2C e 7 e as funções de cada receptor é demonstrada no Quadro 3.

Quadro 3. Neurotransmissores relacionados à quercetina avaliados por Docking molecular e suas funções

RECEPTOR	FUNÇÃO
Receptor metabotrópico de glutamato mGluR1	Envolvidos nos processos de plasticidade neural , neurodegeneração e neuroproteção
Receptor ionotrópico AMPA	Medeia a transmissão sináptica rápida no SNC
Dopamina D1	Controle do humor , emoções , comportamento , secreção de prolactina, atuam na função cardiovascular, cognitiva e motora no SNC e medeiam vasodilatação (renal, mesentérica e coronária)
Dopamina D4	Envolvidos no controle da cognição e emoção
Dopamina D5	Contribui com os comportamentos do despertar e está associado à manutenção do tônus dopaminérgico
Serotonina 5HTR1A	Modulação das funções cognitivas , do comportamento emocional e alimentar e da maturação e diferenciação celular
Serotonina 5HTR1E	Pouco se conhece sobre sua ação
Serotonina 5HTR1F	Pouco se conhece sobre sua ação
Serotonina 5HTR2A	Mediador de agregação plaquetária e contração de músculos lisos
Serotonina 5HTR2B	Desenvolvimento de miócitos e contração do músculo liso
Serotonina 5HTR2C	Controle da ingestão alimentar , regulação do humor , da ansiedade e do comportamento reprodutivo
Serotonina 5HTR7	Mediador de respostas límbicas e está relacionado à depressão

A tabela 5 mostra o perfil de ligação da quercetina à proteína analisada, mostrando a sobreposição com o ligante endógeno (específico para cada proteína) e a sua capacidade de

interação com o receptor, modificando a sua função fisiológica, seja por agonismo ou antagonismo. Além disso, essas proteínas mostradas são aquelas consideradas com o melhor perfil de ligação, uma vez que apresentaram uma baixa energia de ligação ($\Delta G < 6$ kcal/mol), indicando uma ligação estável entre átomos e manutenção da estrutura da quercetina na proteína-alvo.

TABELA 5. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul), com sobreposição ao ligante natural do receptor (em vermelho).

continua

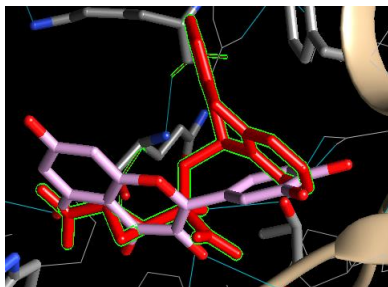
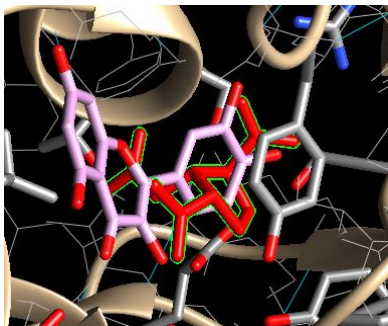
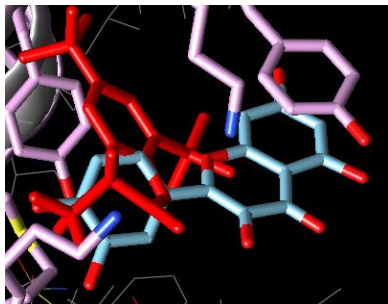
Receptor	Código PDB	Figuras
Receptor metabotrópico de glutamato mGluR1	3KS9	
Receptor ionotrópico AMPA	4U5B	
Receptor GABA-B	7EB2	

TABELA 5. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul), com sobreposição ao ligante natural do receptor (em vermelho).

continuação

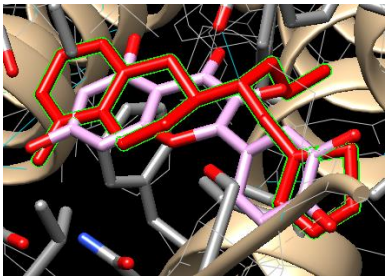
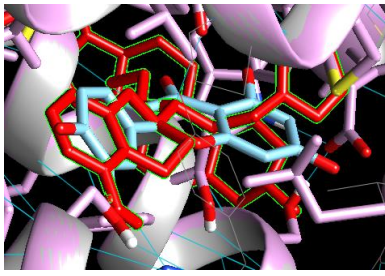
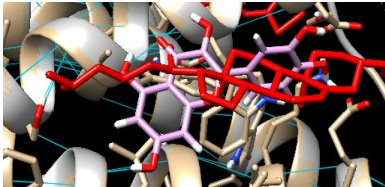
Receptor	Código PDB	Figuras
Dopamina D1	8IRR	
Dopamina D4	8IRU	
Dopamina D5	8IRV	

TABELA 5. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul), com sobreposição ao ligante natural do receptor (em vermelho).

continuação

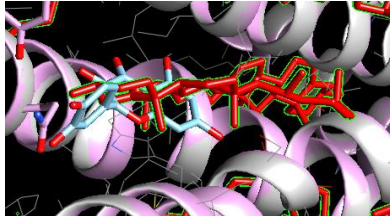
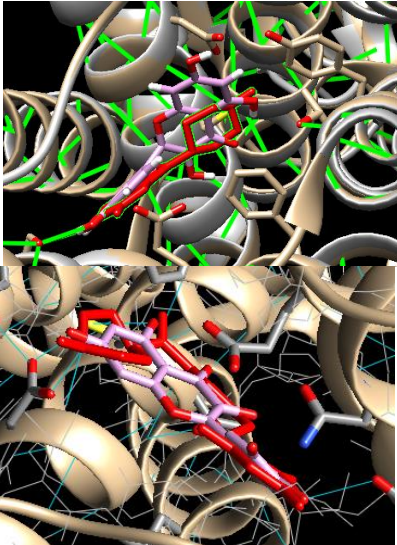
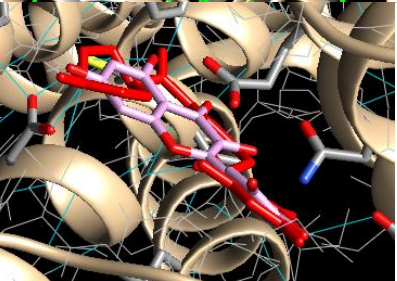
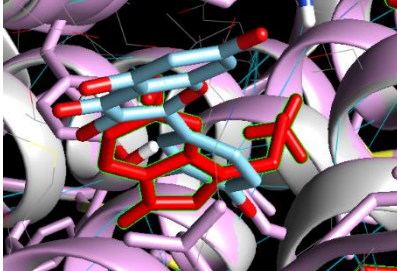
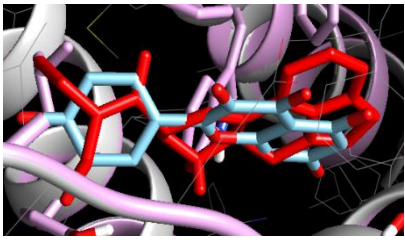
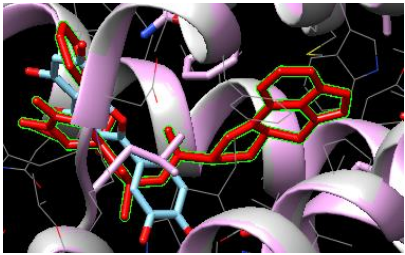
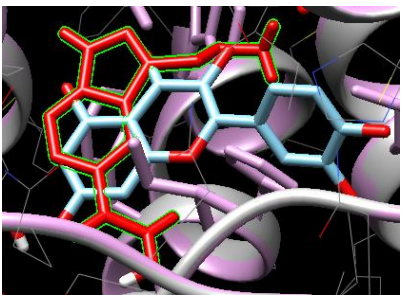
Receptor	Código PDB	Figuras
Serotonina 5-HTR1A	7E2X	
Serotonina 5-HTR1E	7E33	
Serotonina 5-HTR1F	7EXD	
Serotonina 5-HTR2A	7WC4	

TABELA 5. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul), com sobreposição ao ligante natural do receptor (em vermelho).

conclusão

Receptor	Código PDB	Figuras
Serotonina 5-HTR2B	7SRQ	
Serotonina 5-HTR2C	6BQG	
Serotonina 5-HTR7	7XTC	

Por outro lado, a quercetina não foi capaz de se ligar em sítios importantes do receptor. A tabela 6 mostra o posicionamento da quercetina (em azul) em outras porções da proteína, longe do ligante endógeno (em vermelho), ou seja, não houve sobreposição entre as suas moléculas, indicando que a quercetina, embora ter se ligado no alvo, foi em porções não importante para a atividade fisiológica.

TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.

continua

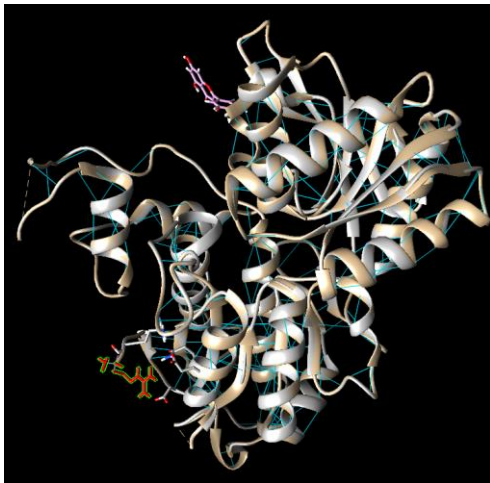

Receptor	Código PDB	Figuras	Ligante em sobreposição
Receptor metabotrópico de glutamato mGluR5	3LMK		Glutamato
Receptor metabotrópico de glutamato mGluR7	3MQ4		Glutamato

TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.

continuação


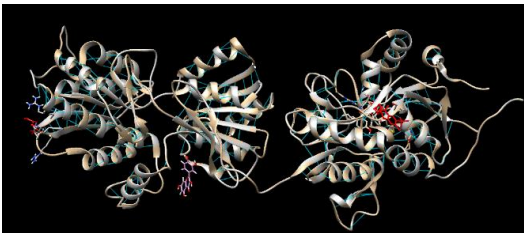

Receptor	Código PDB	Figuras	Ligante em sobreposição
Receptor metabotrópico de glutamato mGIR7	3MQ4		Glutamato
Receptor AMPA permeável a cálcio (Open state GluA2)	6DLZ		Glutamato
Cryo-EM structure of GluA2/3 AMPA receptoheterotetramer (model I)	5IDE		Glutamato

TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.

continuação

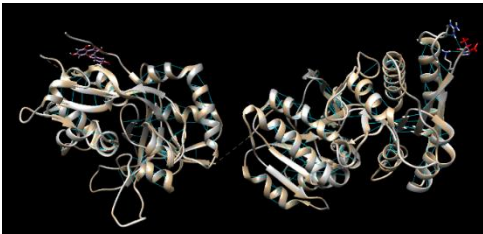
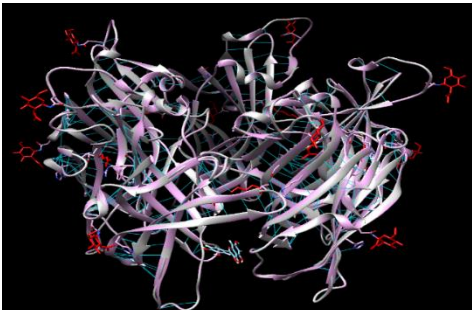
Receptor	Código PDB	Figuras	Ligante em sobreposição
Receptor ionotrópico NMDA	5IPQ		Glutamato
Receptor GABA-A (p-type)	8OP9		Ácido gama-aminobutírico

TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.

continuação

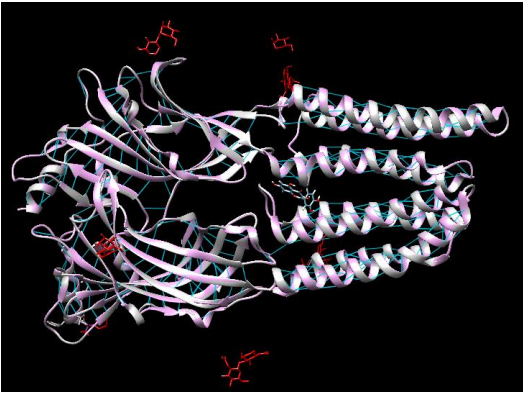
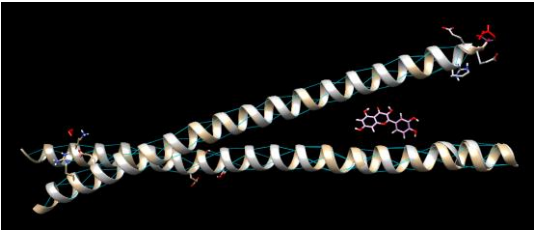
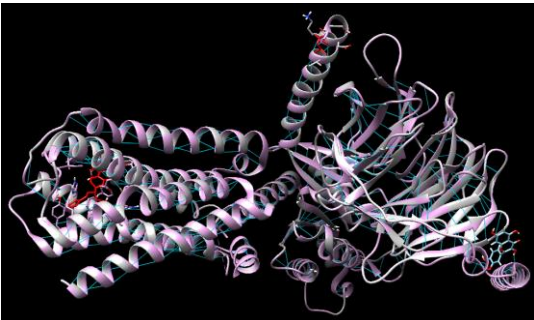
Receptor	Código PDB	Figuras	Ligante em sobreposição
Receptor GABA-A ($\alpha 5$)	5OJM		Ácido gama-aminobutírico
Transcription factor FosB/JunD bZIP domain DELTA FosB	7UCC		Etanol
Dopamina D2	8IRS		Dopamina

TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.

continuação

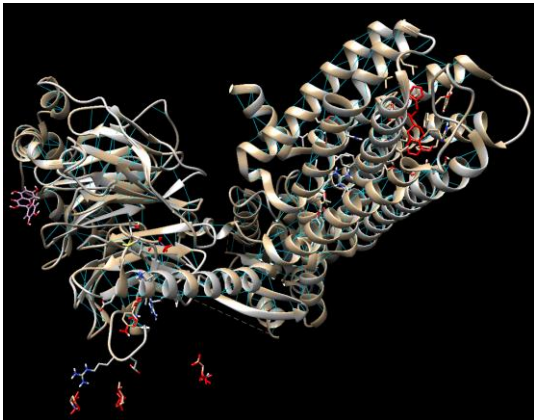
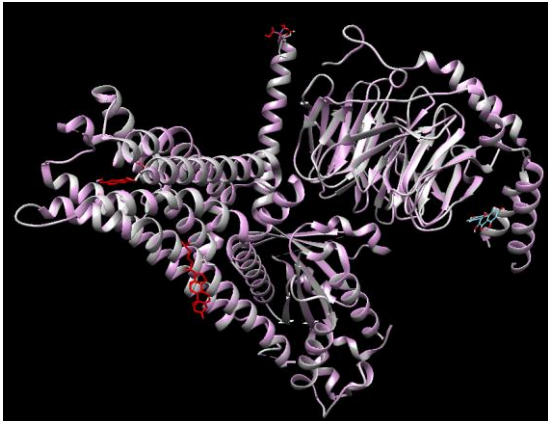
Receptor	Código PDB	Figuras	Ligante em sobreposição
Dopamina D3	8IRT		Dopamina
Serotonina 5- HTR1D	7E32		Serotonina

TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.

continuação


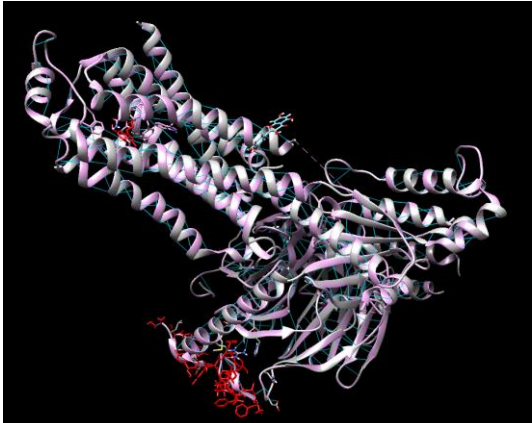
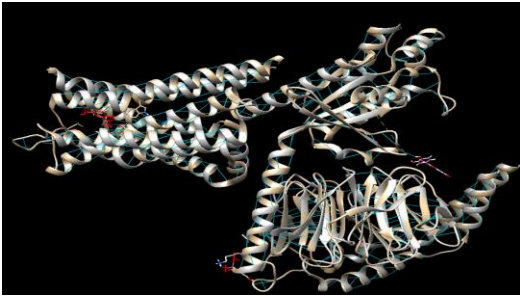
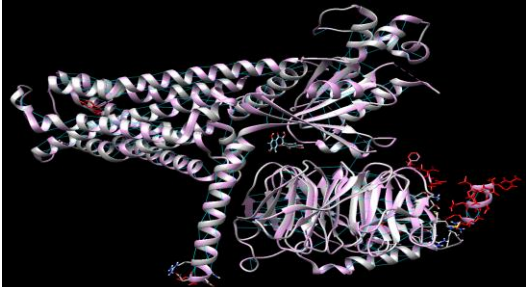
Receptor	Código PDB	Figuras	Ligante em sobreposição
Serotonina 5- HTR3A	6Y59		Serotonina
Serotonina 5- HTR4	7XTA		Serotonina

TABELA 6. Imagens representativas do posicionamento da quercetina nas proteínas-alvo (em azul) e do ligante natural do receptor (em vermelho), mostrando o posicionamento diferente dos dois ligantes.

conclusão

Receptor	Código PDB	Figuras	Ligante em sobreposição
Serotonina 5- HTR5A	7X5H		Serotonina
Serotonina 5- HTR6	7XTB		Serotonina

5. DISCUSSÃO

A síndrome de abstinência da cocaína apresenta 3 fases, mas o quadro pode variar a depender do indivíduo, uma vez que a dependência química é de causa biopsicossocial e estressores externos influenciarem significativamente nos episódios de fissura. A primeira fase da abstinência por cocaína, também conhecida por crash, pode se iniciar na primeira hora após a interrupção do uso da droga, podendo permanecer de 3 a 4 dias. Nesse período, o paciente pode experimentar sintomas como intensa ansiedade, depressão, hipersonia, esgotamento físico, persecutoriedade ou paranóia, além de fissura. A segunda fase é chamada de Síndrome disfórica tardia e é caracterizada por irritabilidade, anedonia, apatia, ideação suicida e piora da fissura, com maior risco de recaídas. Essa fase pode ter uma duração de 2 semanas a 4 meses. A última fase é a extinção e possui uma duração indefinida. Ela é marcada por dificuldade de planejamento e fissuras mais esporádicas, desencadeadas por gatilhos (DIEHL et al., 2011; DIEHL, LARANJEIRA, 2015). No presente estudo, todos os participantes estavam em abstinência, que era um dos critérios de inclusão. Em todos os participantes do grupo experimental, a quercetina foi capaz de reduzir os efeitos da fissura.

Mesmo com uma amostra pequena ($n=10$) já foi possível conseguirmos obter diferenças estatísticas entre antes e após o tratamento com quercetina. A discrepância entre o n de cada um dos grupos se dá tanto pela dificuldade em encontrar pacientes que estejam dentro dos critérios de inclusão, quanto da aceitação e manutenção do tempo de estudo. Há uma dificuldade em recrutar pacientes que preencham os critérios de inclusão, que aceitem fazer parte do estudo e que consigam permanecer durante todo o estudo em internação e sem uso de medicações psicotrópicas.

Dentre os participantes que se mantiveram no estudo, foi possível observar que todos do grupo quercetina que apresentaram pontuação de desejo no início do estudo, mudaram de categoria de desejo ao longo do tratamento, tendo a maioria atingido a pontuação mínima, enquanto que no grupo placebo, um paciente aumentou de categoria enquanto o outro diminuiu para uma categoria moderada apenas, sendo que nesse grupo, houveram 3 desistências, com abandono do estudo.

Três participantes partiram de uma categoria mínima de fissura, porém foram incluídos no estudo, uma vez que estavam espontaneamente internados na clínica para tratamento de dependência à cocaína. Se os dados desses participantes fossem removidos da análise estatística, a diferença de grau de fissura entre antes e após o tratamento seria ainda maior.

Apesar de preliminares, os dados são bastante promissores no que diz respeito ao tratamento desses tipos de pacientes, que possuem poucas opções terapêuticas, sendo, portanto, um resultado de extrema relevância clínica. Um dado que reforça isso é o abandono dos pacientes ao estudo, principalmente os do grupo controle, que sugere que a quercetina possa reduzir a fissura, mantendo o paciente por mais tempo na internação, o que mostra o sucesso da terapia. Nesse sentido, a quercetina parece suprir a necessidade da busca pela cocaína devido sua ação no sistema de recompensa, interagindo com receptores importantes relacionados à dependência à droga, mas sem causar seus efeitos deletérios.

Esses dados clínicos foram publicados na Revista *Phytotherapy Research* (NICOLUCCI et al., 2023).

Não existem estudos que demonstrem os efeitos da quercetina no controle dos impulsos em pacientes dependentes ou na melhoria da função ou morfologia cerebral em exposições crônicas com lesões cerebrais mais extensas em seres humanos. Assim, apesar das limitações, esse estudo representa uma importante contribuição no campo da dependência e possíveis tratamentos farmacológicos. Não foi observada melhora do perfil cognitivo dos participantes, e isso pode ser devido ao curto tempo de tratamento com a quercetina e/ou a carga excessiva de droga que foi consumida por um longo período de tempo. Os prejuízos cognitivos em decorrência da exposição prolongada à cocaína, em grandes quantidades, podem ser extensos. Além disso, dependendo da idade de início de uso, pode haver prejuízos mais intensos e pior prognóstico, uma vez que durante a infância e adolescência, idade em que ocorre, geralmente, o primeiro contato com o uso de substâncias, o indivíduo ainda está passando por um processo de formação e maturação neuronal e interferir nesse processo pode ocasionar prejuízos mais graves e irreversíveis.

Um estudo anterior em modelo animal de uso agudo de cocaína demonstrou que mesmo em doses baixas, a cocaína apresenta potencial de lesão cerebral, evidenciada em análise histológica e o potencial de neuroproteção apresentado pela quercetina. Essa neuroproteção ocorre pela redução do estresse oxidativo e da apoptose celular, fatores que seriam de grande importância para a preservação da cognição e funções cerebrais do indivíduo (NICOLUCCI, 2019). Outro estudo demonstrou essas mesmas ações neuroprotetoras da quercetina em modelos de doenças degenerativas (BOMBARDI et al, 2018).

Uma pesquisa do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP revela que o uso precoce de cocaína, antes dos 18 anos, está associado a alterações neuropsicológicas mais significativas em dependentes da substância, sendo que usuários que começaram a consumir cocaína na adolescência apresentam prejuízos nas funções cerebrais, especialmente nas áreas ligadas às funções executivas, como memória de trabalho, controle inibitório e planejamento. Além disso, o estudo observa que esses usuários precoces tendem a ter um padrão de consumo mais frequente de outras substâncias, como álcool e maconha, em comparação com aqueles que iniciaram o uso de cocaína mais tarde, após os 18 anos (LOPES et al., 2017).

O indivíduo #3 foi o único que apresentou melhora da cognição, segundo o Mini Exame do Estado Mental. Esse mesmo sujeito teve uma diminuição expressiva da fissura, no entanto com tempo de uso de droga similar aos outros participantes.

Mesmo restringindo o perfil dos participantes com critérios de inclusão e exclusão, cada um tem uma condição inicial e um histórico do uso de drogas, com diferentes tempos de exposição e concentrações, o que dificulta a obtenção de um resultado homogêneo. Além disso, outros estímulos, além do uso de drogas, podem interferir em processos neuroquímicos, alterando conexões neuronais e até cognição.

Em animais, esse efeito da quercetina na melhora da cognição pôde ser visualizado por conta do uso de camundongos isogênicos, mantidos em um ambiente controlado, sem exposição a outros fatores a não ser a cocaína (NICOLUCCI et al., 2021). Mesmo assim, foi administrada uma única dose de cocaína, diferente do nosso estudo, em que os pacientes têm um uso crônico da droga, por muitos anos, em que os efeitos deletérios da cocaína são marcantes. Nesse caso, é de se esperar que o processo de reversão leve mais tempo, e 30 dias não foram suficientes para a reversão da cognição desses indivíduos. Assim, para normalizar a heterogeneidade do grupo, uma amostragem maior é necessária para confirmação desse efeito cognitivo e sua correlação com a diminuição da fissura, além do teste de diferentes doses e tempo de exposição à quercetina.

No entanto, dados clínicos, mesmo que sutis, tem uma enorme relevância de saúde pública, como esse apresentado no presente estudo. Alguns trabalhos demonstram a ação da quercetina em receptores do sistema nervoso central, em que a quercetina interage com receptores de dopamina, modulando o transporte desse neurotransmissor, relacionada a dependência à cocaína

(ANDREATINI et. al, 2016; KANAZAWA et. al, 2016). Nos estudos de docking molecular vimos que a quercetina se liga a receptores D1, D4 e D5.

A modulação dos receptores de dopamina desempenha um papel crucial na redução da fissura por cocaína. A dopamina é um neurotransmissor abundante no núcleo accumbens associado ao sistema de recompensa do cérebro e está intimamente envolvida na sensação de prazer e motivação, especialmente em sua ligação com receptores do subtipo D1. O uso repetido de cocaína leva a alterações no sistema dopaminérgico, aumentando os níveis de dopamina e resultando em uma intensa busca pela droga. Portanto, ao modular os receptores de dopamina, é possível atenuar a fissura, reduzindo a intensidade dos desejos e da compulsão pelo uso da cocaína. Essa abordagem pode incluir medicamentos que afetam diretamente os receptores de dopamina, como agonistas parciais ou antagonistas, além de intervenções comportamentais que visam regular a resposta dopaminérgica, ajudando os indivíduos a resistirem à tentação de usar a droga. A compreensão e a manipulação adequada desse sistema neuroquímico são fundamentais para o tratamento eficaz da dependência de cocaína, contribuindo para a redução da fissura e para a promoção da recuperação dos usuários (KALIVAS; VOLKOW, 2005; DIEHL, LARANJEIRA, 2015).

A ausência de ligação a receptores D2 representa um ponto importante da quercetina na diminuição de efuma vez que a ação de D1 parece estar relacionada com a redução da fissura, ao passo que D2 a intensifica. Os agonistas dos receptores D2 têm ações semelhantes às da cocaína, como o aumento da atividade motora e a geração de movimentos estereotipados. No entanto, existem estudos controversos a esse respeito. Por outro lado, os antagonistas dos receptores D2 não conseguem inibir os efeitos subjetivos e estimulantes da cocaína, embora seus agonistas sejam capazes de estimular a busca pela droga em ratos (ARAUJO, et. al, 2013).

Os receptores de GABA e serotonina, outros identificados como importantes para ligação da quercetina, por docking molecular, também desempenham papéis significativos no processo de dependência de cocaína e seu uso crônico está associado à alterações nesses sistemas. O GABA (ácido gama-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, enquanto a serotonina é conhecida por regular o humor, o sono e o apetite, além de desempenhar um papel na regulação do sistema de recompensa do cérebro. Essa sensação de bem estar pode ter sido causada pela quercetina, diminuindo níveis de ansiedade, contribuindo para a diminuição do desejo à droga (DIEHL, LARANJEIRA, 2015).

Fármacos benzodiazepínicos, barbitúricos e neuroativos se ligam a receptores GABA-A, assim como vimos pra quercetina, que ligou nesses receptores do tipo α . O subtipo GABAB, no qual a quercetina se ligou, quando ativados na pré-sinapse inibem a liberação de GABA.

Por um lado, a cocaína aumenta os níveis de dopamina, o que pode afetar indiretamente a regulação do GABA, levando a uma redução na atividade inibitória do GABA e, conseqüentemente, a uma hiperexcitabilidade neuronal. Por outro lado, a cocaína também interfere na sinalização da serotonina, aumentando temporariamente os níveis desse neurotransmissor. No entanto, o uso contínuo de cocaína pode levar a uma diminuição dos receptores de serotonina, o que está associado a sintomas de depressão e ansiedade durante a abstinência. Portanto, compreender o papel do GABA e da serotonina na dependência de cocaína é crucial para o desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes, que possam modular esses sistemas neurotransmissores e ajudar a reduzir os sintomas de abstinência e a prevenir recaídas.

Terapias que visam restaurar o equilíbrio neuroquímico, como medicamentos que modulam os receptores de GABA e serotonina, poderiam ser úteis no tratamento da dependência de cocaína, juntamente com intervenções comportamentais e psicossociais (DIEHL, LARANJEIRA, 2015). Receptores 5-HT_{1A}, E, F, 2A, B e C se ligaram à quercetina. O aumento e ativação de 5-HT_{1A}R e diminuição de 2A estão relacionados a ansiedade, condição agravada da dependência. Receptores 2C, com ligação ao flavonoide, estão relacionados a ingestão de alimento, que podem contribuir com a melhora geral dos participantes.

Além desses receptores, os mais importantes envolvidos na dependência de cocaína, foram avaliados os receptores metabotrópicos e ionotrópicos de glutamato. Foi vista ligação da quercetina no metabotrópico mGluR1, importante para plasticidade e memória em estimulações de longo prazo, e o ionotrópico AMPA, envolvido na hiperexcitação e plasticidade sináptica de neurônios GABAérgicos (RUDY, MATUS-AMAT, 2009; ZICHENKO et al., 2024). Ambos necessitam de maiores estímulos de seus agonistas para um efeito clínico significativo, o que reforça que o modo de administração de quercetina não foi suficiente para melhorar a cognição dos participantes.

Desta forma, pelo docking, pudemos ver a interação da quercetina com receptores envolvidos na dependência à cocaína, que reforçam os resultados positivos que vimos no estudo clínico, na diminuição da fissura dos pacientes à droga.

6. CONCLUSÃO

Os dados deste trabalho indicam que a quercetina pode reduzir a fissura pela cocaína, mantendo os pacientes mais tempo na internação, o que representa um possível benefício terapêutico.

Apesar de não terem sido observadas melhorias no perfil cognitivo dos participantes, possivelmente devido ao curto período de tratamento e ao histórico de uso prolongado de drogas, a quercetina mostrou-se, *in silico*, eficaz na interação com receptores de dopamina, GABA e serotonina, que são cruciais no processo de dependência. A modulação desses receptores pode reduzir a fissura e os sintomas de abstinência, contribuindo para uma recuperação mais eficaz dos dependentes. No entanto, é necessário um maior aprofundamento em estudos futuros para confirmar esses achados e explorar o potencial completo da quercetina como uma terapia complementar no tratamento da dependência de cocaína.

REFERÊNCIAS

- ANDREATINI, R.; KANAZAWA, L.K.S.; VECCHIA, D.D.; WENDLER, E.M.; HOCAYEN, P.A.S.; LÍVERO, F.A.R.; STIPP, M.C.; RAUPP-BARCARO, I.M.; ACCO, A. Antimanic-like effect of quercetin in animal models of mania. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, s. 2, p. S419, 2016.
- ANVISA. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**. Consulta Pública nº 94, de 6 de novembro de 2003.
- ARAUJO M. R.; LARANJEIRA R.; DUNN J. Cocaína: bases biológicas da administração, abstinência e tratamento. Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. UNIAD (Unidade de Pesquisas em Álcool e Drogas), Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Acesso em https://www.uniad.org.br/wp-content/uploads/2013/11/Cocaina-_bases-biologicas-da-administracao-abstinencia-e-tratamento.pdf. 2013.
- ARAUJO, R. B; OLIVEIRA, M. S.; PEDROSO, R. S.; MIGUEL, A. C.; CASTRO, M. G. T. *Craving* e dependência química: conceito, avaliação e tratamento. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro , v. 57, n. 1, p. 57-63, 2008.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**, DSM V. 5ed. Porto Alegre: Artmed, 992 p. 2014.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**, DSM V-Tr 5ed. Porto Alegre: Artmed, 992 p. 2022.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Abuso e dependência: crack. **Revista ABP-APAL**, v. 58, n. 2, p. 138-140, 2012.
- BAHLS, F. C., BAHLS, S. C. Cocaína: origens, passado e presente. **Interação em Psicologia**, v. 6, n. 2, p. 177-181, 2002. BAUMER, E., LAURITSEN, J. L., ROSENFELD, R., & WRIGHT, R. The Influence of Crack Cocaine on Robbery, Burglary, and Homicide Rates: A Cross-City, Longitudinal Analysis. **Journal of Research in Crime and Delinquency**, 35(3), 316-340, 1998.

BEHLING, E.B.; SENDÃO, M.C.; FRANCESCATO, H.D.C.; ANTUNES, L.M.G.; BIANCHI, M.L.P. Flavonoid quercetin: general aspects and biological actions. **Alimentos e Nutrição**, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.

BISCHOFF, S. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11(6): 733-740. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**. 2008.

BOMBARDI DUARTE, A. C., SANTANA, M. G., ORFALI G. C., PARISI, C. T., PRIOLLI, D. G. Literature Evidence and ARRIVE Assessment on Neuroprotective Effects of Flavonols in Neurodegenerative Diseases` Models. **CNS & Neurological Disorders Drug Targets.**, v. 17, n. 1, 2018.

BOOTS AW, HAENEN GR, BAST A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. **Eur J Pharmacol.** ;585(2-3):325-37, 2008

CARLINI, E.A., NOTO, A. R., GALDUROZ, J. C. F., NAPPO, S. A. Visão histórica sobre o uso de drogas: passado e presente. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 45, n. 4, p 227-236, 1996.

CHAO, J.; NESTLER, E. J. Molecular neurobiology of drug addiction. **Annual Review of Medicine**, v. 55, n. 1, p. 113-132, 2004.

CHAVES, T. V; SANCHEZ, Z. M; RIBEIRO, L. A.; NAPPO, S. A. Fissura por crack: comportamentos e estratégias de controle de usuários e ex-usuários. **Revista de Saúde Pública** [online], v. 45, n.6, p.1168-1175. 2011.

CHILDRESS, A. R.; MOZLEY, P. D.; MCELGIN, W.; FITZGERALD, J.; REIVICH, M. O'BRIEN, C.P. Limbic Activation During Cue-Induced Cocaine Craving. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 1, p. 11–18, 1999.

COSTA, I. M. **Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. 2005. 198 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R.; e colaboradores. **Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas**. Porto Alegre: Artmed. ISBN 978-85-363-2503-3. 2011

DIEHL, A; LARANJEIRA, R. **Tratamento farmacológico da síndrome da dependência de cocaína – crack**. Porto Alegre: Artmed; revisado em 2015.

DINIZ, T. C., SILVA, J. C. ; LIMA-SARAIVA, R. S. G.; RIVEIRO F. P. R. A.; PACHECO, A. G. M.; FREITAS, R. M.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; QUINTANS, J. S. S.; MENDES, R. L.; ALMEIDA, J. R. G. S. The Role of Flavonoids on Oxidative Stress in Epilepsy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, Article ID 171756, 9f, 2015.

EMCDDA. (4692). European Monitoring Centre of Drugs and Drugs addiction. **European Drugs Report**; Trend and Developments 2013.

EULÁLIO, E. J, C. **Membranas de quitosana e quercetina para aplicação em ulcerações epiteliais: desenvolvimento e caracterização**. Tese de Doutorado em Engenharia de Processos da Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2016.

FAN, H.R.; DU, W.F.; ZHU, T.; WU, Y.J.; LIU, Y.M.; WANG, Q.; WANG, Q.; GU, X.; SHAN, X.; DENG, S.; ZHU, T.; XU, T.L.; GE, W.H.; LI, W.G.; LI, F. Quercetin Reduces Cortical GABAergic Transmission and Alleviates MK-801-Induced Hyperactivity. **EBioMedicine**. v. 34, p. 201-213, 2018.

FERIGOLO, M., SIGNOR, L. **Cocaína**. Versão 1.0: 30/08/2007.

FLAMBÓ, D.F.A.L.P. **Atividades biológicas dos flavonoides**: Atividade antimicrobiana. p. 1-53. 2013. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3979/1/Projeto%20final.pdf>>. Acessado em 03 de agosto de 2018.

GARAVAN, H., PANKIEWICZ, J., BLOOM, A., CHO, J. K., SPERRY, L., ROSS, T. J.; SALMERON, B. J.; RISINGER, R.; KELLEY, D.; STEIN, E. A. Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 11, p. 1789-1798, 2000.

GIGLIOTTI, A., MALBERGIER, A., MARQUES, A.C.P.R., MARQUES, R., ARAÚJO, M.R., ANDRADA, N.C., LARANJEIRA, R., BUZZINI, R.F., BERNARDO, W.M. **Abuso e Dependência de Cocaína**, ABP. 2016.

GRALLERT, S. R. M. **Flavona e análogos como radioligantes para imageamento cerebral. Síntese, marcação com radioiodo e estudo in vivo frente a sítios receptores benzodiazepínicos**. 2006, 183f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - USP, São Paulo, 2006.

HEARD, K, PALMER, R, ZAHNISER, N.R. Mechanisms of acute cocaine toxicity. **Open Pharmacology Journal**, v. 2, n. 9, p. 70-78, 2008.

JIN F, NIEMAN DC, SHANELY RA, KNAB AM, AUSTIN MD, SHA W. The variable plasma quercetin response to 12-week quercetin supplementation in humans. **Eur J Clin Nutr**. 2010 Jul;64(7):692-7. Epub Jun 2. PMID: 20517329. 2010

KALIVAS, P. W.; VOLKOW, N. D. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 8, p. 1403-1413, 2005.

KANAZAWA, L.; VECCHIA, D.; WENDLER, E.; HOCAYEN, P.; LÍVERO, F.; STIPP, M.; BARCARO, I.; ACCO, A.; ANDREATINI, R. Quercetin reduces manic-like behavior and brain oxidative stress induced by paradoxical sleep deprivation in mice:. **Free Radical Biology and Medicine**. 2016

KANDEL, E. R.; MACK, S.; JESSEL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A.; HUDSPETH, A. J. **Princípios de Neurociências**. 5. ed. Mcgraw Hill - Artmed, 1544p. 2014.

KAPLAN, H; SADOCK, B. **Compêndio de Psiquiatria: Ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. Trad. Claudia Dornelles et al. 9.ed. Porto Alegre: Artmed.. 1584p, p 671-679. 2017.

KARIM, N., KHAN, I., KHAN, H., AYUB, B., ABDEL-HALIM, H., GAYANDE, N. Anxiolytic Potential of Natural Flavonoids. **Journal of Steroids and Hormonal Science**, v. 1, n. 1, p. 1001, 2018.

- KELLEY, A. E. Ventral striatal control of appetitive motivation: Role in ingestive behavior and reward-related learning. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 27, n. 8, p. 765-776, 2004.
- KOOB, G.F.; LE MOAL, M. Toxicodependência, desregulação da recompensa e alostase. **Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 2, p. 97-129; 2001.
- KÜHNAU J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. **World Rev Nutr Diet**. 1976;24:117-91. PMID: 790781.
- LARANJEIRA, R.; RIBEIRO, M. **O tratamento do usuário de crack**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 664p. 2012.
- LEITE, M. C. Abuso e dependência de cocaína: Conceitos. In: Leite MC, Andrade AG. **Cocaína e crack dos fundamentos ao tratamento**. Porto Alegre: Artmed;. p.25-41. 1999.
- LOPES, B.M.; GONÇALVES, P.D.; OMETTO, M.; SANTOS, B.; CAVALLET, M.; CHAIM-AVANCINI, T.M.; SERPA, M.H.; NOCASTRI, S.; MALBERGIER, A.; BUSATTO, G.F.; ANDRADE, A.G.; CUNHA, P.J. Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. **Addictive Behaviors**, Volume 73. Pages 41-47, ISSN 0306-4603. 2017.
- MELO, D. M; BARBOSA, A. J. G.; NERI, A. L. Miniexame do Estado Mental: evidências de validade baseadas na estrutura interna. **Aval. psicol.**, Itatiba , v. 16, n. 2, p. 161-168, abr. 2017 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712017000200007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 01 jul. 2024.
- MORAND C, CRESPIY V, MANACH C, BESSON C, DEMIGNÉ C, RÉMÉSY C. Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties. **Am J Physiol**. PMID: 9688981. 1998.
- NEGRETTI, J. C. **Cocaine problems in the cocagrowing countries of South America**. In: BOCK, G. R.; WHELAN, J., (Eds.) Cocaine: scientific and social dimensions. Ciba Foundation Symposium 166. Chichester:John Wiley & Sons. p. 40-49. 1992.

NICOLUCCI, C. **Avaliação funcional da quercetina como potencial agente psicoterapêutico em modelo animal de exposição aguda por cocaína.** Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde. Universidade São Francisco. Bragança Paulista. 2019.

NICOLUCCI, C et. al. Single low dose of cocaine – structural brain injury without metabolic and behavioral changes. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 2021.

NICOLUCCI, C.; PADOVANI, M.; RODRIGUES, F. C.; FRITSCH, L. N.; SANTOS, A. C.; PRIOLLI, D. G.; SCIANI, J. M. Flavonoides: O uso em saúde mental e doenças relacionadas. **Nat. Prod. Res.** 2023.

OLIVEIRA, M. F. De; ALVES, J. Q.; ANDRADE, J. F. De; SACZK, A. A.; OKUMURA, L. L. Análise do teor de cocaína em amostras apreendidas pela polícia utilizando-se a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência com detector UV-Vis. **Eclética Química**, v. 34, n. 3, p. 77–83, 2009.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Global recommendations on physical activity for health.** Genebra, 2010.

PLANETA, C.S.; LEPSCH, L. B.; ALVES, R.; SCAVONE, C. Influence of the dopaminergic system, CREB, and transcription factor- κ B on cocaine neurotoxicity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 46, n. 11, p. 909-915, 2013.

RUDY, J.W.; MATUS-AMAT P. DHPG activation of group 1 mGluRs in BLA enhances fear conditioning. **Learn Mem.** Jun 24;16(7):421-5. PMID: 19553379; PMCID: PMC2704106. 2009.

SILVEIRA, D. X.; DOERING-SILVEIRA, E. B. **Padrão de uso de drogas: Eixo, políticas e fundamentos**, 25p. 2016.

SOLNIER J, ZHANG Y, ROH K, KUO YC, DU M, WOOD S, HARDY M, GAHLER RJ, CHANG C. A Pharmacokinetic Study of Different Quercetin Formulations in Healthy Participants: A Diet-Controlled, Crossover, Single- and Multiple-Dose Pilot Study. **Evid Based Complement Alternat Med.** Aug 10;2023:9727539. PMID: 37600550; PMCID: PMC10435304. 2023.

SORDI, A. O. **Trauma, resiliência e dependência química: um estudo sobre seus aspectos clínicos e biológicos em uma amostra de usuários de crack**. 2015. 89f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.

SPENCER, J. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. 3, p. S40-S47, 2010.

SUSSNER, B. D.; SMELSON, D. A.; RODRIGUES, S.; KLINE, A.; LOSONCZY, M.; ZIEDONIS, D. The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. **Drug and Alcohol Dependence**. 83(3), p. 233–237, 2006.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **World Drug Report 2023**. Viena: United Nations Office on Drugs and Crime, 308 p. 2023.

UNITED STATES. **Food and Drug Administration**. Title of the Document. Rockville: FDA,. Disponível em: <https://www.fda.gov/document>. 2020

WISEMAN, E. J.; MCMILLAN, D. E. Combined Use of Cocaine with Alcohol or Cigarettes. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, 22(4), 577–587, 1996.

YANG, L.L.; XIAO, N.; LI, X. W.; FAN, Y.; ALOLGA, R. N.; SUN, X. Y.; WANG, S. L.; LI, P.; QI, L. W. Pharmacokinetic comparison between quercetin and quercetin 3-O- β -glucuronide in rats by UHPLC-MS/MS. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 2016.

ZAPARTE, A. **Análise do perfil oxidativo de usuárias de crack em processo de desintoxicação**. 2014. 59f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2014.

ZINCHENKO, V.P.; DOLGACHEVA, L.P.; TULEUKHANOV, S.T. Calcium-permeable AMPA and kainate receptors of GABAergic neurons. **Biophys Rev**. Apr 15;16(2):165-171.

ANEXO 1 – Aprovação do CAAE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de quercetina em dependentes de cocaína

Pesquisador: JULIANA MOZER SCIANI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61902322.8.0000.5514

Instituição Proponente: CASA DE NOSSA SENHORA DA PAZ ACOA SOCIAL FRANCISCANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.606.601

Apresentação do Projeto:

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos da Universidade São Francisco, os participantes do estudo serão recrutados no Centro Terapêutico Novos Amigos, clínica em que os pacientes dependentes químicos estão alocados para tratamento. Todos os procedimentos realizados durante o estudo serão explicados aos pacientes, que optarão por entrar ou não no estudo. Além disso, os participantes serão incluídos de acordo com o preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos e mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Devido à dificuldade de recrutamento e adesão dos pacientes a novos tratamentos, o estudo será realizado com 24 indivíduos, conforme critérios descritos abaixo. A taxa de drop-out será determinada em 25%.

Os voluntários ficarão internados no próprio CT Novos Amigos, onde serão feitos os testes, a intervenção com quercetina e o acompanhamento clínico. Desta forma, não haverá necessidade de deslocamento dos participantes para as análises, o médico irá até o local fazer a avaliação. Uma vez atendido aos critérios do estudo, os participantes serão avaliados clinicamente por um médico psiquiatra, Camilla Nicolucci, que estará à disposição durante todo o estudo para quaisquer eventualidades. A médica irá avaliar a condição física geral do participante. Essa avaliação consistirá de uma avaliação médica de rotina e da aplicação de um questionário para acompanhamento da evolução da cognição e escala para avaliação de fissura.

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 12.916-900
UF: SP **Município:** BRAGANCA PAULISTA
Telefone: (11)2454-8302 **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br

ANEXO 2 - Questionário de Fissura de Cocaína – Versão Brasileira

<p>Cocaine Craving Questionnaire – Brief (CCQ-B) – Versão Brasileira</p> <p><u>Indique o quanto você concorda ou discorda de cada uma das frases abaixo marcando em apenas um dos números entre DISCORDO TOTALMENTE e CONCORDO TOTALMENTE.</u></p> <p>Quanto mais próxima for a marca de um dos lados, mais você concordará ou discordará da frase. Por favor, complete cada item. Gostaríamos de saber o que você pensa e sente agora enquanto responde ao questionário.</p> <p>1. Eu desejo tanto usar cocaína que quase posso sentir seu gosto. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>2. Eu tenho um desejo muito forte por cocaína. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>3. Vou usar cocaína assim que puder. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>4. Acho que poderia resistir a usar cocaína neste momento. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>5. Eu estou com fissura por cocaína agora. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>6. Tudo que queria fazer agora era usar cocaína. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>7. Não sinto nenhum desejo por cocaína neste momento. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>8. Usar cocaína agora faria as coisas parecerem perfeitas. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>9. Eu vou usar cocaína assim que tiver a chance. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p> <p>10. Nada seria melhor do que usar cocaína agora. DISCORDO TOTALMENTE 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 CONCORDO TOTALMENTE</p>
--

Quadro : CCQ-Brief Versão Brasileira. **Fonte:** Araujo RB, et al. / Rev Psiq Clín. 2010;37(5):195-8

ANEXO 3 - Mini-Exame do Estado Mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (___/30)

