

Abuso de drogas



O que é abusar de uma droga?



Será que isso depende apenas da capacidade de produzir dependência?

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

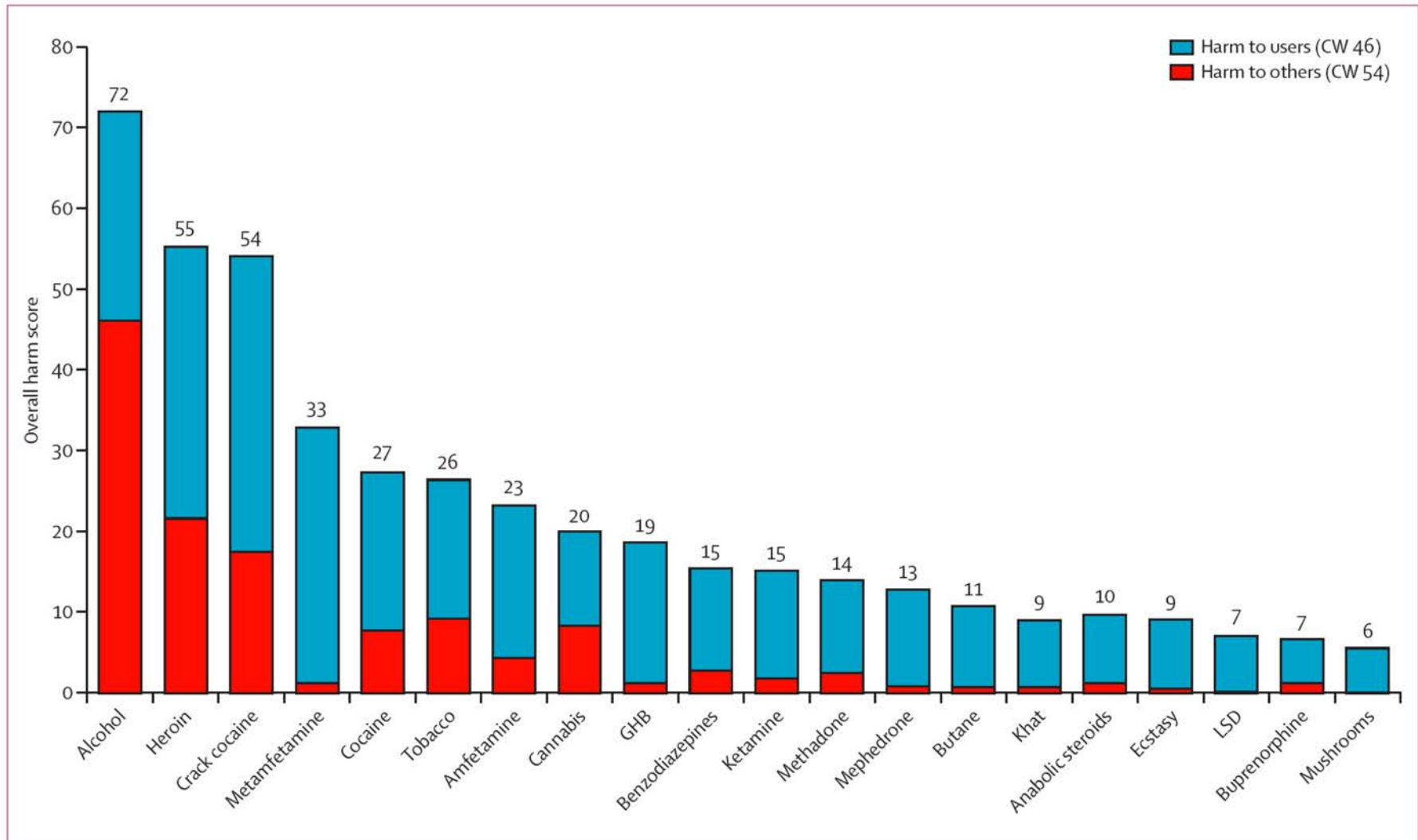


Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others

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?



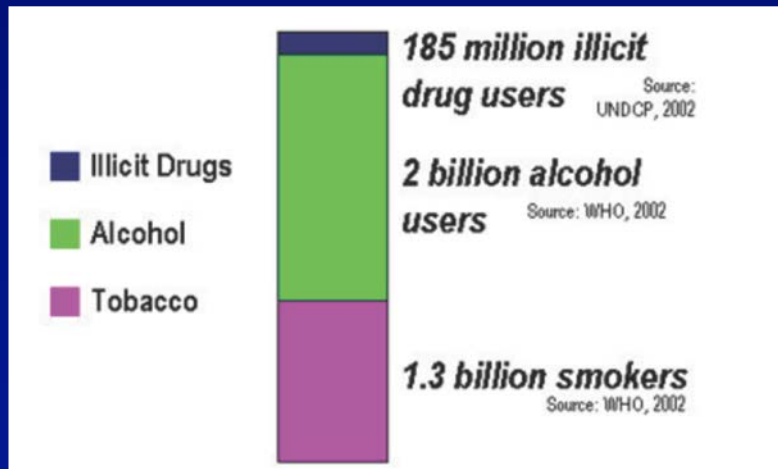
Utilizar um fármaco em padrão não aceito pela sociedade na qual o sujeito vive

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

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

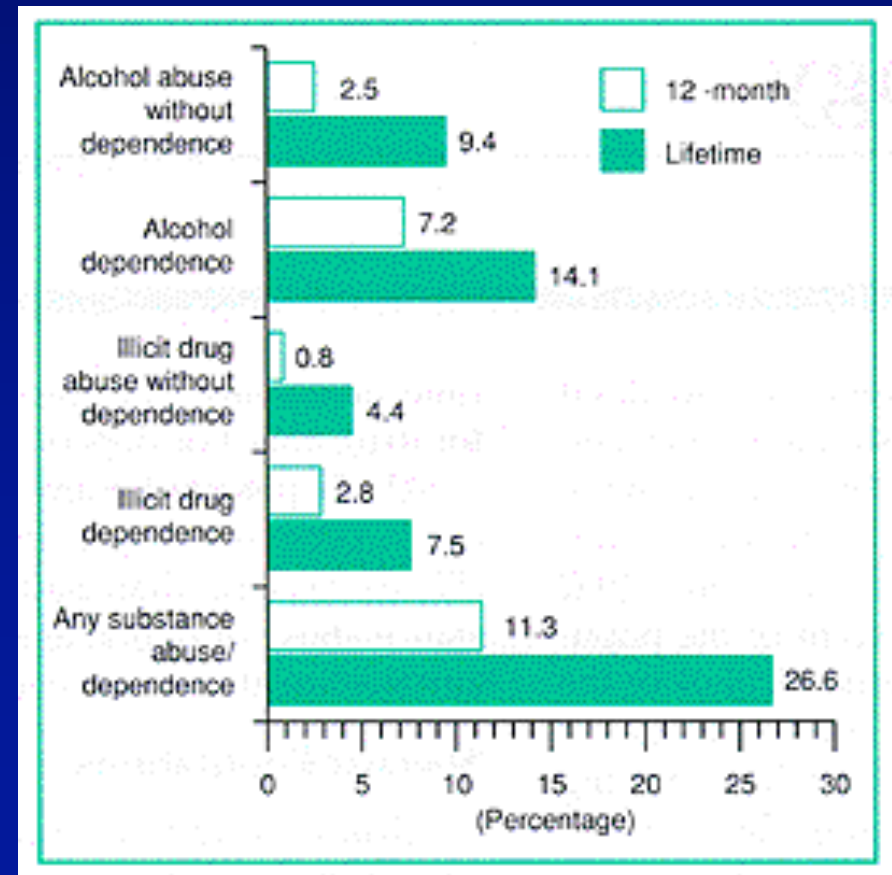
Drogas ilícitas 97.70

Álcool etílico 148,00



	Mortality (% of all deaths worldwide)	DALYs (% of total years of life lost)
Tobacco	8.8	4.1
Alcohol	3.2	4.0
Illicit drugs	0.4	0.8

12,4% de todas mortes em 2000



Conceitos básicos



Adicção (“vício”): auto-administração

uso compulsivo

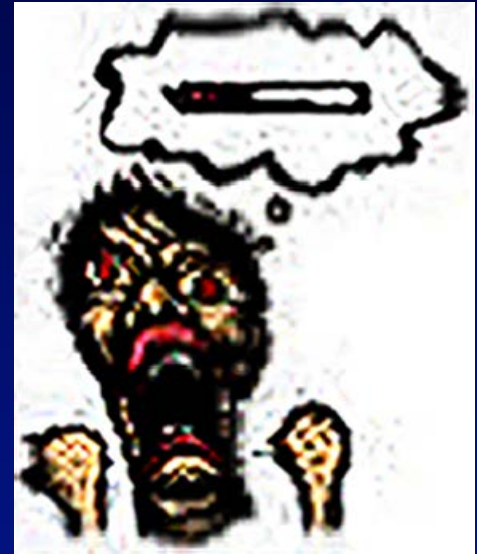
certeza de obtenção

tendência à recidiva

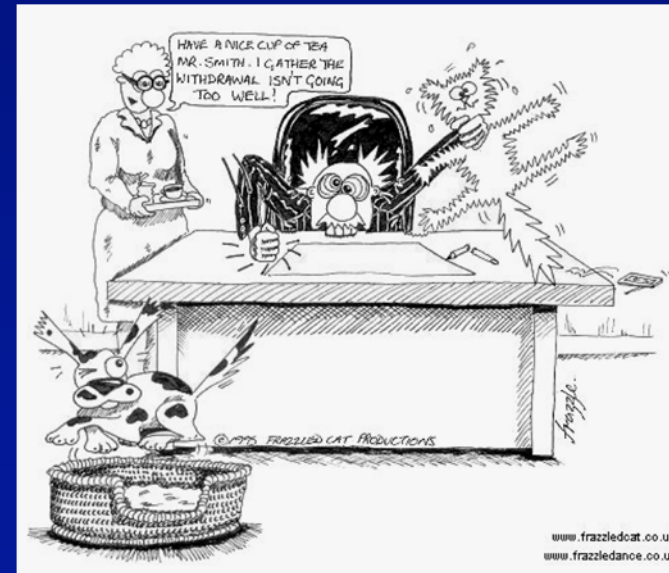
Outros conceitos básicos

Dependência psicológica:

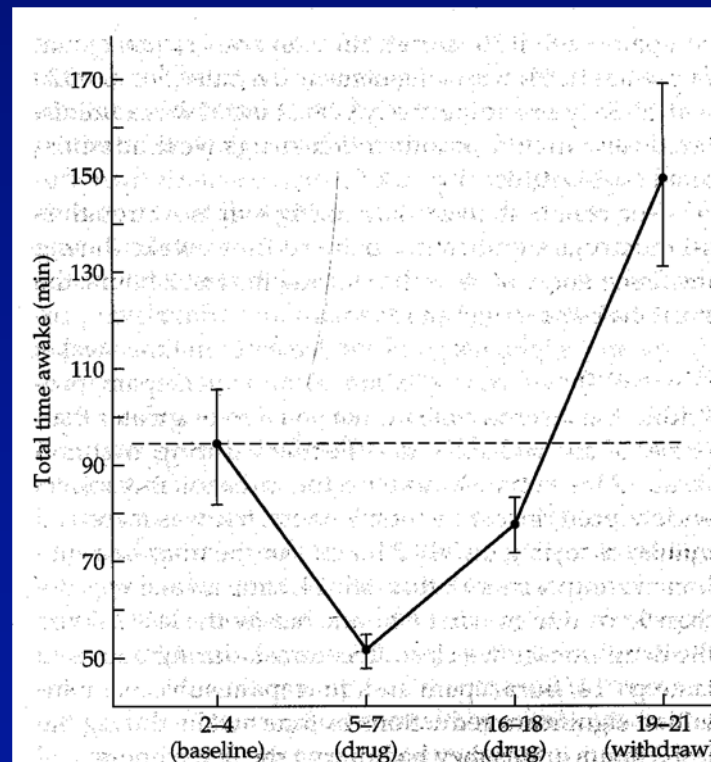
“vontade” compulsiva
 (“craving”)



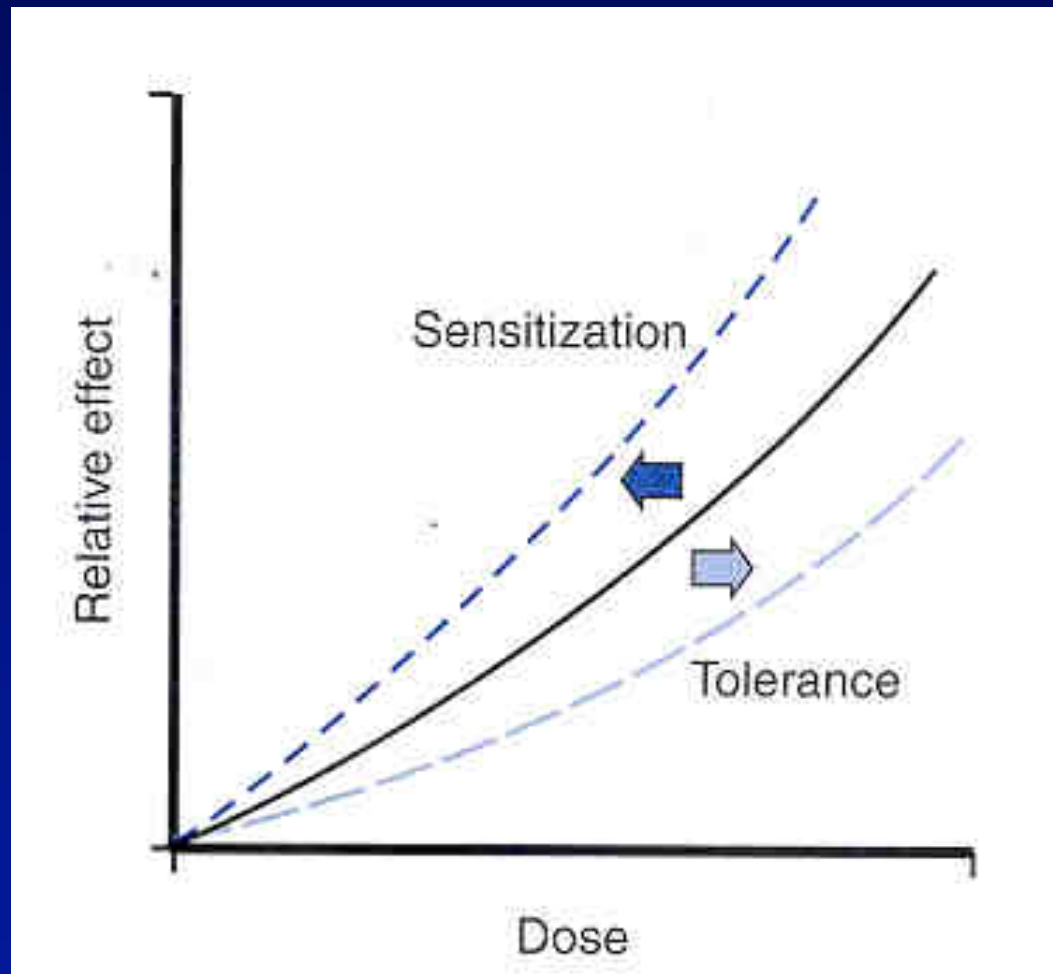
Dependência fisiológica: Estado no qual o organismo só funciona bem na presença da droga. Caracterizada pela “síndrome de retirada”



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



Sensibilização (ou tolerância reversa)



Dependência (conceito nacional)



- 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 tem características similares a de 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	√	√

O desenvolvimento da dependência envolve fatores similares, 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

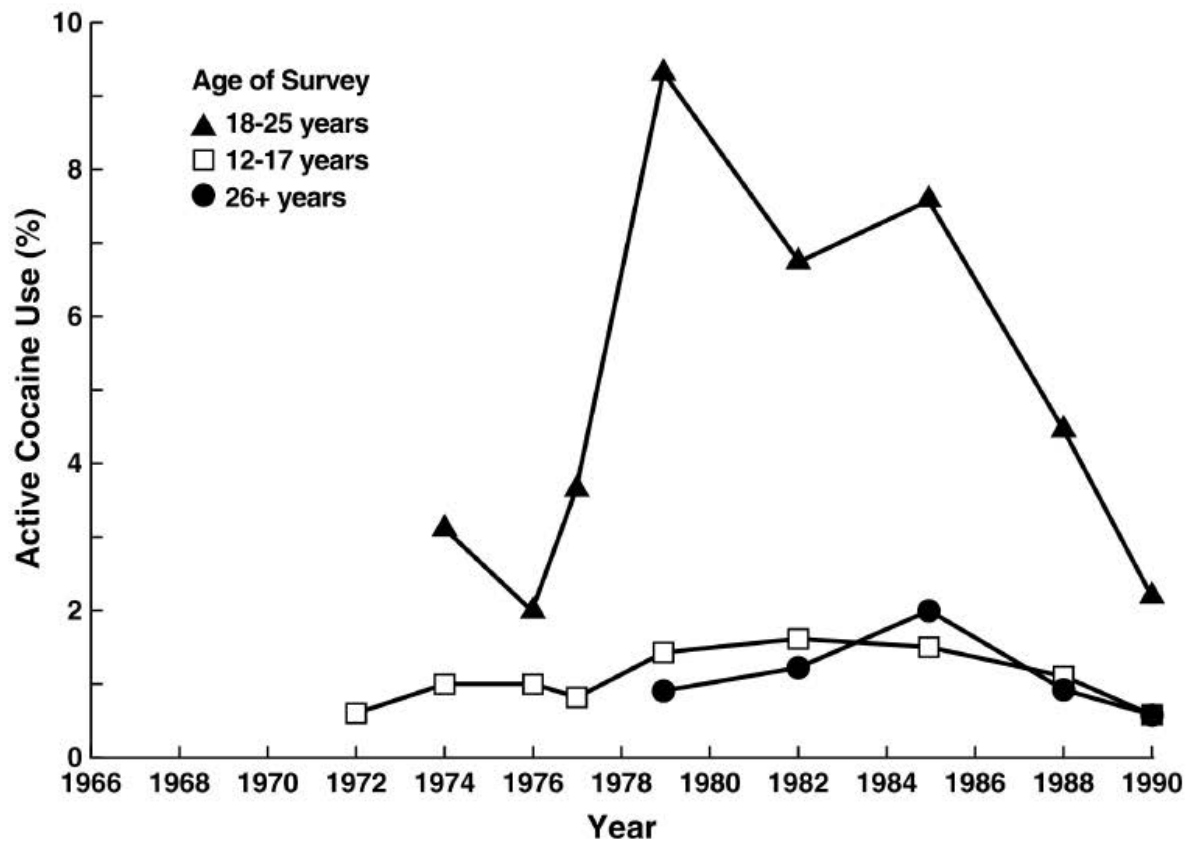
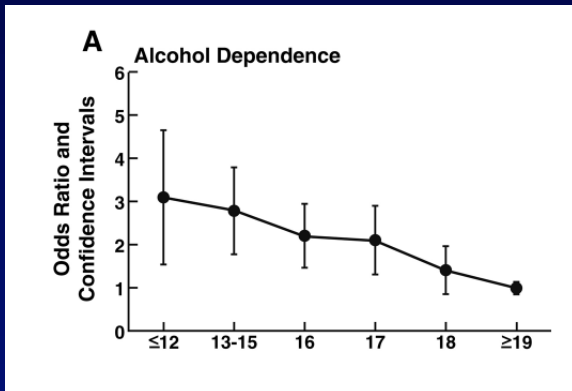
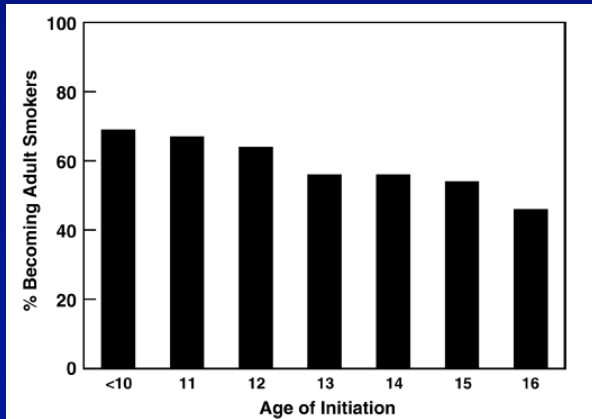


FIGURE 3.3 Estimated prevalence (%) of active cocaine use by year of survey and age of respondent (any cocaine use in the 30 days prior to interview). Data from the National Household Survey on Drug Abuse, 1972–1990. [Reproduced with permission from Anthony, 1992.]

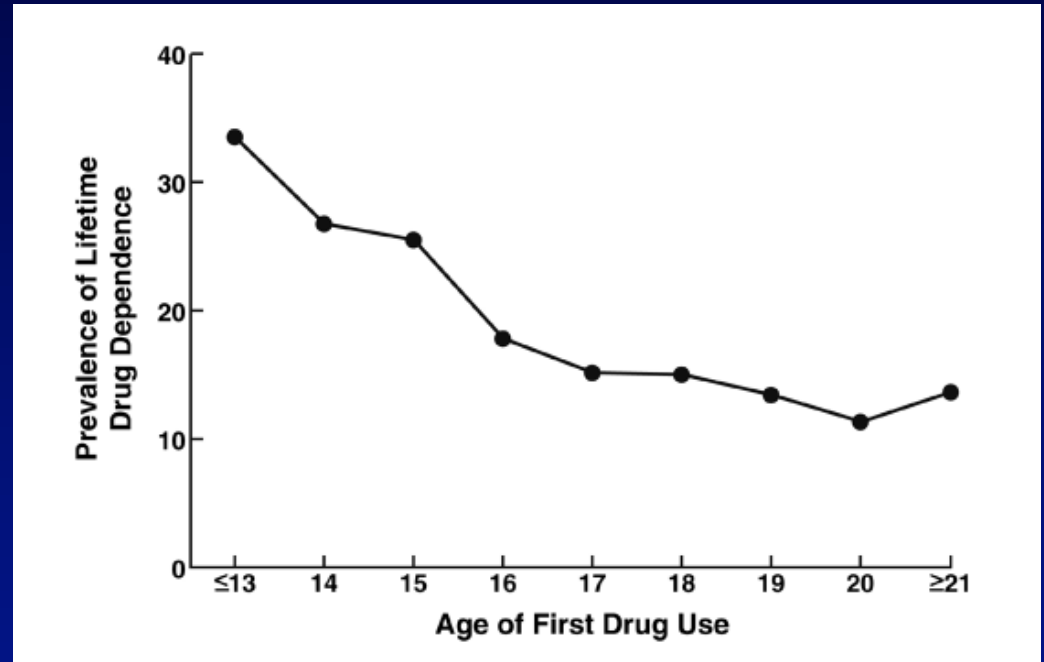
Influência do meio ambiente: cultural?



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



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



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

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%
<i>Addiction overall</i>		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

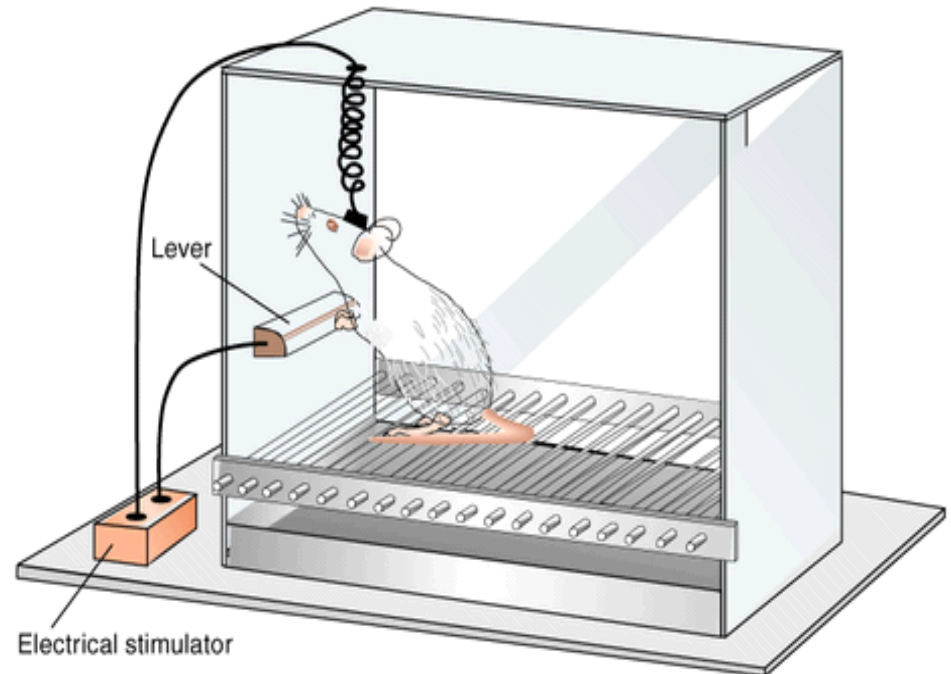
Aliviam disforia e/ou

Alteram percepção

Auto-estimulação cerebral



► An Operant Chamber with a Lever, Used in Studying the Effects of Reinforcing Brain Stimulation

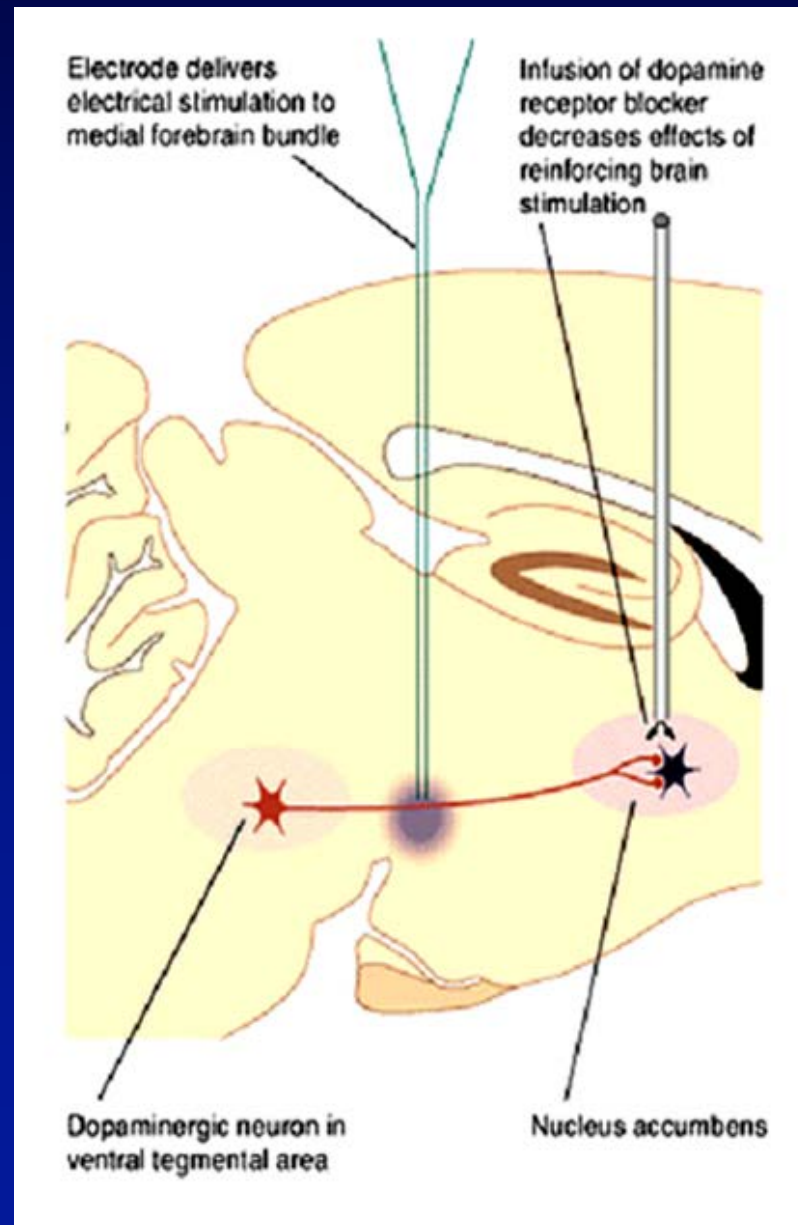


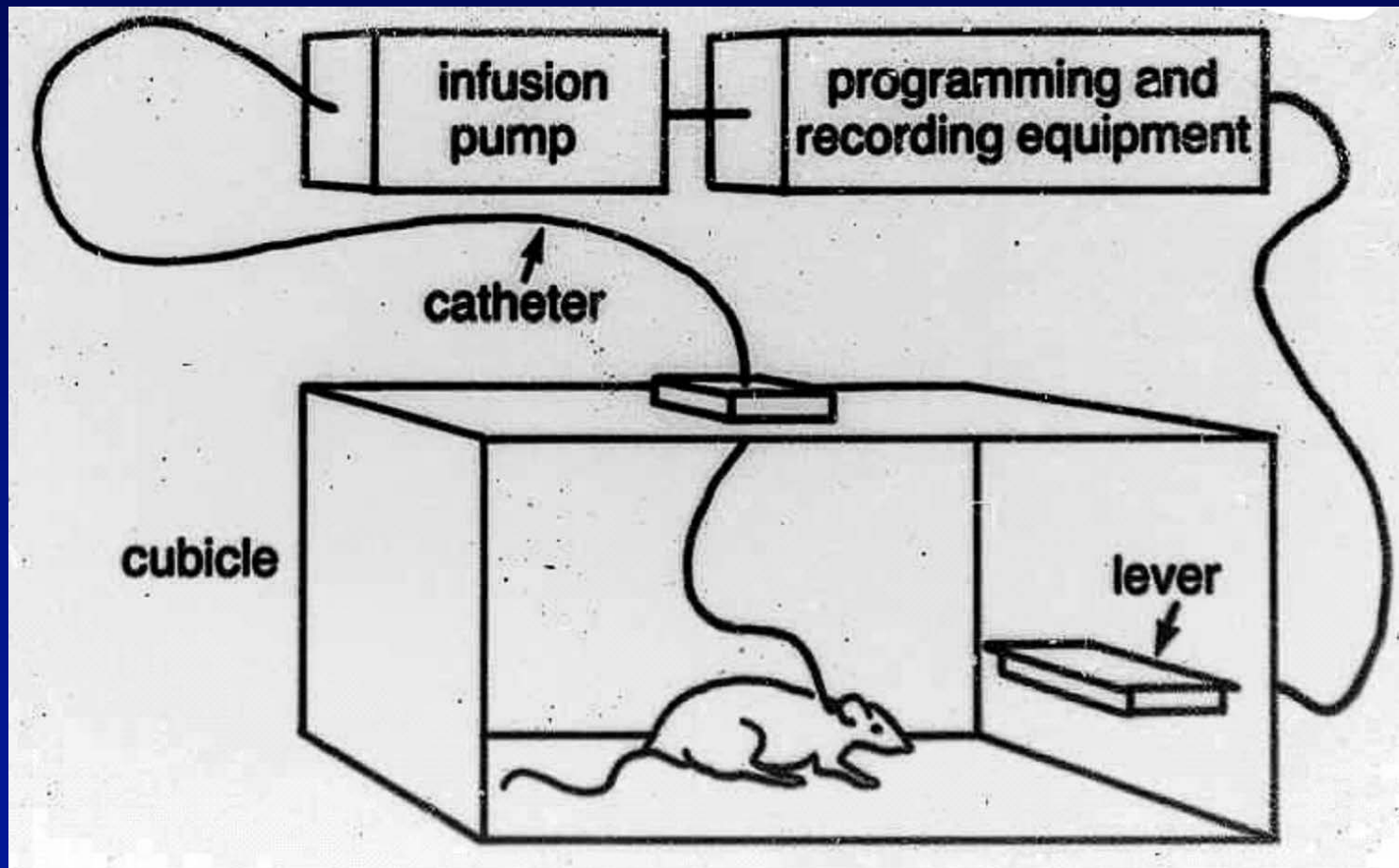
James Olds



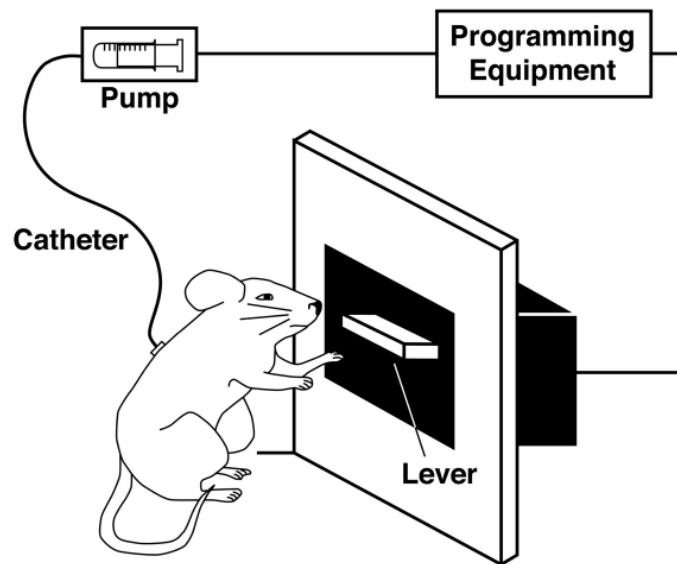
**Auto-estimulação do hipotálamo lateral (feixe
prosencefálico medial com vias dopaminérgicas)**

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

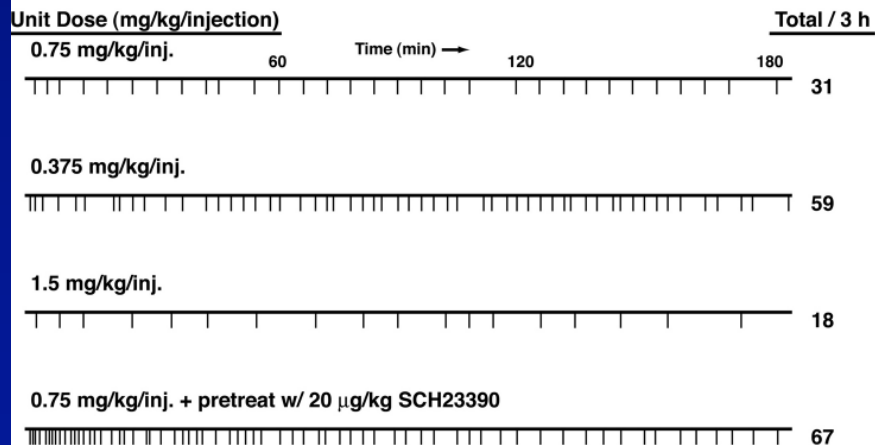




Auto-administração de drogas



Animais aprendem a regular a quantidade de droga que recebem (ex. cocaína) Caine et al. 1993



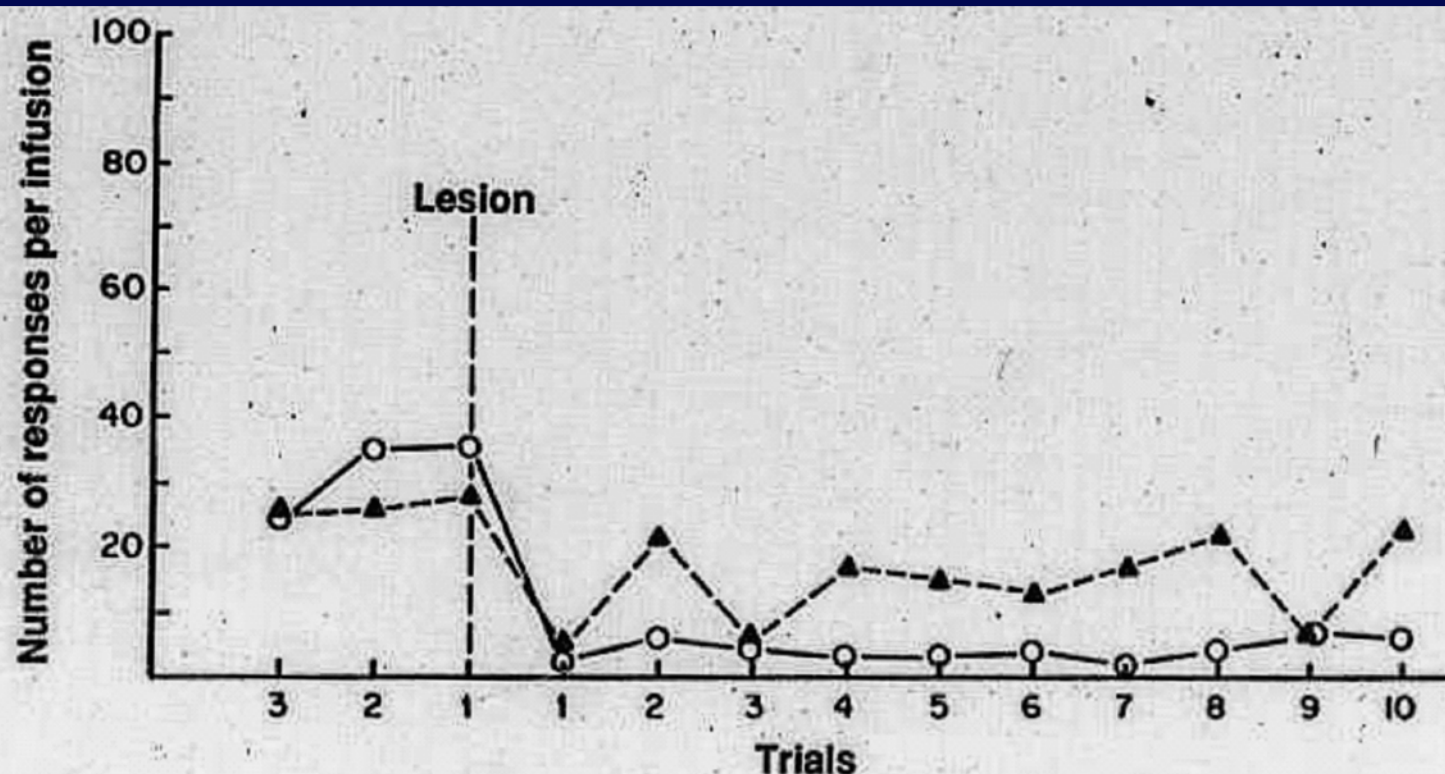
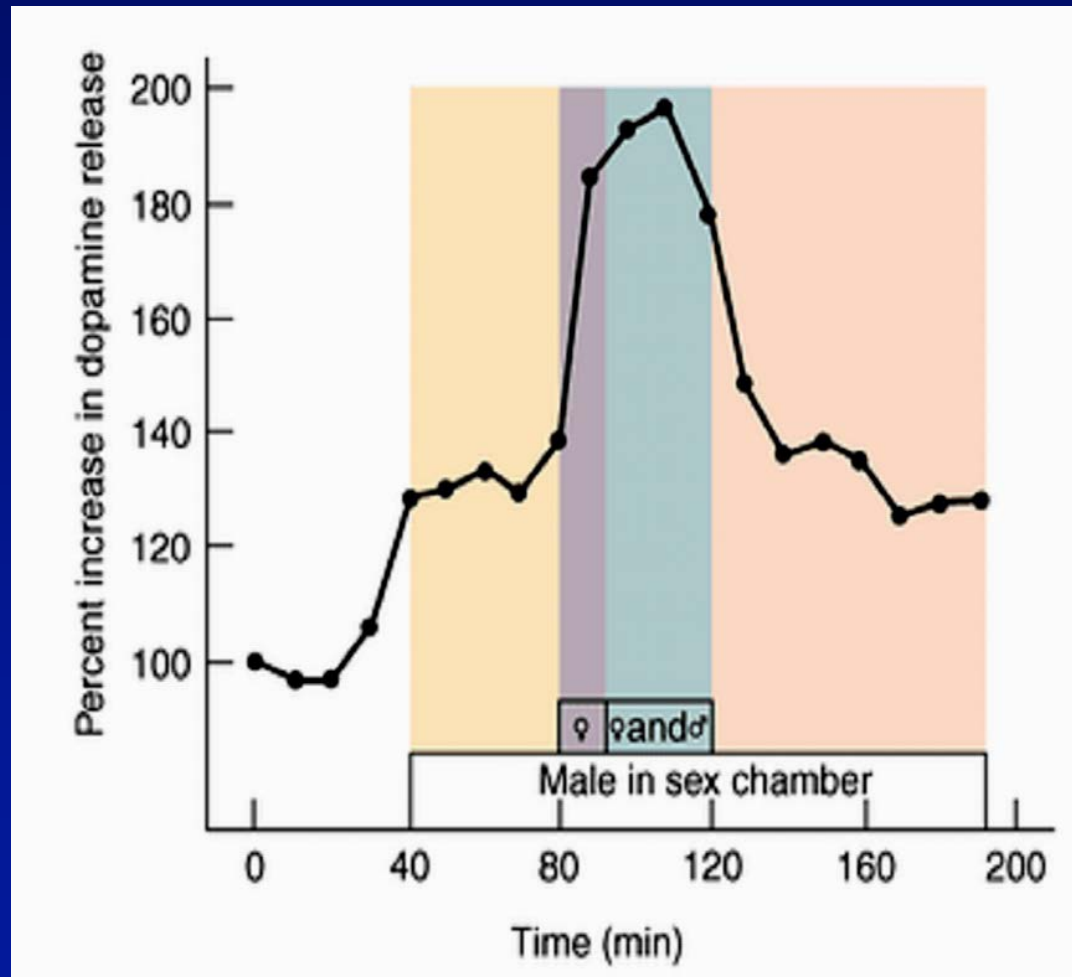


Fig. 1. Intravenous self-administration of 0.75 mg/kg of cocaine (○) and 0.06 mg/kg of heroin (▲) on alternate days before and after lesion of the nucleus accumbens with 6-hydroxydopamine in one rat [details in Pettit in (46)]. Lesion resulted in more than a 90% depletion of dopamine in the nucleus accumbens.

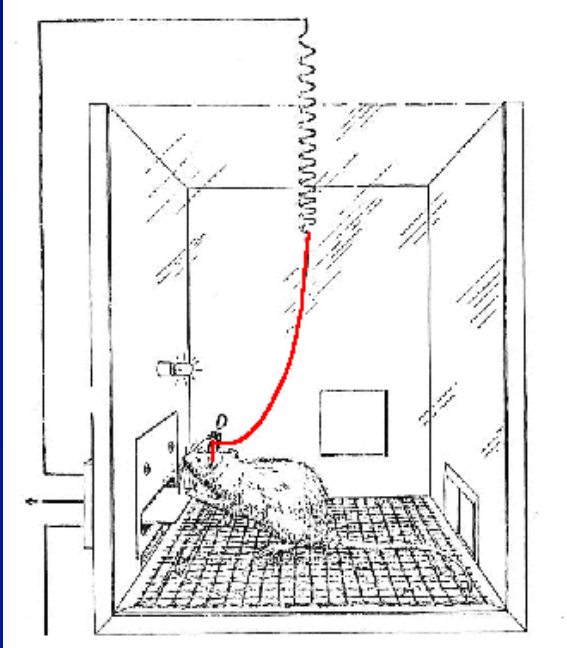
Lesão do Núcleo accumbens diminui a auto-administração de cocaína e heroína

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

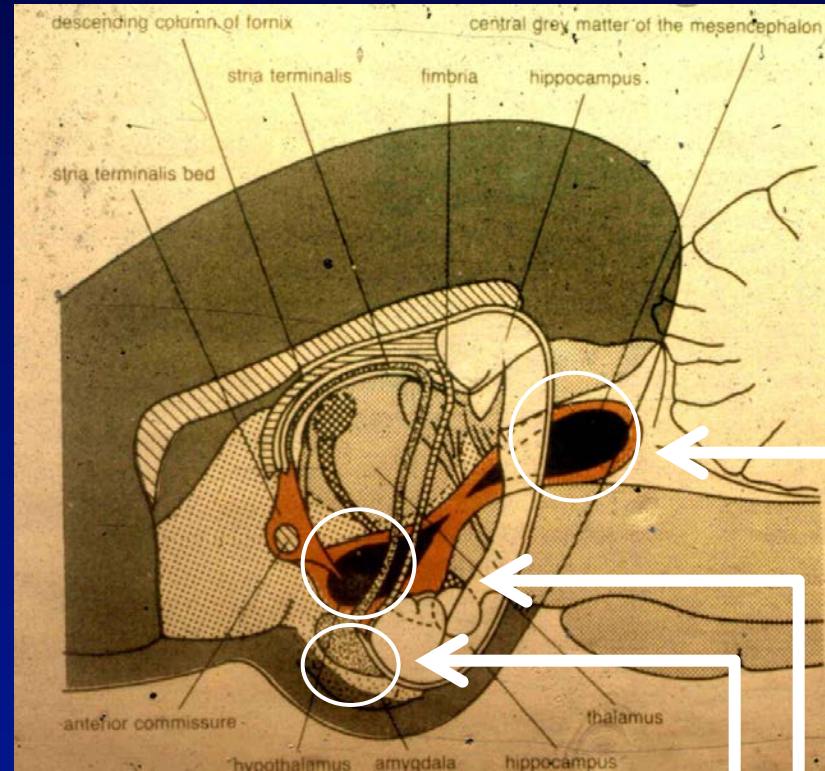


Alívio da disforia: efeitos inibitórios em áreas aversivas do SNC

Estimulação elétrica da SCPD



Estimulação cerebral aversiva



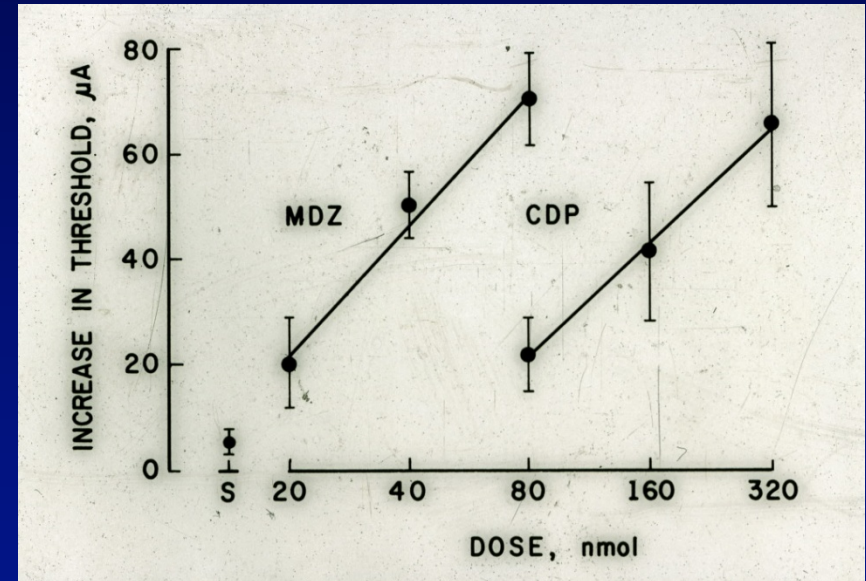
Amígdala

Hipotálamo
medial

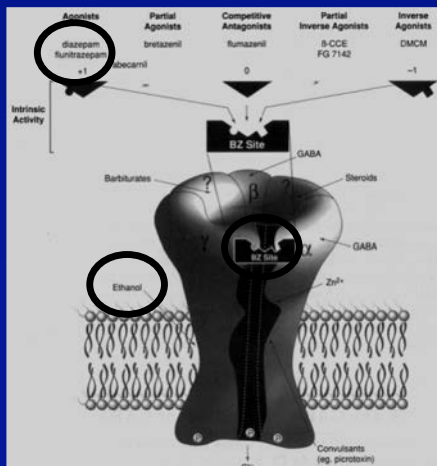
Substância
Cinzenta

periaquedutal

Ansiolíticos atenuam os efeitos da estimulação cerebral aversiva



Audi e Graeff 1984



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

Principais hipóteses para explicar o fenômeno da dependência a drogas:

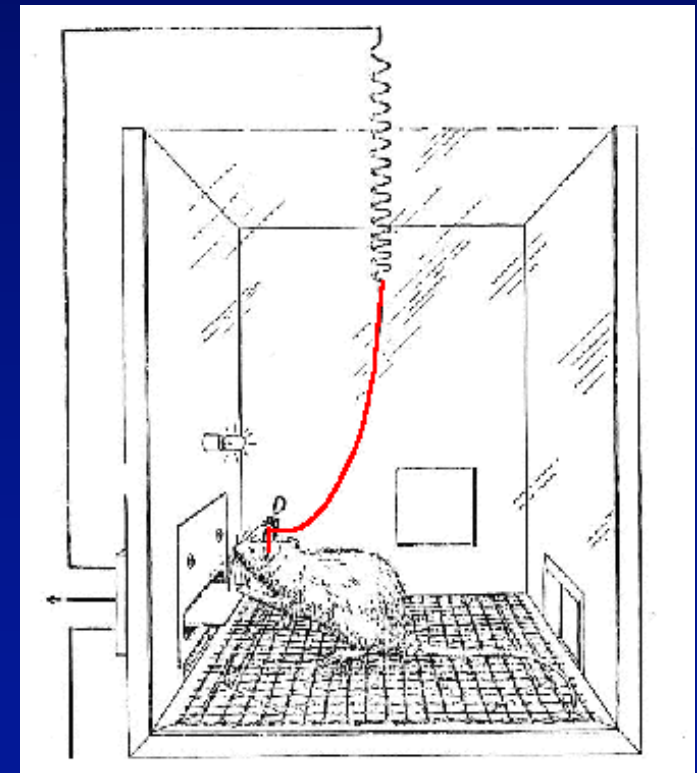
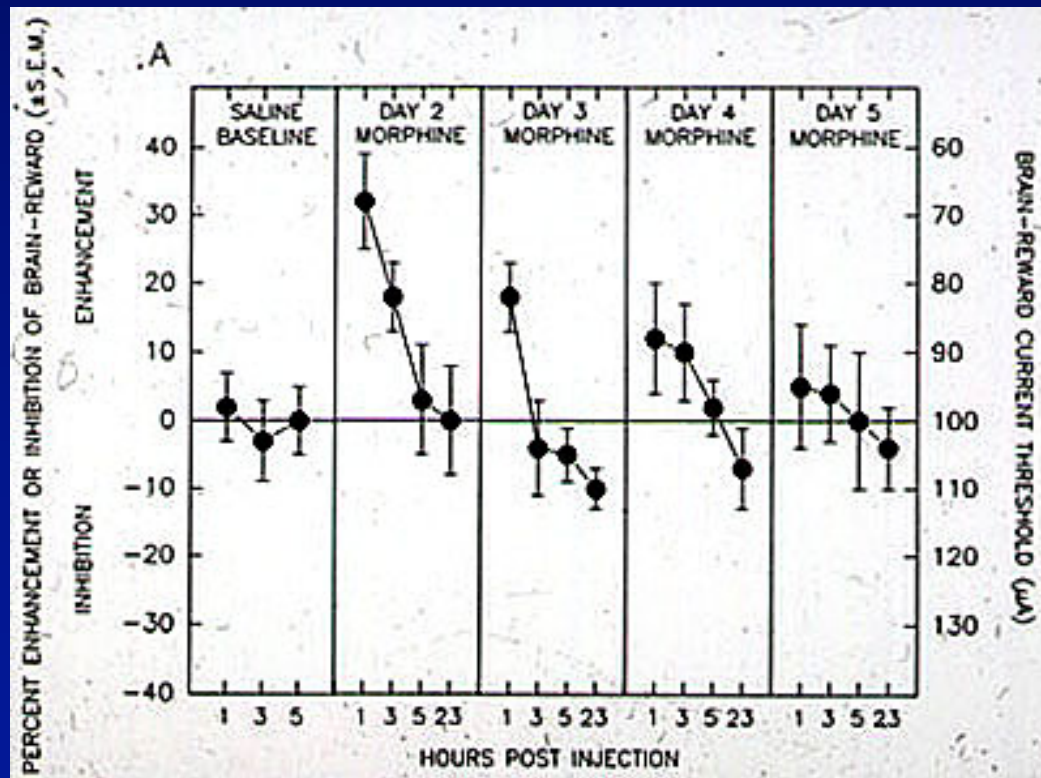
1. Reforço positivo
2. Reforço negativo (desenvolvimento de dependência fisiológica)
3. Incentivo-sensibilização
4. Sistema oponentes (disforia ao abandonar a droga)
5. Problema de aprendizado

Modelos explicativos



Modelo de reforço positivo (Wise e outros)

Problema: Ocorre 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)

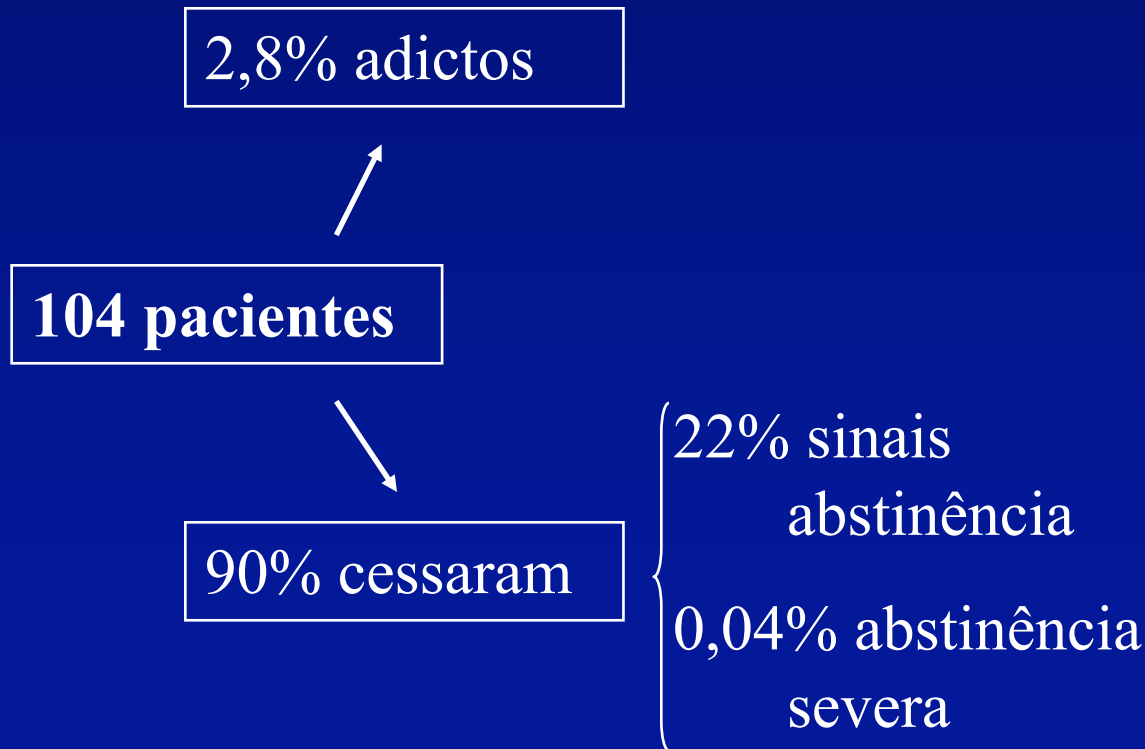
Problema: tolerância e dependência fisiológica são reações normais ao uso repetido de drogas



Não implicam, necessariamente, em dependência (adicção)

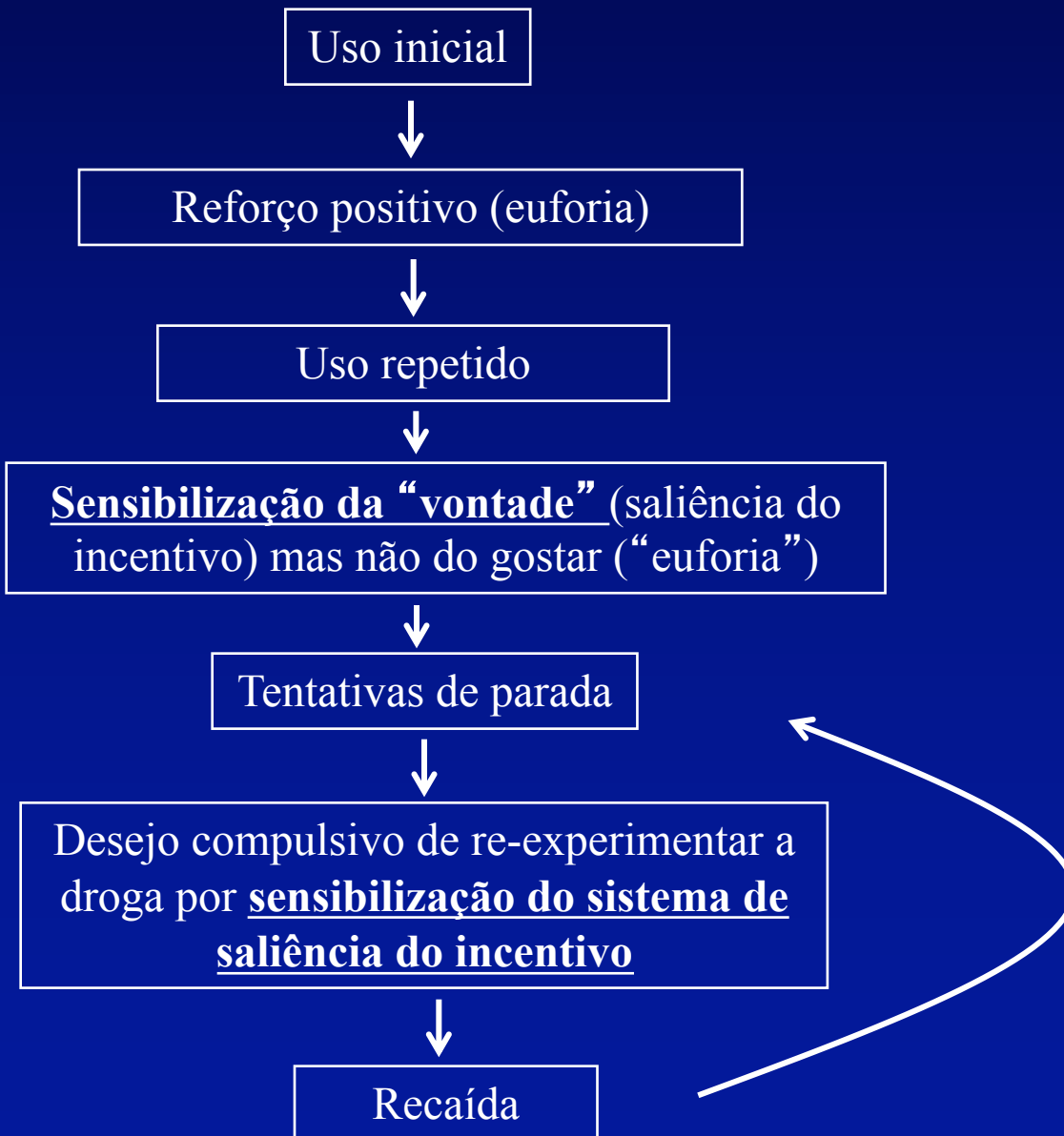
A Survey of Chronic Noncancer Pain Patients Prescribed Opioid Analgesics

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

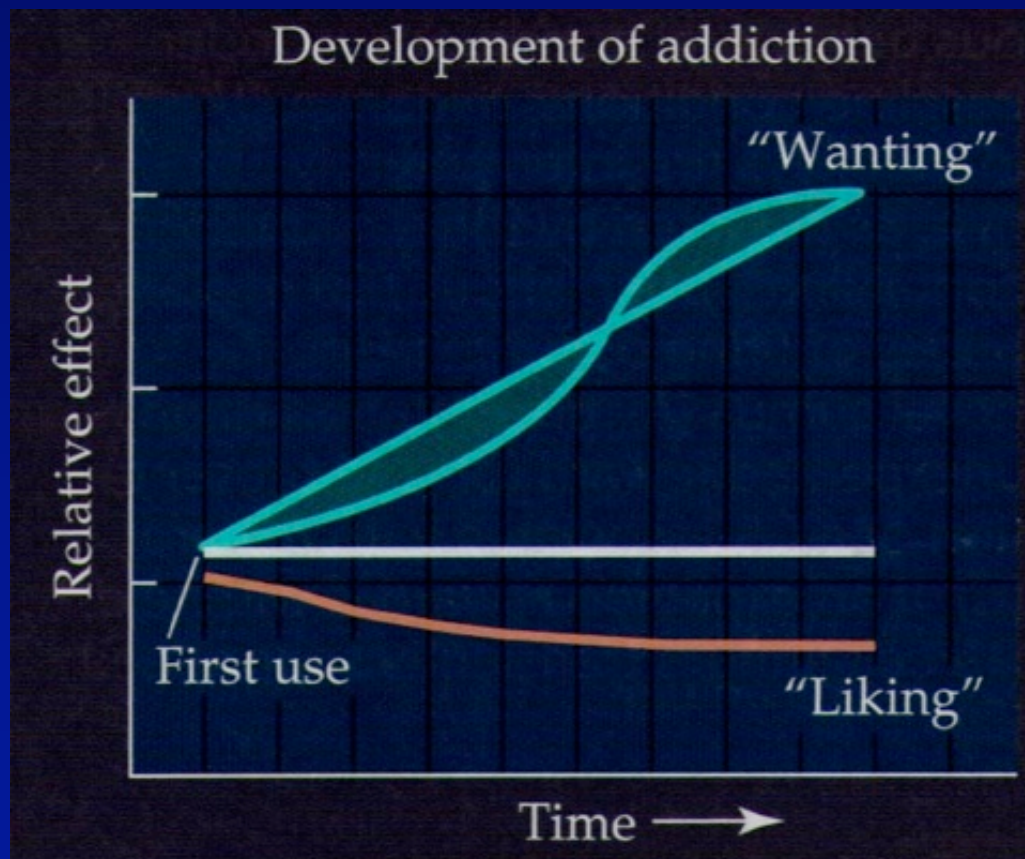


Modelos explicativos

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

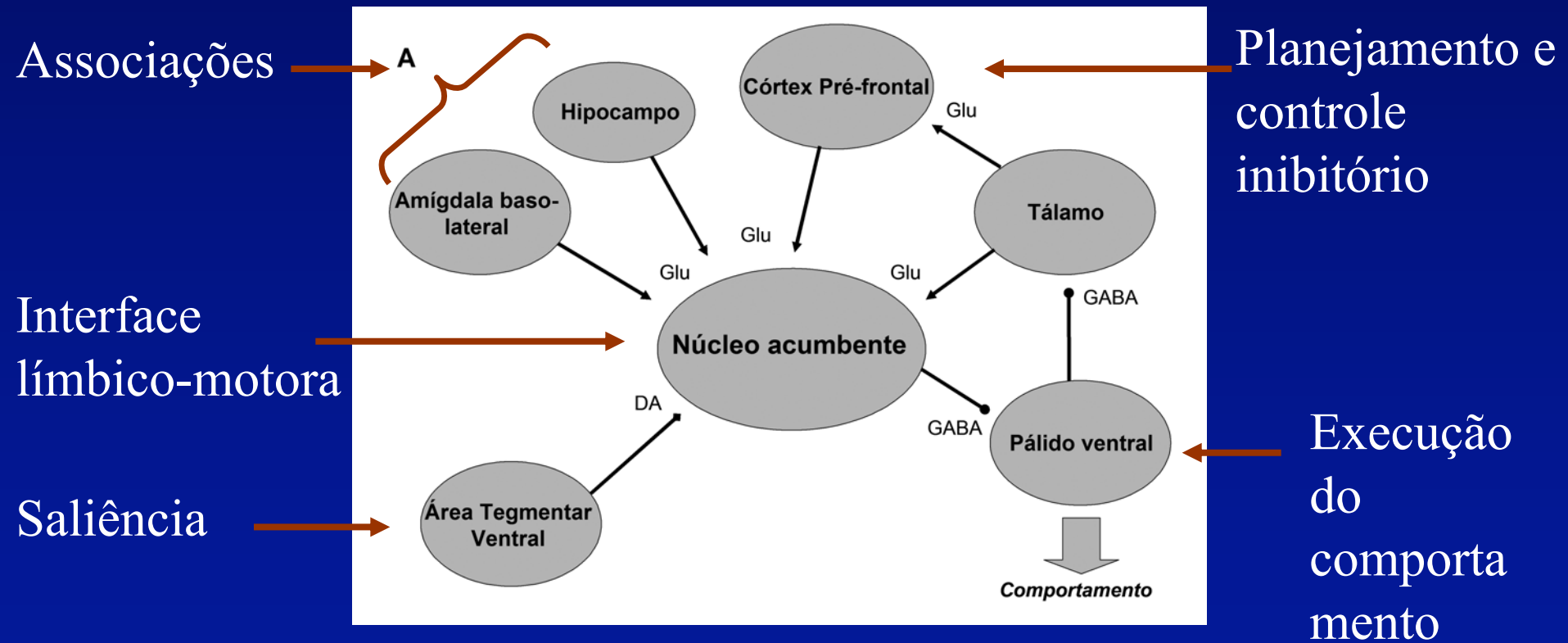


Proposta básica: drogas que produzem adicção alteram, com a repetição, principalmente o “querer” ao invés do “gostar”



(Robinson & Berridge, 1993)

Quais os mecanismos envolvidos no controle de comportamentos orientados por objetivos (“querer”)?



Uso repetido de cocaína pode levar à sensibilização de seus efeitos psicoestimulantes Cocaína



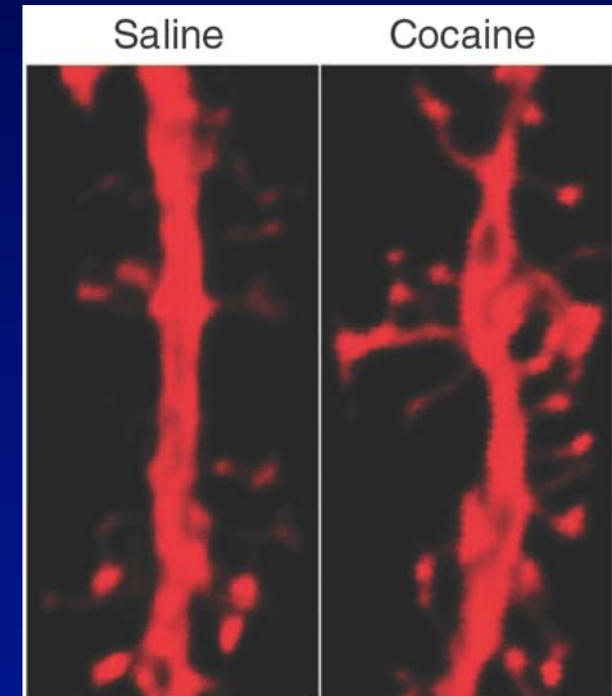
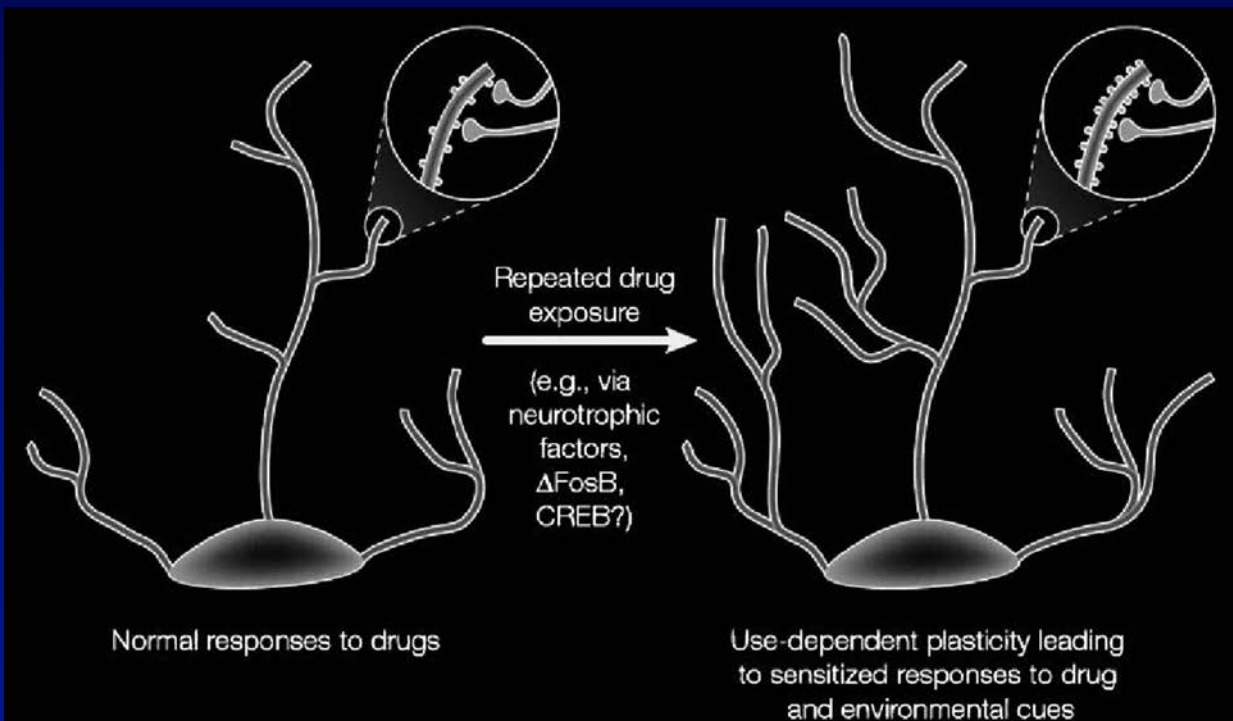
Controle



Cocaína aguda



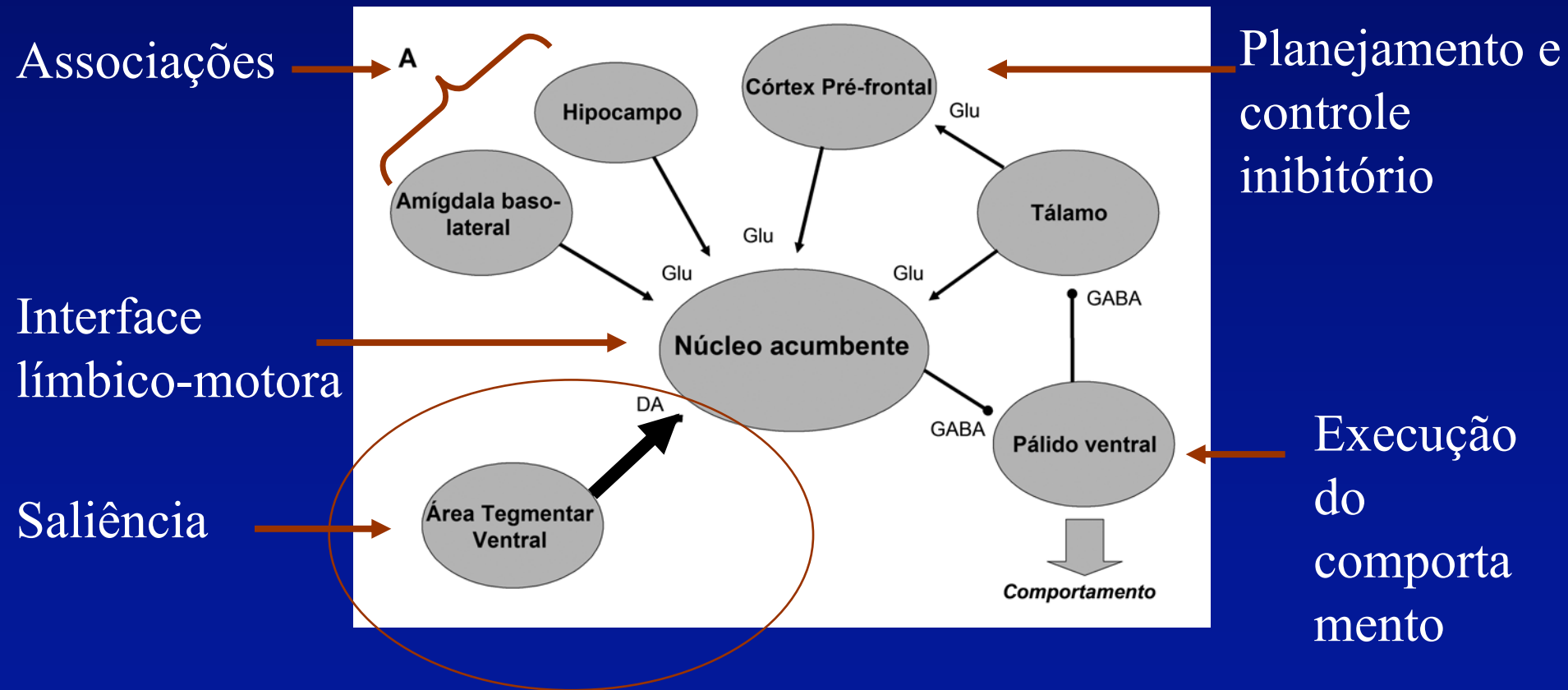
Cocaína repetida (5 dias)



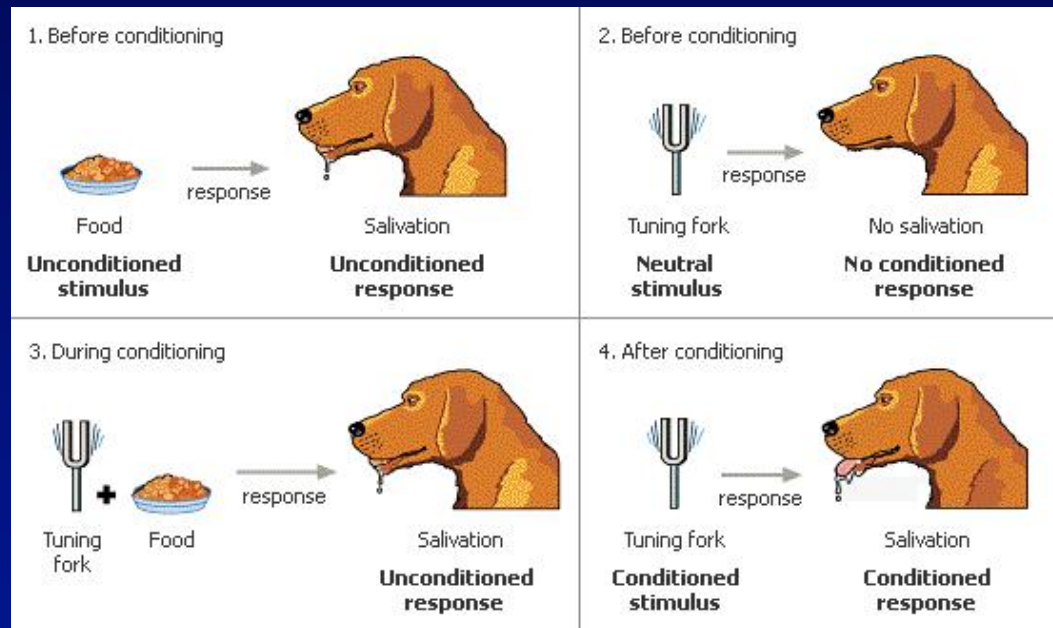
Cocaína (20mg/kg por 5 dias) aumenta o número de espinhas dendríticas no N. accumbens

Uso repetido de cocaína produz alterações plásticas em neurônios dopaminérgicos

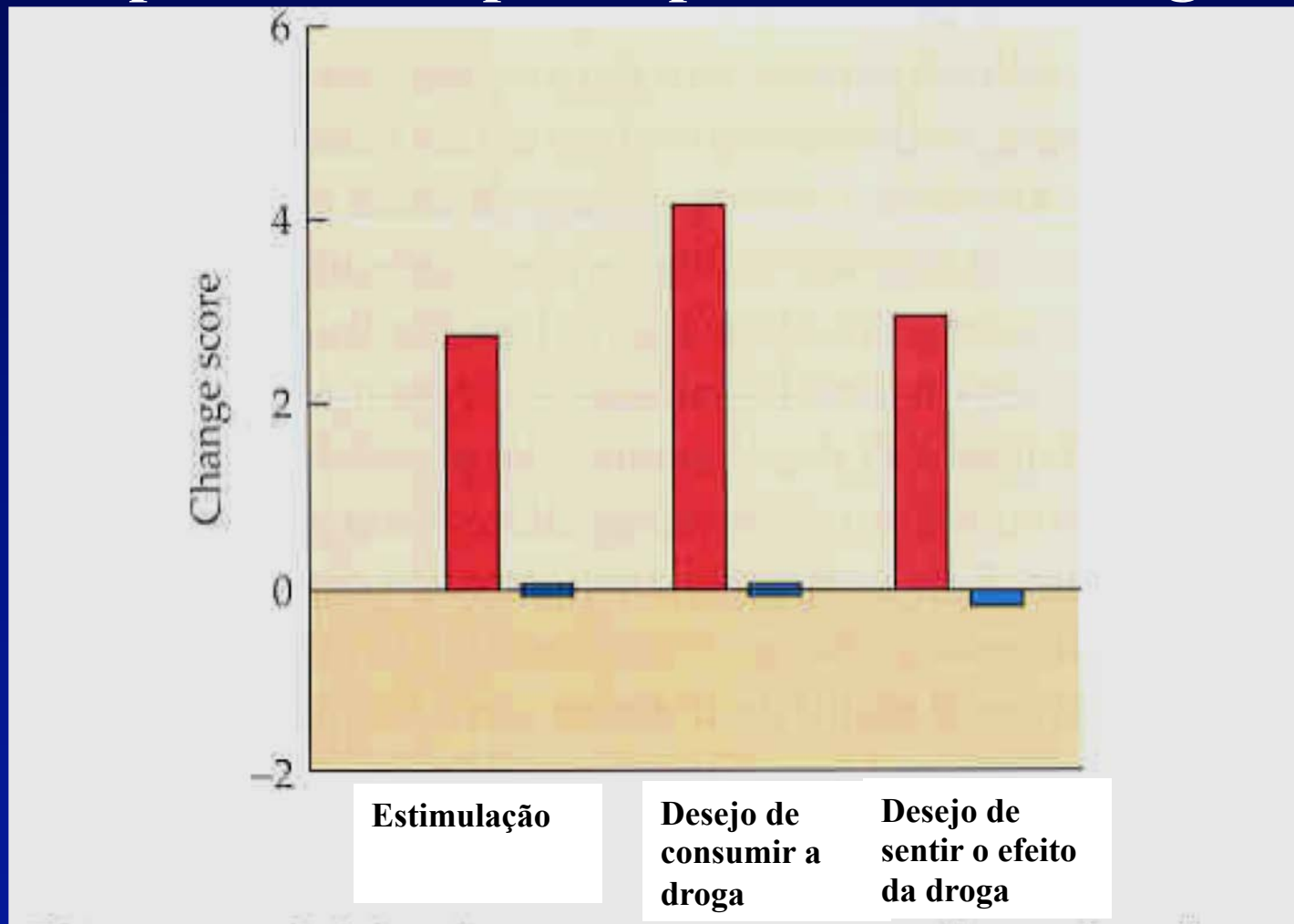
Controle de comportamentos orientados por objetivos em uso repetido de psicoestimulantes: existira, com o uso repetido, sensibilização do sistema dopaminérgico



A importância de fatores de aprendizado: Condicionamento clássico (a estímulos sinalizadores e/ou ao contexto)

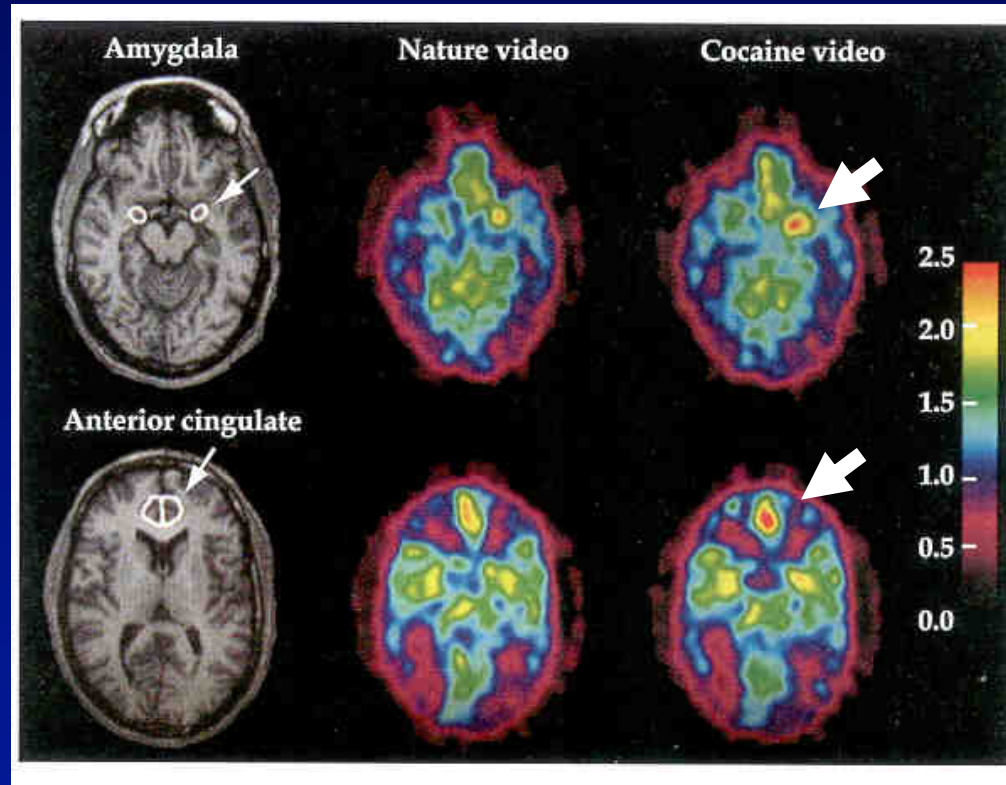


Existe aumento de respostas a estímulos sinalizadores por cocaína por dependentes da droga



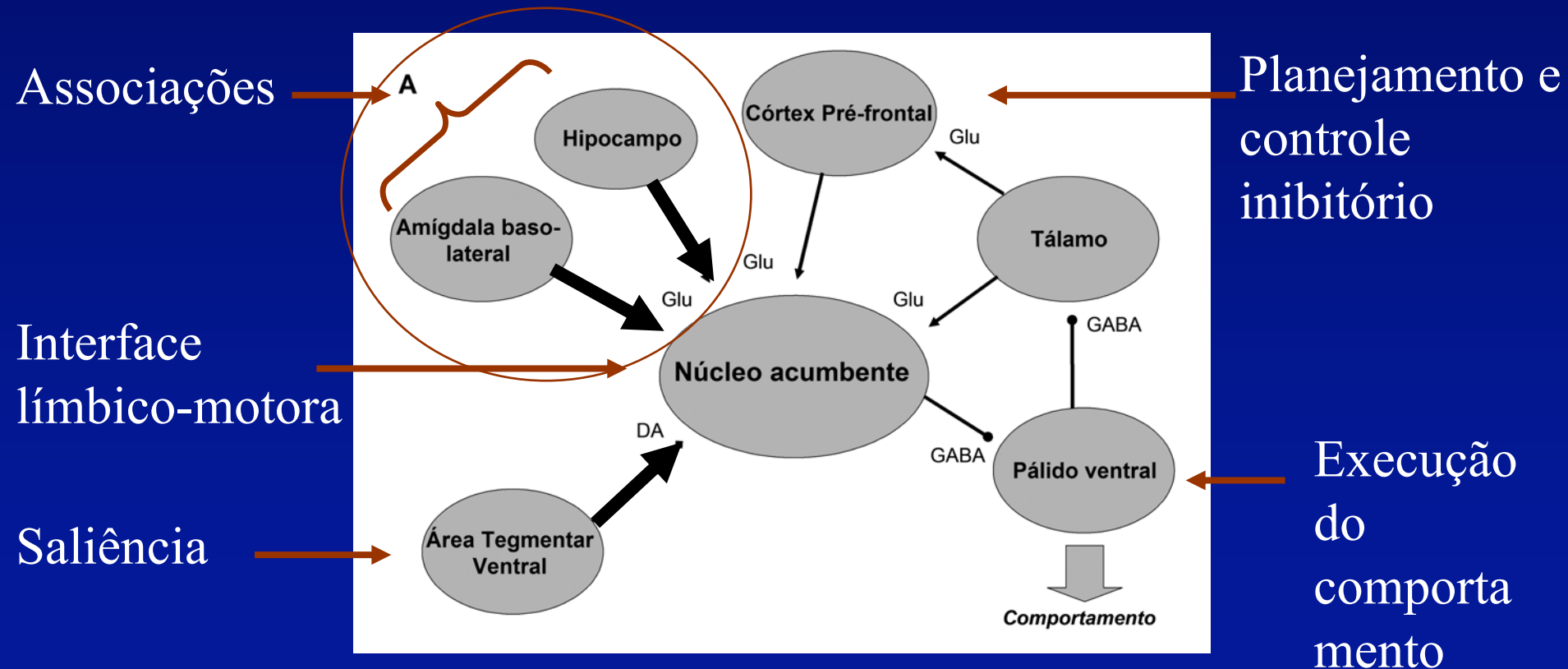
Alterações subjetivas por dependente de cocaína exposto a filme sobre o consumo da droga

Existe aumento de respostas a estímulos sinalizadores por cocaína por dependentes da droga

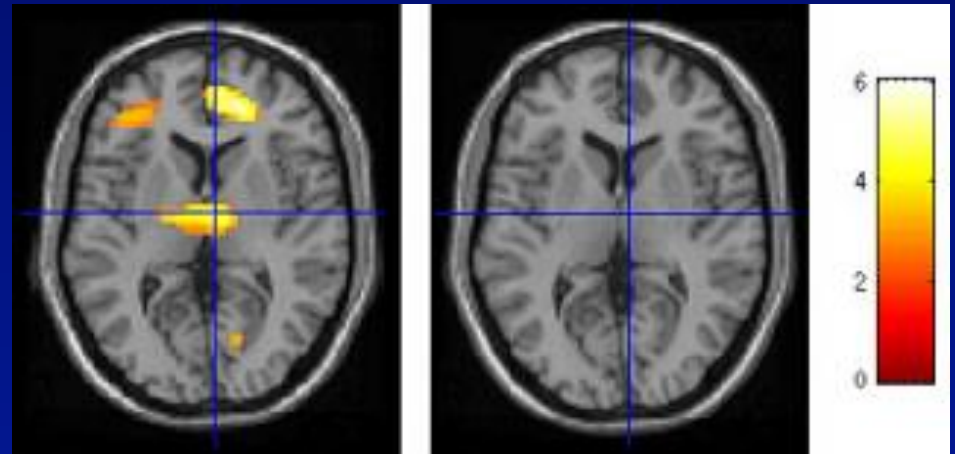


Associações: atividade na amígdala e cíngulo anterior aumenta em dependente de cocaína exposto a vídeo sobre consumo da droga

Controle de comportamentos orientados por objetivos em uso repetido de psicoestimulantes: existira, com o uso repetido, aumento da influência associativa

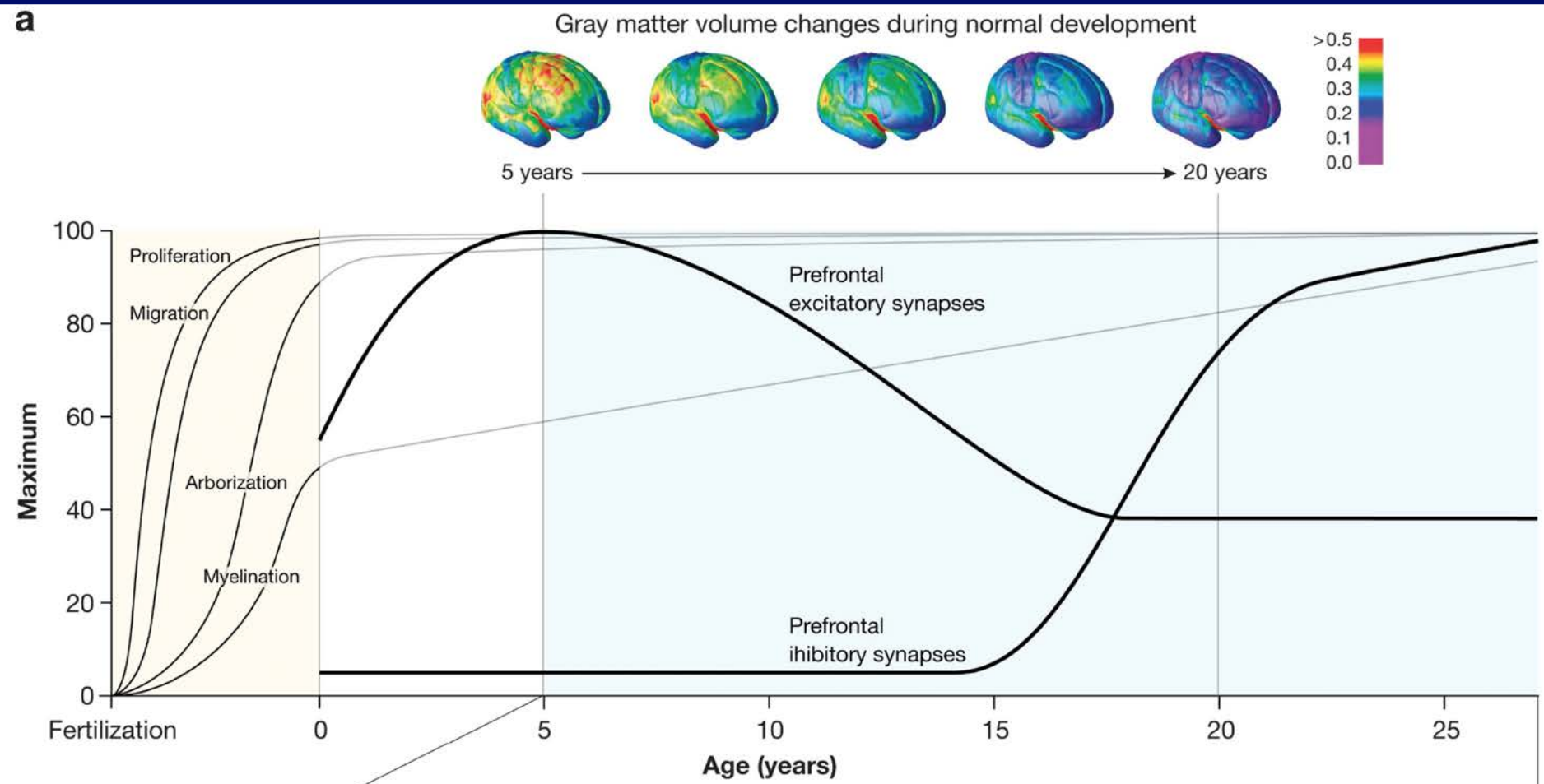


Controle de comportamentos orientados por objetivos em uso repetido de psicoestimulantes: existiria diminuição da atividade inibitória do córtex pré-frontal em dependente de cocaína

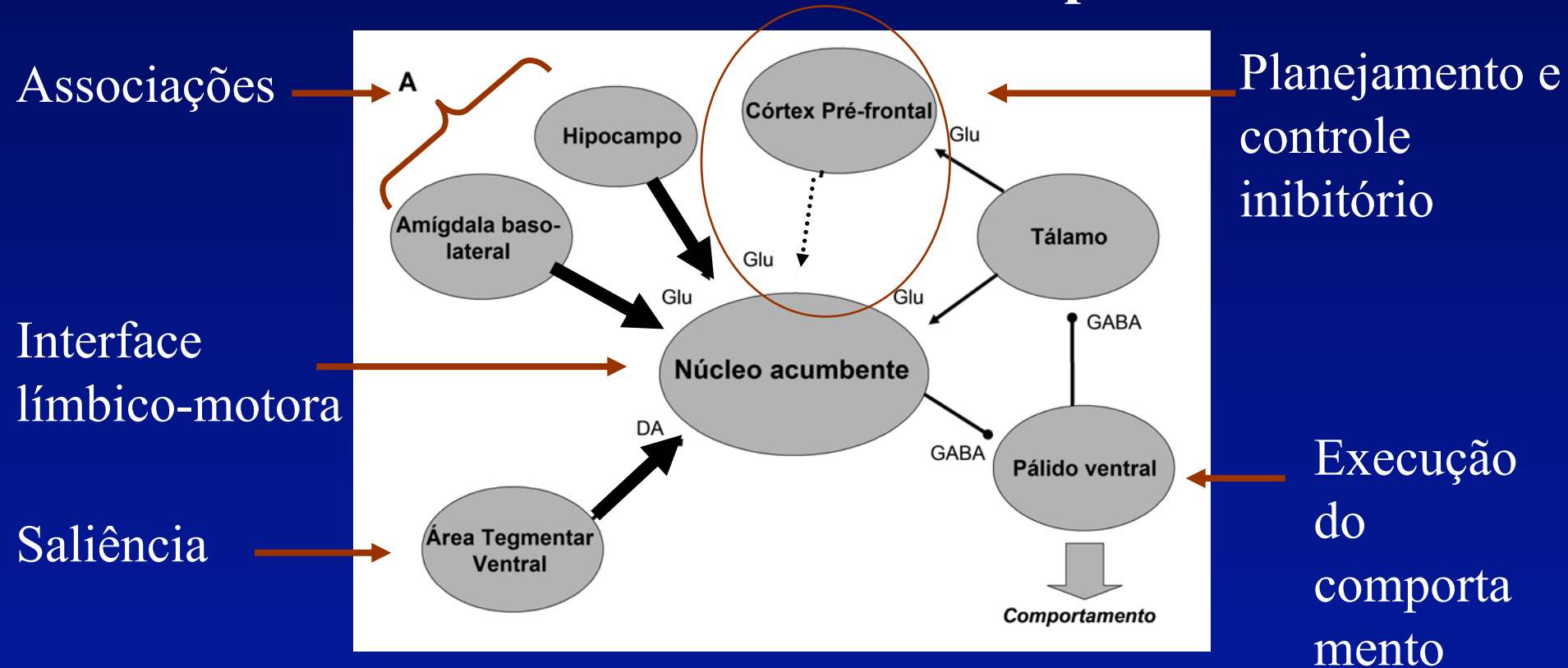


Menor ativação por reforços positivos (ganho monetário em jogo)

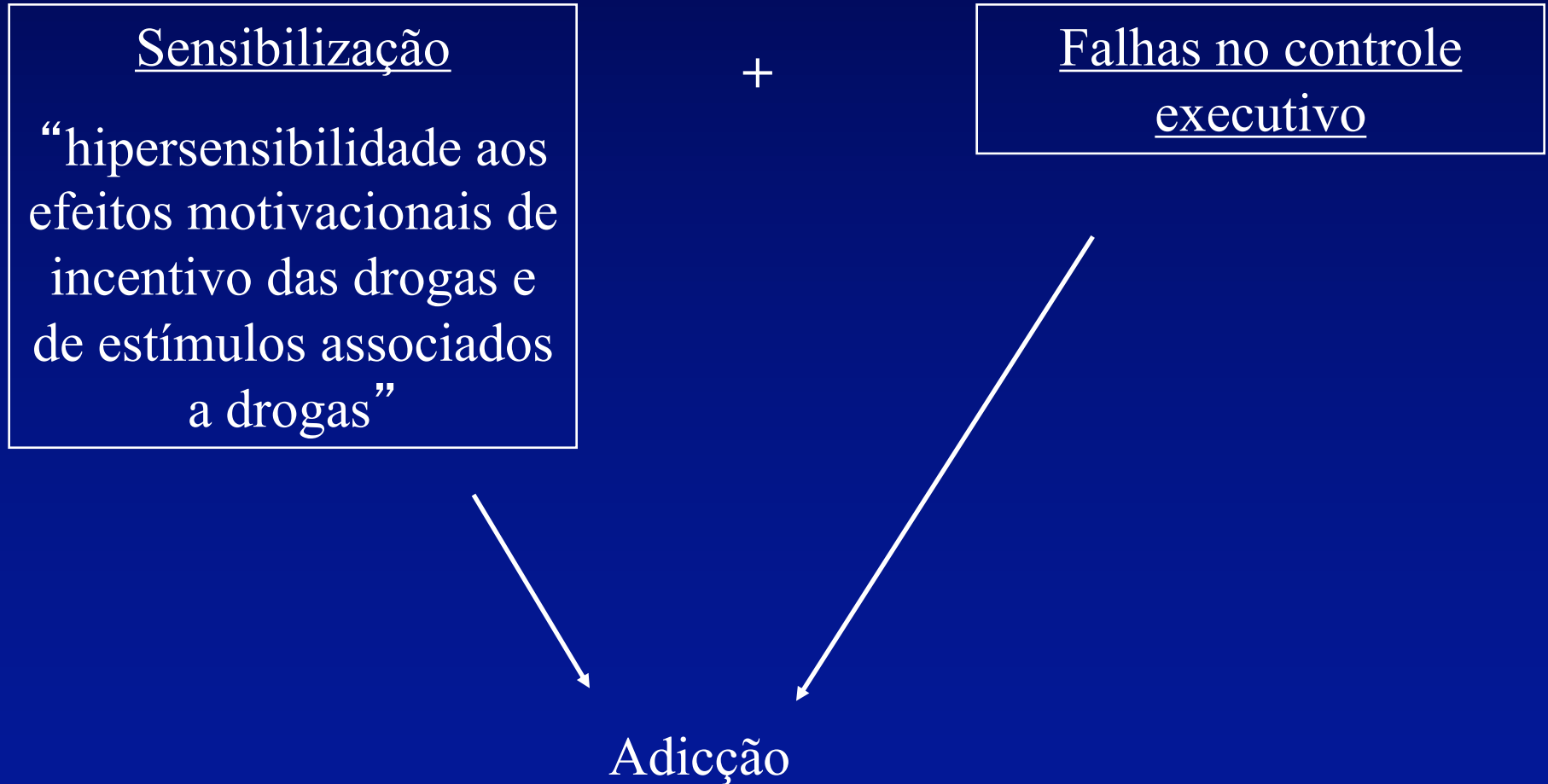
A maturação do córtex pré-frontal é tardia: resulta em aumento de comportamentos de risco e facilidade de dependência na adolescência



Alterações no controle de comportamentos orientados por objetivos na dependência: existiria diminuição da atividade inibitória do córtex pré-frontal



Sumário: modelo de incentivo-sensibilização (Robinson & Berridge, 1993)



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)

Uso inicial



Reforço positivo (euforia)



Uso repetido



Sensibilização da resposta hedônica induzida pela
droga mas diminuição do “set point” hedônico



Tentativas de parada



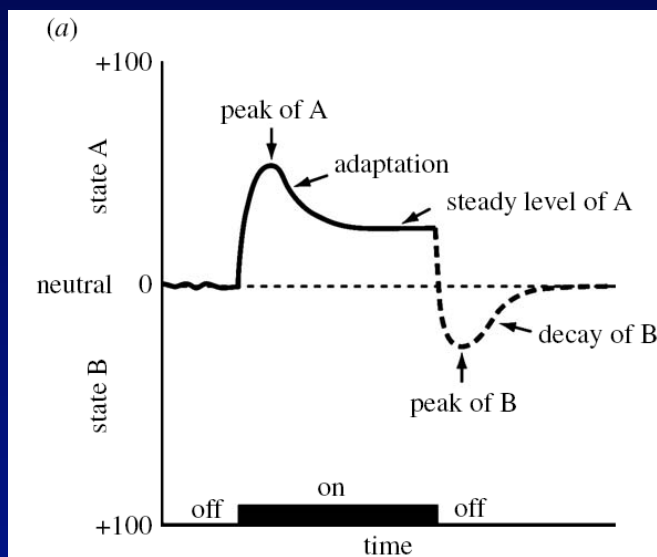
Desejo compulsivo de uso devido à disforia
e sensibilização da saliência à droga ?



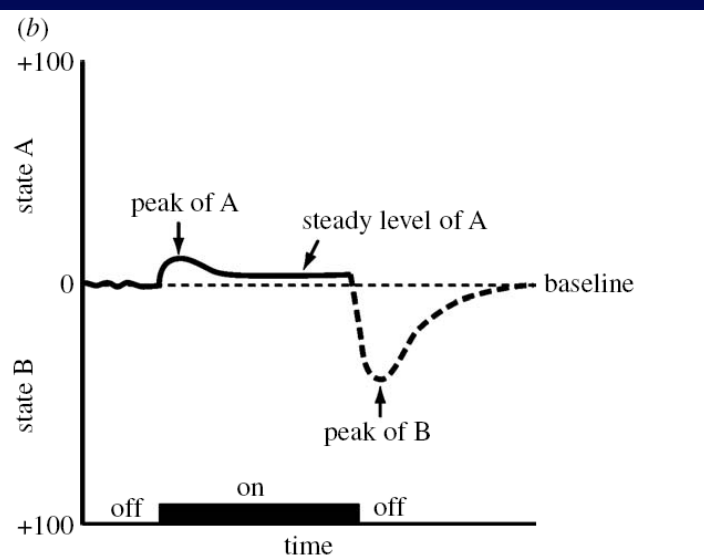
Recaída



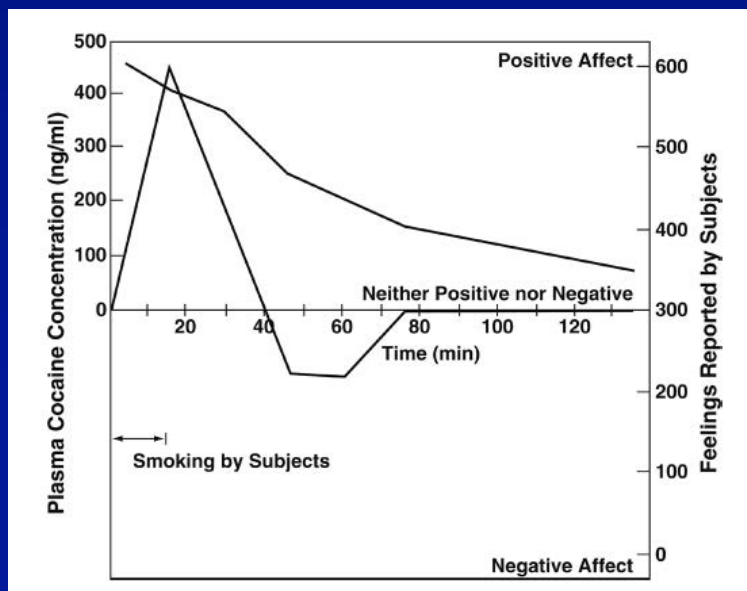
Teoria dos processos oponentes (Koob e Le Moal): recrutamento de sistema anti-recompensa (ênfase na disforia causada pela retirada da droga) por estímulo reforçador



Estímulo novo

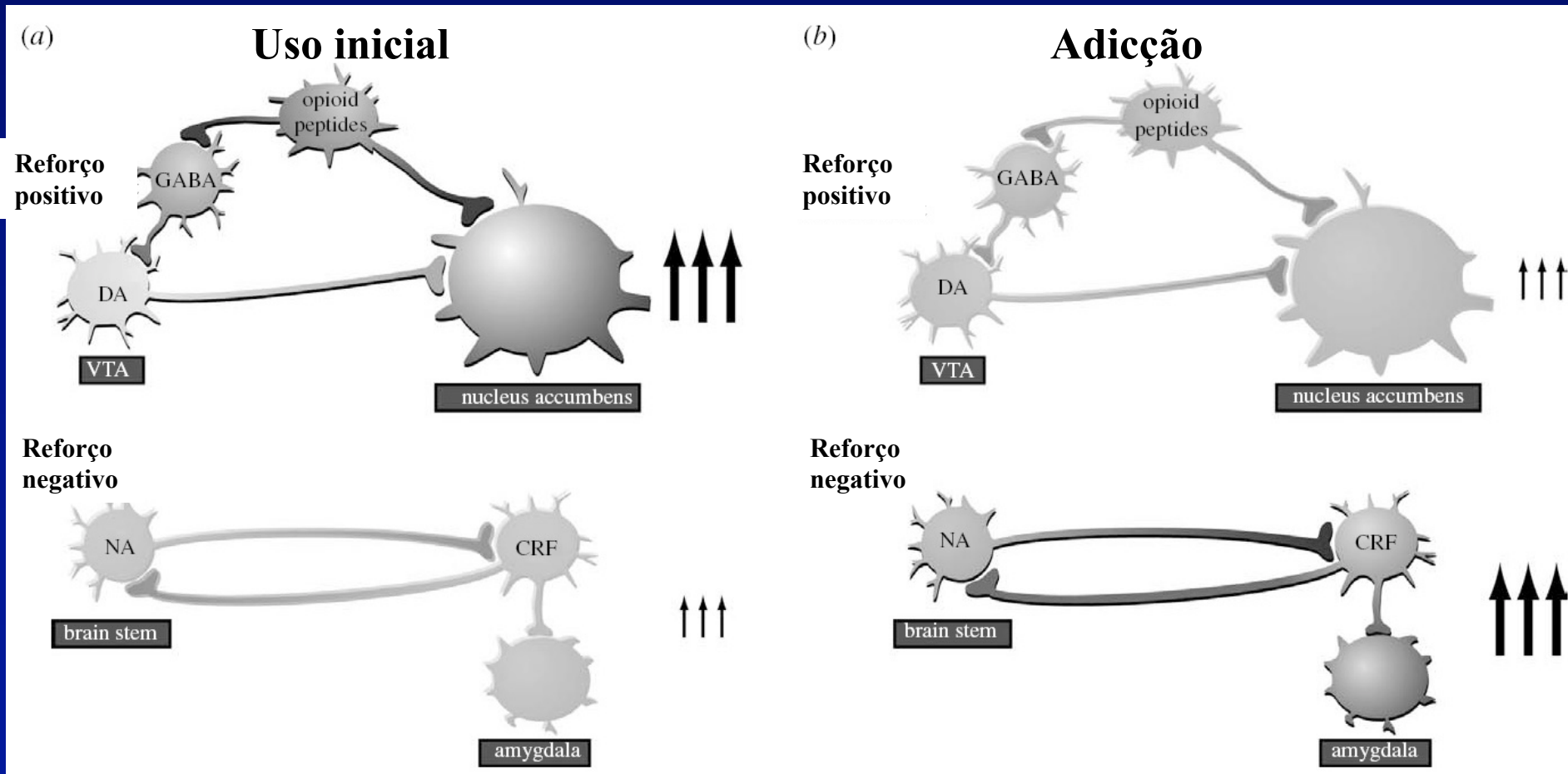


Estímulo familiar, repetido



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 e ↑ função de sistemas anti-recompensa



Everitt & Robbins 2005: Propõem que dependência é problema primário de aprendizado e memória

Auto-administração crônica de drogas de abuso

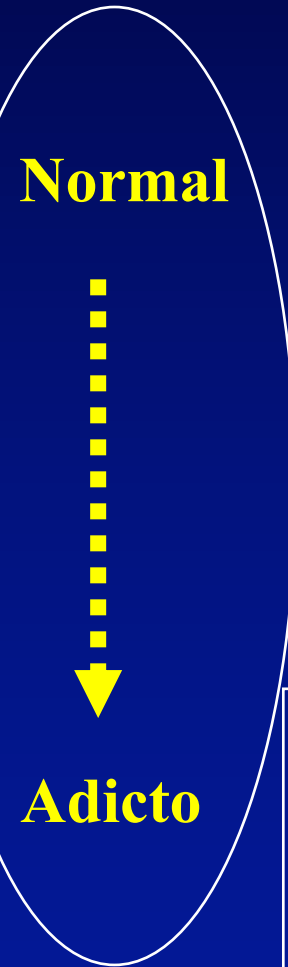


alterações patológicas em sistemas de memória e aprendizado



hábitos de procura compulsiva de droga

Evolução na dependência



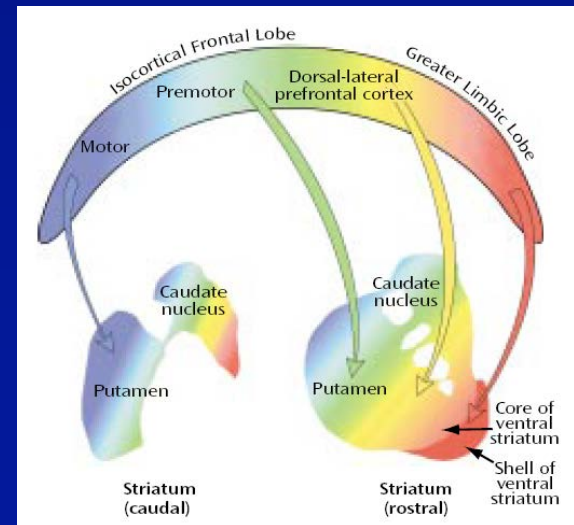
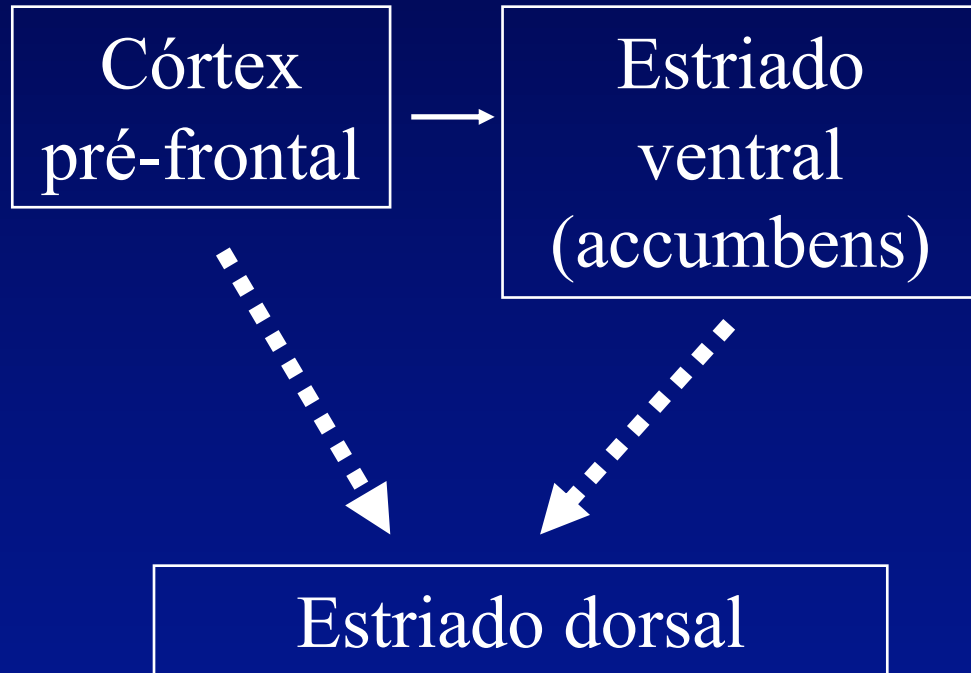
Uso inicial voluntário



Uso habitual e compulsivo
("S-R habit")

Estado subjetivo do "must do" ao invés de querer

Controle do comportamento

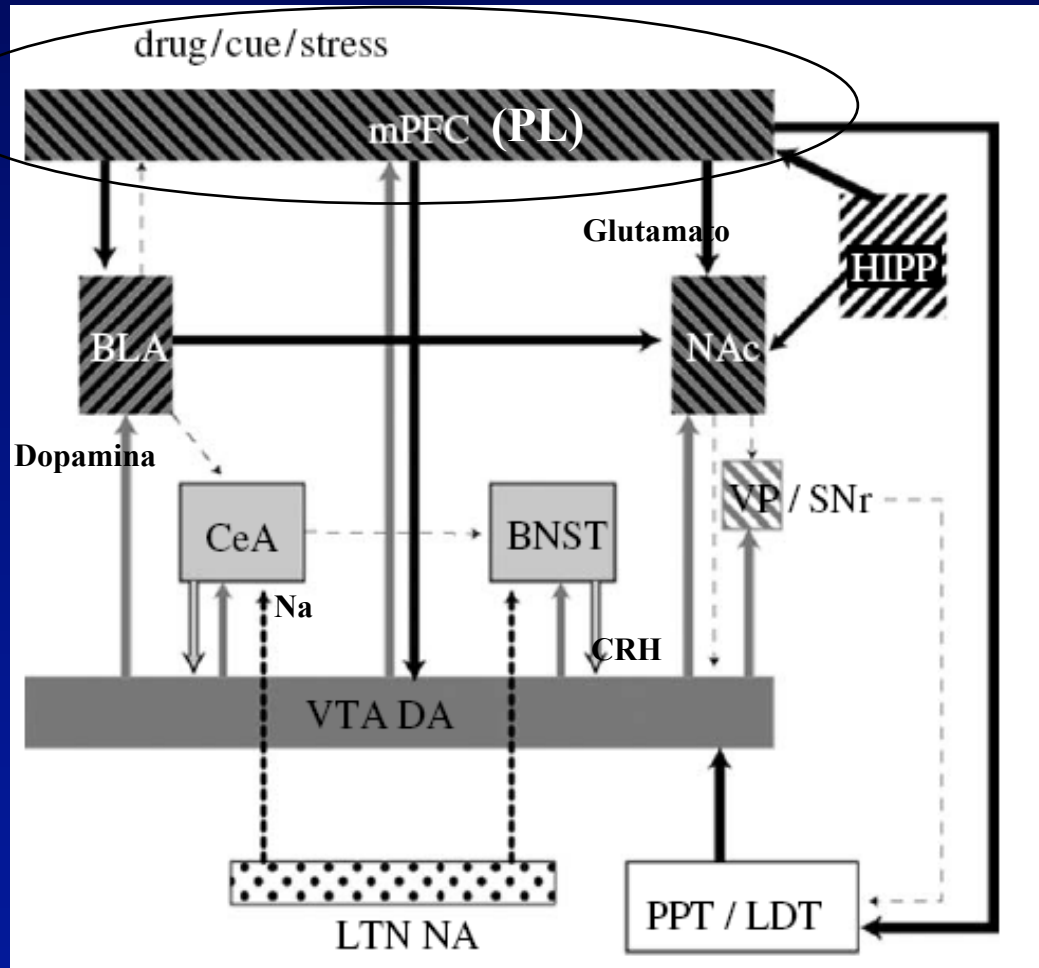


Visão integrativa: vários mecanismos envolvidos

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)*

Porquê é comum a recorrência?



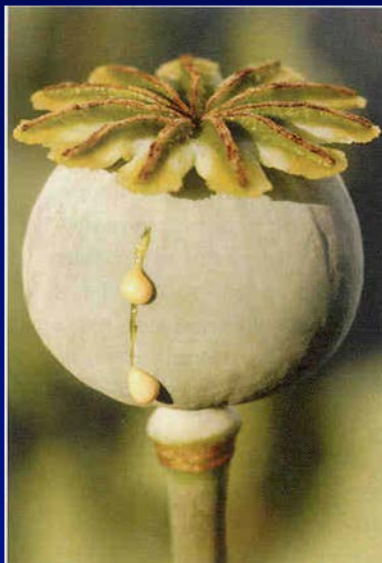
Recorrência envolve o córtex pré-límbico (cingulado anterior rostral em humanos).

Via comum para recorrência por re-exposição à droga, estímulos sinalizadores ou stress

Desregulação desta via por uso prolongado da droga contribuiria para a sensibilidade à recorrência (bloqueada por agonista mGlu II no Accumbens)

Intervalo

Heroína



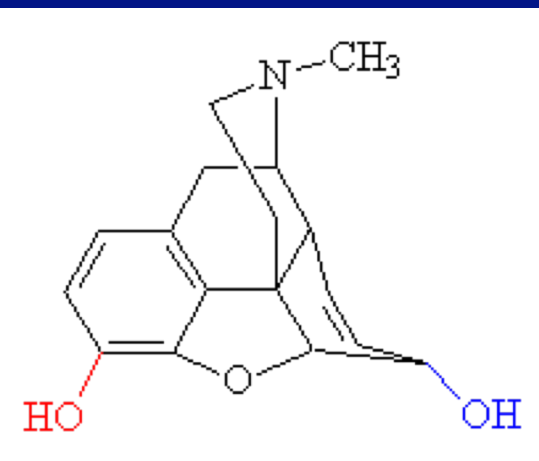
LAUDANUM.
(Tinct. Opium.)

U. S. P. Strength. Directions on each bottle for old and young.
No. D1581 1 oz. bottle, 10c; per doz. \$1.10
2 oz. bottle, 18c; per doz. 2.00
4 oz. bottle, 28c; per doz. 3.00

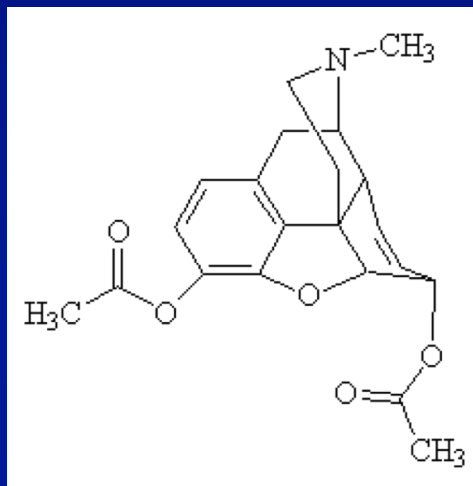
PAREGORIC.

**ALWAYS USEFUL.
BOTH FOR CHILDREN AND ADULTS.**
Full directions.
No. D1582 2 oz. bottle, 12c; per doz. \$1.25
4 oz. bottle, 18c; per doz. 1.75

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

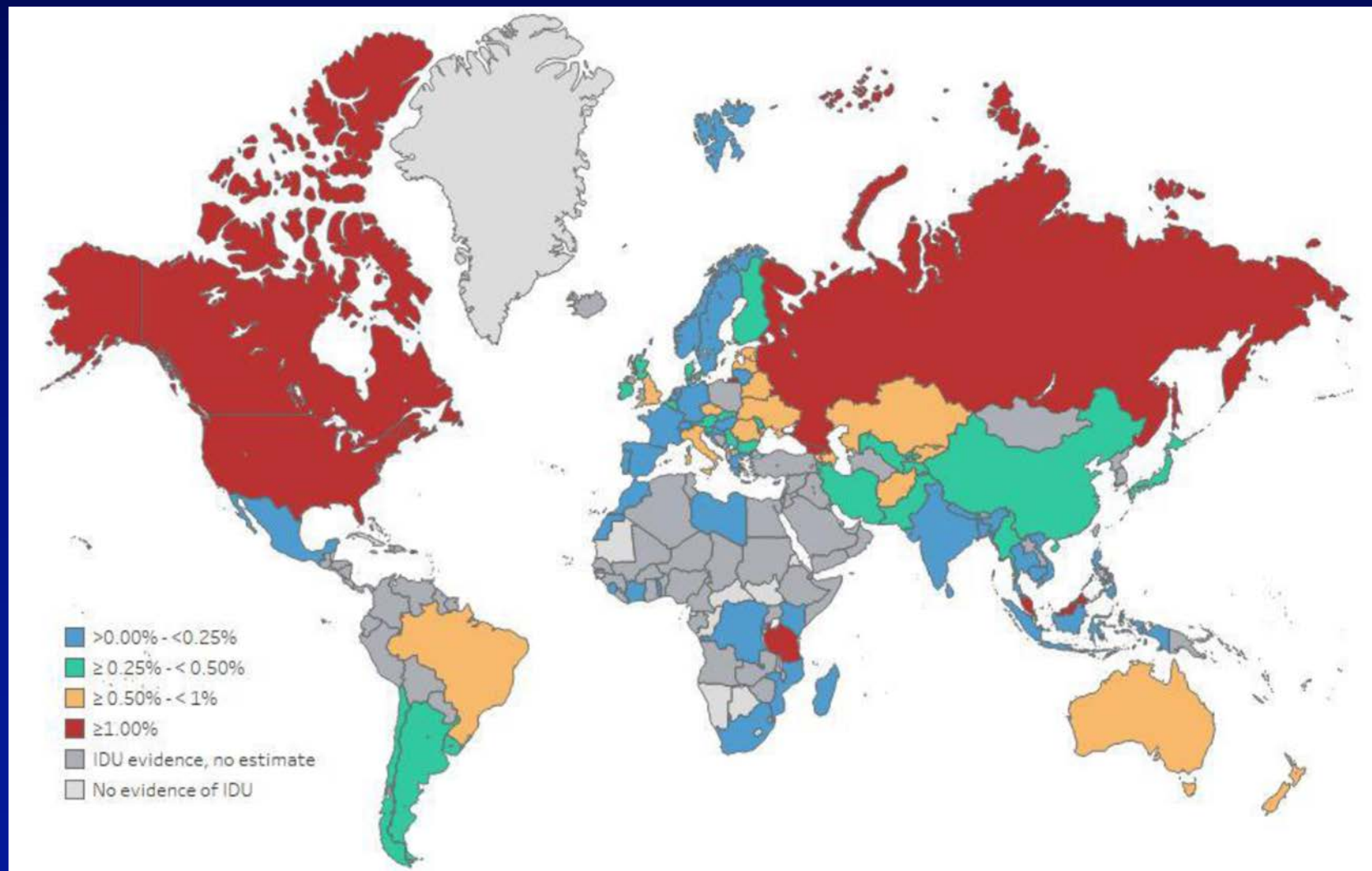
The substitute for the Salicylates, agreeable of taste, free from unpleasant after-effects.

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,
SOLE AGENTS

Prevalência (< 12 meses) de uso de drogas injetáveis na população entre 15-64 anos em 2015

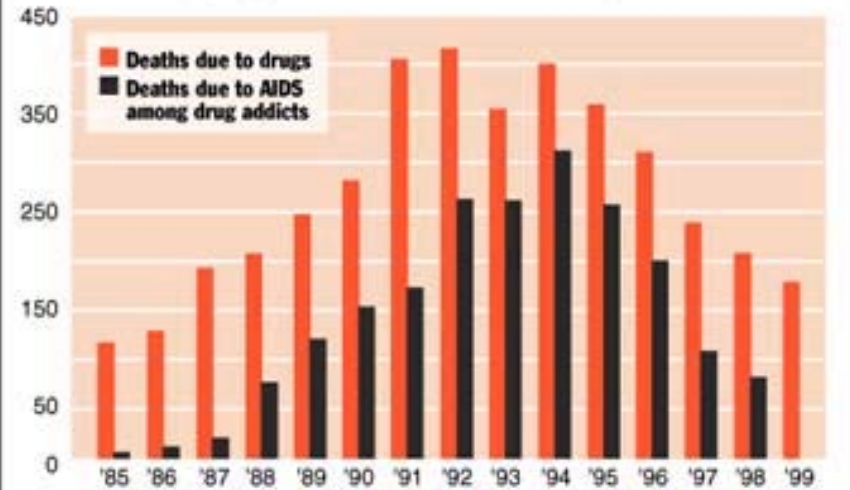




Uso E.V.
(40% usuários: hepatite C)

Reducing the harm from heroin

Since Switzerland introduced its program in the mid '90s prescribing heroin for hard-core addicts, deaths due to drugs and deaths due to AIDS among drug addicts have declined steadily.



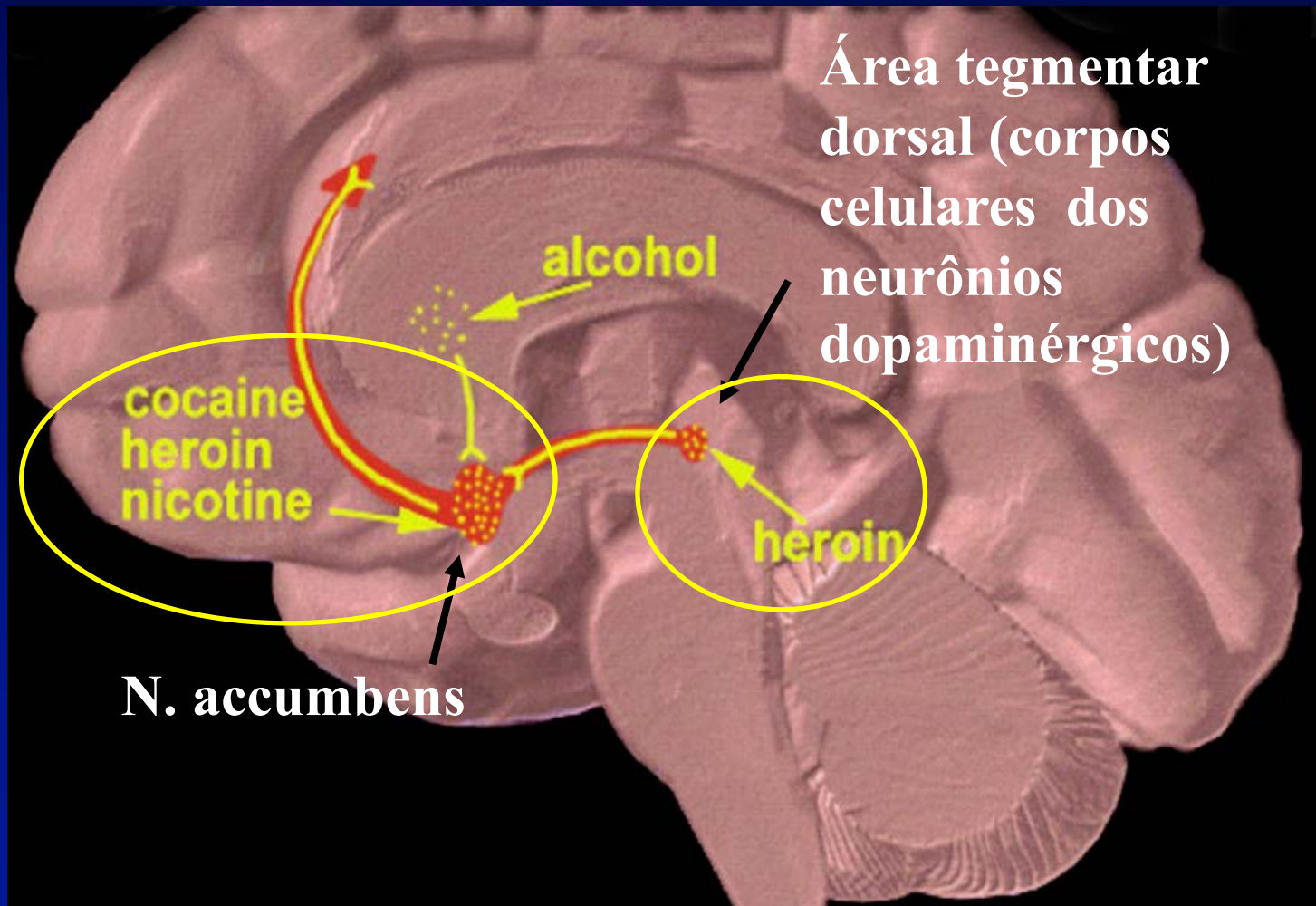
Source: Swiss Federal Office of Public Health

Times art

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



**Relação dose
 letal/farmacológica= 6,0**

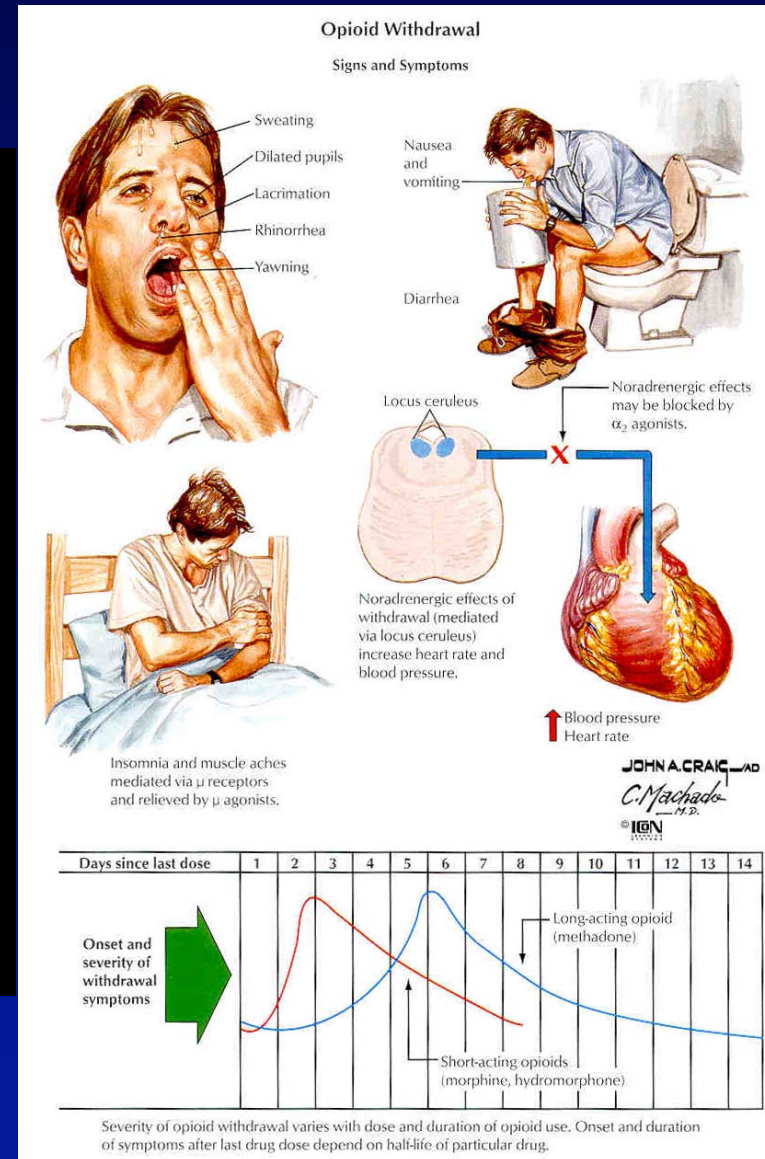


A heroína ativa o sistema de recompensa direta e indiretamente

Síndrome de abstinência a opióides

You want to quit, but it is almost impossible to quit, because you're addicted to the heroin.

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

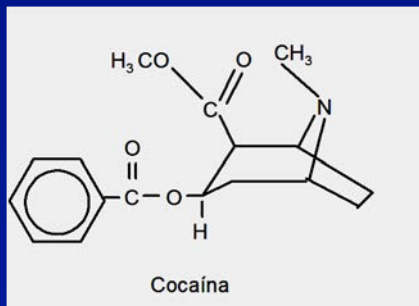
Opióides: manutenção do tratamento

Metadona, levo-alfa-acetilmethadol (LAAM)

Buprenorfina (com naloxona: suboxone, uso oral)

Naltrexona

Cocaína



Cloridrato de cocaína



“Crack”

VIN MARIANI



**POPULAR
FRENCH TONIC WINE**

*Fortifies and Refreshes Body & Brain
Restores Health and Vitality*

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

Cocaína

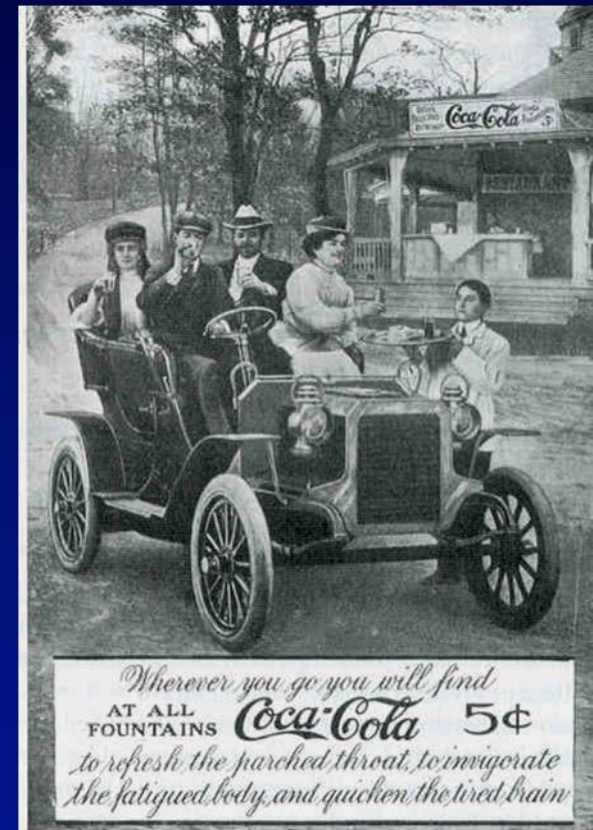
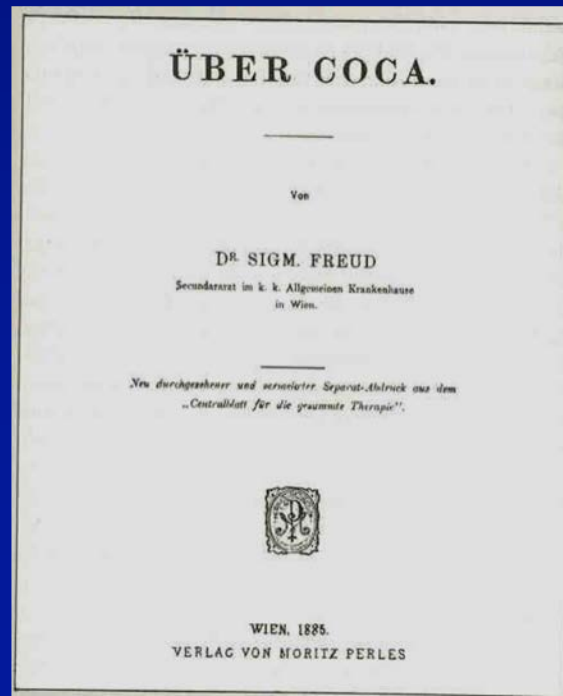


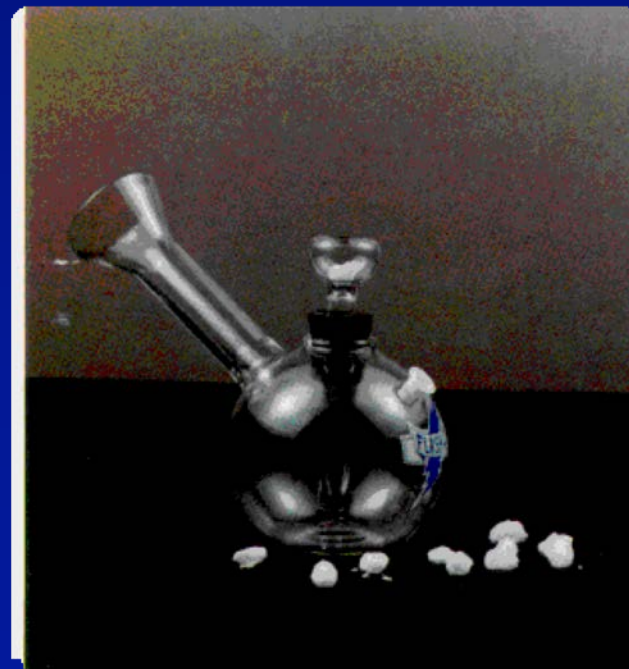
Figure 11.3 Coca-cola ad from 1906

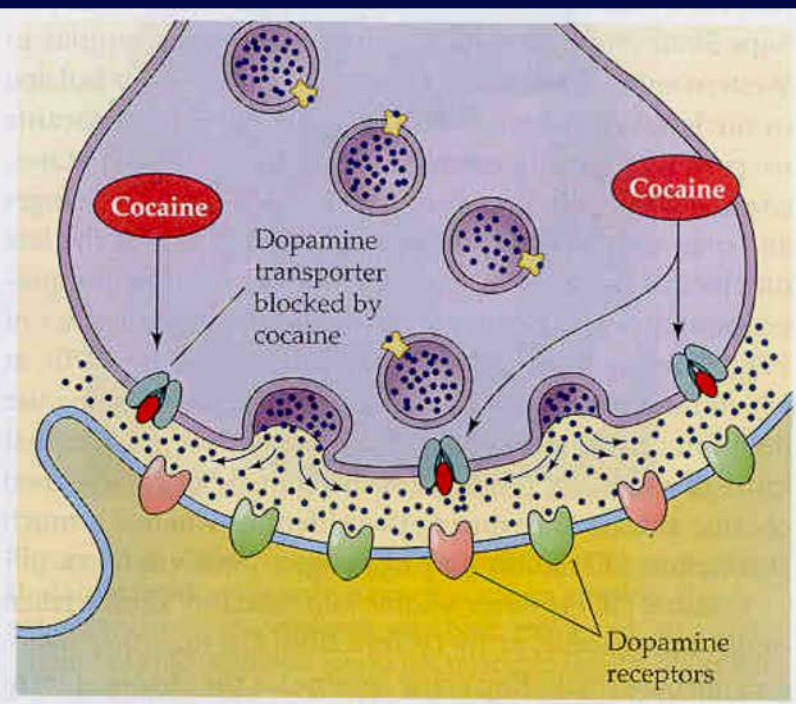
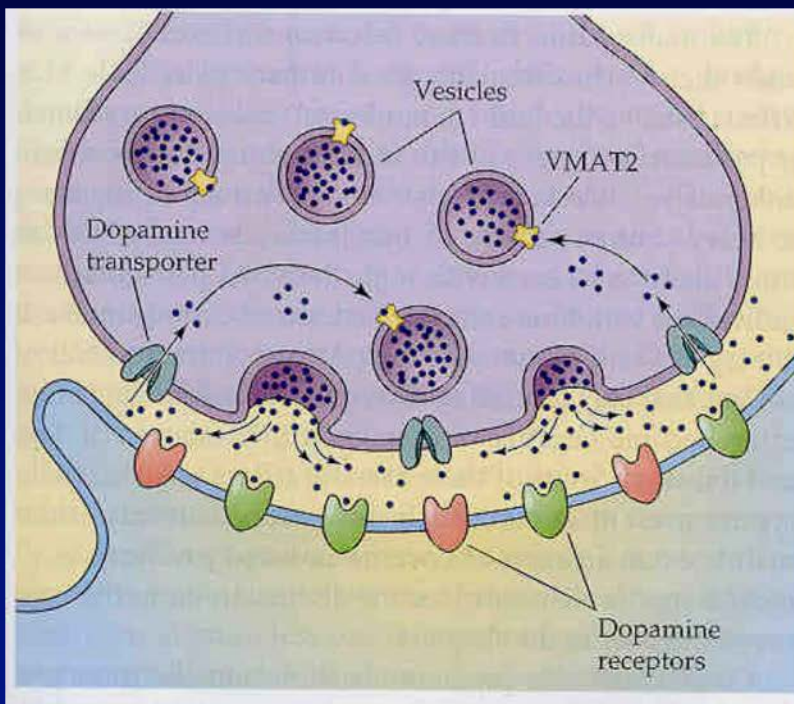


**Administração do
sal (cloridrato) de
cocaína**

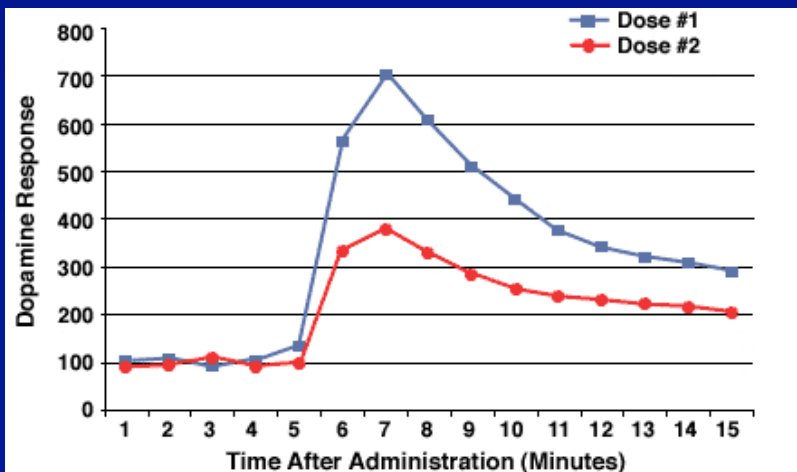


“Cachimbos” para crack



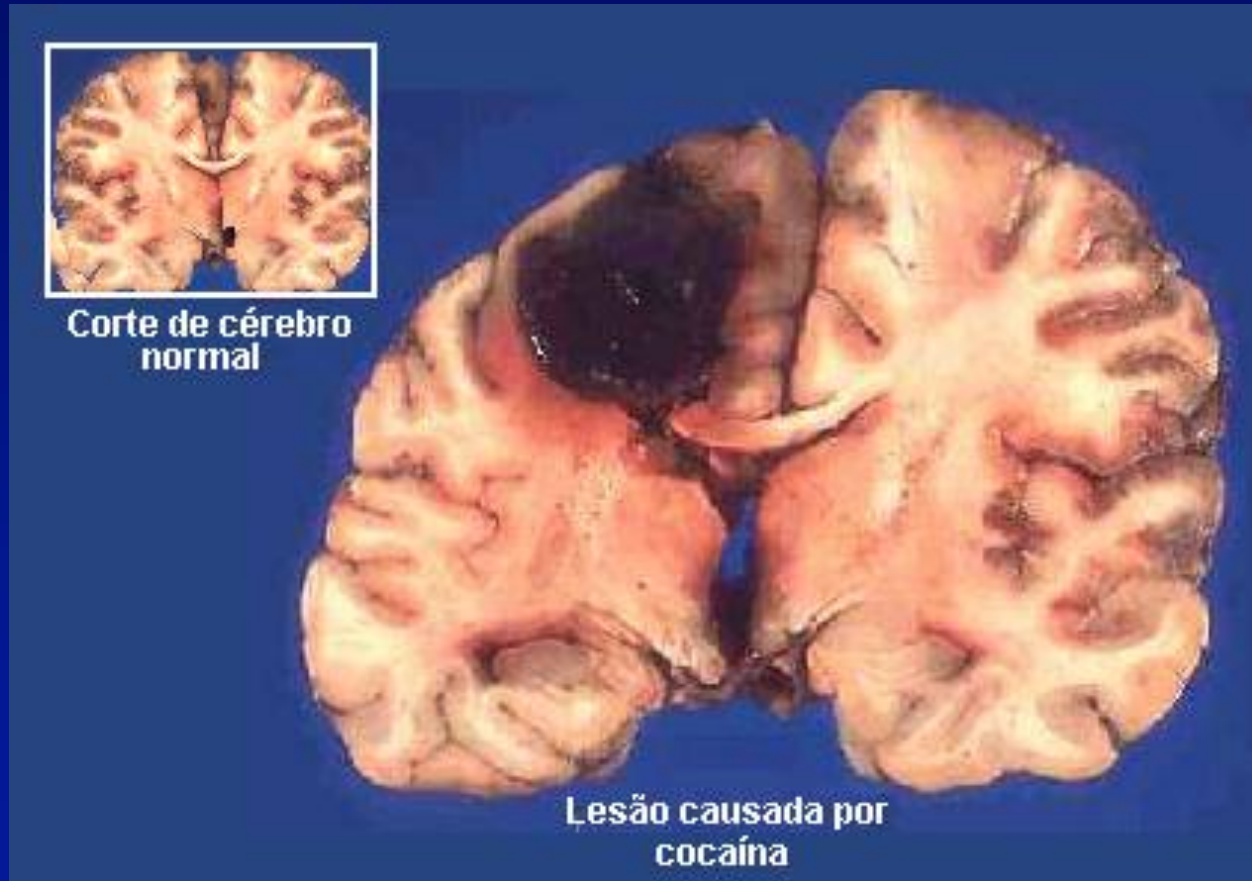


Mecanismos de ação da cocaína: bloqueio da recaptação de dopamina, serotonina e noradrenalina, e efeito anestésico local por bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes



Tolerância aguda (taquifilaxia) à cocaína

Efeitos adversos decorrentes do bloqueio de receptação de noradrenalina: crise hipertensiva, manifestações de cardiopata isquêmica



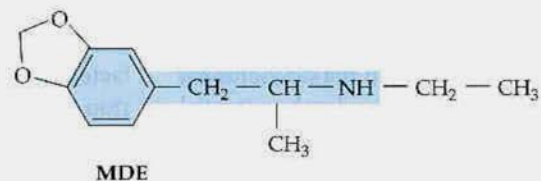
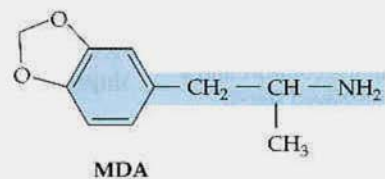
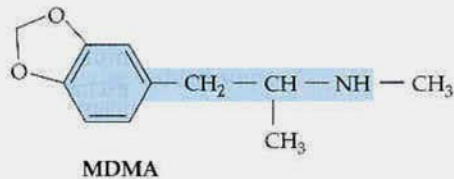
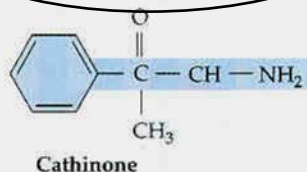
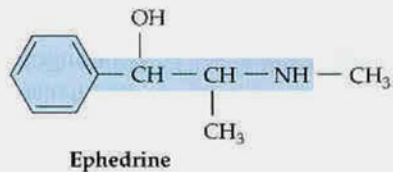
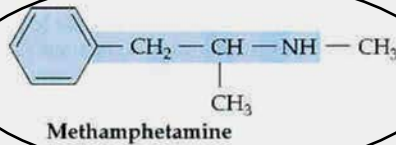
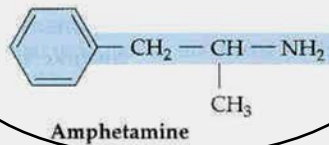
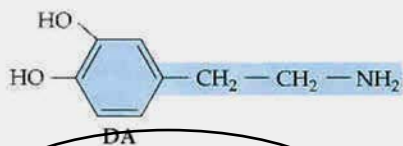
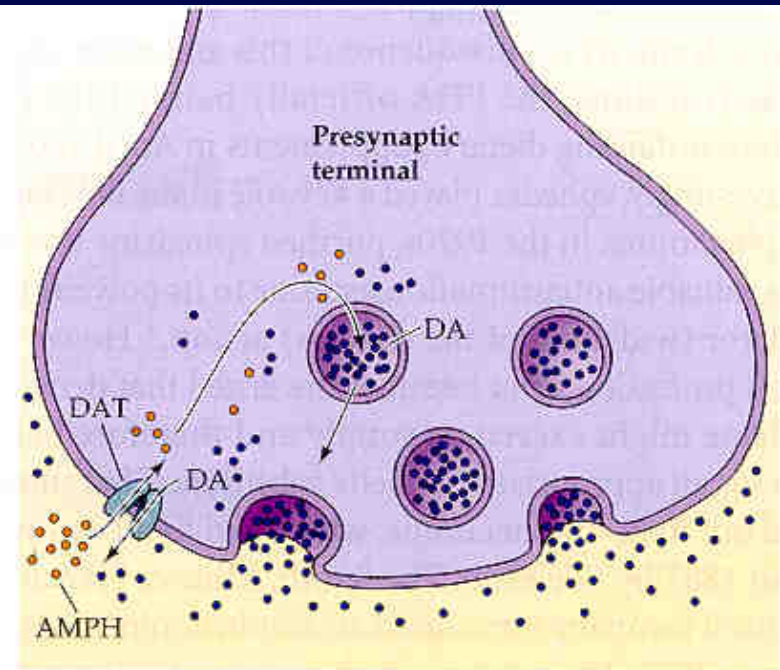


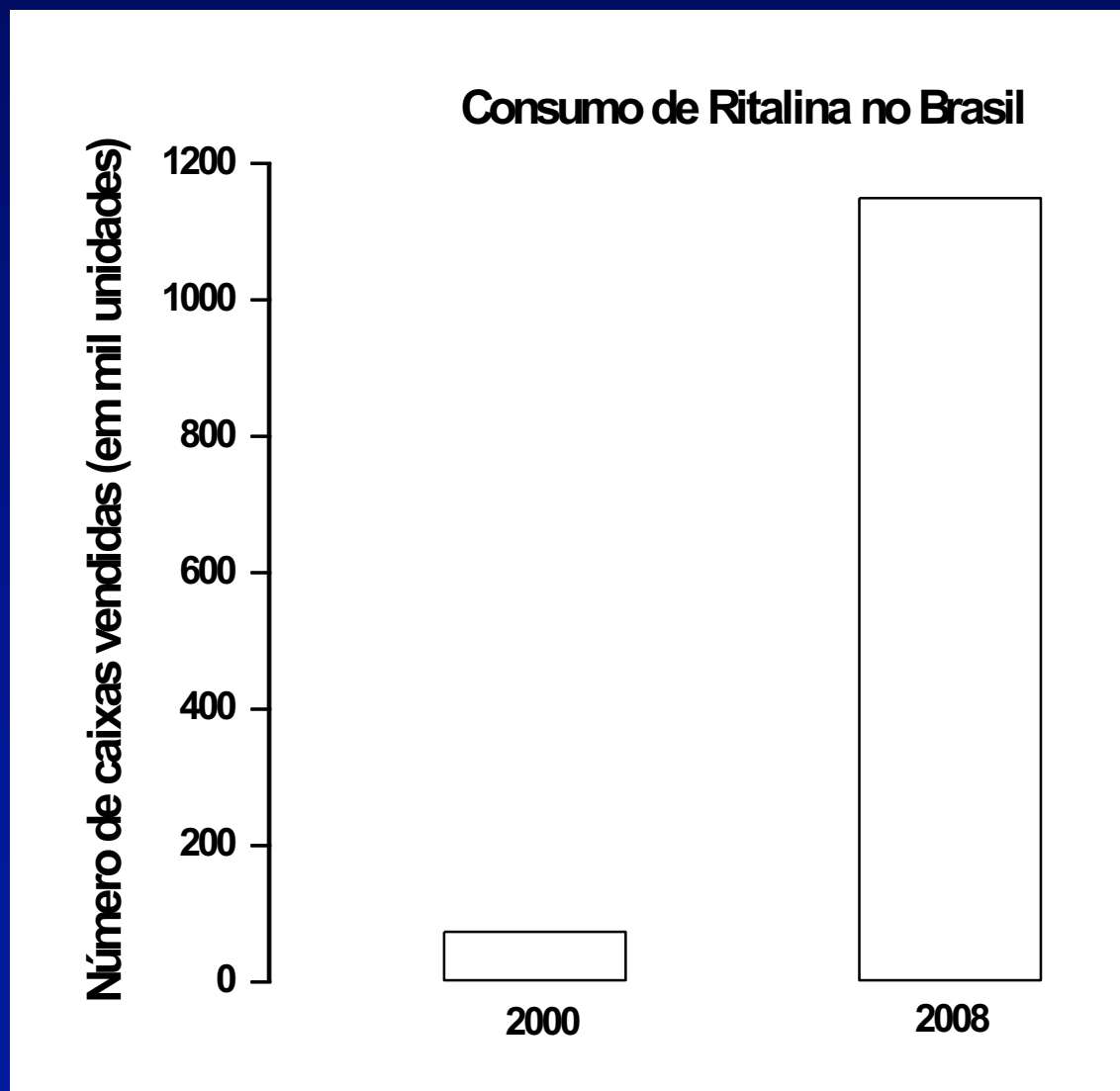
Figure 11.15 Amphetamine and related psychostimulants resemble the neurotransmitter DA in their chemical structure. This accounts for their potent effects on the dopaminergic system.



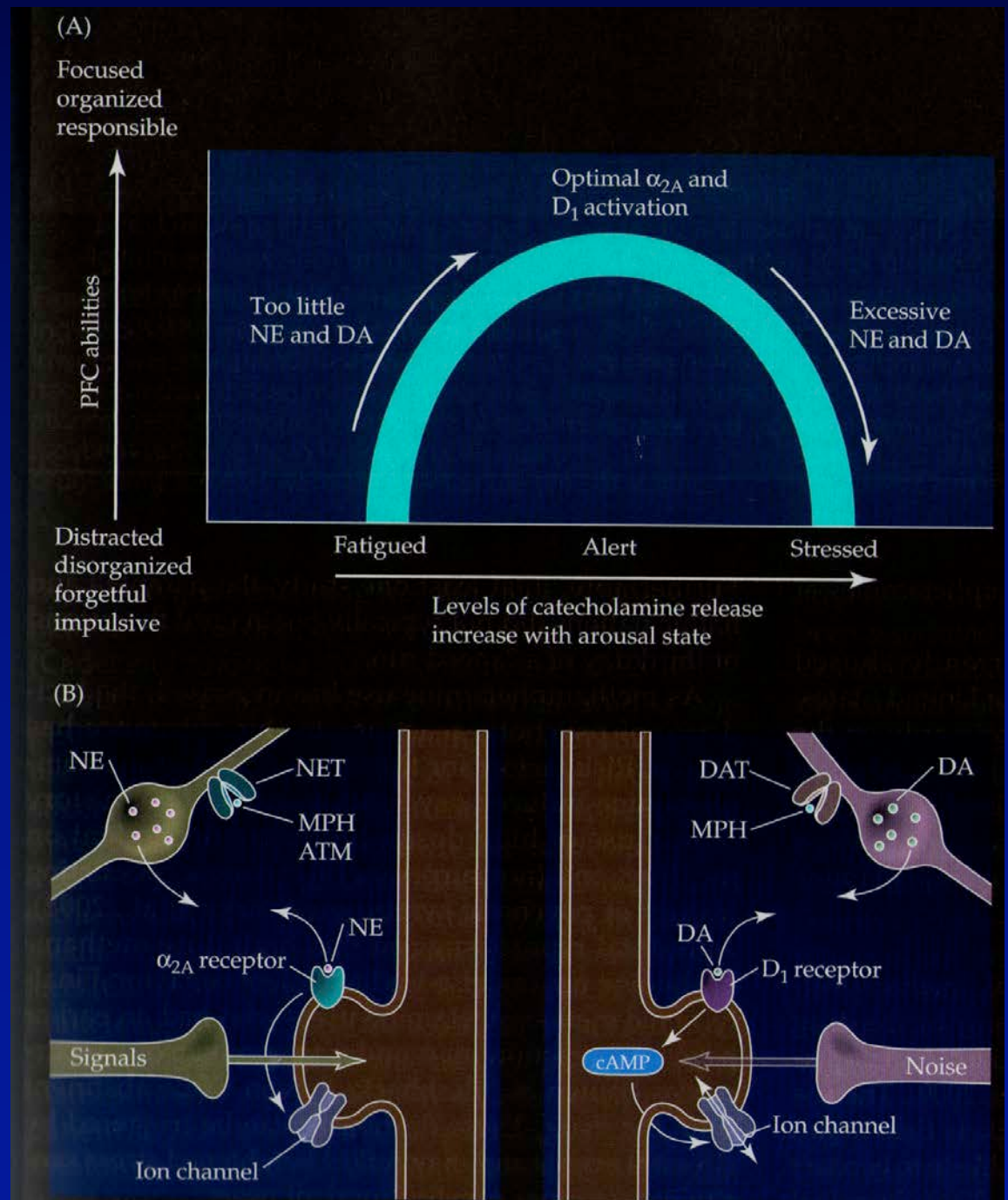
Anfetamina: libera monoaminas (dopamina, noradrenalina e serotonina) e inverte a bomba de recepção

Efeitos semelhantes à cocaína

Aumento do consume de metilfenidato (“ritalina”) para transtorno de deficit de atenção



Mecanismo do metilfenidato (“ritalina”) no transtorno de déficit de atenção: aumento da relação sinal/ruído





A 'TARJA PRETA' NA NOITE

Medicamentos de uso controlado consumidos de maneira perigosa

RITALINA
estimulante
(cloridrato de metilfenidato)

Indicação médica:

transtorno de déficit 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:

enjoo, 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

Dependendo da via e frequência da administração, o metilfenidato pode causar dependência

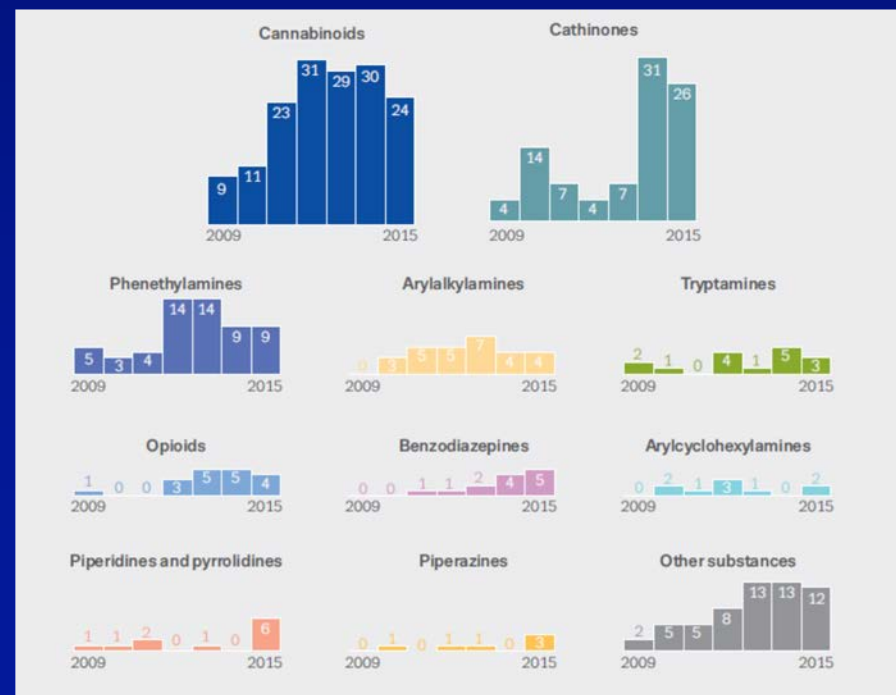
Outros psicoestimulantes

Catinonas sintéticas (“sais de banho”):
Derivadas da catinona, estimulante
encontrado na planta Khat
ex. 3,4-metilenodioxipirovalerona
(MDPV). Efeitos similares à cocaína,
mas 10 vezes mais potente



Novas substâncias ilícitas nos
EUA de 2009-2015

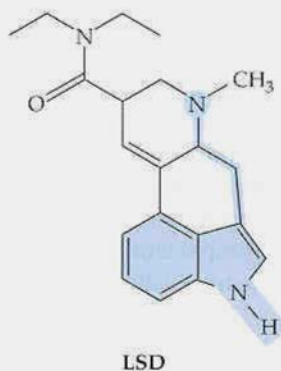
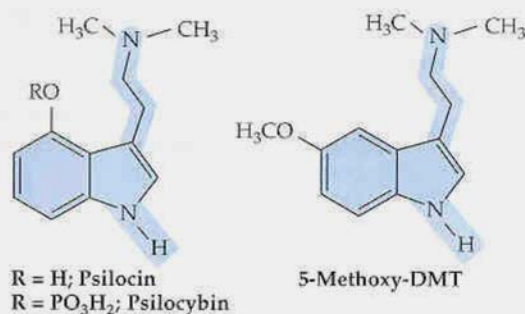
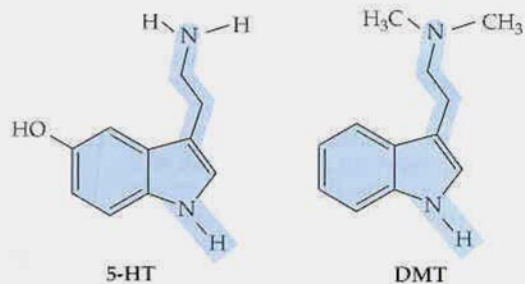
Peacock A et al. Addiction 2018



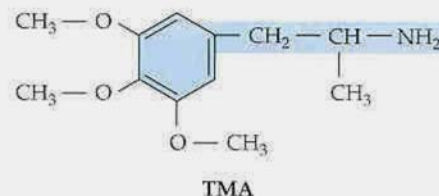
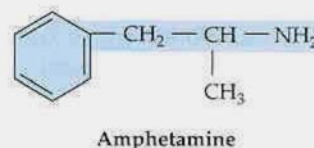
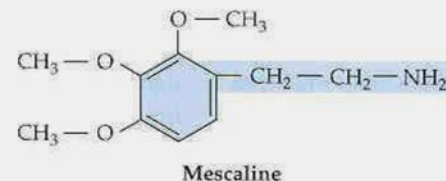
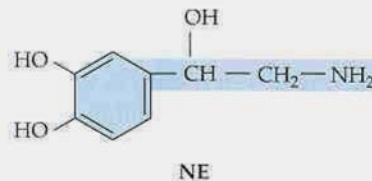
**Psicoestimulantes: sem evidências
claras até o momento para indicar
qualquer tratamento
farmacológico**

Em avaliação: disulfiram (?),
antagonistas D3, agonista 5HT2c
(lorcaserin), etc.

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



Indolaminas



Feniletilaminas



Peyote



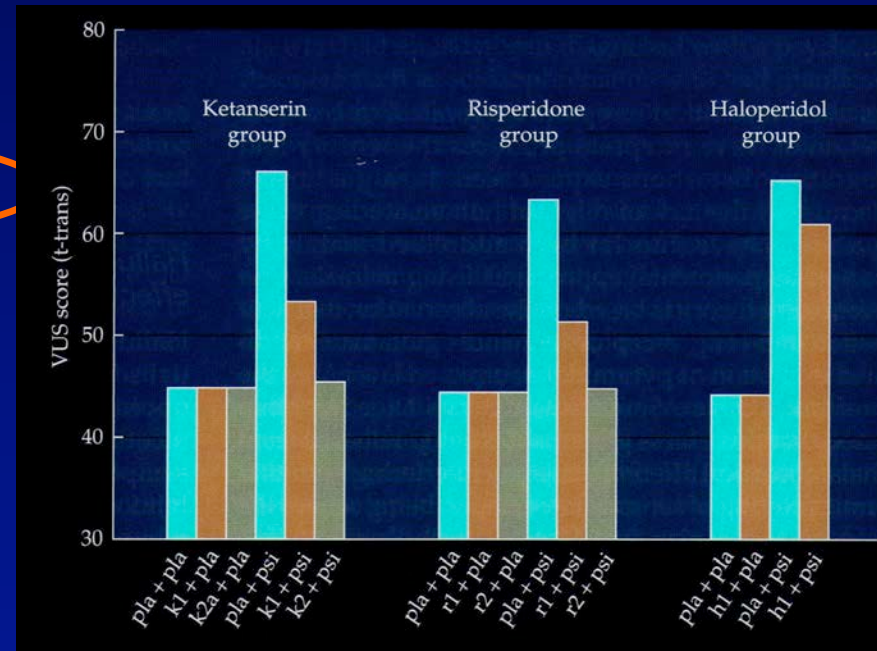
Psilocybe

Efeito agonista comum de vários 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.



Antagonistas 5HT2 bloqueiam efeito da psilocibin

LSD: apresentações



LSD

Duração do efeito e as “bad trips”

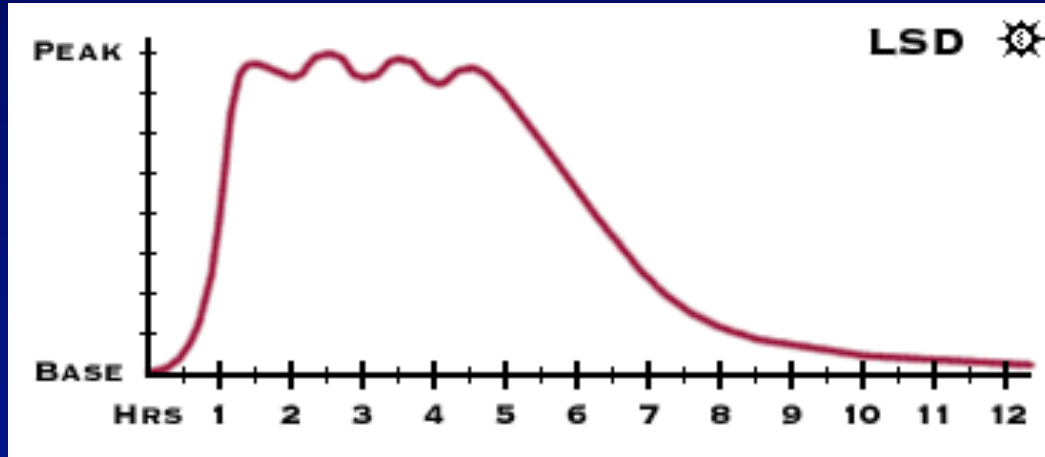


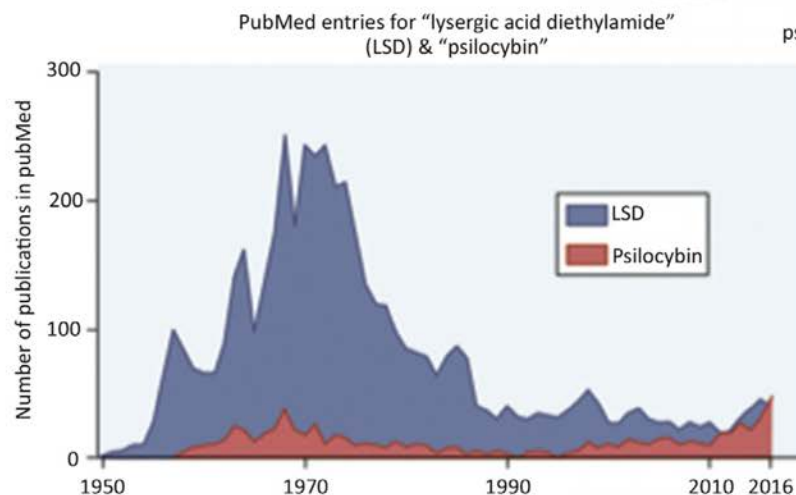
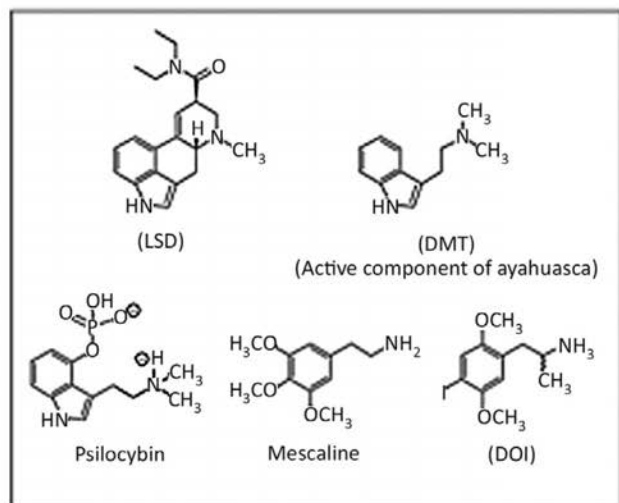
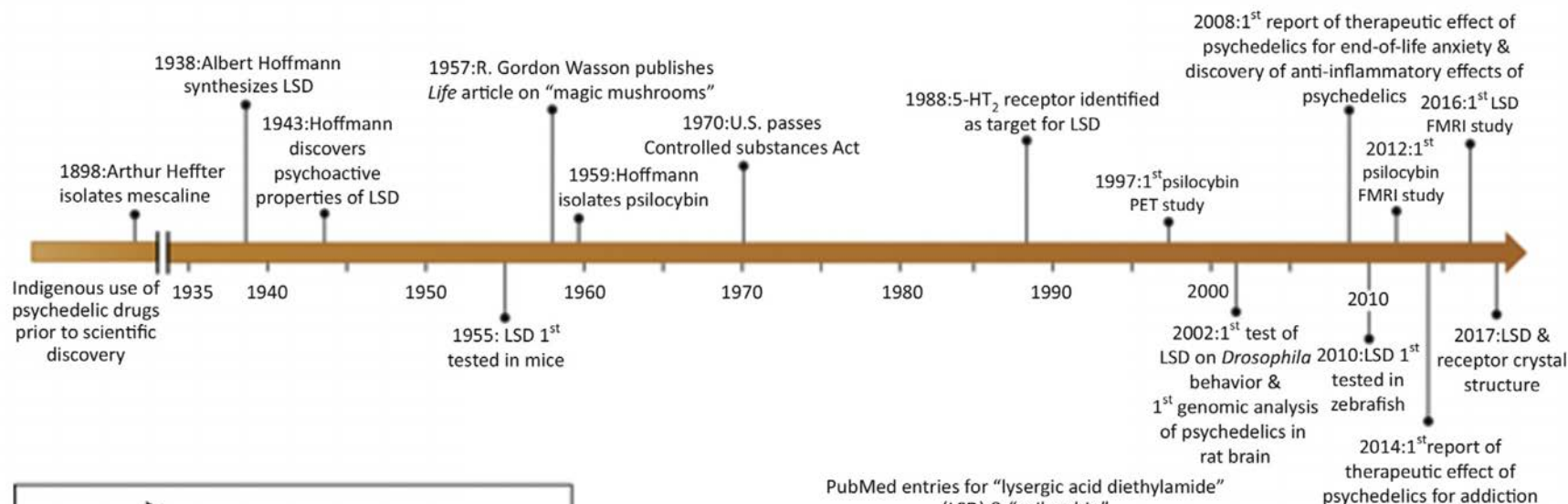
Figure 14.9 LSD users sometimes experience acute panic or anxiety reactions to the drug (a “bad trip”).

“Psicodélicos” tem sido propostos como agentes terapêuticos em transtornos do humor, ansiedade, adicção ao álcool e tabaco e TOC

Review

Psychedelic Drugs in Biomedicine

Evan J. Kyzar,^{1,*} Charles D. Nichols,² Raul R. Gainetdinov,^{3,4} David E. Nichols,⁵ and Allan V. Kalueff^{6,7,8,9,10,*}

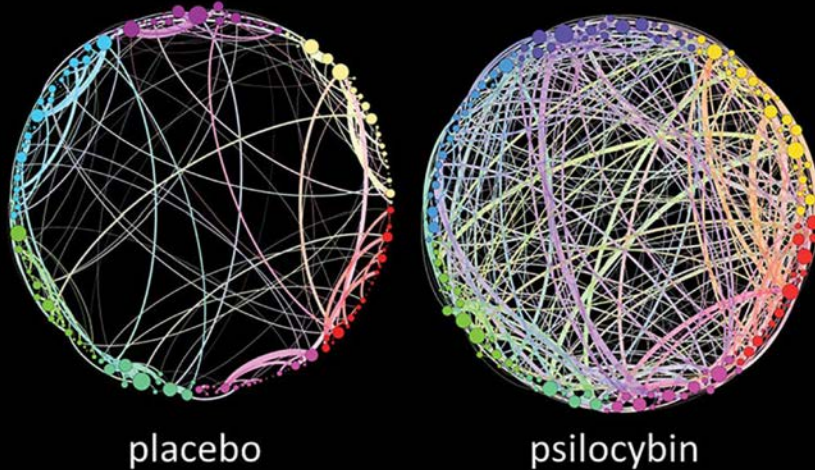


Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm

DE Nichols¹, MW Johnson² and CD Nichols³

Clin Pharmacol Ther 2017

Brain communication patterns



Agudamente alteram a conectividade entre várias regiões cerebrais

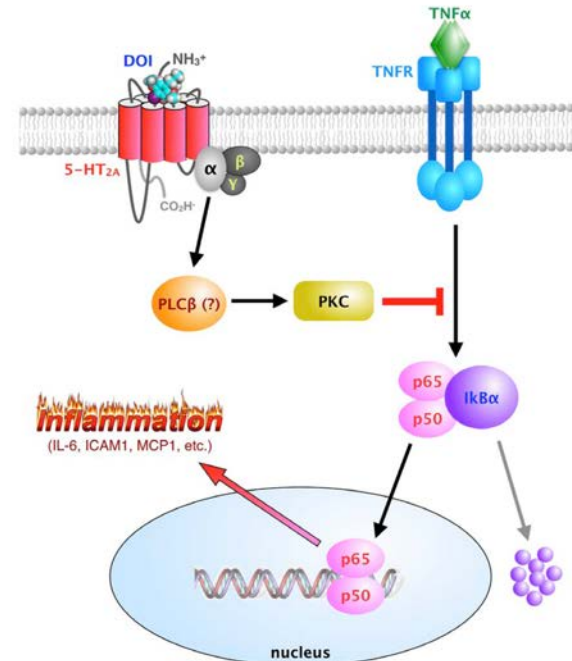


Figure 2 A proposed mechanism for the anti-inflammatory effects of psychedelics. Under normal conditions, TNF- α (green) binding to its receptor (blue) initiates signaling cascades that lead to the dissociation of the inhibitor of NF κ B (I κ B α) (purple) from the NF κ B/I κ B α complex and its degradation (small purple). The active NF κ B complex (p65 + p50) (pink) translocates to the nucleus and initiates the transcription of proinflammatory genes that together lead to inflammation. Activation of 5-HT $_2A$ receptors (red) with psychedelics initiates signal transduction pathways that include recruitment of protein kinase C (PKC). The primary hypothesis is that the specific isoforms of PKC recruited by psychedelics interfere with activation of the TNFR or the ability of the TNFR to signal downstream to NF κ B, preventing TNFR-mediated inflammation.

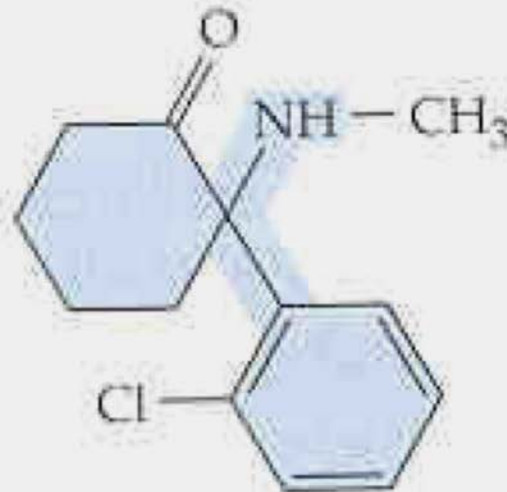
Apresentam efeito anti-inflamatório por impedirem (via 5HT2A) a ativação do NFkB por TNF-alfa

Fenciclidina (PCP) e Ketamina

(antagonistas não competitivos de receptore NMDA de glutamato)



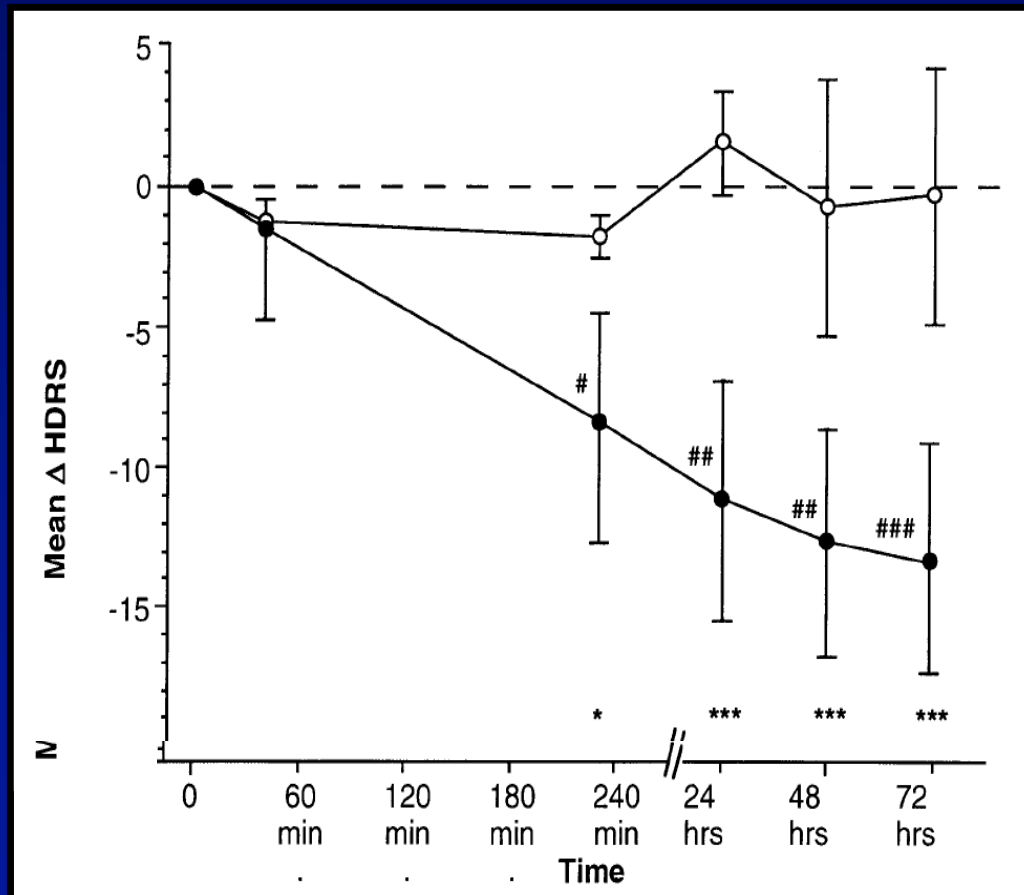
Phencyclidine (PCP)



Ketamine

Tratamento AGUDO com Ketamina induz efeito antidepressivo rápido em humanos

Efeitos são dissociados dos efeitos psicotomiméticos, persistindo por até uma semana



Ketamina:

↓ função MNDA

↑ função AMPA

MDMA (ecstasy): Efeito psicoestimulante e “pró-social”

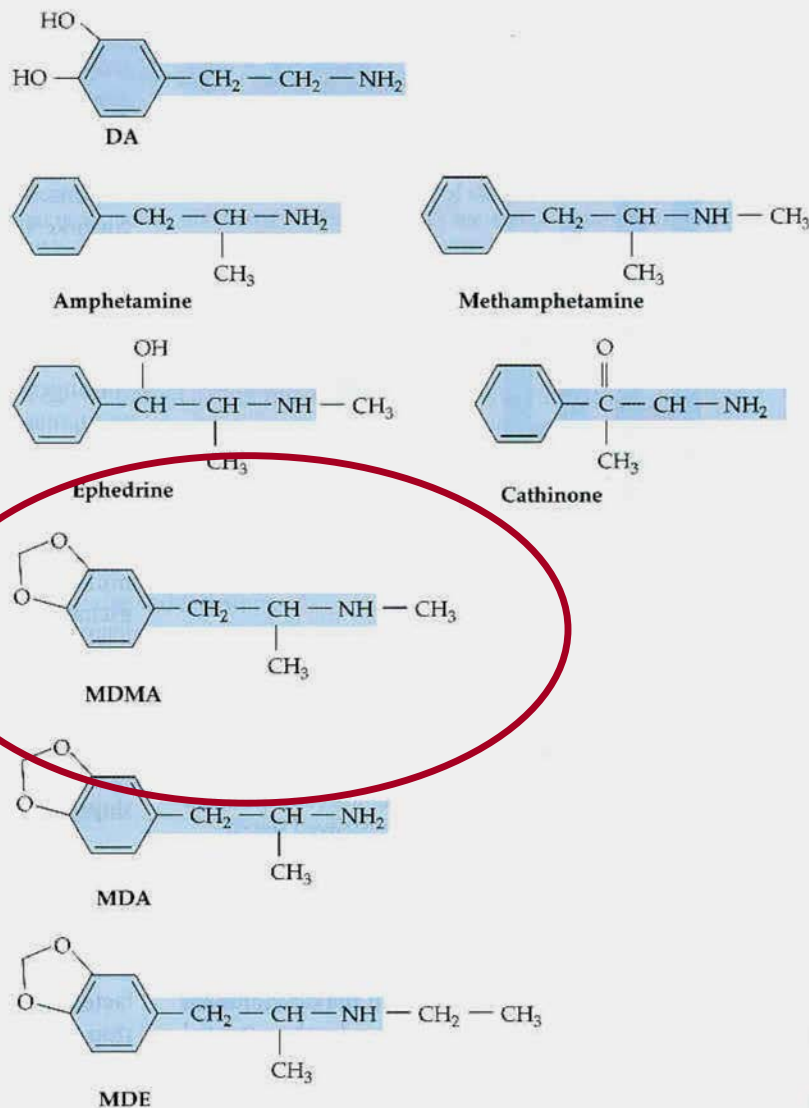
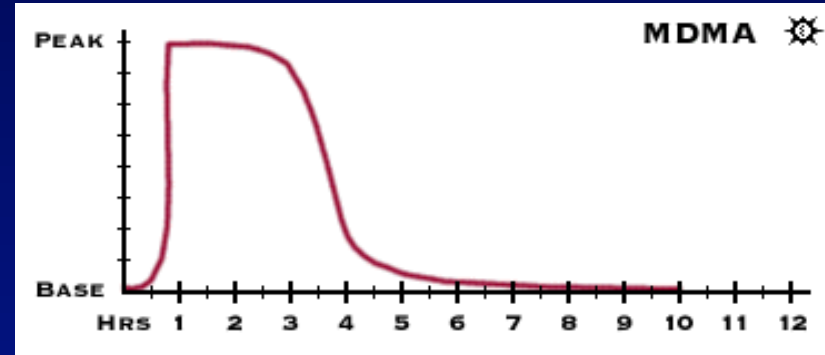


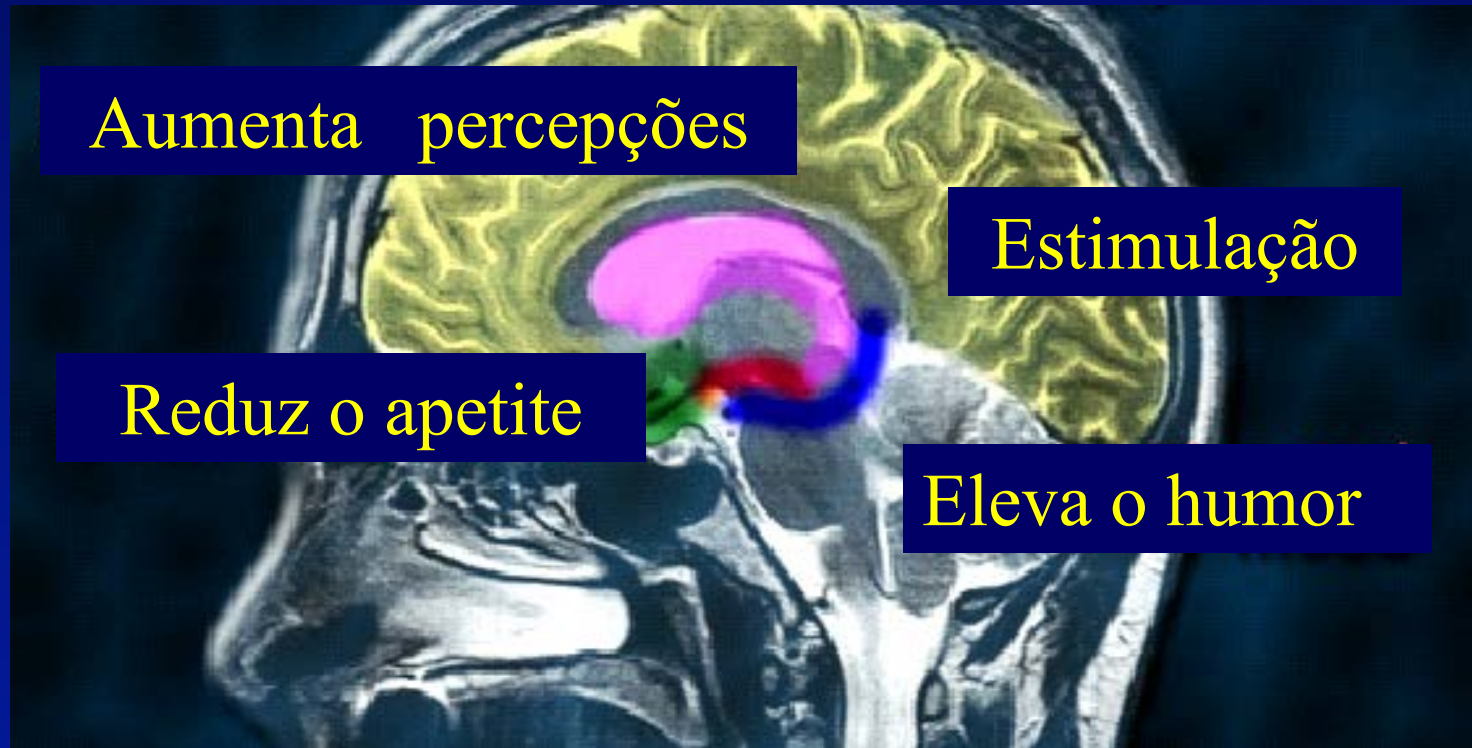
Figure 11.15 Amphetamine and related psychostimulants resemble the neurotransmitter DA in their chemical structure. This accounts for their potent effects on the dopaminergic system.

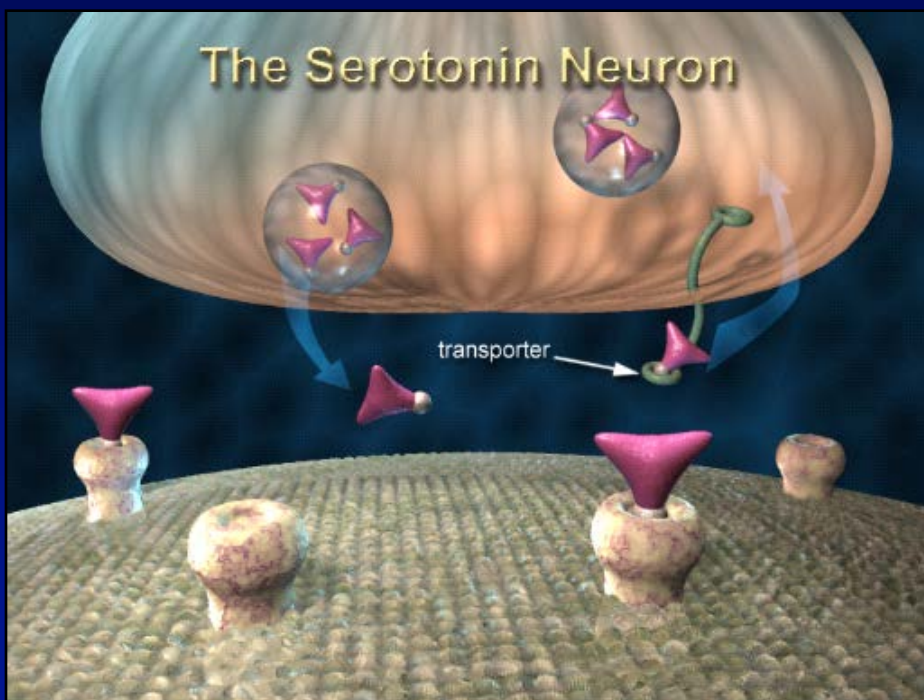




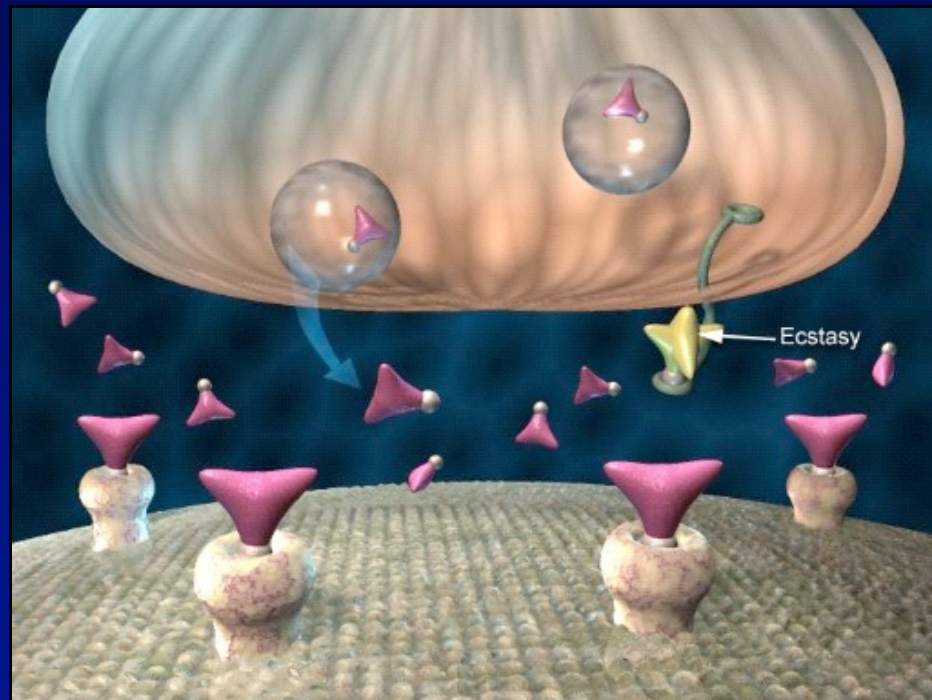
Uso em “raves”

Efeitos agudos do ecstasy





Sem ecstasy



Com ecstasy

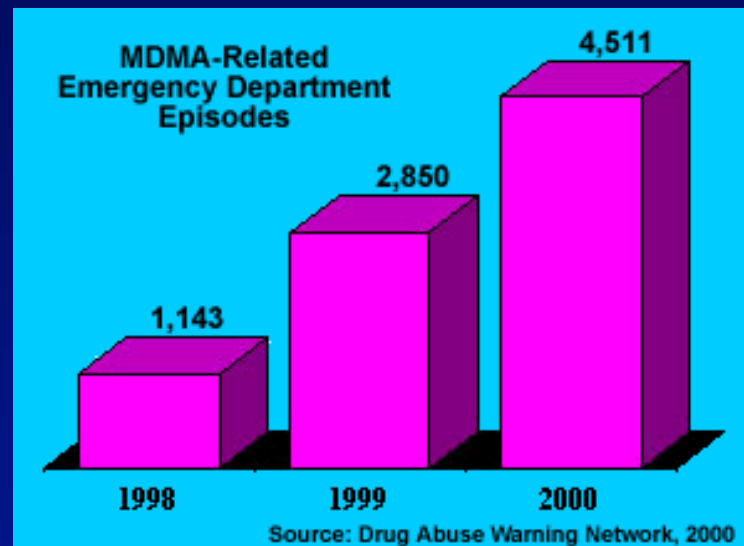
**Bloqueia recaptação e aumenta liberação de serotonina
(e dopamina)**

Intoxicação aguda por ecstasy

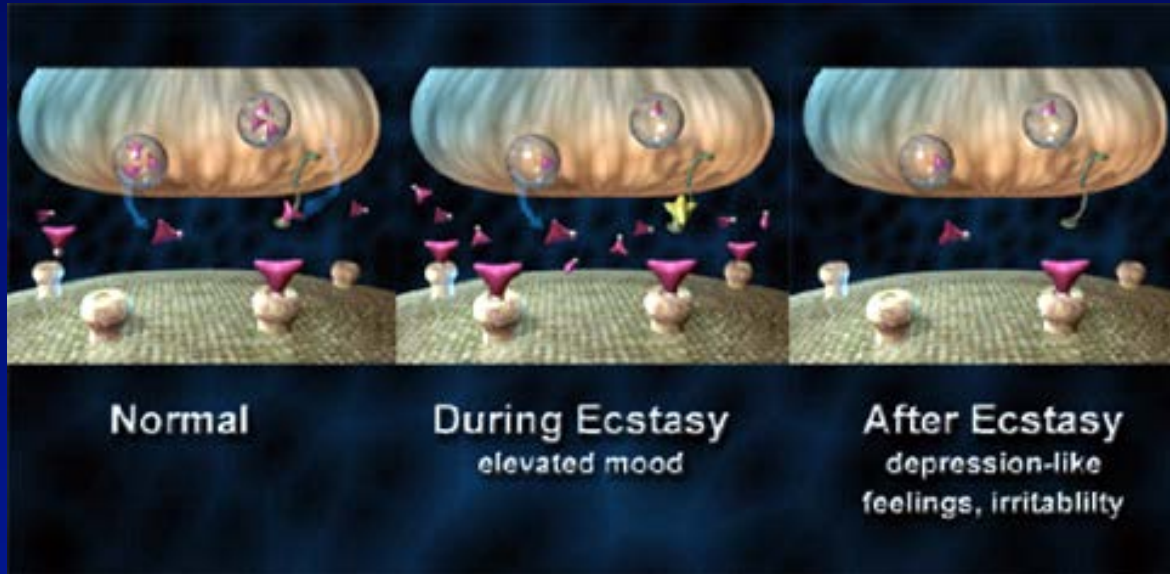
Hipertermia

Arritmias

Insuficiência
renal



Ao terminar efeito do ecstasy

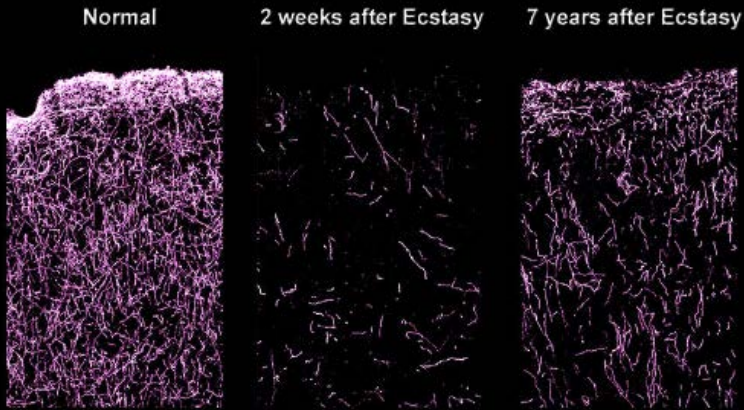


Depressão

Irritabilidade

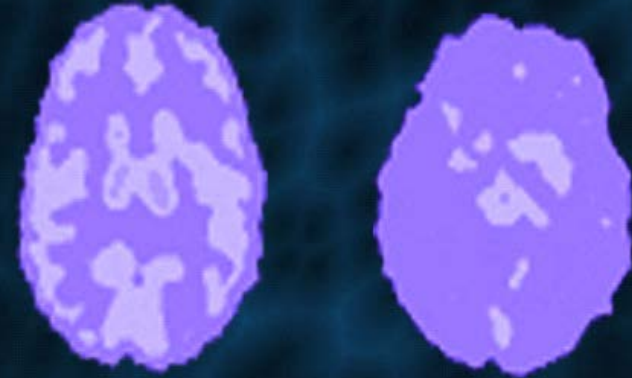
Toxicidade crônica?: neurotoxicidade de terminais serotoninérgicos?

Serotonin Present in Cerebral Cortex Neurons



Normal

Former Ecstasy User



Macacos

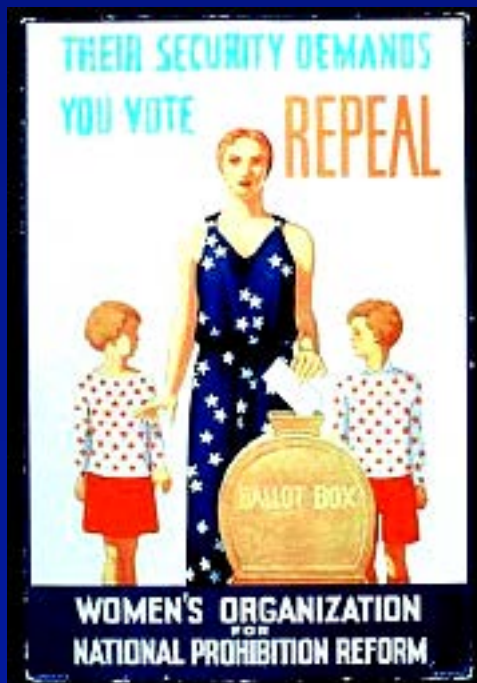
Humanos?



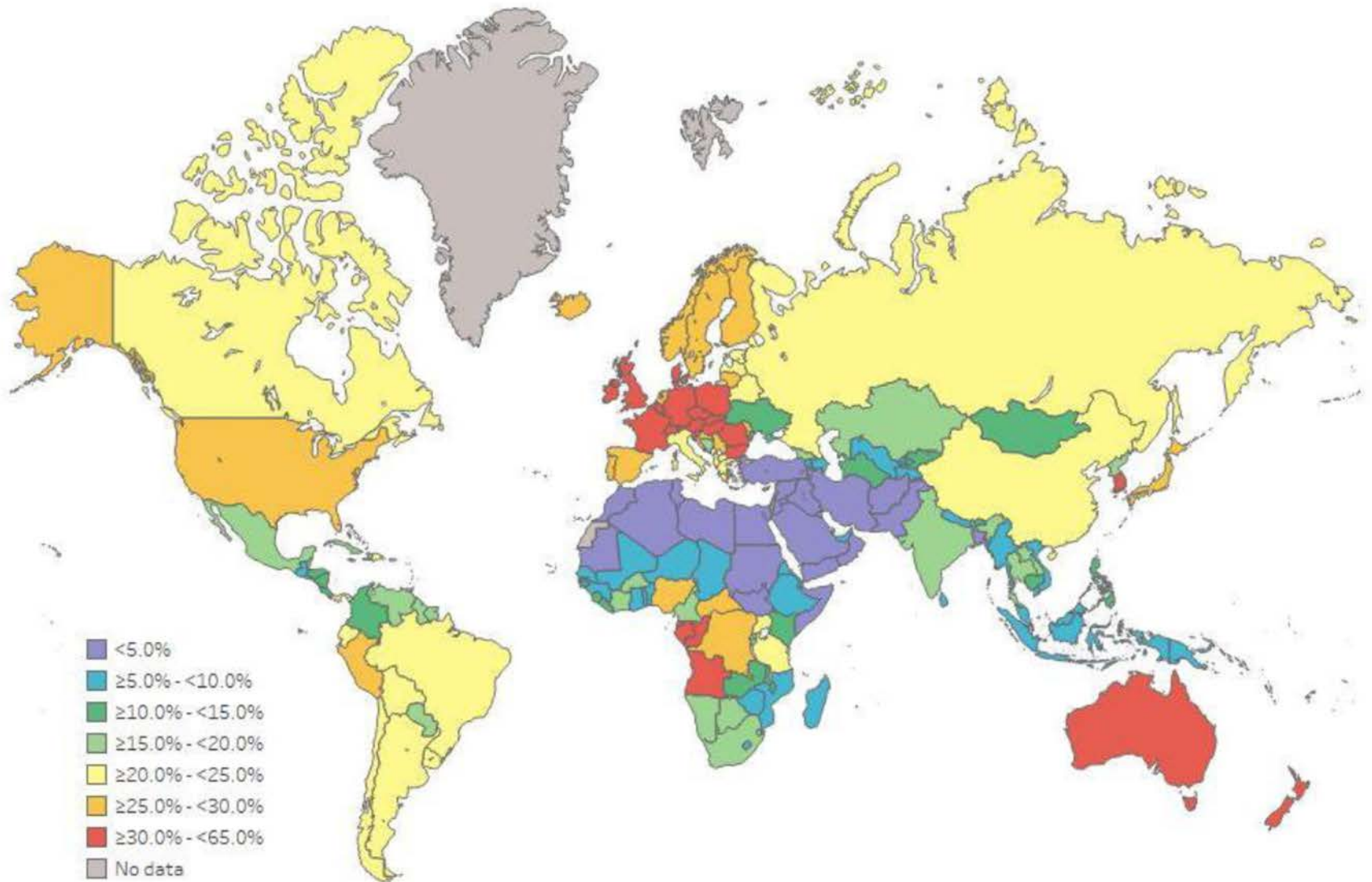
Prejuízos de
memória e
concentração?

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

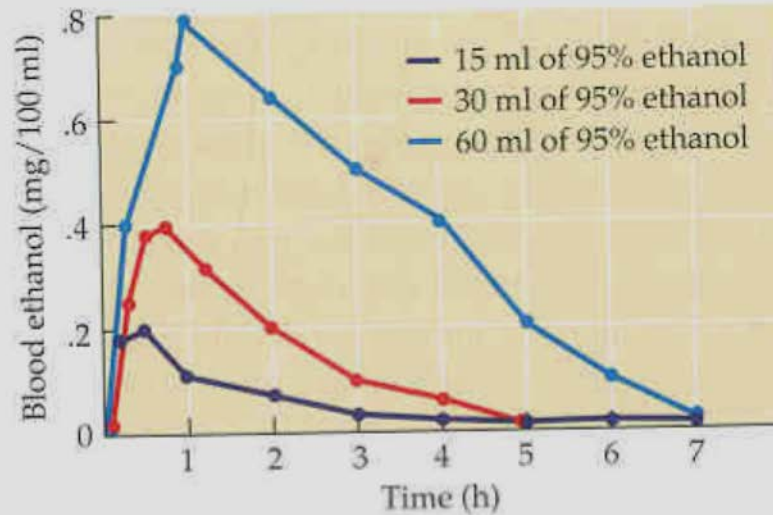


Prevalência anual (2015) de episódios “pesados” de uso de álcool (baseado na população total acima de 10 anos)

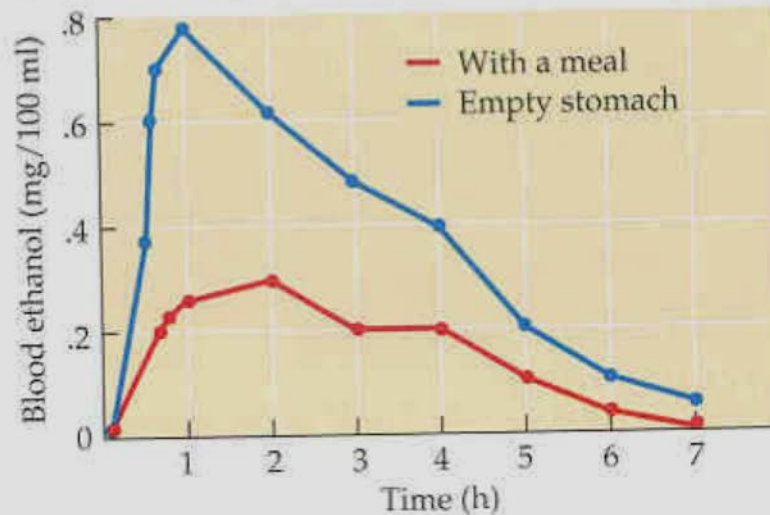


Concentrações de álcool dependendo da dose e do uso concomitante de comida

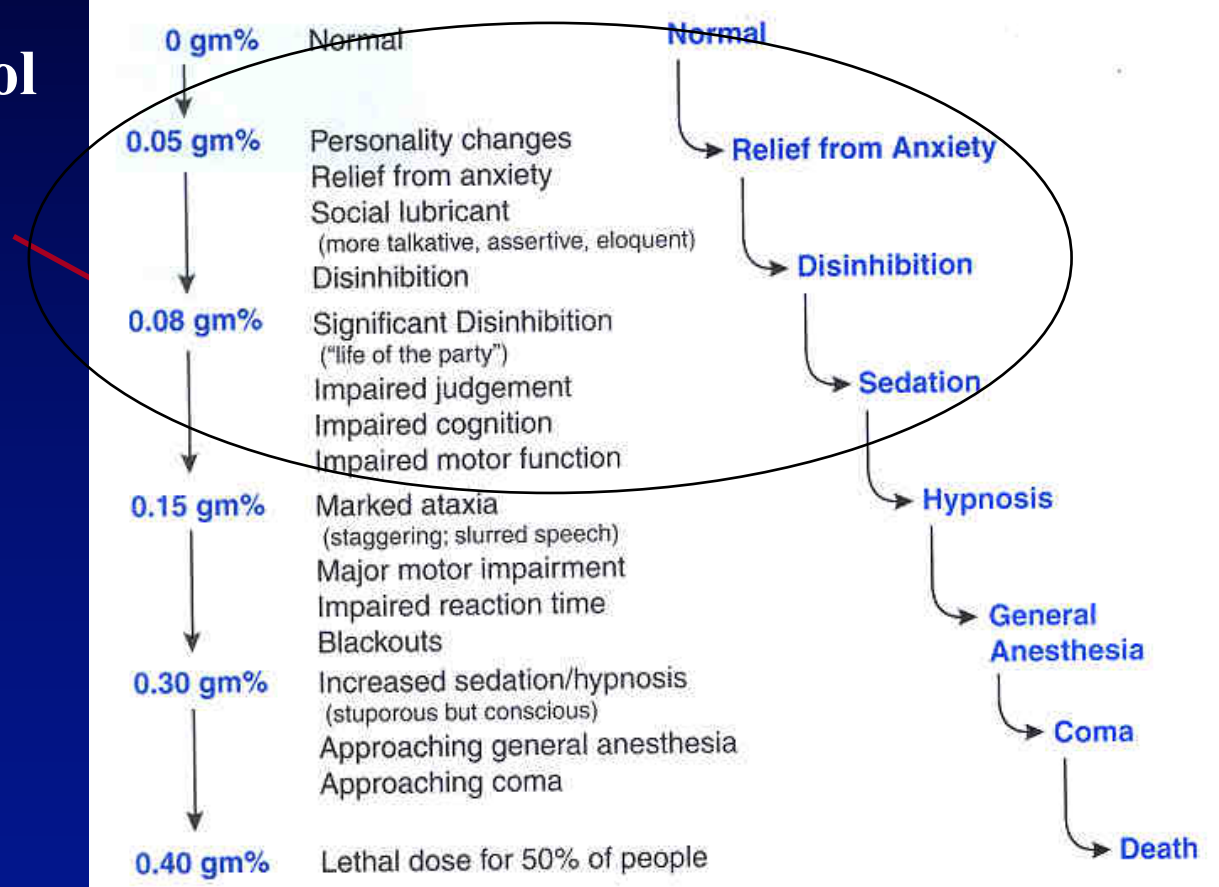
(A) Different oral doses



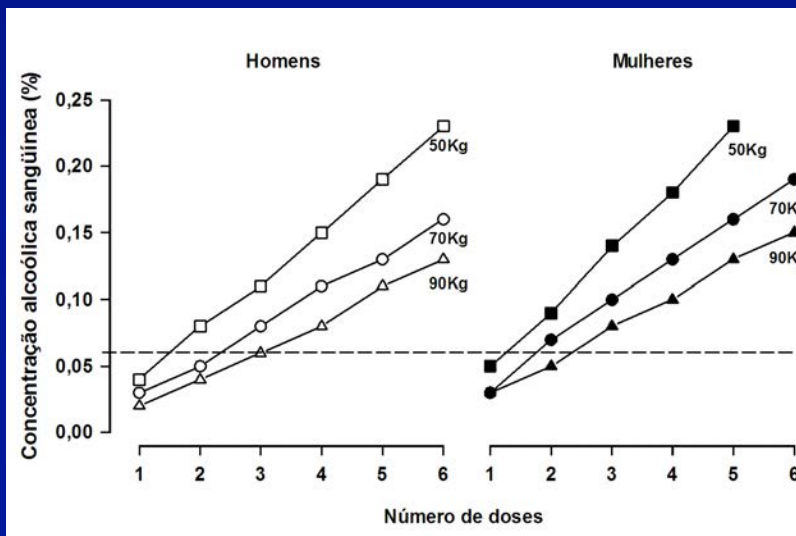
(B) Full or empty stomach



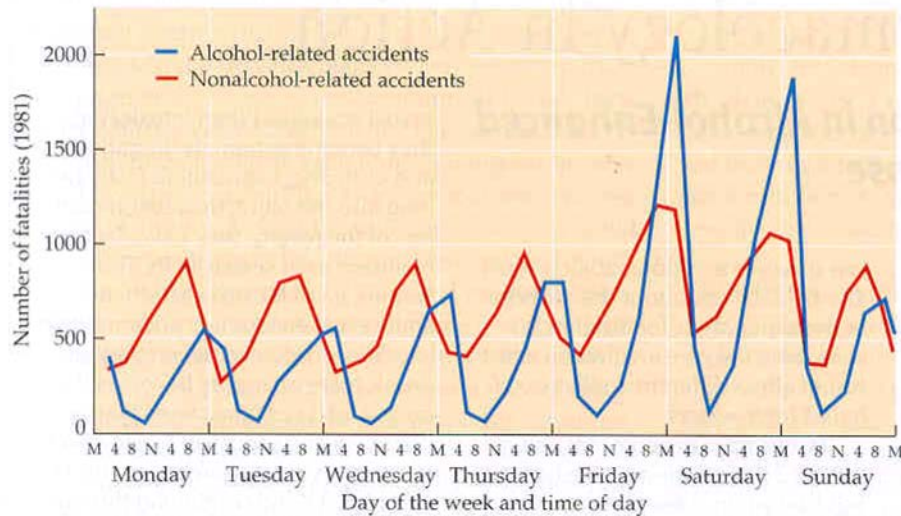
Efeitos agudos do álcool



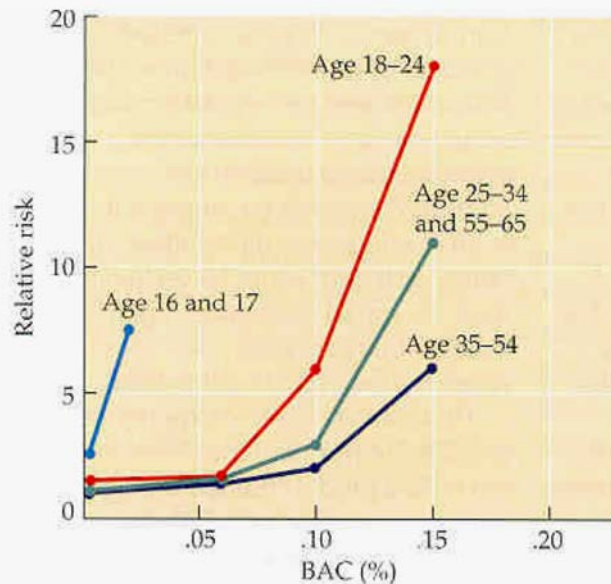
Diferença entre gênero:
alcoolemia em mulheres é maior
do que em homens quando
administrada a mesma dose de
álcool corrigida pelo peso)



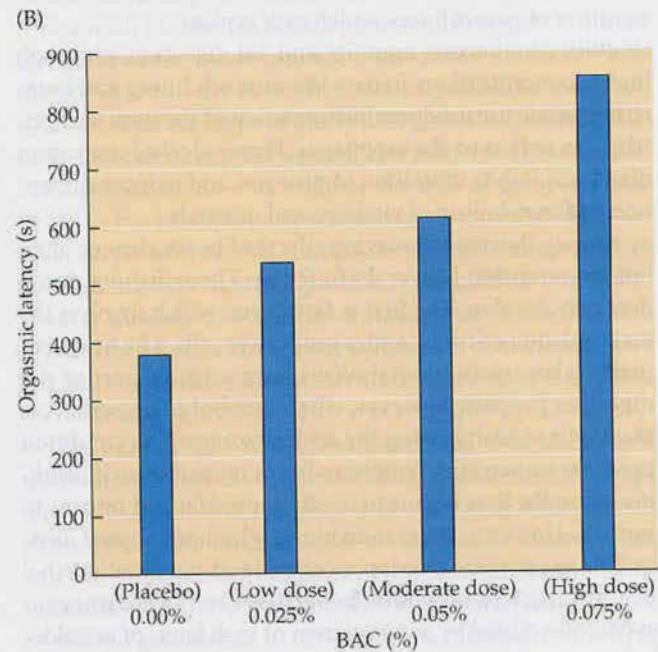
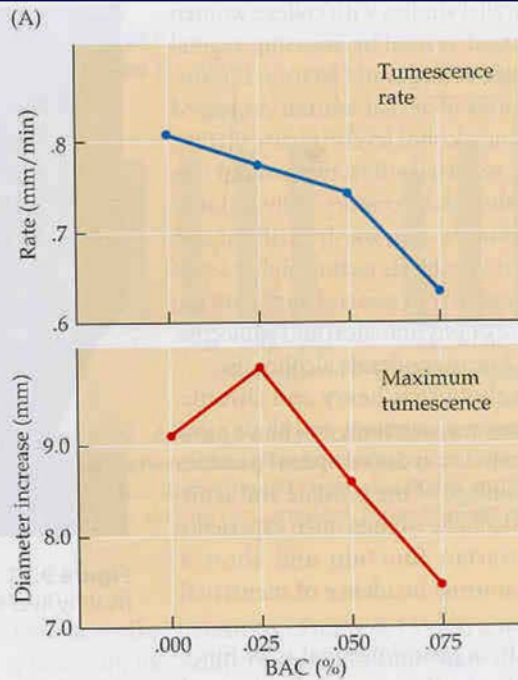
Acidentes automobilístico e álcool: grande aumento nos finais de semana



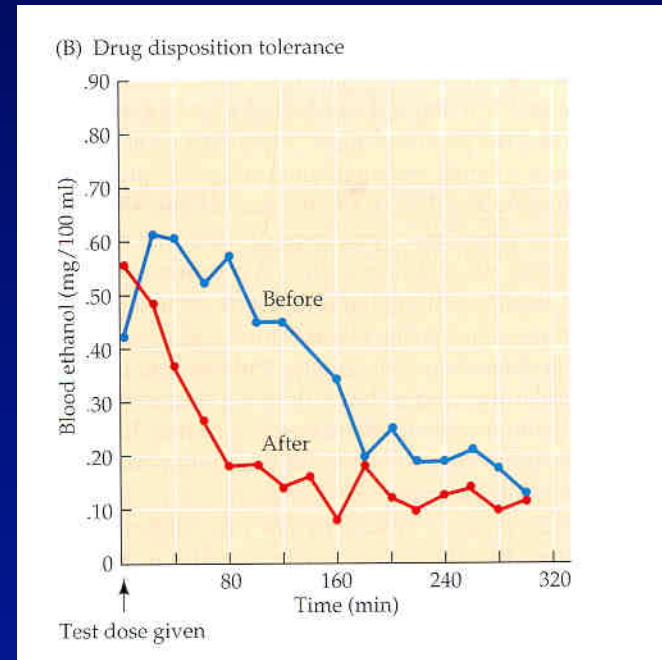
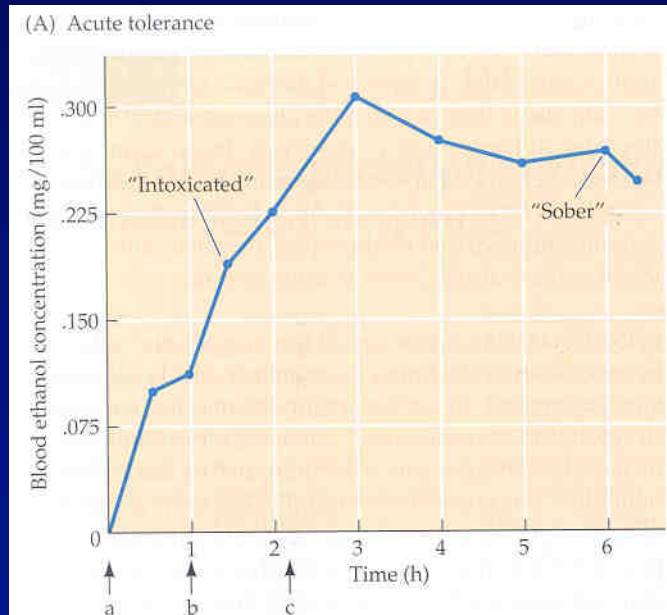
Acidentes automobilístico e álcool: efeito da idade



Efeitos agudos do álcool: piora no desempenho sexual



Tolerância aguda e crônica ao álcool



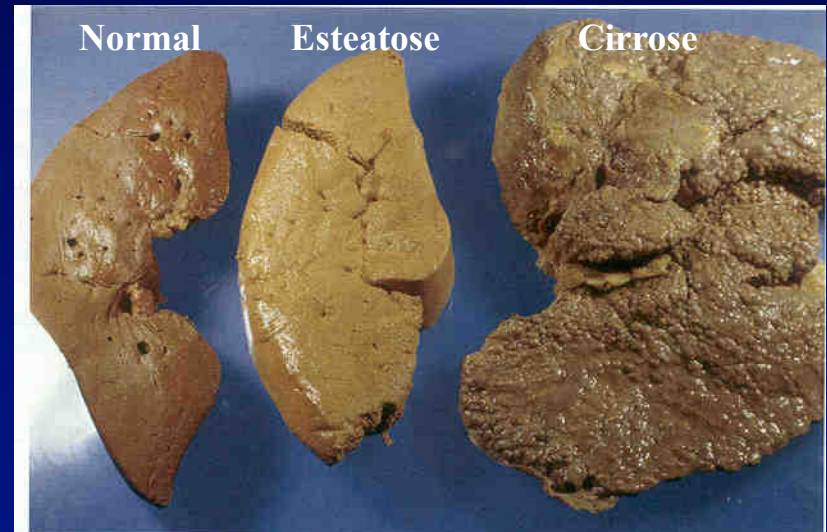
Tolerância “aguda”

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

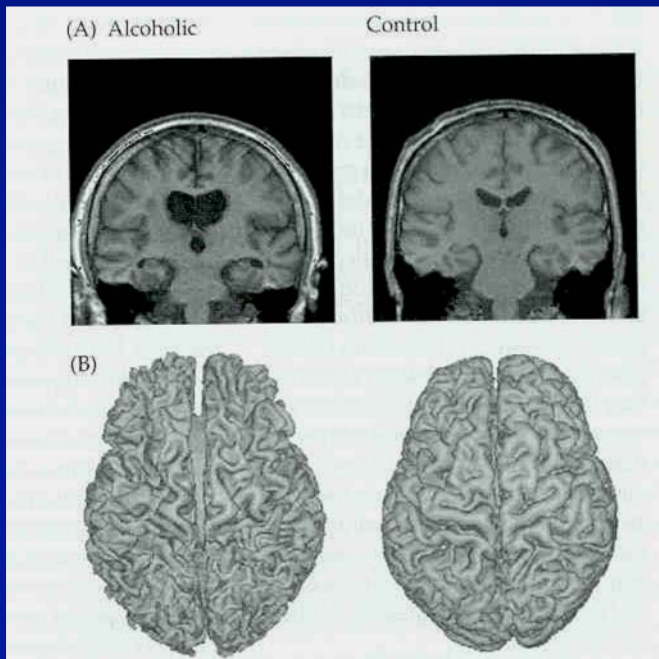
Problemas com uso crônico do álcool



Desnutrição



Efeitos hepáticos

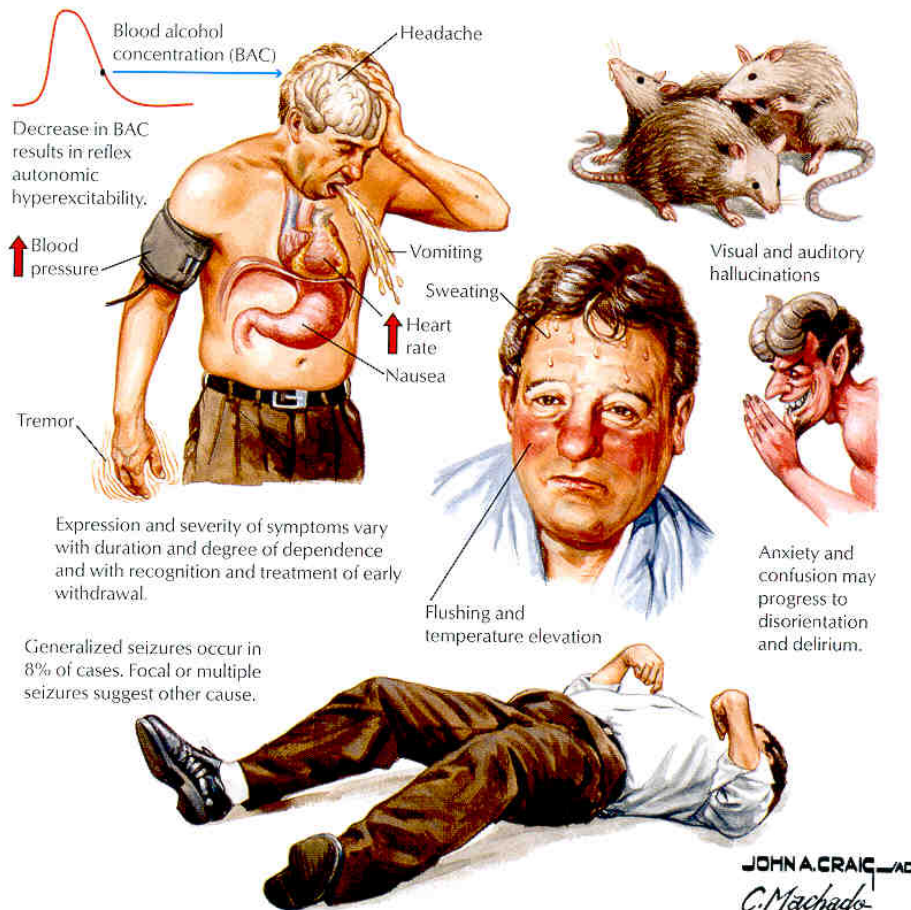


**Degeneração
neurológica: síndromes
de Wernicke e
Korsakoff**

Efeitos agudos do álcool: síndrome alcoólica fetal



Alcohol Withdrawal

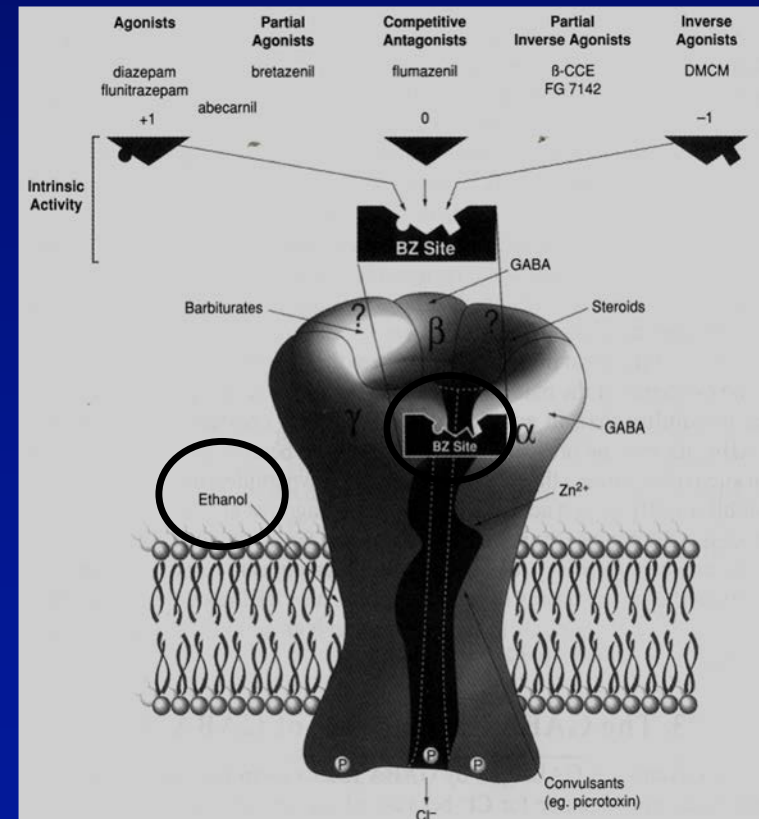


Stages of Alcohol Withdrawal

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Hours after alcohol consumption	24 36 48 (peak)	(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

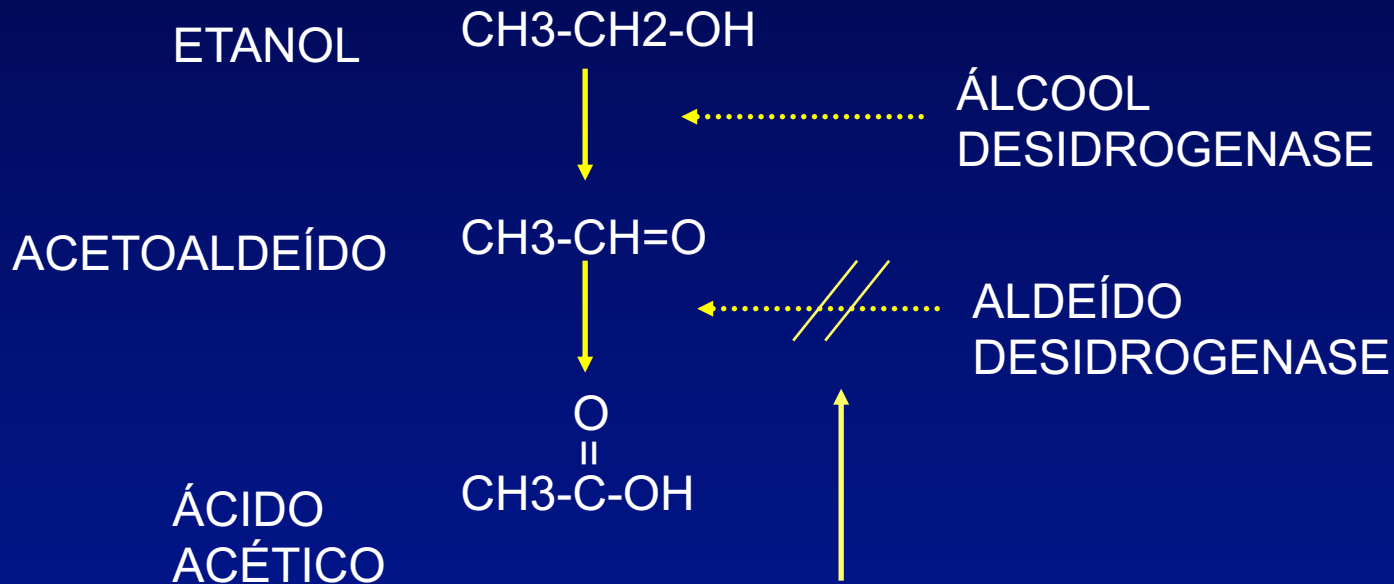
Stage 1 withdrawal usually self-limited. Only small percentage of cases progress to stages 2 and 3. Progression prevented by prompt and adequate treatment.

Síndrome de abstinência ao etanol tratamento: benzodiazepínico



Deficiência vitamínica: tiamina

Etanol: prevenção de recorrência

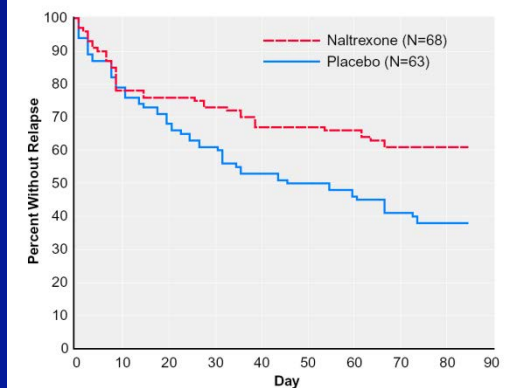


Disulfiram (Antabuse)

Naltrexona

Acomprosate

FIGURE 1. Survival Curve of Time to First Relapse Drinking Day^a for Subjects Treated With Cognitive Behavioral Therapy and Either Naltrexone or Placebo^b



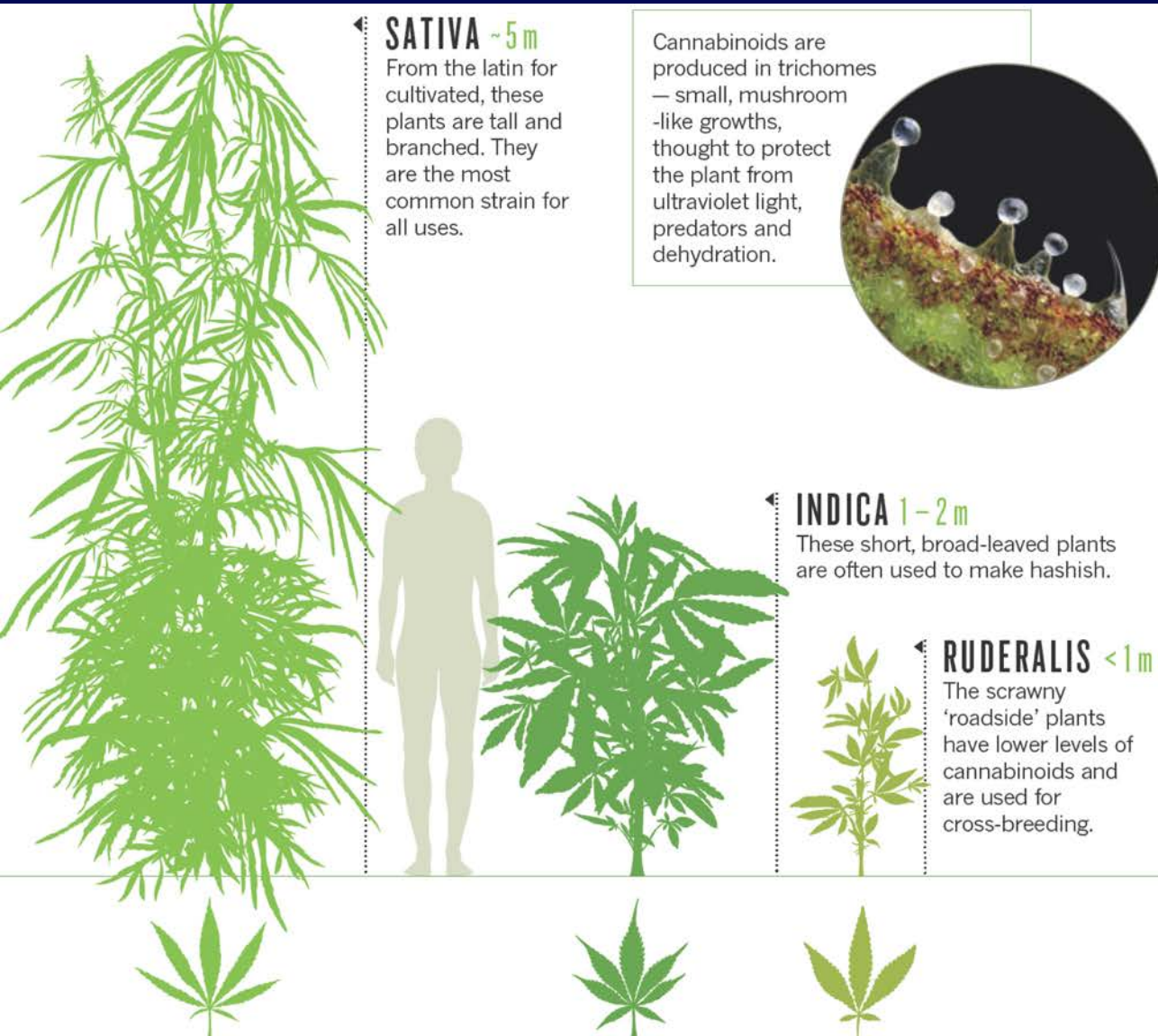
^a Five or more drinks per day for men and four or more for women.

^b Kaplan-Meier log rank statistic=5.87, df=1, p<0.02.

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

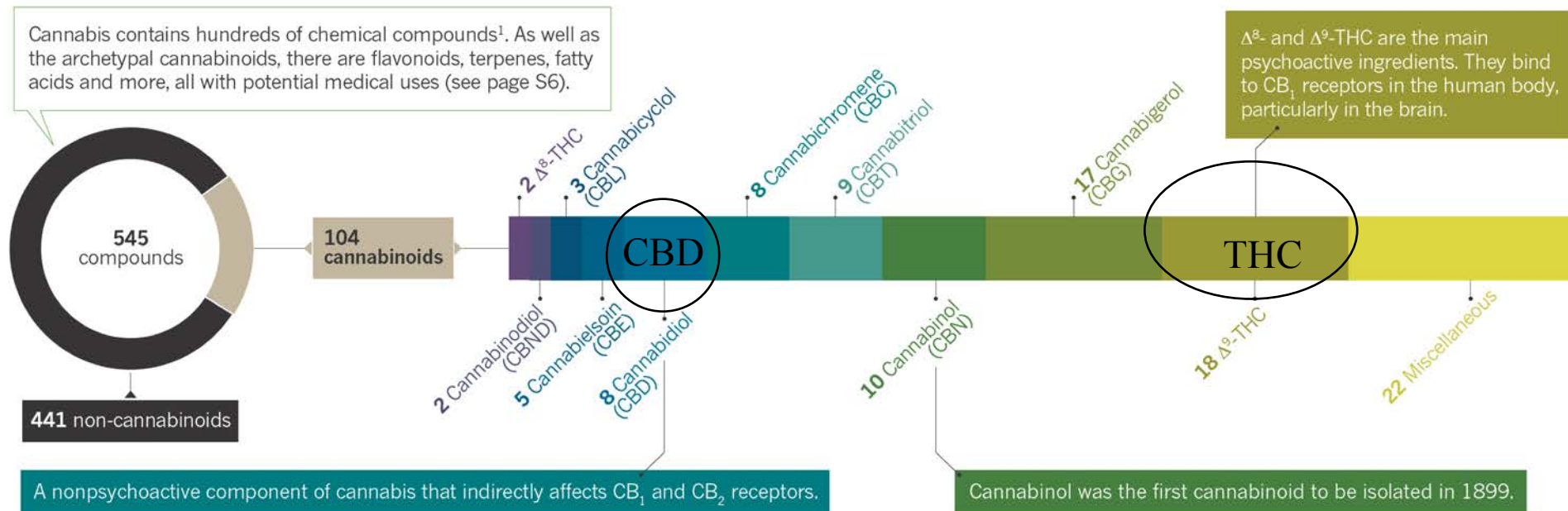
Hemp seeds are technically nuts and contain more than 30% oil and 25% protein.

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

CHEMICAL CONSTITUENTS

Tetrahydrocannabinol (THC) is responsible for the mental high that can result from using cannabis. But there are many other cannabinoids and chemicals found in the plant, the roles of which are as yet unknown.

Cannabis contains hundreds of chemical compounds¹. As well as the archetypal cannabinoids, there are flavonoids, terpenes, fatty acids and more, all with potential medical uses (see page S6).

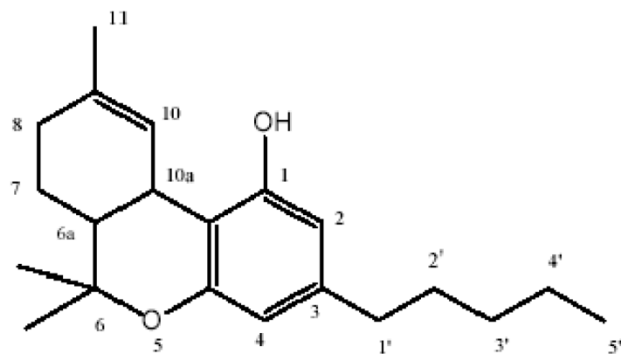


THC: $C_{21}H_{30}O_2$
molecular mass: 314.47

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

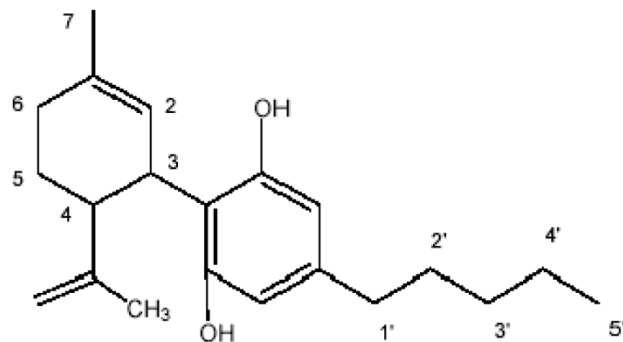
Structural formula:

THC:



Delta-9-tetrahydrocannabinol

CBD:



Cannabidiol

THC e CBD:
principais
fitocanabinóides
com estrutura
similar

Isolation, structure
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

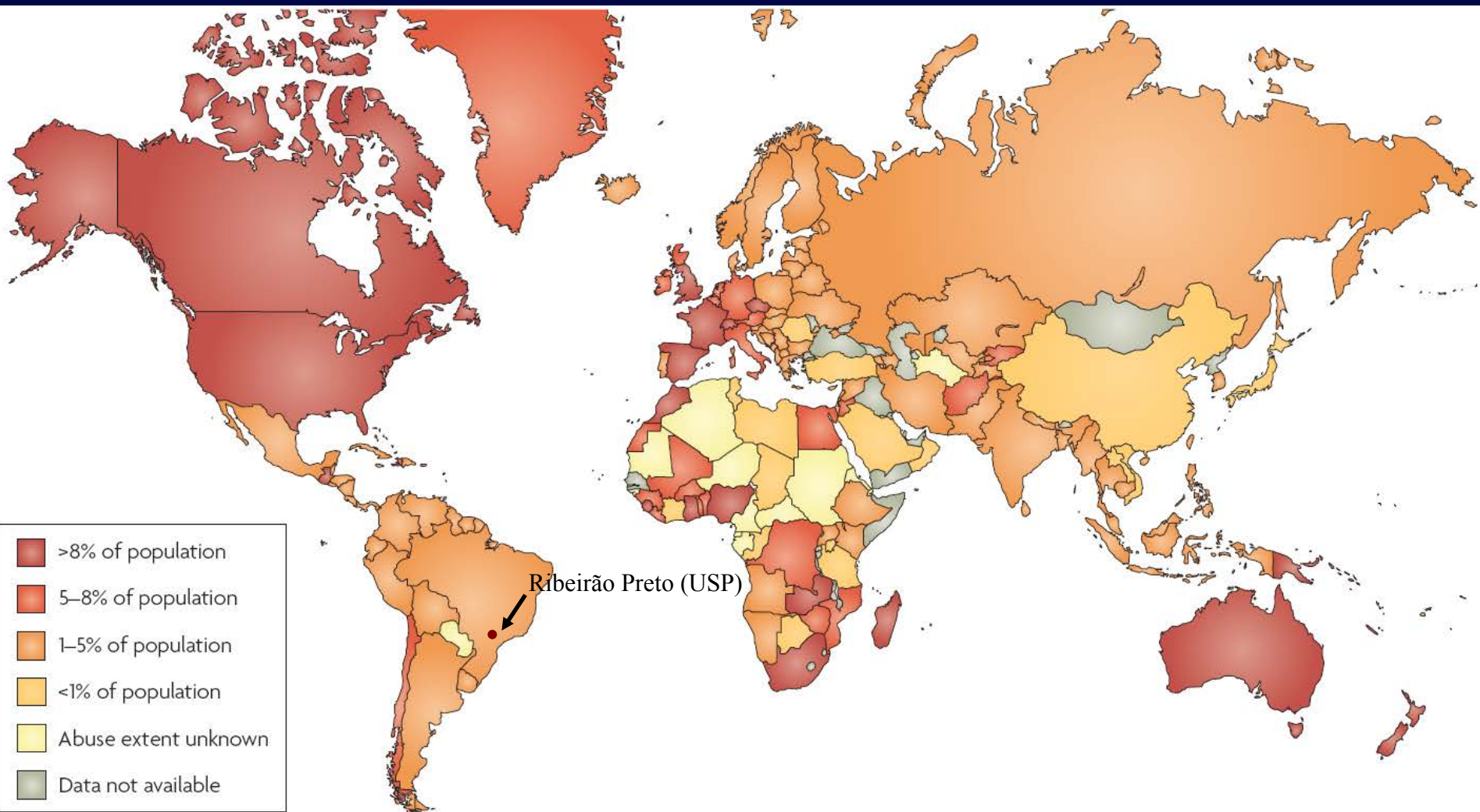
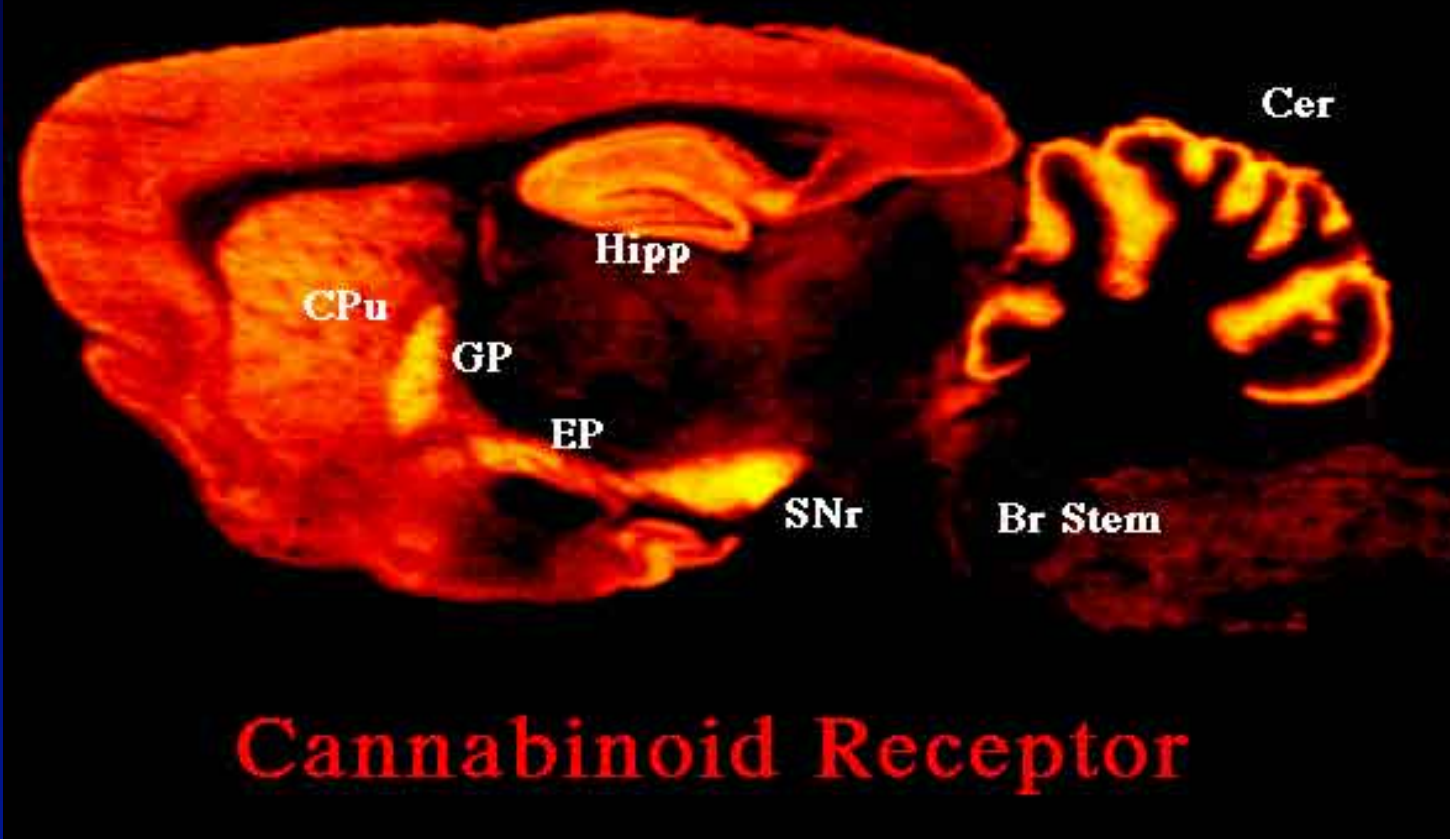


Figure 1 | **Global cannabis use between 2003 and 2004.** The map shows the prevalence of cannabis use around the world between 2003 and 2004. Darker colours indicate higher levels of cannabis use, with the darkest colour indicating that >8% of the population have used cannabis during the

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.



**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.

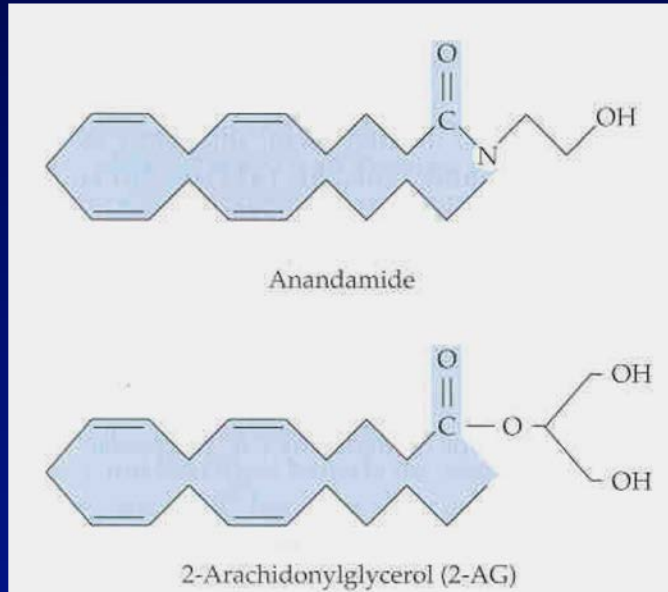
Único caso de morte por overdose de maconha aconteceu no Brasil



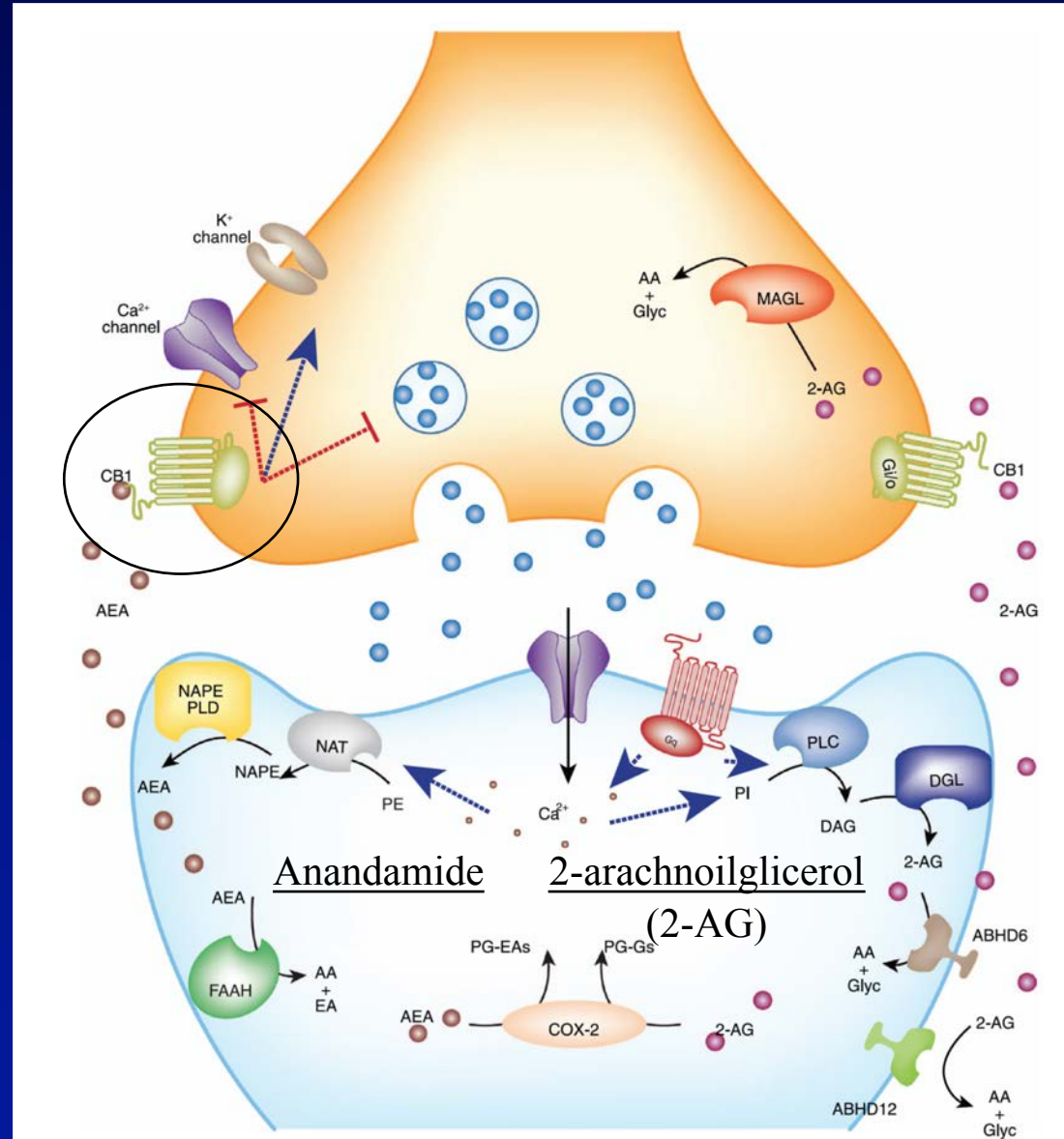
PUBLICADO EM 15/09/13 - 14h40 GUILHERME ÁVILA

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.

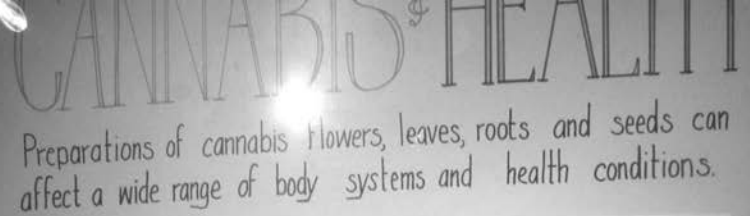
Endocannabinóides



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 Ettinger. *Science* 258, 1992: pp1946.



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, CBD)
- Inflamação (THC, CBD)
- Esclerose múltipla (THC e CBD)
- **Epilepsia (CBD)**

Confiança nas associações entre uso de cannabis 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
Esquizofrenia	Médio
Depressão ou ansiedade	Médio
Diminuição da motivação	Alta
Acidentes automobilísticos	Alta
Sintomas de bronquite crônica	Alta
Âncer de pulmão	Baixa

Cannabis: Interferência Psicomotora e memória

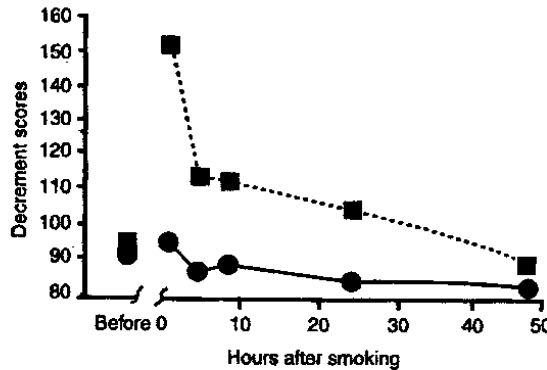
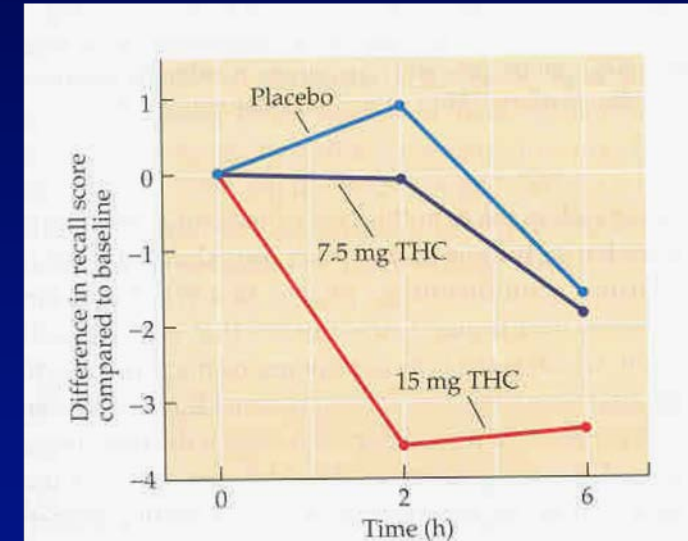
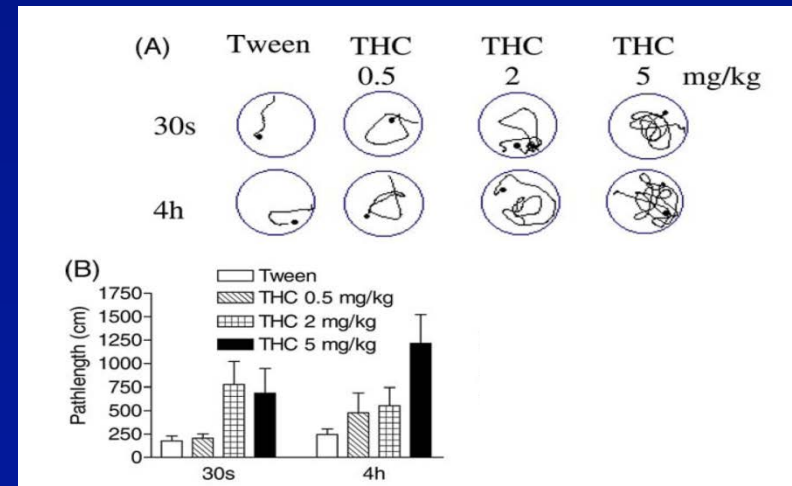
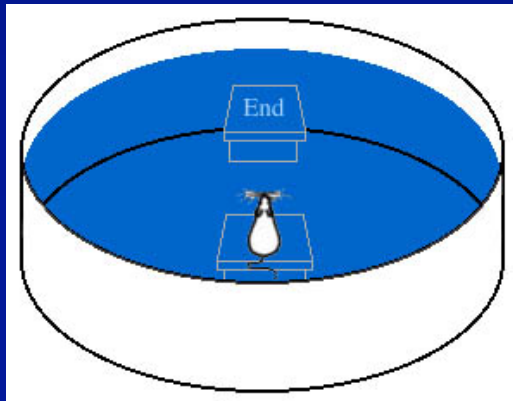


Fig. 4 Effect of smoking a cannabis cigarette containing 20 mg tetrahydrocannabinol (THC) on pilot performance in a flight simulator landing task (Leirer et al, 1991). -- ■ --, 20 mg THC; —●—, placebo.



Aumento de risco de acidente
automobilístico: Canabis: 2 X
Etanol: 5 X



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.

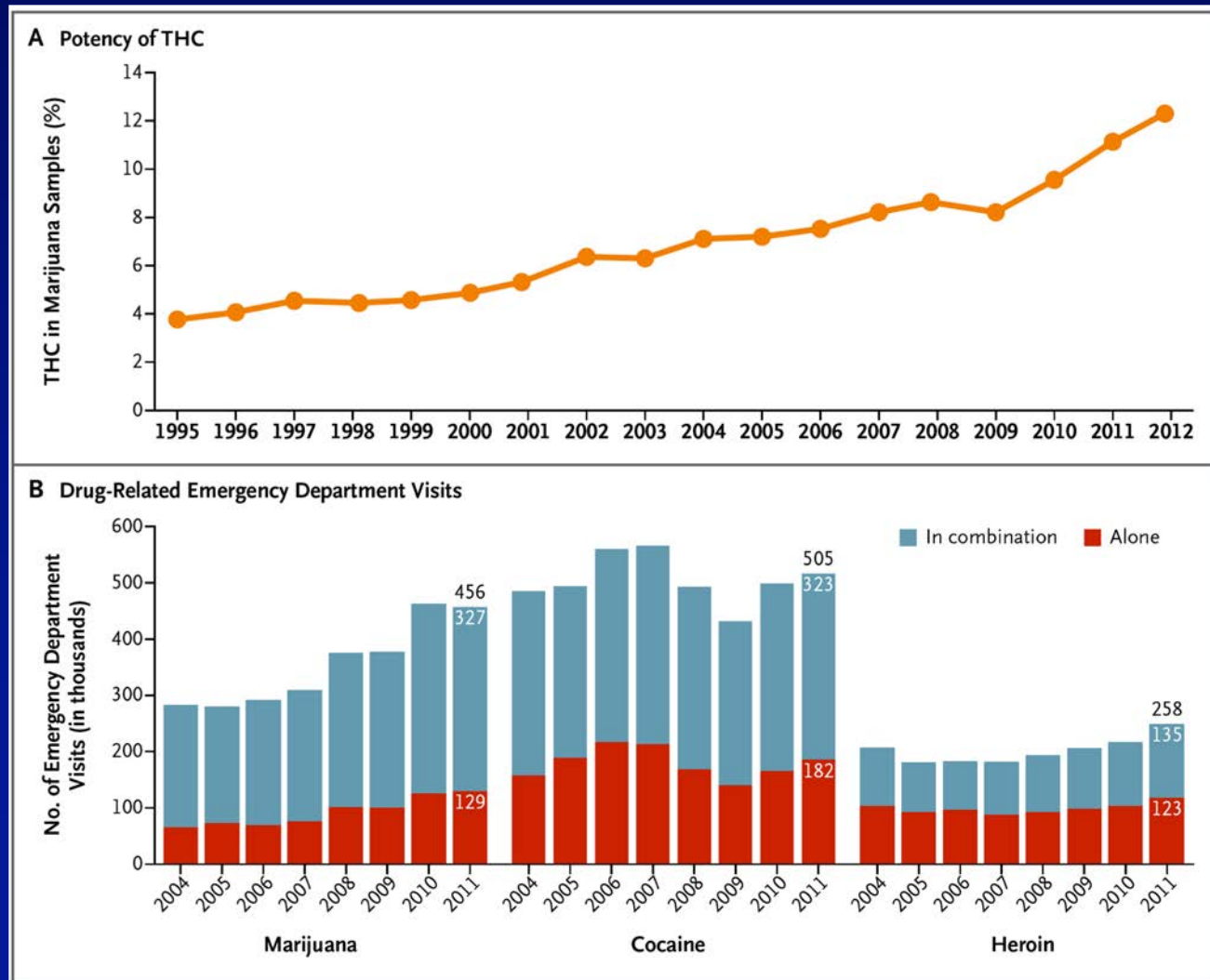
SCIENCE AND SOCIETY

Cannabis, the mind and society: the hash realities

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

Nature Rev 2007

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



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

T. P. Freeman^{1*} and A. R. Winstock²

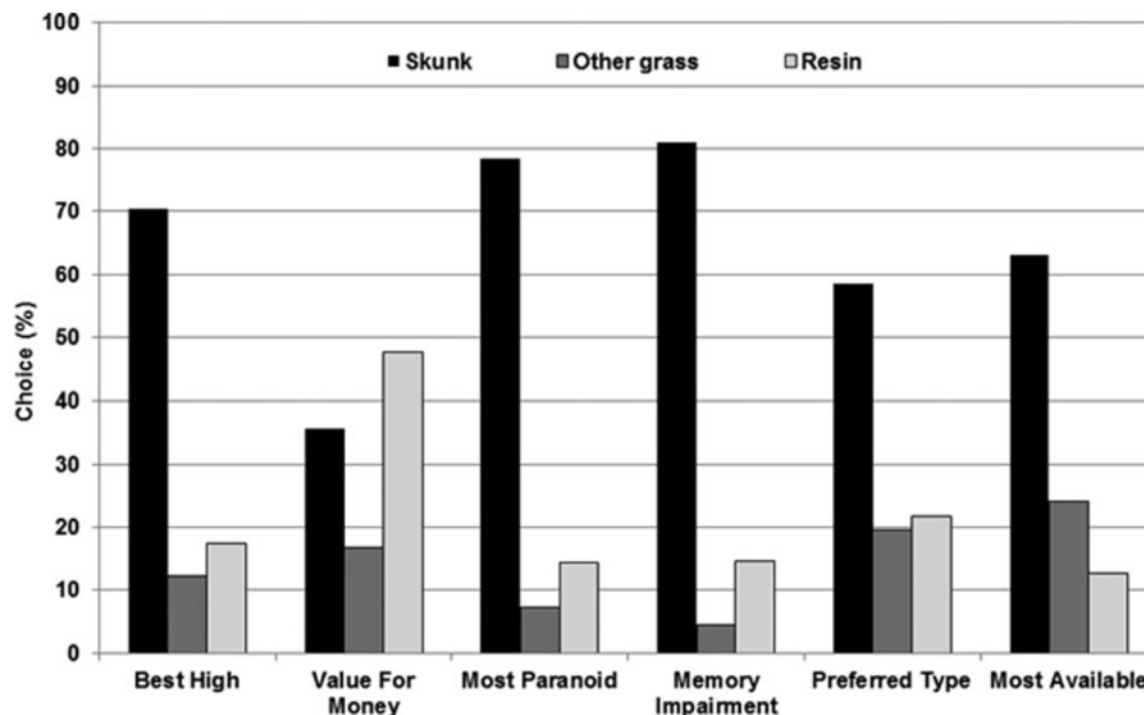


Fig. 2. Characteristics of three cannabis types. Skunk was the predominant choice for all attributes apart from value for money.

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

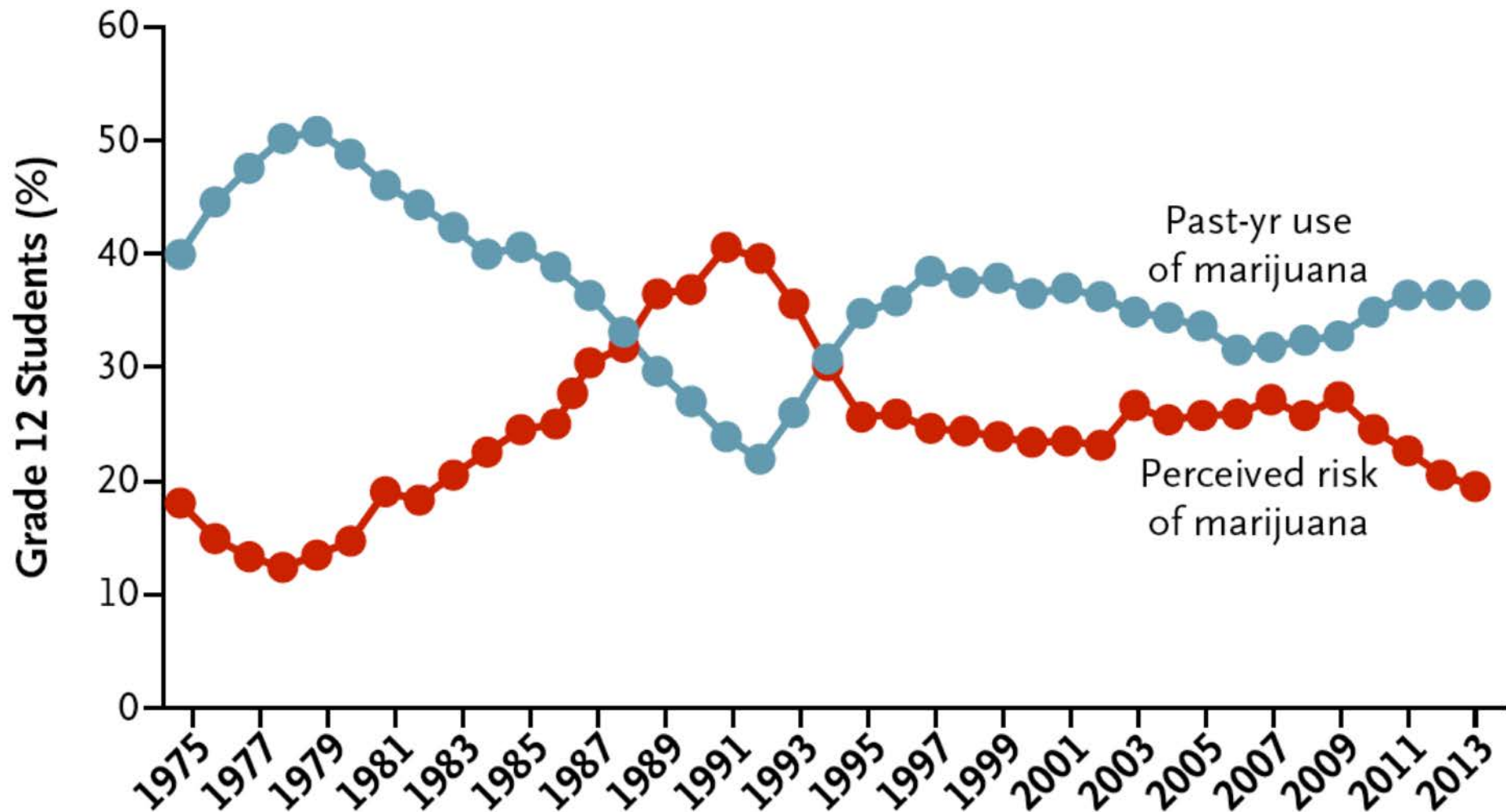
Addictive Behav 2008

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 vívidos e desagradáveis	15,5	0

Relação entre percepção de risco e consumo

A Correlation between Perceived Risk and Use

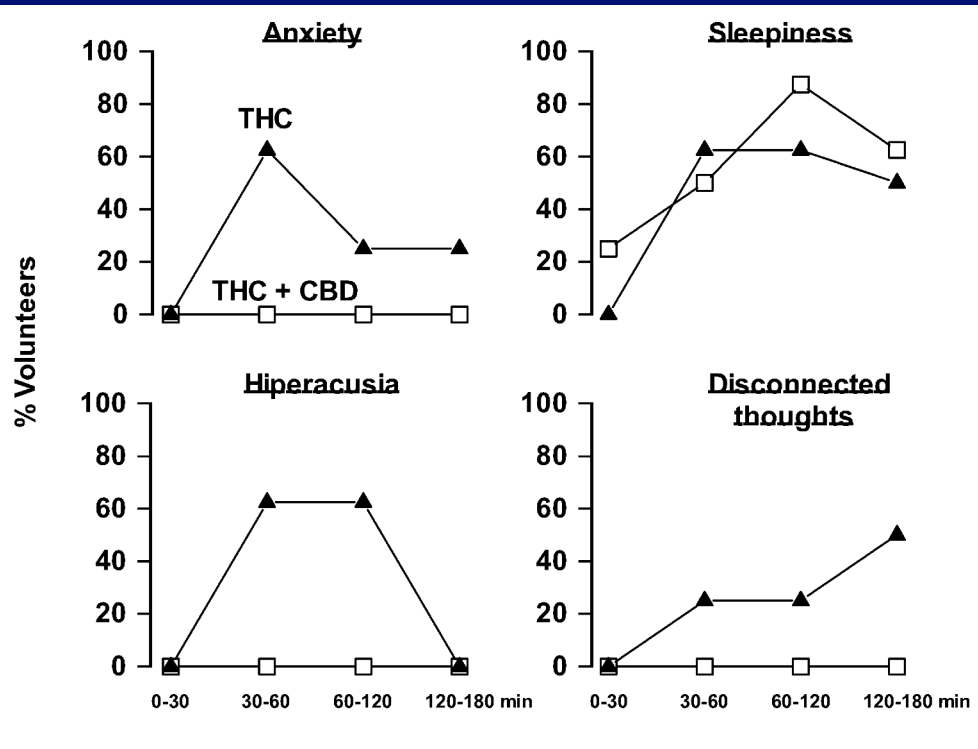


CBD: o fitocanabinóide com maior potencial terapêutico

TIPS, 2009



CBD attenuates the psychotomimetic and anxiogenic effects of THC in healthy subjects

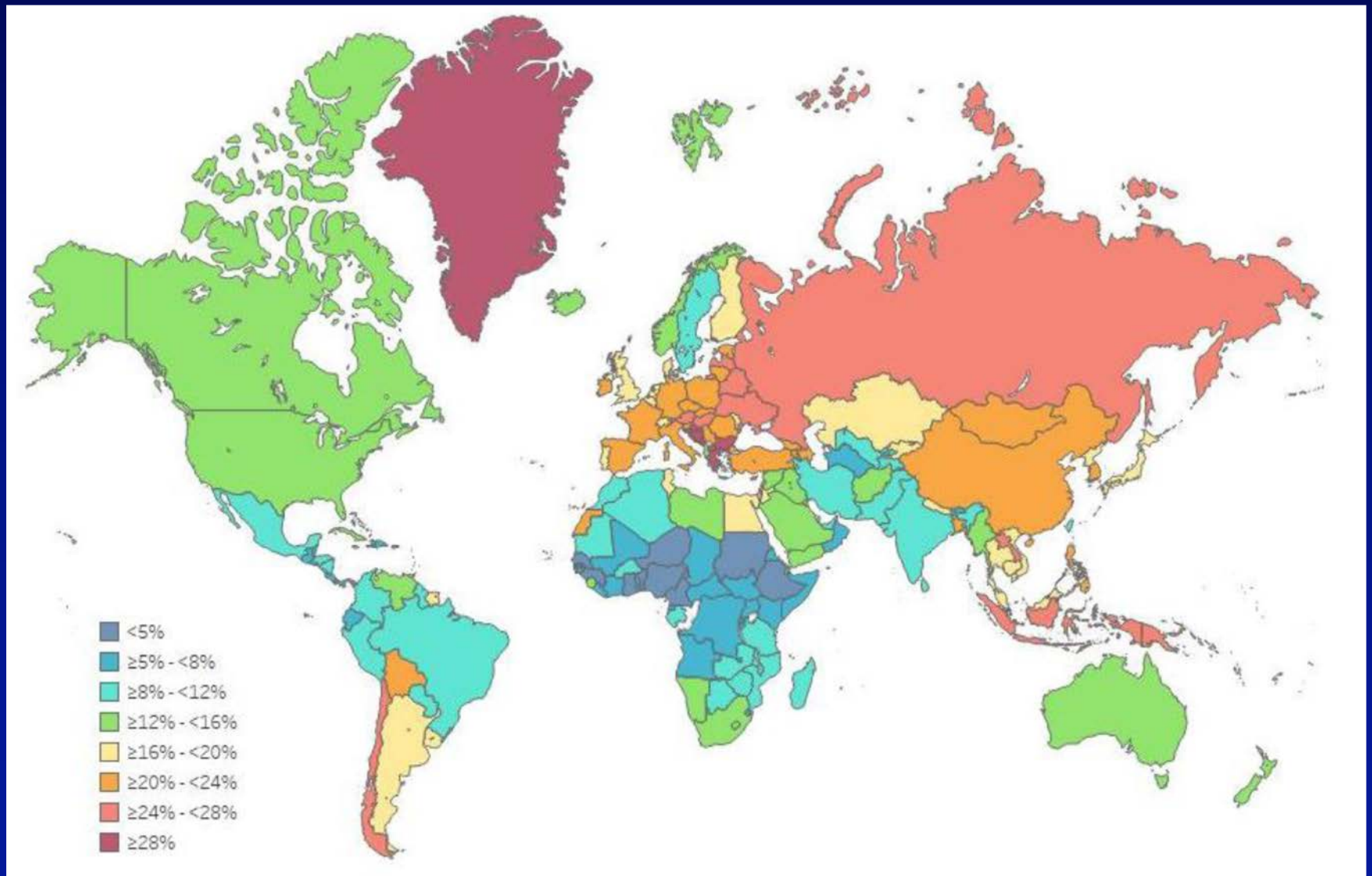


Centro de Pesquisa em
Canabinoides da FMRP-
USP



“Sativex” (Mevatyl): 2.7 mg of THC and 2.5 mg of CBD

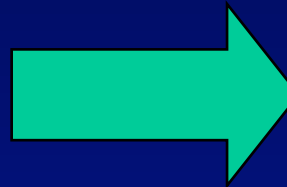
Prevalência anual (2015) de uso diário de tabaco (baseado na população total acima de 10 anos)



Nicotina

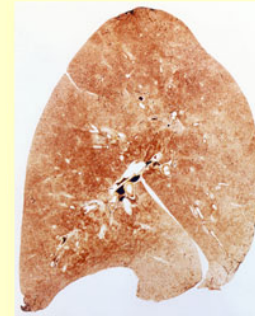
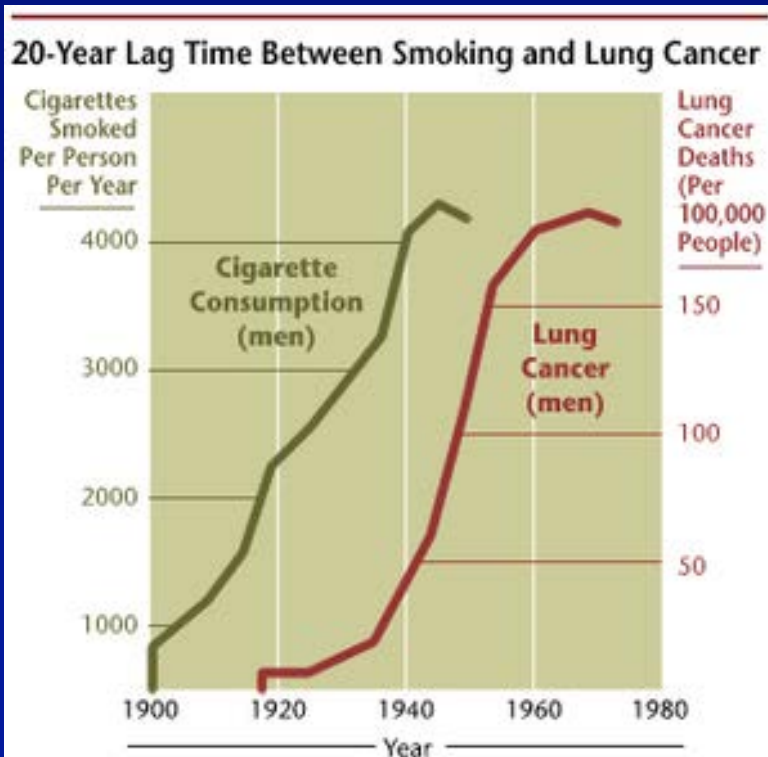


Cigarro {
 nicotina
 alcatrão
 monóxido de carbono

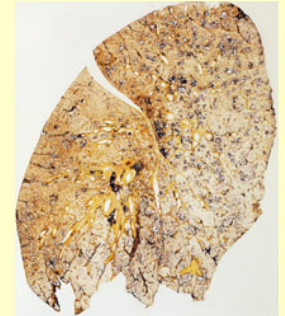


20% dos óbitos nos
EUA

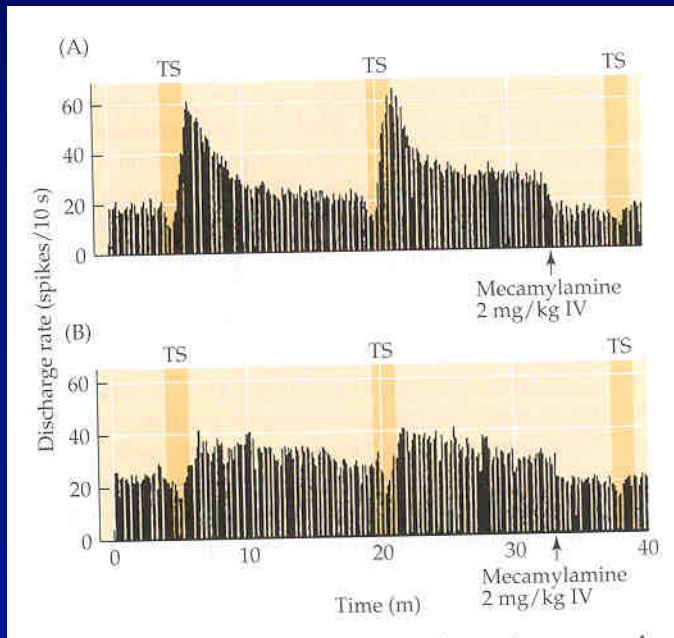
No Brasil: 200.000
óbitos/ano



Healthy lung



Smoker's lung



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)

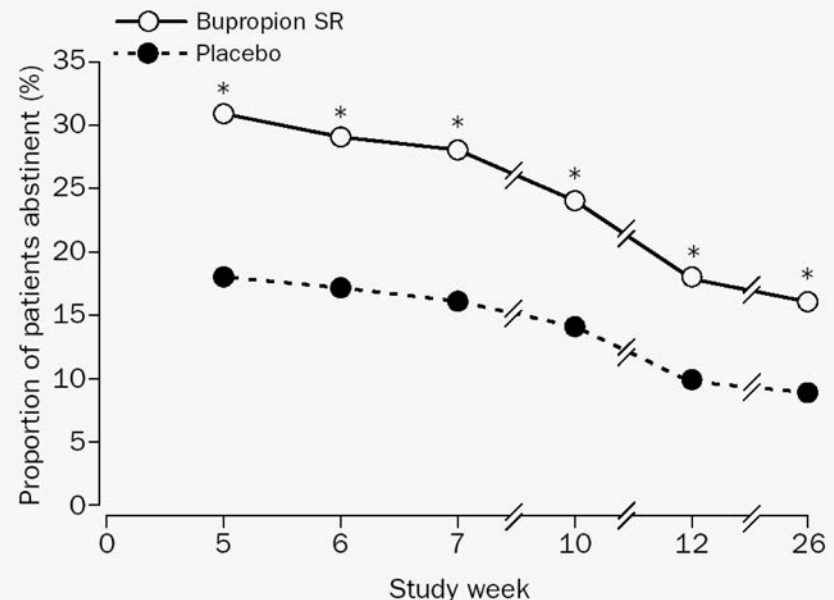


Figure 2: **Rates of continuous abstinence for weeks 4–12 and 4–26**

*p<0.05.

Cafeína

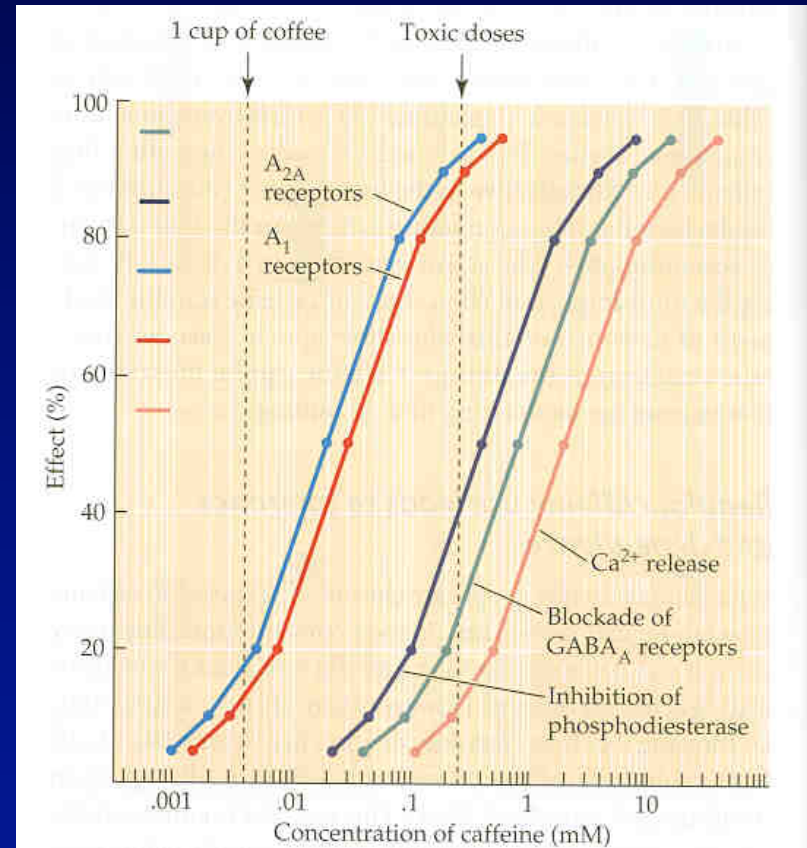
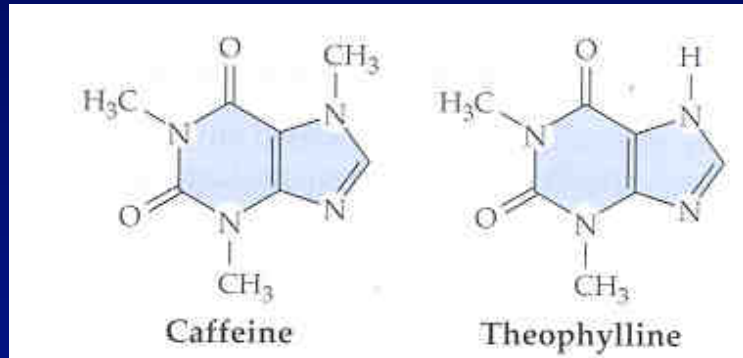
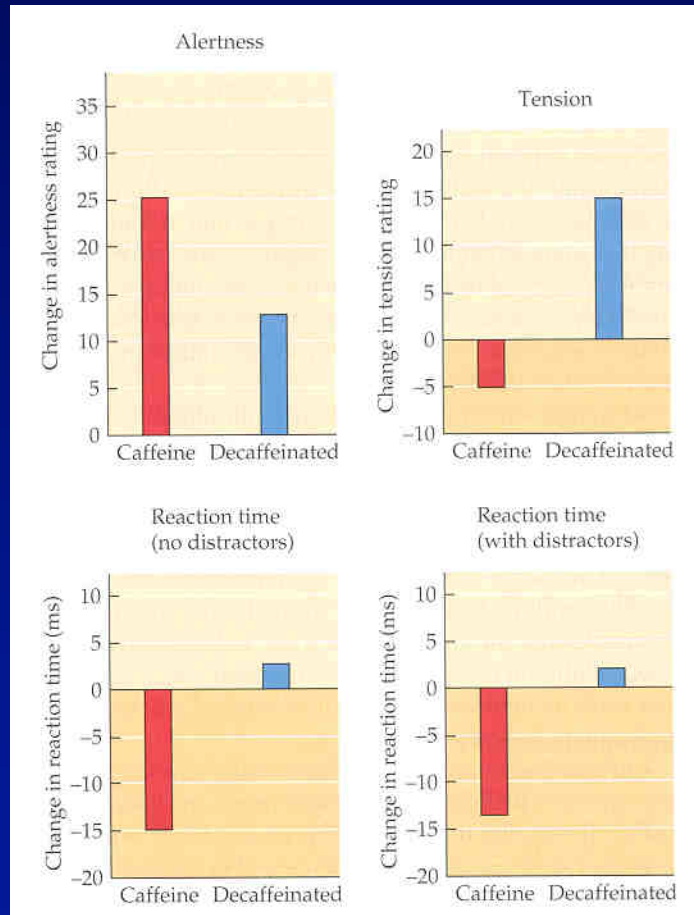
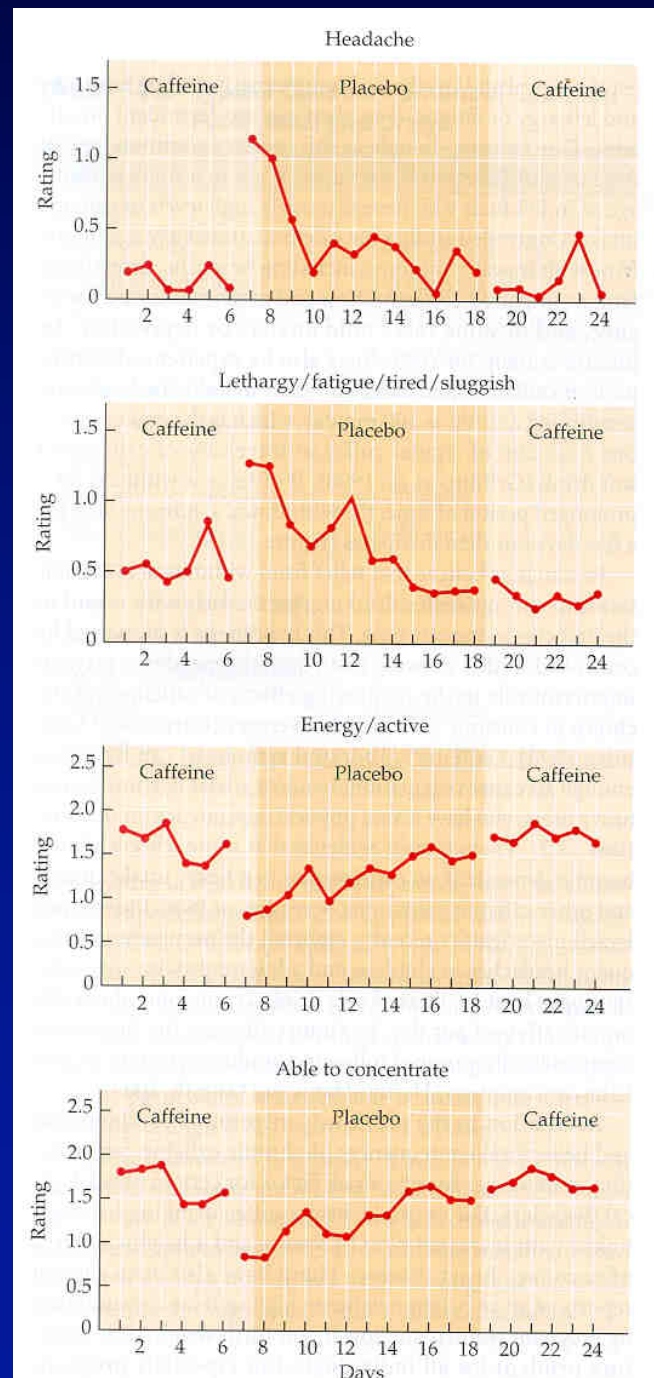


Figure 12.19 Concentration–response curves for caffeine’s effects on various neurochemical processes Partial blockade of adenosine A₁ and A_{2A} receptors occurs at caffeine concentrations produced by typical doses such as are present in one or a few cups of coffee. In contrast, other effects of caffeine require concentrations in the toxic range. (From Daly and Fredholm, 1998.)

Antagonismo de receptores de adenosina

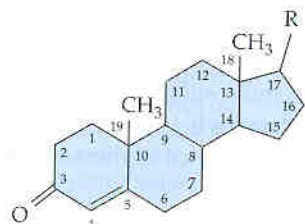


Efeitos cognitivos da
caféina



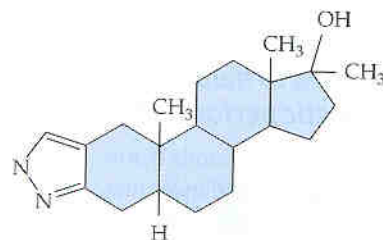
Abstinência
da caféina

Esteroides anabolizantes

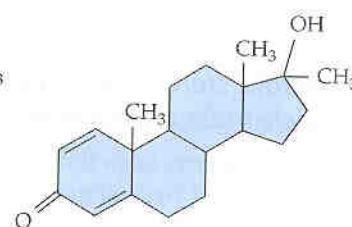


Core structure of testosterone-related steroids

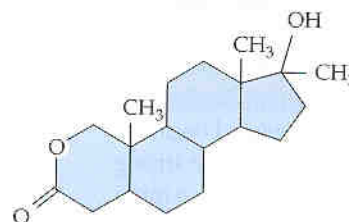
Compound	R
Testosterone	— OH
Testosterone enanthate	— O — CO(CH ₂) ₅ CH ₃
Testosterone undecanoate	— O — CO(CH ₂) ₉ CH ₃
Testosterone cypionate	— O — COCH ₂ CH ₂ — 
Nandrolone decanoate	— O — CO(CH ₂) ₈ CH ₃ (no methyl group at position 19)
Nandrolone phenpropionate	— O — CO(CH ₂) ₂ —  (no methyl group at position 19)



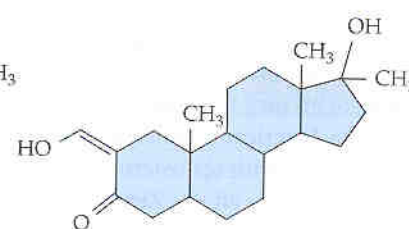
Stanozolol



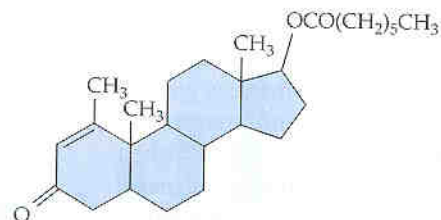
Methandrostenolone



Oxandrolone



Oxymethalone



Methenolone enanthate

Figure 15.9 Chemical structures of some commonly abused anabolic steroids

Esteroides anabolizantes: efeito no desempenho atlético

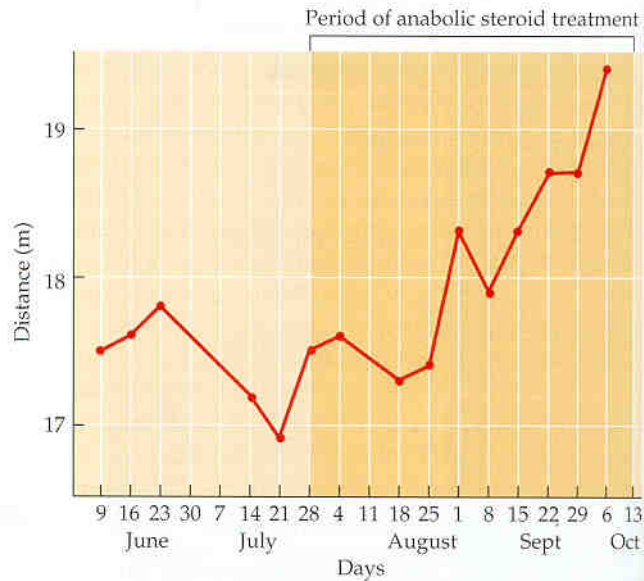
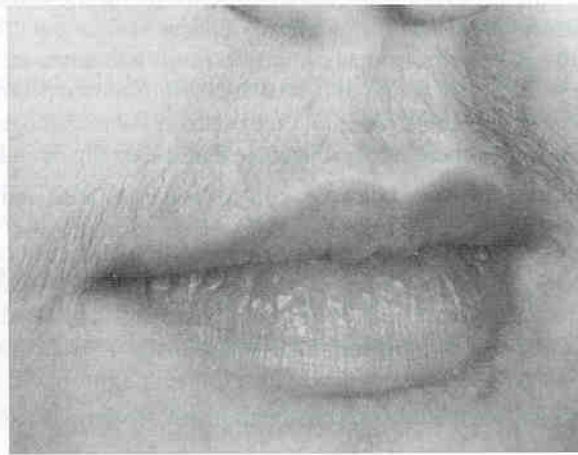


Figure 15.10 Performance enhancement of a former East German female shot-putter as a result of anabolic steroid treatment. Shot-put distance increased markedly over the 11-week period during which the athlete was being given anabolic steroids. (After Franke and Beredonk, 1997.)

(A)



(B)



Efeitos adversos

GHB (gama-hidróxibutirato)

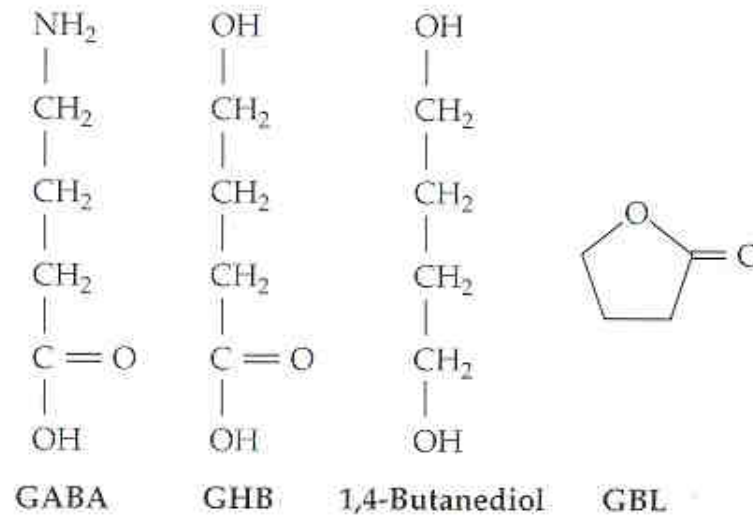
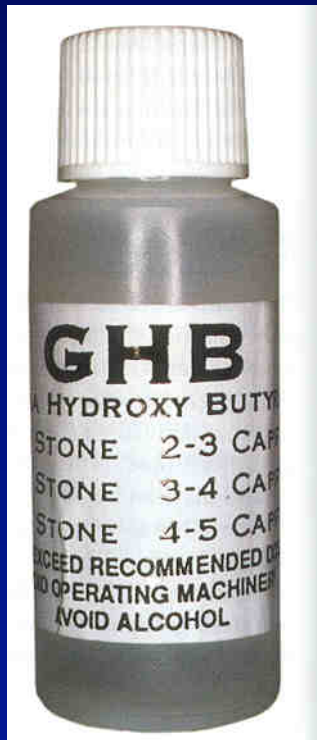


Figure 15.4 Chemical structures of GABA, GHB, 1,4-butanediol, and GBL

Inhalantes

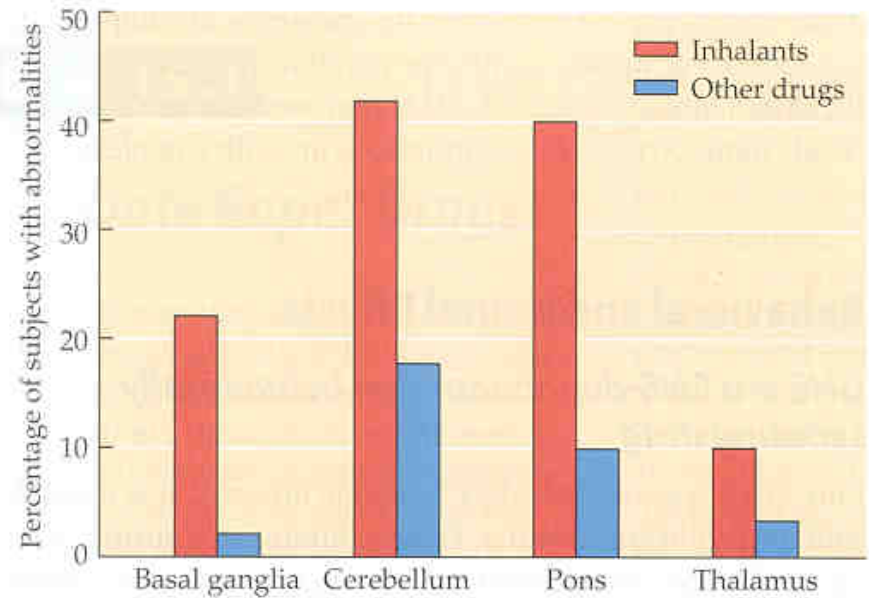


Figure 15.3 Subcortical structural abnormalities in inhalant abusers compared to abusers of other drugs
Chronic abusers of either inhalants (mainly toluene-containing solvents) or other drugs were given brain scans using MRI. A much greater percentage of the inhalant abusers than the other drug abusers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