Abuso de drogas

O que é abusar de uma droga?

Será que isso depende apenas da capacidade de produzir dependência?

Droga	Usou alguma vez (%)	Adicto (%)	Risco de adicção (%)
Tabaco	75,6	24,1	31,9
Álcool	91,5	14,1	15,4
Ilícitas	51,0	7,5	14,7
Heroína	1,5	0,4	23,1
Cocaína	16,2	2,7	16,7
Estimulantes	15,3	1,7	11,2
Ansiolíticos	12,7	1,2	9,2
Canabis	46,3	4,2	9,1
Analgésicos	9,7	0,7	7,5
Alucinógenos	10,6	0,5	4,9
Inalantes	6,8	0,3	3,7

Será que isso depende da capacidade de produzir dano?

Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis

David J Nutt, Leslie A King, Lawrence D Phillips, on behalf of the Independent Scientific Committee on Drugs

Lancet 2010

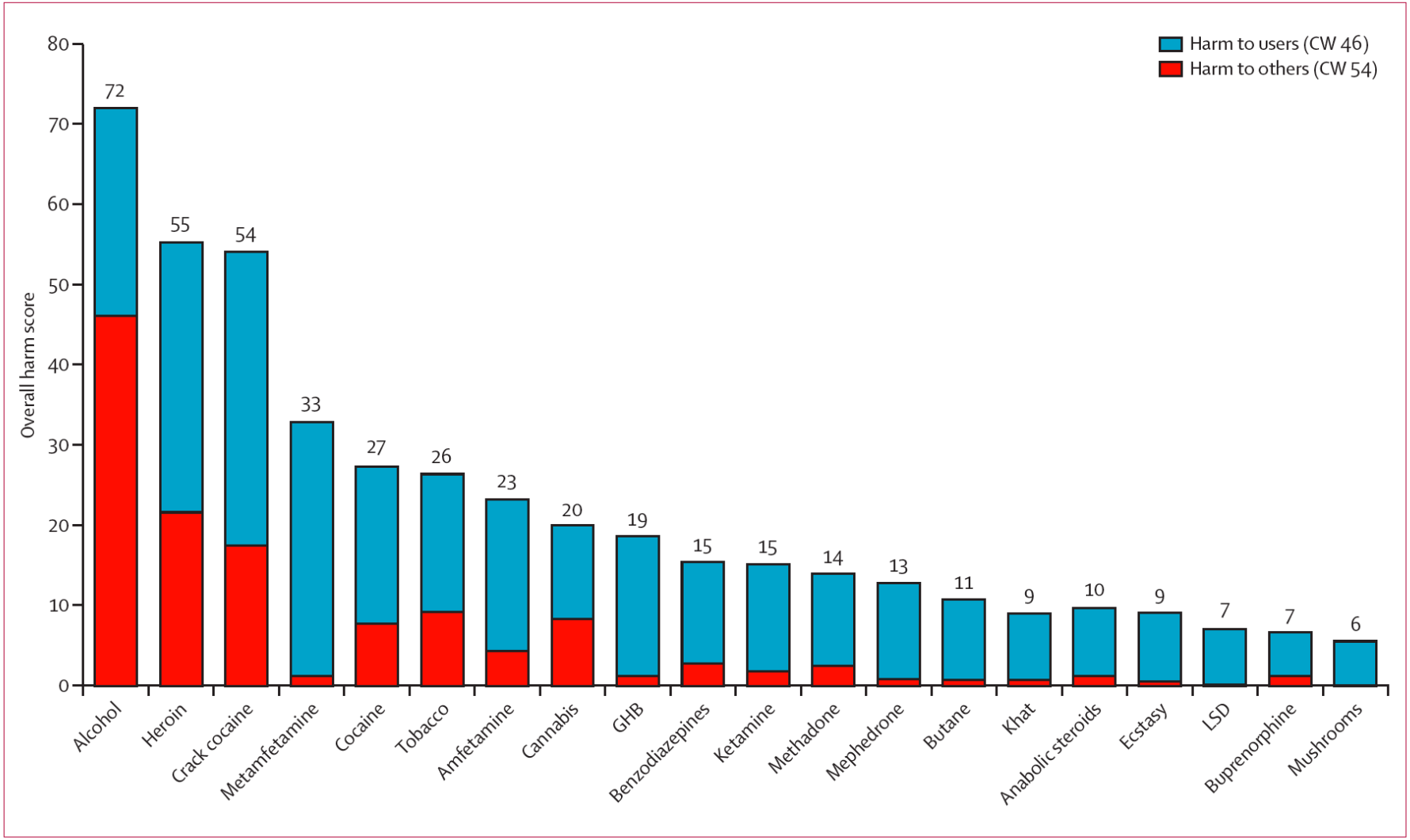


Figure 2: **Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others**
The weights after normalisation (0–100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalised weights for all the criteria to users, 46; and for all the criteria to others, 54). CW=cumulative weight. GHB=γ hydroxybutyric acid. LSD=lysergic acid diethylamide.

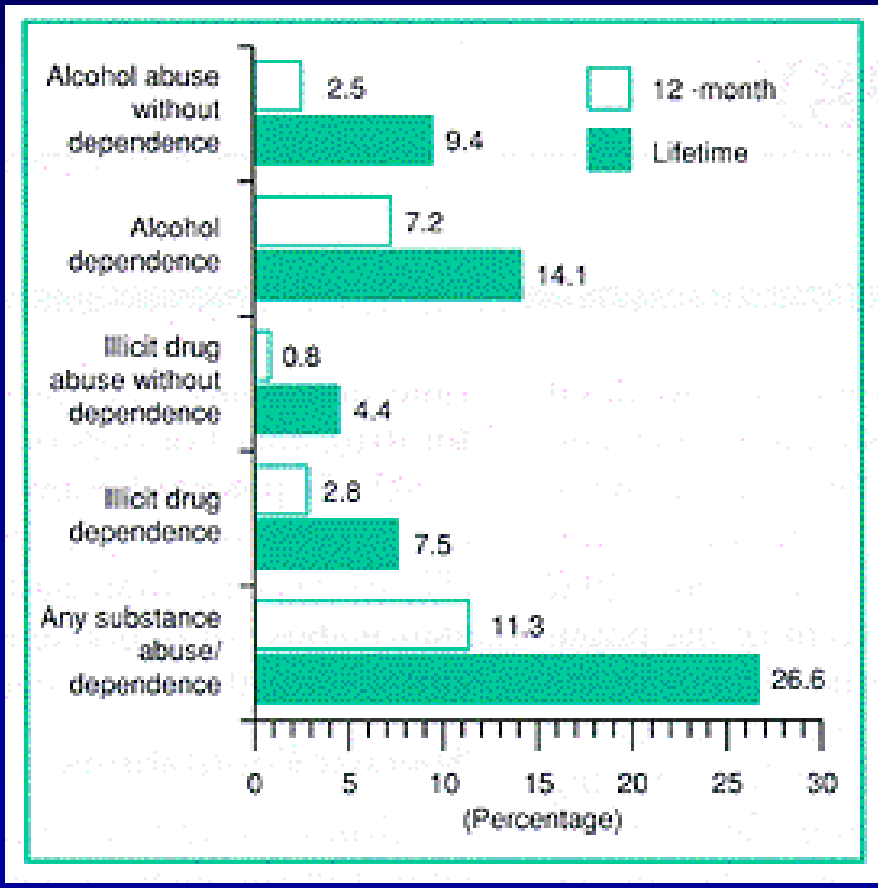
O que é abusar de uma droga?

Utilizar um fármaco em padrão não aceito pela sociedade na qual o sujeito vive

Gastos para sociedade norte-americana (1992, em bilhões US$)

Incluindo tratamento da dependência e suas consequências médicas, perda de emprego, crimes e acidentes

Drogas ilícitas	97.70
Álcool etílico	148,00



Conceitos básicos

Adicção (“vício”): auto-administração

uso compulsivo

certeza de obtenção

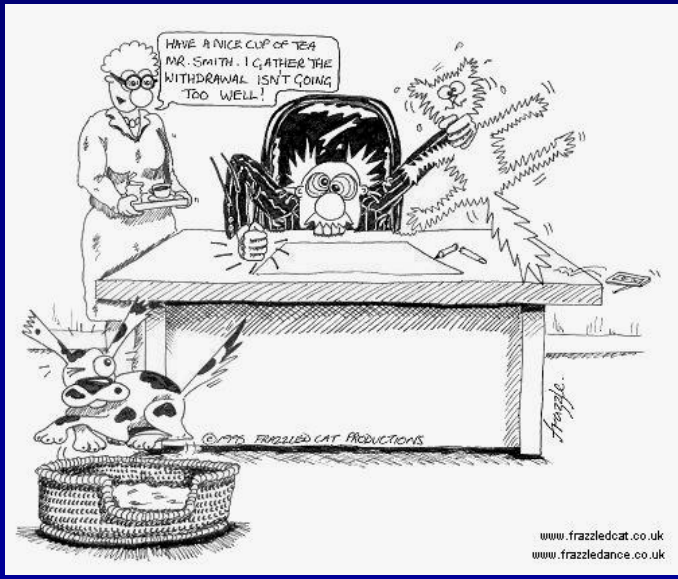
tendência à recidiva

Outros conceitos básicos

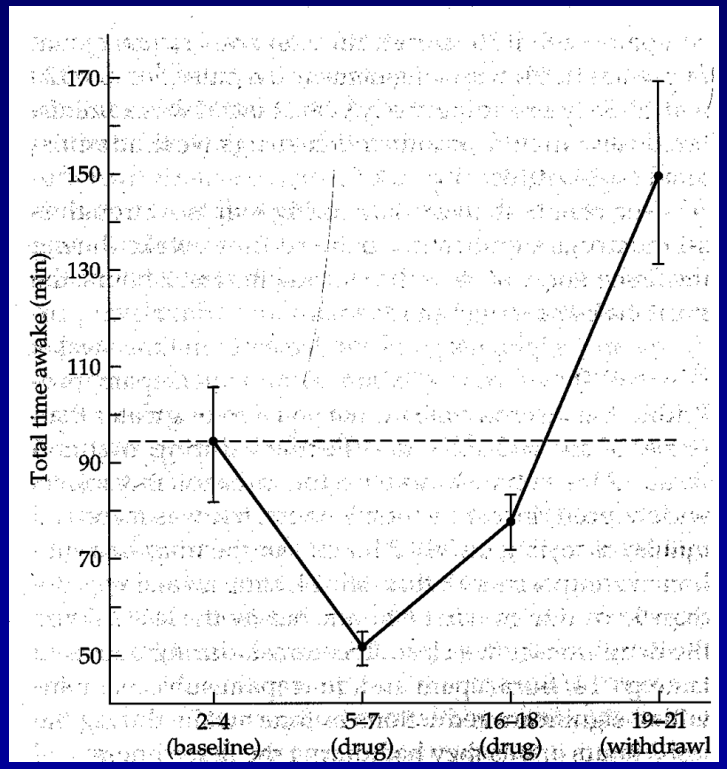
Dependência psicológica:

"vontade" compulsiva ("craving")

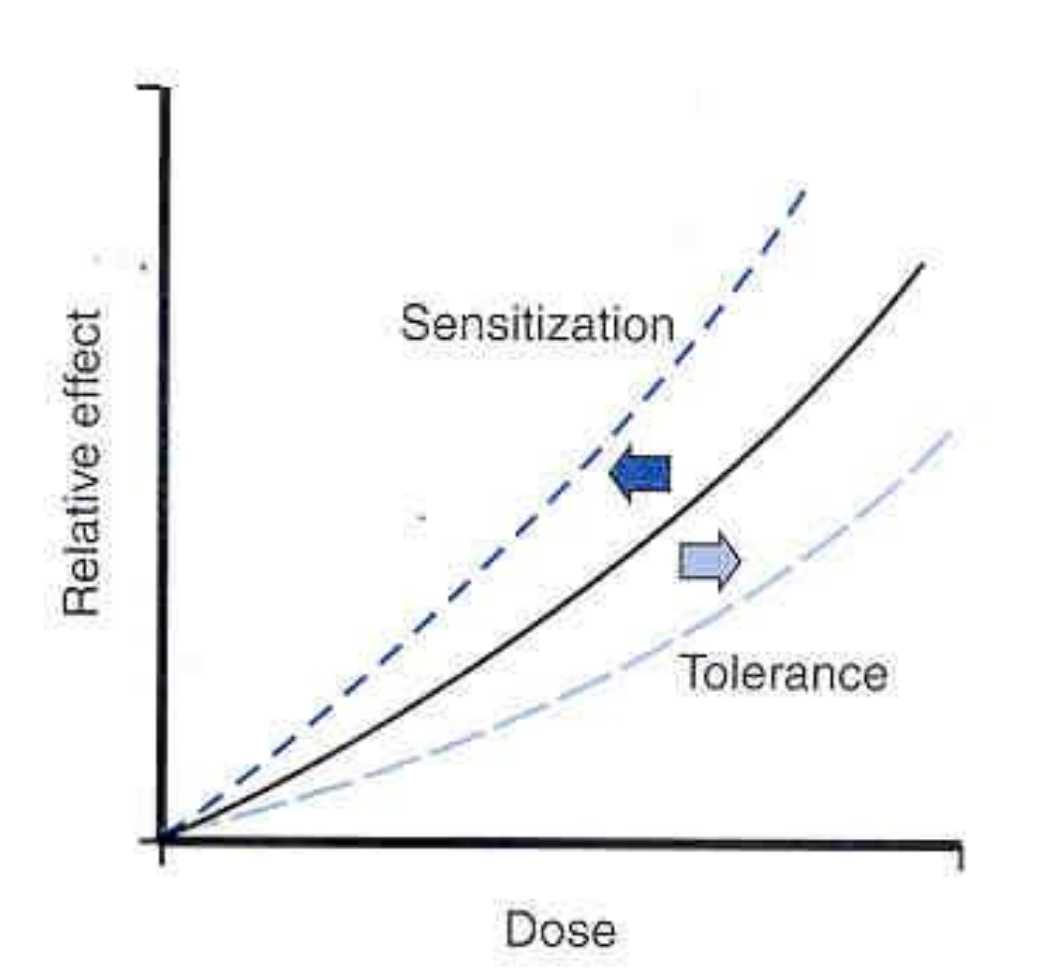
Dependência fisiológica: Estado no qual o organismo só funciona bem na presença da droga. Caracterizada pela "síndrome de retirada"



Tolerância: necessidade de aumento da dose para obter mesmo efeito (farmacocinética, farmacodinâmica, comportamental)



Sensibilização



Dependência

- Padrão desadaptativo de uso de drogas psicoativas
- Leva a transtornos clínicos significativos
- Dificuldade de controle da auto-administração
- Sintomas de retirada com suspensão do uso
- Tolerância

Dependência é uma doença médica crônica

	Dependência	Doença crônica (DM tipo II, HAS)
Critérios diagnósticos	√	√
Influência genética	√	√
Responsabilidade individual	√	√
Alterações fisiopatológicas	√	√
Necessidade de tratamento crônico	√	√
Baixa aderência e elevada taxa de recorrência	√	√

McLellan et al. Drug dependence, a chronic medical illness. JAMA 284:1689, 2000

Dependência pode também ser considerada similar, do ponto de vista teórico, a uma doença infecciosa como tuberculose

Depende de interação entre:

- **Agente (droga)**
- **Hospedeiro (genética, personalidade, idade de contato com a droga etc.)**
- **Meio ambiente**

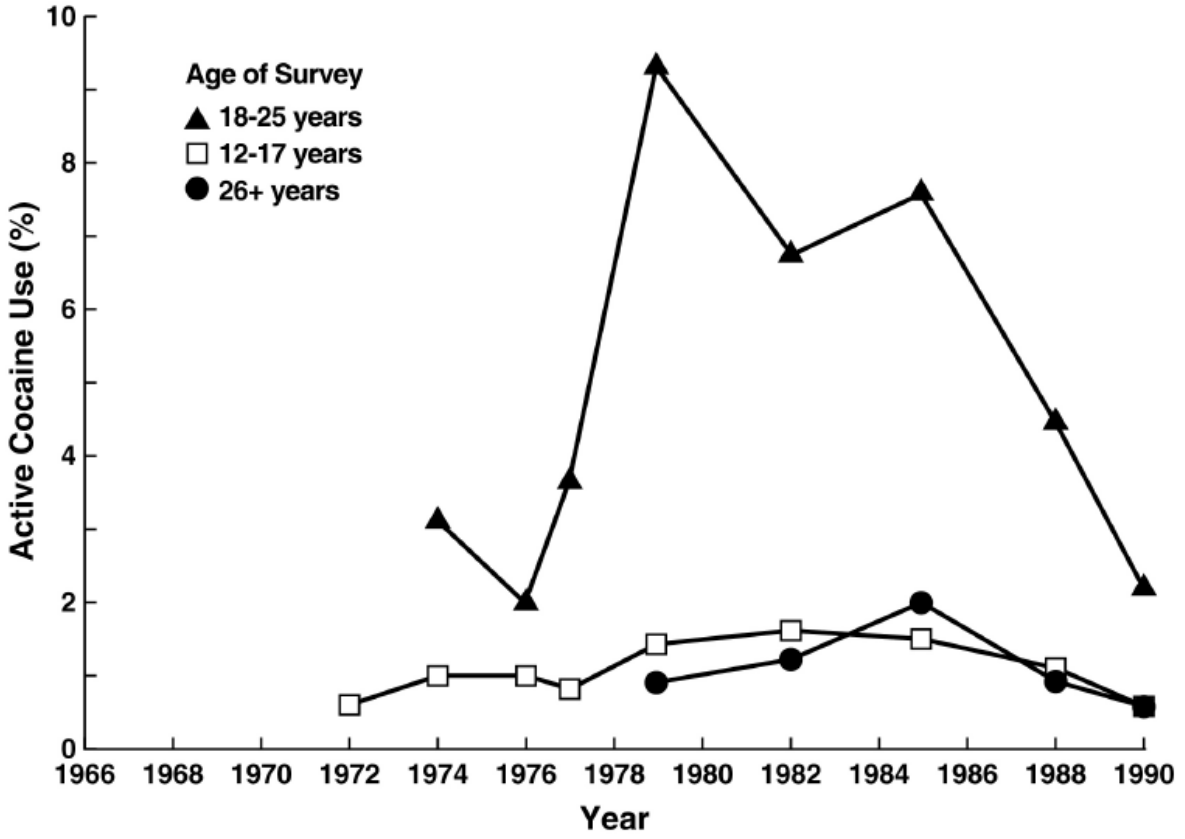
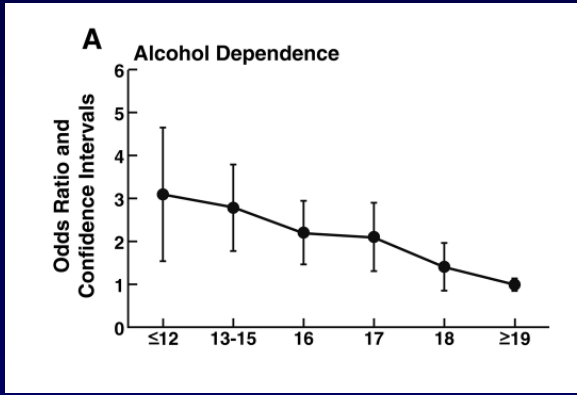
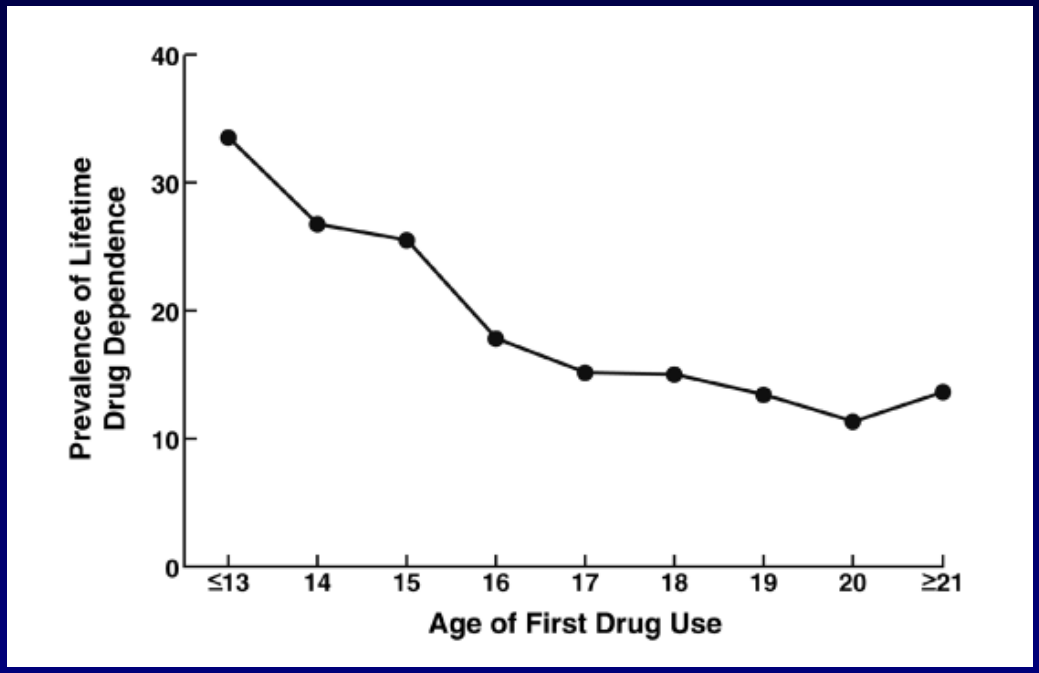


FIGURE 3.3 Estimated prevalence (%) of active cocaine use by year of survey and age of respondent (any cocaine use in the 30 days prior to interview). Data from the National Household Survey on Drug Abuse, 1972–1990. [Reproduced with permission from Anthony, 1992.]

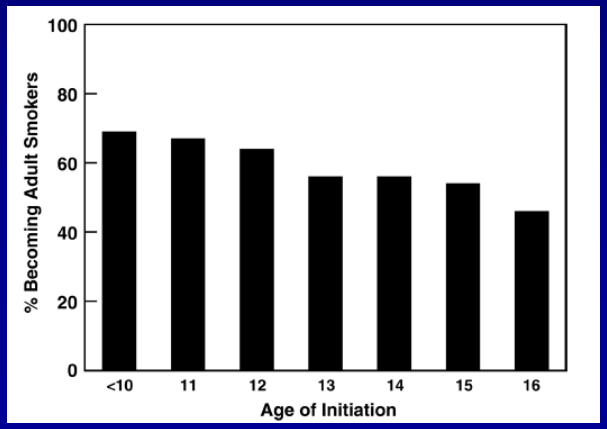
Influência do meio ambiente: cultural?



Risco de dependência ao álcool em função da idade de primeiro episódio de intoxicação



Prevalência geral de dependência ao longo da vida em função do primeiro uso da droga



Dependência ao cigarro em função da idade de primeiro contato com ele

Influência do início do uso

TABLE 1.5 Heritability Estimates for Drug Dependence

	Males	Females
Cocaine	44%	65%
Heroin (opiates)	43%	—
Marijuana	33%	79%
Tobacco	53%	62%
Alcohol	49% (40–60%)	64%
Addiction overall	40%	

Male cocaine, heroin, marijuana: Tsuang *et al.*, 1996. *Male nicotine:* Carmelli *et al.*, 1990. *Female cocaine*: Kendler and Prescott, 1998b. *Female marijuana*: Kendler and Prescott, 1998a. *Female nicotine*: Kendler *et al.*, 1999. *Male alcohol*: Liu *et al.*, 2004; Prescott and Kendler, 1999; McGue *et al.*, 1992. *Female alcohol*: McGue *et al.*, 1992. *Addiction overall*: Uhl and Grow, 2004.

Influência de fatores hereditários

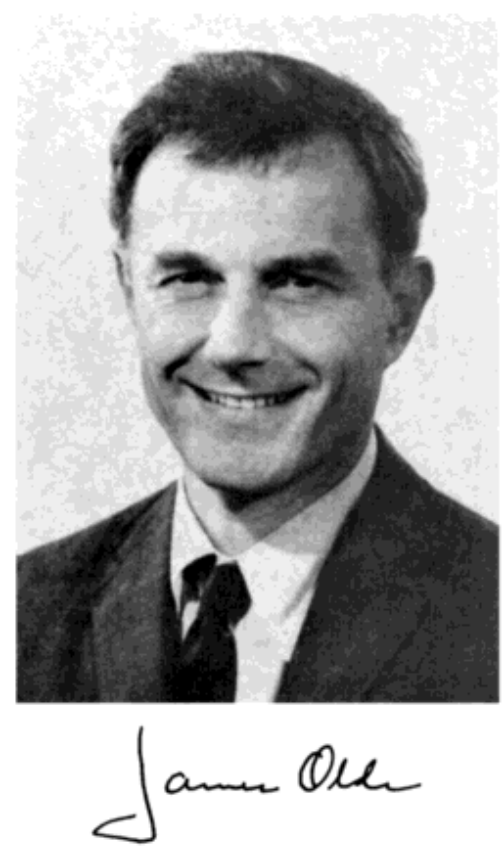
Mecanismos farmacológicos gerais de drogas de abuso

Causam euforia e/ou

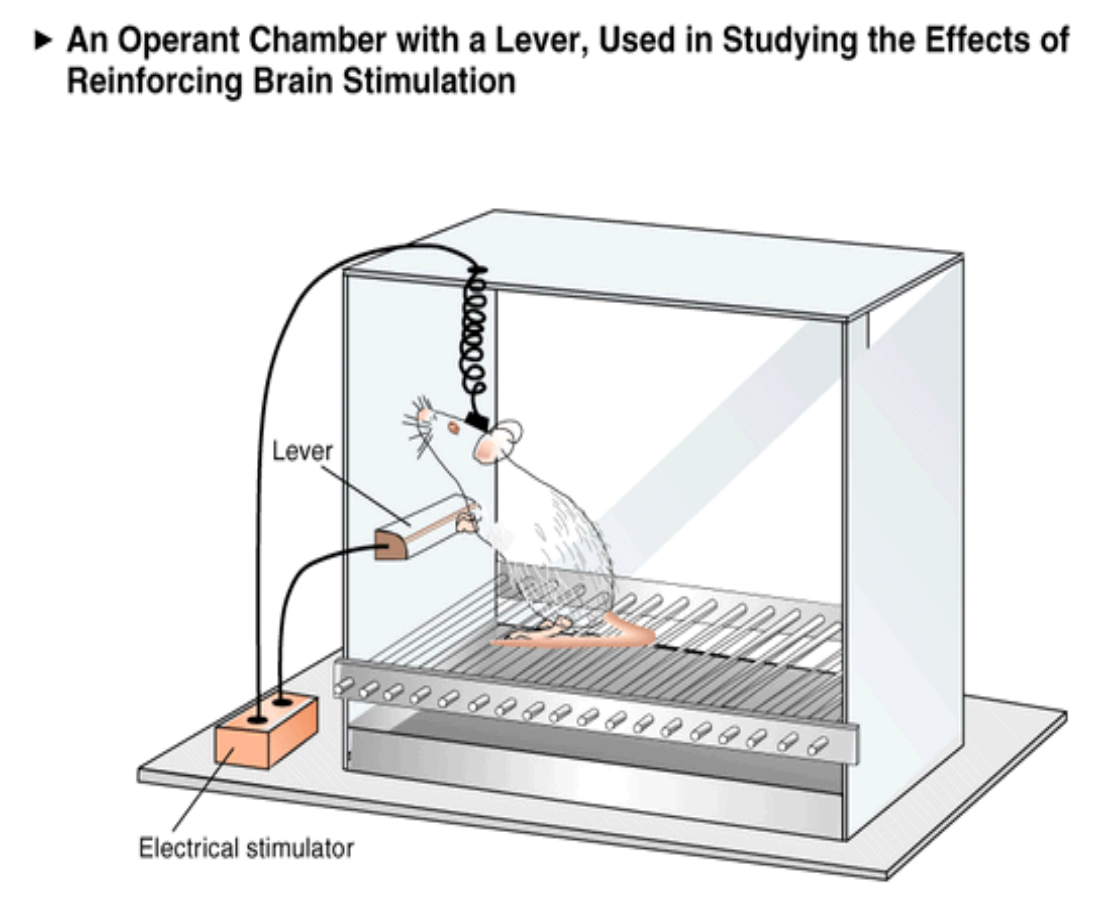
Aliviam disforia e/ou

Alteram percepção

Auto-estimulação cerebral

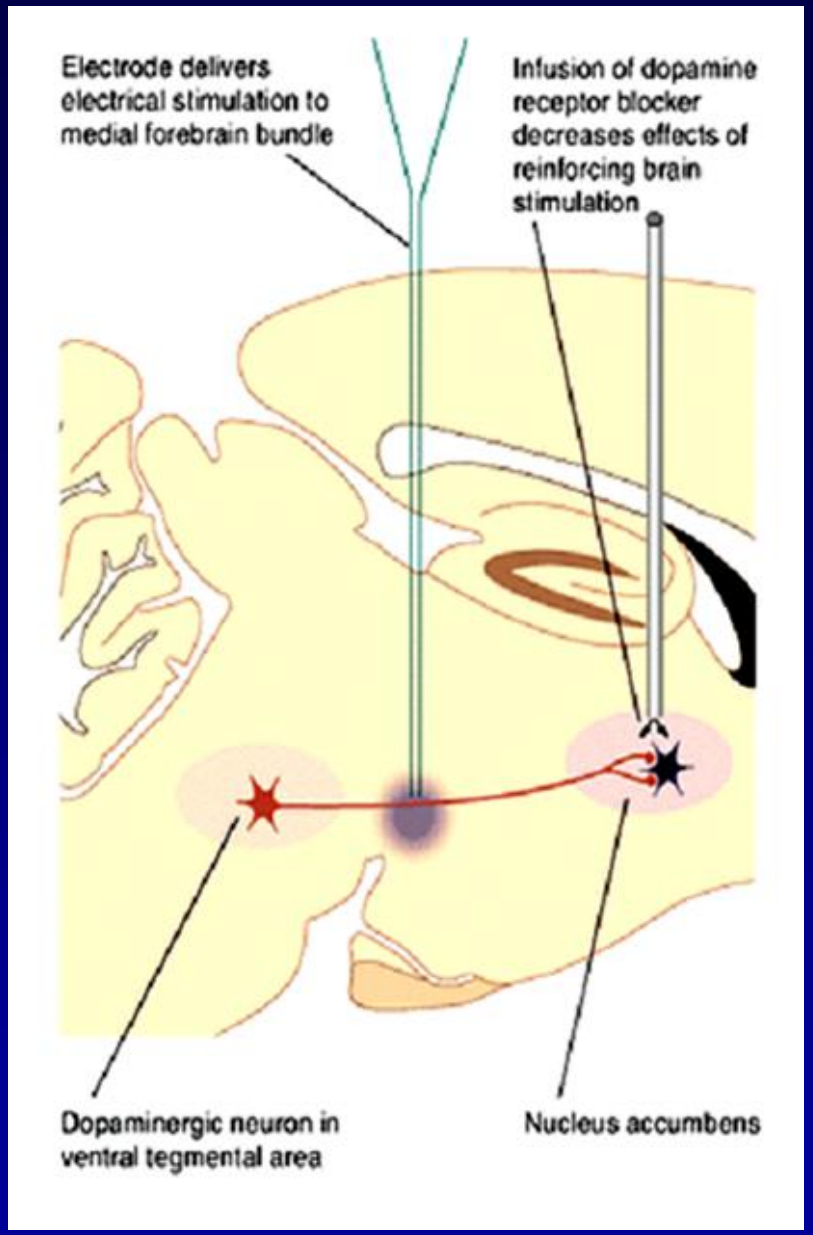


James Olds

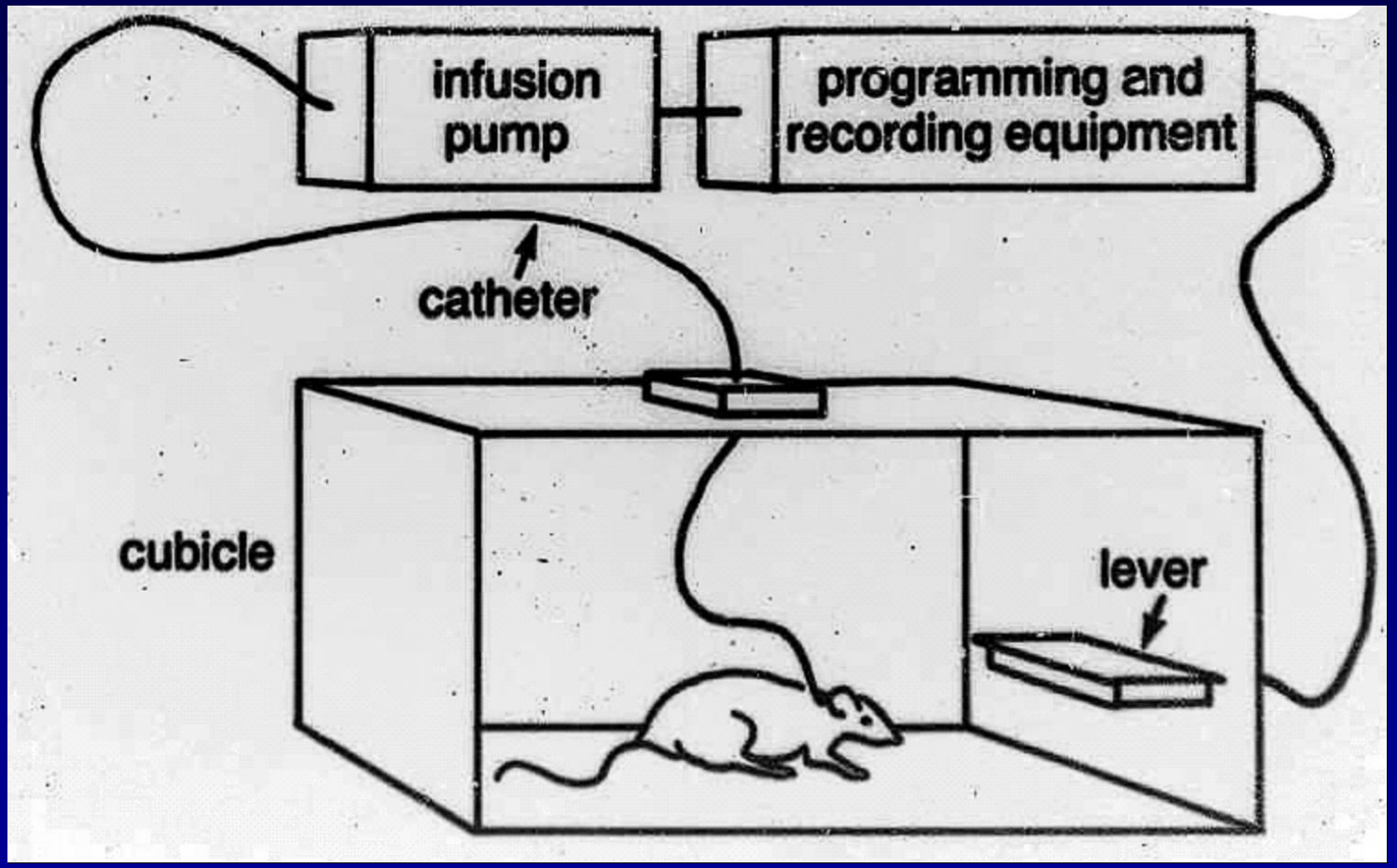


Auto-estimulação do hipotálamo lateral (feixe prosencefálico medial com vias dopaminérgicas)

Estimulação do feixe prosencefálico medial, reforçamento e ativação dopaminérgica do Núcleo accumbens



Stellar, Kelley, Corbett, 1983



Auto-administração de drogas

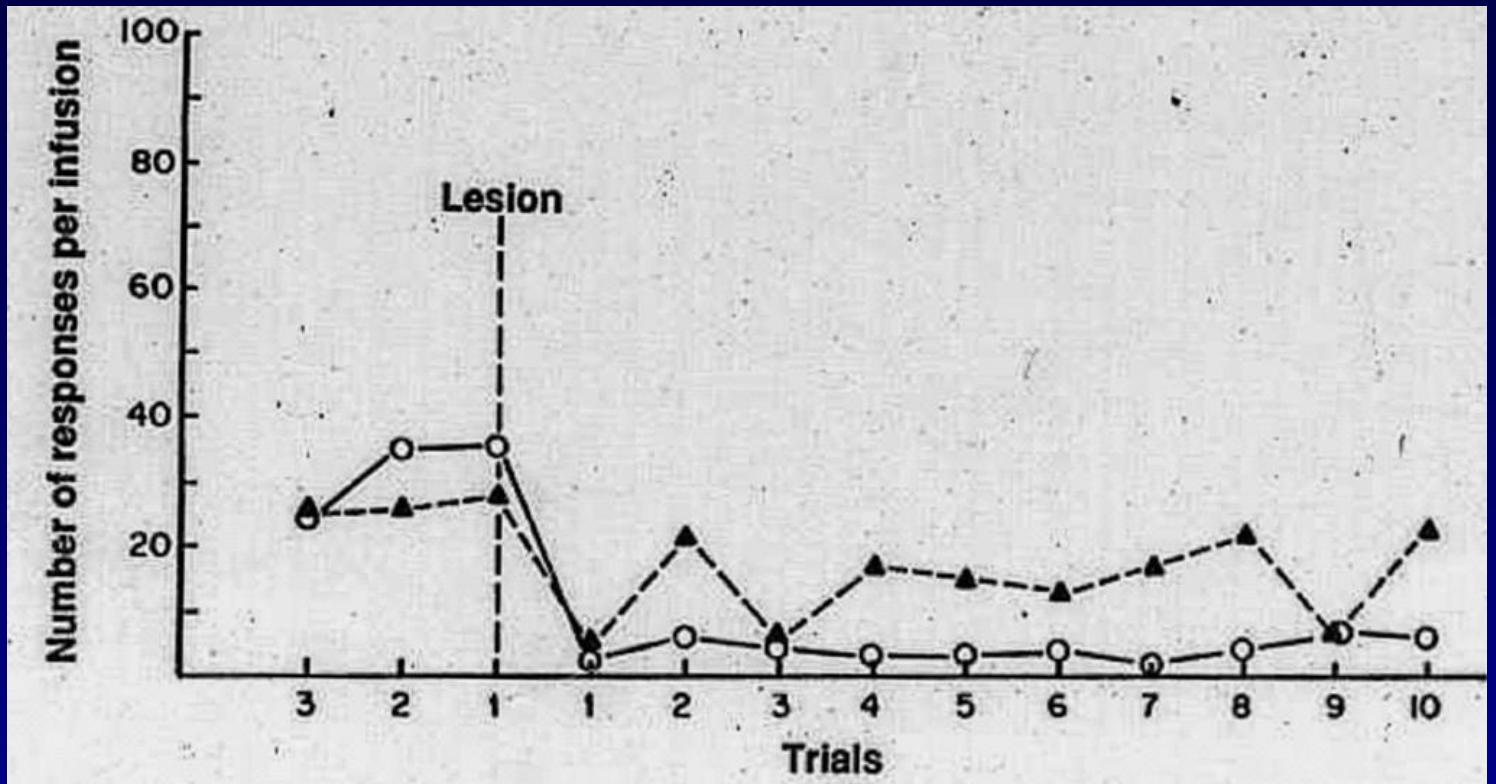
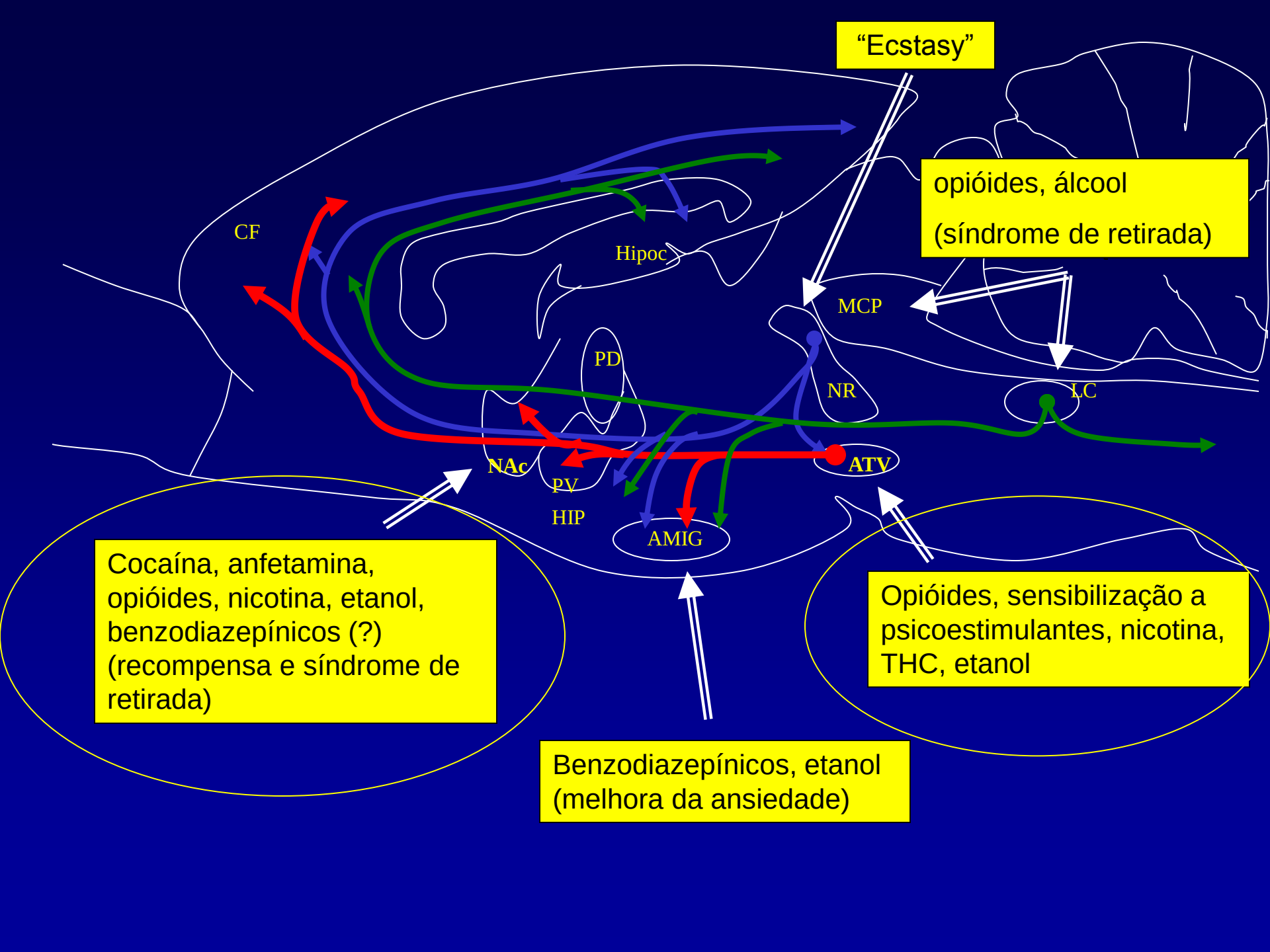
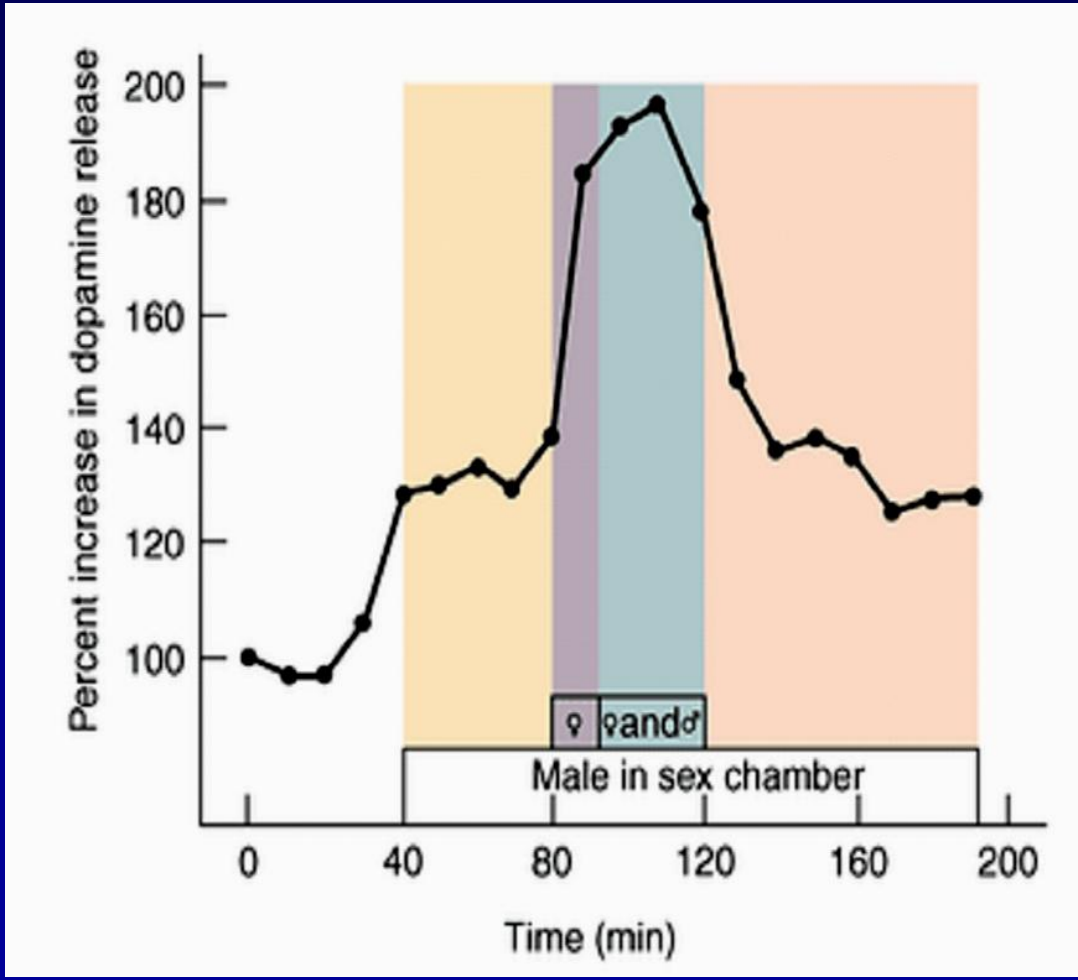


Fig. 1. Intravenous self-administration of 0.75 mg/kg of cocaine (○) and 0.06 mg/kg of heroin (▲) on alternate days before and after lesion of the nucleus accumbens with 6-hydroxydopamine in one rat [details in Pettit in (*46*)]. Lesion resulted in more than a 90% depletion of dopamine in the nucleus accumbens.

Lesão do Núcleo accumbens e auto-administração de cocaína e heroína


"Ecstasy"
opióides, álcool
(síndrome de retirada)
CF
Hipoc
MCP
PD
NR
LC
NAc
PV
HIP
ATV
AMIG
Cocaína, anfetamina, opióides, nicotina, etanol, benzodiazepínicos (?) (recompensa e síndrome de retirada)
Opióides, sensibilização a psicoestimulantes, nicotina, THC, etanol
Benzodiazepínicos, etanol (melhora da ansiedade)

Níveis de dopamina no núcleo accumbens antes, durante e após comportamento sexual: dopamina é essencial para saliência de estímulos



Pfaus et al., Brain Res 530:345-348, 1990

Isso explica porque utilizar a droga. Mas porque continuar de forma compulsiva (ficar adicto)?

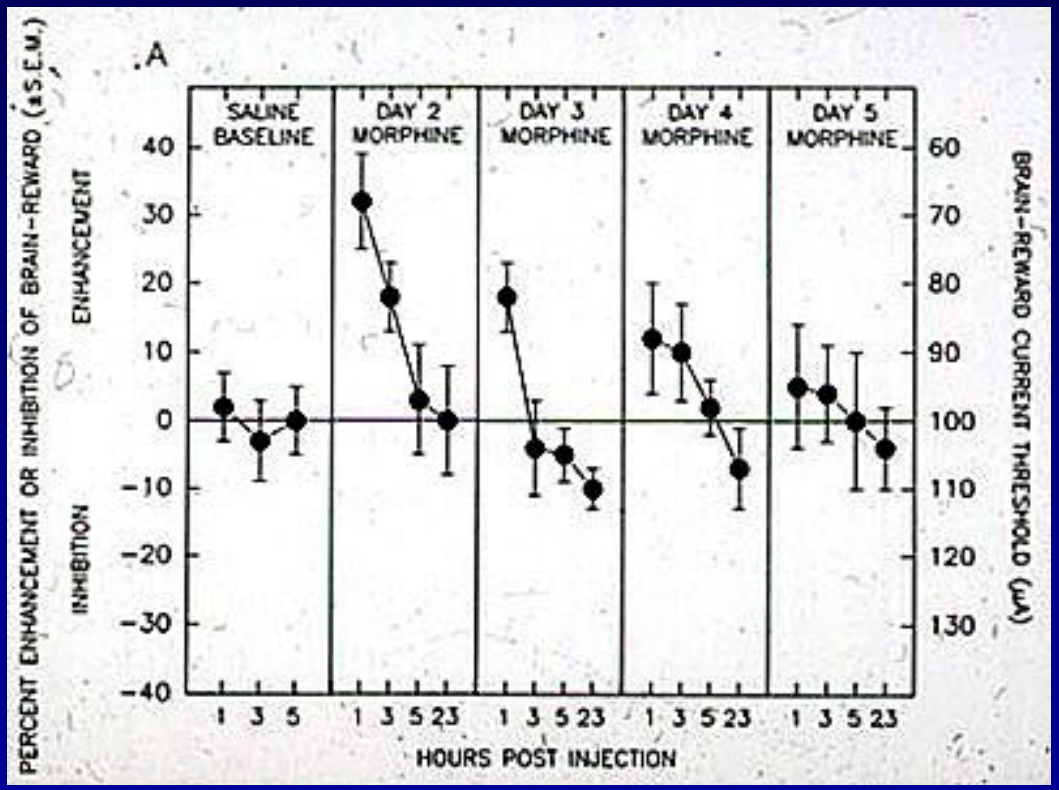
Principais hipóteses para explicar o fenômeno da dependência a drogas:

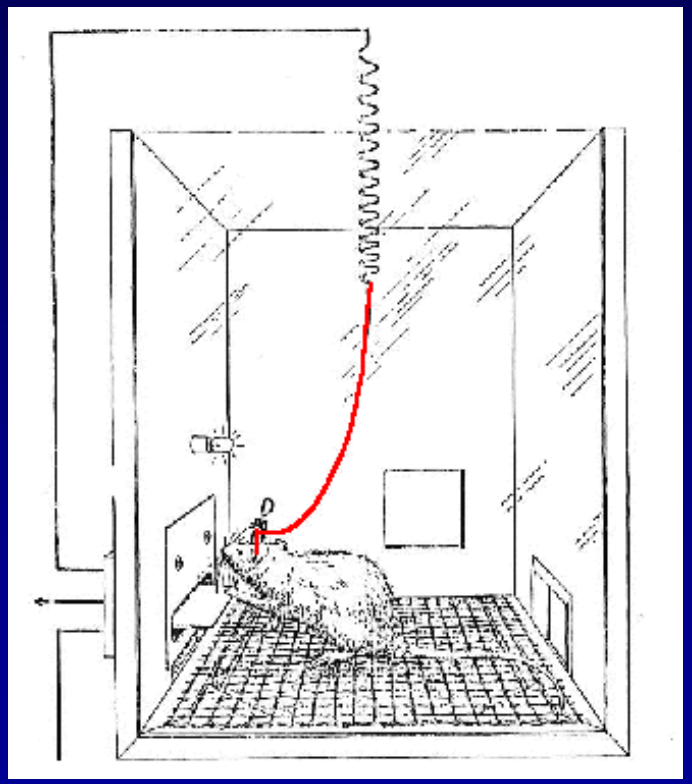
1. Reforço positivo
2. Reforço negativo (desenvolvimento de dependência fisiológica)
3. Incentivo-sensibilização
4. Sistema oponentes (disforia ao abandonar a droga)
5. Problema de aprendizado

Modelos explicativos

Modelo de reforço positivo (Wise e outros)

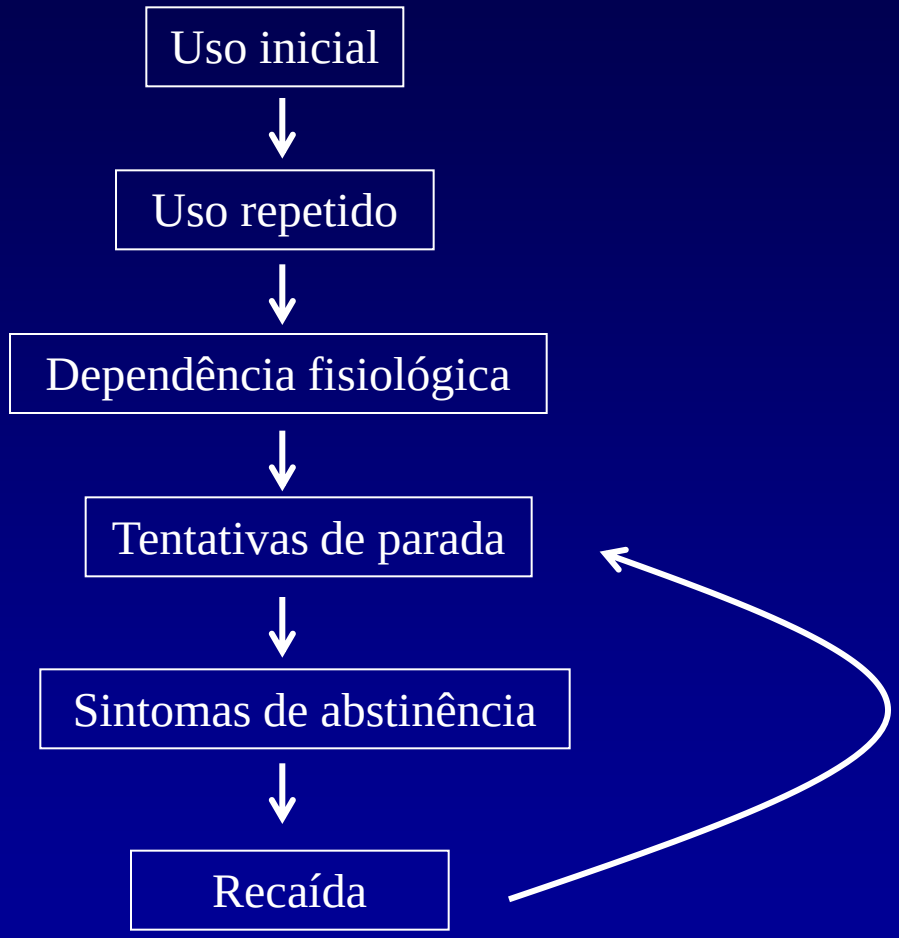
Problema: Tolerância aos efeitos positivos com uso repetido





Desenvolvimento de tolerância ao efeito positivo da morfina (diminuição de limiar de auto-estimulação)

Modelos explicativos: teoria do reforço negativo



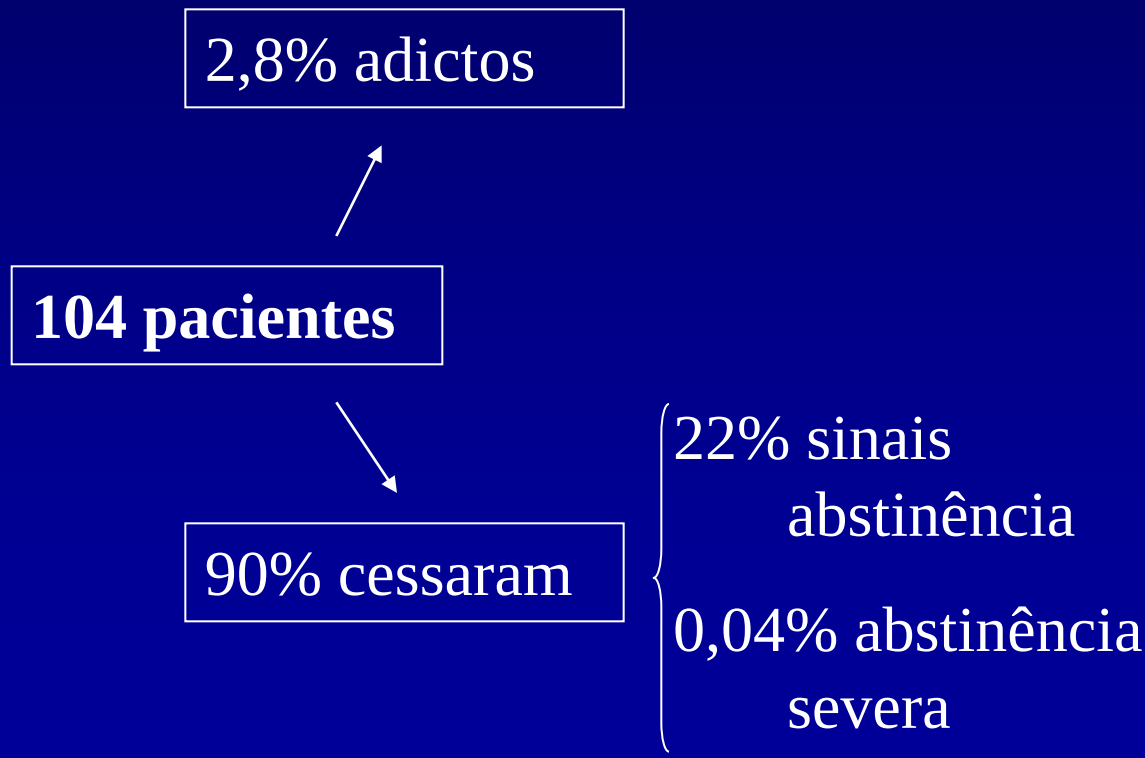
Dependência física (Wikler)

Tolerância e dependência fisiológica são reações normais ao uso repetido de drogas

Não implicam, <u>necessariamente</u>, em dependência (adicção)

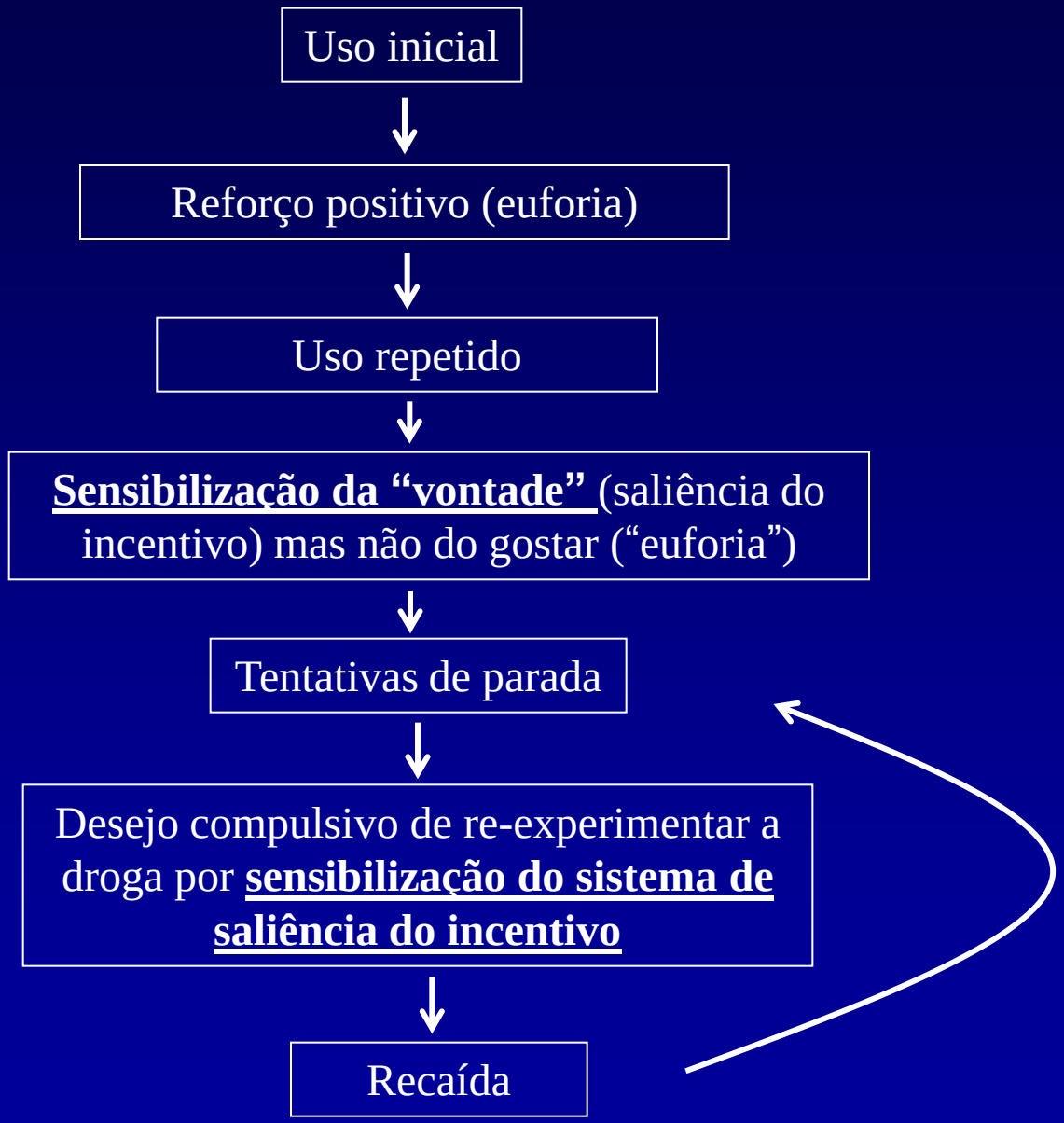
A Survey of Chronic Noncancer Pain Patients Prescribed Opioid Analgesics

David T. Cowan, Jenifer Wilson-Barnett, Peter Griffiths, Laurie G. AllanLRCP. Pain Medicine 4:341, 2003

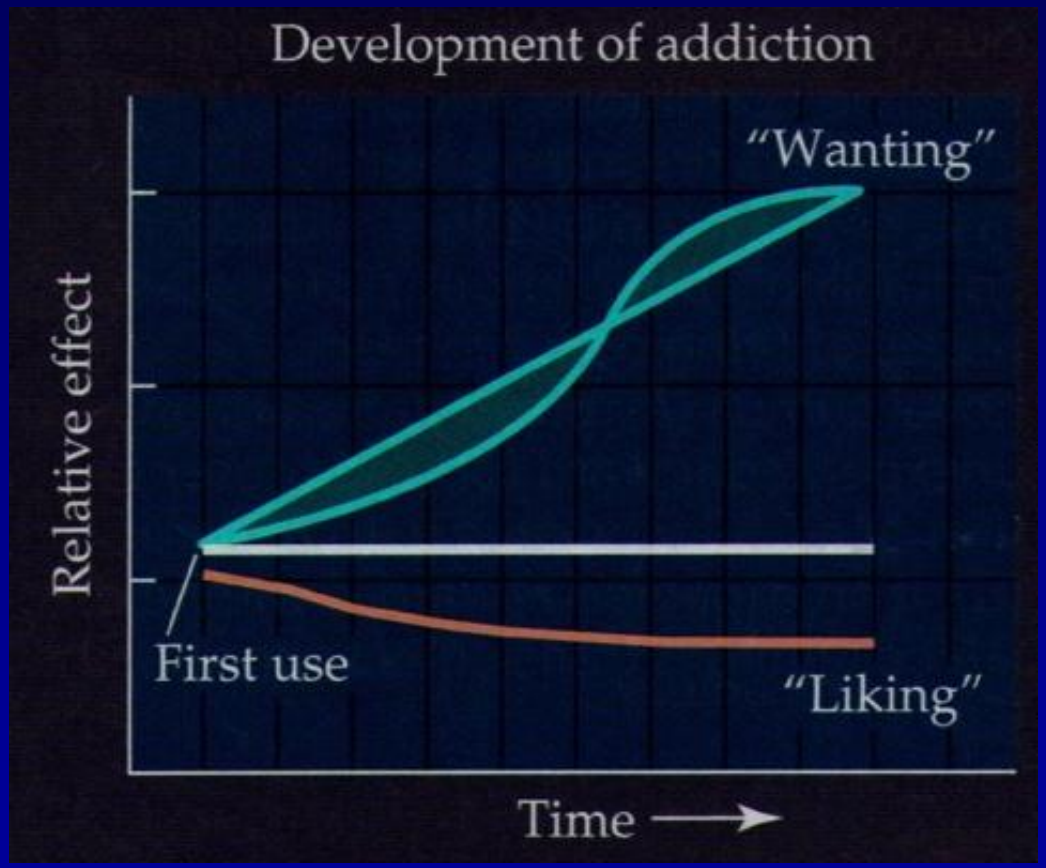


Modelos explicativos

Modelo de incentivo-sensibilização (Robinson & Berridge, 1993)



Drogas que produzem adicção alteram, com a repetição, principalmente o "querer" ao invés do "gostar"



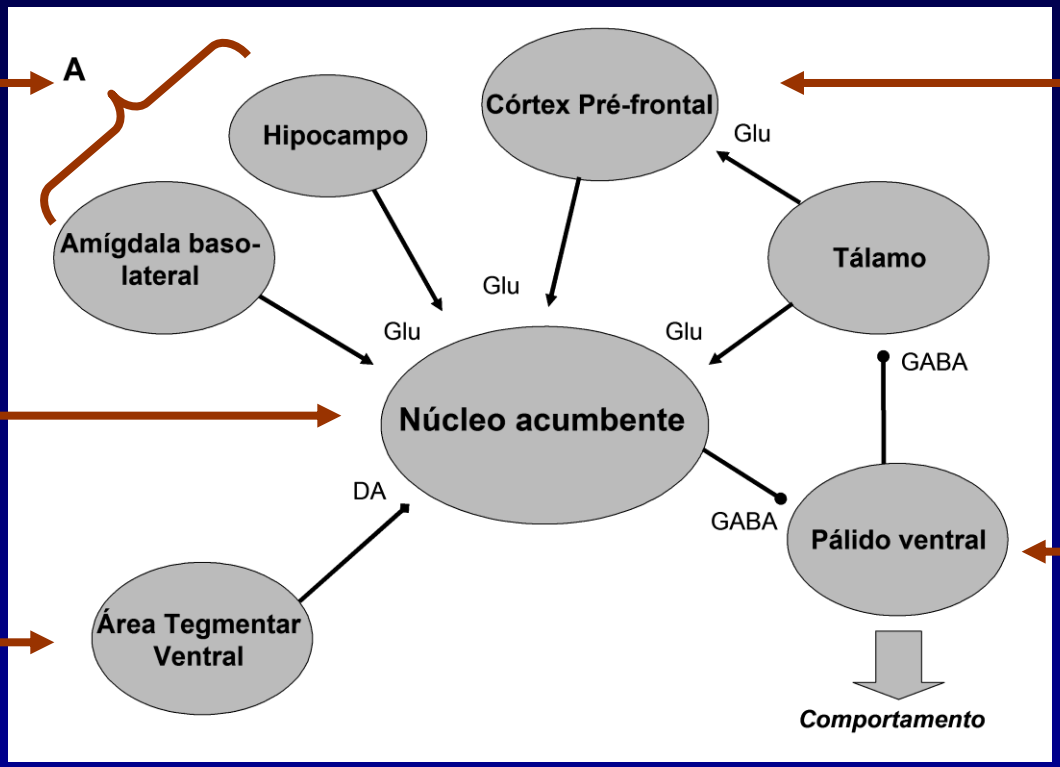
(Robinson & Berridge, 1993)

Controle de comportamentos orientados por objetivos

Associações

Interface límbico-motora

Saliência



Planejamento e controle inibitório

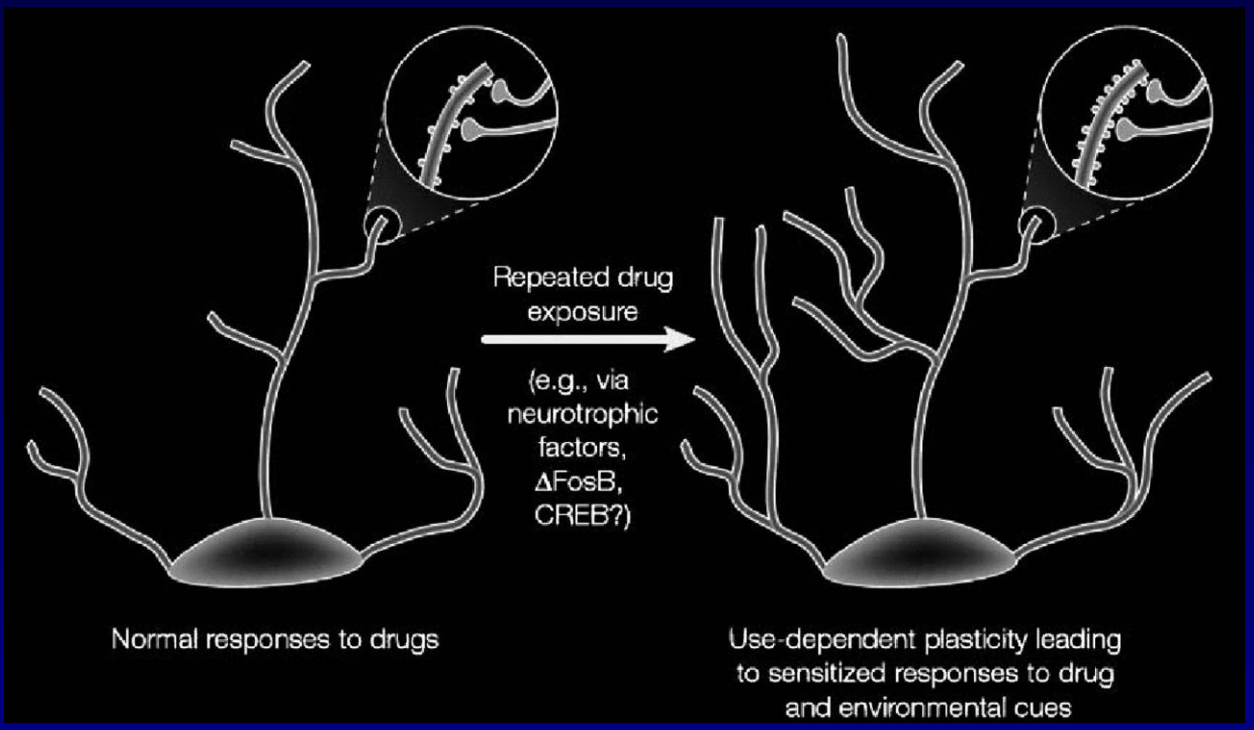
Execução do comportamento

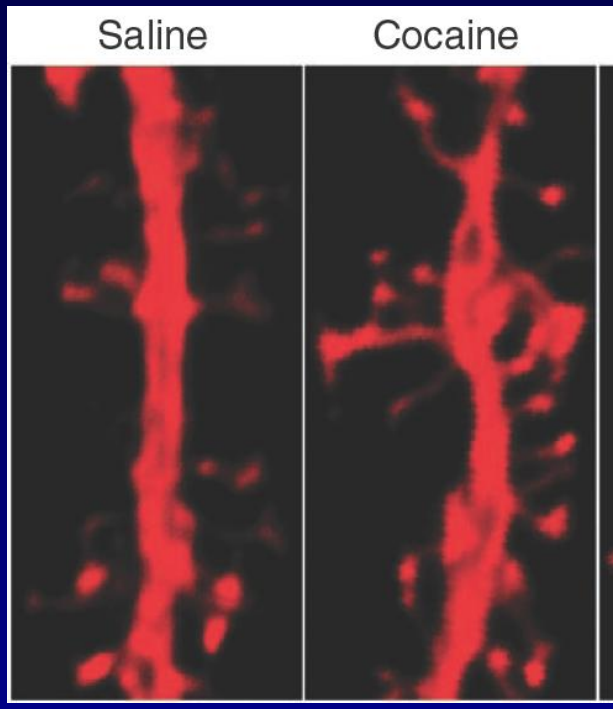
Sensibilização à Cocaína

Controle

Cocaína aguda

Cocaína repetida (5 dias)





Cocaína (20mg/kg por 5 dias) aumenta o número de espinhas dendríticas no N. accumbens

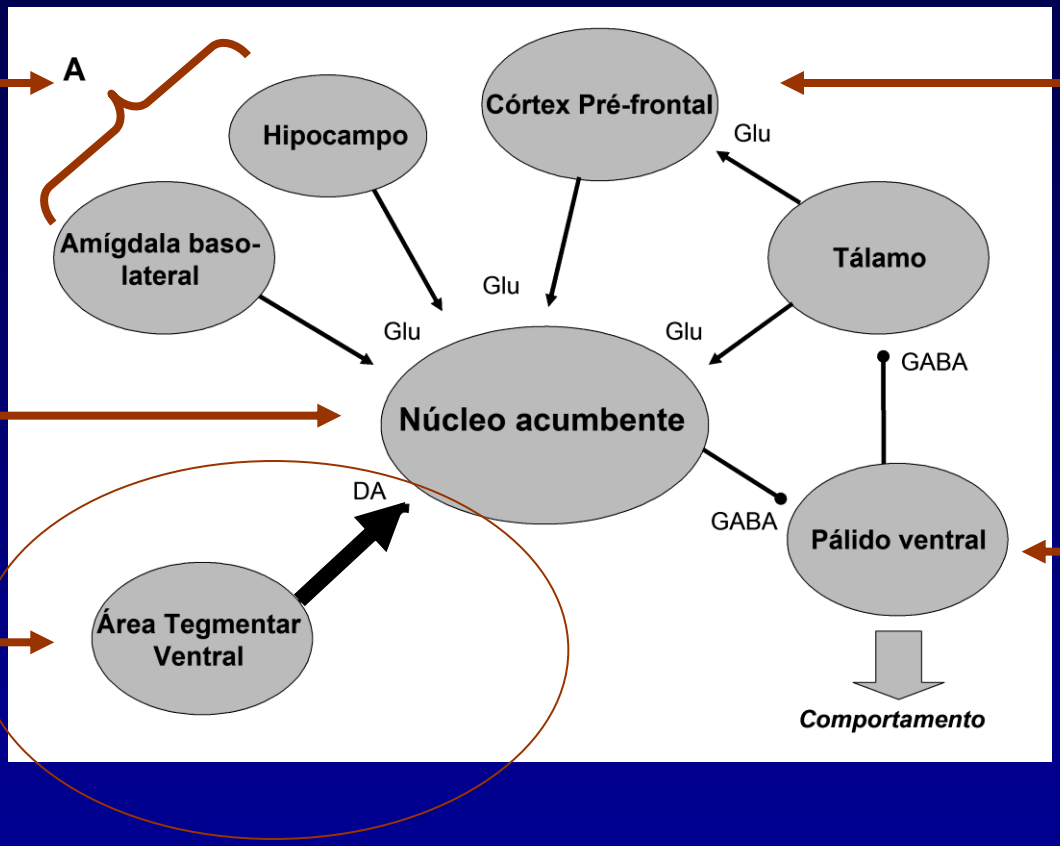
Uso repetido de cocaína produz alterações plásticas em neurônios dopaminérgicos

Controle de comportamentos orientados por objetivos: sensibilização do sistema dopaminérgico

Associações

Interface límbico-motora

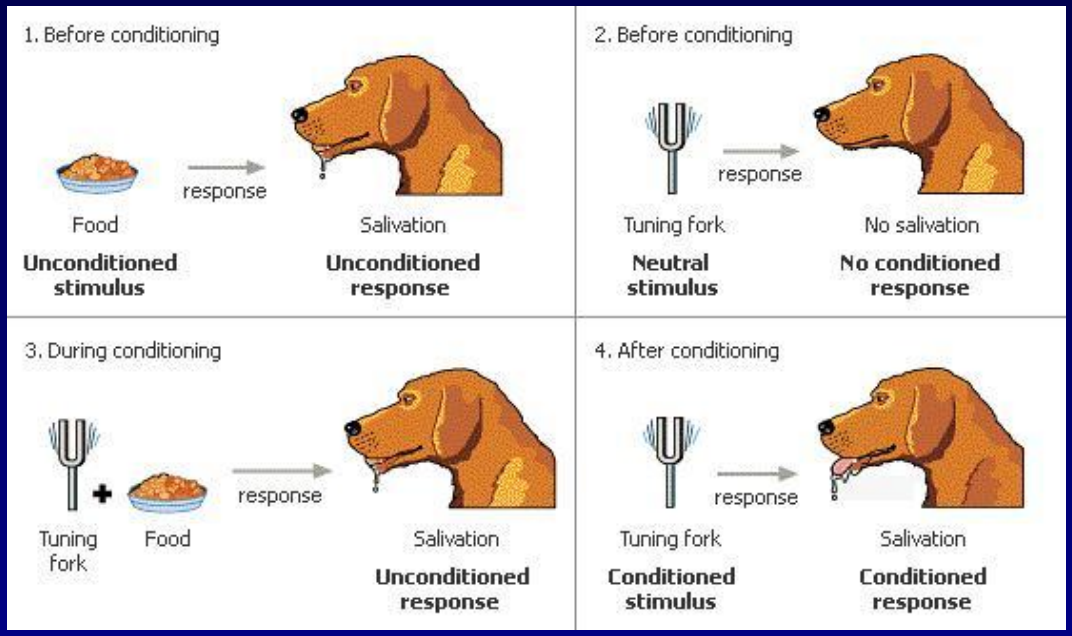
Saliência



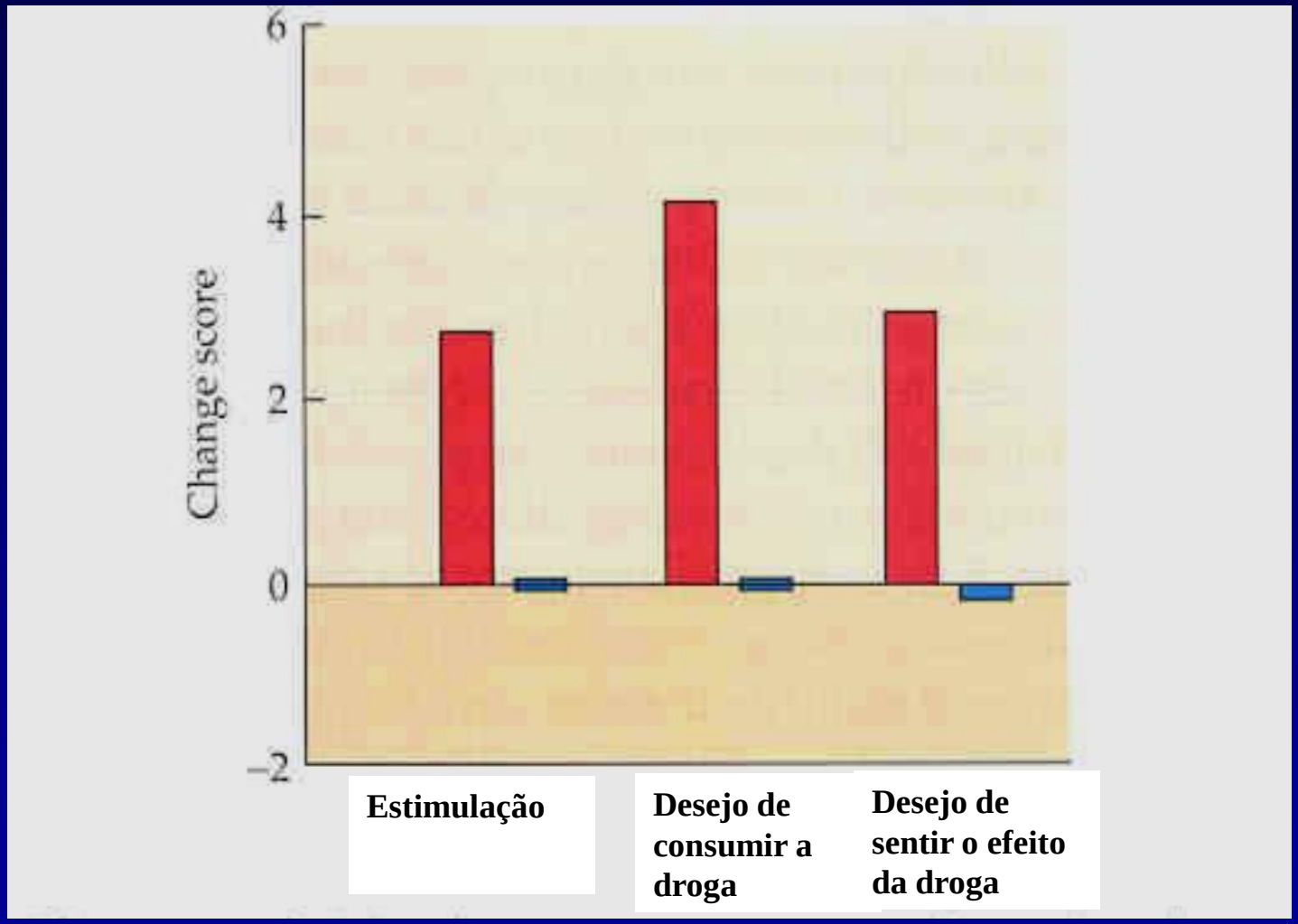
Planejamento e controle inibitório

Execução do comportamento

Condicionamento clássico (a estímulos sinalizadores e ao contexto)

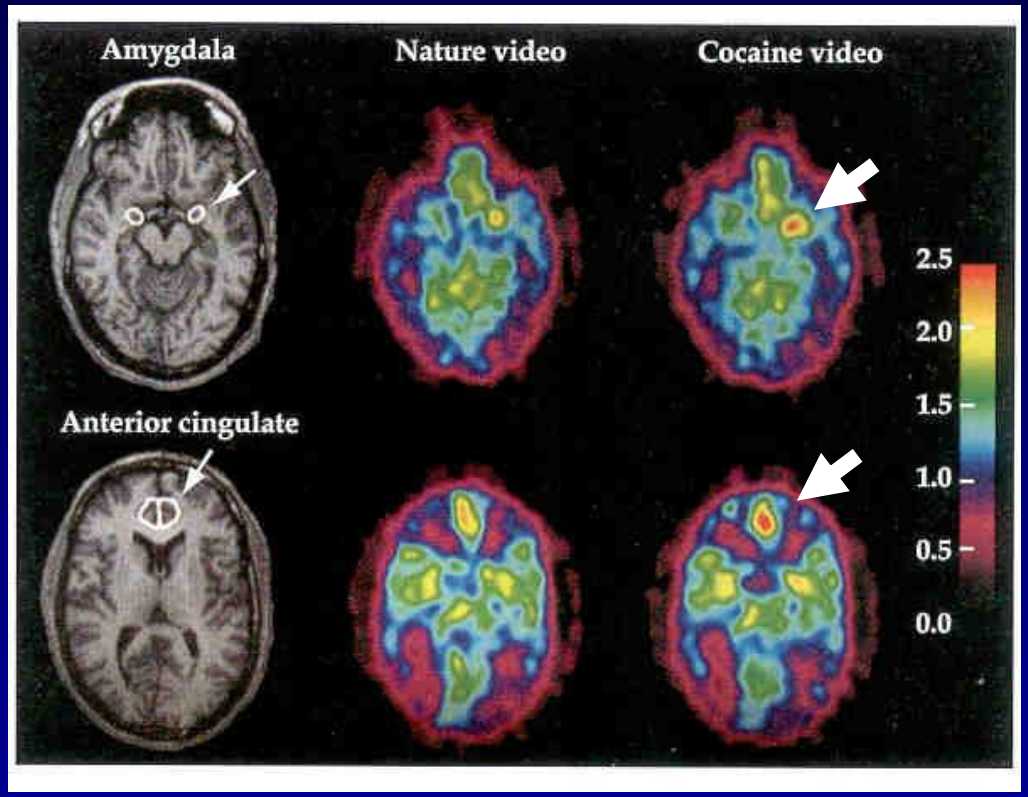


Aumento de respostas a estímulos sinalizadores por cocaína



Alterações subjetivas por dependente de cocaína exposto a filme sobre o consumo da droga

Aumento de respostas a estímulos sinalizadores por cocaína



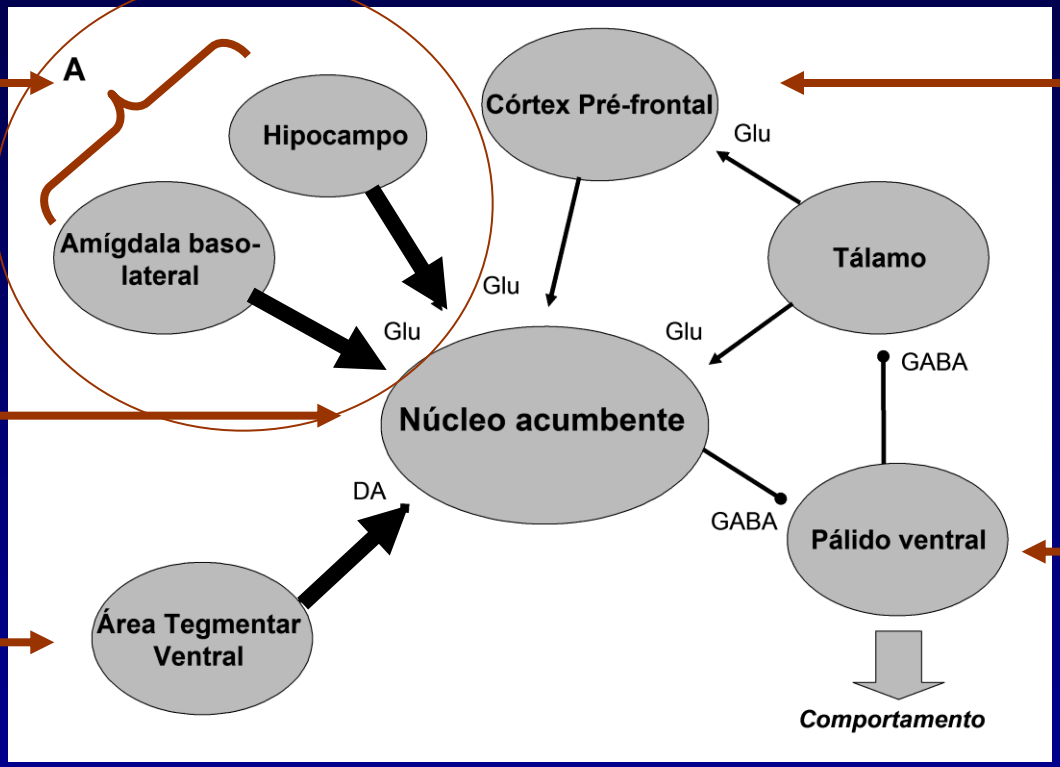
Associações: atividade na amígdala e cíngulo anterior aumenta em dependente de cocaína exposto a vídeo sobre consumo da droga

Controle de comportamentos orientados por objetivos: aumento de influência associativa

Associações

Interface límbico-motora

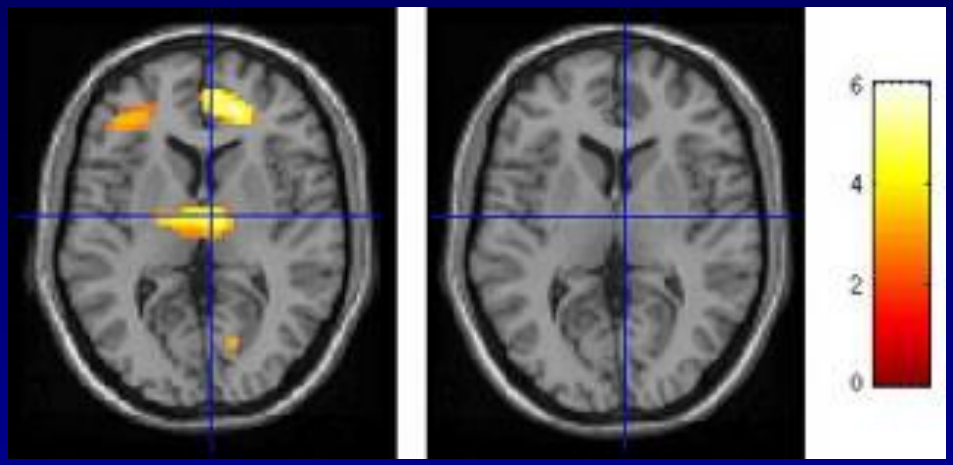
Saliência



Planejamento e controle inibitório

Execução do comportamento

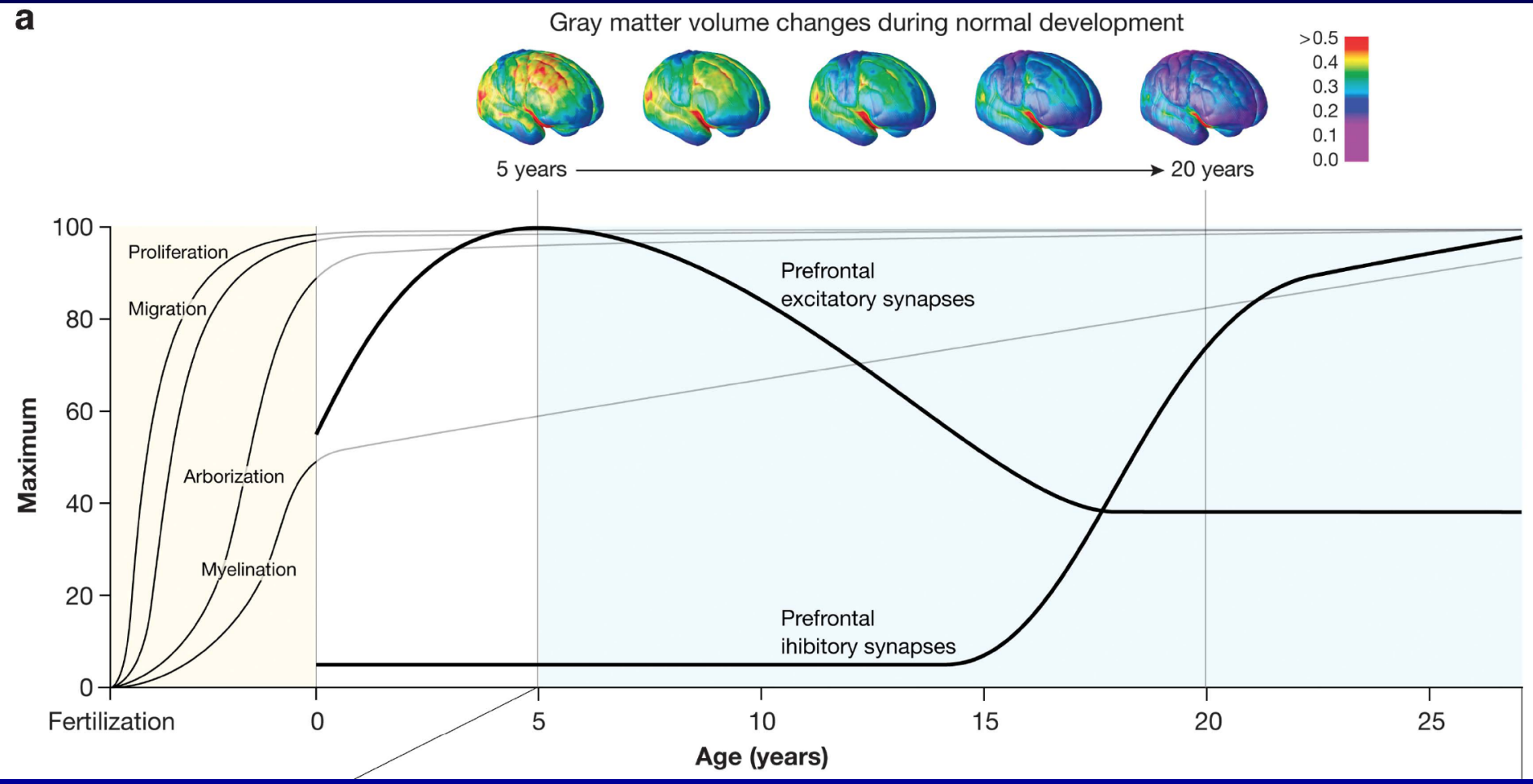
Controle inibitório: diminuição da atividade no córtex pré-frontal em dependente de cocaína



Menor ativação por reforços positivos (ganho monetário em jogo)

October 16th, 2006 in Medicine & Health / Research

Maturação tardia do córtex pré-frontal: aumento de comportamentos de risco e facilidade de dependência na adolescência

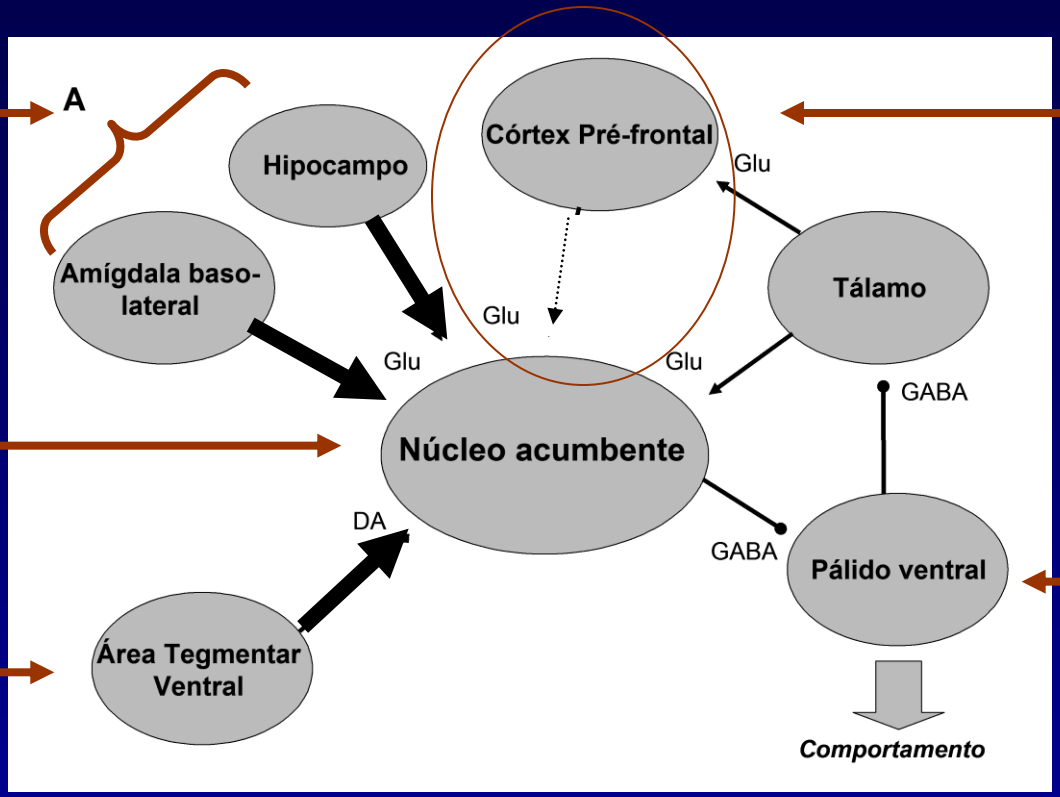


Controle de comportamentos orientados por objetivos

Associações

Interface límbico-motora

Saliência



Planejamento e controle inibitório

Execução do comportamento

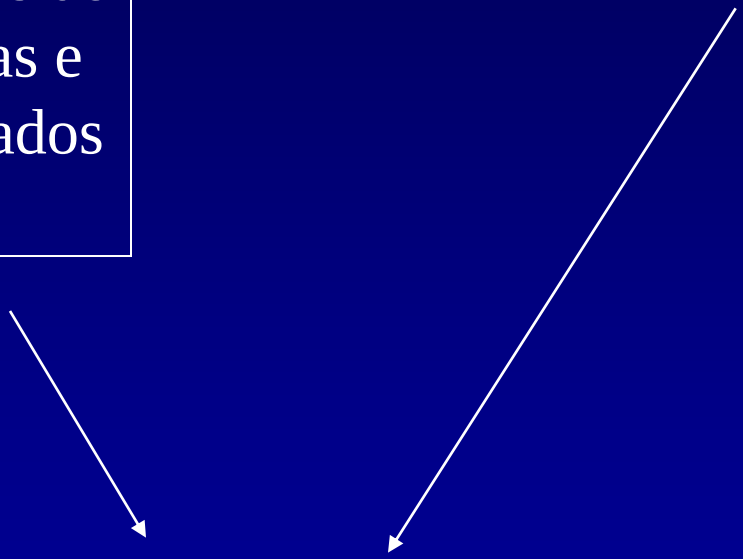
Modelo de incentivo-sensibilização (Robinson & Berridge, 1993)

Sensibilização

"hipersensibilidade aos efeitos motivacionais de incentivo das drogas e de estímulos associados a drogas"

+

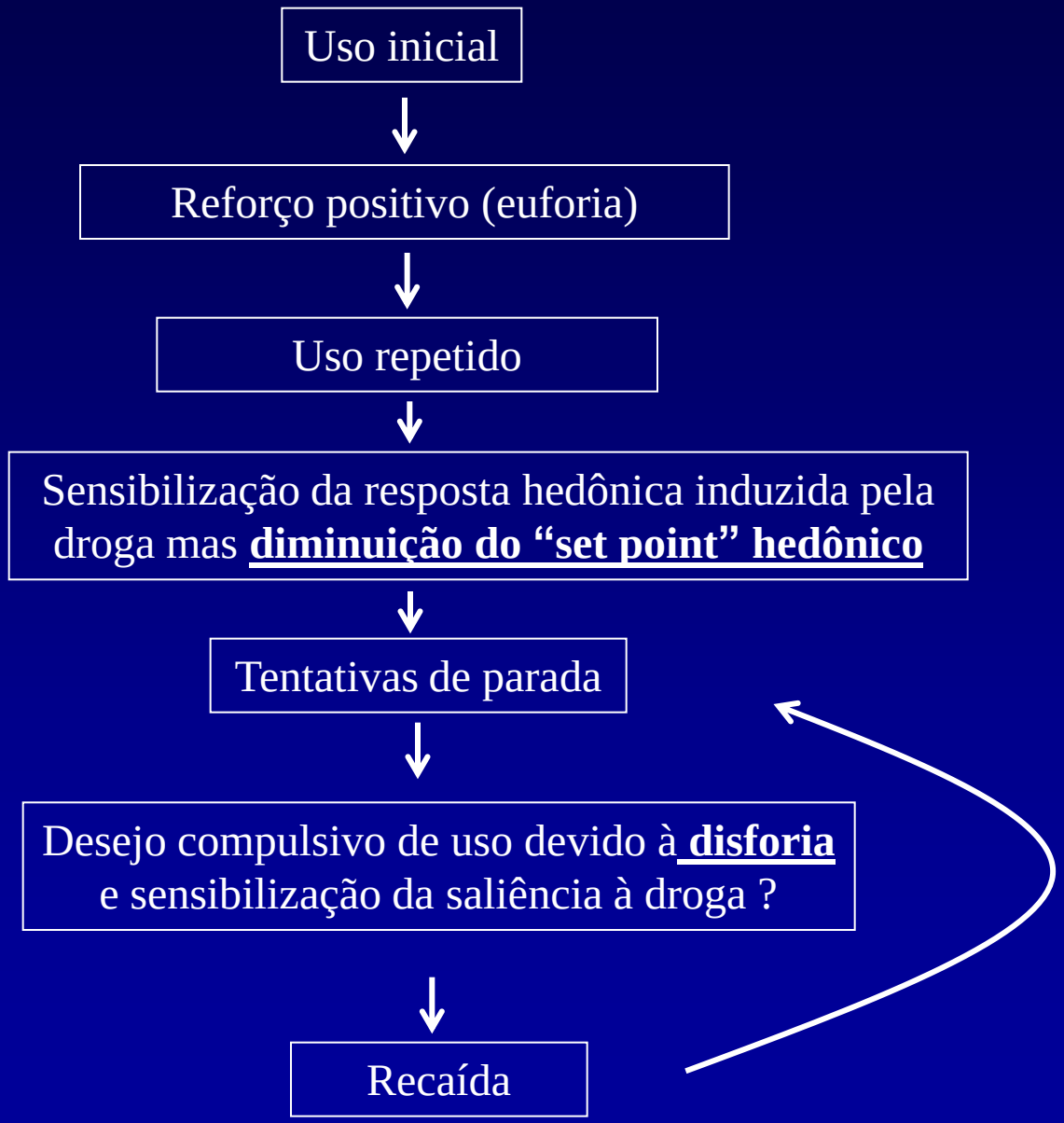
Falhas no controle executivo



Adicção

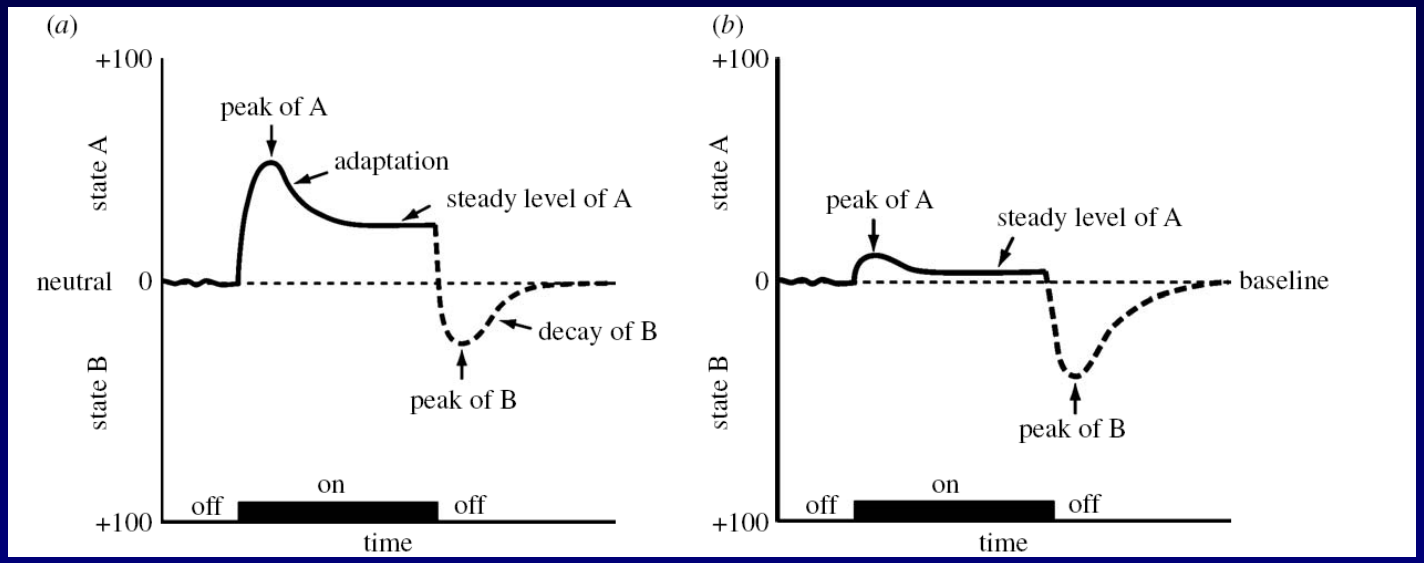
Drogas que produzem adicção alteram principalmente o "querer" ao invés do "gostar"

Modelos explicativos

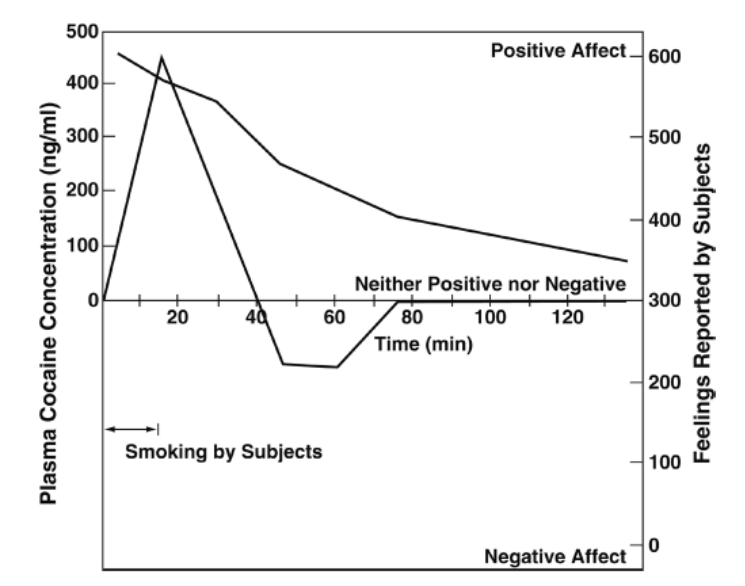


Modelo de processos oponentes (Solomon & Corbit, modificada por Koob & Le Moal, 1997)

Teoria dos processos oponentes (Koob e Le Moal): recrutamento de sistema anti-recompensa (ênfase na disforia causada pela retirada da droga)

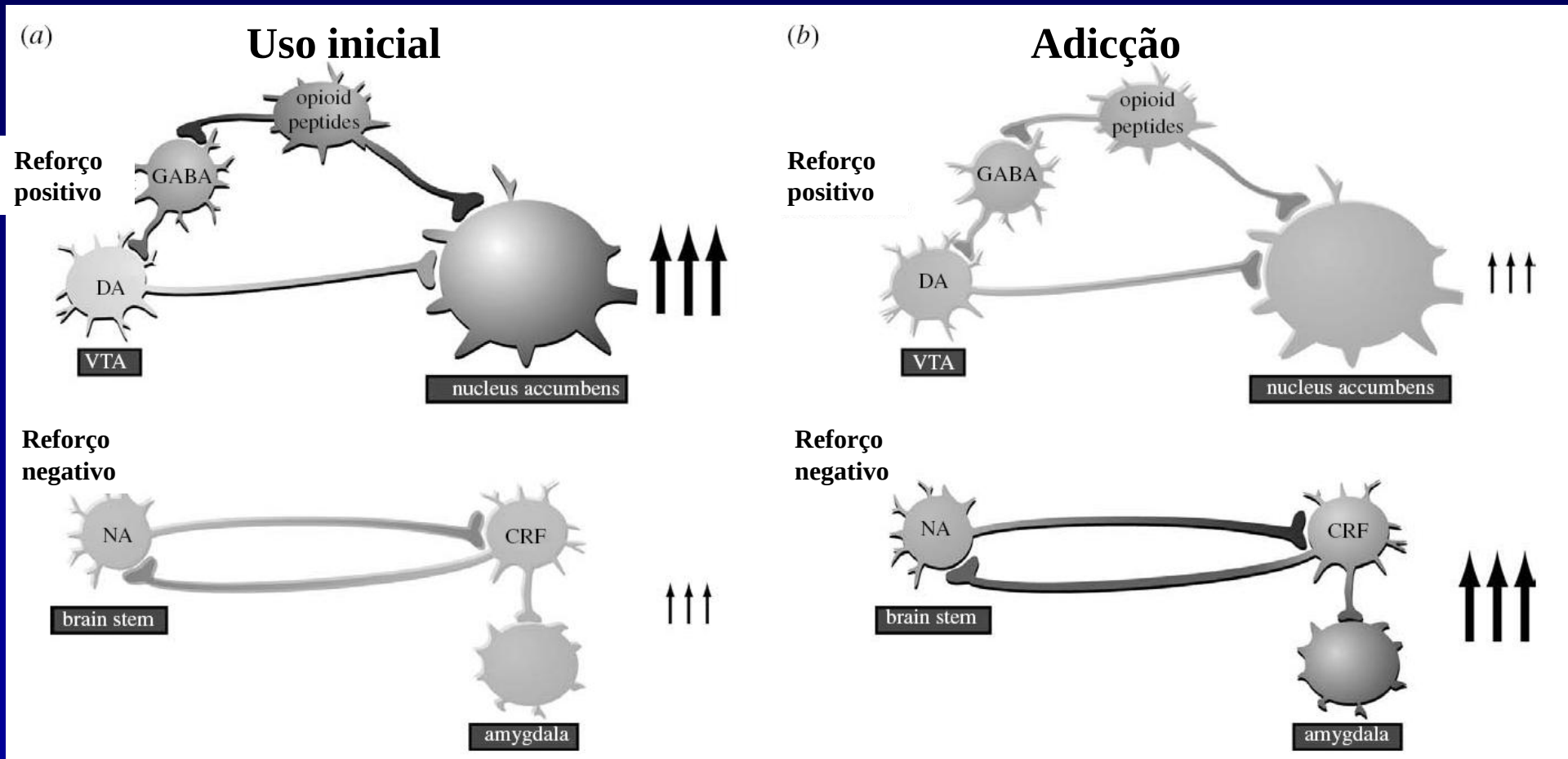


Estímulo novo ***Estímulo familiar, repetido***



Ex. Alterações de humor após cocaína: efeitos positivos são seguidos por humor negativo (ansiedade, depressão, cansaço, vontade de consumir cocaína) mesmo com níveis plasmáticos elevados da droga (Van Dyke & Byck, 1982)

Adaptações neurobiológicas em adicção : estado alostático causado pelo uso repetido da droga com ↑ **crônico do "set point" de recompensa por ↓ função dos circuitos de recompensa ↑ função de sistemas anti-recompensa**



Koob & Le Moal 2008

Everitt & Robbins 2005: problema primário de aprendizado e memória

Auto-administração crônica de drogas de abuso

↓

alterações patológicas em sistemas de memória e aprendizado

↓

hábitos de procura compulsiva de droga

Controle

Uso inicial voluntário

Córtex pré-frontal

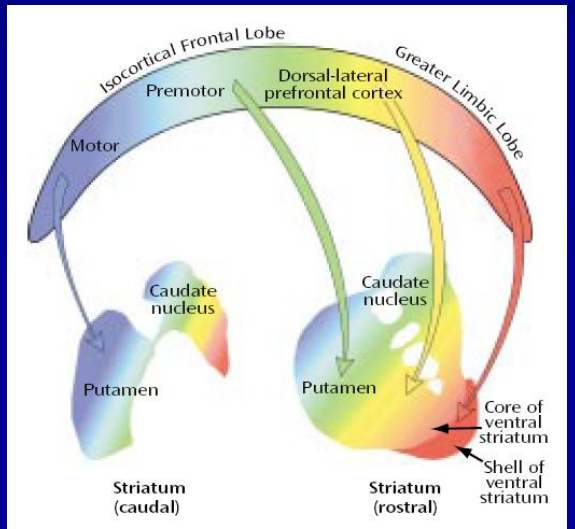
Estriado ventral (accumbens)

<u>Uso habitual e compulsivo</u>

(“S-R habit”)

Estado subjetivo do “must do” ao invés de querer

estriado



Estriado dorsal

Visão atual mais prevalente

Drogas que produzem adicção alteram, com a repetição, principalmente o "querer" ao invés do "gostar" *(Modelo de incentivo-sensibilização, Robinson & Berridge, 1993)*

Além disso, a disforia pela ausência da droga e mecanismos alterados de aprendizado podem também ser importante *(Modelo Koob & Le Moal, 1997, Robbins e Everitt)*

Heroína

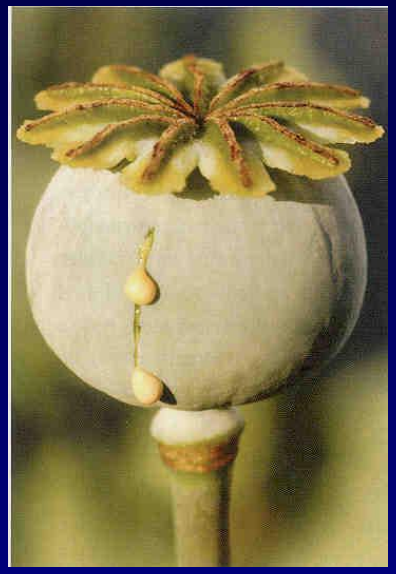
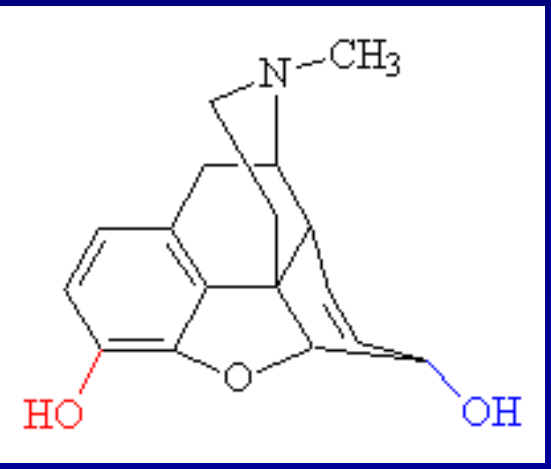
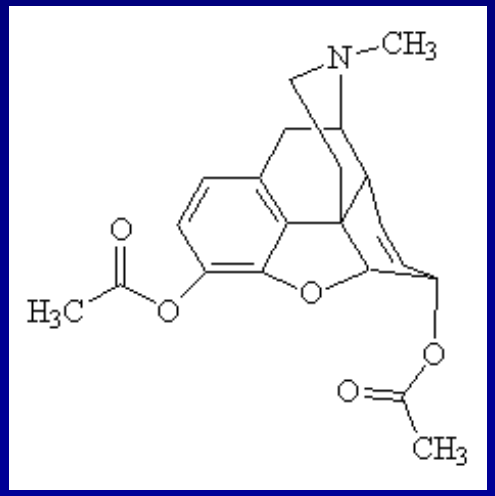


Figure 10.2 Mail order advertisement for opium preparations to treat pain and cough (laudanum) and diarrhea (paregoric) from the 1897 Sears, Roebuck and Co. catalog.





Morfina

Heroína

BAYER

PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

We are now sending to Physicians throughout the United States literature and samples of

ASPIRIN

The substitute for the Salicylates, agreeable of taste, free from unpleasant after-effects.

HEROIN

The Sedative for Coughs,

HEROIN HYDROCHLORIDE

Its water-soluble salt.

You will have call for them. Order a supply from your Jobber.

Write for literature to

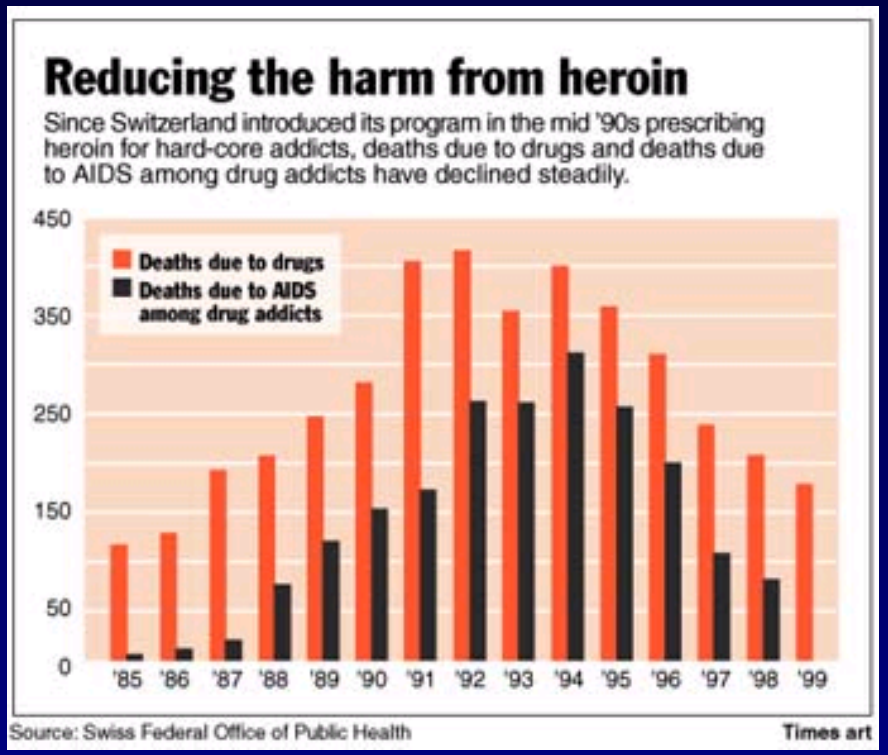
FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.

40 Stone Street, New York,

SELLING AGENTS

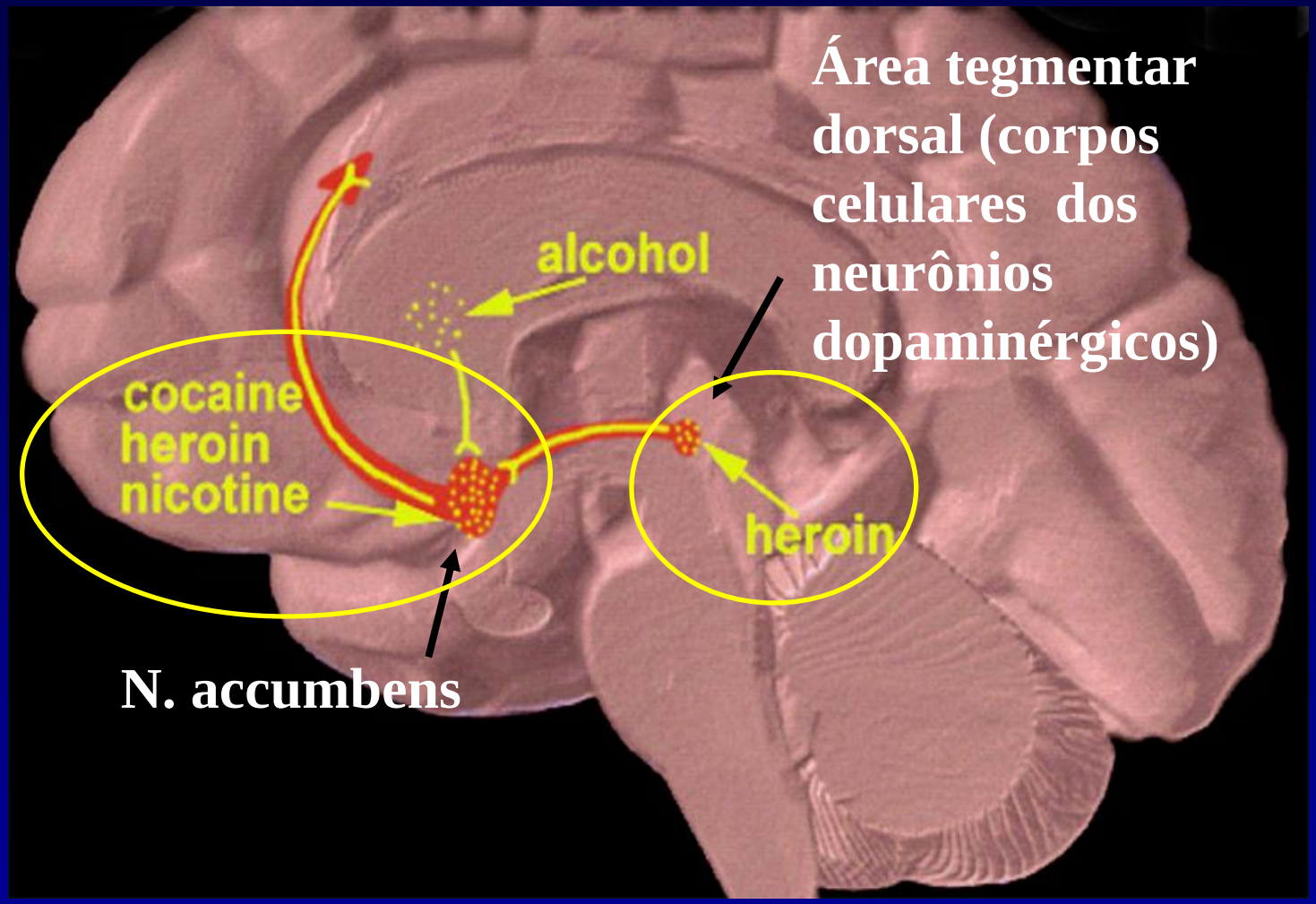
Uso E.V.

(40% usuários: hepatite C)



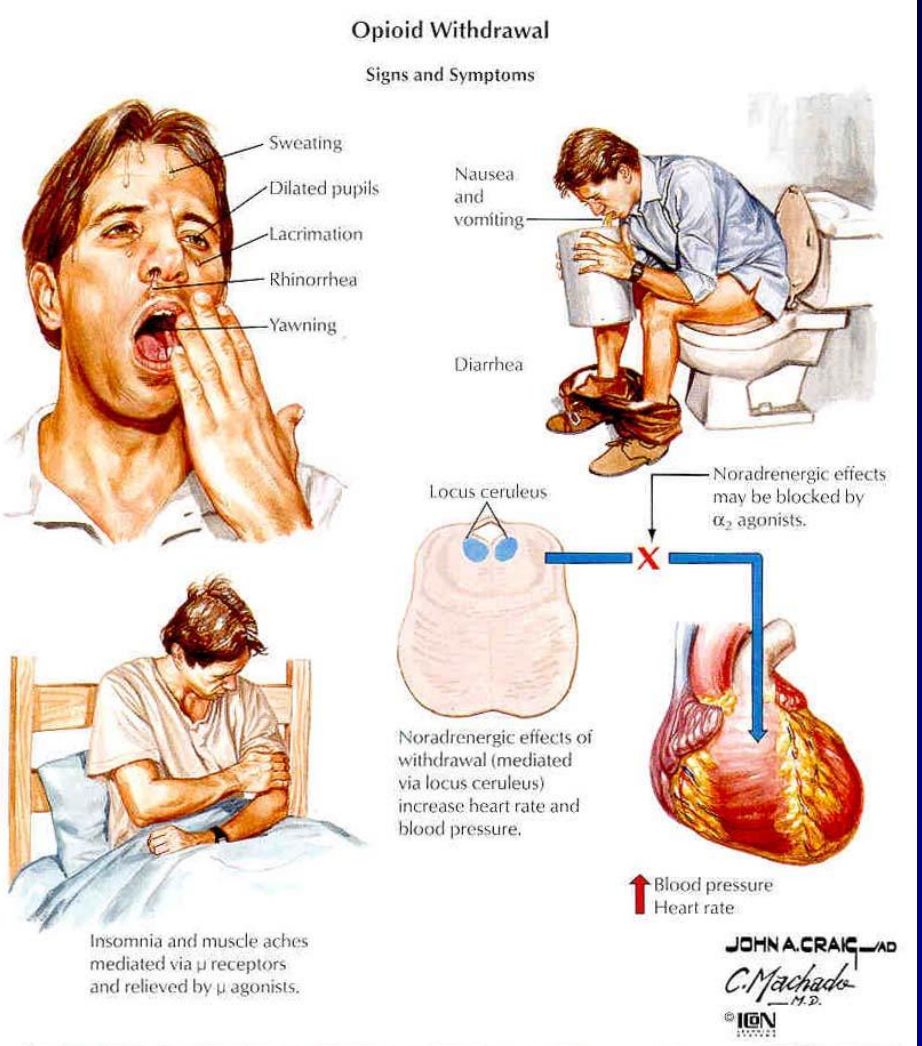
Mortes por AIDS entre dependentes (e efeito de programa de distribuição governamental)

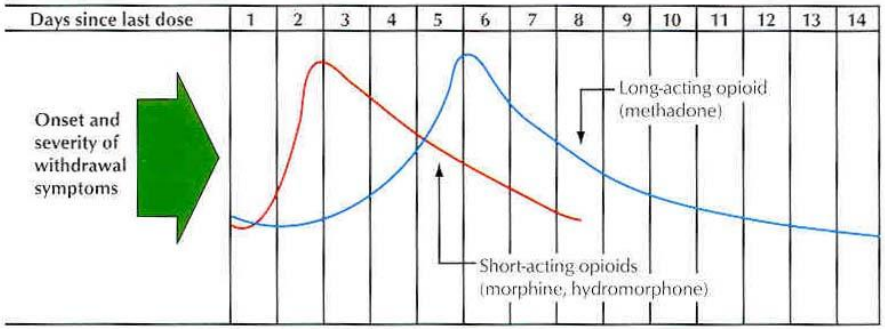
Relação dose letal/farmacológica= 6,0



A heroína ativa o sistema de recompensa <u>direta</u> e <u>indiretamente</u>

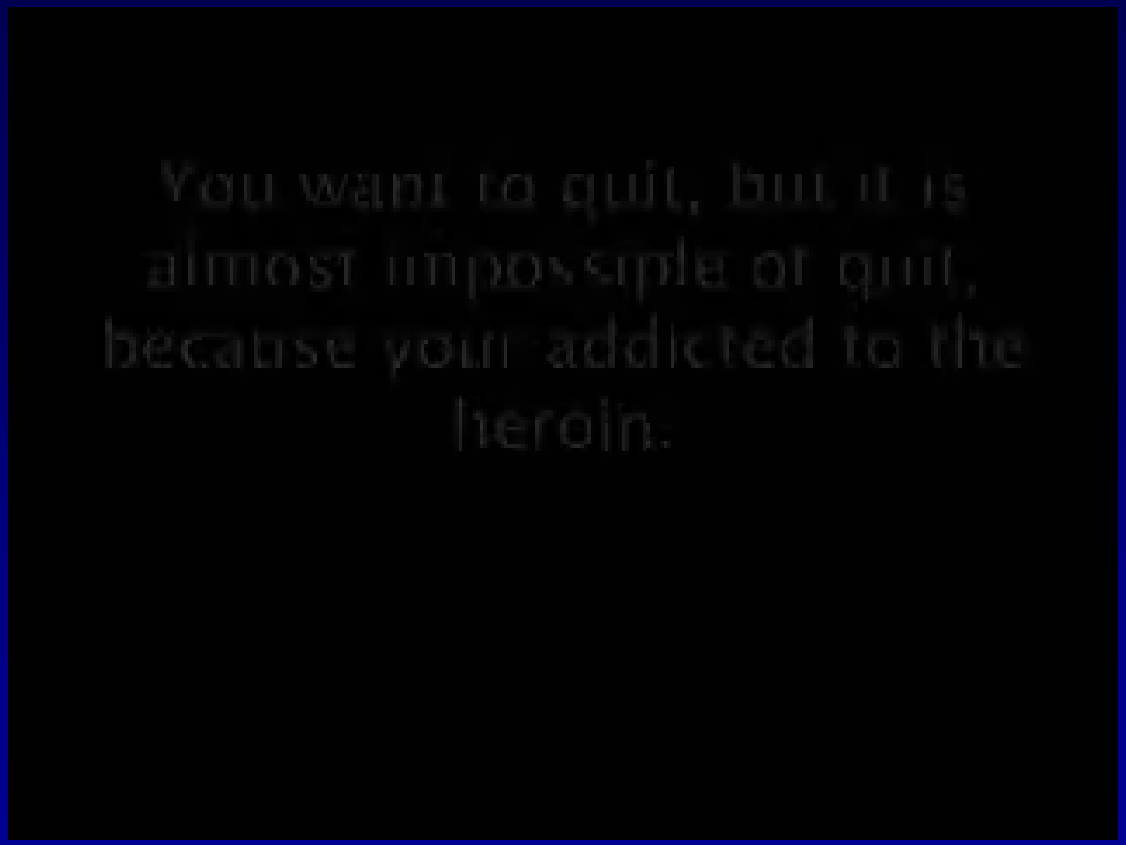
Síndrome de abstinência a opióides





Severity of opioid withdrawal varies with dose and duration of opioid use. Onset and duration of symptoms after last drug dose depend on half-life of particular drug.

Síndrome de abstinência à Heroína



Cena do filme Cristiane F.

Opióides: tratamento da síndrome de abstinência

Metadona ($t_{1/2}$= 36 h versus 2 h para morfina), levo-alfa-acetilmethadol (LAAM)

Outros: buprenorfina, agonistas α_2

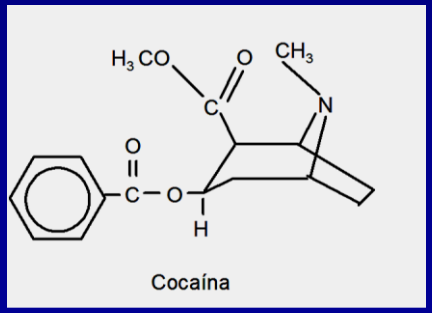
Opióides: manutenção do tratamento

Metadona, levo-alfa-acetilmethadol (LAAM)

Buprenorfina (com naloxona: suboxone, uso oral)

Naltrexona

Cocaína



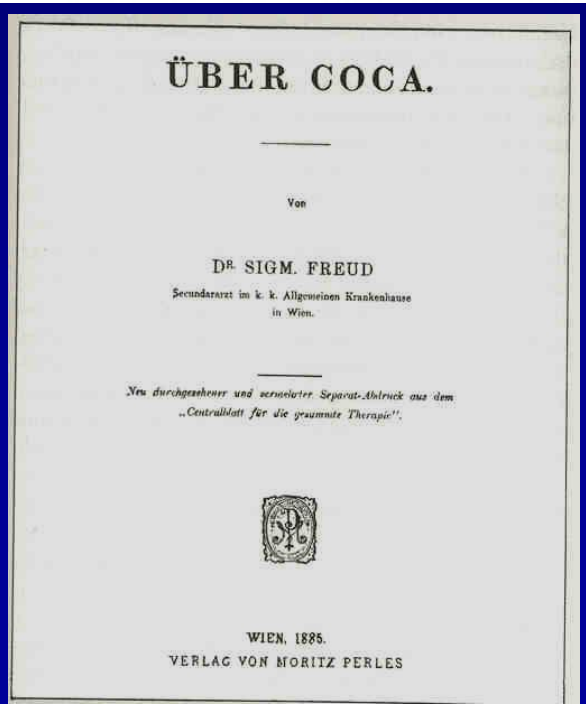
Cocaína

Cloridrato de cocaína

“Crack”

Cocaína

Vin Mariani Ad (1894)
Poster by Jules Chéret. Erowid.org Archive



ÜBER COCA.

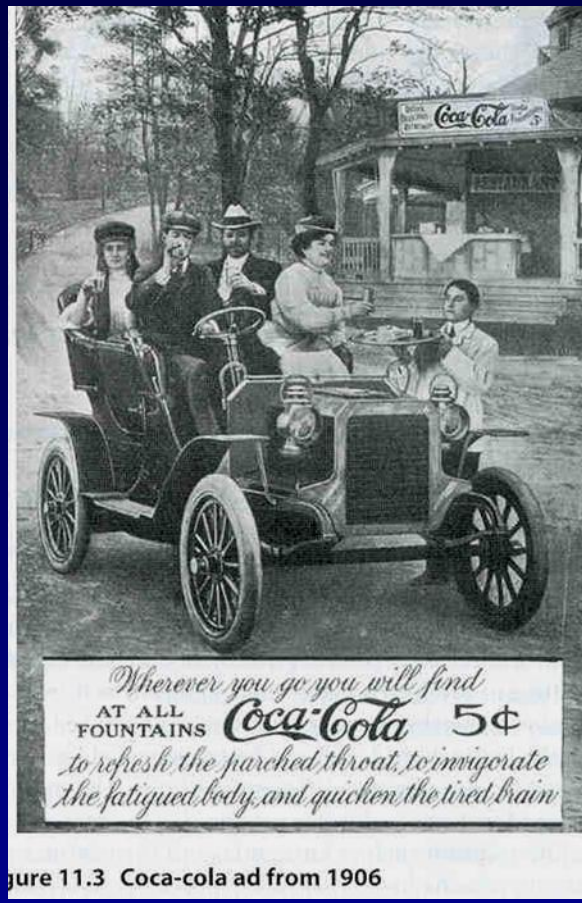
Von

DR. SIGM. FREUD

Secundararzt im k. k. Allgemeinen Krankenhause in Wien.

Neu durchgesehener und vermehrter Separat-Abdruck aus dem „Centralblatt für die gesammte Therapie".

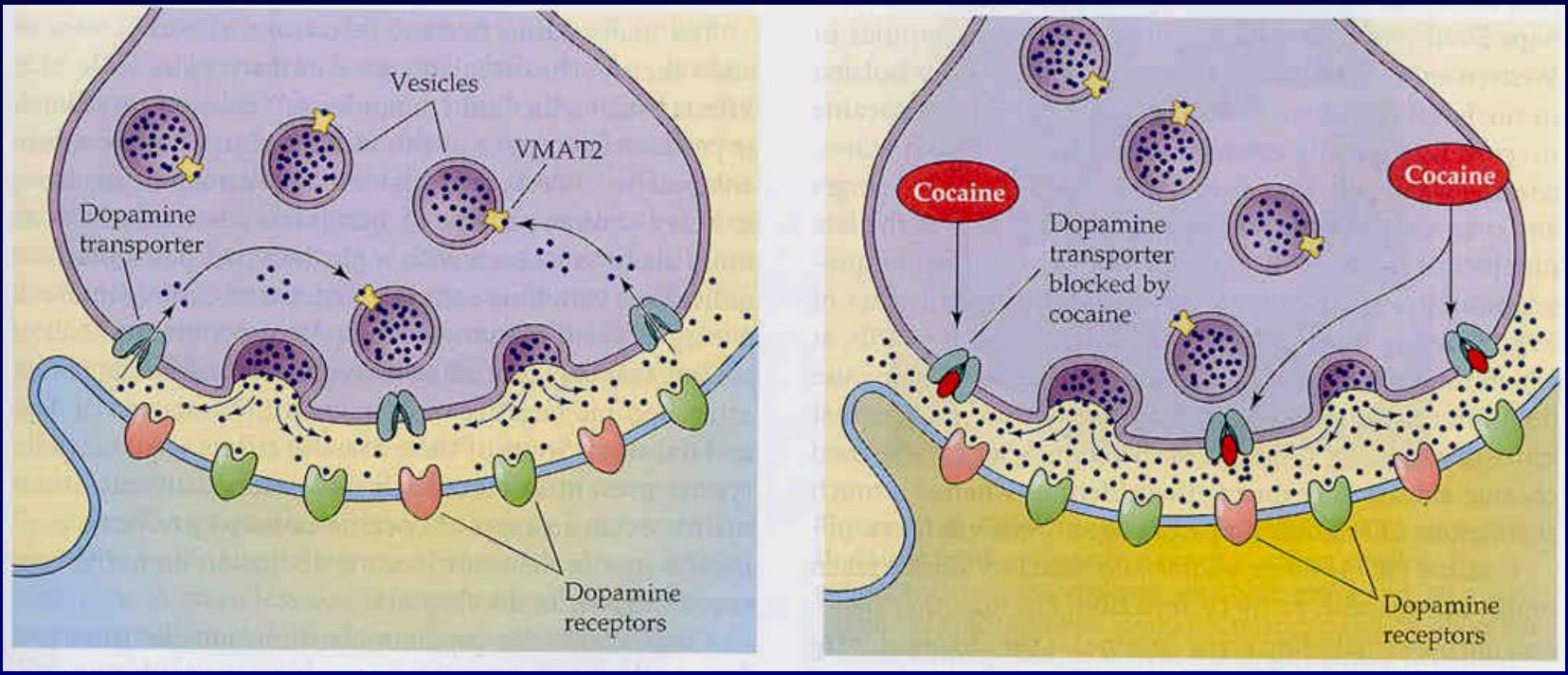
WIEN, 1885.
VERLAG VON MORITZ PERLES



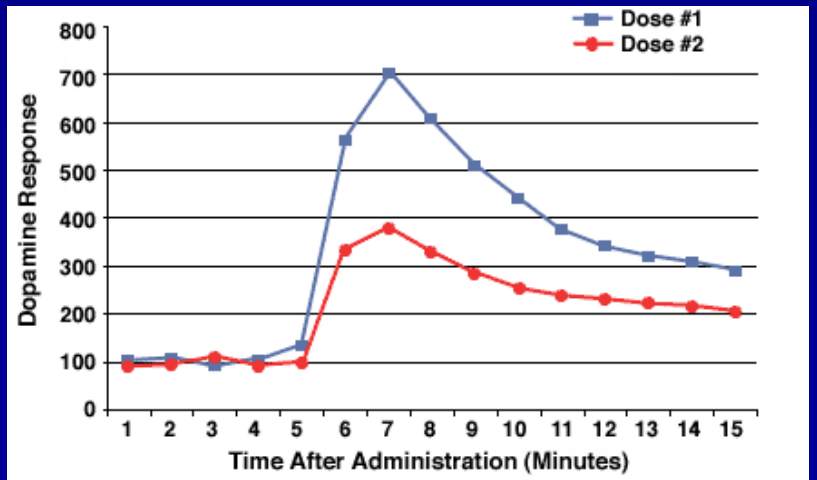
gure 11.3 Coca-cola ad from 1906

Administração do sal (cloridrato) de cocaína

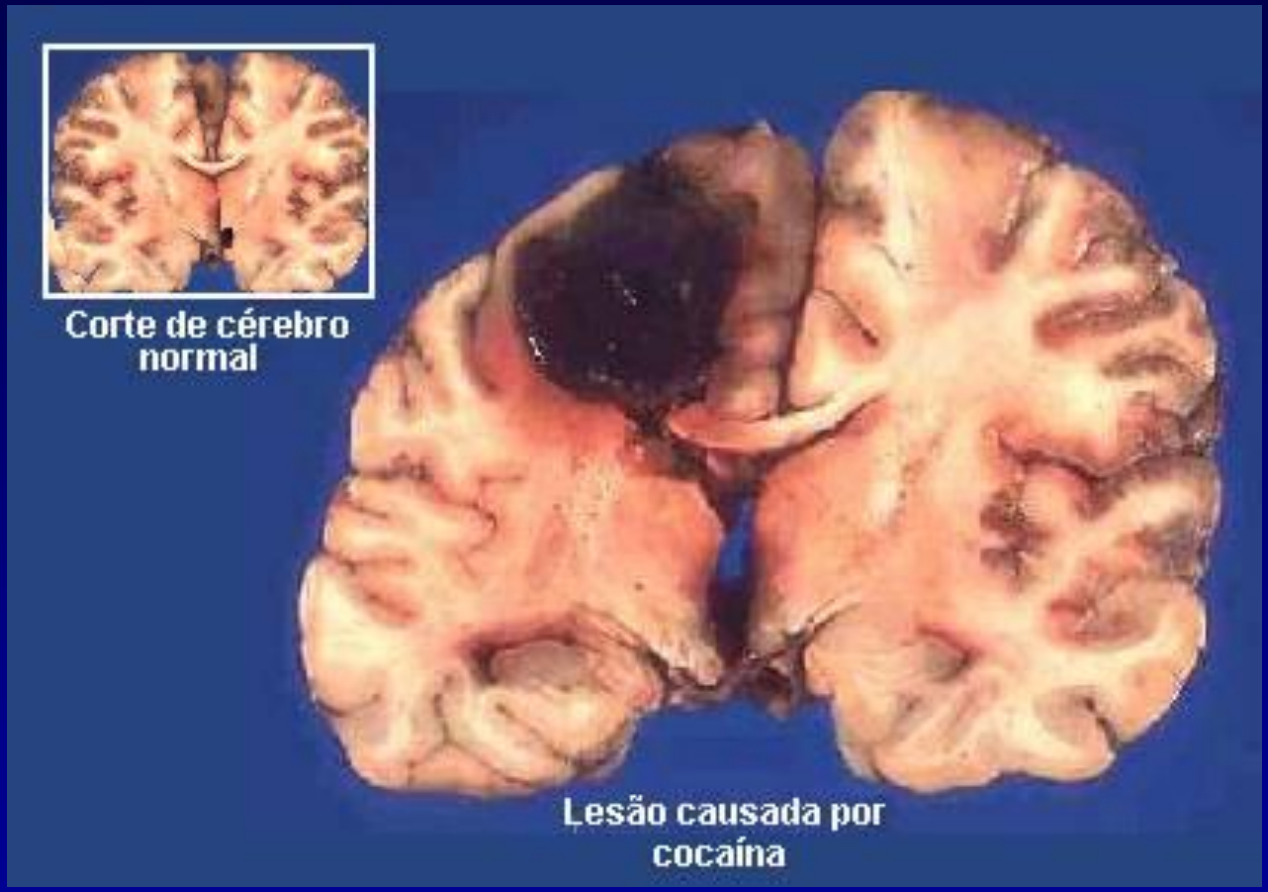
“Cachimbos” para crack



Mecanismo de ação da cocaína: <u>bloqueio da recaptação de dopamina</u>, serotonina e noradrenalina e efeito anestásico local por bloueio de canais de sódio voltagem-depdendentes



Tolerância aguda (taquifilaxia) à cocaína



Cardoso S & Sabbatini R, 2004

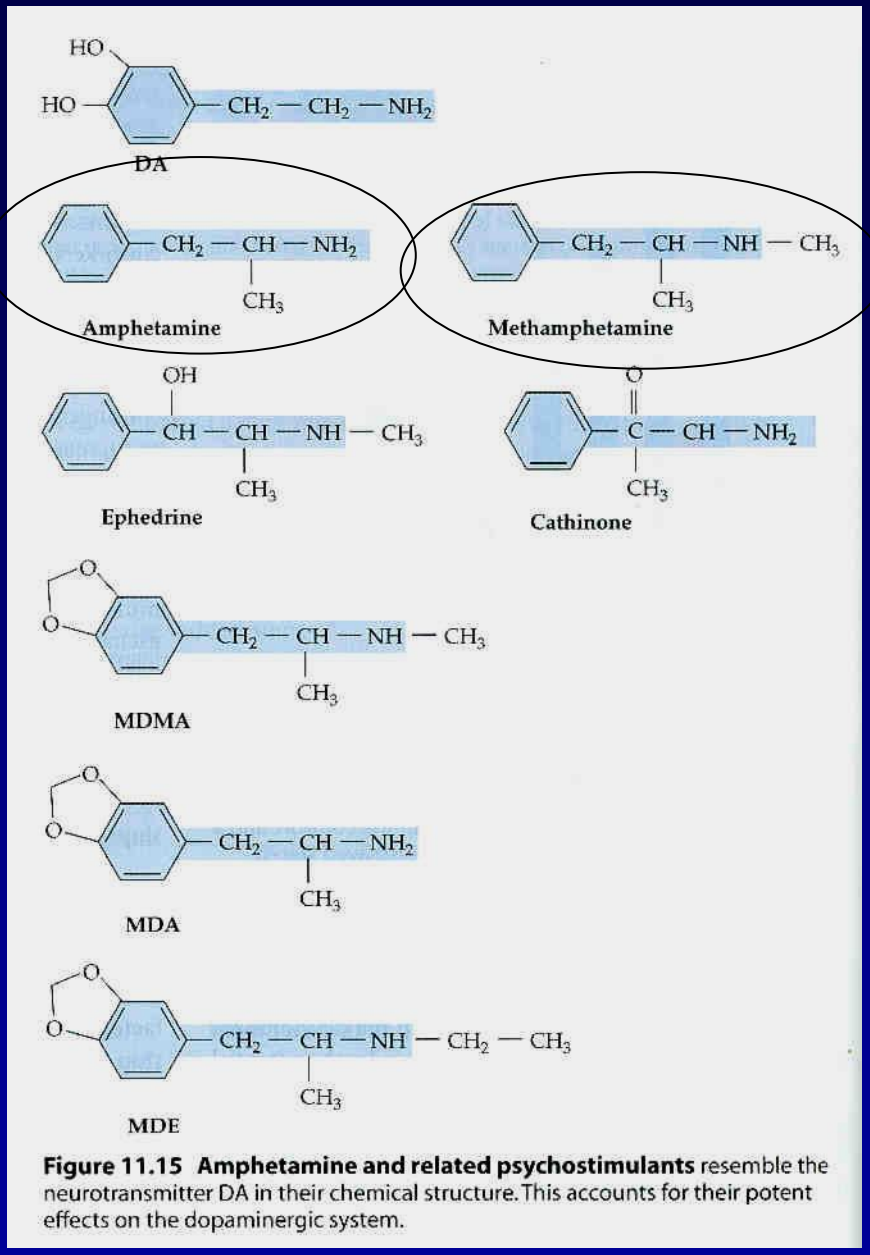
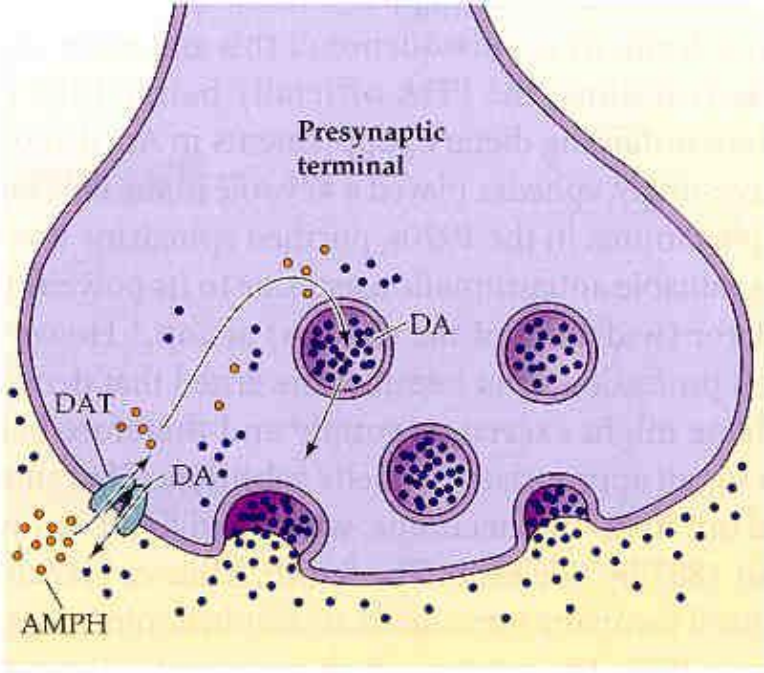
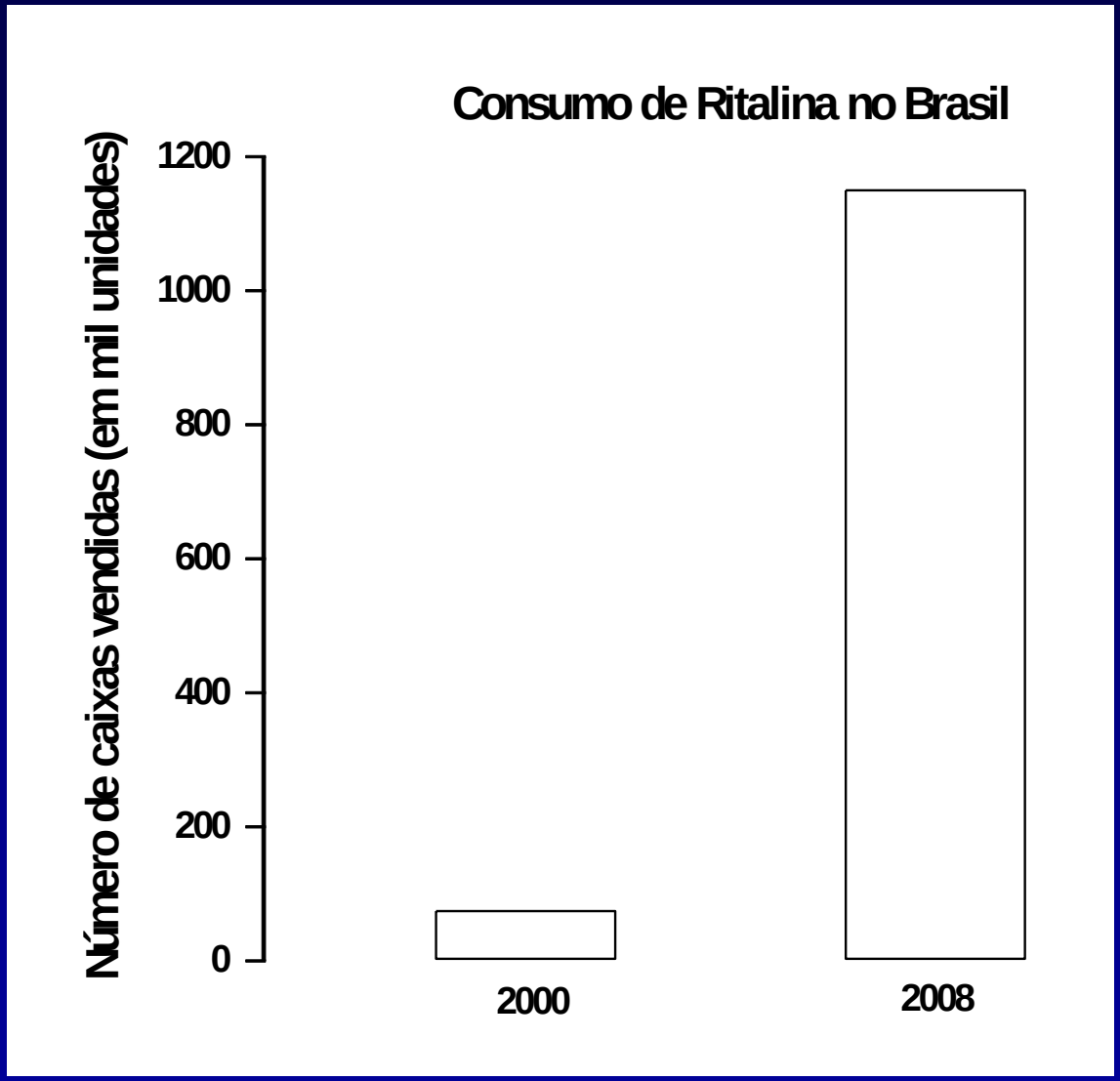


Figure 11.15 Amphetamine and related psychostimulants resemble the neurotransmitter DA in their chemical structure. This accounts for their potent effects on the dopaminergic system.



Anfetamina: libera monoaminas (dopamina, noradrenalina e serotonina) e inverte a bomba de recaptação

Metilfenidato (“ritalina”)



A 'TARJA PRETA' NA NOITE

Medicamentos de uso controlado consumidos de maneira perigosa

RITALINA
estimulante
(cloridrato de metilfenidato)

Indicação médica:
transtorno de deficit de atenção e hiperatividade
Efeitos colaterais:
insônia, nervosismo, diminuição do apetite, cefaleia, gastrite
Como é usada na balada:
Os jovens esmagam os comprimidos e aspiram o pó. Quando aspirada, a droga tem seus efeitos potencializados. Podem incluir: euforia, alucinação, paranoia, crise de pânico, aumento da pressão arterial, taquicardia

BENFLOGIN
anti-inflamatório
(cloridrato de benzidamina)

Indicação médica:
bronquite, luxações, contusões e outros processos inflamatórios
Efeitos colaterais:
insônia, ansiedade, náuseas, irritação gástrica. Misturado com álcool, pode proporcionar efeitos visuais e alucinações
Como é usado na balada:
São ingeridos cerca de 10 comprimidos de uma vez, com álcool

RIVOTRIL
tranquilizante
(clonazepam)

Indicação médica:
ansiedade, depressão, transtorno afetivo bipolar
Efeitos colaterais:
sonolência, afonia, depressão, vertigem
Como é usado na balada:
em geral, é consumido no fim da noite, em gotas, na tentativa de neutralizar os efeitos das drogas ingeridas antes

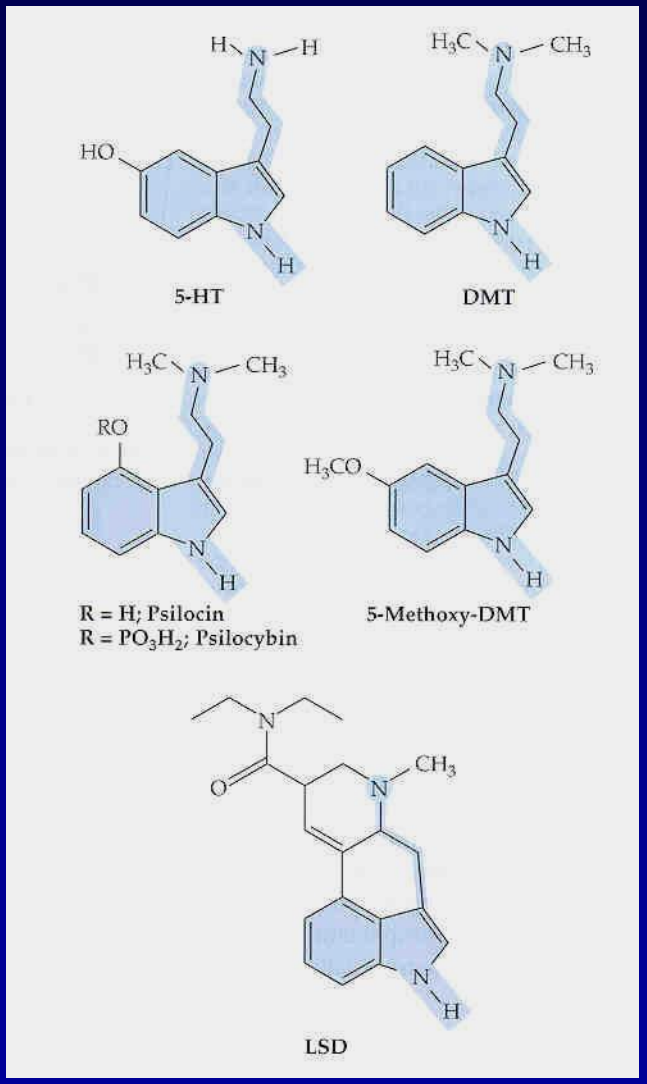
DRAMIN
antiemético
(dimenidrato)

Indicação médica:
enjoos, labirintite
Efeitos colaterais:
sonolência, tontura, retenção urinária
Como é usado na balada:
é ingerido no fim da noite, para "cortar" os efeitos dos estimulantes consumidos antes e dar sono

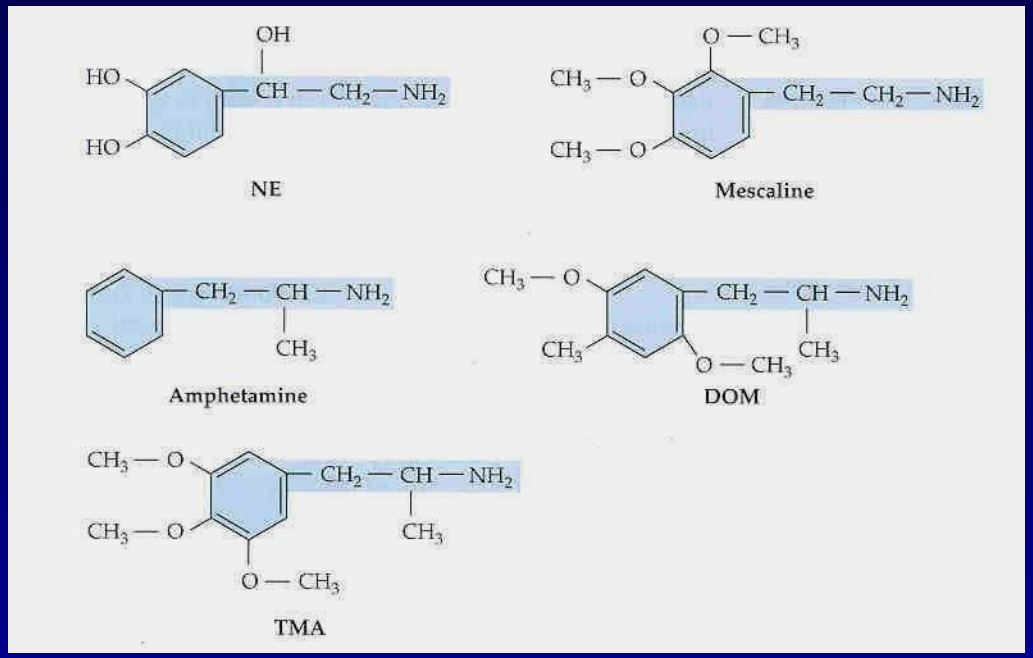
Fonte: www.bulas.med.br

Psicoestimulantes: sem evidências claras até o momento para indicar qualquer tratamento farmacológico

Alucinógenos (psicodélicos ou psicotomiméticos) : LSD, psilocibin, mescalina, DMT



Indolaminas



Feniletilaminas

Peyote

Psilocybe

Efeito comum de alucinógenos em receptores de serotonina (5HT2)

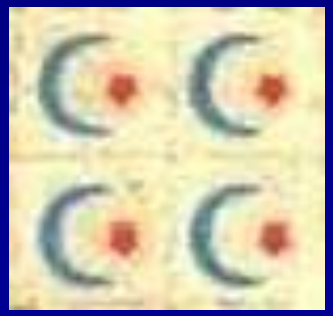
Receptor subtype	LSD	Phenethylamines
5-HT_1 family	+	–
5-HT_{2A}	+	+
5-HT_{2C}	+	+
5-HT_3	–	–
5-HT_4	–	?
5-HT_{5A}	+	–
5-HT_6	+	?
5-HT_7	+	–

Source: After Aghajanian and Marek, 1999.

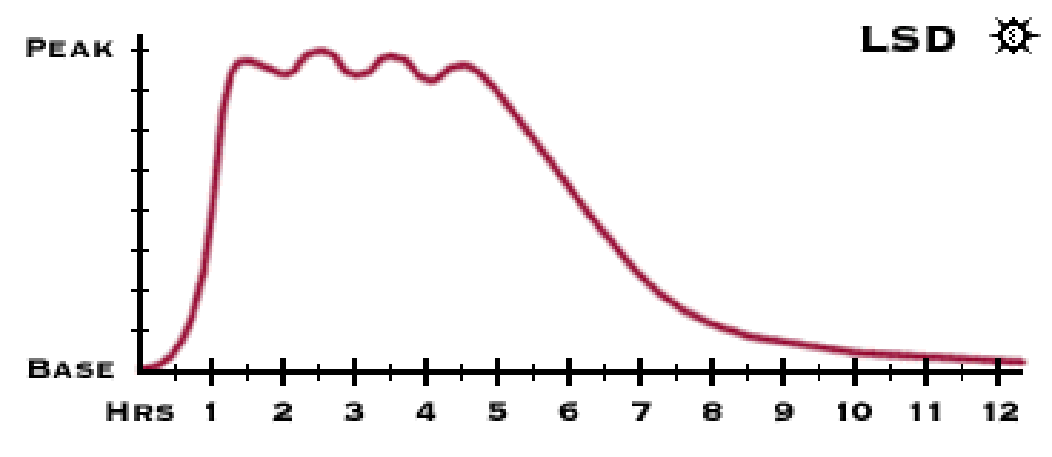
[a] +, significant affinity for that receptor subtype; –, low affinity for that subtype; ?, no currently available data.

LSD: apresentações



LSD



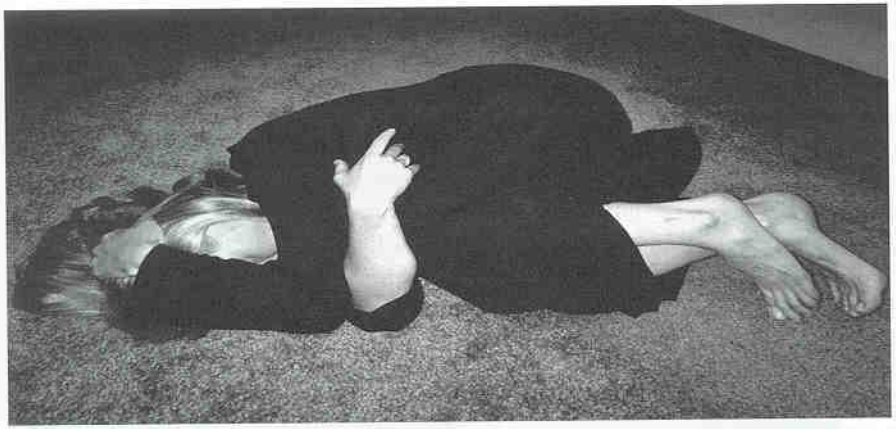
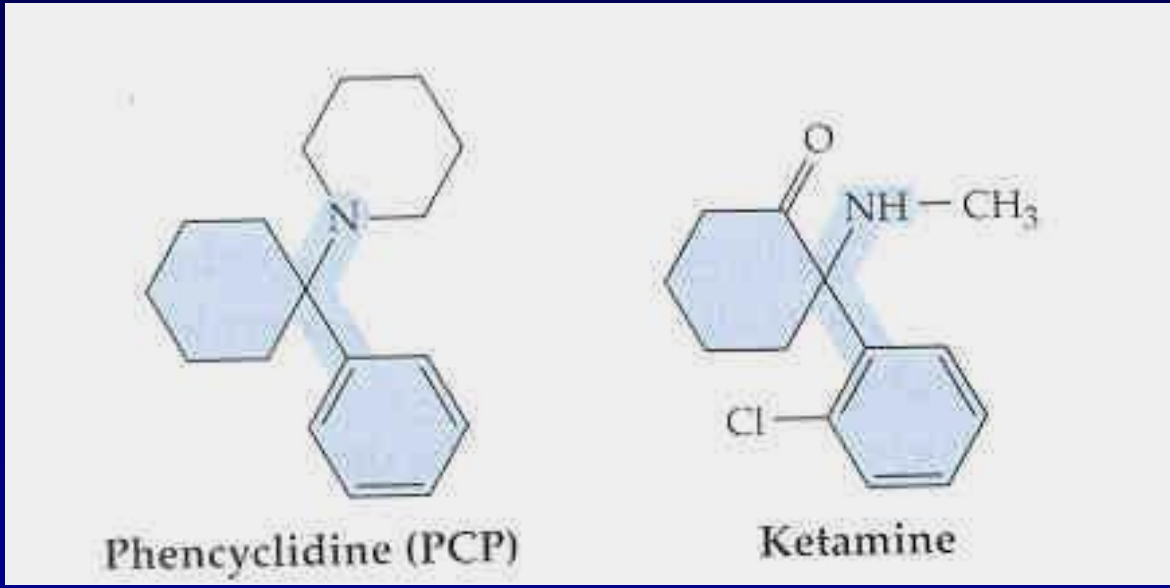


Figure 14.9 LSD users sometimes experience acute panic or anxiety reactions to the drug (a "bad trip").

Fenciclidina (PCP) e Ketamina



MDMA (ecstasy)

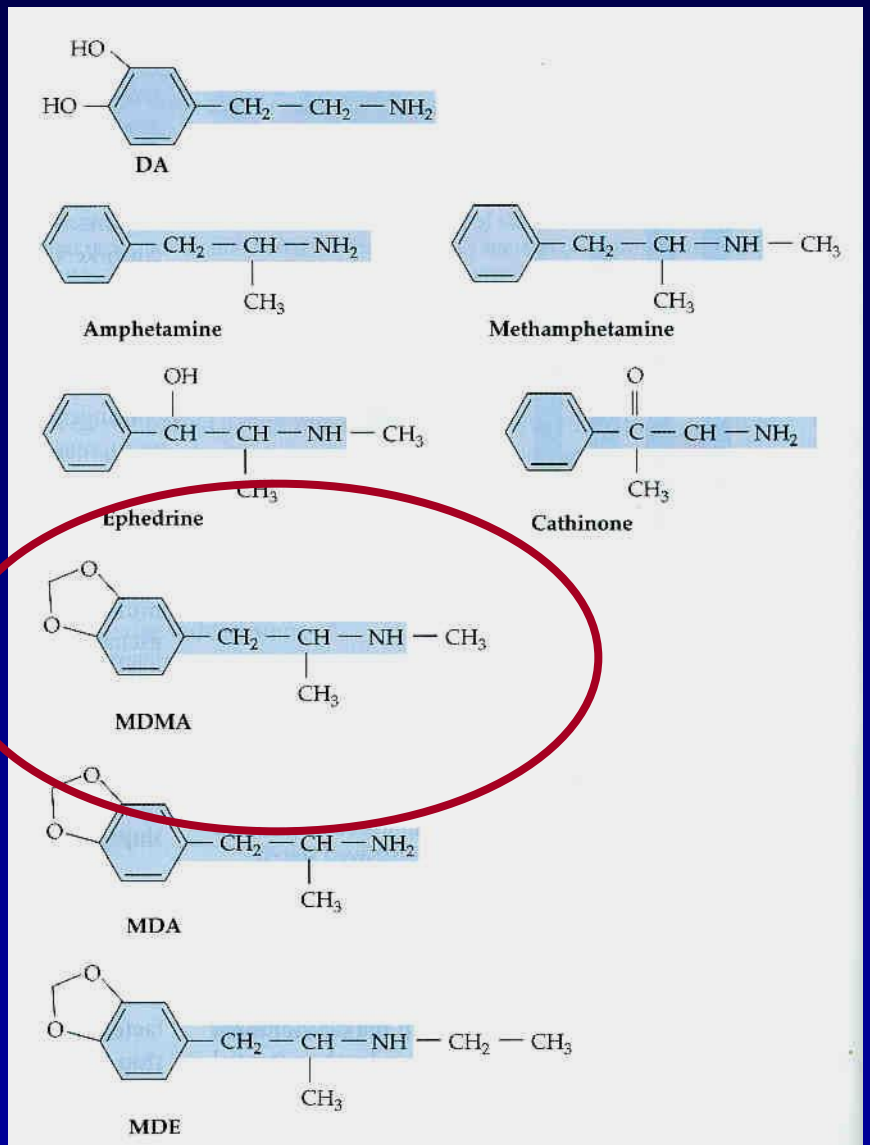
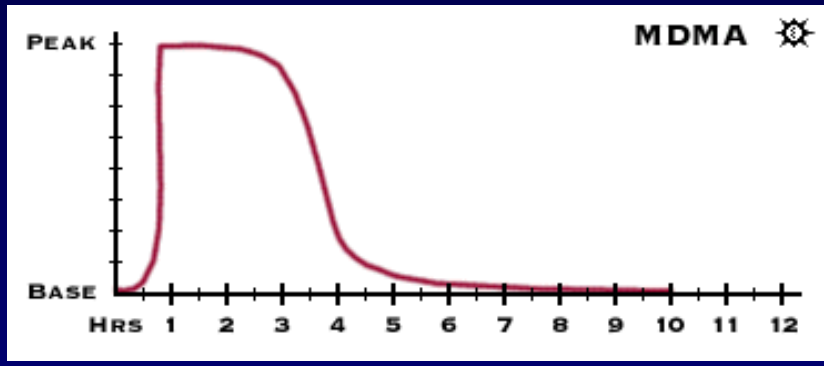
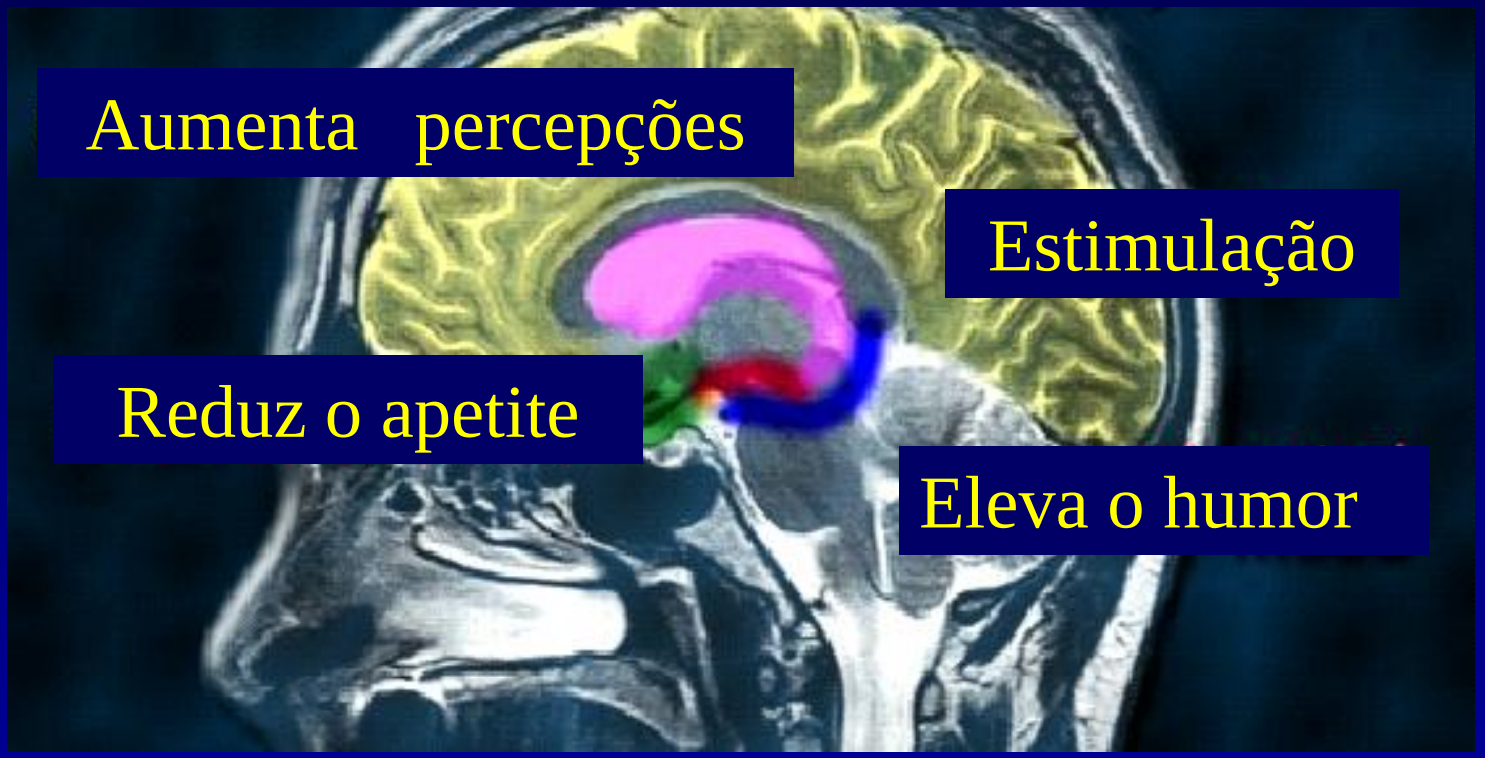


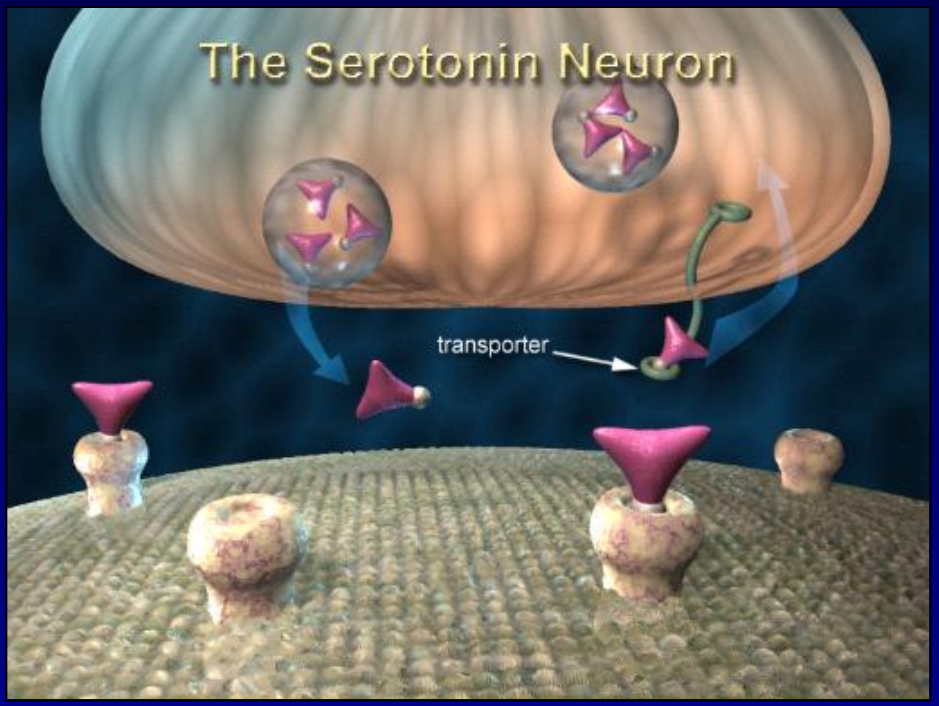
Figure 11.15 Amphetamine and related psychostimulants resemble the neurotransmitter DA in their chemical structure. This accounts for their potent effects on the dopaminergic system.

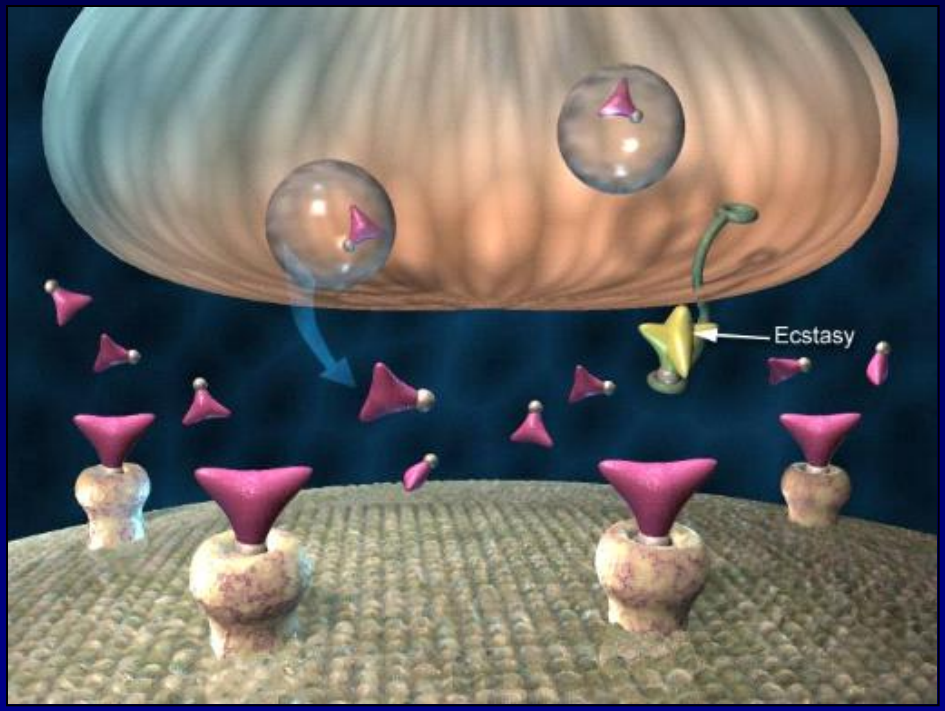


Uso em “raves”

Efeitos agudos do ecstasy



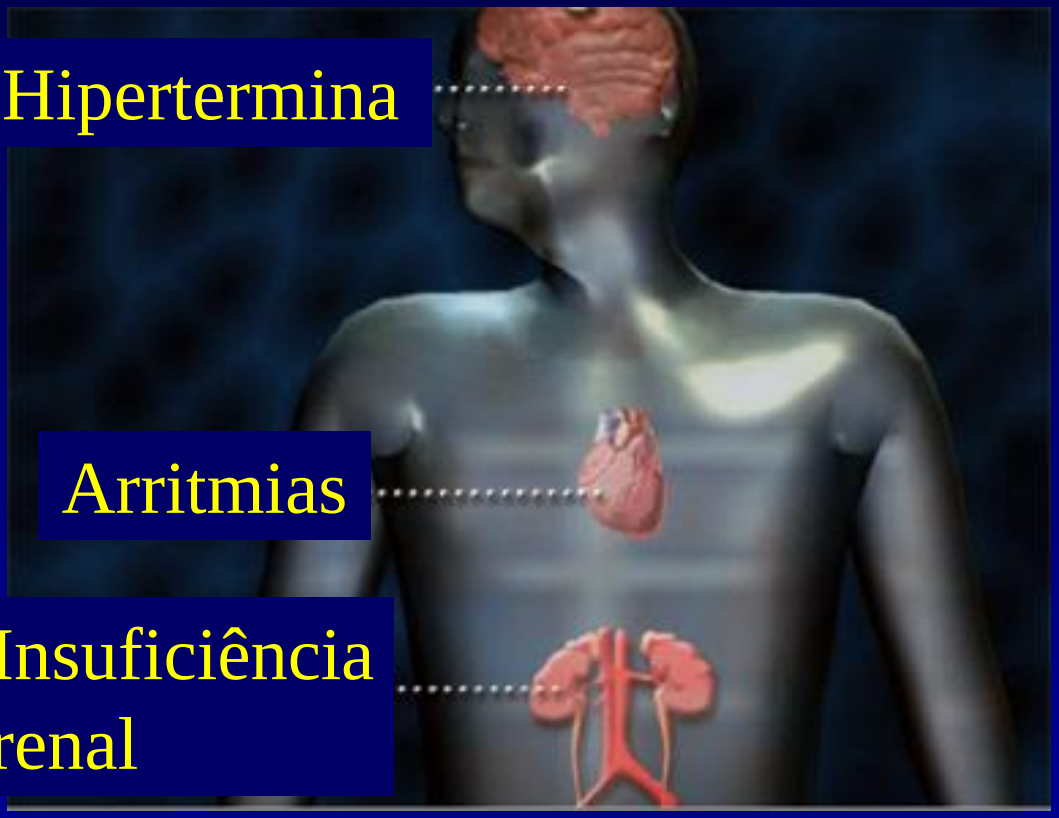


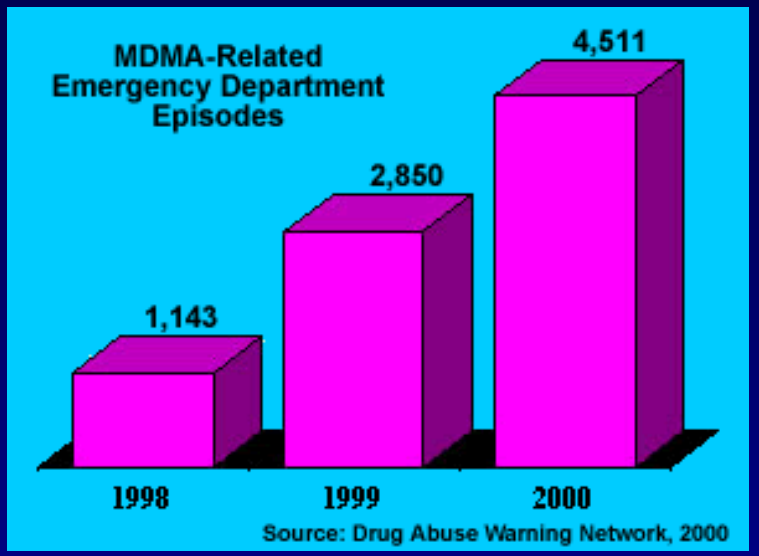


Sem ecstasy **Com ecstasy**

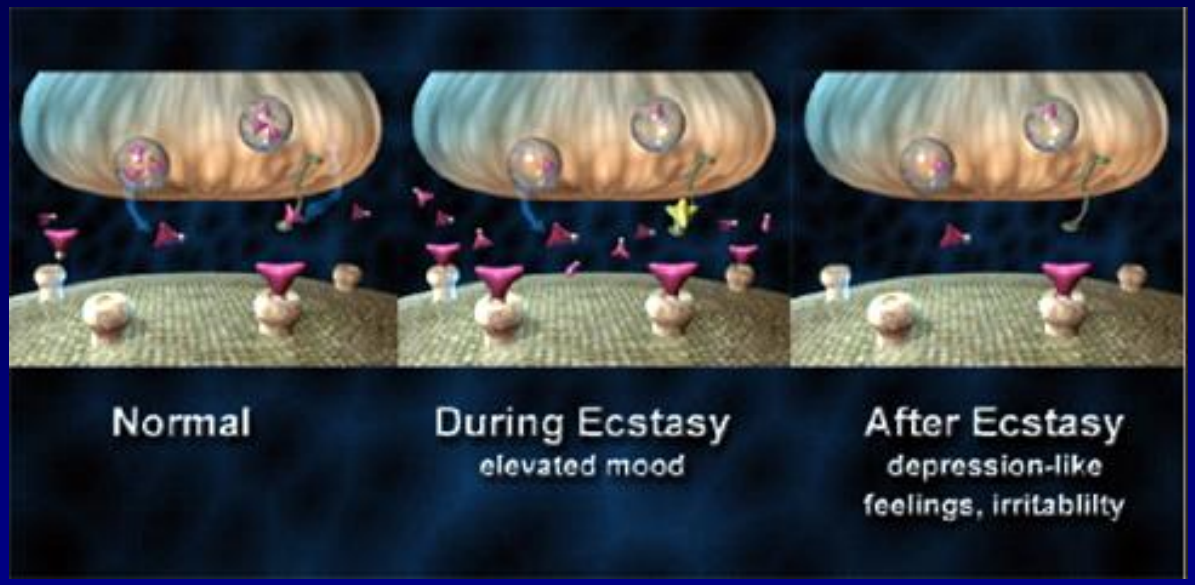
Bloqueia recaptação e aumenta liberação de serotonina (e dopamina)

Intoxicação aguda por ecstasy





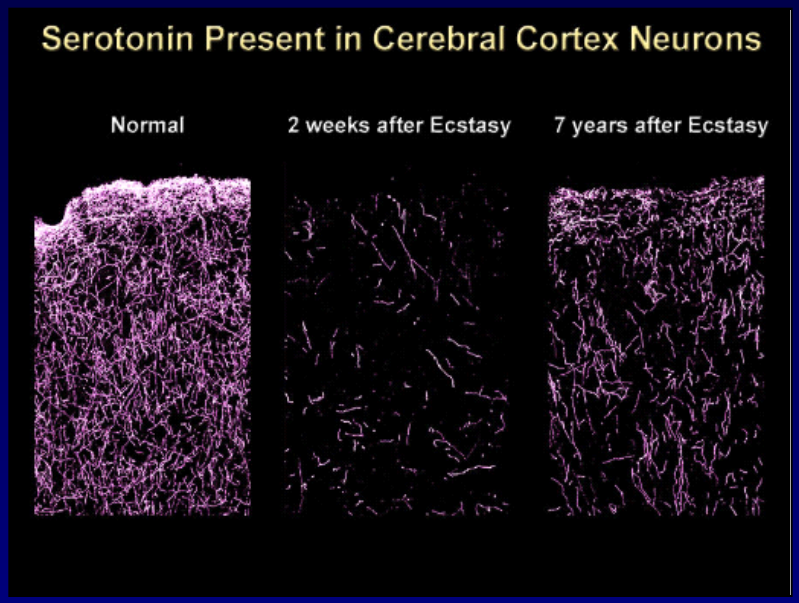
Ao terminar efeito do ecstasy



Depressão

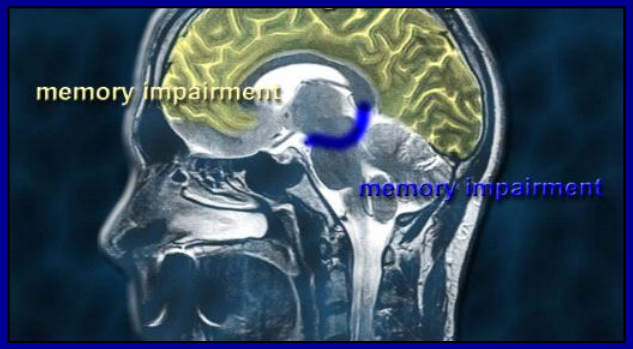
Irritabilidade

Toxicidade crônica?: transportadores de serotonina



Macacos

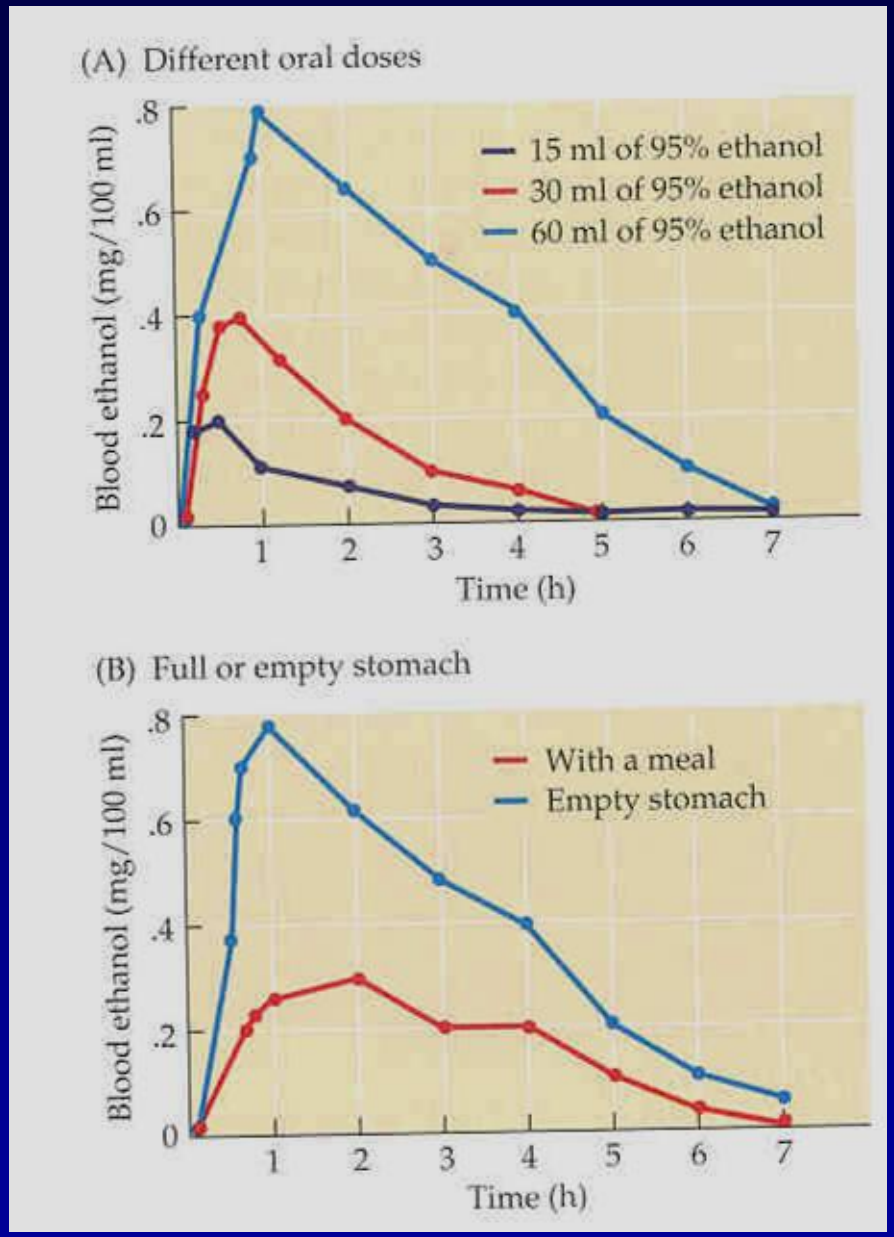
Humanos?



Prejuízos de memória e concentração?

Álcool etílico

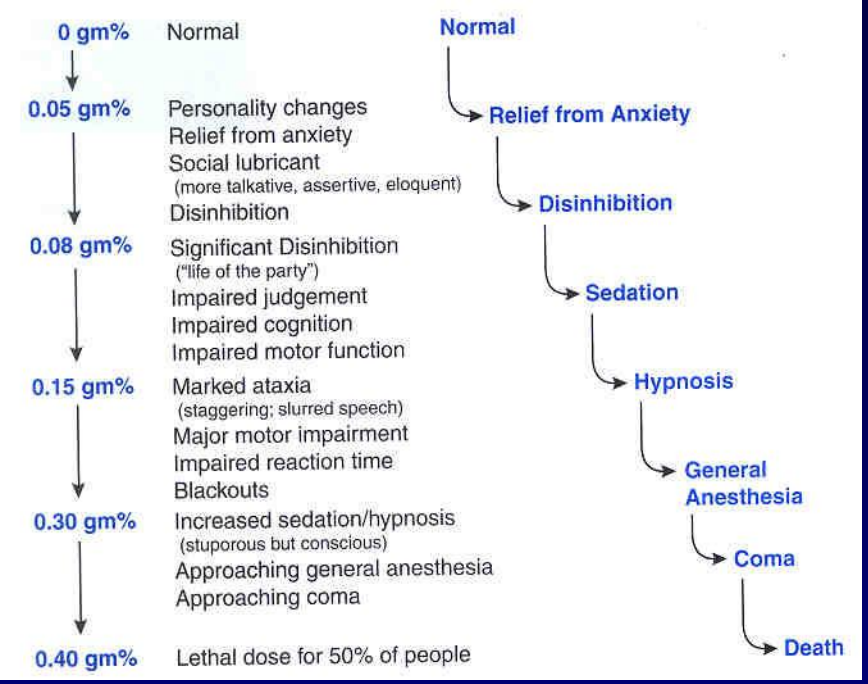
Bebida	% álcool por volume	Tamanho do drink (ml)	Gramas de álcool
Cerveja (lata)	5	355	14,0
Vinho	12	170	16,1
Destilados	40	42,6	13,4

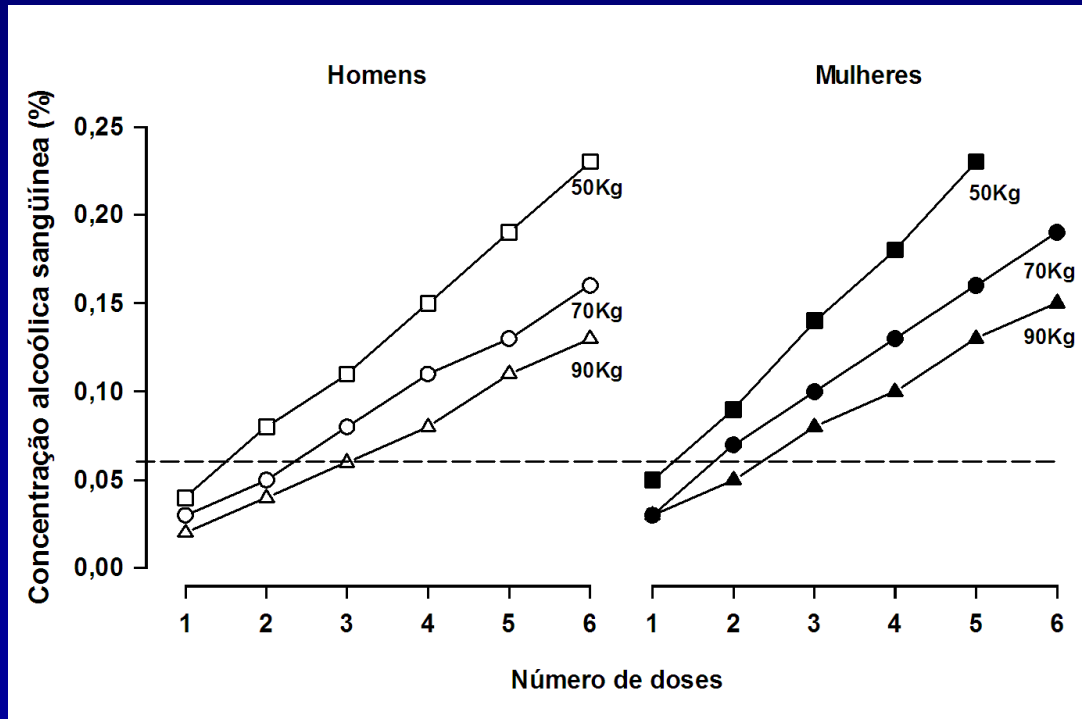


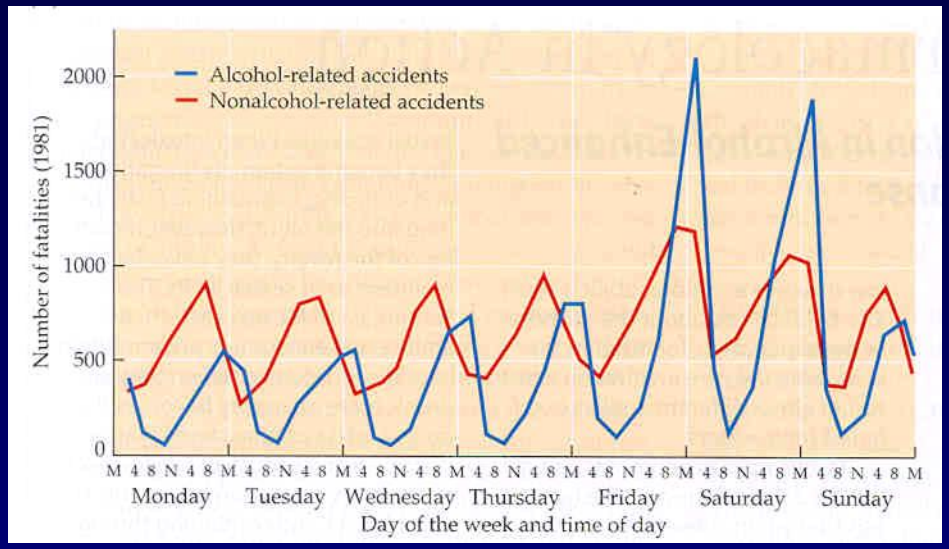
Concentrações de álcool dependendo da dose e do uso concomitante de comida

Efeitos agudos do álcool

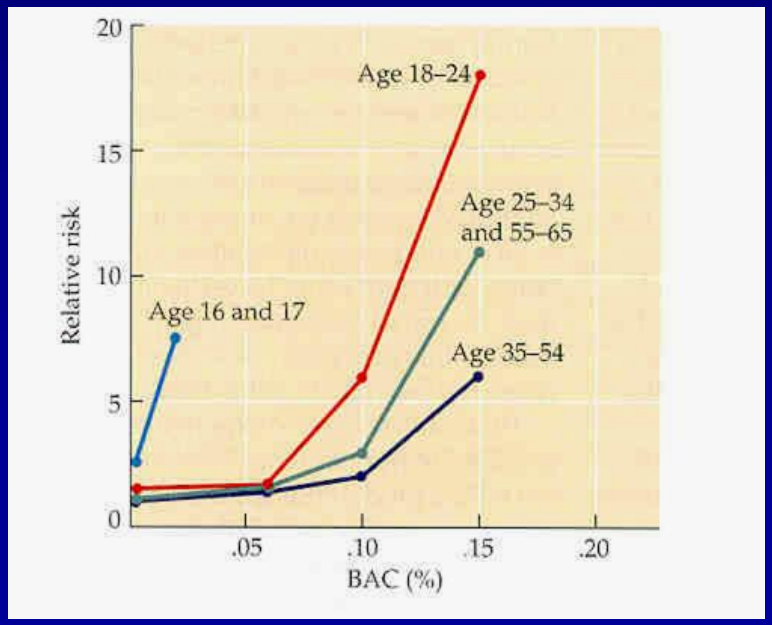
(diferença entre gênero)





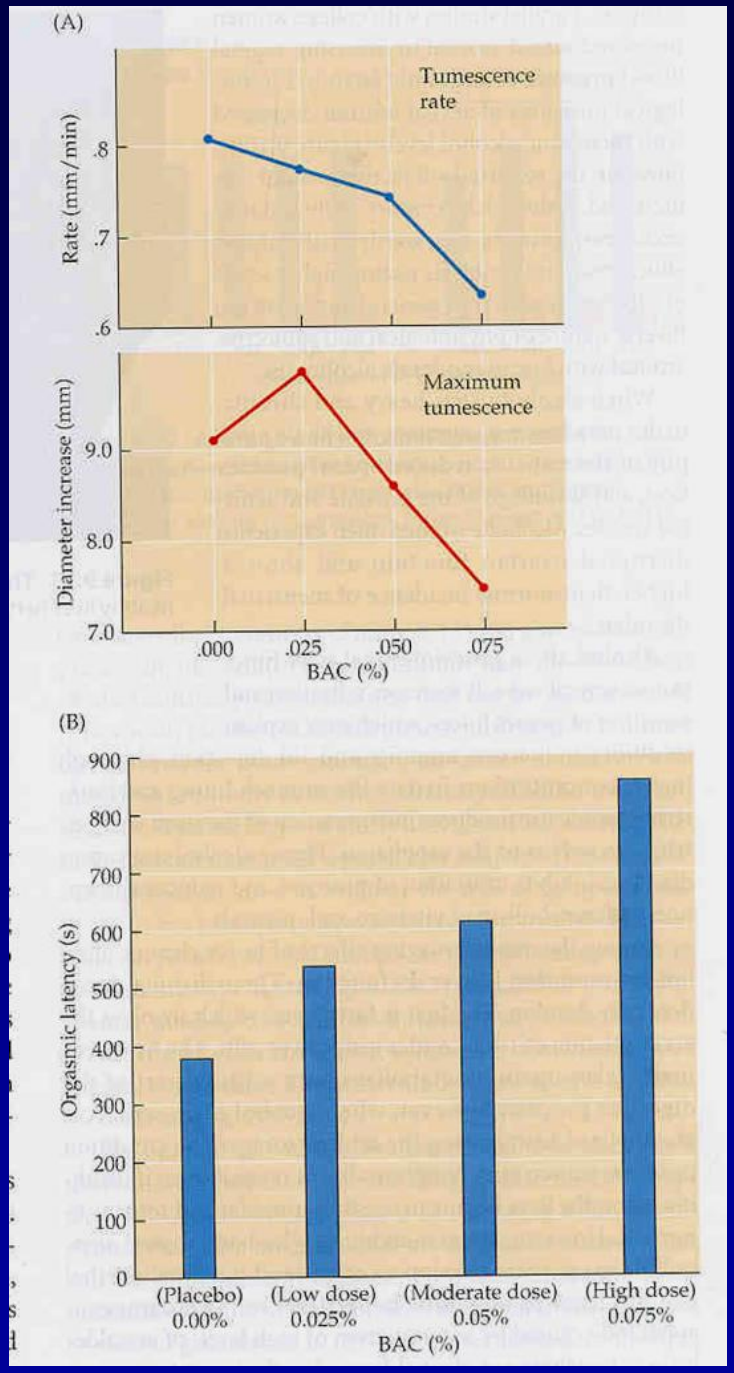


Acidentes automobilístico e álcool

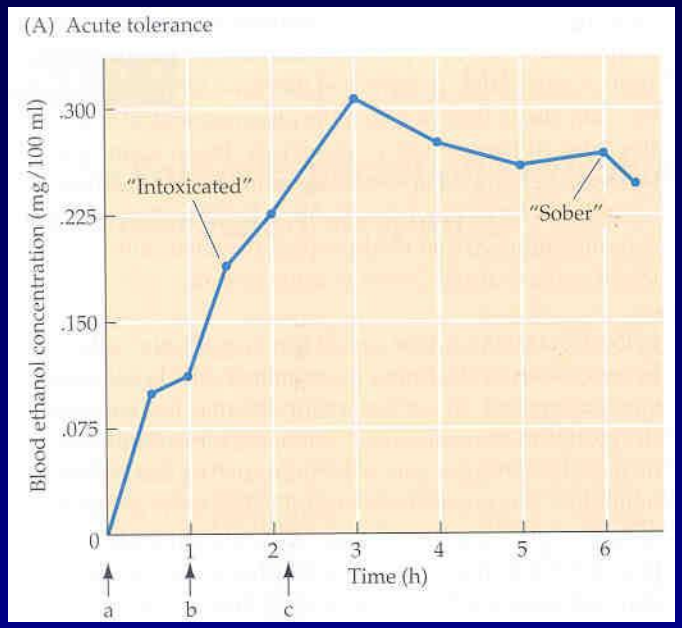


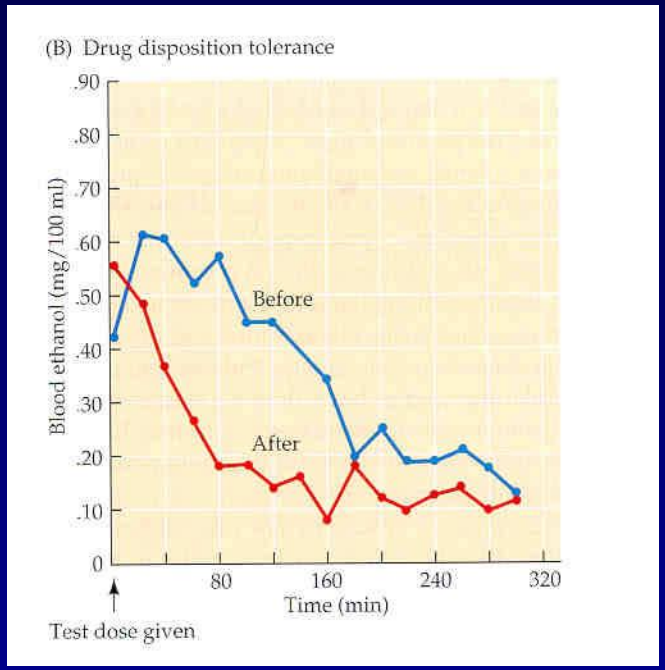
Acidentes automobilístico e álcool: efeito da idade

Efeitos agudos do álcool: desempenho sexual



Tolerância aguda e crônica ao álcool



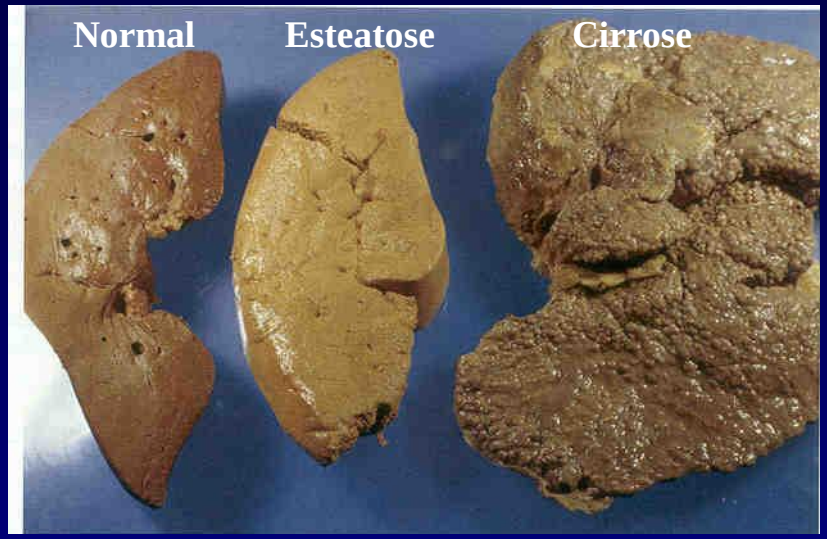


Tolerância "aguda"

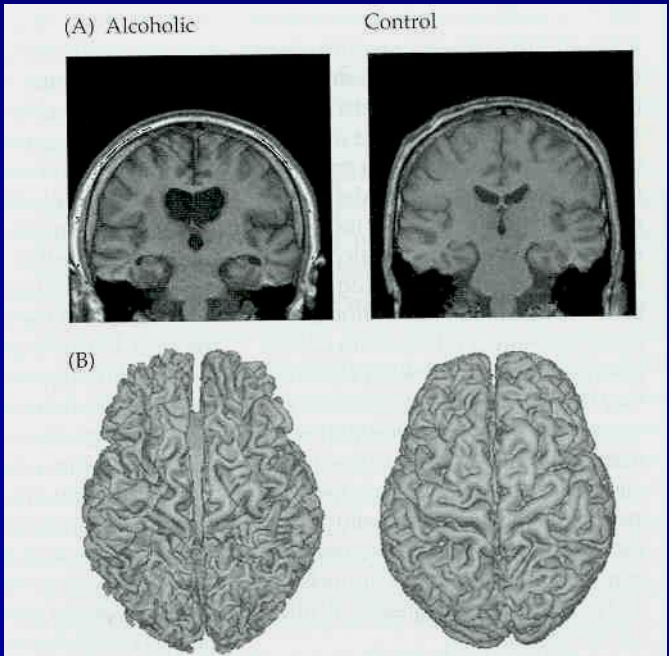
Tolerância farcamocinética após uma semana de ingestão diária de 3,2 g/etanol/Kg/dia

Problemas com uso crônico do álcool

Desnutrição

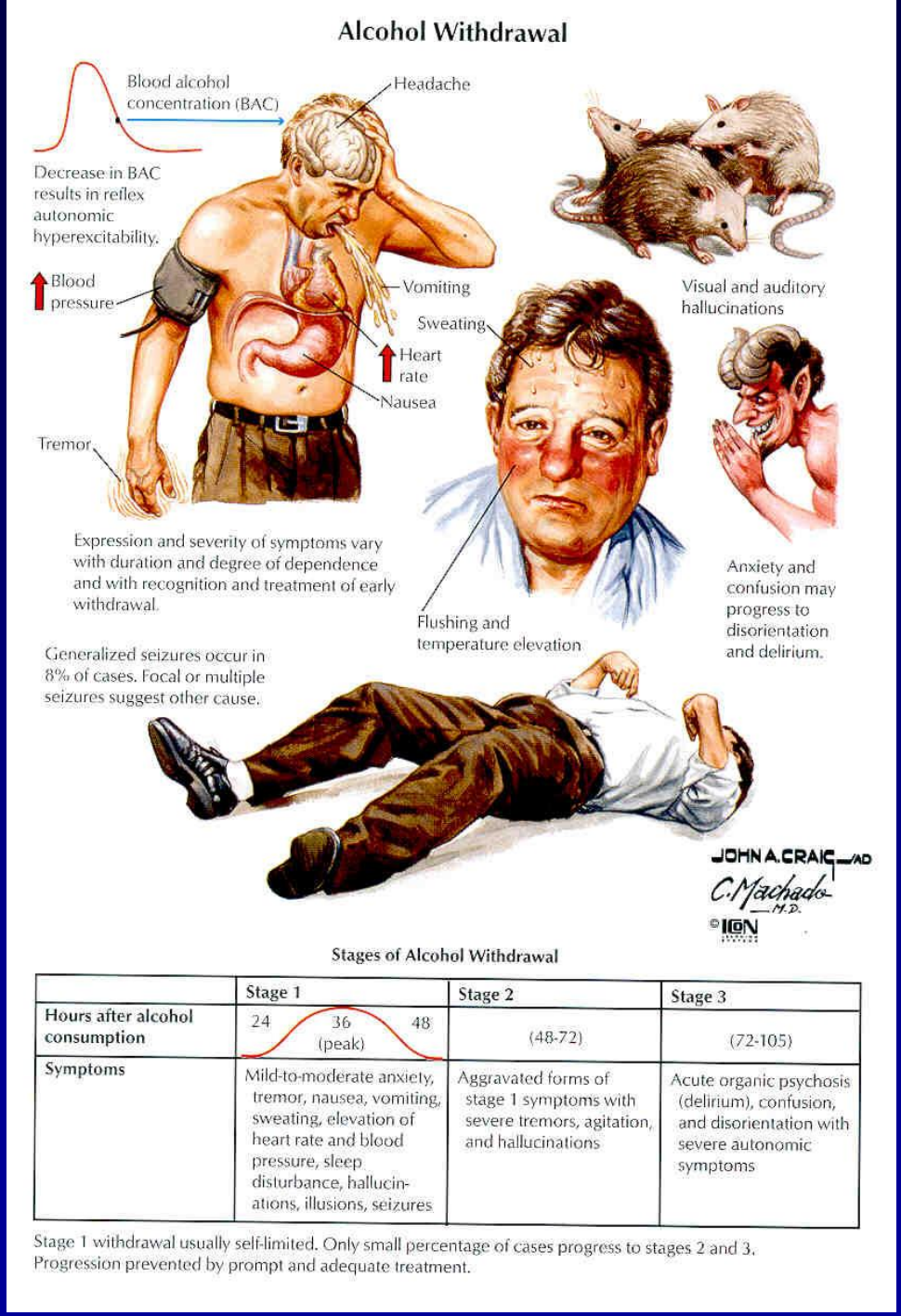


Efeitos hepáticos



Degeneração neurológica: síndromes de Wernicke e Korsakoff

Efeitos agudos do álcool: síndrome alcoólica fetal

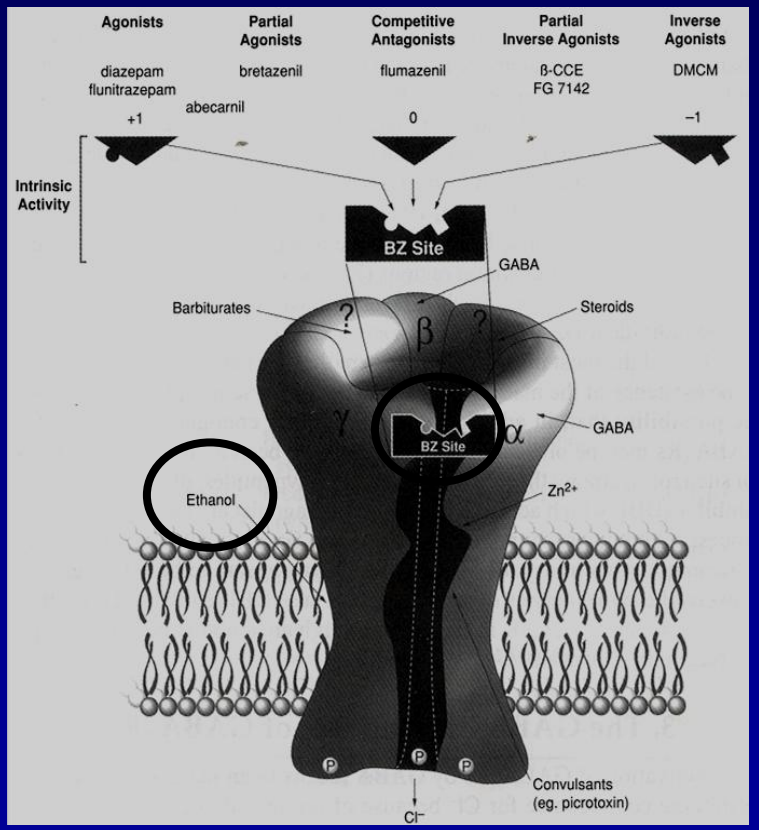


Stages of Alcohol Withdrawal

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Hours after alcohol consumption	24 36 (peak) 48	(48-72)	(72-105)
Symptoms	Mild-to-moderate anxiety, tremor, nausea, vomiting, sweating, elevation of heart rate and blood pressure, sleep disturbance, hallucinations, illusions, seizures	Aggravated forms of stage 1 symptoms with severe tremors, agitation, and hallucinations	Acute organic psychosis (delirium), confusion, and disorientation with severe autonomic symptoms

Stage 1 withdrawal usually self-limited. Only small percentage of cases progress to stages 2 and 3. Progression prevented by prompt and adequate treatment.

Síndrome de abstinência ao etanol tratamento: benzodiazepínico



Deficiência vitamínica: tiamina

Etanol: prevenção de recorrência

ETANOL — CH3-CH2-OH

ÁLCOOL DESIDROGENASE

ACETOALDEÍDO — CH3-CH=O

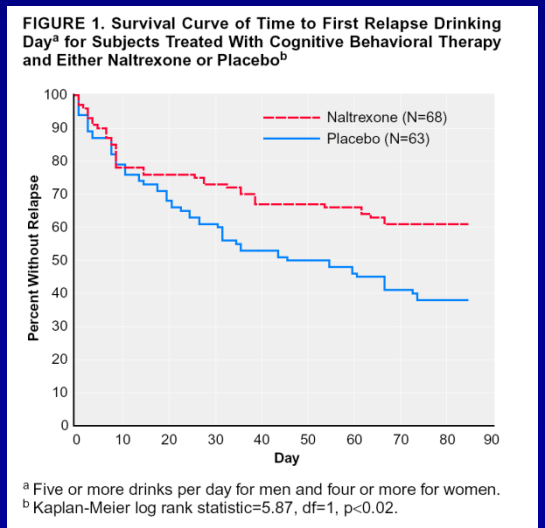
ALDEÍDO DESIDROGENASE

ÁCIDO ACÉTICO — O ‖ CH3-C-OH

Disulfiram (Antabuse)

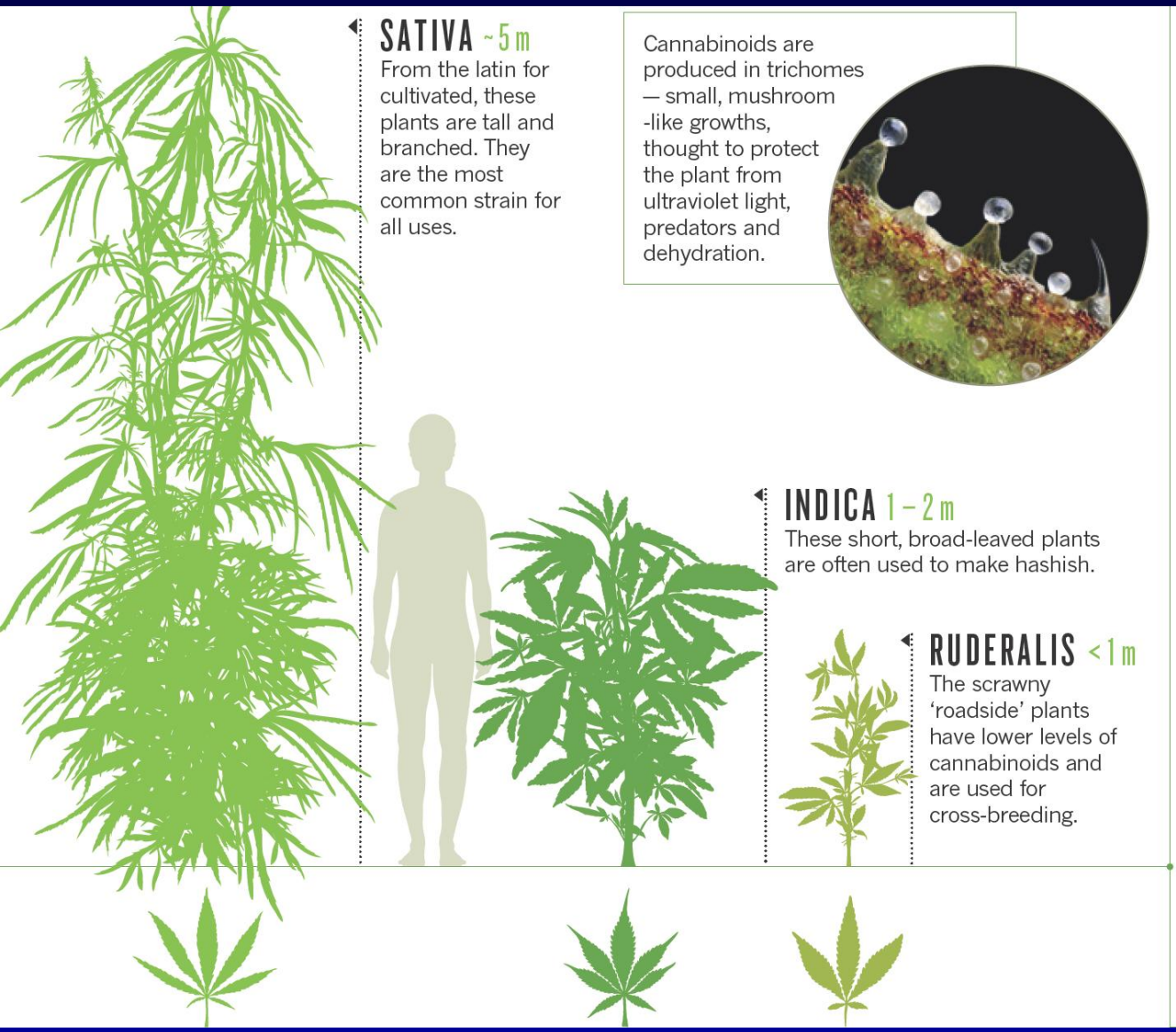
Naltrexona

Acomprosate



Cannabis sativa

A Cannabis sativa é utilizada pela humanidade há milhares de anos



SATIVA ~5 m

From the latin for cultivated, these plants are tall and branched. They are the most common strain for all uses.

Cannabinoids are produced in trichomes — small, mushroom -like growths, thought to protect the plant from ultraviolet light, predators and dehydration.

INDICA 1 – 2 m

These short, broad-leaved plants are often used to make hashish.

RUDERALIS <1 m

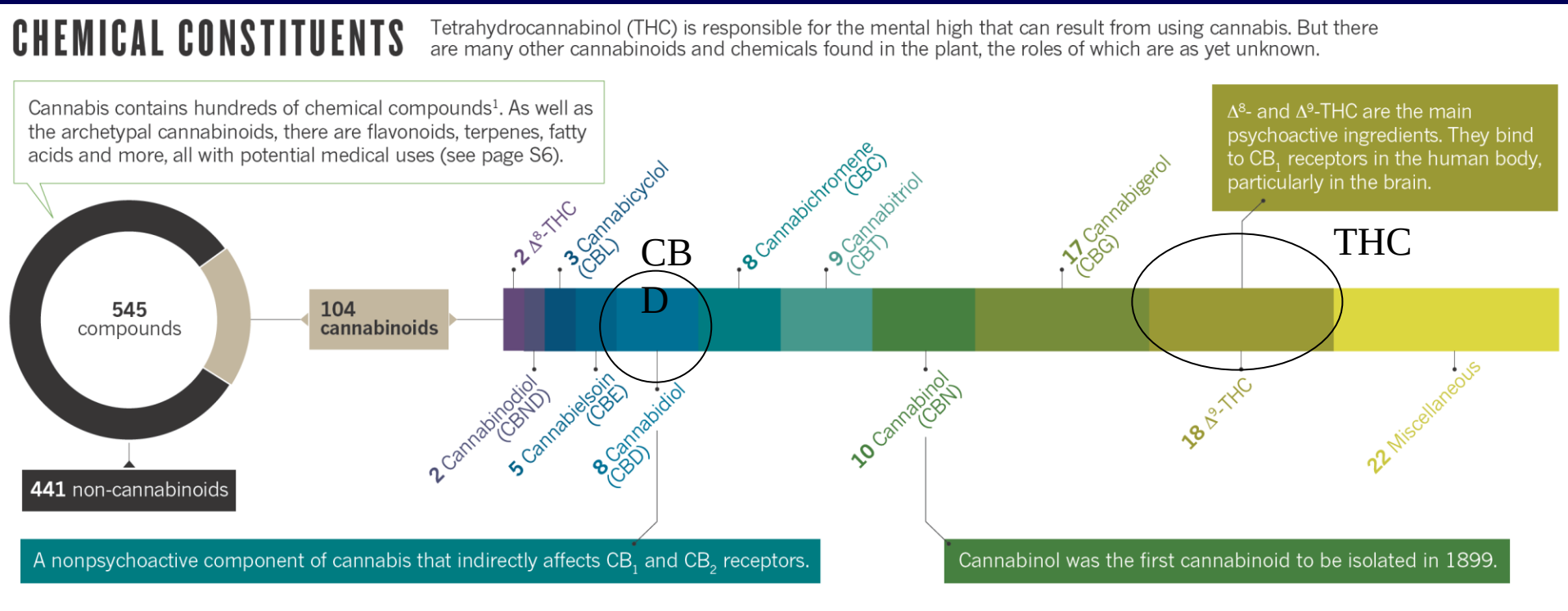
The scrawny 'roadside' plants have lower levels of cannabinoids and are used for cross-breeding.

Material
The outer layer of the plant consists of long bast fibres, which can be used to make fabrics.

Medicine and intoxicants
Trichomes on leaves and buds (**pictured**) produce the plant's medically useful substances.

Food and cosmetics
Hemp seeds are technically nuts and contain more than 30% oil and 25% protein.

A Cannabis sativa contém centenas de compostos químicos, incluindo 104 fitocanabinoides

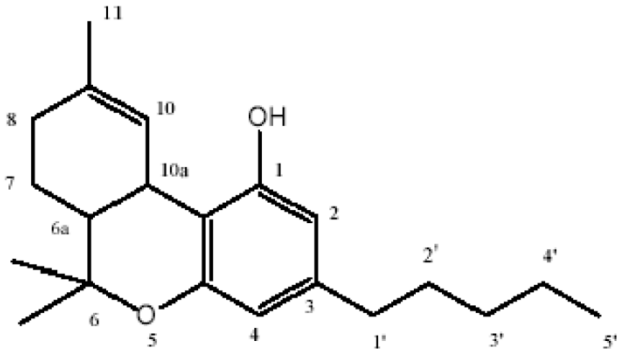


THC: $C_{21}H_{30}O_2$
molecular mass: 314.47

CBD: $C_{21}H_{30}O_2$
molecular mass: 314.47

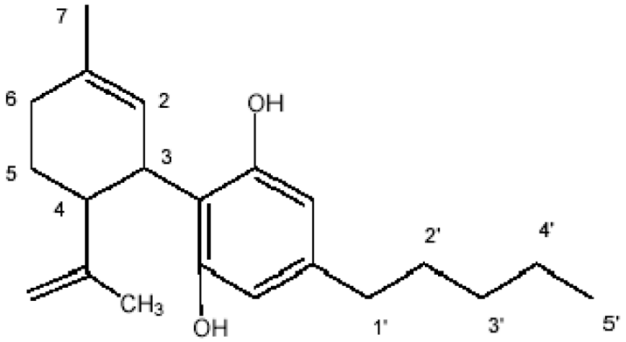
Structural formula:

THC:



Delta-9-tetrahydrocannabinol

CBD:



Cannabidiol

THC e CBD: principais fitocanabinóides com estrutura similar

Isolation, strucuture and partial synthesis of an active constituent of hashish. Y. Gaoni, Raphael Mechoulam. J. Am. Chem. Soc. 86, 1964: 1646.

Cannabis sativa

Marihuana (maconha, feita da folha e pequenos caules) : 4-6% THC

Sensimilla (feita das cabeças as flores): 9-12% THC

Hashish (feita da resina): 10-15% THC

Skunk (feita de plantas cultivadas): 15-20% THC

Maconha

Hashish

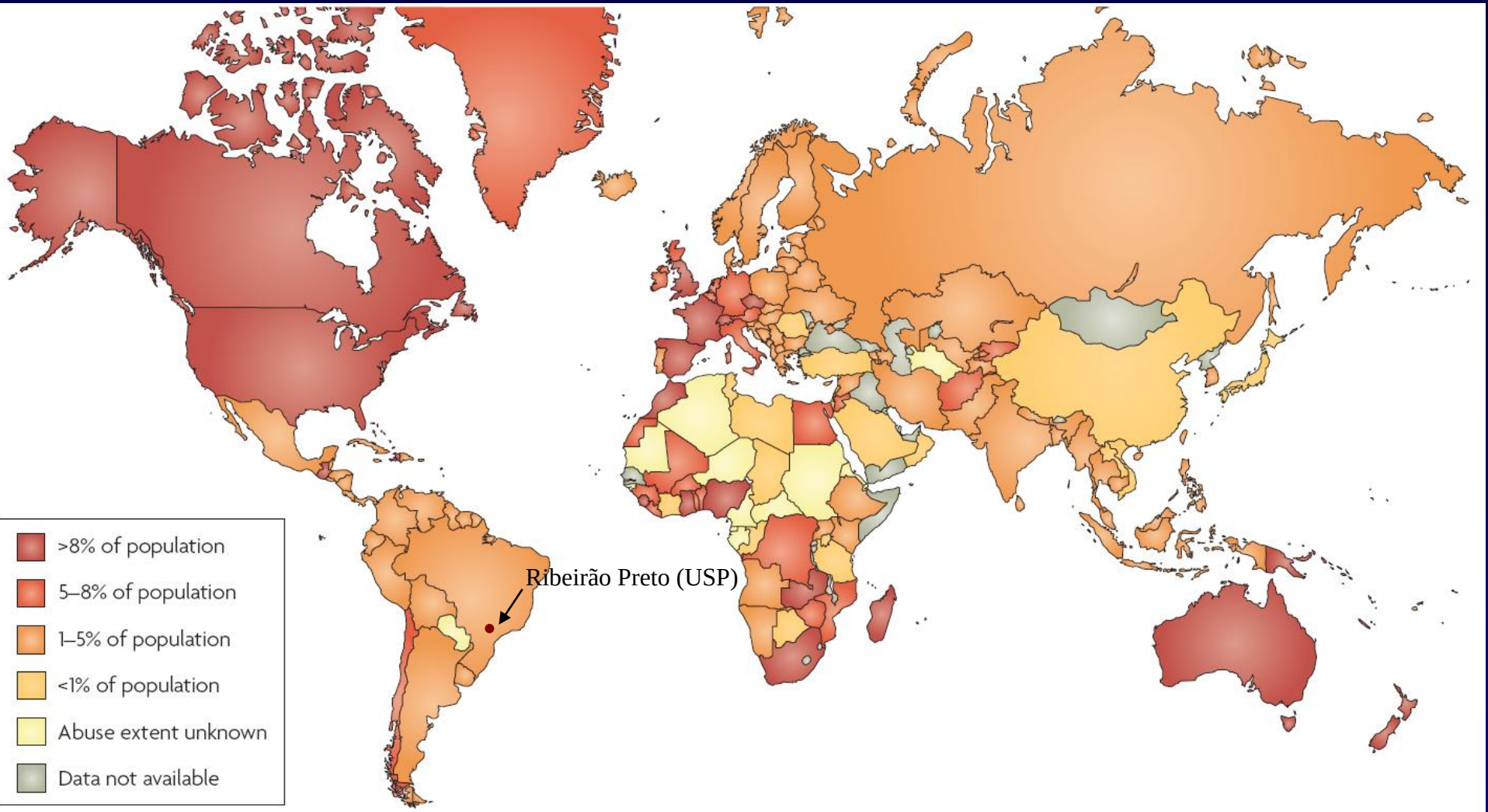
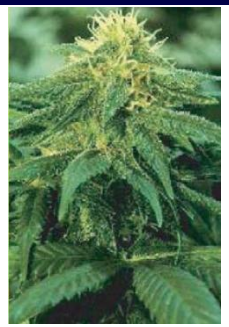
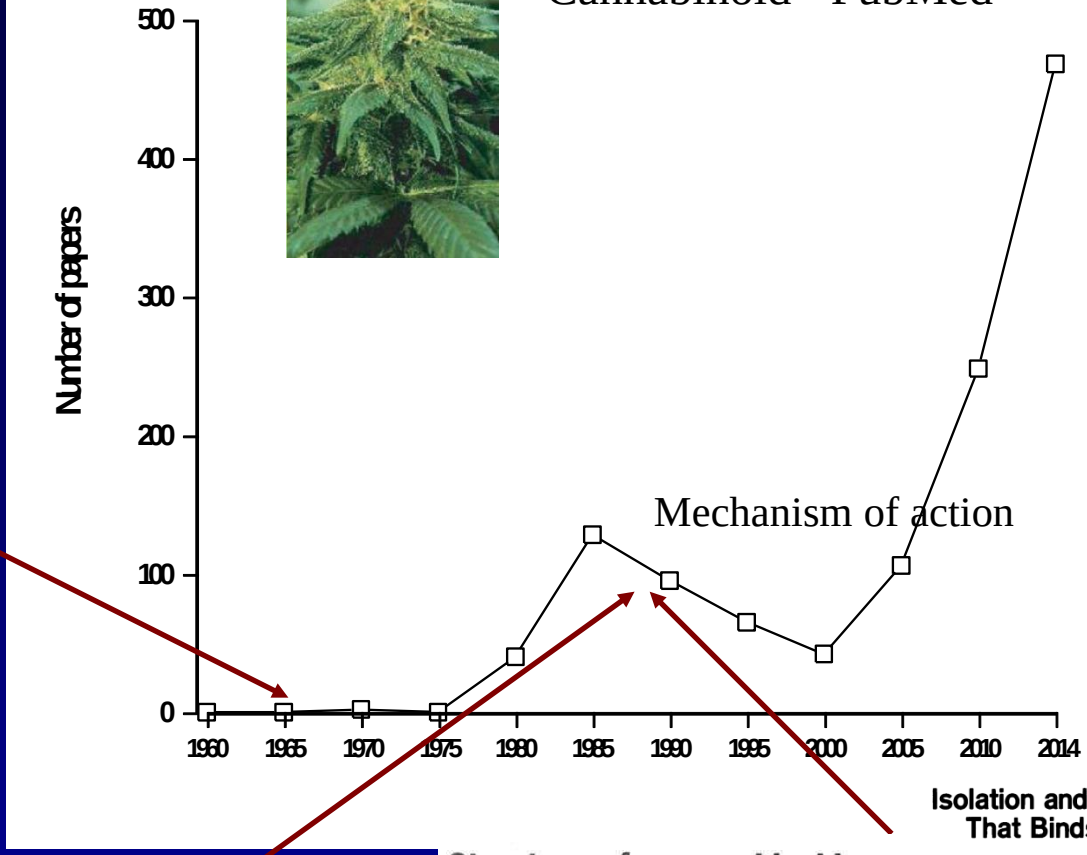


Figure 1 | **Global cannabis use between 2003 and 2004.** The map shows the prevalence of cannabis use around the world between 2003 and 2004. Darker colours indicate higher levels of cannabis use, with the darkest colour indicating that >8% of the population have used cannabis during the previous year. Grey areas indicate countries for which data were not available; yellow areas indicate countries for which the extent of cannabis use is unknown. Figure reproduced, with permission, from REF. 129 © (2006) United Nations Office on Drugs and Crime.

Chemical structure of the active compound

Isolation, strucuture and partial synthesis of an active constituent of hashish. Y. Gaoni, Raphael Mechoulam. **J. Am. Chem. Soc. 86, 1964: 1646.**



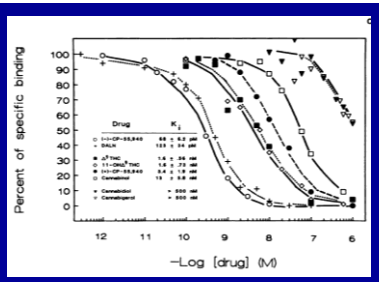


A identificação do THC e a descoberta de seu mecanismo de ação foram os grandes impulsos para a pesquisa sobre canabinoides

Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain

Mol Pharmacol 34:605-613, 1988

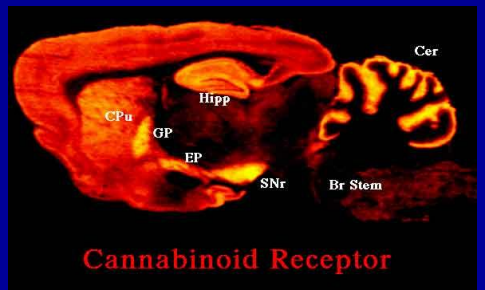
WILLIAM A. DEVANE, FRANCIS A. DYSARZ III, M. ROSS JOHNSON,[1] LAWRENCE S. MELVIN, and ALLYN C. HOWLETT



Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA

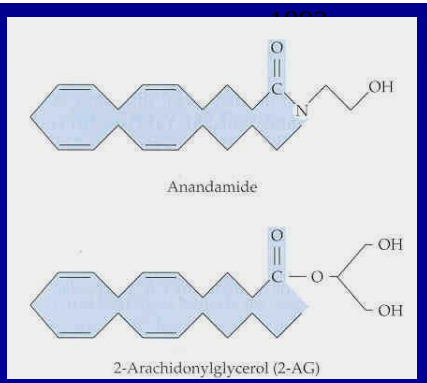
Lisa A. Matsuda, Stephen J. Lolait, Michael J. Brownstein, Alice C. Young & Tom I. Bonner

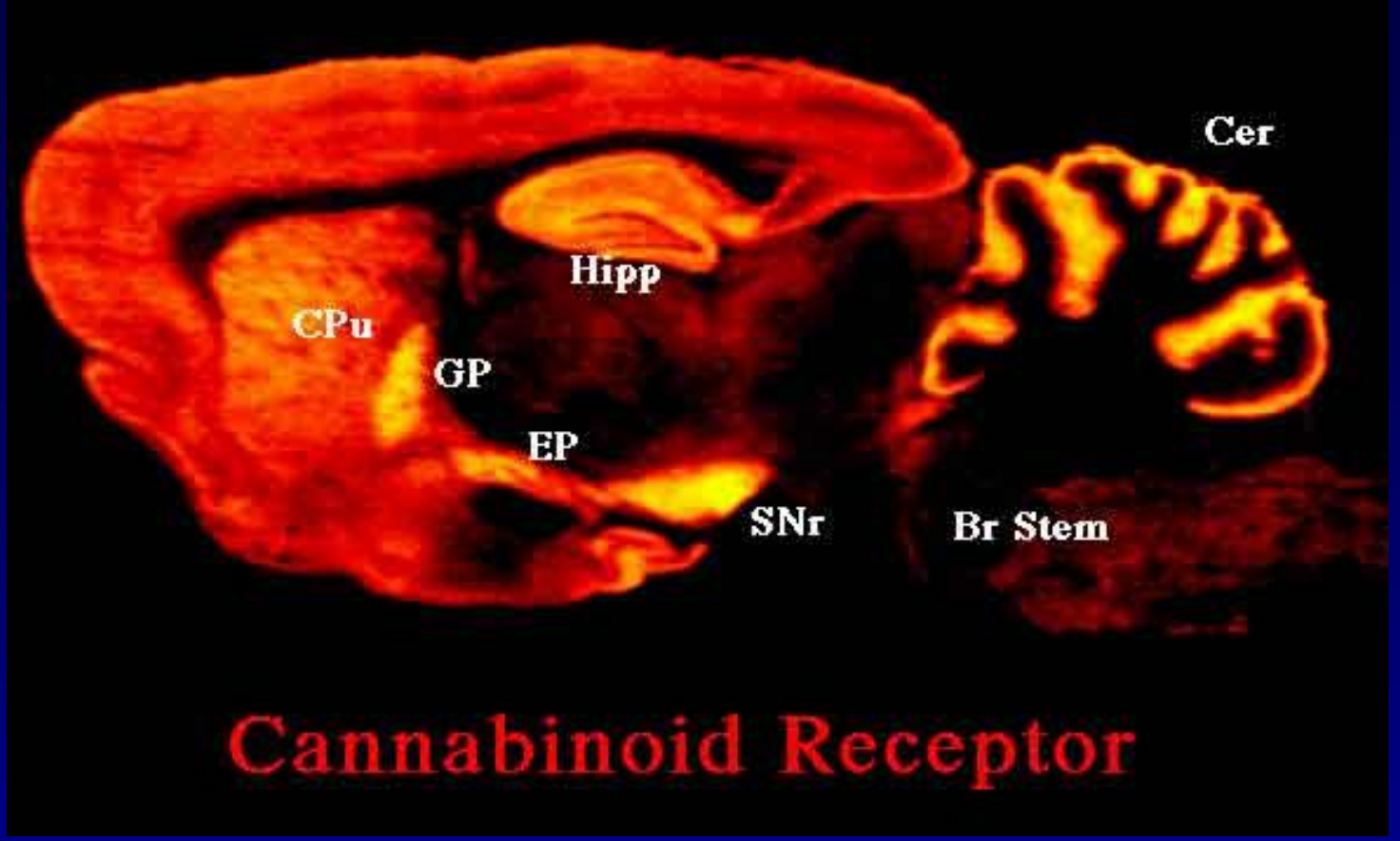
Nature 346, 561, 1990



Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor

William A. Devane,*† Lumir Hanuš, Aviva Breuer, Roger G. Pertwee, Lesley A. Stevenson, Graeme Griffin, Dan Gibson, Asher Mandelbaum, Alexander Etinger, Raphael Mechoulam† SCIENCE





Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA

Lisa A. Matsuda, Stephen J. Lolait, Michael J. Brownstein, Alice C. Young & Tom I. Bonner

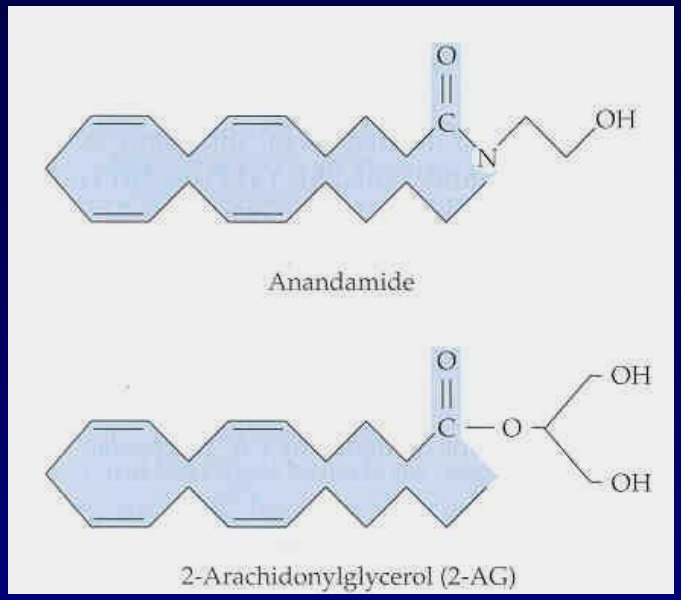
Nature 346, 561, 1990.

Único caso de morte por overdose de maconha aconteceu no Brasil

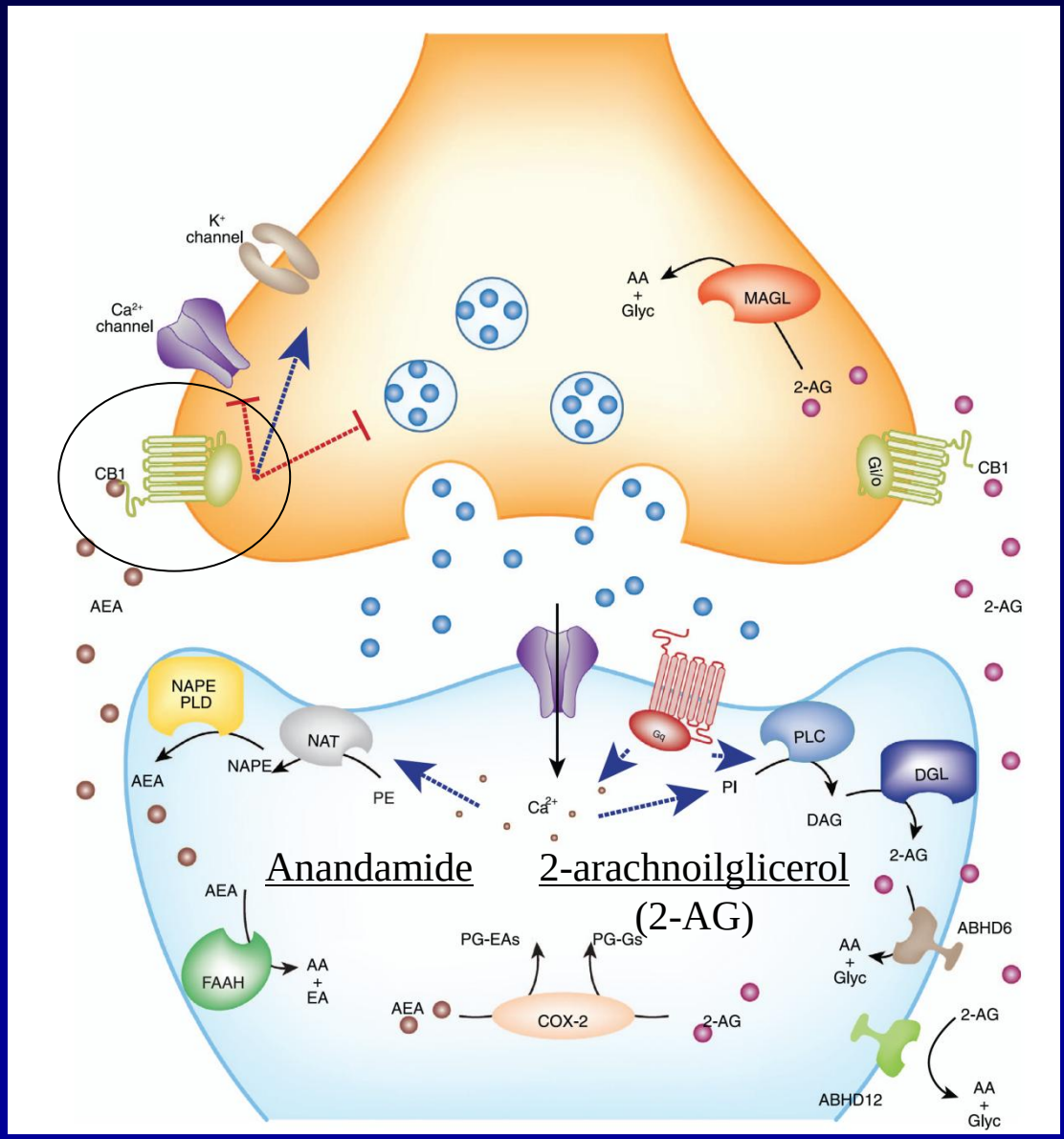
PUBLICADO EM 15/09/13 - 14h40 GUILHERME ÁVILA

A Polícia Rodoviária Federal (PRF) não conseguiu identificar o corpo de um traficante que morreu prensado por meia tonelada de maconha após bater em uma árvore na tarde nesse sábado (14) no município de Bataguassu, estado do Mato Grosso do Sul.

Endocanabinóides



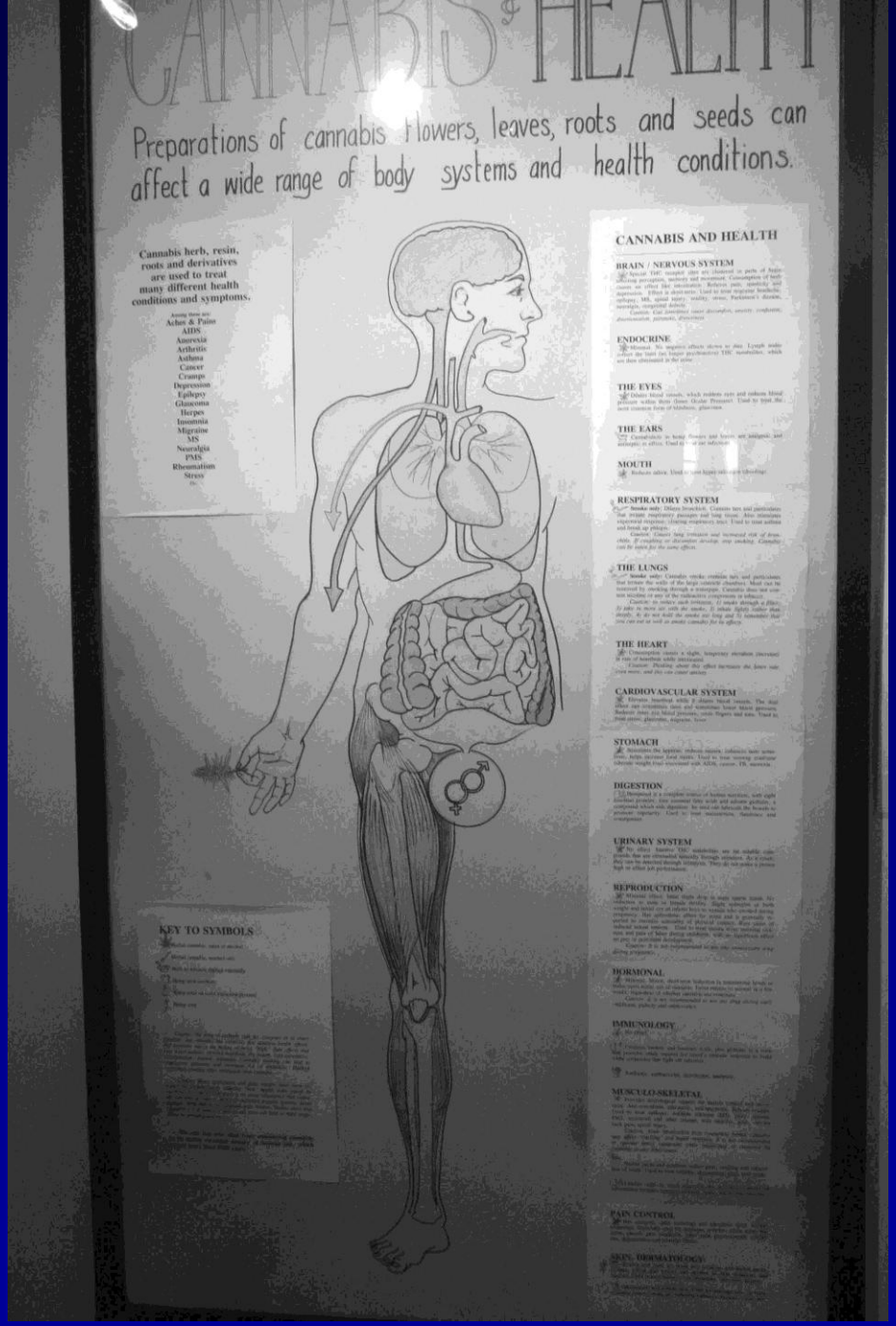
Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. (arachidonylethanolamide, "anandamide"). William A. Devane, Lumir Hanus, Aviva Breuer, Roger G. Pertwee, Lesley A. Stevenson, Graeme Griffin, Dan Gibson, Asher Mandelbaum, Raphael Mechoulam and Alexander Etinger. ***Science*** 258, 1992: pp1946.



Canabis pode afetar vários sistemas do organismo

Efeitos clássicos em roedores: hipolocomoção, catalepsia, hipotermia, analgesia

Outros efeitos: psicotomiméticos, antiemético, ansiolítico (baixas doses), aumento do apetite, alterações psicomotoras e cognitivas



Possíveis efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa*

- Glaucoma (THC, canabinol e nabilone, mas não CBD)
- Nausea (THC e CBD)
- Anorexia (THC?)
- Dor crônica (THC)
- Inflamação (THC, CBD)
- Esclerose múltipla (THC e CBD)
- Epilepsia (CBD?)

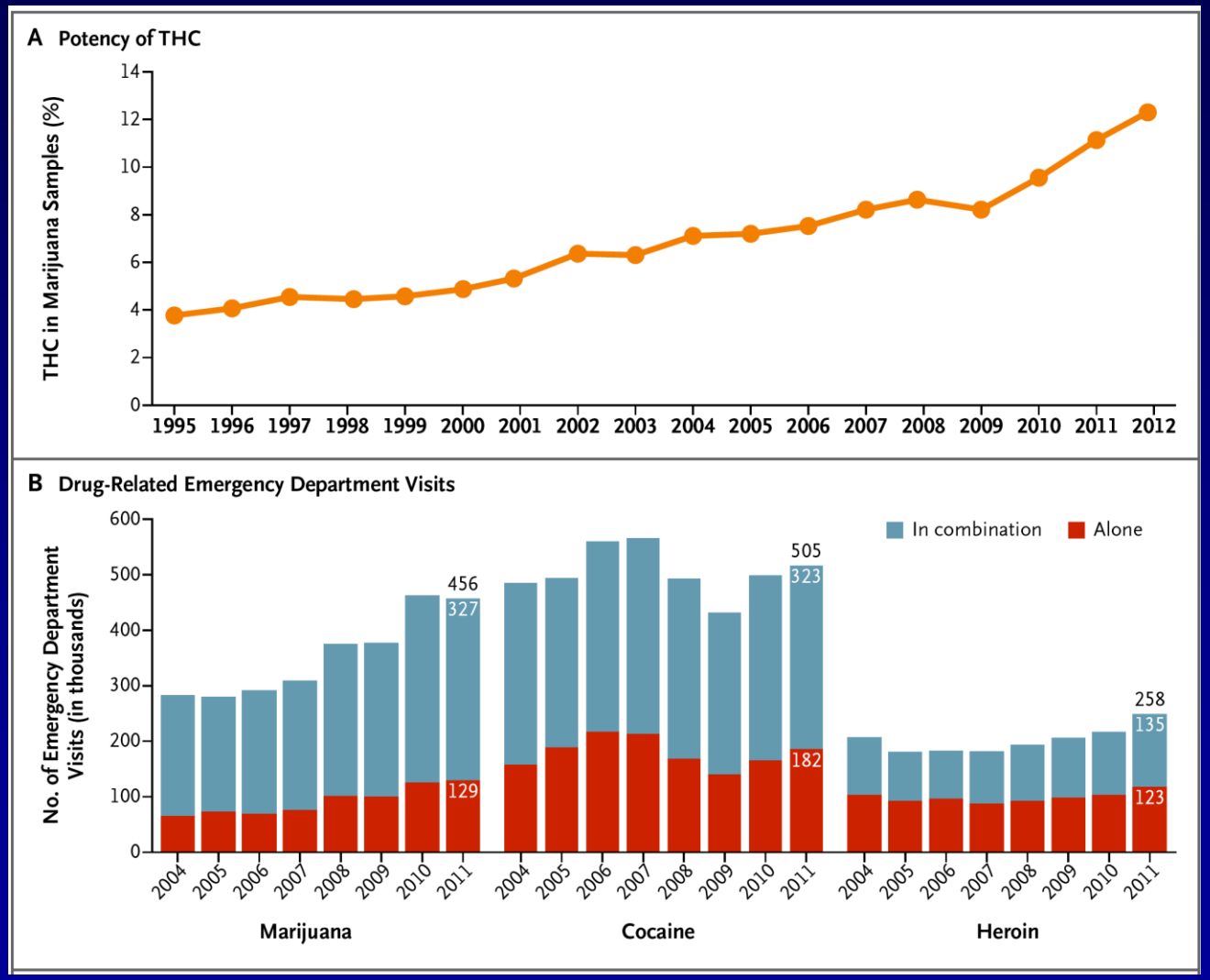
Volkow et al New Eng J Med 2014

Confiança nas associações entre uso de canabis e efeitos adversos

Efeito	Confiança no nível de associação
Dependência à cannabis	Alta
Desenvolvimento anormal do sistema nervoso central	Médio
Progressão para o abuso de outras drogas	Médio
Esquzofrenia	Médio
Depressão ou ansiedade	Médio
Diminuição da motivação	Alta
Acidentes automobilísticos	Alta
Sintomas de bronquite crônica	Alta
Âncer de pulmão	Baixa

Volkow et al New Eng J Med 2014

Concentrações de THC e problemas médicos agudos por Cannabis vem crescendo. Cigarro de maconha:1980: 3%, Hoje: 12%



Volkow et al New Eng J Med 2014

Cannabis: Interferência Psicomotora e memória

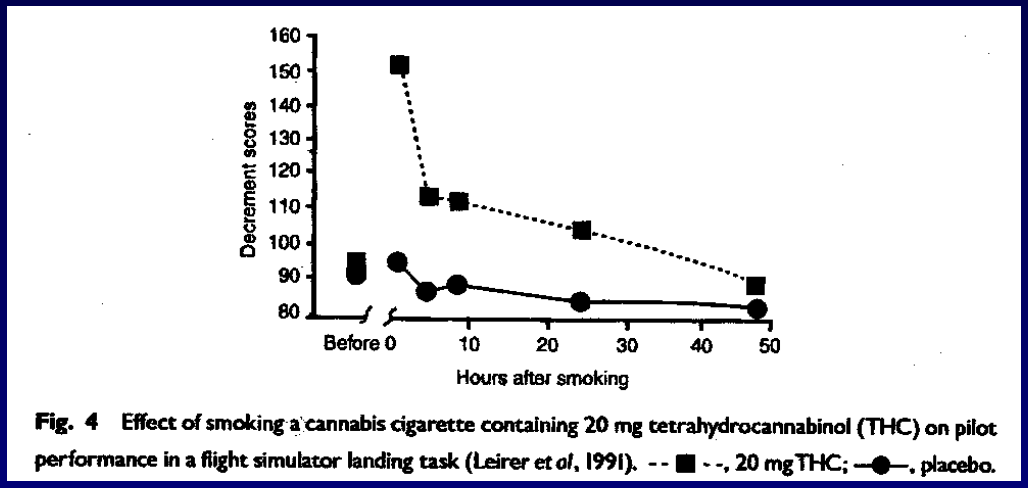
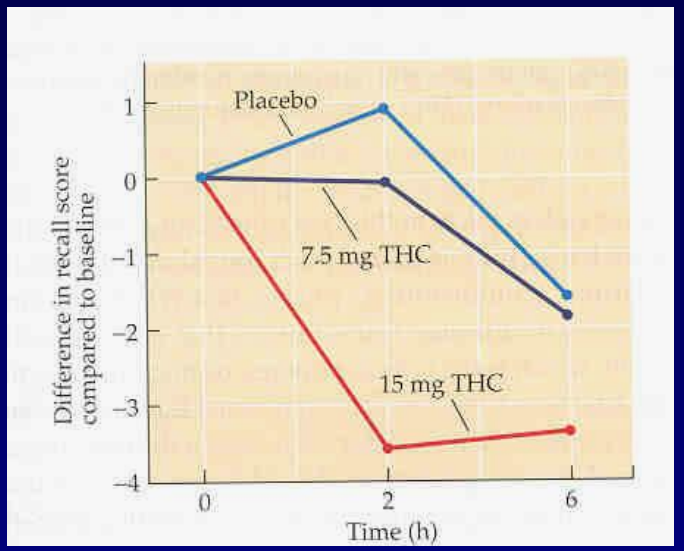
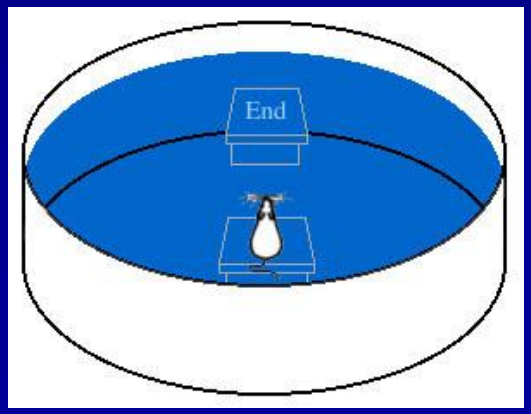


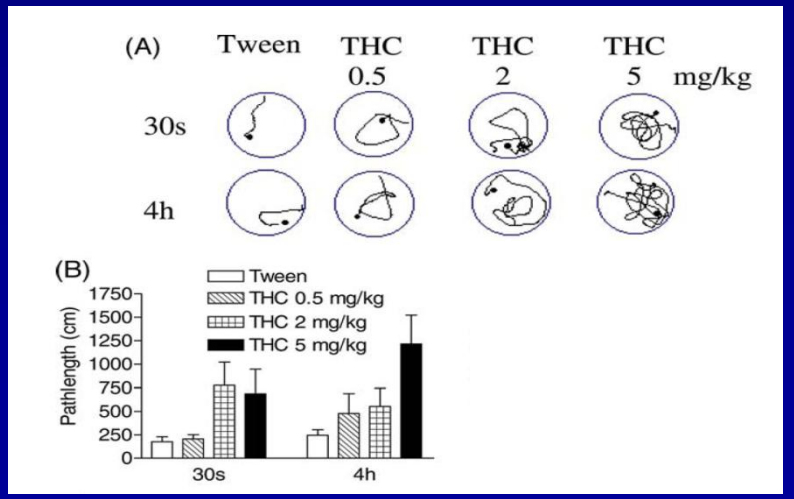
Fig. 4 Effect of smoking a cannabis cigarette containing 20 mg tetrahydrocannabinol (THC) on pilot performance in a flight simulator landing task (Leirer *et al*, 1991). -- ■ --, 20 mg THC; —●—, placebo.



Aumento de risco de acidente automobilístico: Canabis: 2 X

Etanol: 5 X





Fadda et al., Neuropharmacology, 2004

Psychological Medicine, Page 1 of 9. © Cambridge University Press 2015
doi:10.1017/S0033291715001178

ORIGINAL ARTICLE

Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence

T. P. Freeman[1]* and A. R. Winstock[2]

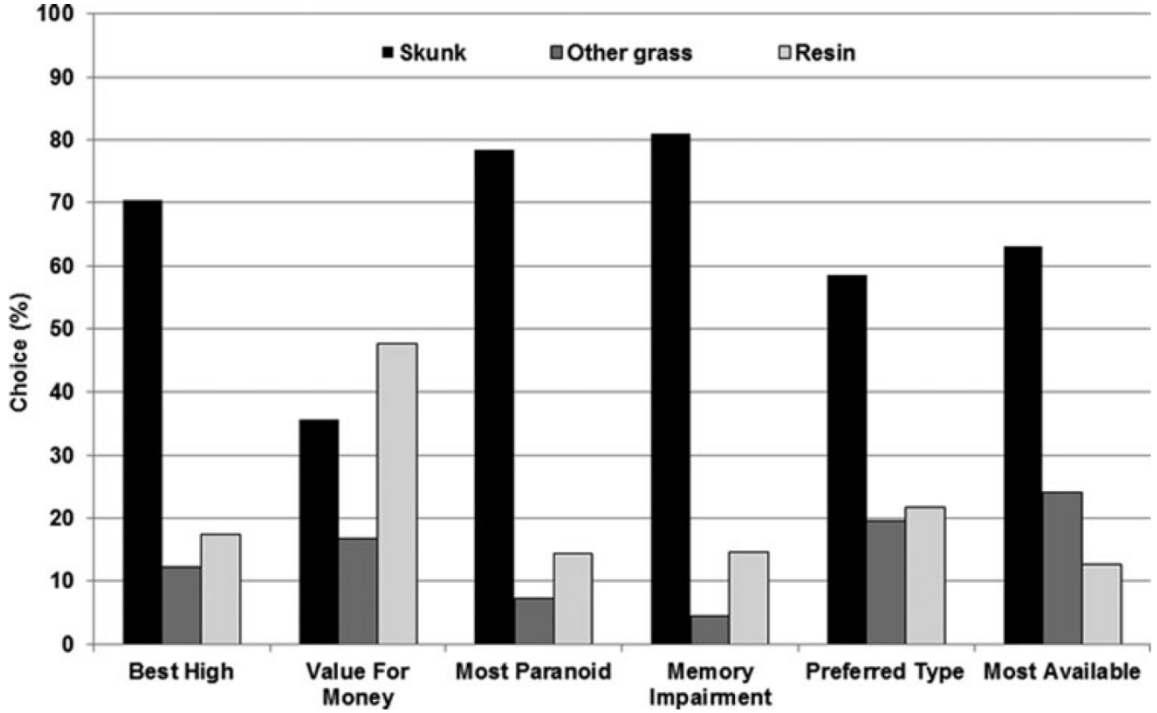


Fig. 2. Characteristics of three cannabis types. Skunk was the predominant choice for all attributes apart from value for money.

Skunk produz uma incidência muito maior de efeitos adversos do que outras formas de apresentação da *Cannabis*

Cannabis withdrawal is common among treatment-seeking adolescents with cannabis dependence and major depression, and is associated with rapid relapse to dependence☆

Jack R. Cornelius*, Tammy Chung, Christopher Martin, D. Scott Wood, Duncan B. Clark

Adictive Behav 2008

Manifestações mais comuns da síndrome de abstinência à Cannabis

Sintoma	Dependência de Cannabis (%)	Uso de Cannabis (%)
Desejo compulsivo de uso	81,6	8,8
Irritabilidade	78	8,8
Inquietação	58,3	5,9
Ansiedade	55,3	2,9
Depressão	52,4	5,9
Alteração no apetite	45,6	2,9
Insônia	43,7	2,9
Dificuldade de concentração	39,8	5,9
Cansaço	27,2	2,9
Ataques de raiva	27,2	2,9
Cefaléia	26,2	0
Bocejos	21,4	0
Sonhos vívios e desagradáveis	15,5	0

Cannabis: aumento do risco de psicoses?

Table 1 | **General population studies of the effect of cannabis use on the risk of psychosis**

Country in which the study was conducted	Number of participants	Follow up	Odds ratio (95% confidence interval)	Study design	References
United States	4,494	NA	2.4 (1.2, 7.1)	Population based	147
Sweden	50,053	25 years	2.1 (1.2, 3.7)	Conscript cohort	78,79
The Netherlands	4,045	3 years	2.8 (1.2,6.5)	Population based	84
Israel	9,724	4–15 years	2.0 (1.3, 3.1)	Population based	148
New Zealand (Christchurch)	1,265	3 years	1.8 (1.2, 2.6)	Birth cohort	85
New Zealand (Dunedin)	1,253	15 years	3.1 (0.7,13.3)	Birth cohort	80
The Netherlands	1,580	14 years	2.8 (1.79,4.43)	Population based	149
Germany	2,436	4 years	1.7 (1.1, 1.5)	Population based	100
United Kingdom	8,580	18 months	1.5 (0.55,3.94)	Population based	150

NA, not applicable.

SCIENCE AND SOCIETY

Cannabis, the mind and society: the hash realities

Robin M. Murray, Paul D. Morrison, Cécile Henquet and Marta Di Forti

Nature Rev 2007

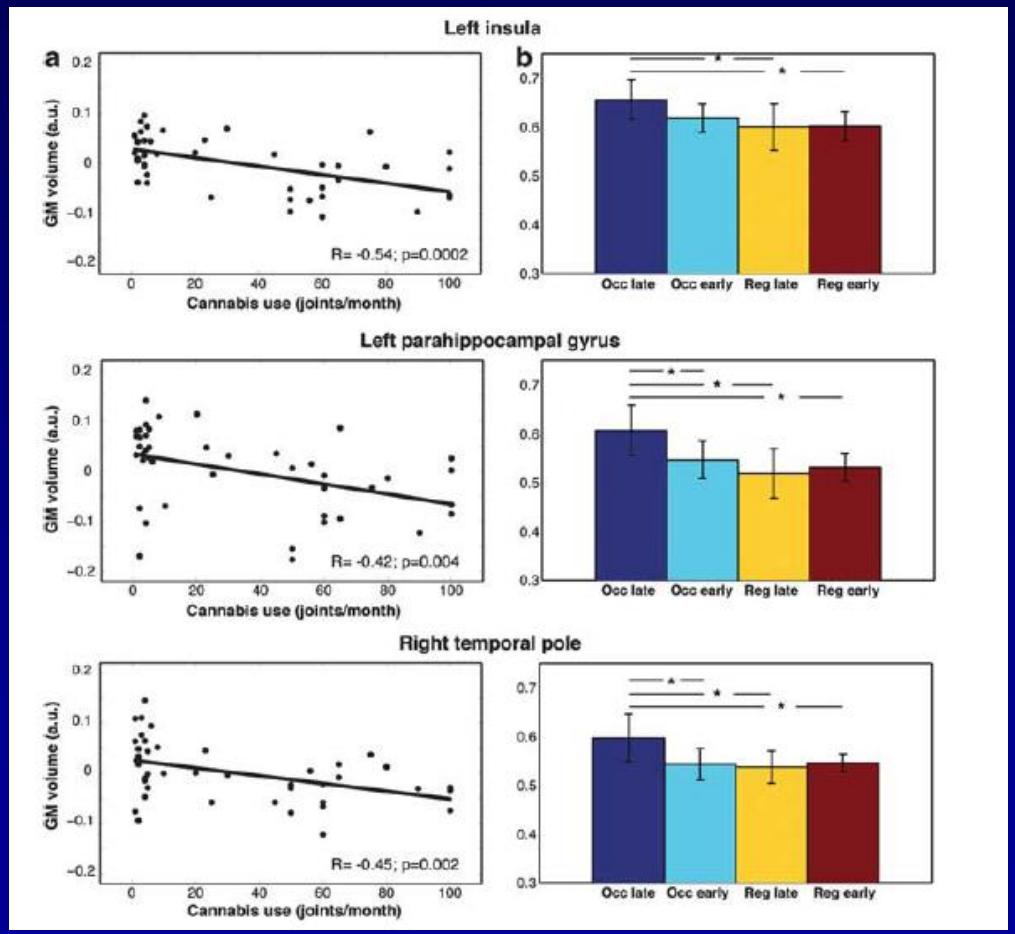
Cannabis: neurodegeneração?

Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure

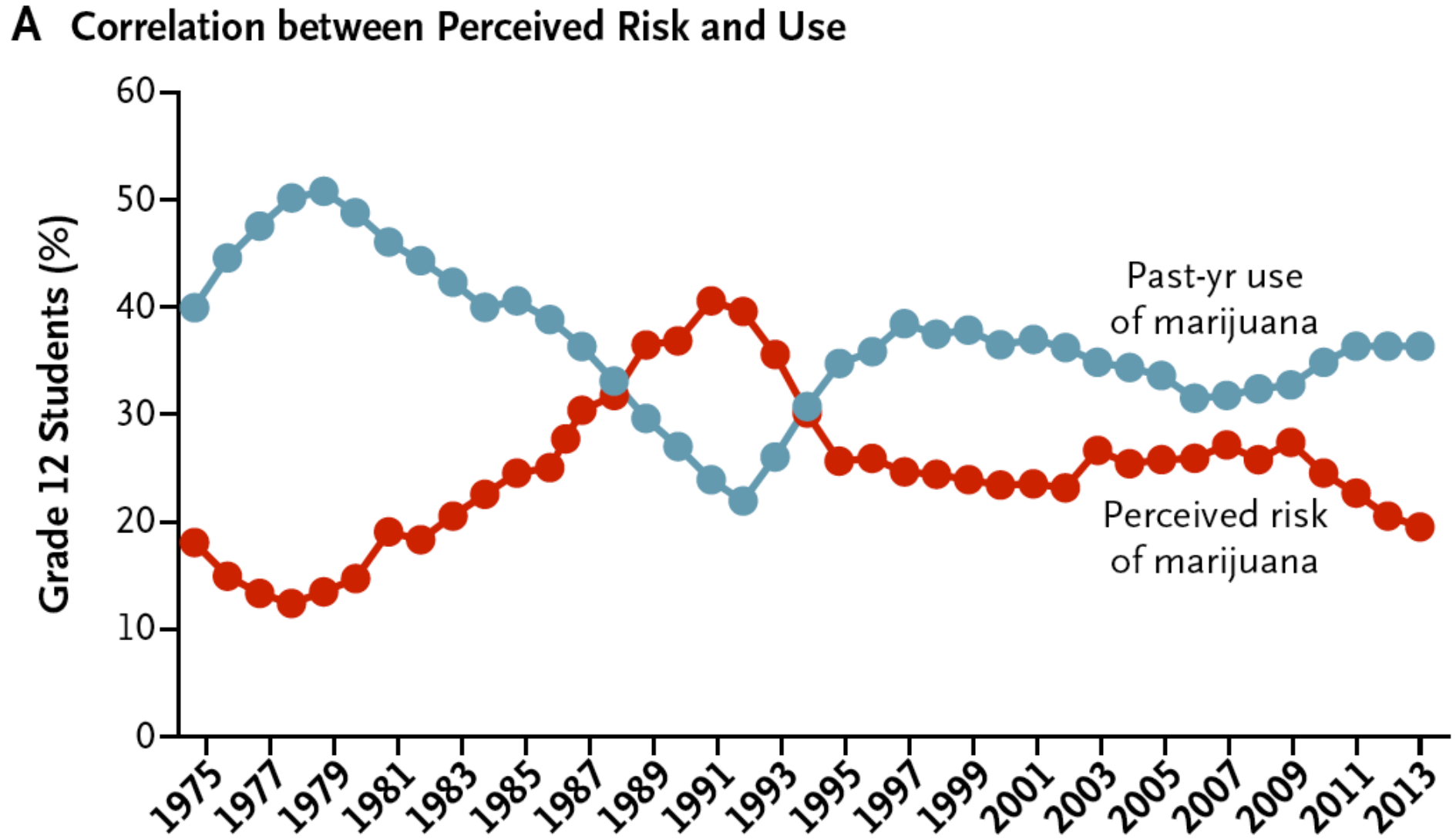
Neuropsychopharmacology (2014) 39, 2041–2048

Giovanni Battistella[1,8], Eleonora Fornari[1,2,8], Jean-Marie Annoni[3], Haithem Chtioui[4], Kim Dao[4], Marie Fabritius[5], Bernard Favrat[6], Jean-Frédéric Mall[7], Philippe Maeder*[1,8] and Christian Giroud[5,8]

Uso regular de Cannabis nos últimos 3 meses (**regular** (n=25): mediana= 20/semana, **ocasional** (n=224): mediana= 1/semana) ou **início precose** (antes dos 18 anos) de uso regular: diminuição de massa cinzenta em áreas cerebrais



Relação entre percepção de risco e consumo



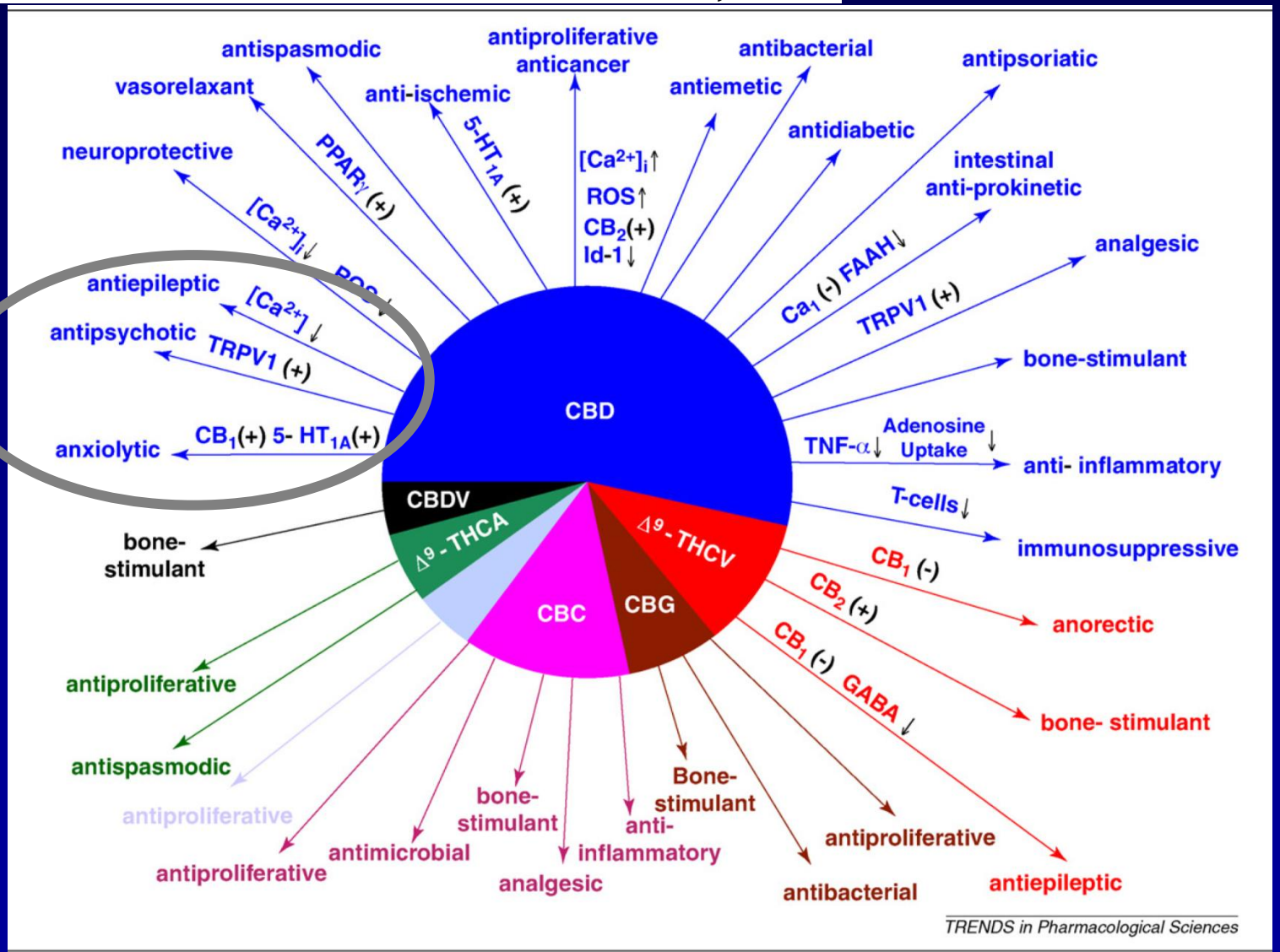
Volkow et al New Eng J Med 2014

Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb

Angelo A. Izzo[1,4], Francesca Borrelli[1,4], Raffaele Capasso[1,4], Vincenzo Di Marzo[2,4] and Raphael Mechoulam[3]

TIPS, 2009

CBD: o fitocanabinóide com maior potential terapêutico



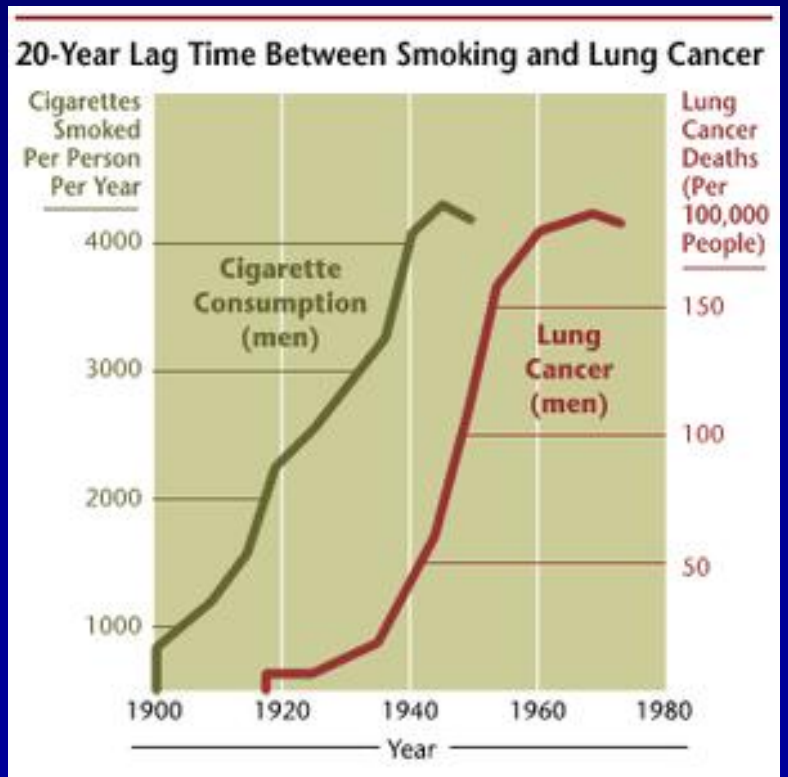
“Sativex”: 2.7 mg of THC and 2.5 mg of CBD

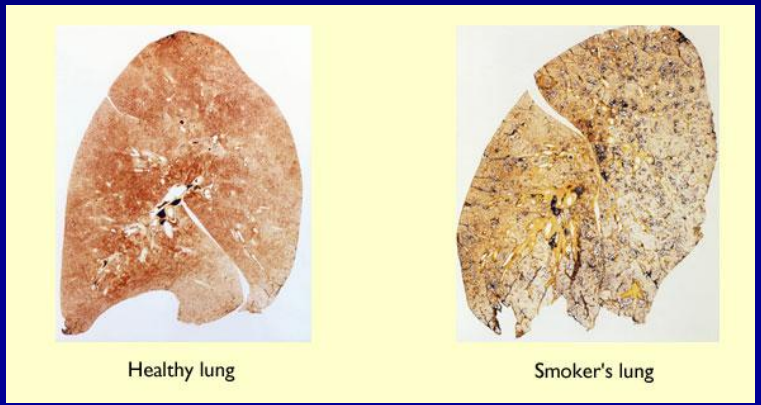
Nicotina

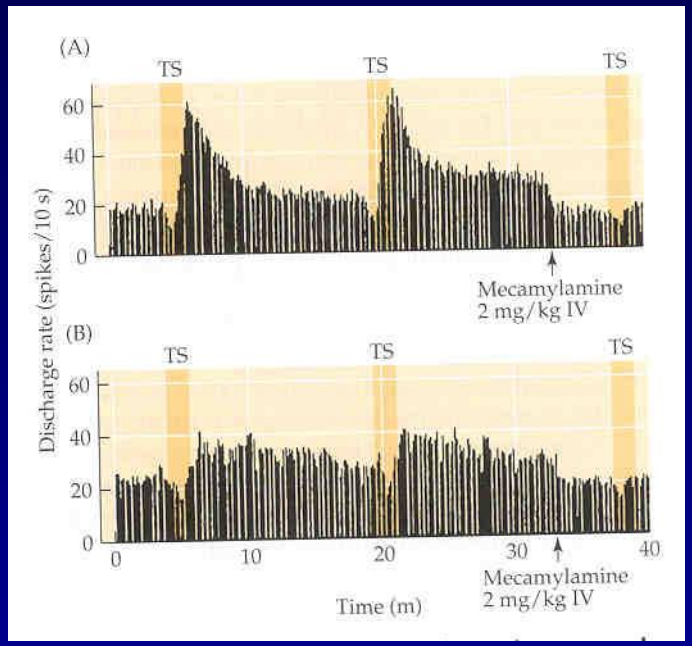
Cigarro
- nicotina
- alcatrão
- monóxido de carbono

20% dos óbitos nos EUA

No Brasil: 200.000 óbitos/ano







Ativação neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral (ATV) por nicotina

Dependência à Nicotina: tratamento

Terapia de reposição de nicotina

Bupropion

Varenicline (agonista parcial de subtipo receptor nicotínico: efeitos psiquiátricos)

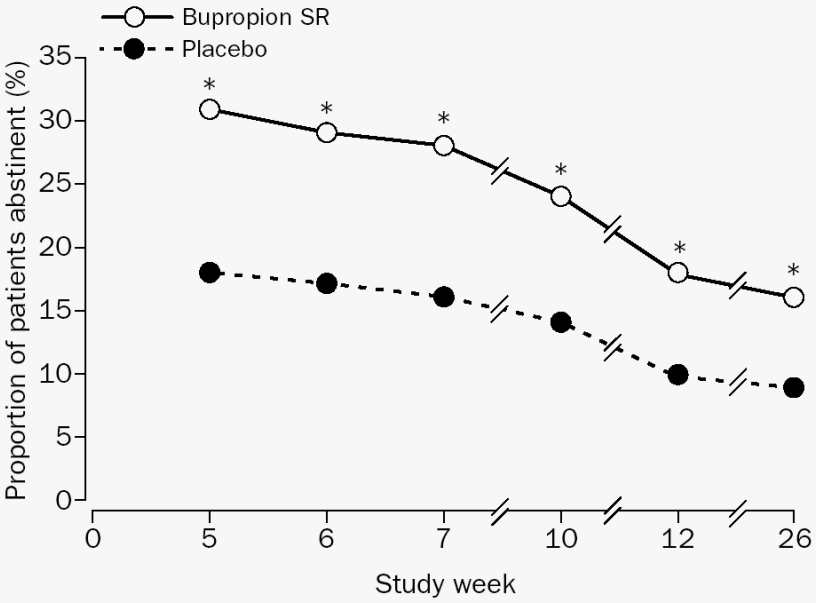
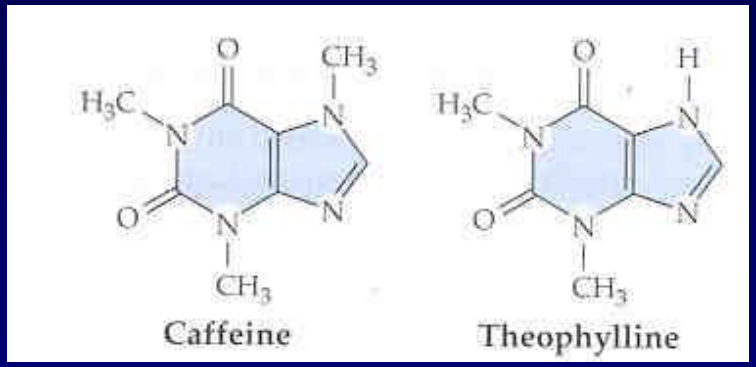


Figure 2: **Rates of continuous abstinence for weeks 4–12 and 4–26**

*p<0·05.

Cafeína



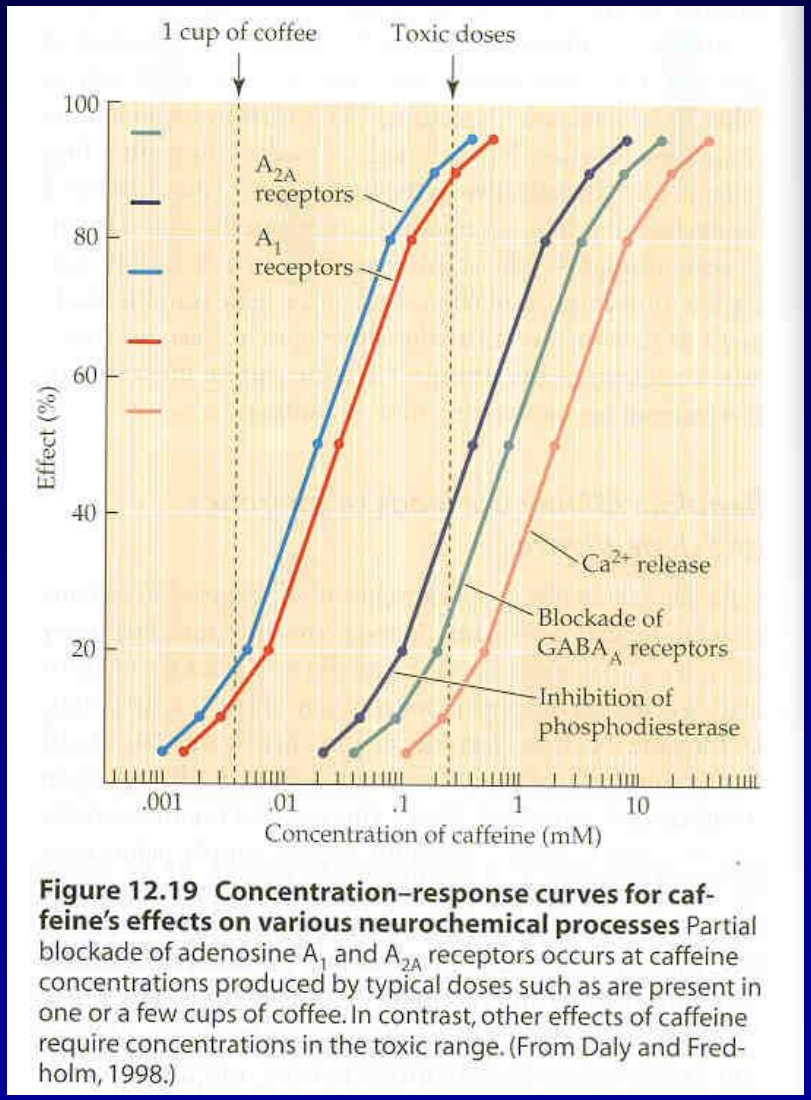
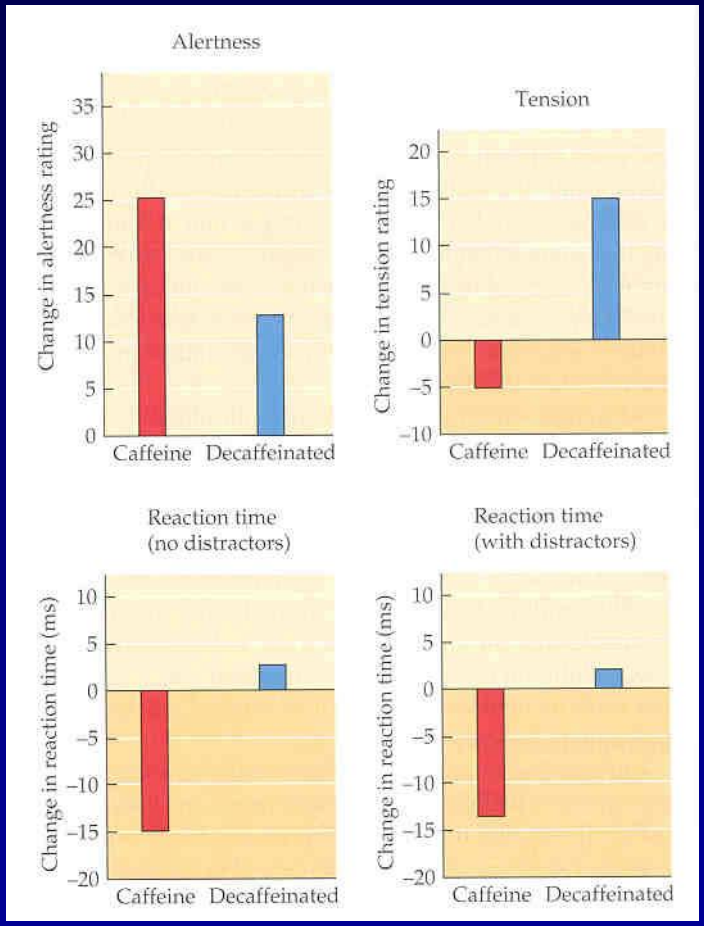
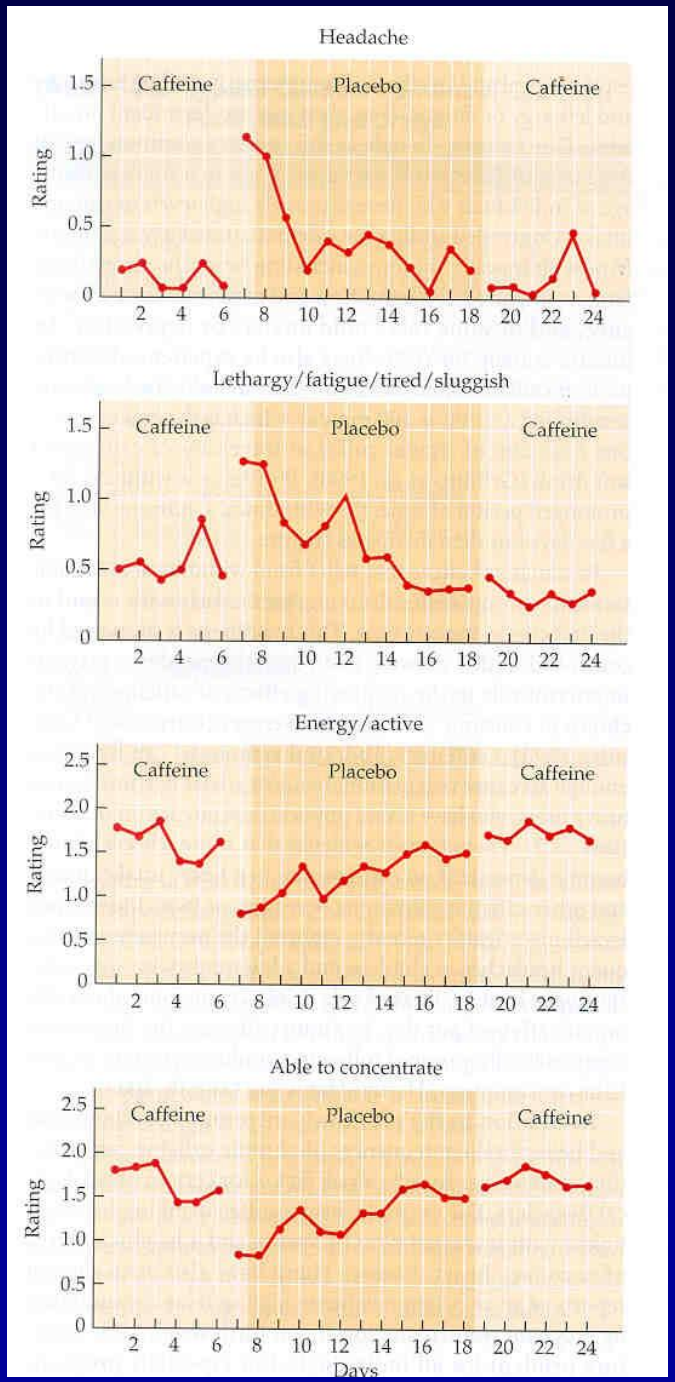


Figure 12.19 Concentration–response curves for caffeine's effects on various neurochemical processes Partial blockade of adenosine A_1 and A_{2A} receptors occurs at caffeine concentrations produced by typical doses such as are present in one or a few cups of coffee. In contrast, other effects of caffeine require concentrations in the toxic range. (From Daly and Fredholm, 1998.)

Antagonismo de receptores de adenosina

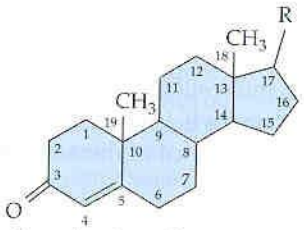


Efeitos cognitivos da cafeína

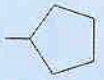


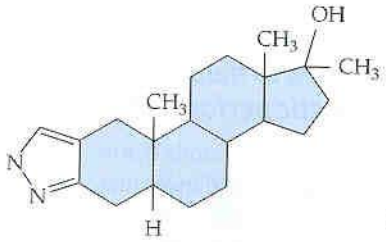
Abstinência da cafeína

Esteroides anabolizantes

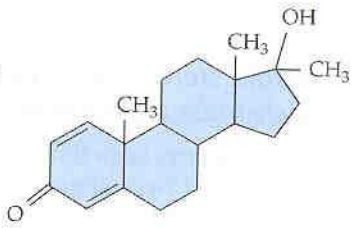


Core structure of testosterone-related steroids

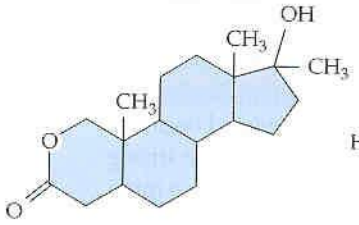
Compound	R
Testosterone	— OH
Testosterone enanthate	— O — $CO(CH_2)_5CH_3$
Testosterone undecanoate	— O — $CO(CH_2)_9CH_3$
Testosterone cypionate	— O — $COCH_2CH_2$ — 
Nandrolone decanoate	— O — $CO(CH_2)_8CH_3$ (no methyl group at position 19)
Nandrolone phenproprionate	— O — $CO(CH_2)_2$ —  (no methyl group at position 19)



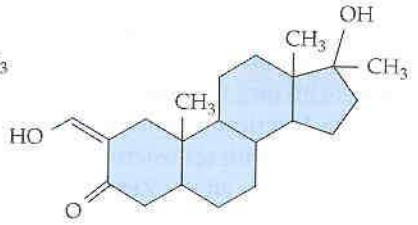
Stanozolol



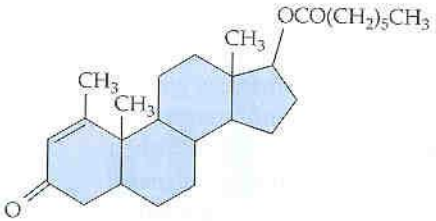
Methandrostenolone



Oxandrolone



Oxymethalone



Methenolone enanthate

Figure 15.9 Chemical structures of some commonly abused anabolic steroids

Esteroides anabolizantes: efeito no desempenho atlético

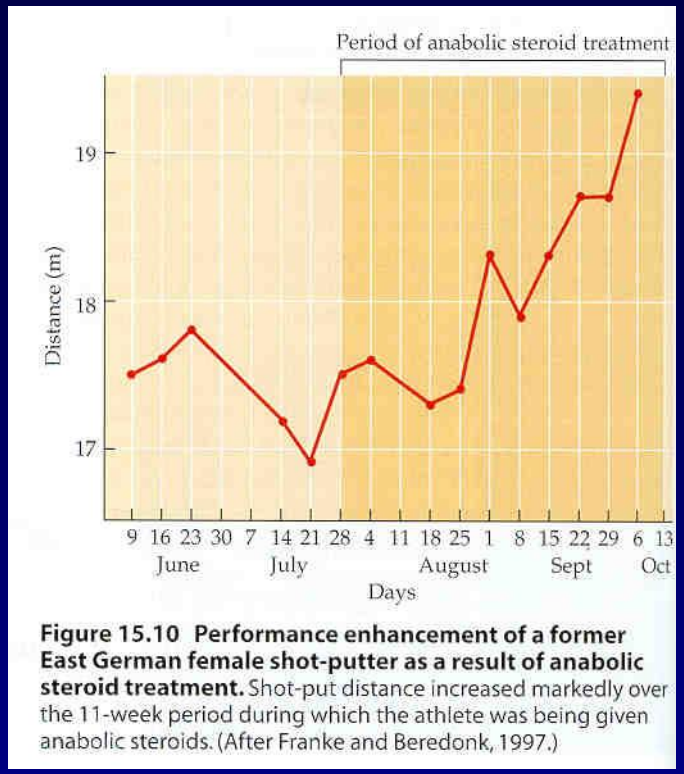
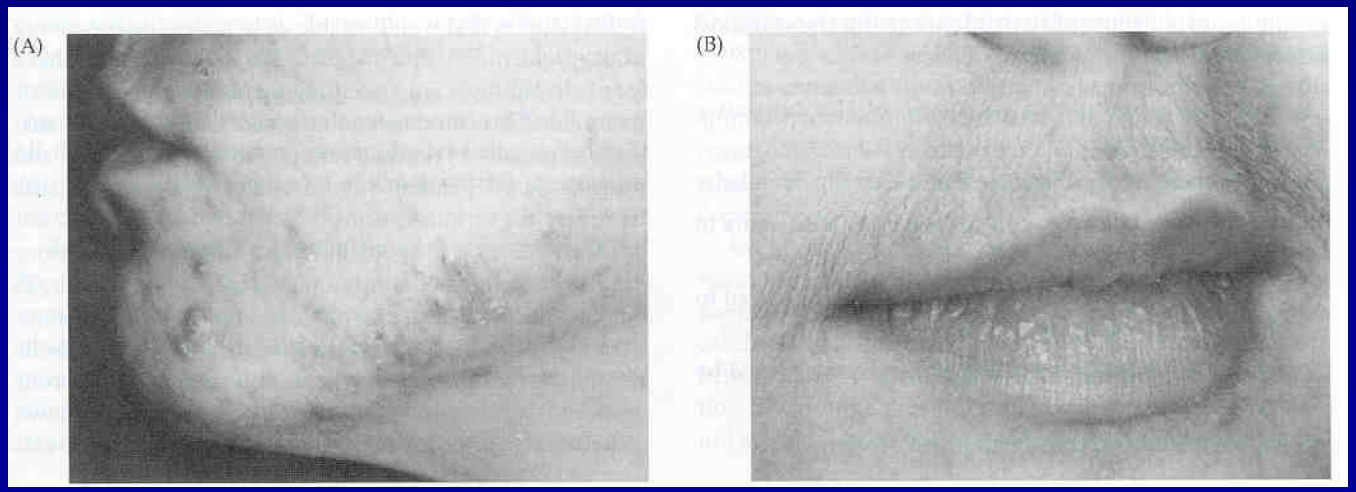
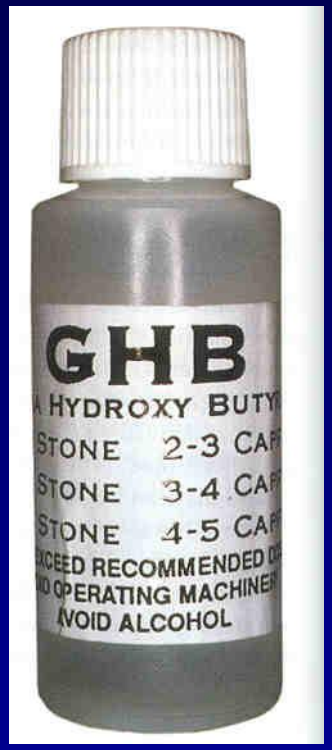


Figure 15.10 Performance enhancement of a former East German female shot-putter as a result of anabolic steroid treatment. Shot-put distance increased markedly over the 11-week period during which the athlete was being given anabolic steroids. (After Franke and Beredonk, 1997.)



Efeitos adversos

GHB (gama-hidróxibutirato)



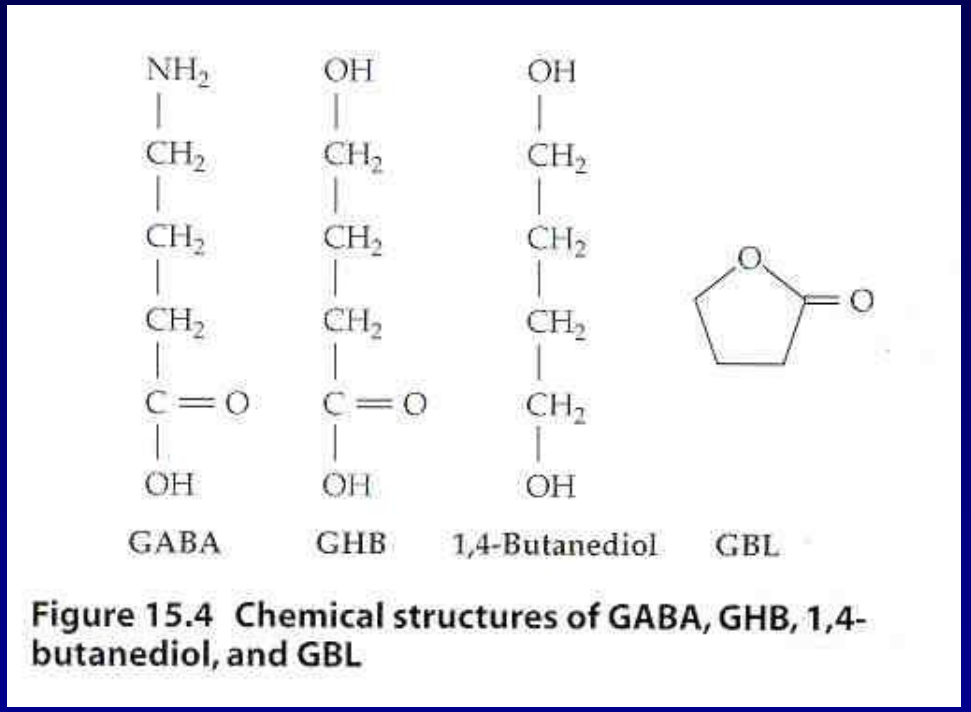


Figure 15.4 Chemical structures of GABA, GHB, 1,4-butanediol, and GBL

Inalantes

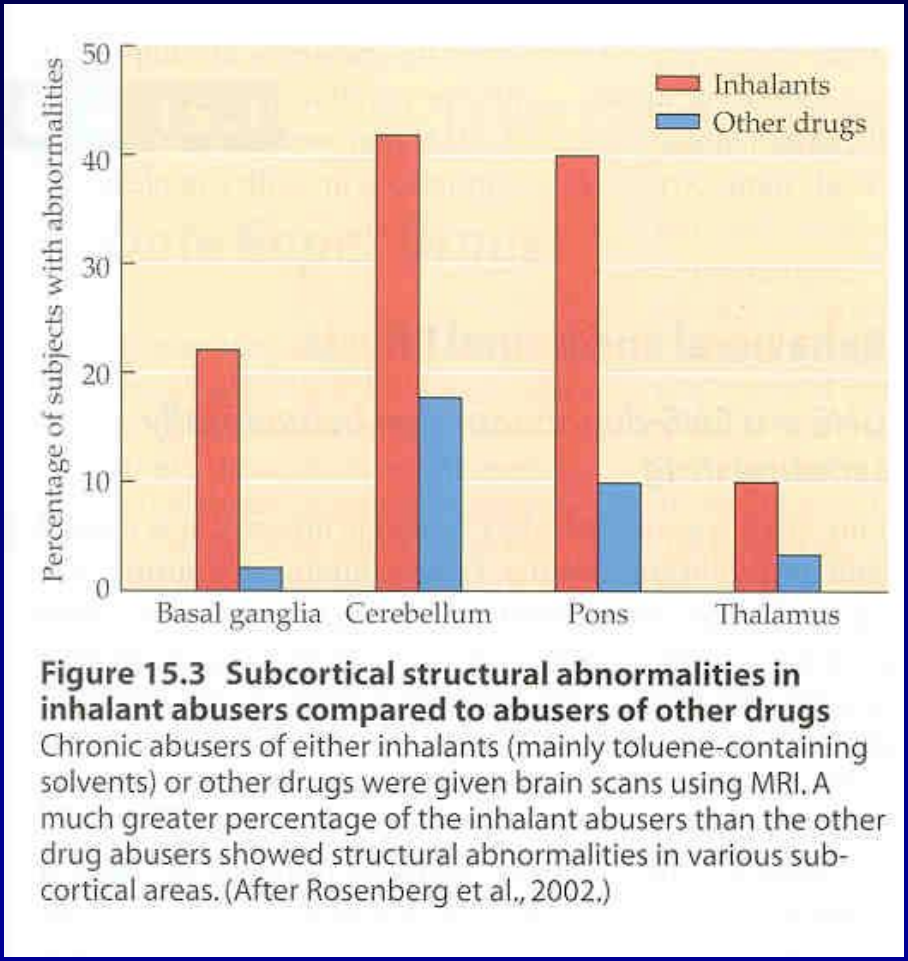


Figure 15.3 Subcortical structural abnormalities in inhalant abusers compared to abusers of other drugs
Chronic abusers of either inhalants (mainly toluene-containing solvents) or other drugs were given brain scans using MRI. A much greater percentage of the inhalant abusers than the other drug abusers showed structural abnormalities in various subcortical areas. (After Rosenberg et al., 2002.)