

Maconha: as múltiplas dimensões da questão

Médica Psiquiatra, Doutora em Ciências pela UNIFESP
Professora Afiliada da UNIFESP
Coordenadora Técnica do Projeto Periscópio Tarumã, SP
Coordenadora Técnica do Projeto Ubachartá Bachaim do Colégio IAVNE (SP)

Presidente da ABEAD

Declaro nunca ter recebido financiamento de qualquer indústria.

Ana Cecilia Petta Roselli Marques

Premissas de uma política de drogas

1. As drogas acompanham a história da Humanidade e assim, não existe um país, estado ou grupo social sem o registro da interface com as drogas em seu desenvolvimento.
2. As drogas não são “boas ou más”, mas até em pequenas quantidades podem produzir efeitos imprevisíveis e peculiares nos usuários, todos diferentes entre si, pois sua ação principal acontece no sistema límbico e áreas afins, essencial no determinismo das emoções humanas, na luta pela sobrevivência, no juízo crítico da realidade, e na tomada de decisão.
3. Cada droga tem seu perfil farmacológico (farmacocinética, farmacodinâmica, etc.), seus efeitos específicos em cada indivíduo (vulnerabilidades, genética, etc.), sofre a influência do contexto (ambiente, quantidade, da via de administração, etc.), entre outros aspectos ainda não elucidados. Tem propriedades farmacológicas especiais (tolerância, compulsão e dependência) e portanto, não devem ser consideradas produtos quaisquer.

Premissas de uma política de drogas

4. O perfil psicoativo e psicotrópico passa a ser mais estudado a partir do século XX, quando se desvendou o seu potencial de causar tolerância e dependência, assim como seu impacto social, econômico, que vai muito além do indivíduo. A Neurociência das Drogas, a Ciência da Prevenção e as práticas assistenciais vem sendo reformuladas a partir deste novo conhecimento, mas muito ainda falta para entender todo o processo e portanto, simplificar, reduzir as dimensões do fenômeno produzem resultados parciais e nem sempre desejados.
5. A partir do final do século passado, recomendou-se como princípio fundamental para a construção de qualquer medida política, a adoção das melhores evidências científicas disponíveis, somadas à realidade e recursos locais, e submetidas à avaliação permanente.
6. O uso de drogas e suas consequências podem ser evitados, reduzidos, mas o abuso necessita de intervenção, pois seu impacto é considerado, em muitos aspectos, semelhante ao impacto da própria dependência.

Premissas de uma política de drogas

7. A dependência é uma doença que se desenvolve no cérebro, é crônica, recorrente, e tratável, mas se não for tratada, evolui com incapacidade e mortalidade precoces.
8. Diante de tanta complexidade, princípios gerais servem apenas para orientar ações sobre o fenômeno, é preciso incluir determinantes específicos para cada droga, cada padrão, cada cultura, instituição, região, estado ou município, durante todo o processo.
9. Para a construção de uma política de drogas, todos os membros do processo necessitam capacitar-se sobre o tema, continuamente. Os cidadãos, representantes do governo, de diferentes instituições/associações, dependentes e familiares, todos são parte integrante desta construção, pois a política é um dever do Estado e de todos os cidadãos!

Princípios para uma Política de Drogas Moderna

1. Proteger os direitos humanos é ter acesso às medidas de prevenção e tratamento, principalmente **crianças e adolescentes, assim como para aqueles que estão em conflito com a lei.**
2. O problema das drogas deve ser uma responsabilidade **compartilhada internacionalmente** e para isso é preciso reafirmar as Convenções da ONU.
3. A função do **Estado é proteger todos os cidadãos** das drogas, pois atingem não só ao usuário como também o seu entorno.
4. A **reforma do sistema de justiça** para tratar os dependentes em conflito com a lei deve ser desenvolvida, assim como o combate ao tráfico e à produção de drogas.
5. A dependência de drogas é uma doença que se desenvolve no cérebro, crônica, recorrente e fatal, se não for tratada. Prevenção e tratamento, assim como o controle da oferta devem ser desenvolvidos.
6. A política sobre drogas não é uma escolha entre “Guerra às drogas” ou legalização e sim, uma combinação de estratégias baseadas em evidências científicas para proteger a população e portanto, efetivas e de baixo custo.
7. A integração da prevenção, detecção precoce e Intervenção Breve com o tratamento são componentes fundamentais e já testados em relação à custo-efetividade.
8. A melhor estratégia para reduzir o uso e suas consequências é reduzir o uso e atingir a abstinência. Salas de uso e legalização devem ser banidos, pois mantém a doença e suas graves complicações.
9. A manutenção e expansão dos tratamentos com farmacoterapia assistida são medidas urgentes.

Política de Drogas

É um conjunto de estratégias que têm
por objetivo promover **um balanço**
entre a redução da oferta e da demanda

- **controle da oferta**

produção e suprimento

=

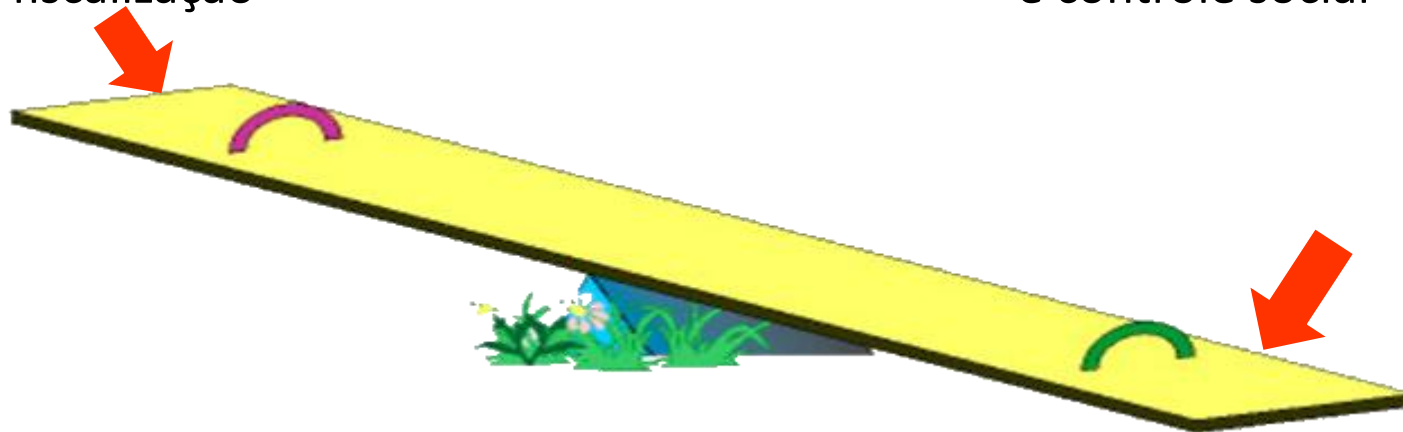
leis, normas e
fiscalização

- **redução da demanda**

prevenção e tratamento

=

comportamentos de risco
e controle social



- **Medidas preventivas** são imprescindíveis, para todos os usuários, retardando o consumo ao máximo, pois o cérebro só completa sua maturação aos 24 anos
- **Todos os profissionais** de saúde, de assistência social e também os educadores devem participar na detecção precoce do consumo de todas as drogas, um fenômeno muito mais frequente do que se pensa
- A triagem por meio da Intervenção Breve é uma medida efetiva e deve ser implantada na atenção básica para **detecção precoce e prevenção**
- Práticas baseadas em evidências científicas devem ser aplicadas nos serviços especializados de tratamento , entre elas o **Projeto Diretrizes da AMB**
- **Avaliação** da necessidade e estudo de custo-efetividade deve ser desenvolvidos continuamente com o objetivo de monitorar as políticas e redirecionar os recursos
- A **revisão da Política** deve ser permanente, uma prioridade do governo, com a definição de capítulos especiais para populações especiais e para os diferentes tipos de drogas



Uso médico como:
laxante,
Artrite reumatóide
...em excesso pode
produzir visão de
demônios
...o uso por longo tempo
ilumina o corpo e faz
comunicar-se com os
espíritos



2700 aC

800 aC

...0...



1845

“...reações psicóticas
agudas, geralmente
durando algumas
poucas horas, ... seus
principais achados
incluem ideação
paranóide, ilusões,
alucinações, delírios,
despersonalização,
confusão, inquietação
e excitação”



Jacques-Joseph
 Moreau
 1804 - 1884



1839

Reumatismo
Convulsões
Espasmo
muscular
(tétano e
raiva)



William B.
 O'Shaughnessy
 1808-1889

CLÍMAX DO USO
MÉDICO NO OCIDENTE
FINAL DO SÉCULO XIX E
INÍCIO DO SÉCULO XX

Segunda metade do século XIX
 com + 100 publicações



Principais laboratórios
 farmacêuticos lançam
 medicamentos

Século 19

USO MÉDICO DECLÍNIO

1ª metade do século XX

INDICAÇÕES

• SEDATIVO/HIPNÓTICO

Insônia, Melancolia, Mania,
Delirium tremens, Coréia

• ANALGÉSICO

Cefaleia, Enxaquecas,
Tensão ocular, Neuralgias,
Úlceras gástricas,
Reumatismo, Dismenorrea

• ESPASTIVIDADE

Tétano, Raiva

• OUTROS USOS

Anorexia, Dispepsia,
Diarreia, Vertigem

Razões:

1. Efeitos não replicáveis (variabilidade de potência)
2. Medicamentos efetivos para as principais indicações da época. Ex.: barbitúricos, aspirina, vacinas.
3. Restrições legais. (*Marihuana Tax Act – 1937*)

Deixou de figurar na farmacopeia Americana em 1941.

USO MÉDICO INÍCIO DO SÉCULO XX

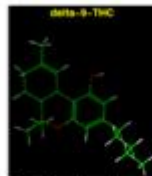


INÍCIO DOS ANOS 60

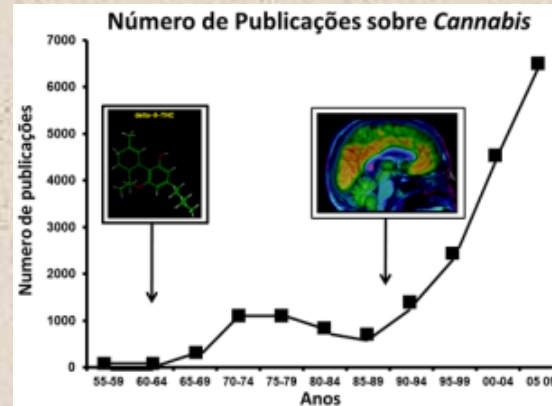
Identificação da estrutura química dos componentes



Raphael Mechoulam



Gaoni, Y & Mechoulam R, 1964
(*J. Am. Chem. Soc.*, 86: 1646-1647)



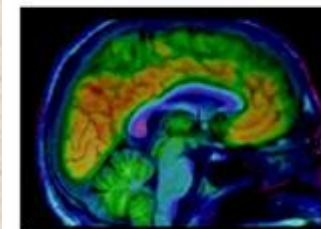
“REDESCOBERTA” dos
CANABINÓIDES
no início dos anos 60



1988 - 1990

- Identificação e clonagem dos receptores CB1
- Descoberta de canabinóides endógenos

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE



Devane et al., 1988;
Matsuda et al., 1990

Potência aumentada!

Não é a mesma... nos últimos 15 anos, triplicou a potência e aumentou está 5 vezes mais forte desde 1960.



PRODUTOS CONTENDO CANABINÓIDES

Dronabinol → THC SINTÉTICO



INDICAÇÕES
Anorexia (AIDS e Câncer)
Náusea (Quimioterapia)
Analgésico

Nabilone → THC ANÁLOGO



INDICAÇÕES
Anorexia (AIDS e Câncer)
Náusea (Quimioterapia)
Analgésico

THC + CBD Extraído da Planta



INDICAÇÕES
Espasticidade (Esclerose Múltipla)
Analgésico (dor neuropática e câncer)

Efeitos colaterais dos agonistas CB1 (Cannabis, dronabinol e nabilone)

AGUDOS

Prejuízo da memória

Prejuízo na coordenação motora

Em doses altas:

- Ansiedade ou Pânico
- Sintomas Psicóticos

CRÔNICOS

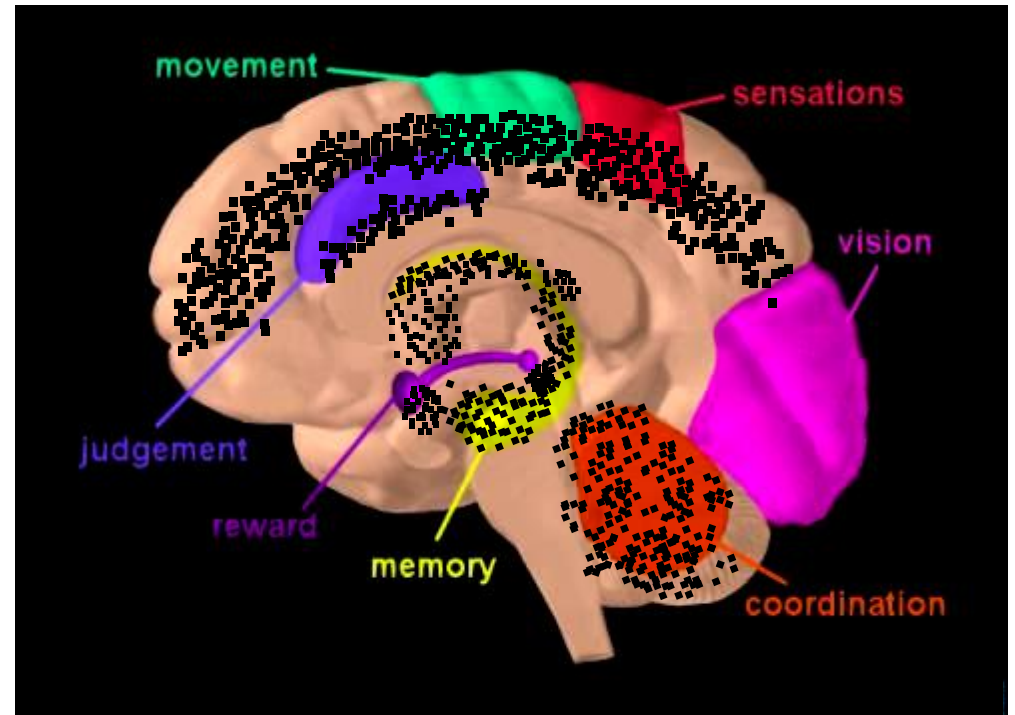
Tolerância e dependência

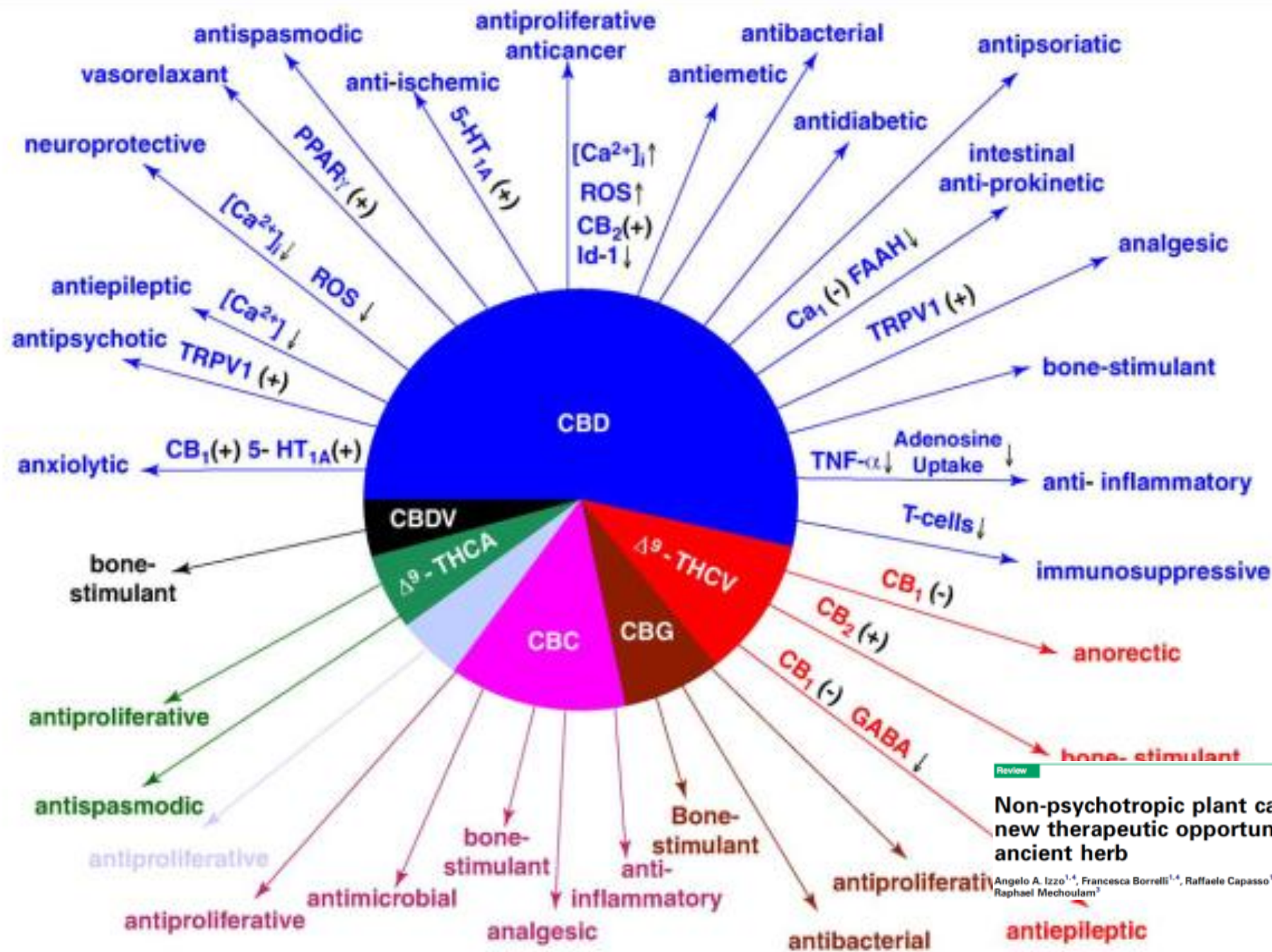
Associado ao uso na adolescência:

- Alteração no desenvolvimento cerebral
- Prejuízo no desempenho educacional
- Diminuição na satisfação
- Aumento do risco transtornos psicóticos

Vias de neurotransmissão e os receptores canabinóides

- Desenvolvimento cerebral
- Memória, cognição, emoção
- Sistema Motivacional e de Reforço
- Appetite
- Ansiedade
- Imunidade
- Reprodução
- Coordenação Motora
- Regulação da dor e do vômito





Review Cell

**Non-psychoactive 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 Mechoulam³

A maconha tem
propriedades
medicinais, por meio
de seus diversos
componentes

Δ^9 THC não explica toda a atividade da planta

anos **1970**

LETTERS TO THE EDITOR, *J. Pharm. Pharmac.*, 1972, **24**, 833

833

The content of (—) Δ^9 -*trans*-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) does not explain all biological activity of some Brazilian marihuana samples

I.G. Karniol
E.A. Carlini

Rev. Bras. de
Pesquisas Méd. e Biol., 10(6): 379-385, 1977.

COMPOSIÇÃO QUÍMICA E IMPORTÂNCIA DOS DIVERSOS
CONSTITUINTES NA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DE
AMOSTRAS DE CANNABIS SATIVA BRASILEIRAS*

REINALDO N. TAKAHASHI**, ANTONIO W. ZUARDI*** & ISAC G. KARNIOL***

Chemical composition of Brazilian Marihuana samples and the importance of several constituents to the pharmacological activity of the plant.

CBD interfere com os efeitos do Δ^9 THC

Psychopharmacologia (Berl.) 33, 53--70 (1973)
© by Springer-Verlag 1973

Pharmacological Interaction between Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol ²

I. G. Karniol^{**} and E. A. Carlini^{***}

Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil

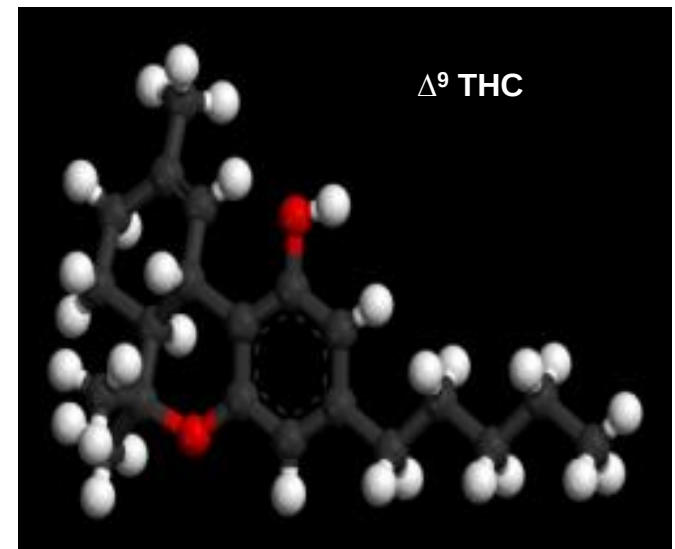
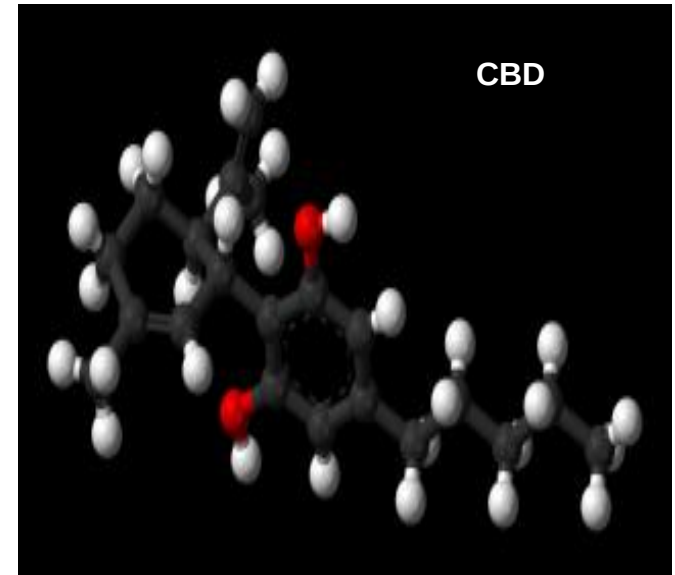
Received February 10, 1973; Final Version May 24, 1973

European Journal of Pharmacology 28 (1974) 172-177
© North-Holland Publishing Company

CANNABIDIOL INTERFERES WITH THE EFFECTS OF Δ^9 -TETRAHYDROCANNABINOL IN MAN

Isac G. KARNIOL¹, Itiro SHIRAKAWA², Nelson KASINSKI², Abraham PFEFERMAN² and
Elisaldo A. CARLINI¹

¹ Departamento de Psicobiologia, ² Departamento de Clínica Médica, ³ Departamento de Psiquiatria,
Escola Paulista de Medicina, Rua Botucatu 862, 04023 São Paulo, Brasil



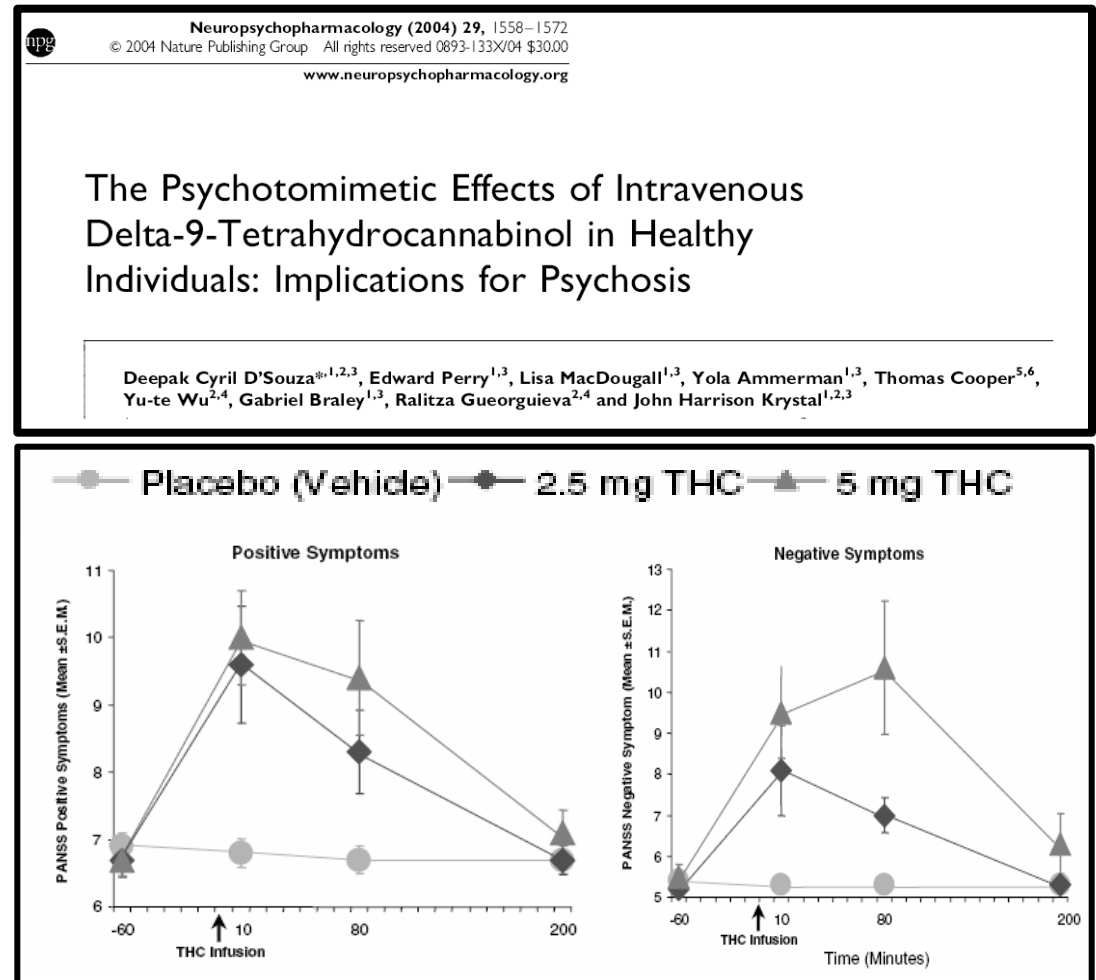
Efeitos agudos do **THC** em voluntários sadios

Década de 70

Estudos controlados:

- Hollister e col., 1968
- Peres-Reyes e col., 1973
- Melges e col., 1974
- Tassinari e col., 1976
- Peters e col., 1976

THC (↑Doses) → Sintomas psicóticos



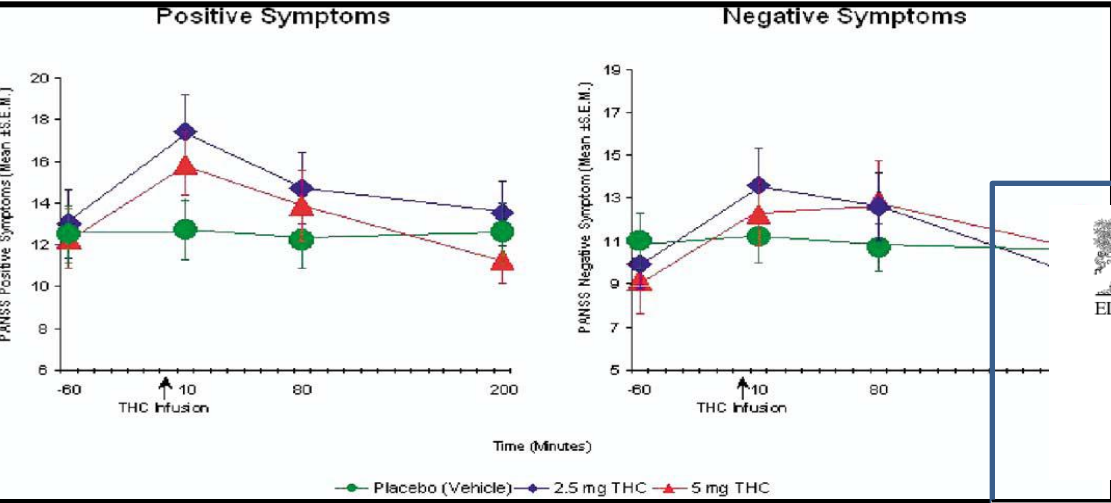
Efeitos agudos do **THC** em pacientes com esquizofrenia

Delta-9-Tetrahydrocannabinol Effects in Schizophrenia: Implications for Cognition, Psychosis, and Addiction

Deepak Cyril D'Souza, Walid Michel Abi-Saab, Steven Madonick, Kimberlee Forselius-Bielen, Anne Doersch, Gabriel Braley, Ralitzia Gueorguieva, Thomas B. Cooper, and John Harrison Krystal

0006-3223/05/\$30.00

BIOL PSYCHIATRY 2005;57:594-608





Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

European Psychiatry 20 (2005) 349–353

Original article

Cannabis use and outcome of recent onset psychosis

Anton Grech ^{a,*}, Jim Van Os ^{b,c}, Peter B. Jones ^d, Shon W. Lewis ^e, Robin M. Murray ^b

EUROPEAN PSYCHIATRY

<http://france.elsevier.com/direct/EURPSY/>

SINTOMAS PSICÓTICOS GRAVES EM 4 ANOS		
NÃO USUÁRIOS	COM HISTÓRIA DE USO	
	INTERROMPEU	CONTINUOU
23,0 %	33,3 %	56,3 %
OR = 1	OR = 1,32	OR = 3,67

Ensaio clínico controlado

EVIDÊNCIAS DE EFEITOS TERAPÊUTICOS SIGNIFICATIVOS					
INDICAÇÕES	NÚMERO DE ESTUDOS	PRODUTO PREDOMINANTE	EFICÁCIA RESULTADOS		CONCLUSÕES
			POSITIVOS	NEGATIVOS	
ANTIEMÉTICO (Quimioterapia)	41	THC	40	1	≥ antieméticos habituais e efeito aditivo às drogas novas (antagonistas 5HT ₃)
ESTIMULANTE DO APETITE (AIDS – Tumores)	12	THC	11	1	Impede a perda de peso observada no grupo placebo.
DOR CRÔNICA (Dor neuropática – EM – Câncer – Reumatismo)	26	THC	22	4	Efetivo nas dores crônicas, mas pouco ou não efetivo nas agudas.
ESPASTICIDADE (Esclerose Múltipla - Paraplegias)	15	THC ou THC+CBD	12	3	Melhora a espasticidade, a frequência de espasmos e a qualidade do sono em EM.

REVIEW ARTICLE

The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids

Franjo Grotenhermen, Kirsten Müller-Vahl

Dtsch Arztebl Int 2012; 109(29–30): 495–501

Primeira evidência de efeito próprio do CBD

1973



664 LETTERS TO THE EDITOR, *J. Pharm. Pharmac.*, 1973, 25, 664

Cannabidiol and *Cannabis sativa* extract protect mice and rats against convulsive agents

Setor de Psicofarmacologia,
Escola Paulista de Medicina,
Rua Botucatu, 862,
04023—Sao Paulo, Brazil.

E. A. CARLINI
J. R. LEITE
M. TANNHAUSER
A. C. BERARDI

Psychopharmacologia (Berl.) 28, 95—102 (1973)
© by Springer-Verlag 1973

Effect of Cannabidiol and of Other Cannabis Sativa Compounds on Hippocampal Seizure Discharges*

Iván Izquierdo, Otto A. Orsingher

Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Estafeta 32, Córdoba, Argentina

and Antonio C. Berardi

Setor de Psicofarmacologia, Departamento de Bioquímica e Farmacologia,
Escola Paulista de Medicina, Sao Paulo, Brazil

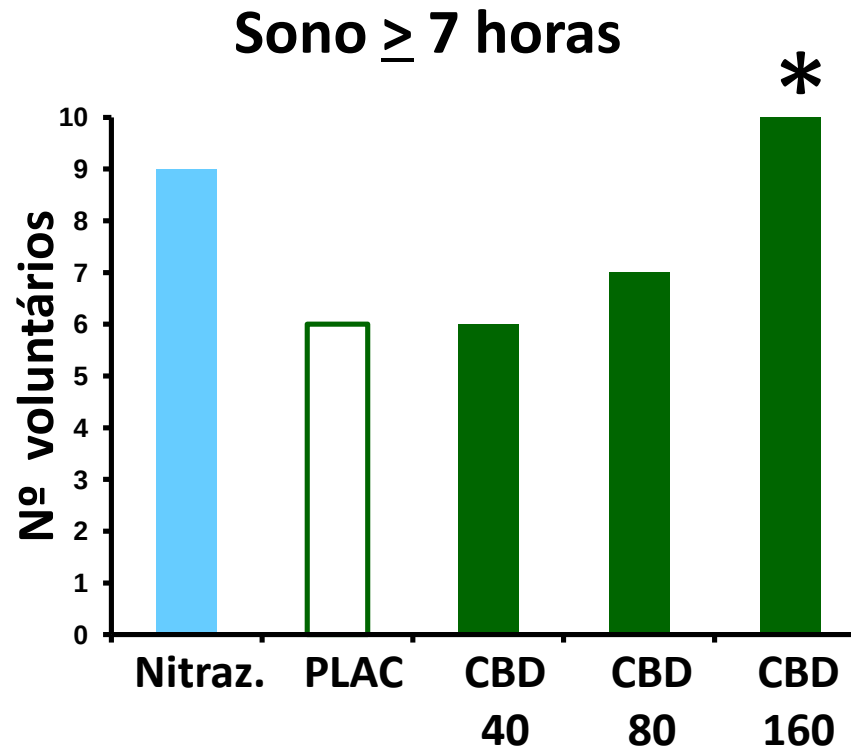
Ação sedativa do CBD

J Clin Pharmacol. 1981; 21:417S-427S.

Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol

ELISALDO A. CARLINI, M.D., and JOMAR M. CUNHA, M.D. São Paulo, Brazil

- 15 voluntários com insônia.
- CBD (40, 80, 160 mg), Plac, Nitraz.
- Duplo cego, *crossover*, com uma semana de intervalo entre os tratamentos



Efeito antiepiléptico do CBD

Efeito antiepiléptico do CBD em modelos animais

Modelo	Animais	Resultados	Dose com resultados significantes	Referência
Descargas convulsivas hipocampais	Ratos	+	5 mg/kg	Isquierdo et al., 1973
Convulsões por leptazol	Camundongos	+	200 mg/kg	Carlini et al., 1973
Convulsões por Eletrochoque	Camundongos	+	ED ₅₀ = 120 mg/kg	Turkanis et al., 1974
Convulsões por Eletrochoque	Ratos	+	Via oral (?)	Consroe & Wolkin, 1977
Convulsões por Eletrochoque transcorneal	Camundongos	+	ED ₅₀ = 267 mg/kg	Consroe et al., 1982
Convulsões por Sulfato de estricnina	Camundongos	-	-	Consroe et al., 1982
Convulsões por Picrotoxina	Camundongos	+	ED ₅₀ = 194,4 mg/kg	Consroe et al., 1982
Convulsões por acido 3-mercaptopropionico	Camundongos	+	ED ₅₀ = 122,5 mg/kg	Consroe et al., 1982
Convulsões por pentilenotetrazol	Camundongos	+	ED ₅₀ = 304,8 mg/kg	Consroe et al., 1982
Convulsões por acido izonicotinico hidrazina	Camundongos	+	ED ₅₀ = 266,1 mg/kg	Consroe et al., 1982
Convulsões por bicoculina	Camundongos	+	ED ₅₀ = 379,9 mg/kg	Consroe et al., 1982
Atividade epileptiforme em tecido hipocampal	In vitro (Ratos)	+	1 – 100 uM	Jones et al., 2010
Convulsões por pentilenotetrazol	Ratos	+	100 mg/kg	Jones et al., 2010
Convulsões por pilocarpina	Ratos	+	1, 10, 100 mg/kg	Jones et al., 2012
Crises parciais por penicilina intra ventricular	Ratos	+	10, 100 mg/kg	Jones et al., 2012
Convulsões por Eletrochoque	Camundongos	+	20, 100, 200 ng (Intra cérebro ventricular)	Shirazi-zand et al, 2013
Convulsões por pentilenotetrazol	Camundongos	+	200 ng (Intra cérebro ventricular)	Shirazi-zand et al, 2013

Pharmacology 21: 175–185 (1980)

1980

Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients¹

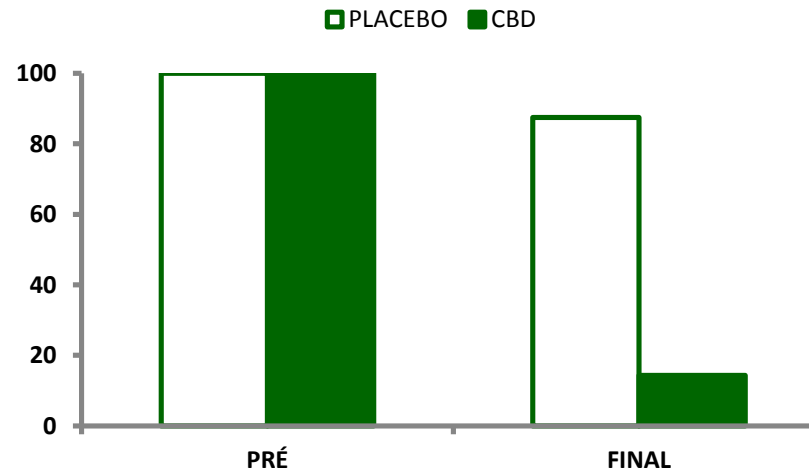
Jomar M. Cunha, E.A. Carlini, Aparecido E. Pereira, Oswaldo L. Ramos, Camilo Pimentel, Rubens Gagliardi, W.L. Sanvito, N. Lander and R. Mechoulam

15 PACIENTES
Resistentes ao tratamento

CBD (200-300mg/dia) ou PLACEBO
(em adição à medicação)

DURANTE 4 ½ meses.

Porcentagem de pacientes com crise generalizada



Efeito antipsicótico do CBD

Efeitos antipsicóticos do CBD em modelos animais				
Modelo	Animais	Resultados	Dose com resultados significantes	Referência
Estereotipia pela apomorfina	Camundongos	+	60 mg/kg	Zuardi et al. ,1991
Prolactina plasmática	Camundongos	+	240 mg/kg	Zuardi et al. 1991
Aumento na locomoção pela Anfetamina	Camundongos	+	30, 60 mg/kg	Moreira & Guimarães, 2005
Aumento na locomoção pela Ketamina	Camundongos	+	30 mg/kg	Moreira & Guimarães, 2005
Alteração da inibição pré-pulso pelo MK-801	Camundongos	+	5 mg/kg	Long et al., 2006
Isolamento social pelo $\Delta 9$ -THC-	Ratos	+	20 mg/kg	Malone et al. ,2009
Aumento na locomoção pela Anfetamina	Camundongos	- (agudo) + (crônico)	- 50 mg/kg	Long et al., 2010
Aumento da inibição pré-pulso	Camundongos	+	1, 5, 50 mg/kg	Long et al., 2010
Alteração da inibição pré-pulso pelo MK-801	Ratos	-	-	Gururajan et al., 2011
Aumento na locomoção pelo MK-801 –	Ratos	-	-	Gururajan et al. , 2011
Isolamento social pelo $\Delta 9$ -THC-	Ratos	+ (parcial)	3, 10 mg/kg	Gururajan et al., 2011
Isolamento social pelo $\Delta 9$ -THC- (crônico) -	Ratos	-	3 mg/kg	Klein et al., 2011
Condicionamento de medo ao contexto	Ratos especiais ¹	+	1 mg/kg	Levin et al., 2012
Aumento na locomoção	Ratos especiais ¹	-	-	Almeida et al., 2013
Déficit na interação social	Ratos especiais ¹	-	-	Almeida et al., 2013
Alteração da inibição pré-pulso	Ratos especiais ¹	+	30 mg/kg	Levin et al., 2014

Brief Communication

Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy

Brenda E. Porter, Catherine Jacobson *

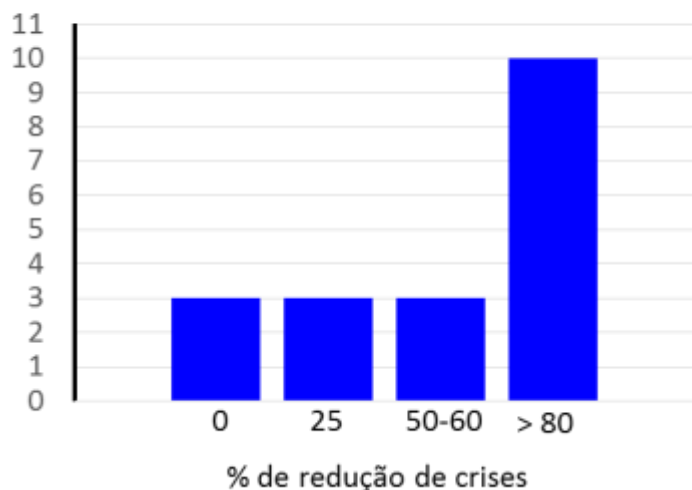
* Department of Neurology, Stanford University, USA

Mesmo questionário aos pais de crianças tratadas com stirepentol (utilizada para tratamento da Síndrome de Dravet)

UNIVERSIDADE DE STANFORD

Questionário aos pais de 19 crianças com epilepsia resistente ao tratamento e que faziam uso do **CBD**

Nº de crianças com diferentes % de redução de crises



EFEITOS COLATERAIS COMPARADOS COM O STIREPENTOL

EFEITOS COLATERAIS	CBD	STIRIPENTOL
Positivos		
Melhora no humor	79 %	27 %
Aumento no alerta	74 %	23 %
Melhora no sono	68 %	27 %
Diminuição na auto estimulação	32 %	9 %
Negativos		
Sonolência	37 %	23 %
Fadiga	16 %	32 %
Diminuição no apetite	5 %	23 %
Outros sintomas (irritabilidade, insônia, agressividade, perda de peso, auto estimulação, aumento do apetite, confusão, ganho de peso, ansiedade, náusea, vômito, rash cutâneo, tontura)	0 %	5 a 27 %

Epilepsia resistente



Marijuana stops child's severe seizures

By Sandra Young, CNN

August 7, 2013 -- Updated 20:51 GMT (04:51 HKT)



Fantástico debate o uso da maconha em tratamentos de saúde

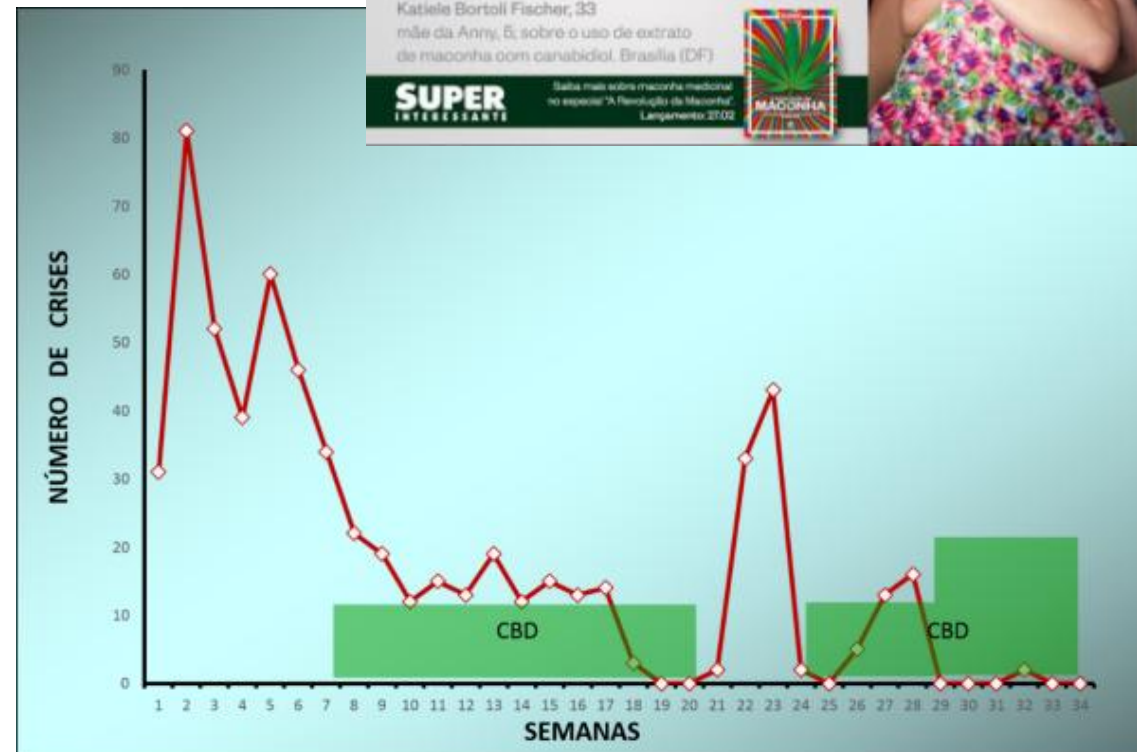
Derivado é proibido no Brasil. Saiba mais no programa deste domingo (30).



“Minha filha tinha 60 convulsões por semana. Semana passada, teve três. É uma coisa milagrosa.”

Katiele Bortoli Fischer, 33
mãe da Anny, 5, sobre o uso de extrato de maconha com canabidiol. Brasília (DF)

SUPER INTERESSANTE Saiba mais sobre maconha medicinal no especial “A Revolução da Maconha”. Lançamento: 27/02



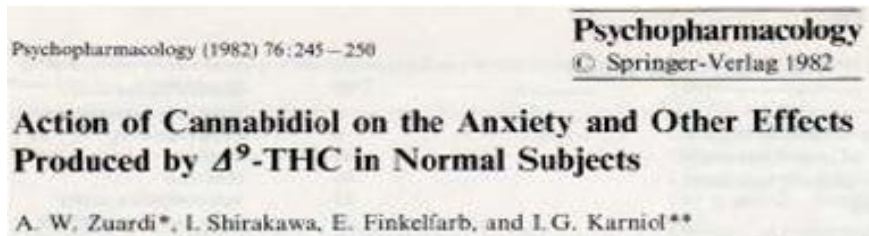
Ensaio clínico aberto e prospectivo (Universidades de Nova York e Califórnia)
Análise parcial

- 27 crianças c/ crises convulsivas resistentes
- Completaram pelo menos 12 semanas de tratamento
- Linha de base - 4 semanas
- Tratamento **CBD** (5 a 20 mg/kg/dia) + drogas da linha de base – 12 semanas
- Medida de desfecho = % redução de crises na 12ª semana x Linha de base

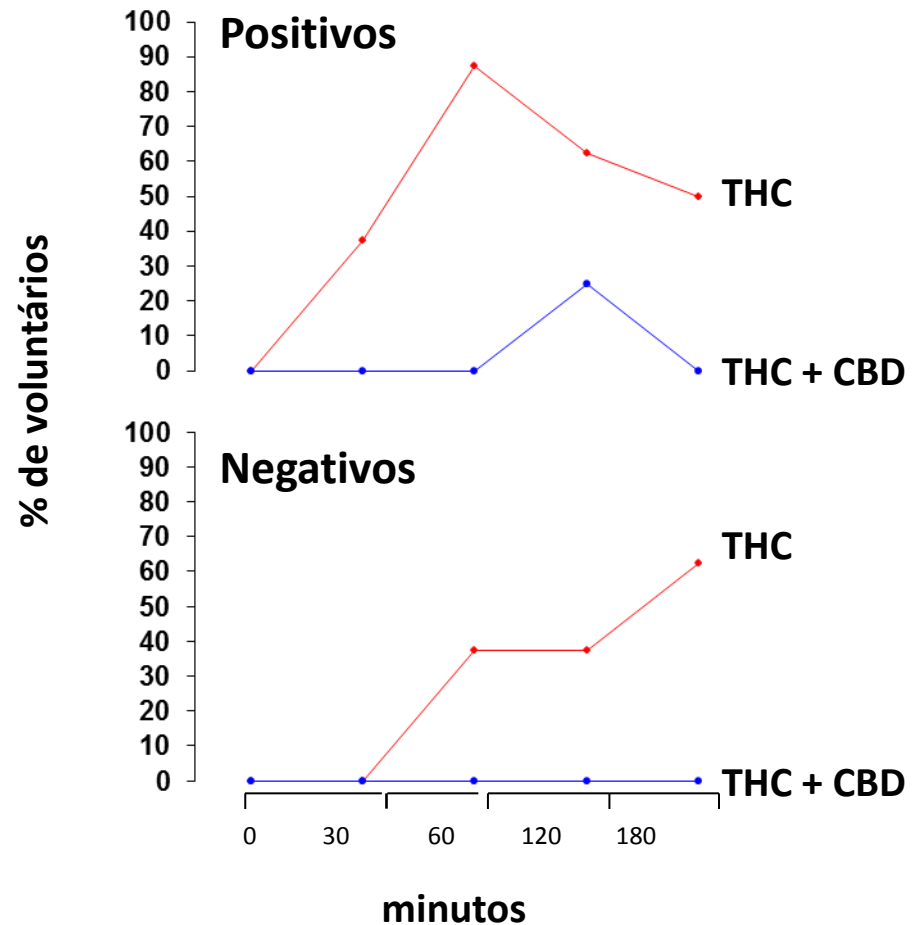
% pacientes	% de redução de crises
15 %	100 %
22 %	90 %
41 %	70 %
48 %	50 %

Efeitos adversos	% de pacientes
Sonolência	40 %
Fadiga	26 %
Diarreia	16%
Diminuição do apetite	11 %
Aumento do apetite	10%

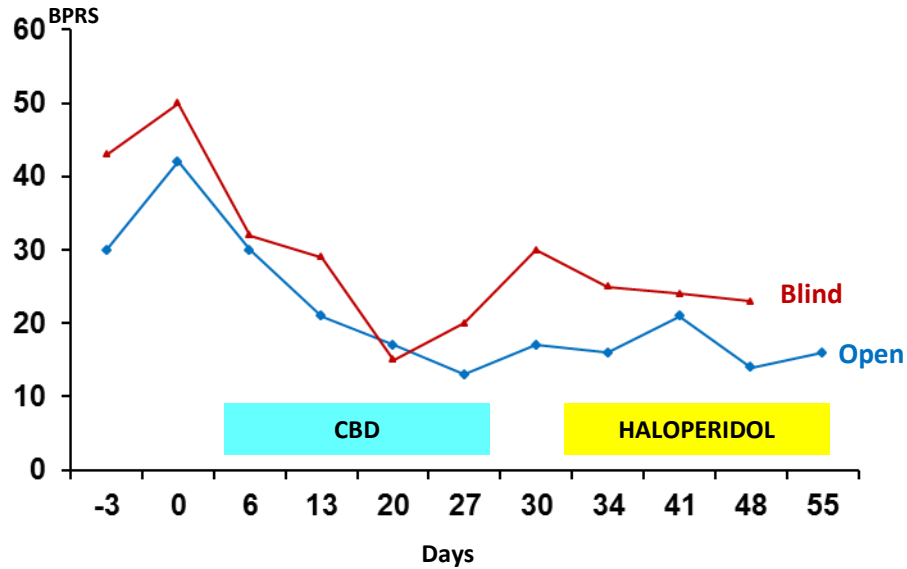
Interação **THC x CBD** em voluntários saudáveis



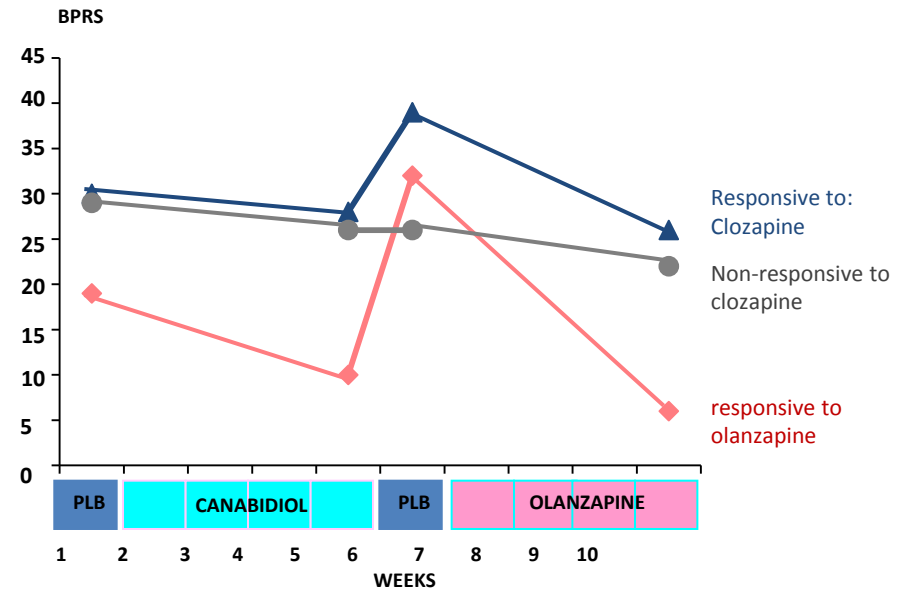
SINTOMAS PSICÓTICOS



Relatos de casos



Zuardi et al., 1995 J. Clin. Psychiatry



Zuardi et al., 2006 J. Psychopharmacol.

Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease

AW Zuardi JAS Crippa JEC Hallak JP Pinto MHN Chagas GGR Rodrigues SM Dursun V Tumas

Department of Neuropsychiatry and Medical Psychology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Department of Psychiatry, University of Alberta, Edmonton,

Journal of Psychopharmacology

23(8) (2009) 979–983

© 2009 British Association

for Psychopharmacology

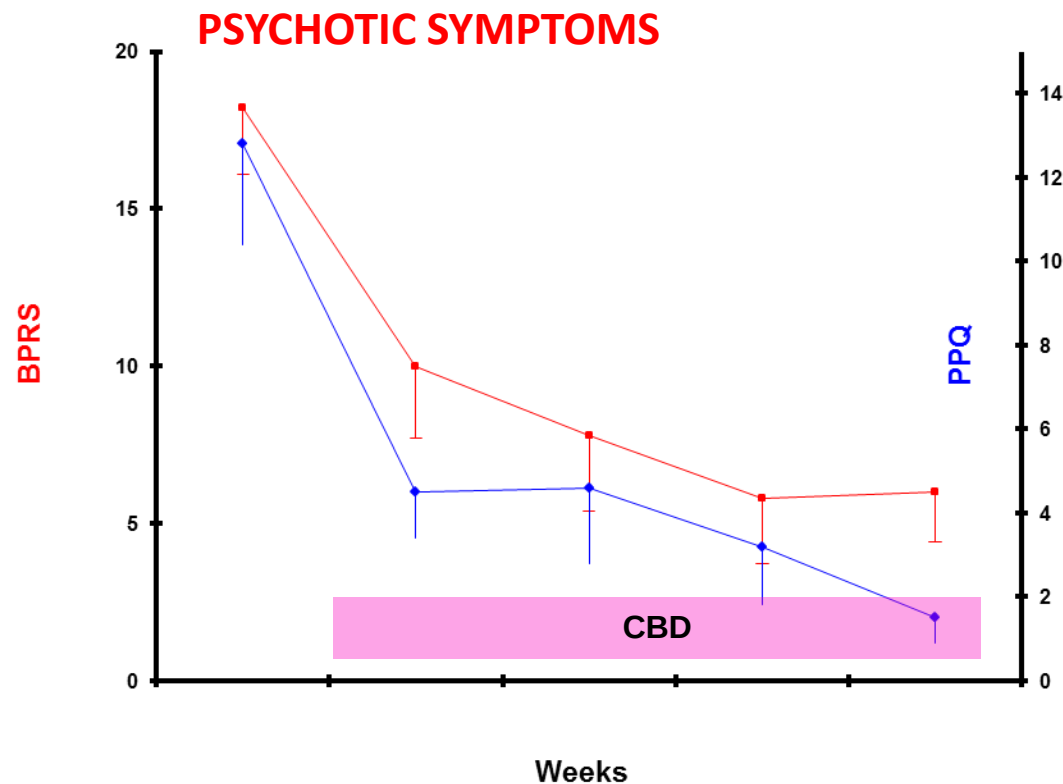
ISSN 0269-8811

SAGE Publications Ltd,

Los Angeles, London,

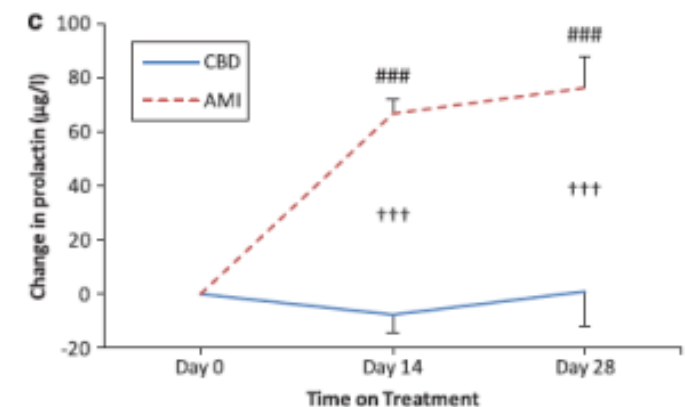
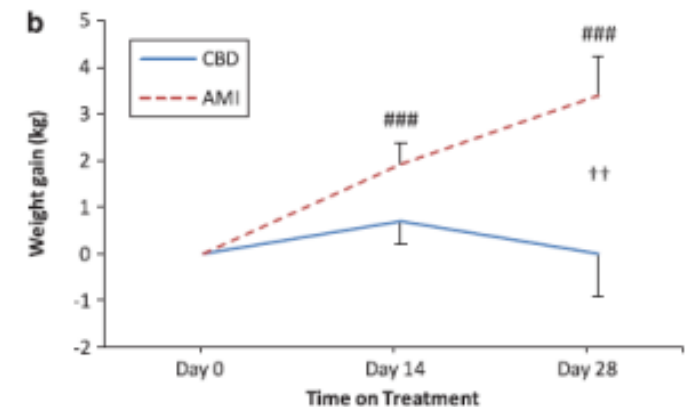
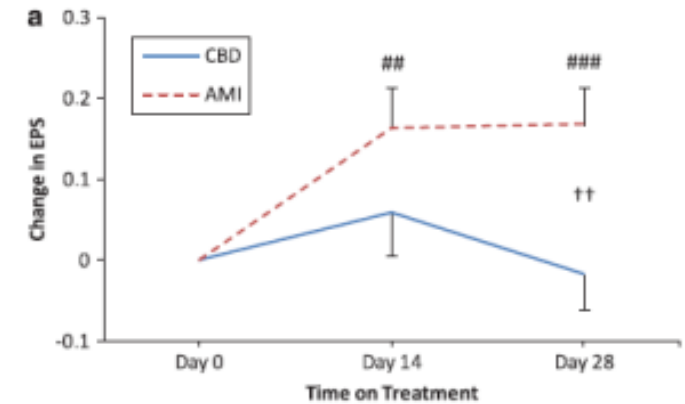
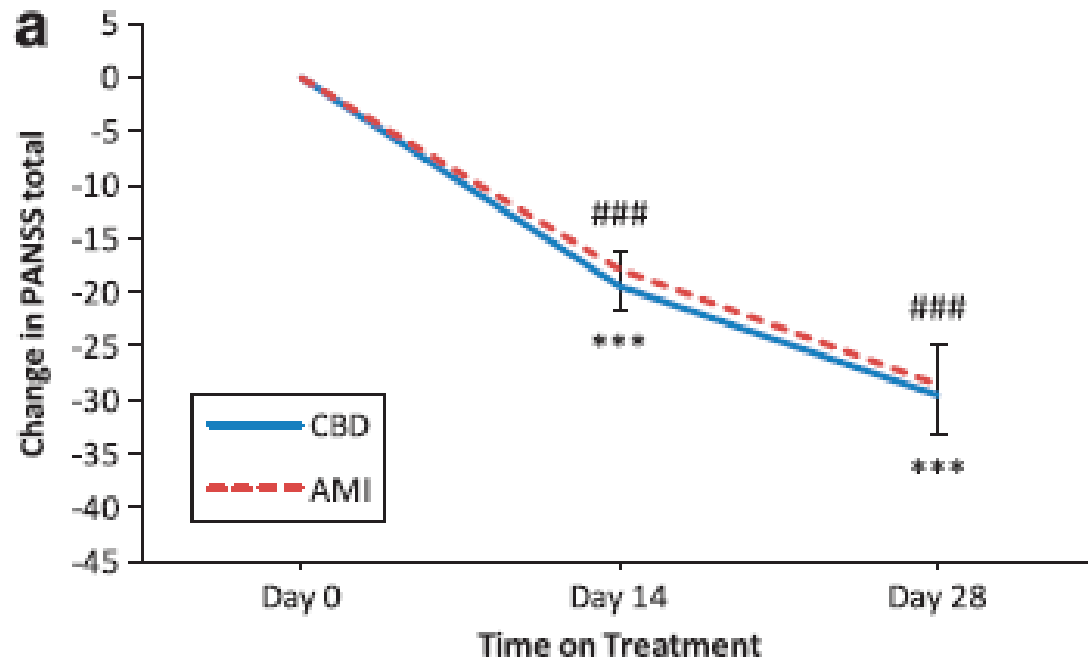
New Delhi and Singapore

10.1177/0269881108096519

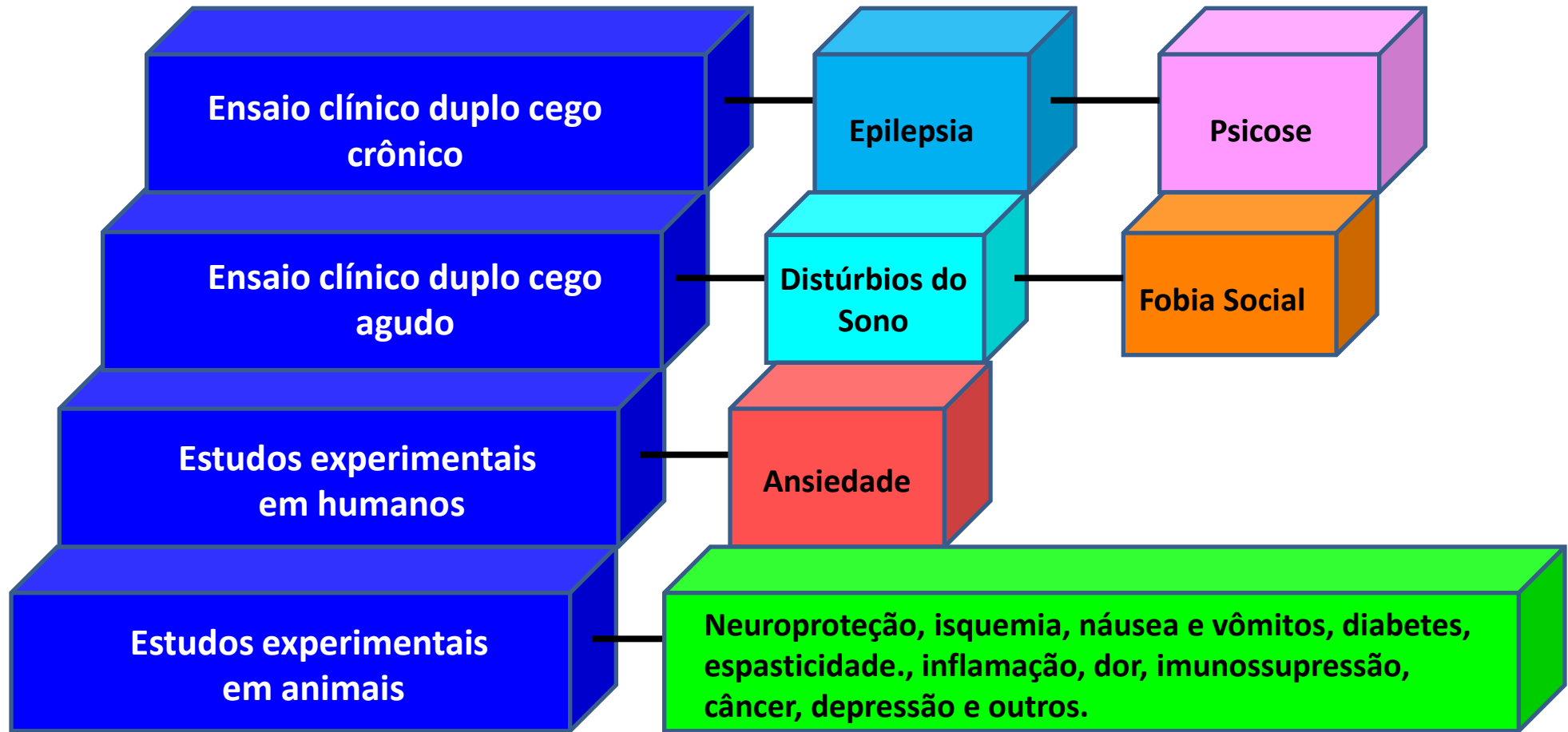


Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia

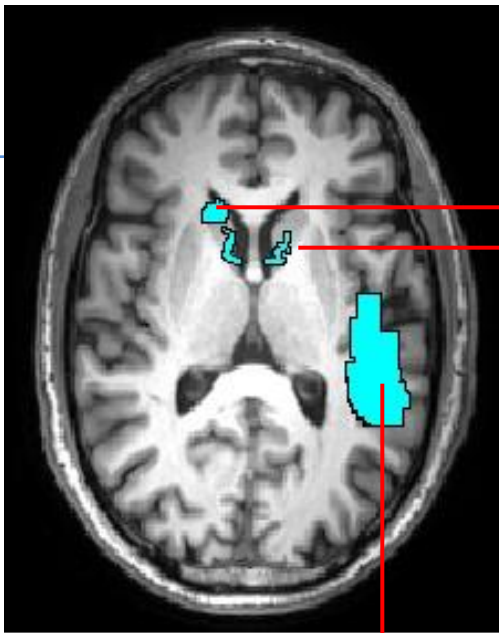
FM Leweke^{1,2}, D Piomelli^{3,4}, F Pahlisch^{1,3}, D Muhl^{2,3}, CW Gerth², C Hoyer^{1,2}, J Klosterkötter², M Hellmich⁵ and D Koethe^{1,2}



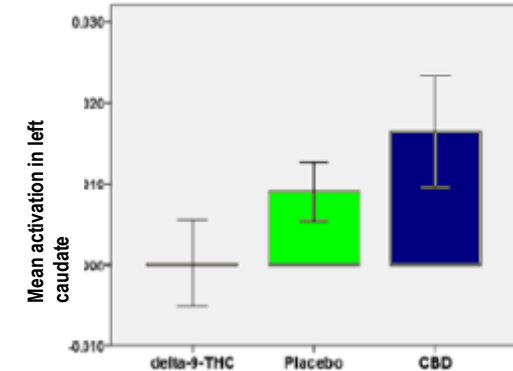
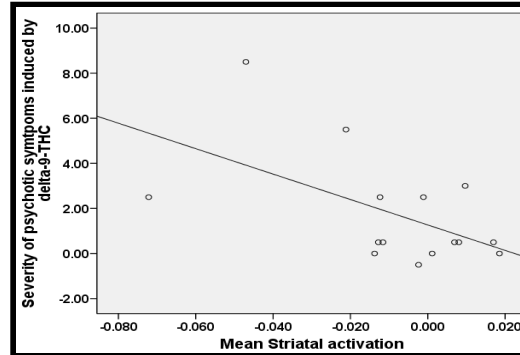
Níveis de evidências de efeito terapêutico do CBD



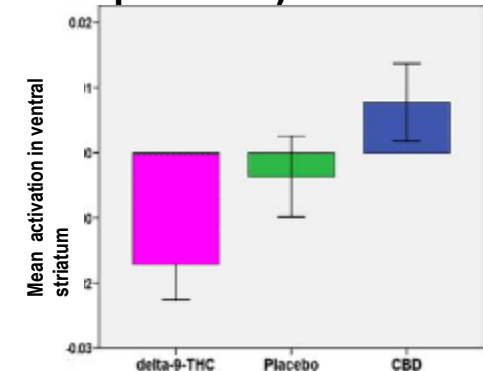
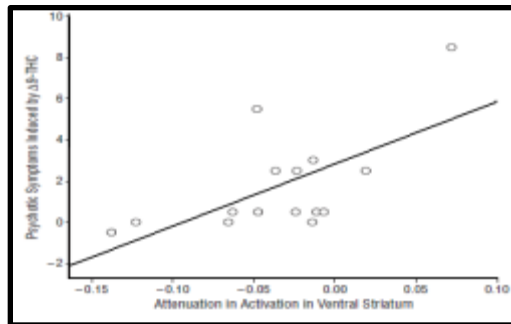
Ressonância magnética funcional



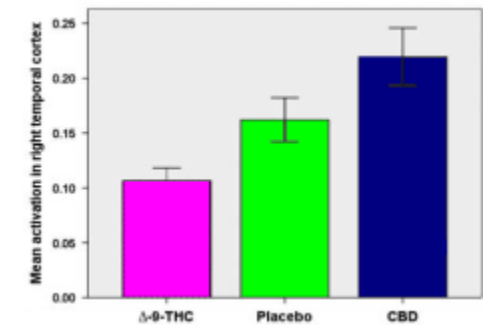
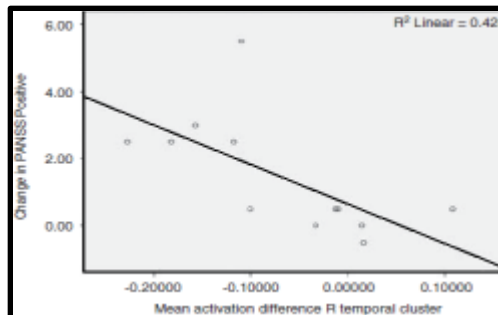
Núcleo caudado (relevância de estímulos inesperados)



Núcleo acumbens (lembrança de palavras pareadas)



Córtex temporal direito (estímulo auditivo)



Bhattacharyya et al., 2012;
Arch Gen Psychiatry, 69:27-36

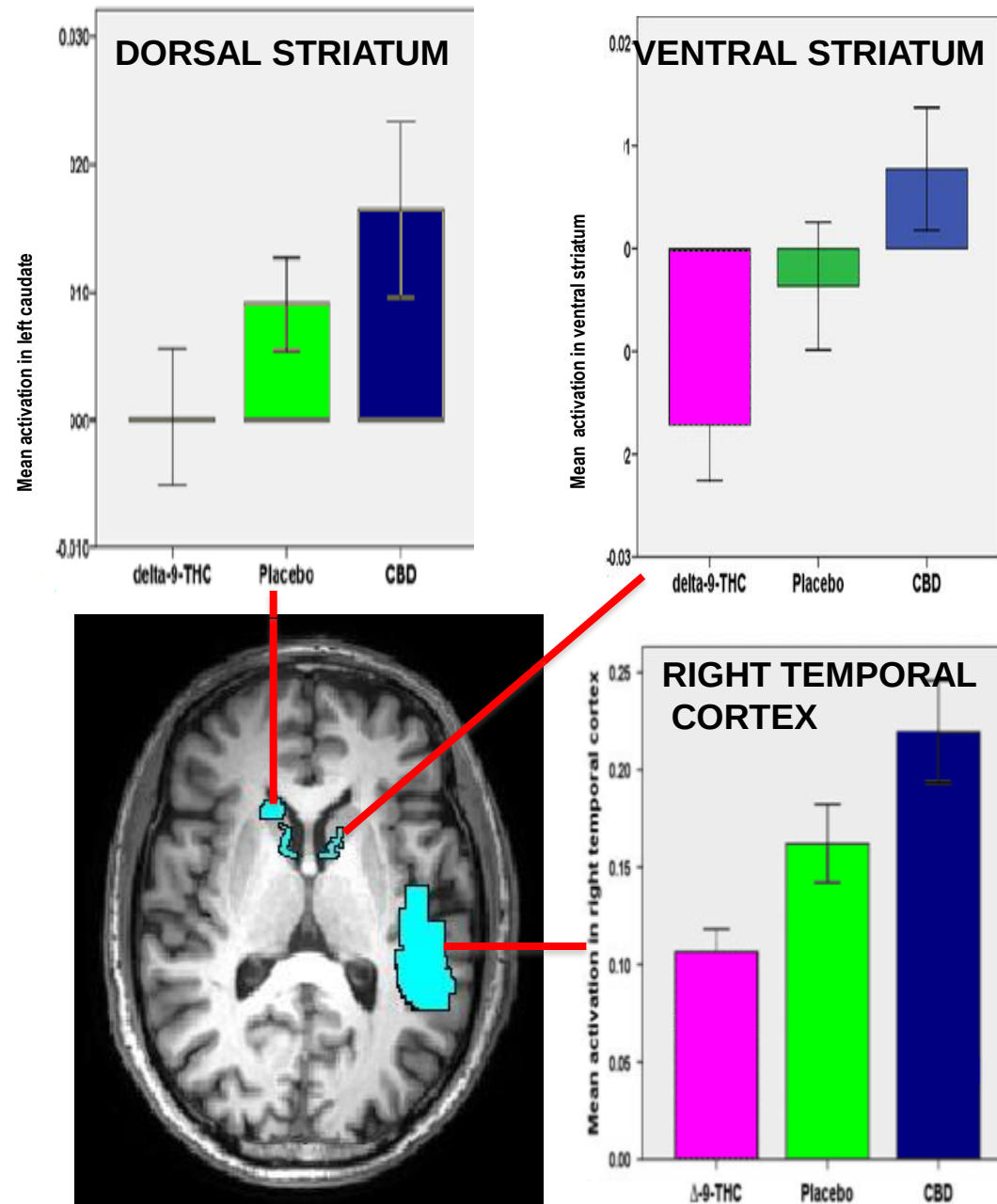
Bhattacharyya et al., 2010;
Neuropsychopharmacology; 35(3):764-774

Winton-Brown et al., 2011;
Neuropsychopharmacology; 36(7):1340-1348

Bhattacharyya et al., 2012;
Arch Gen Psychiatry, 69:27-36

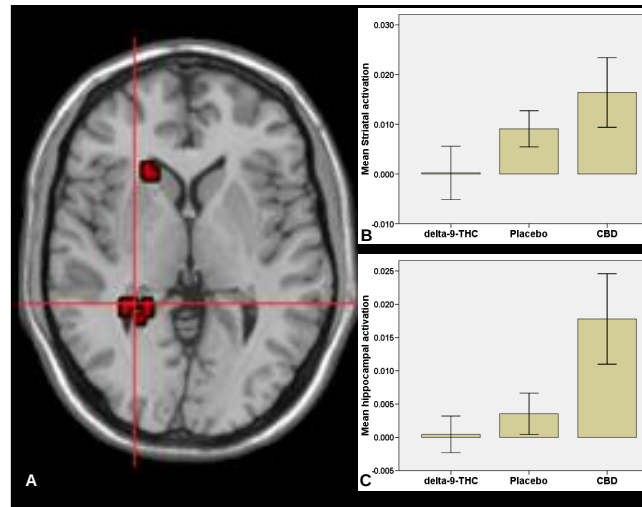
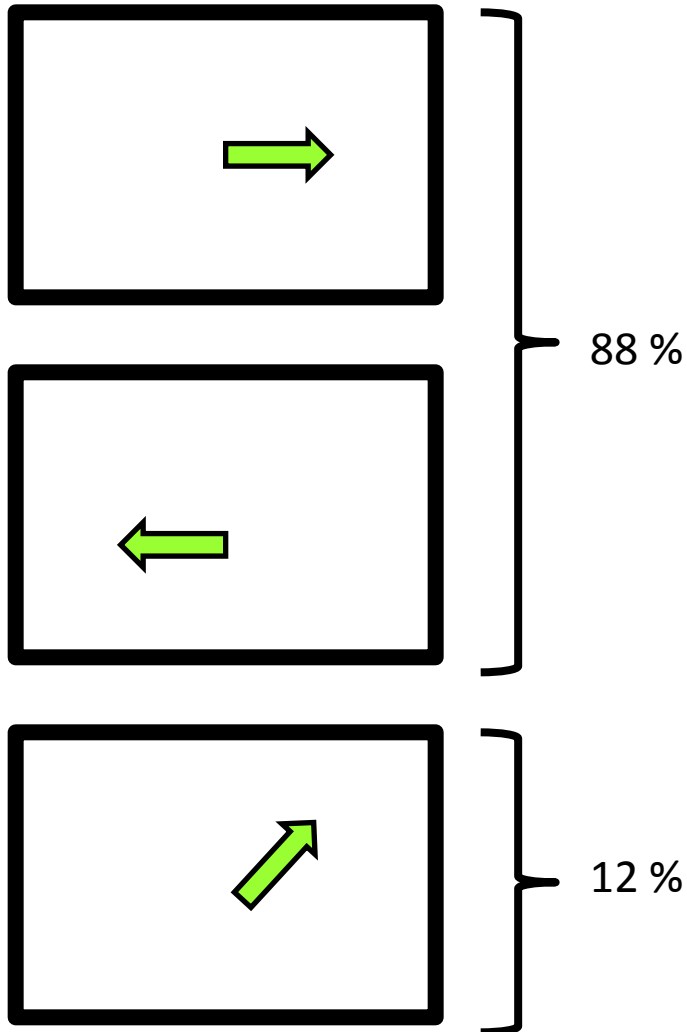
Bhattacharyya et al., 2010;
Neuropsychopharmacology;
35(3):764-774

Winton-Brown et al., 2011;
Neuropsychopharmacology;
36(7):1340-1348

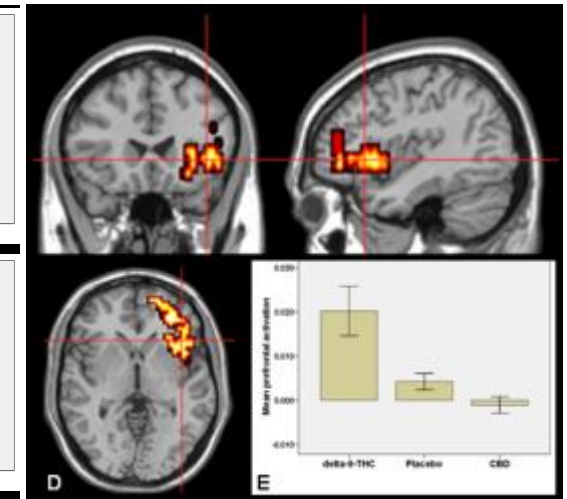
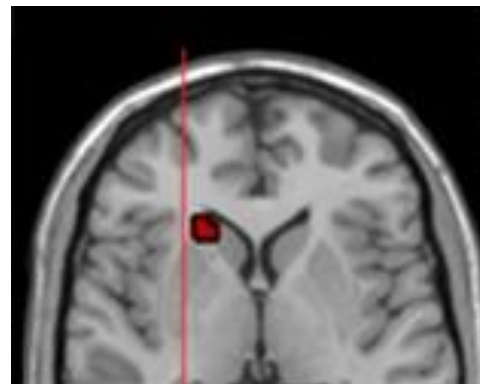


Áreas cerebrais envolvidas

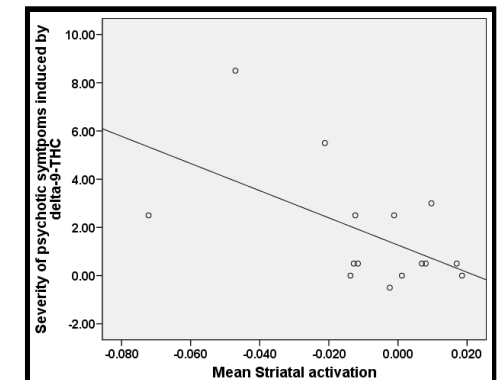
Esquizofrenia: atribuição de relevância a estímulos inesperados está alterada



Estriado e Hipocampo



Córtex Pré-frontal

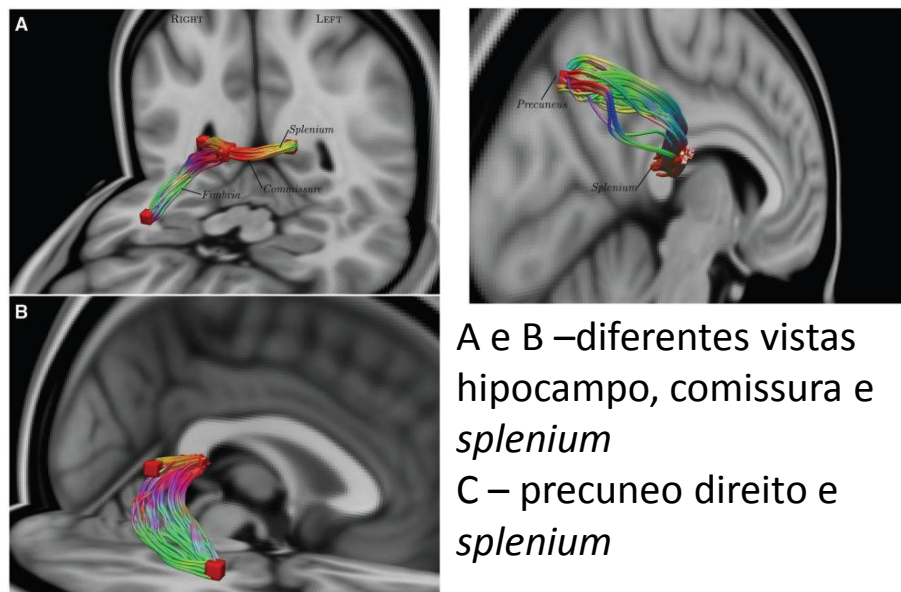


Quanto mais cedo o uso,
maior o impacto no
desenvolvimento das
estruturas cerebrais

Efeito no desenvolvimento cerebral

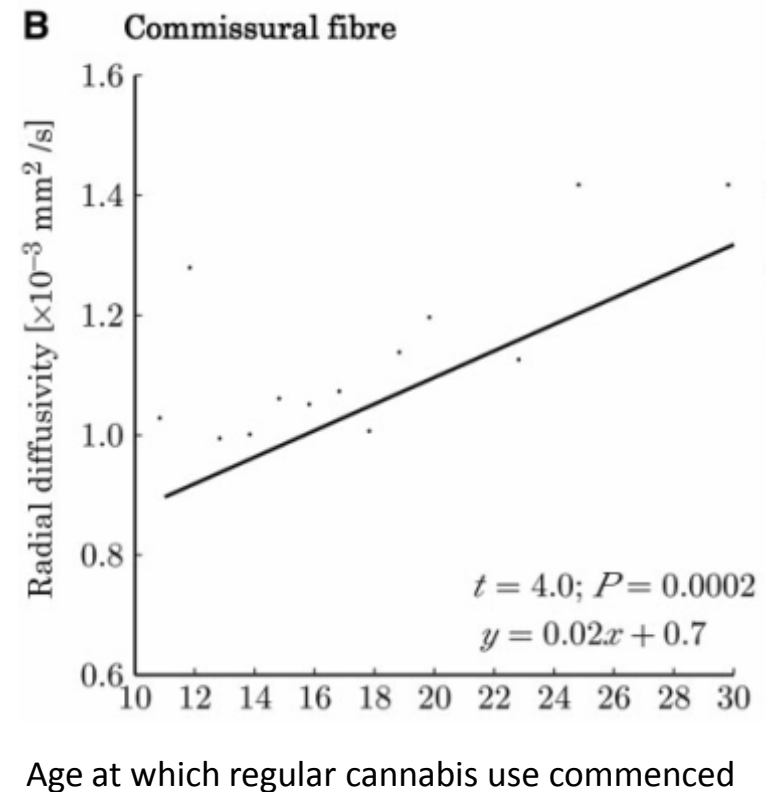
Ressonância Magnética – Tractografia

59 usuários de *cannabis* X 33 controles



A e B – diferentes vistas
hipocampo, comissura e
splenium
C – precuneo direito e
splenium

Alteração de áreas envolvidas na integração de
funções, memória, aprendizado e cognição



Quanto mais cedo
o uso, pior os
desfechos na vida

Estudos prospectivos

Referência	País	n	Follow up (anos)	Odds ratio
Zammit et al.,2002	Suécia	50.053	35	3,5
VanOs et al.,2002	Holanda	4.045	3	2,8
Arseneaut et al.,2002	Nova Zelândia (Dunedin)	759	11	3,1
Fergusson et al.,2003	Nova Zelândia (Christchurch)	1.024	3	1,8
Henquet et al.,2005	Alemanha	2.437	4	1,7

Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis

Copyright © 2014 Elsevier Ltd All rights reserved.

Dr [Edmund Silins](#) PhD [a](#), [L John Horwood](#) MSc [c](#), Prof [George C Patton](#) MD [d g](#), Prof [David M Fergusson](#) PhD [c](#), [Craig A Olsson](#) PhD [d e g h](#), [Delyse M Hutchinson](#) PhD [a](#), [Elizabeth Spry](#) BA [d](#), Prof [John W Toumbourou](#) PhD [d e](#), Prof [Louisa Degenhardt](#) PhD [a d f i](#), [Wendy Swift](#) PhD [a](#), [Carolyn Coffey](#) PhD [d](#), [Robert J Tait](#) PhD [j k](#), [Primrose Letcher](#) PhD [g](#), Prof [Jan Copeland](#) PhD [b](#), [Richard P Mattick](#) PhD [a](#), for the Cannabis Cohorts Research Consortium[†]

Background

Debate continues about the consequences of adolescent cannabis use. Existing data are limited in statistical power to examine rarer outcomes and less common, heavier patterns of cannabis use than those already investigated; furthermore, evidence has a piecemeal approach to reporting of young adult sequelae. We aimed to provide a broad picture of the psychosocial sequelae of adolescent cannabis use.

Methods

We integrated participant-level data from three large, long-running longitudinal studies from Australia and New Zealand: the Australian Temperament Project, the Christchurch Health and Development Study, and the Victorian Adolescent Health Cohort Study. We investigated the association between the maximum frequency of cannabis use before age 17 years (never, less than monthly, monthly or more, weekly or more, or daily) and seven developmental outcomes assessed up to age 30 years (high-school completion, attainment of university degree, cannabis dependence, use of other illicit drugs, suicide attempt, depression, and welfare dependence). The number of participants varied by outcome (N=2537 to N=3765).

Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis

Findings

We recorded clear and consistent associations and dose-response relations between the frequency of adolescent cannabis use and all adverse young adult outcomes. After covariate adjustment, compared with individuals who had never used cannabis, **those who were daily users before age 17 years had clear reductions in the odds of high-school completion (adjusted odds ratio 0·37, 95% CI 0·20—0·66) and degree attainment (0·38, 0·22—0·66), and substantially increased odds of later cannabis dependence (17·95, 9·44—34·12), use of other illicit drugs (7·80, 4·46—13·63), and suicide attempt (6·83, 2·04—22·90).**

Interpretation

Adverse sequelae of adolescent cannabis use are wide ranging and extend into young adulthood. Prevention or delay of cannabis use in adolescence is likely to have broad health and social benefits. Efforts to reform cannabis legislation should be carefully assessed to ensure they reduce adolescent cannabis use and prevent potentially adverse developmental effects.

Funding

Australian Government National Health and Medical Research Council.

O uso crônico provoca
diversas
consequências

Efeitos sobre o sistema respiratório

Table 2 Components of marijuana and tobacco smoke

Component	Marijuana	Tobacco
Acetaldehyde	1,200	980
Acetone	443	578
Acrolein	92	85
Ammonia	228	198
Benz(a)anthracene	75	43
Benz(a)pyrene	31	22
Benzene	76	67
Carbon Monoxide (ppm/cig)	2600	4100
Hydrogen cyanide	532	498
Isoprene	83	310
m- and p-Cresol	54,4	65
Naphthalene	3000	1200
o-Cresol	17,9	24
Phenol	76,8	39

Efeitos agudos da maconha/tabaco na Broncoscopia: Hiperplasia vascular, Edema na submucosa e Infiltrado inflamatório

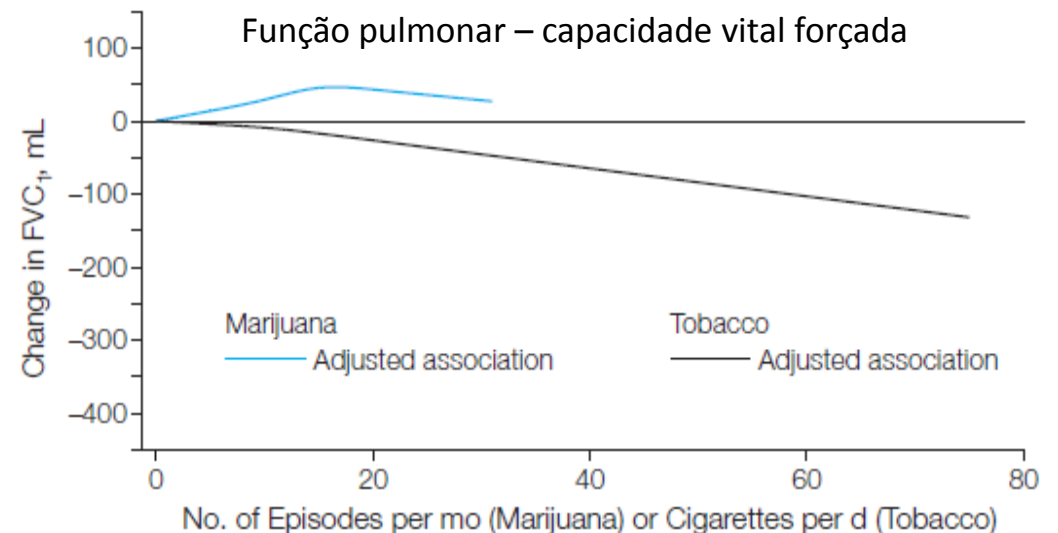
Owen et al., 2014 (Clinic Rev Allerg Immunol 46:65–81)

- Bronquite e câncer (planta contém enzima que converte os hidrocarbonetos em substância cancerígena)

Tetrault, J.M, 2007;
Hoffman, D., et al., 1975; Brambilla, C., & Colonna, M., 2008; Bello, D., 2006; Tashkin, D. P., 1999

ESTUDO CARDIA

5.115 pessoas acompanhadas por 20 anos
851 apenas tabaco e 795 apenas maconha



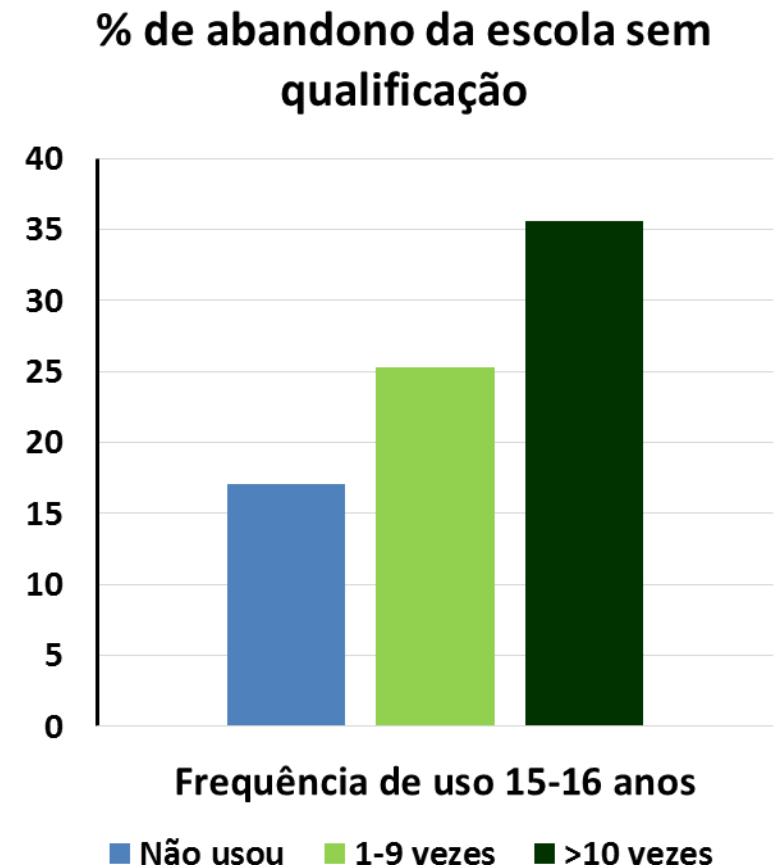
Pletcher et al., 2012 (JAMA 307: 173-181)

Uso crônico e desempenho escolar

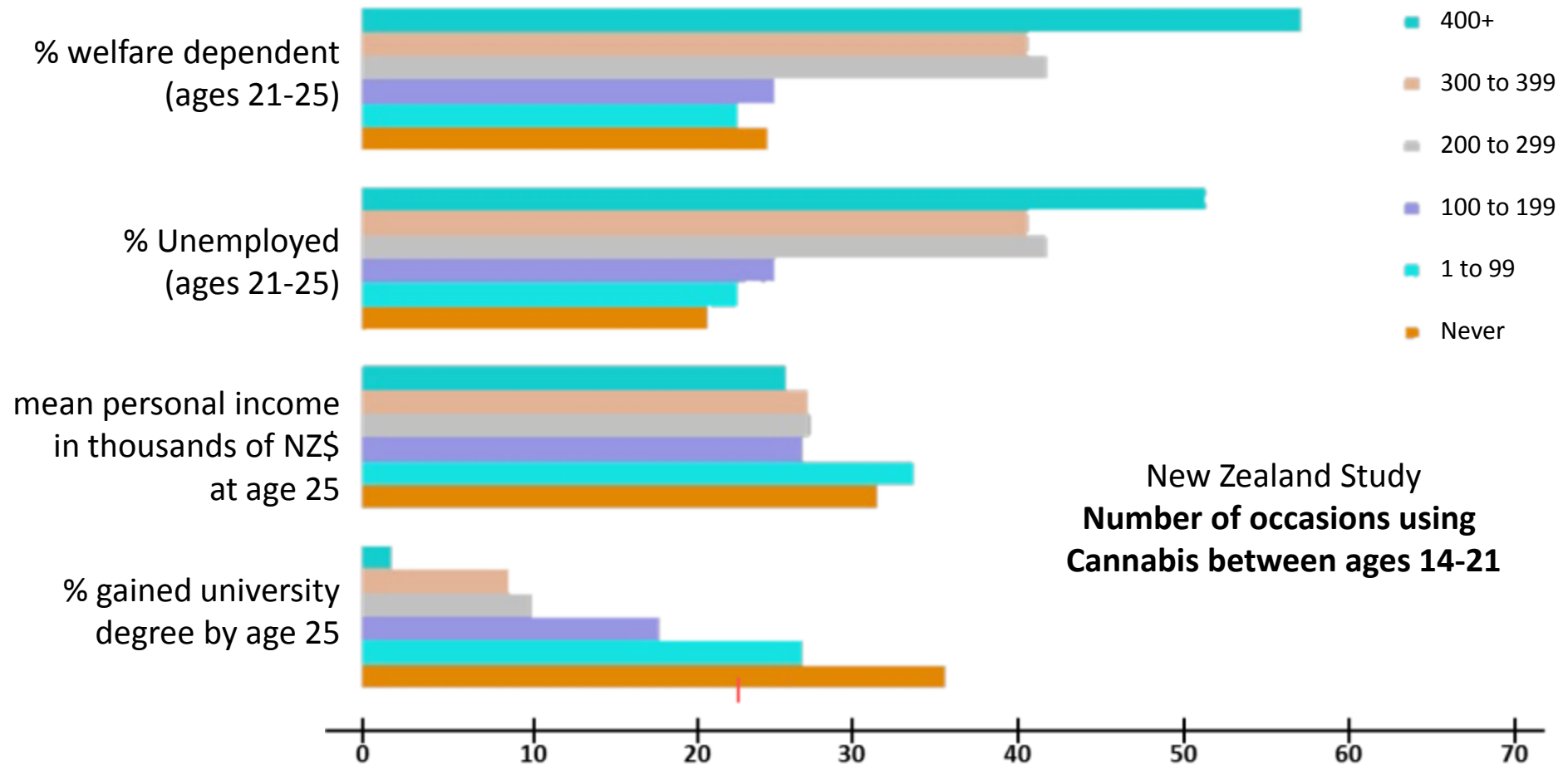
ESTUDO NA NOVA ZELÂNDIA

- 1265 crianças acompanhadas do nascimento aos 18 anos
- Uso de maconha dos 15 aos 16 anos
- Aprovação no Exame Nacional Certificação Escolar (abandono da escola sem qualificação formal antes dos 18 anos)
- Corrigida por variáveis de confusão relativas ao:
 - funcionamento familiar
 - funcionamento social
 - fatores individuais
 - relacionamento com familiares e amigos

Efeito agudo sugere que pode interferir



Quanto maior o período de uso piores os desfechos sociais



Uso crônico e prejuízo cognitivo

1037 crianças nascidas na Nova Zelândia 1972-1973

Dependência de *Cannabis* avaliadas aos 18, 21, 26, 32 e 38 anos

Funcionamento Neuropsicológico avaliado aos 13 e 38 anos

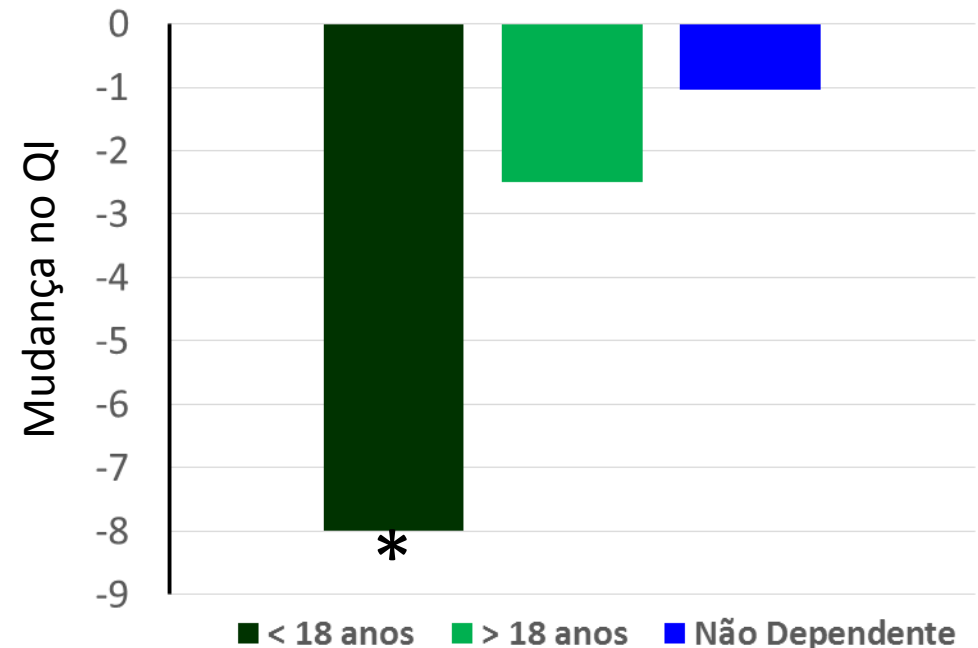
Comparado a diferença no Quociente de inteligência 13 e 38 anos

Controle das variáveis: uso de *Cannabis* 24 horas antes do teste

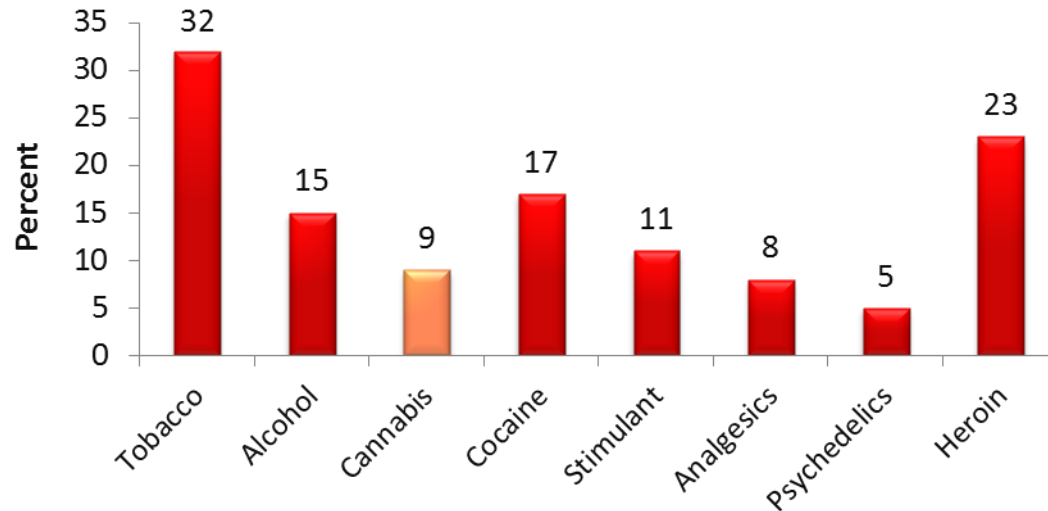
Álcool e tabaco, Esquizofrenia, Escolaridade

Reduz de 6 a 8 pontos no QI

Pelo menos 3 diagnósticos no período



Dependência desde 1980 (DSM)



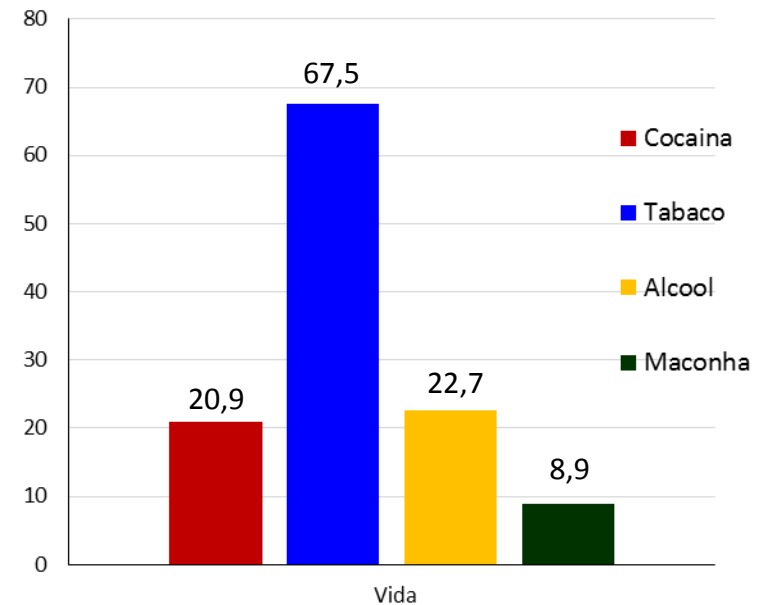
Anthony JC et al., 1994

O risco de dependência nos primeiros 2 anos aumenta em **2 a 4 vezes**

Chen et al., 2009 (Addict Behav;34:319-22)

Estudo epidemiológico EUA
43.093 entrevistados + diagnóstico
DSM-IV

Probabilidade de dependência
após primeiro uso **1:6**



Lopes-Quintero et al., 2011
(Drug and Alcohol Dependence 115:120-130)

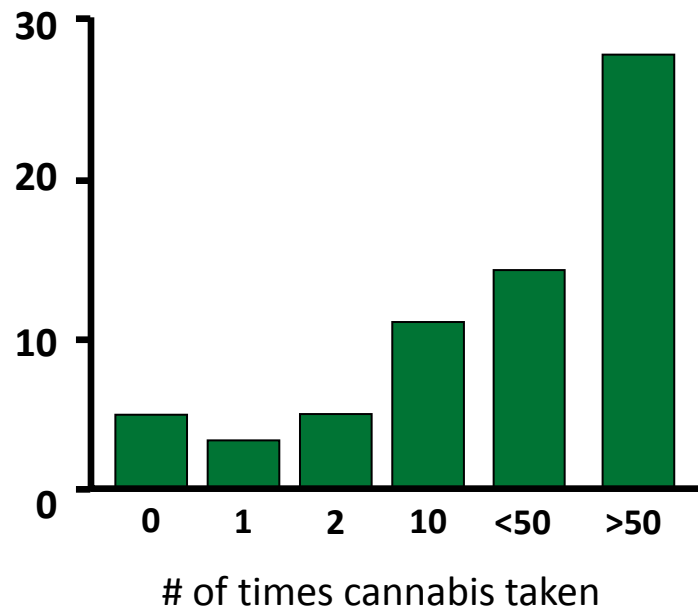
Uso e abuso de Cannabis e Psicose

		Odds ratio	
	Amostra	Uso	Abuso
Arseneault et al (2002)	Nova Zelândia (26 anos)	2,22	4,11
Coulthard et al (2002)	Reino Unido (16–74 anos)	1,58	2,92
Degenhardt & Hall (2001)	Austrália (18-50 anos)	3,98	5,86

Associação com Esquizofrenia

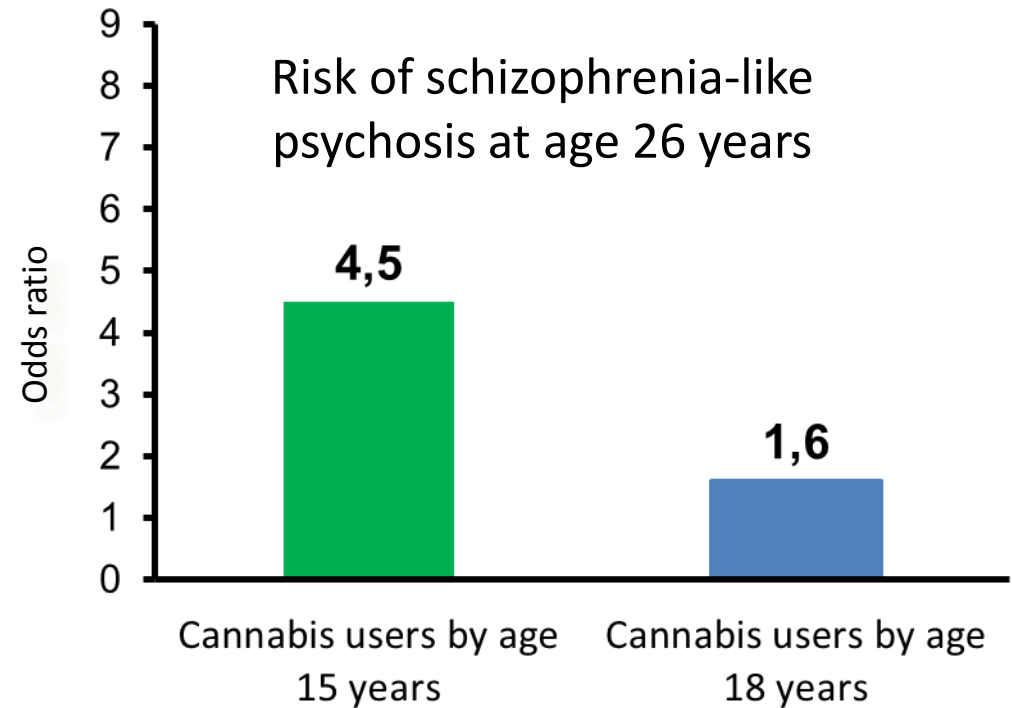
CANNABIS AND SCHIZOPHRENIA Study of Swedish Conscripts (n=45570)

Cases of Sz
per 1,000



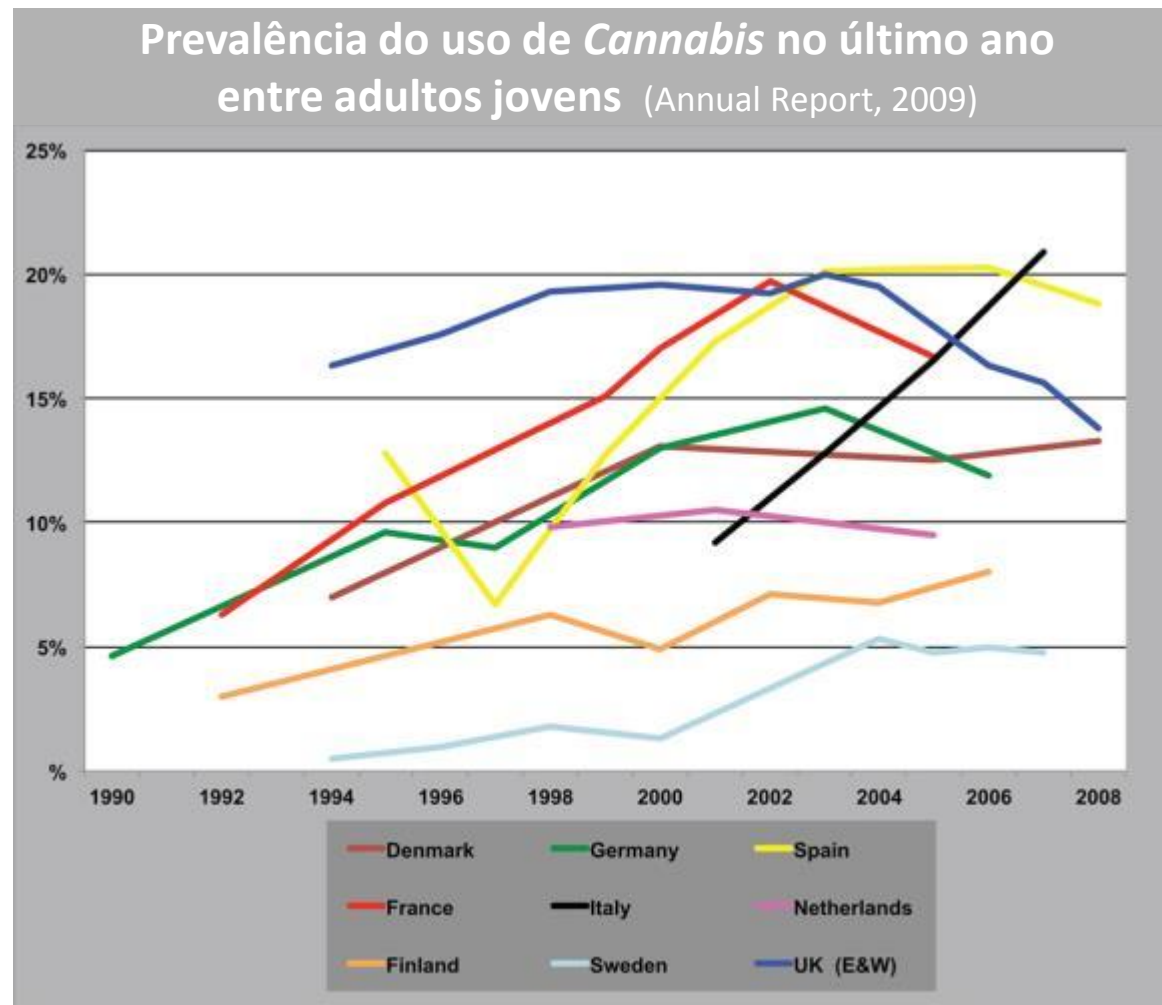
Andréasson et al Lancet, 1987.

CANNABIS AND SCHIZOPHRENIA-Like Longitudinal prospective Dunedin study (n=1037)



Arseneault et al BMJ 2002

Uso de Cannabis entre adultos jovens e Esquizofrenia



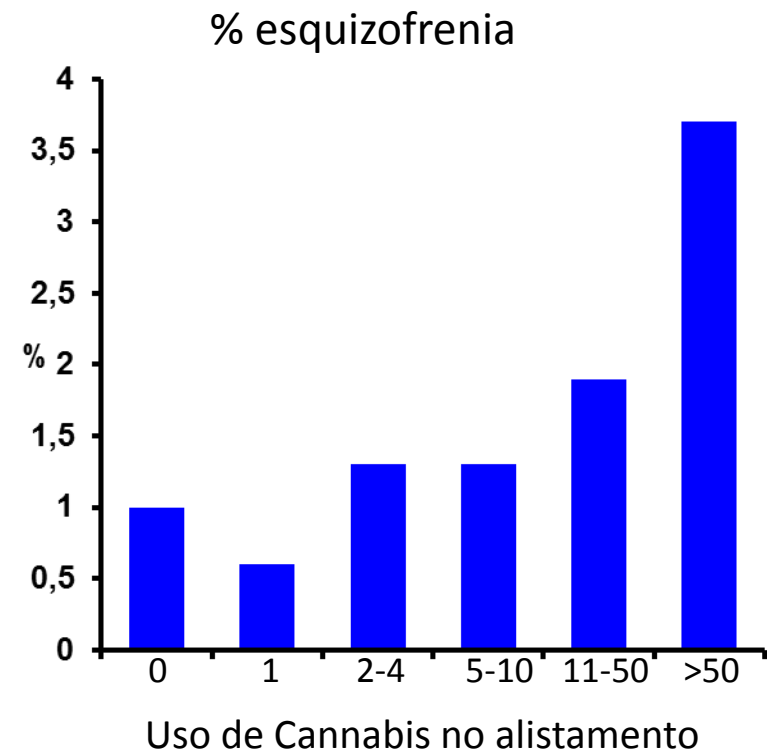
A idade de início da esquizofrenia diminuiu e a prevalência da doença no período tendeu a permanecer estável
(MacLaren et al., 2009)

Associação com Esquizofrenia

ESTUDO SUECO

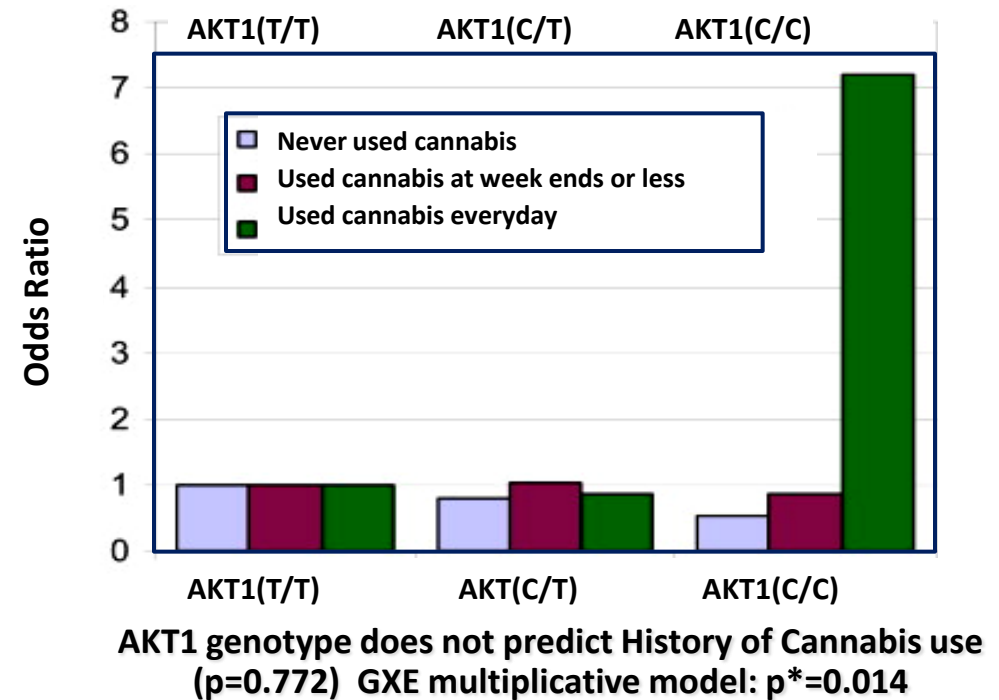
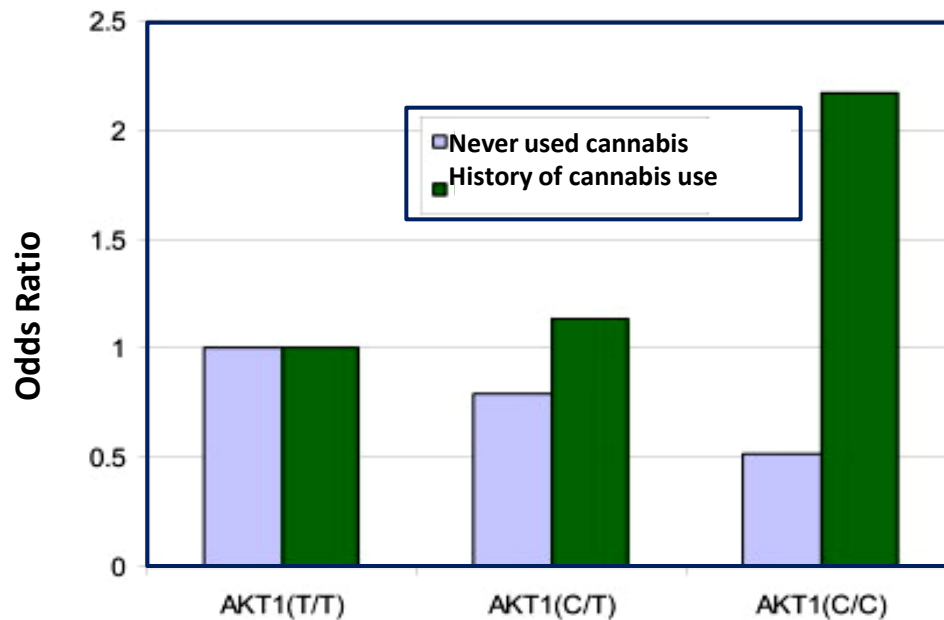
- 50.087 sujeitos
- Avaliação aos 35 anos
- Controlado com relação:
 - ao diagnóstico
 - à variáveis confundidoras: outras drogas, QI, integração social e outros.

Associação entre o uso frequente da *Cannabis* e o desenvolvimento posterior de esquizofrenia (OR = 3,7)

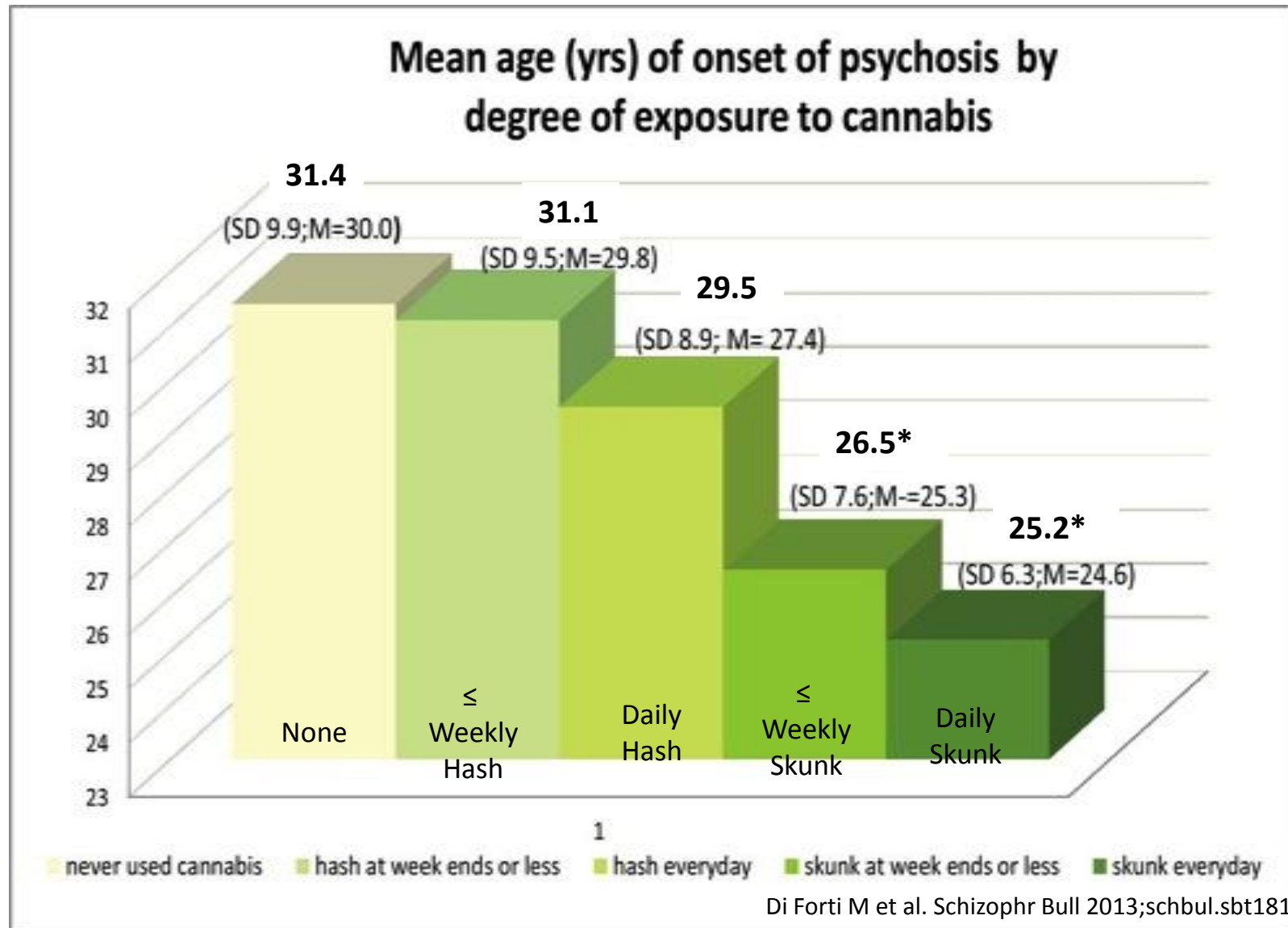


Manrique-Garcia e col., 2011

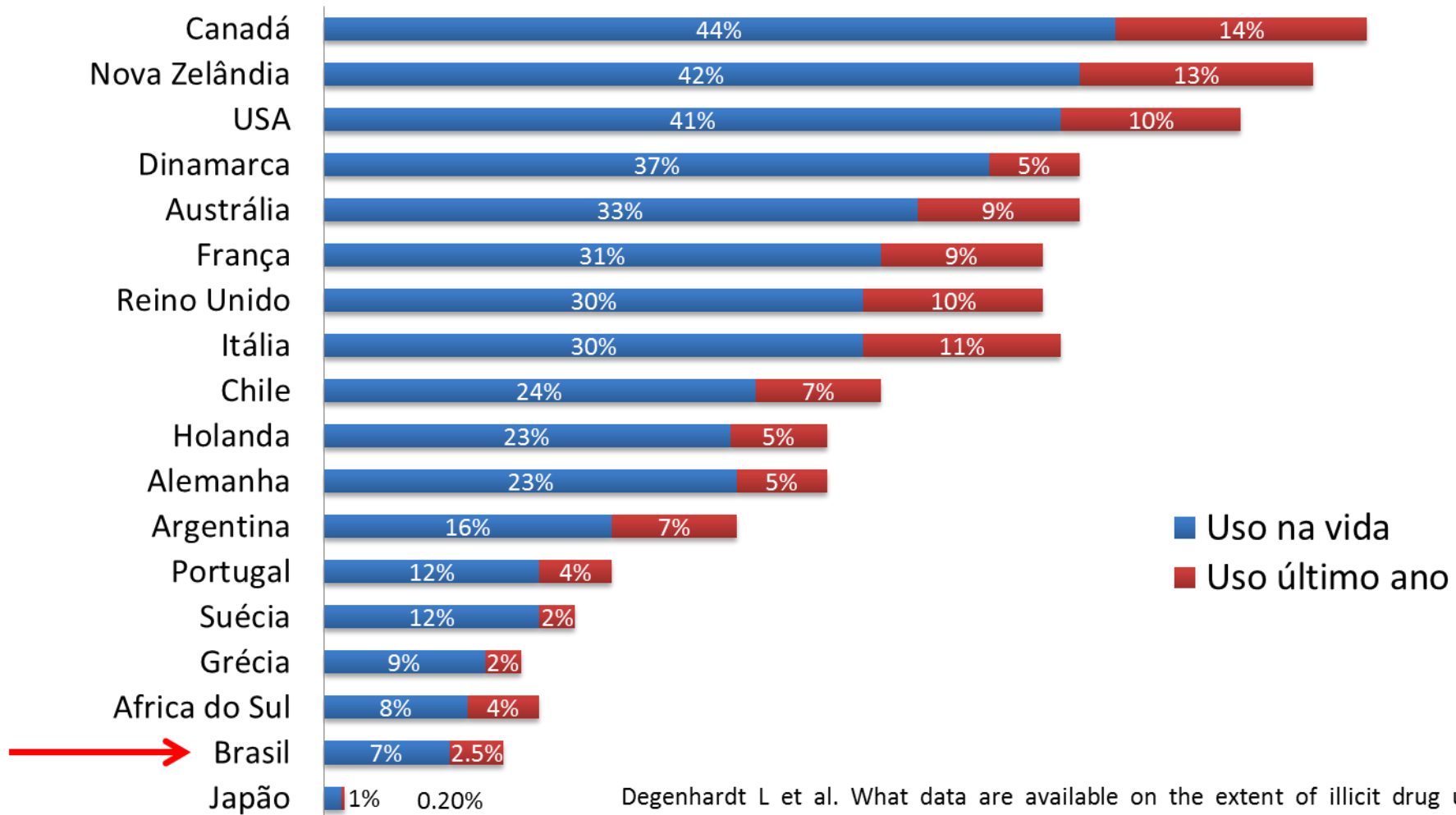
Uso Regular de Cannabis aumenta o risco de Esquizofrenia



O aparecimento precoce de Psicose está relacionado à potência da droga



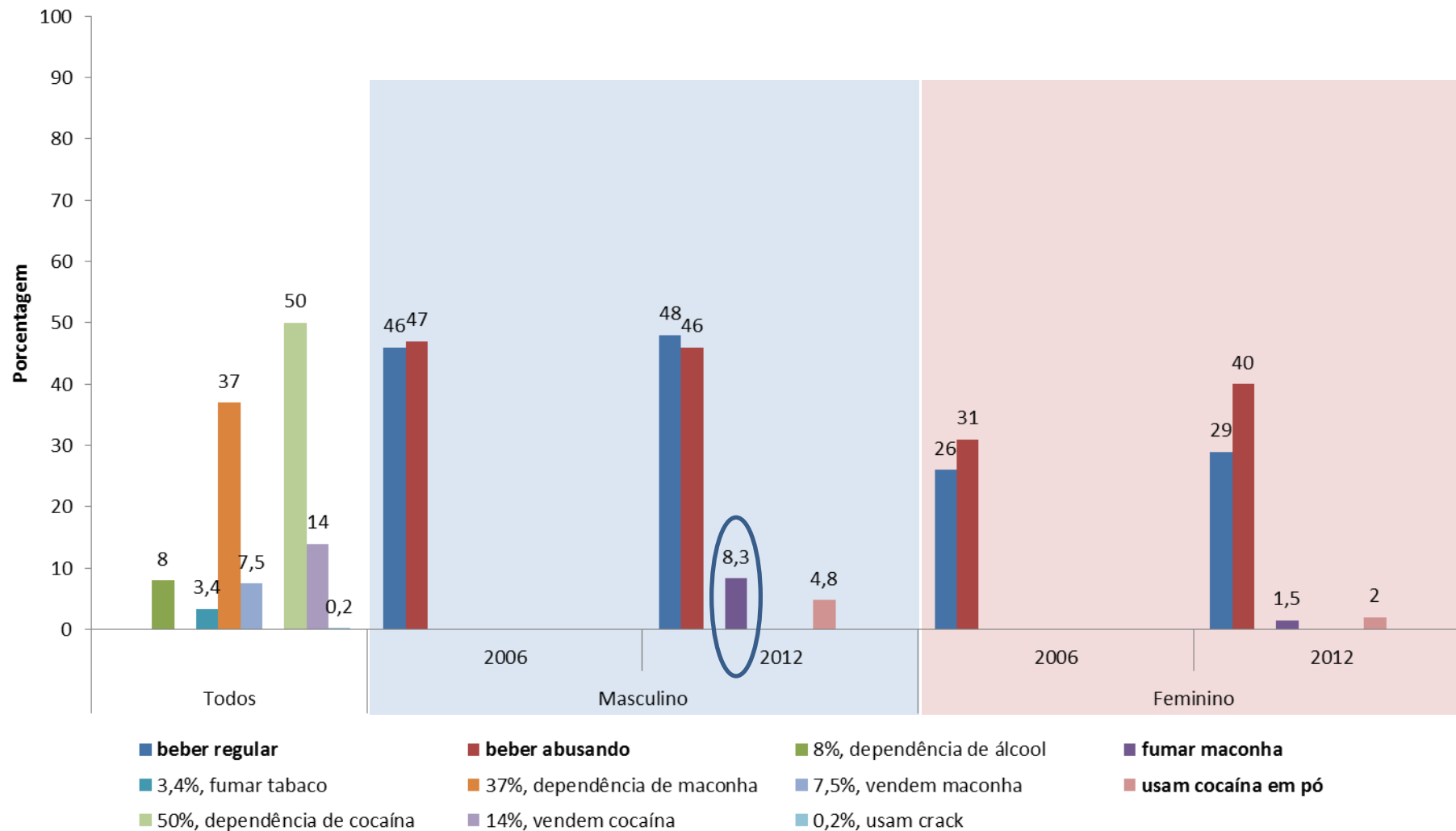
Maconha no mundo



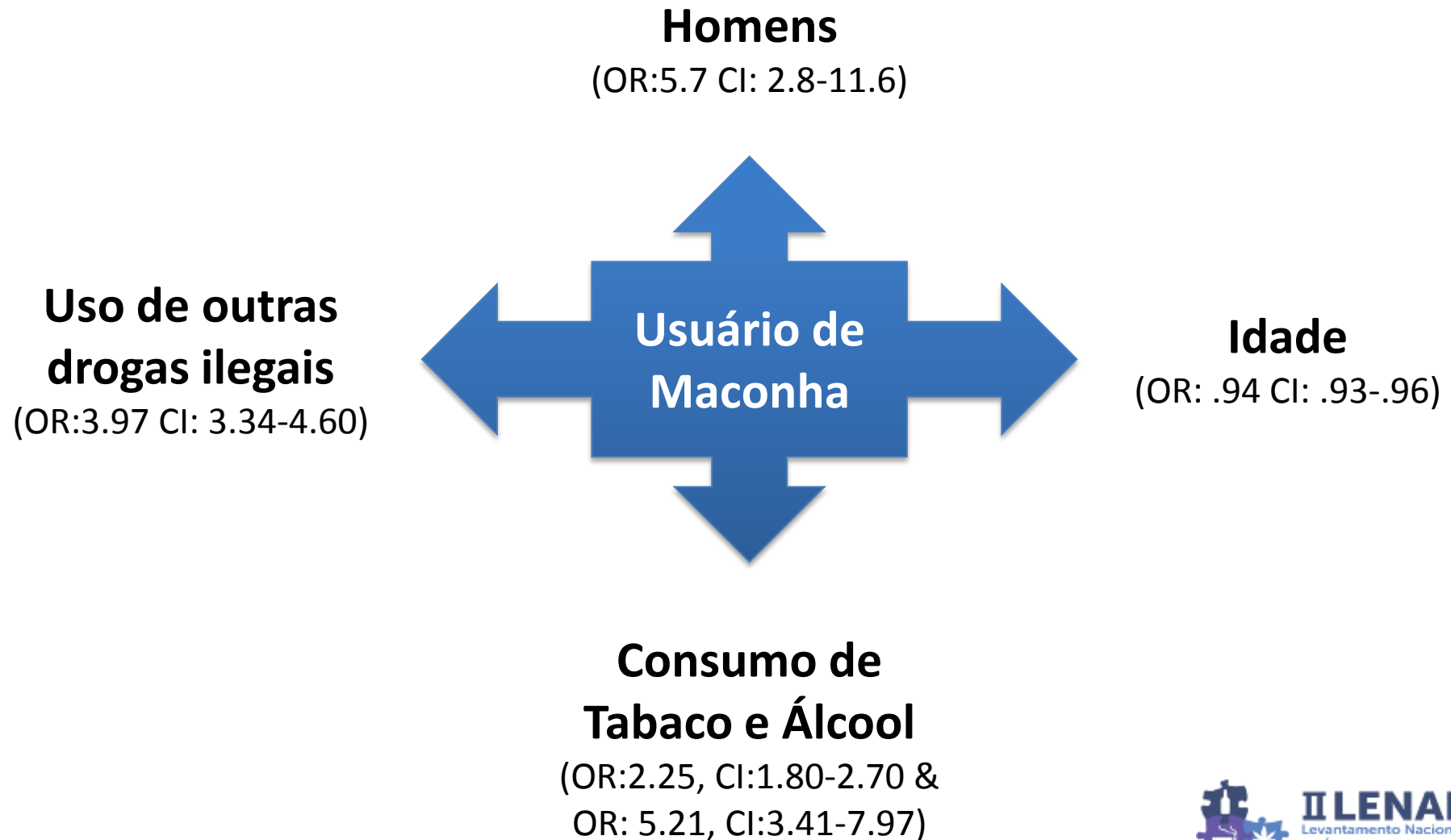
Degenhardt L et al. What data are available on the extent of illicit drug use and dependence globally? Results of four systematic reviews. Drug Alcohol Depend, 2011.

Quando a percepção de
risco sobre qualquer
droga diminui,
o uso aumenta, assim
como suas
consequências

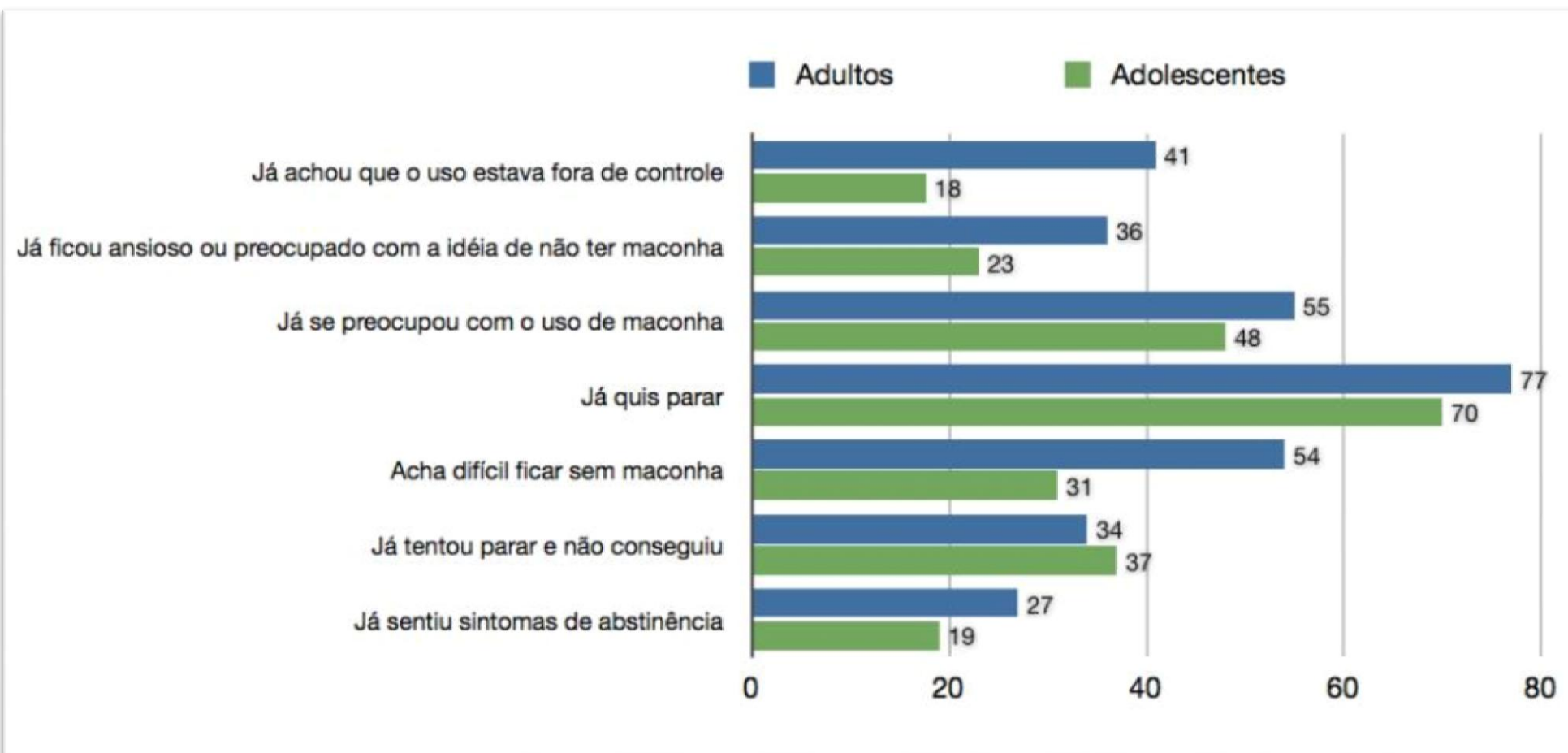
Adolescentes brasileiros



Consumo de maconha e fatores associados



Consumo de maconha



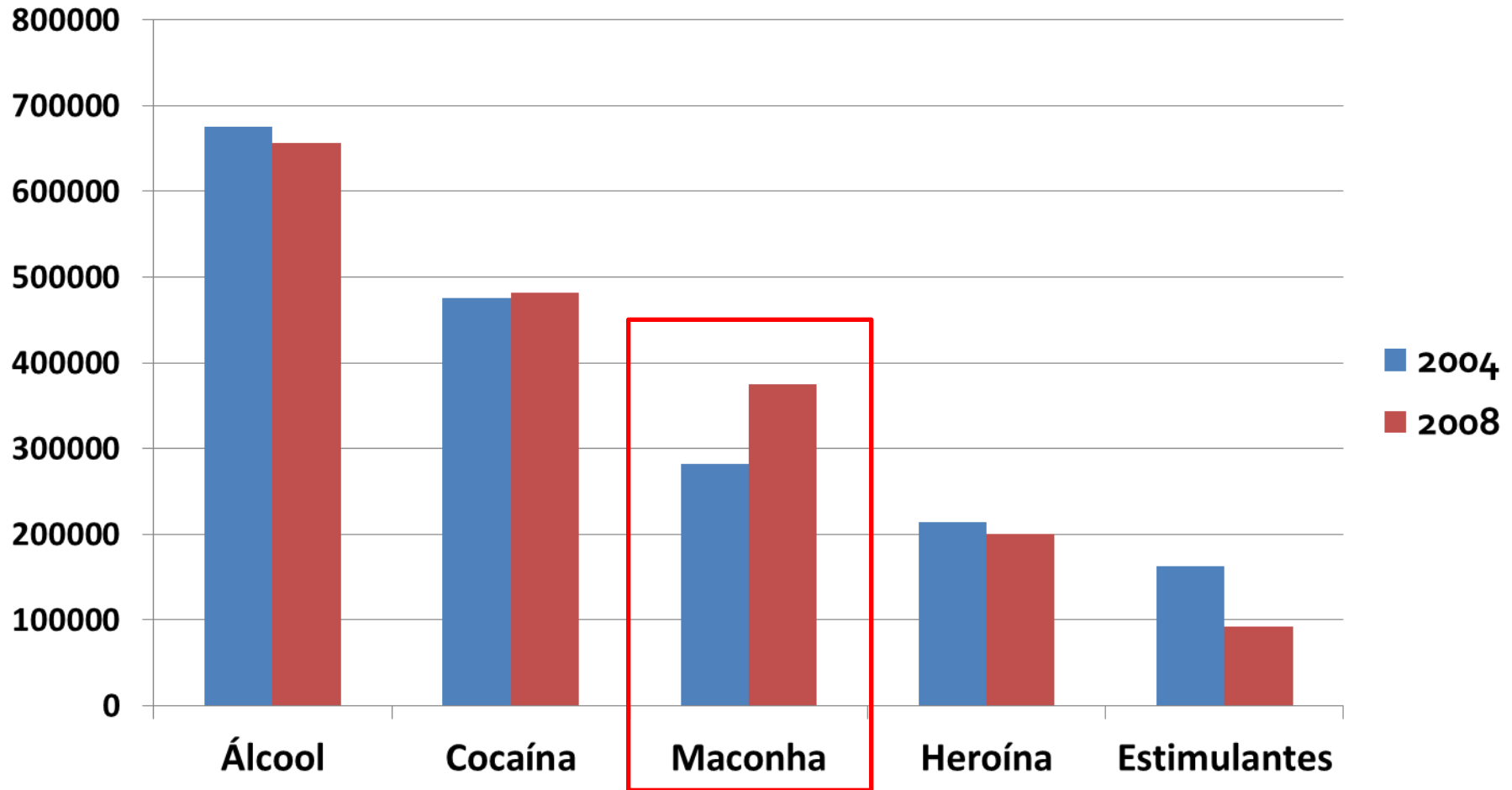
Os efeitos são imprevisíveis,
dependem do indivíduo,
da droga e do ambiente e
assim, não existe uso seguro

Efeitos adversos transitórios após uso agudo

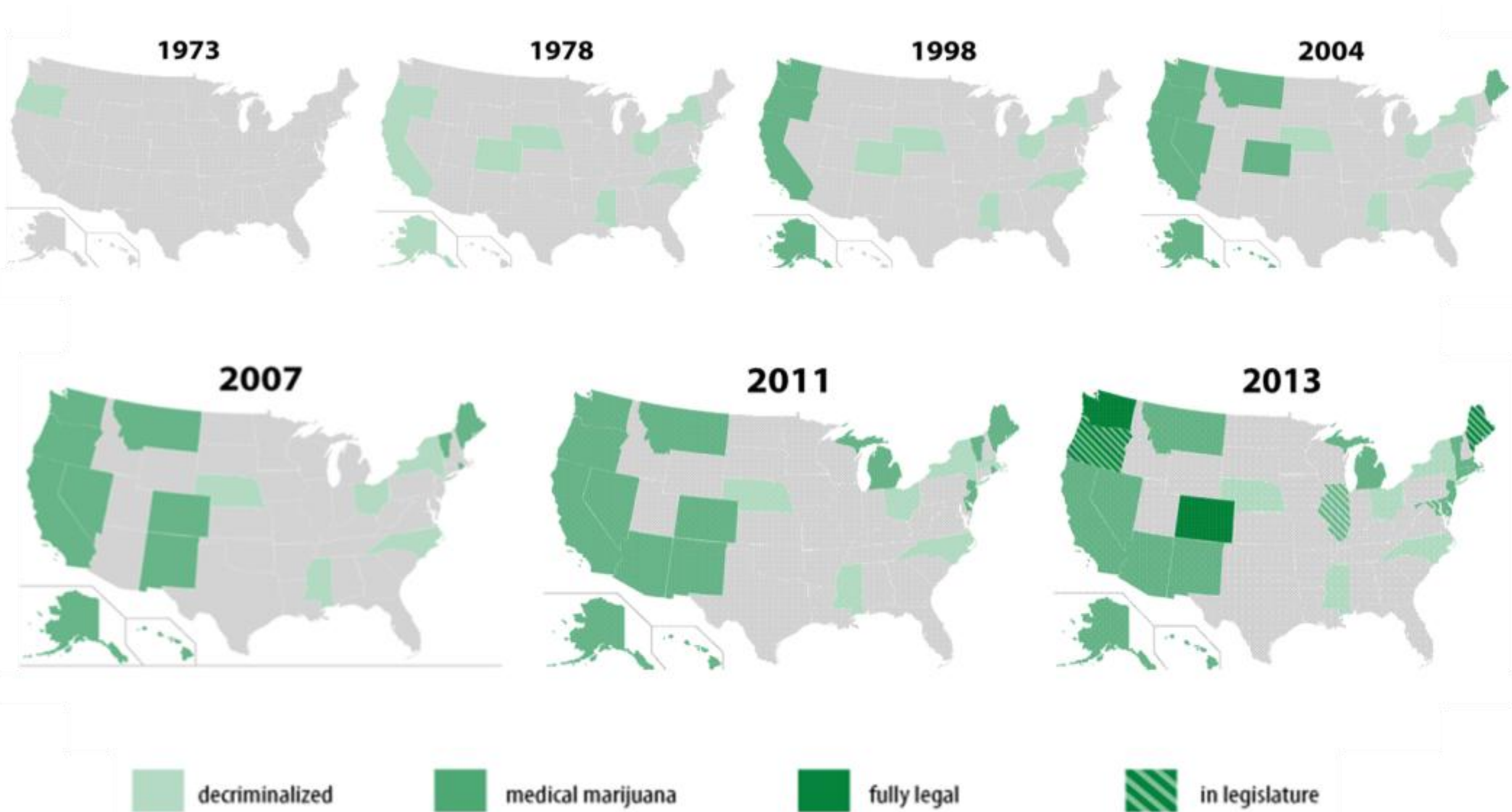
EFEITO	CONSEQUÊNCIA ADVERSA
Prejuízo na memória recente	Dificuldade no aprendizado
Prejuízo cognitivo e na coordenação motora	Interfere na habilidade de dirigir Aumento no risco de acidentes
Julgamento alterado	Comportamentos de risco
Doses elevadas ou alto teor de THC	
Ansiedade elevada ou ataque de pânico	Sofrimento emocional
Sintomas psicóticos	Comportamentos de risco

Volkov et al., 2014 (N Engl J Med;370:2219-27)
Hartman & Huestis, 2013 (Clinical Chemistry 59:3 478–492)
Hall & Solowij,1998 (Lancet 352: 1611–1616)
D’Souza et al., 2004 (Neuropsychopharmacology 29: 1558-1572)

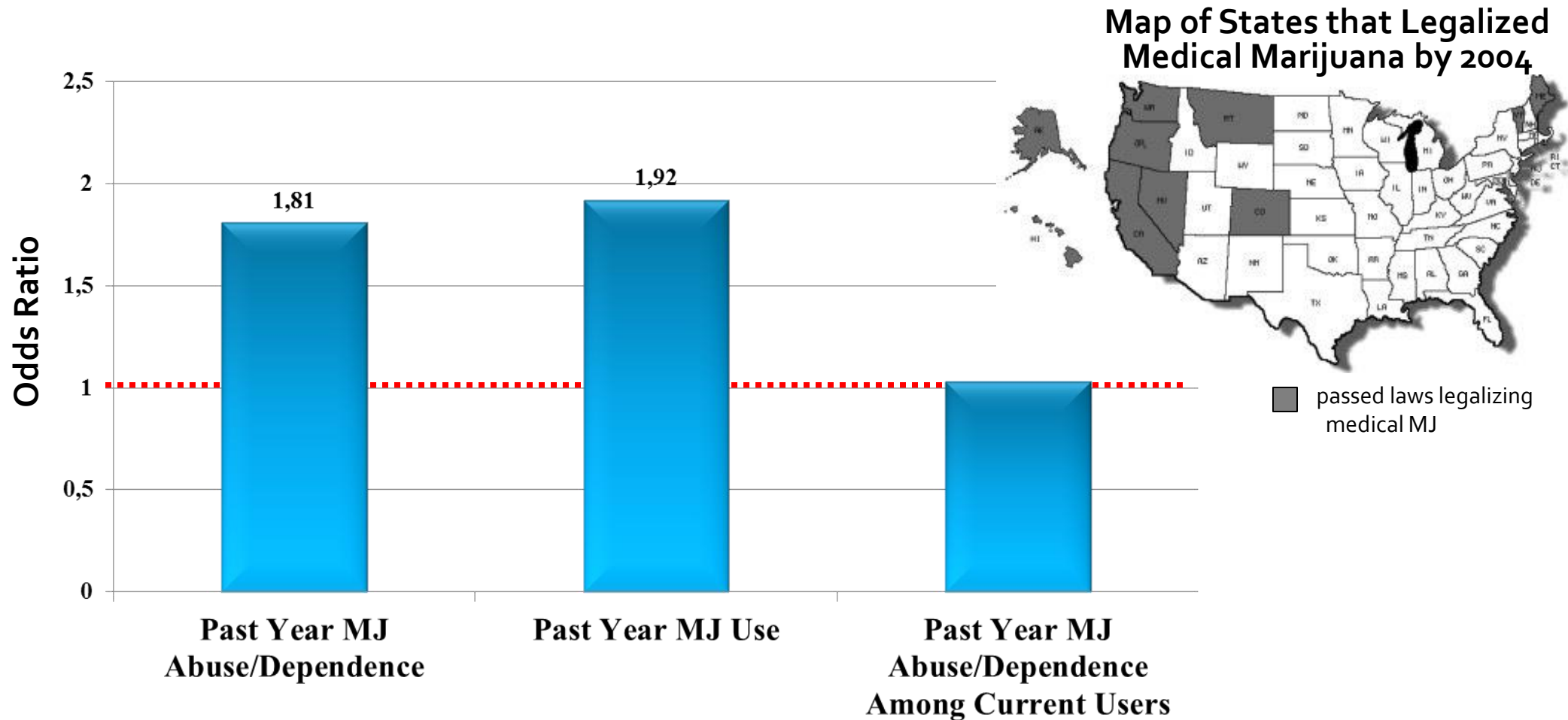
Maconha na emergência



Mudanças na política sobre a Maconha: o caso mais recente...



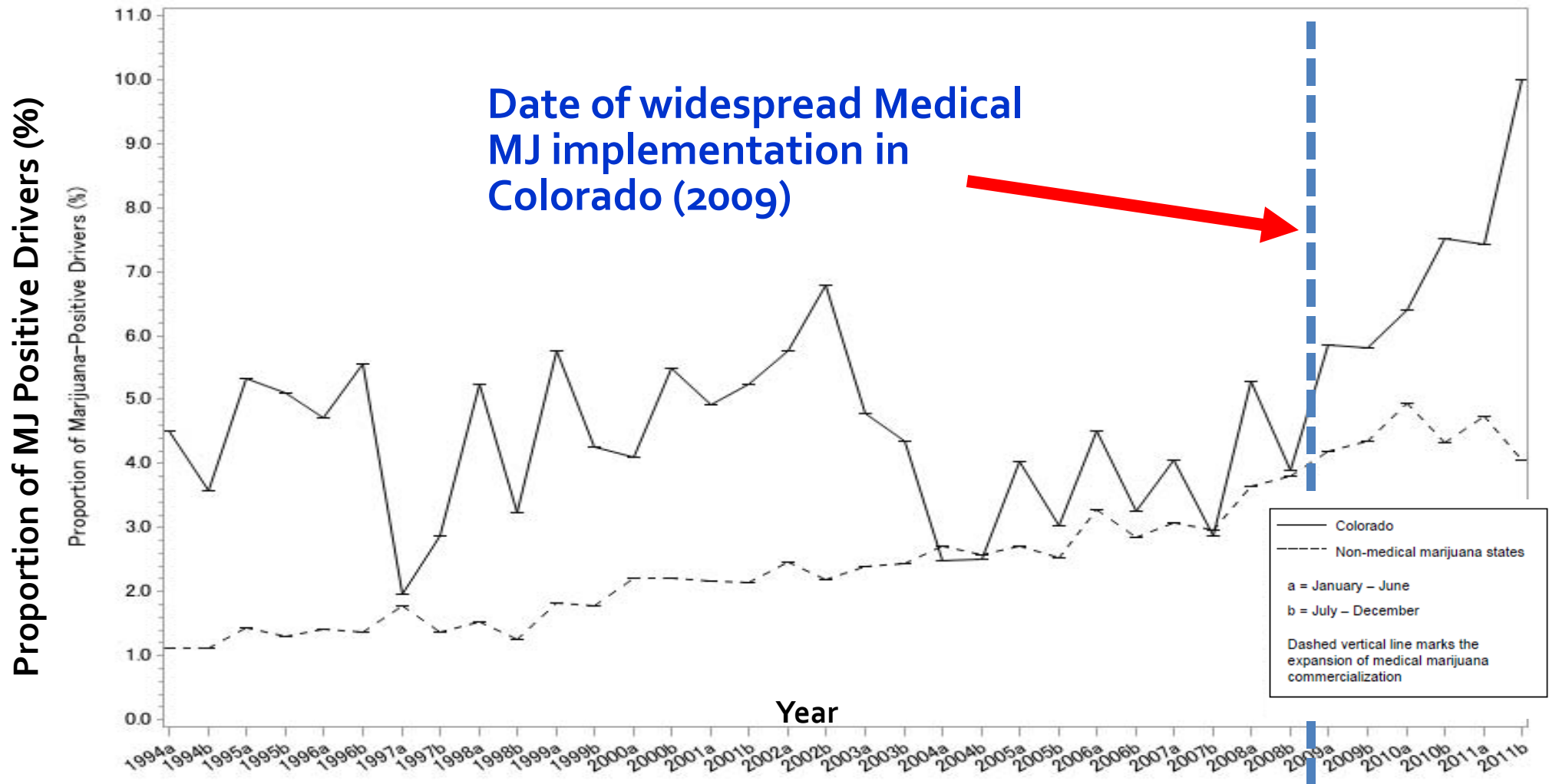
States that Legalized Marijuana Use For Medical Purposes Have Significantly Higher Rates Of Marijuana Use and of Marijuana Abuse and Dependence



NESARC: National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

Cerda M et al. Drug and Alcohol Dependence 2012; 120: 22 – 27.

Proportion Of Fatal Crash Drivers MJ-Positive In Colorado and 34 States Without Medical MJ, 1994-2011



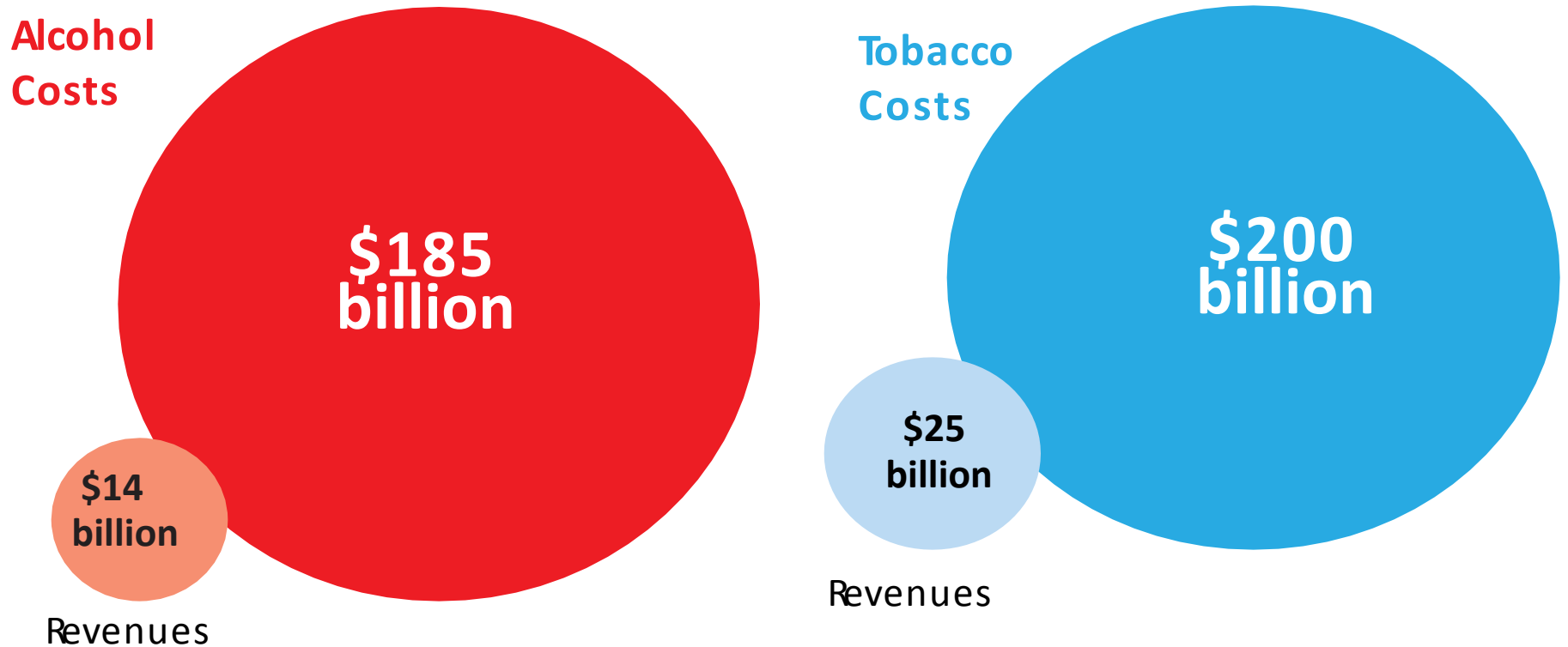
Deveríamos
aprender com as
drogas legais

Álcool e Tabaco: modelo?



- As drogas legais são muito consumidas, não servem de modelo
- Indústria promove *uso para adolescentes e crianças*

Álcool e Tabaco: o custo para os cofres públicos e para as famílias



State estimates found at <http://www.nytimes.com/2008/08/31/weekinreview/31saul.html?em>; Federal estimates found at https://www.policyarchive.org/bitstream/handle/10207/3314/RS20343_20020110.pdf; Also see <http://www.tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0072.pdf>; Campaign for Tobacco Free Kids, see "Smoking-caused costs," on p.2.

A indústria das drogas,
legais ou não,
tem como alvo,
crianças e adolescentes



nugtella



Hazelnut spread with



A legalização diminui o poder dos cartéis e do mercado negro?

- Maconha é responsável por 15-25% do lucro do tráfico;
- E assim, mais dinheiro os traficantes vão precisar ganhar com outros produtos como tráfico de pessoas, de outras drogas, armas, etc.;
- Quando o produto é legal, regras de controle são implementadas, e assim o mercado negro surge novamente;
- Traficante não tem cura...

1. Informar a todos sobre as evidências científicas relacionadas ao tema por meio de eventos, debates, depoimentos no site, etc;
2. Promover um fórum de debates sobre o tema para todos os seguimentos populacionais: “Maconha: os dois lados da moeda”;
3. Incentivar e divulgar pesquisas ligadas aos centros de referência, isto é, às universidades brasileiras, estimulando que se tornem “as prescritoras” para as exceções, inicialmente, pois é necessário prosseguir com os estudos longitudinais;
4. Participar do debate para a regulamentação do uso dos medicamentos derivados na planta, que sejam autorizados pelas organizações internacionais de saúde;
5. Apoiar medidas que protejam a todos, isto é, não legalizar qualquer droga, até que exista uma política madura capaz de manejar o fenômeno e suas consequências.

Obrigada!