



Artigo de Revisão

A RELAÇÃO ENTRE O USO DA CANNABIS E O DESPERTAR DE PSICOSES

Gabriela Araújo Lemos Cabral*; Thays Rodrigues Lelis Curi*; Narhima Ahdlie Bou Abbas*; Jonas Salles Lacerda*; Alice Calegari Pereira*; Genair Silva Romualdo**

**Discentes do Curso de Medicina da Universidade de Araraquara- UNIARA*

***Docente na Universidade de Araraquara- UNIARA. Tem experiência na área de Morfologia, com ênfase em Anatomia, atuando principalmente nos seguintes temas: Anatomia Humana, Neuroanatomia e Embriologia.*

***Autor para correspondência e-mail: lemosgabriela@outlook.com*

PALAVRAS-CHAVE

Cannabis
Sistema endocanabinoide
Psicoses

KEYWORDS

Cannabis
Endocannabinoid System
Psychosis

RESUMO

Introdução: A literatura mostra que houve um aumento no aparecimento de transtornos psicóticos e do número de internações pelo uso de Cannabis, popularmente conhecida como maconha. Seu consumo ocorre na maioria das vezes através do fumo, mas também pode ser através de alimentos, chás e cápsulas. **Objetivo:** Correlacionar o uso da Cannabis com o desenvolvimento de psicoses, considerando sua aplicação terapêutica e recreativa. **Metodologia:** Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizado um levantamento eletrônico de artigos nacionais e internacionais (inglês e espanhol), em sua maioria publicados nos últimos 10 anos, tendo como critério de exclusão artigos publicados há mais de 15 anos e critério de inclusão artigos que descrevessem características da Cannabis, modo de ação dos endocanabinoides e áreas anatômicas afetadas pelo uso da Cannabis, bem como artigos que relacionassem o uso desta com psicoses. Foram utilizados banco de dados como Scielo, Lilacs e PubMed, além da utilização de cartilhas, livros e vídeos especializados. **Resultados:** Existem evidências sugerindo que a exposição dos componentes presentes na Cannabis em idades mais jovens, principalmente na adolescência, somado aos fatores familiares e genéticos estão diretamente associados ao desenvolvimento de psicoses. Além disso, a produção de linhagens da planta com alta concentração de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) pode apresentar um grande risco para a saúde mental, uma vez que elas são mais potentes, gerando efeitos em maiores proporções. **Conclusão:** Há uma correlação entre o consumo de Cannabis e o desenvolvimento de psicoses, sendo o uso de Cannabis, associado a outros fatores de risco, uma variável importante para o surgimento de psicoses.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN CANNABIS USE AND DEVELOPMENT OF PSYCHOSIS

Introduction: According to the literature, there has been an increase in the appearance of psychotic disorders and in the number of hospitalizations for Cannabis use, popularly known as marijuana. It is usually consumed through smoking, but also through food, infusions and capsules. **Objective:** To correlate the use of Cannabis with the development of psychosis, considering its therapeutic and recreational application. **Methodology:** For the preparation of this bibliographic review, an electronic survey of articles in foreign language foreign languages (English and Spanish) and in Portuguese was performed, having articles been published mostly in the last 10 years. The exclusion criteria was articles published more than 15 years ago while the inclusion criteria included articles describing Cannabis resources, endocannabinoid mode of action and anatomical areas affected by Cannabis use as well as articles relating its use to psychosis. Databases such Scielo, Lilacs and PubMed were used, in addition to videos, books and booklets. **Results:** Evidences suggest that exposure to marijuana at younger ages, especially in adolescence, along with family and genetic factors are directly linked to the development of psychosis. In addition, the production of stronger strains due to the higher concentration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) may present a great risk to general mental health, since they are more powerful, generating the effects in greater proportions. **Conclusion:** There is a correlation between Cannabis use and the development of psychosis, being the association with other risk-factors an important variable for the emergence of psychosis.

Recebido em: 10/10/2019

Aprovação final em: 18/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2020.v23i1.704>

INTRODUÇÃO

A maconha é uma droga ilícita bastante consumida no Brasil. Em pesquisa realizada em 2005, cerca de nove em cada 100 brasileiros já havia usado maconha pelo menos uma vez na vida (BRASIL, 2010; RADHAKRISHNAN, 2014).

No Brasil, dentre os nomes populares utilizados para se referir à *Cannabis sativa*, estão marijuana, hashish (ou haxixe), baseado, beque, erva, charas, bhang, banza, ganja, sinsemila, liamba, diamba, dega, prensado, bagulho, natural, fumo d'angola, green, jererê, preto, verde, cânhamo da índia e cânhamo (BAESSO, 2013; HONÓRIO et al., 2006).

Em relação à sua classificação taxonômica, a maconha pertence à família Cannabaceae, especificamente ao gênero *Cannabis*, cuja subdivisão ainda é incerta e tem duas possibilidades: na primeira, o gênero seria dividido em três espécies, *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*, enquanto na segunda só existiria uma espécie, *Cannabis sativa*, que abrangeria as subespécies supracitadas (SAWLER et al., 2015; GLOSS, 2015).

Alguns autores ignoram ainda as propostas mencionadas e defendem a classificação em somente duas espécies, *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* (BAKEL et al., 2011).

Além das nomenclaturas citadas, são encontradas também referências a outras variedades e subespécies, como *Cannabis indica* var. *kafristanica*, *Cannabis sativa* var. *spontanea*, e *Cannabis indica* subsp. *Chinensis*, o que identifica as peculiaridades e as diversas modificações sofridas pela maconha ao longo do tempo (GLOSS, 2015; SMALL, 2015).

Comumente, a planta, tanto o cânhamo quanto aquela para uso recreativo, é referida como somente uma espécie, *Cannabis sativa* L, desconsiderando as divergências taxonômicas (ELSOHLY et al., 2017).

Na ingestão oral, devido à instabilidade do THC na presença do suco gástrico e à metabolização hepática, há redução da biodisponibilidade e dificuldade para estimar a quantidade absorvida dos componentes (RELLA, 2015).

É descrito ainda o consumo por meio da vaporização ou volatilização que permite uma rápida absorção dos componentes da planta para a circulação sanguínea e, ao mesmo tempo, evitando a produção de toxinas resultantes da combustão e reduzindo os danos gerados ao trato respiratório pelo fumo (HAZEKAMP et al., 2010).

A *C. sativa* contém cerca de 538 substâncias químicas diferentes, dentre as quais, flavonóides, aminoácidos, ácidos graxos, açúcares, compostos nitrogenados, pigmentos e terpenofenóis (HAZEKAMP et al., 2010; BORDIN et al., 2012;). Na classe terpenofenólica, há mais de 70 canabinóides, os quais são os componentes ativos presentes na planta (BORDIN et al., 2012; RADHAKRISHNAN, 2014). O termo, porém, também é utilizado para se referir aos seus derivados sintéticos e endógenos (CHAKRAVARTI et al., 2015). Como canabinóides endógenos, estão a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), os quais são derivados do ácido araquidônico e estão envolvidos com a regulação cardiovascular e com a homeostase (MCDUGLE et al., 2014).

A estrutura molecular básica do canabinóide consiste em um esqueleto carbônico com 21 carbonos que, em sua maioria, apresenta uma função carboxila que, sob aquecimento ou mesmo com o passar do tempo, como no armazenamento prolongado, se descarboxila (HAZEKAMP et al., 2010; SMALL, 2015;).

Assim, canabinóides ácidos como ácido tetrahydrocanabinólico (THCA), ácido canabidiólico (CBDA), ácido canabigerólico (CBGA) e ácido canabicromeno (CBCA) podem ser descarboxilados para formar os canabinóides neutros delta-9-tetrahydrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG) e canabicromeno (CBC), respectivamente (HAZEKAMP et al., 2010).

Dentre os diversos canabinóides registrados, somente alguns compostos são psicoativos, sendo o principal deles o THC. Seu precursor ácido, o THCA, em contrapartida, não apresenta efeito psicoativo e é a forma como o THC normalmente se apresenta na planta antes da descarboxilação (PIJLMAN et al.,

2005). Já o CBD, o CBG e o CBC são não psicoativos (GREYDANUS et al., 2013).

O THC está relacionado a sintomas psicóticos passageiros, à geração de hiperfagia e a propriedades anti-inflamatória, analgésica, relaxante muscular e neuro-antioxidante (ATAKAN et al., 2012; ANDRE et al., 2016; BRIERLEY et al., 2016). Pode também levar à imunossupressão, ao déficit colinérgico, ao efeito ansiogênico e à intoxicação (ATAKAN, 2012; GREYDANUS et al., 2013; ANDRE et al., 2016).

Já o CBD possui efeitos ansiolítico, antiemético, anti-inflamatório e antipsicótico, além de serem descritos também efeitos sedativos e antiepiléticos e de melhora da aprendizagem (ANDRE et al., 2016; CURRAN et al., 2016).

O CBC é um componente pouco estudado, mas que tem demonstrado efeitos sedativos e analgésicos, este último principalmente quando a administração ocorre juntamente com THC (HAZEKAMP et al., 2010; ANDRE et al., 2016;).

Primeiro composto isolado de forma pura, o CBG tem sido estudado como possível influência no aumento do apetite (BRIERLEY et al., 2016; ELSOHLY et al., 2017; . Uma pesquisa recente realizada por Brierley et al. (2016) demonstrou que CBG, assim como o THC, é capaz de estimular o apetite, com aumento da frequência de refeições.

Os canabinóides interagem com diferentes neurotransmissores e neuromoduladores, entre eles acetilcolina, dopamina, GABA, histamina, serotonina, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas e peptídeos opióides. Alguns efeitos do THC no corpo podem ser explicados por essas interações. Por exemplo, a taquicardia e a diminuição da salivagem com sensação de boca seca são mediadas pelos efeitos do THC sobre a liberação e recaptção de acetilcolina. As propriedades antieméticas do canabinóide são explicadas pelas interações com a serotonina (KATCHAN et al., 2016).

De maneira geral, a concentração de THC e a concentração de CBD na resina da planta possuem uma relação inversa (SMALL, 2015). Assim, usualmente, a *Cannabis* utilizado para fins recreativos ou para uso medicinal possui alta concentração de THC e baixas concentrações de CBD, enquanto aquela utilizada para extração de fibras ou óleo contém menores concentrações de THC e maiores concentrações de CBD (SAWLER et al., 2015; SMALL, 2015).

Dessa forma, a fim de se explorar maiores efeitos do THC, para efeitos medicinais ou recreativos, por exemplo, ou do CBD, é possível realizar hibridização de variedades da planta, resultando em linhagens com concentrações alteradas de THC e de CBD (SMITH; ZHENG, 2016).

A ingestão dessas substâncias, por meio do consumo da *Cannabis*, estabelece relação com o desenvolvimento de psicoses. Tal associação depende de fatores específicos, como a idade de exposição à *Cannabis*, apresentando chances maiores de apresentar psicoses indivíduos que consumiram *Cannabis* em idades mais tenras, durante a adolescência ou mesmo na infância, fatores genéticos e outros fatores ainda desconhecidos. Embora o consumo da *Cannabis* não seja um pré-requisito para desenvolvimento de psicoses assim como o seu consumo não necessariamente levará sempre a esse quadro, a possibilidade de aparecimento de sintomas psicóticos persistentes em pacientes vulneráveis conduz a um acompanhamento mais atencioso desses indivíduos (D'SOUZA et al., 2016).

Na psicose, há uma desarmonia entre os constituintes da personalidade, com perda do juízo de realidade, em que há uma confusão entre a realidade interna e a externa, quadro que pode se manifestar clinicamente, por exemplo, por meio da alucinação e do delírio (CHALUB, 2013).

Assim, o aparecimento acelerado de psicoses, juntamente com o aumento de internações hospitalares decorrentes do uso de *Cannabis* que vem ocorrendo nas últimas décadas, intensifica a apreensão com relação às consequências adversas do uso dessa droga. Somam-se a esses fatores o fato de que esta é a droga ilícita mais utilizada no mundo e que o seu uso geralmente se inicia na adolescência, um período importante em relação ao desenvolvimento neural e psicossocial, reforçando a preocupação crescente

acerca de seu consumo e dos seus variados efeitos.

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo correlacionar o uso da *Cannabis* com o desenvolvimento de psicoses, considerando sua aplicação terapêutica e recreativa.

METODOLOGIA

Para elaboração desta revisão bibliográfica foram feitas pesquisas a partir de bancos de dados como SCIELO, LILACS e PUBMED, além da utilização de livros e vídeos especializados. Foi também utilizada a cartilha “Drogas: cartilha sobre maconha, cocaína e inalantes”. Os artigos foram pesquisados em idiomas estrangeiros (inglês e espanhol) e em português, tendo sido a maioria publicada nos últimos 10 anos. Os artigos foram selecionados inicialmente pelos títulos, e a seleção foi refinada pelos resumos. Após a leitura dos resumos, os estudos que pareceram corresponder aos objetivos dessa revisão foram lidos integralmente e participaram deste estudo.

As palavras utilizadas na busca de informações deste artigo foram: psicose, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, canabinoides, receptores, THC. Os dados epidemiológicos presentes na revisão bibliográfica foram encontrados nos próprios artigos sobre os temas pesquisados.

Os critérios de inclusão para seleção de artigos foram estudos que descrevessem diversas características da *Cannabis*, a saber: classificação taxonômica, histórico, cultivo e consumo, componentes químicos e seus efeitos e potencial terapêutico. Além disso, foram utilizados estudos que descrevessem o modo de ação dos endocanabinoides, as áreas anatômicas que expressam os receptores CB1 e CB2 e as áreas afetadas pelo uso da *Cannabis*. Por fim, realizamos a seleção de artigos que explicassem as psicoses e correlacionassem estas com o uso da *Cannabis*. Quanto aos critérios de exclusão, foram desconsiderados os estudos publicados há mais de 15 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A *Cannabis sativa* possui mais de 400 compostos do tipo flavonóides e terpenóides, além de substâncias denominadas canabinóides dentre as quais estão mais de 60 compostos considerados farmacologicamente ativos, possuindo potencial de ativar receptores endógenos do tipo CB1, presente nos núcleos da base, cerebelo, hipocampo, córtex cerebral, medula espinal e nervos; e CB2, presente nas células do sistema imune. O canabinóide mais conhecido é o THC, que consiste em uma resina, retirada principalmente das folhas e do talo da planta *Cannabis sativa*, consideravelmente lipossolúvel e que é rapidamente absorvida pelo epitélio respiratório e intestinal, lhe conferindo a capacidade de se depositar nos tecidos ricos em lipídeos e sendo liberada lentamente na corrente sanguínea. Assim, o tempo estimado para ser eliminada completamente do sistema pode chegar a até cinco semanas, de modo que ingerir grandes quantidades da substância pode levar a efeitos prolongados (TÉLLEZ, 2015).

Existem evidências que sugerem que a exposição a tais componentes presentes na *Cannabis* em idades mais jovens, principalmente na adolescência, os fatores familiares e os fatores genéticos são elementos associados ao desenvolvimento de psicoses (RADHAKRISHAN, 2014).

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS SATIVA

A *Cannabis sativa* possui grande potencial terapêutico que é explorado há séculos para diversas finalidades. Dentre estas estão a alimentação, os rituais religiosos e as práticas medicinais. Sabe-se que o primeiro relato medicinal relacionado à *Cannabis sativa* é atribuído ao povo chinês, que a descreveu na primeira farmacopéia conhecida no mundo, *Pen-Ts'ao Ching*, há cerca de 2000 anos (HONÓRIO et al.,

2006). Seu uso medicinal também foi relatado na Grécia e as espécies com uso mais documentado foram *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*, cada qual com suas propriedades e concentrações de componentes ativos (KATCHAN et al., 2016).

Seu principal componente psicoativo, o THC, consiste em um agente antiemético com efeito menor quando comparado aos outros medicamentos disponíveis no mercado, contudo, tem seu efeito aumentado quando associado a outros medicamentos de mesma função. Assim, o uso da *Cannabis* é indicado para pacientes com náuseas e vômitos quando estes sintomas não são controlados com outros medicamentos (HONÓRIO et al., 2006).

Os canabinóides possuem diversos efeitos nos sistemas humanos. Pesquisas no ramo da imunologia têm mostrado o papel imunossupressor dos endocanabinóides. Estes podem inibir a proliferação de leucócitos, bem como induzir a apoptose de linfócitos T e macrófagos e reduzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Também são efetivos no tratamento da dor neuropática e *diabetes mellitus* (KATCHAN et al., 2016). Ensaios clínicos e estudos farmacológicos demonstram o uso de compostos canabinóides como analgésicos para o tratamento da dor crônica. Contudo, as perspectivas são melhores quando seu uso é relacionado à dor de origem neuropática, dando margem para seu uso como adjuvante no tratamento, (LESSA et al., 2016).

A literatura mostra que o THC deve ser usado em associação com o canabidiol (CBD) em proporção 1:1 para a obtenção de melhores resultados, pois o CBD diminui os efeitos adversos do THC. Outro fator importante é a via de administração, sendo preferencialmente escolhidas as vias oral, sublingual, tópica e inalatória (TÉLLEZ, 2015).

O efeito mais comum e agudo do uso da *Cannabis* é a deterioração da memória, coordenação motora e alterações no julgamento. Em altas doses pode levar à paranóia e à psicose. Em pacientes com doenças cardiovasculares, tem-se um aumento nos batimentos cardíacos e hipotensão ortostática, de modo que seja necessária precaução em pacientes vulneráveis. Outros efeitos incluem diminuição da produção de lágrimas, dores de cabeça, náuseas e vômito. Efeitos similares também foram verificados com relação a canabinóides sintéticos como o dronabinol, o nabilone, e o nabiximol (KIM; FISHMAN, 2017).

Ensaios clínicos revelam que propriedades terapêuticas são específicas, podendo ser utilizada para transtorno bipolar, epilepsia, depressão, ansiedade, dependência ao álcool e a opióides, doença de Alzheimer e processos inflamatórios (CARRANZA, 2012). No entanto, também possui efeitos colaterais, tais como alterações na cognição e na memória, euforia, depressão, efeitos sedativos e psicóticos importantes (HONÓRIO et al., 2006). Por esse motivo seu uso medicinal deve ser embasado por dados que demonstrem sua eficácia clínica (TÉLLEZ, 2015).

Sabe-se ainda que a alta pressão intraocular, fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma, pode ser controlada pelo uso da planta *Cannabis*, porém seu efeito nesse caso é de curta duração sendo efetivo somente com doses elevadas. Dessa forma, seu uso é recomendado principalmente em casos mais graves (HONÓRIO et al., 2006).

A atividade analgésica relacionada ao uso de compostos canabinóides é extremamente estudada. Contudo, sua utilização como analgésico não é consolidada devido ao seu efeito psicoativo, além de não apresentar mecanismo de ação elucidado (HONÓRIO et al., 2006). Sabe-se que em uso recreativo a *Cannabis sativa* é descrita por ter um efeito paradoxal sobre a ansiedade. Além disso, estudos mostram que doses baixas de canabinóides atuam melhor sobre a ansiedade do que quando comparados com doses elevadas. Uma das possíveis razões para esse efeito é que existam funções diferentes para os receptores CB1 dependendo de sua localização nas regiões do cérebro (SAITO et al., 2010).

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE CEREBRAL

O sistema canabinóide endógeno é constituído pelos receptores canabinóides (CB1 e CB2), os endocanabinóides (eCB), tais como anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) e o aparato bioquímico responsável por sintetizar essas substâncias e finalizar suas ações. Para que ocorra a ativação dos receptores CB1 e CB2, é necessário que aconteça a interação com os agonistas desses receptores, que no caso do sistema endógeno, são os endocanabinóides. Ambos os receptores CB1 e CB2 são acoplados a proteína G e possuem sete domínios transmembrana. O receptor CB1 está expresso nas terminações nervosas pré-sinápticas e é acoplado à proteína G inibitória, que, quando ativada, leva à inibição da enzima adenilato ciclase. Conseqüentemente, ocorre diminuição dos níveis intracelulares de AMPc e diminuição da ativação de quinases (tais como, proteína quinase A e proteína quinase C), provocando diminuição do influxo de cálcio em neurônios pré-sinápticos. A diminuição do influxo do cálcio resultante da ativação do receptor CB1 leva à diminuição da liberação de uma ampla gama de neurotransmissores, incluindo GABA, glutamato, serotonina e acetilcolina. Já o CB2 é o principal receptor de canabinóide no sistema imune e possui papel na imunomodulação ao regular a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Ainda que seja predominante em células do sistema imune, CB2 também pode ser expresso em neurônios (SAITO et al., 2010; KATCHAN et al., 2016; MIZRAHI et al., 2017).

Os receptores canabinóides CB1 e CB2 também agem regulando a fosforilação e ativação de diferentes membros da família de proteínas MAP quinases. As MAP quinases, por sua vez, controlam a expressão de genes relacionados com a proliferação celular, motilidade, adesão, apoptose e o metabolismo da glicose (KATCHAN et al., 2016).

Os endocanabinóides podem se acoplar a outros receptores, como por exemplo, ao receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1), um canal iônico. Dentro do sistema nervoso central, o TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós-sinápticos e é possível que seja ativado de forma intracelular pela anandamida (SAITO et al., 2010).

Os neurotransmissores clássicos, tais como a acetilcolina, os aminoácidos (glutamato e GABA) ou as monoaminas (dopamina, serotonina), preenchem os seguintes critérios: 1) os transmissores são sintetizados nos terminais pré-sinápticos a partir de precursores específicos e armazenados em vesículas sinápticas; 2) eles são liberados na fenda sináptica após um influxo de cálcio; 3) há mecanismos específicos para que finalizem suas ações, incluindo a recaptação e o metabolismo (SAITO et al., 2010).

Os endocanabinóides não seguem esses critérios, o que os torna mensageiros químicos atípicos. A síntese de endocanabinóides ocorre na membrana de neurônios pós-sinápticos após influxo de cálcio e conseqüente ativação das fosfolipases (fosfolipase D no caso de AEA e diacilglicerol lipase no caso de 2-AG). Essas fosfolipases convertem os fosfolipídeos em endocanabinóides. Estes atingem a fenda sináptica por difusão e se acoplam aos receptores pré-sinápticos (CB1). O resultado da ativação dos receptores CB1 é uma diminuição no influxo de cálcio nos terminais axônicos e, dessa forma, ocorre diminuição da liberação do neurotransmissor. Os endocanabinóides são removidos da fenda sináptica por recaptação e uma vez dentro dos neurônios, a anandamida provoca a ativação dos receptores TRPV1, o que leva a despolarização da membrana pós-sináptica (SAITO et al., 2010).

EXPRESSÃO DE RECEPTORES CANABINOIDES CB1 E B2

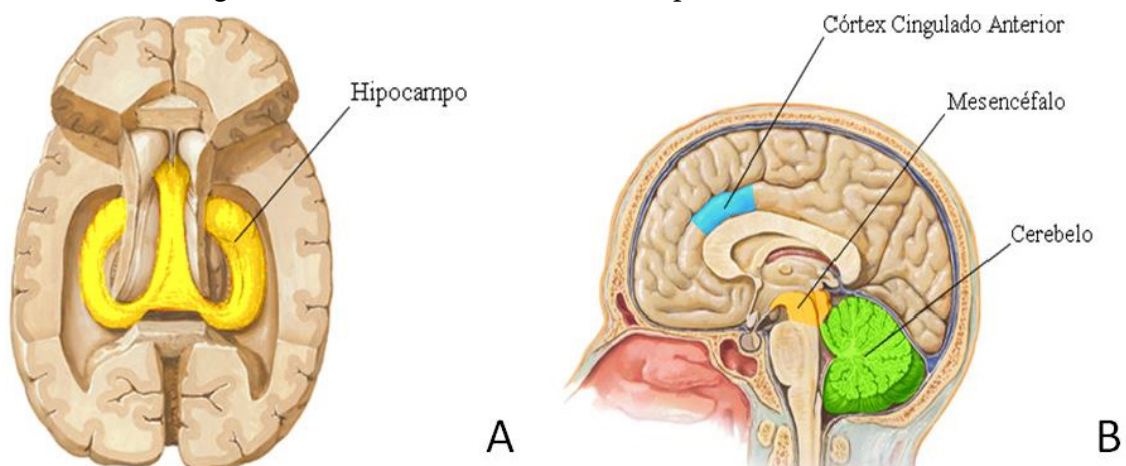
A expressão do receptor CB2 no cérebro é baixa em condições fisiológicas, em relação à expressão de CB1. Tal fato sugere que provavelmente o receptor CB2 não tenha importância significativa no funcionamento fisiológico do cérebro. Entretanto, em condições patológicas, tais como o vício de drogas, os receptores CB2 sofrem upregulation. Ambos os receptores canabinóides CB1 e CB2 são acoplados a proteína G, embora eles tenham distribuição distinta no sistema nervoso central. No geral, o receptor CB1 é expresso nos terminais neuronais de neurônios GABAérgicos, incluindo na área tegmentar ventral do mesencéfalo e do hipocampo. A ativação de CB1 reduz a liberação de GABA pelos neurônios pré-

sinápticos, bloqueando a inibição realizada por GABA nos neurônios pós-sinápticos e, dessa forma, permitindo a excitação desses neurônios. Já o CB2 é expresso em neurônios pós-sinápticos, cuja ativação leva à hiperpolarização da membrana dos neurônios pós-sinápticos e inibe a ação desses neurônios. Ativação de CB2 reduz a excitabilidade neuronal por meio de diferentes mecanismos. Na área tegmentar ventral, ao atuar nos neurônios dopaminérgicos, ativação de CB2 modula a função dos canais de potássio. Em neurônios do córtex pré-frontal, o receptor CB2 é acoplado a proteína Gq-PLC-IP3, a qual provoca abertura de canais de cloreto dependentes de cálcio, hiperpolarizando a membrana desses neurônios e resultando na inibição neuronal. Nos neurônios piramidais do hipocampo, a ativação de receptor CB2 leva a ativação do co-transportador Na⁺/bicarbonato e causa hiperpolarização. A expressão relativamente alta de CB2 em neurônios dopaminérgicos sugere que eles modulam uma série de funções associadas à dopamina, tais como a ingestão de comida, o peso corpóreo, a depressão, a ansiedade e os comportamentos semelhantes ao da esquizofrenia. Dessa forma, pode-se sugerir que esses receptores têm importante impacto no sistema mesocorticolímbico, estando associado as funções cerebrais, incluindo atividades psíquicas, cognitivas e neurobiológicas (CHEN et al., 2017).

ÁREAS ANATÔMICAS AFETADAS PELO USO DA CANNABIS: ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS

As anormalidades neuroanatômicas decorrentes do uso da Cannabis foram encontradas, principalmente, em regiões com alta concentração de receptores CB1, às quais o THC se vincula para exercer seus efeitos psicoativos. Tal fato pode ser evidenciado na maioria dos estudos, em que houve destaque para as anormalidades do hipocampo (Figura 1), que possui uma densidade de receptores canabinóides elevada em relação a outras regiões cerebrais (1680 locais de ligação). Alterações neuroanatômicas também foram encontradas em regiões pré-frontais e no córtex cingulado anterior com densidades altas de receptores canabinóides (627 e 518 sítios de ligação, respectivamente). Além disso, a amígdala e cerebelo, regiões cerebrais que mostram anomalias consistentes, também possuem uma alta densidade de receptores canabinóides (102 e 137 locais de ligação, respectivamente). Nas áreas citadas anteriormente, as anormalidades macroscópicas relatadas à necrópsia de usuários crônicos de maconha foram o volume e a densidade da substância cinzenta reduzidos e morfologia alterada (LORENZETTI et al., 2016).

Figura 1 – Áreas do encéfalo afetadas pelo uso de Cannabis.



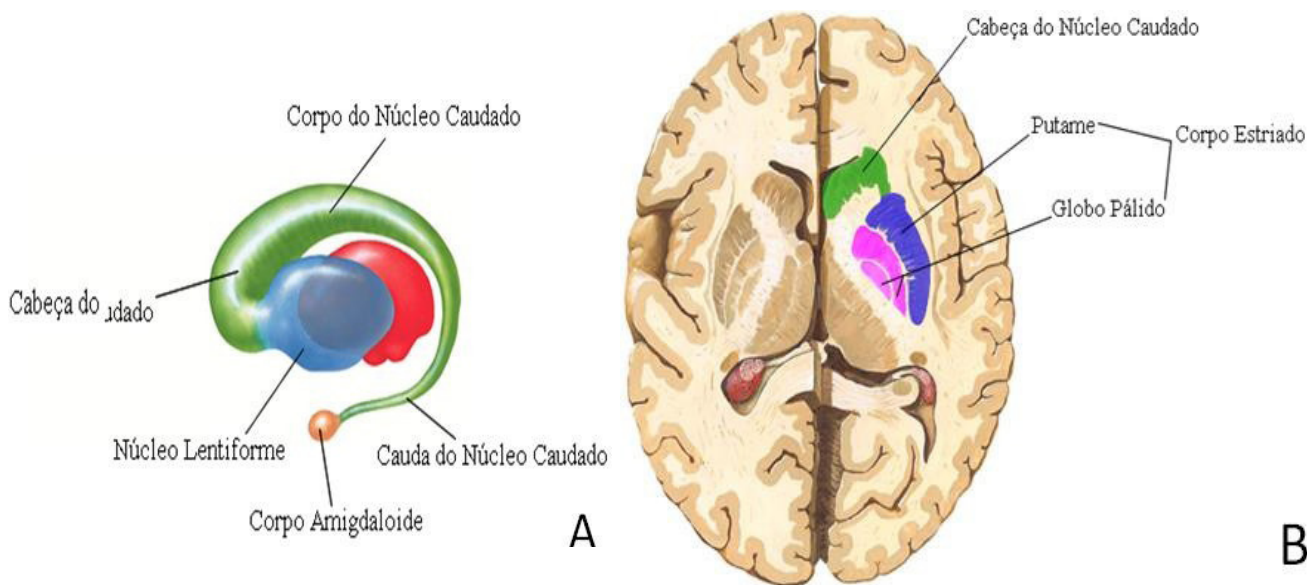
Representação esquemática do encéfalo, destacando estruturas acometidas pelo uso de Cannabis. (A) Vista superior de um corte transversal do telencéfalo; (B) vista medial do hemi-encéfalo direito.

Fonte: Modificado de NETTER, 2014.

A distribuição de receptores CB1 citada anteriormente pode estar relacionada com a capacidade dos agonistas dos receptores CB1 de prejudicar a cognição e a memória, alterar o controle da função motora e produzir anti-nocicepção. Esses efeitos prejudiciais ocorrem durante a intoxicação aguda da *Cannabis*, porém ainda não é certa a extensão em que os efeitos podem ser reversíveis com a abstinência no caso de usuários crônicos. Atualmente, existem evidências que indicam que o uso prolongado de *Cannabis* resulta em prejuízos definitivos, porém sutis, que persistem além do período de intoxicação aguda. Alguns estudos demonstram disfunção cognitiva em usuários de *Cannabis* durante a intoxicação e por várias horas após o ato de fumá-la, outros apresentam prejuízo somente por poucos dias, tendo outros estudos demonstrado prejuízos duradouros por mais de um mês após a interrupção do uso (PESA; SOLOWIJ, 2010; KATCHAN et al., 2016;).

Embora a maior parte das anormalidades seja encontrada em áreas ricas em receptores CB1, tais como o hipocampo, a amígdala, o corpo estriado (Figura 2) e o córtex pré-frontal (PFC) (Figura 3), outras áreas, contendo baixas concentrações destes receptores também demonstraram alterações. Diante desse fato, houve a necessidade de compreender o mecanismo pelo qual essas alterações acontecem. Alterações em regiões que concentram muitos receptores CB1 podem estar relacionadas: 1) ao acúmulo de THC e seus metabólitos em neurônios devido ao uso regular de *Cannabis*, o que leva à neurotoxicidade, em que é observada diminuição do tamanho dos neurônios e do número de sinapses; 2) regulação negativa, adaptação e mudanças moleculares e de sinalização dos receptores canabinóides; 3) mudanças na vascularização das regiões. As alterações crônicas induzidas por canabinóides em regiões com altas concentrações dos receptores em questão podem se propagar funcionalmente e estruturalmente para regiões com baixas densidades destes receptores, tais como o córtex parietal e o córtex orbitofrontal devido a conexões estruturais e funcionais entre as regiões (LORENZETTI et al., 2016).

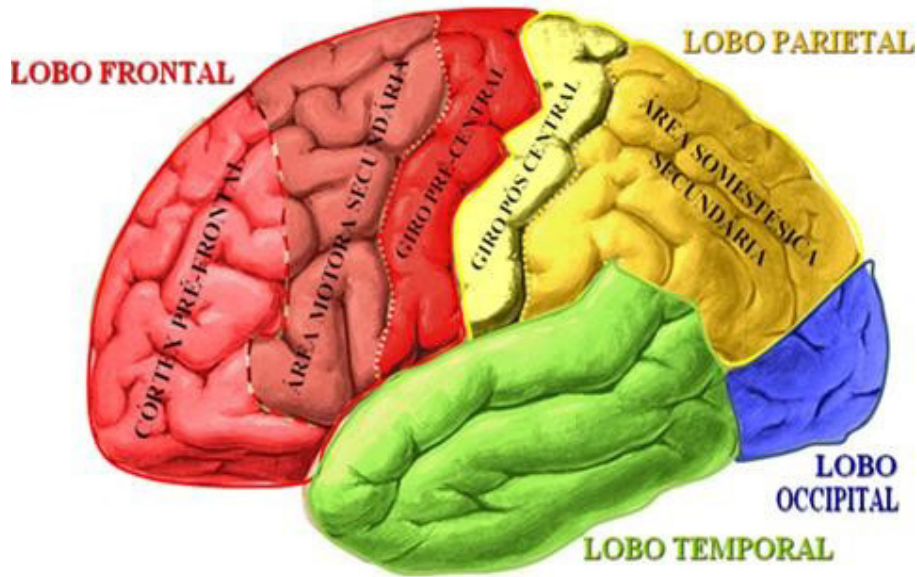
Figura 2 – Áreas do cérebro afetadas pelo uso de *Cannabis*.



Representação esquemática do encéfalo, destacando estruturas acometidas pelo uso de *Cannabis*. (A) Vista lateral de núcleos da base do cérebro; (B) vista superior de um corte transversal do cérebro destacando os núcleos da base.

Fonte: Modificado de NETTER, 2014

Figura 3 – Áreas do telencéfalo afetadas pelo uso de Cannabis.



Representação esquemática do telencéfalo, destacando estruturas acometidas pelo uso de Cannabis. (A) Vista lateral do hemisfério esquerdo. Os danos corticais mais severos ocorrem no córtex pré-frontal, parte anterior do lobo frontal (destaque em vermelho) e no lobo parietal (destaque em amarelo).

Fonte: Modificado de NETTER, 2014.

Os compostos THC e CBD também demonstraram ter efeitos opostos sobre a atividade funcional e a conectividade entre regiões cerebrais ricas em receptores canabinóides, como o hipocampo, a amígdala, o corpo estriado, o cerebelo e o PFC. Essas alterações na função cerebral, documentadas usando a ressonância magnética funcional (RM), sugerem que o CBD pode modular os efeitos do THC sobre a ansiedade e as experiências psicóticas em humanos, uma vez que os participantes pré-tratados com CBD não experimentaram efeitos psicogênicos e ansiogênicos do THC. Portanto, existem evidências que sugerem que o CBD é neuroprotetor e atenua nos efeitos adversos do THC, sendo inclusive capaz de melhorar os efeitos danosos do THC. Entretanto, o CBD é raramente encontrado em níveis elevados nas linhagens disponíveis, o que impede que ele exerça esse efeito atenuador (CURRAN et al., 2016; LORENZETTI et al., 2016).

Outros estudos mostraram uma ligação direta, a alteração da conectividade entre regiões funcionalmente e estruturalmente relacionadas e a alteração dos volumes da substância cinzenta nas mesmas áreas. Os usuários de Cannabis apresentam comprometimento da conectividade funcional e estrutural entre regiões com muitos receptores de canabinóides (hipocampo) e poucos receptores de canabinóides (córtex parietal e giro frontal inferior). Além disso, apresentaram alterações neuroanatômicas em ambas as regiões. Estas regiões são componentes integrais da recompensa do cérebro, da memória e dos sistemas de atenção e podem mediar os déficits que os usuários de Cannabis mostram nesses domínios. O sistema canabinóide endógeno tem um papel crítico nessas funções e sua perturbação pela administração aguda de Cannabis é mediada pelos receptores de canabinóides, principalmente o receptor CB1 (PESA; SOLOWIJ, 2010; LORENZETTI et al., 2016).

PSICOSES E O USO DA CANNABIS

O aparecimento acelerado de psicoses, bem como o aumento de internações hospitalares relacionadas ao uso de *Cannabis*, tem sido associado ao aumento da disponibilidade de linhagens de *Cannabis* altamente potentes, ou seja, contendo alta proporção do componente THC. Este componente psicoativo exerce efeitos adversos persistentes sobre a cognição, a saúde mental e o cérebro. Paralelamente, há níveis decrescentes de outros compostos de *Cannabis* nas linhagens, como o canabidiol (CBD), que tem sido apresentado como um potencial agente terapêutico para condições que vão desde dor crônica e convulsões até sintomas psiquiátricos (LORENZETTI et al., 2016).

Relatos de caso demonstram detalhadas descrições de sintomas psicóticos que podem ocorrer durante a intoxicação com *Cannabis*, e são incluídos sintomas como despersonalização, desrealização, paranóia, ideias de referência, fuga de ideias, pensamento acelerado, pensamento desorganizado, delírios persecutórios, delírios de grandeza, alucinações auditivas e visuais e prejuízos na atenção e memória (SEWELL et al., 2010). Os relatos demonstram, ainda, que o abuso frequente de *Cannabis* pode tornar maior o risco para desenvolvimento de esquizofrenia e sintomas psicóticos crônicos (DIEHL et al., 2010).

Psicose pode ser definida como uma síndrome clínica composta de vários sintomas, sendo que os transtornos psicóticos são definidos por anormalidades em um, ou mais, dos cinco domínios: alucinações, delírios, pensamento e fala desorganizada, comportamento desorganizado ou anormal (incluindo catatonia) e sintomas negativos. A alucinação e o delírio são sintomas positivos, ou seja, eles dizem respeito à realidade distorcida. A alucinação é a experiência sensorial na ausência de estímulos externos, como ouvir vozes ou ver coisas que não existem. Já o delírio consiste em imaginar o que não existe, é uma crença tida como surreal pela maioria da sociedade (CHALUB, 2013; GAEBEL; ZIELASEK, 2015).

Transtorno psicótico e sintomas psicóticos não são sinônimos, e distingui-los é importante. Sintomas psicóticos englobam pensamento e fala desorganizados, alucinações, delírios e outras alterações na percepção. Já um transtorno psicótico, como a esquizofrenia, caracteriza-se por sintomas psicóticos persistentes e déficits funcionais na maior parte das esferas da vida (SEWELL et al., 2010).

Mesmo que milhões de pessoas utilizem *Cannabis*, poucos vivenciam sintomas psicóticos, e quase nenhum indivíduo desenvolve transtorno psicótico. Esse fato evidencia a necessidade de interação de outros fatores com exposição à *Cannabis* para aumentar a probabilidade de um desfecho psicótico. Pesquisas demonstraram a associação da exposição à *Cannabis* com altos índices de desfechos psicóticos em indivíduos com escores mais elevados nas medidas de propensão à psicose. Essa pesquisa relatou que indivíduos com alto risco de desenvolver psicose associado ao uso da *Cannabis* está diretamente relacionado ao histórico familiar ou aos sintomas prodrômicos (SEWELL et al., 2010).

Mesmo que seja difícil explicar a verdadeira natureza da relação entre o consumo regular de *Cannabis* e o desenvolvimento de psicose, estudos sugerem que o consumo regular de *Cannabis* – em especial entre adolescentes e jovens adultos – aumenta o risco de desenvolver esquizofrenia e favorece a manifestação do transtorno em indivíduos vulneráveis. Verifica-se um aumento do consumo de *Cannabis*, expresso no número crescente de consumidores, o que torna crucial o entendimento sobre a relação entre a exposição à *Cannabis* e o desenvolvimento de psicose (ANDRADE, 2010).

De acordo com Sewell et al. (2010), os critérios geralmente aplicados para estabelecer a relação entre exposição à *Cannabis* e causalidade da psicose incluem temporalidade, força e direção da associação, gradiente biológico, consistência e especificidade, coerência e plausibilidade biológica.

Um dos primeiros estudos experimentais realizados sob o apoio técnico do *LaGuardia Committee on Marijuana*, em 1944, indicou que 12,5% dos indivíduos relataram a experiência de reações psicóticas com doses em torno de 30 a 50 mg de *Cannabis* oral e de 8 a 30 mg de *Cannabis* inalada. Entretanto, esses indivíduos eram prisioneiros e não se pode assegurar que estivessem isentos de transtornos psiquiátricos. Realizou-se um estudo sobre os efeitos de doses orais não analisadas de extrato de *Cannabis* (entre

50 e 70mg de THC) em 12 médicos presumivelmente saudáveis, e os indivíduos relataram pensamento fragmentado, dissociação entre pensamentos e ação, distúrbio na percepção temporal e espacial, ilusões e alucinações visuais, desrealização e despersonalização, alterações de humor, ansiedade e déficits de memória. Alguns se mostraram com ideação delirante sobre a presença de gravadores escondidos, medos de serem hipnotizados, submetidos à eletroconvulsoterapia (ECT), e de desenvolverem esquizofrenia. Um dos participantes tornou-se hipomaniaco, com delírios persecutórios, recusando-se a responder a perguntas por temer receber a certidão de insano e necessitou de clorpromazina intramuscular. Por outro lado, um estudo duplo-cego controlado com placebo realizado por Melges, com dose alta e baixa de THC, relatou sintomas nucleares de psicose nos usuários de *Cannabis*, incluindo paranóia e transtorno de pensamento. Os indivíduos descreveram “dificuldades de rastreamento”, envolvendo fuga de pensamentos, bloqueio de pensamentos e perda do pensamento. Outros estudos similares relataram uma série de sintomas psicóticos com *Cannabis* relacionada à dose (SEWELL et al., 2010).

Os prejuízos relacionados ao uso agudo da *Cannabis* estão relacionados à diminuição da atenção. O desempenho prejudicado na atenção contínua, em tarefas de atenção seletiva, focadas e divididas, assim como na memória sensorial pré-atencional, foi demonstrado posteriormente ao uso de *Cannabis* em humanos. Desempenho prejudicado quanto à exatidão, índices mais altos de erros e tempos de reação mais lentos parecem estar relacionados à dose em alguns estudos. Em relação aos usuários regulares de *Cannabis*, eles podem desenvolver tolerância a alguns dos efeitos agudos da *Cannabis* (PESA; SOLOWIJ, 2010).

O estudo de controles que presumidamente não apresentavam transtornos psiquiátricos apresentou efeitos psicotomiméticos não particularmente robustos nos indivíduos que receberam doses de 20 mg de THC via inalatória ou 40 mg via oral, mas alguns indivíduos experimentaram idéias de referência ou delírios de que estavam utilizando testes secretos (não explicados) e dispositivos de gravação escondidos. Em doses maiores, foram relatados efeitos psicotomiméticos que incluíam delírios, enfraquecimento de associações e ilusões notáveis (SEWELL et al., 2010).

Um estudo sobre o aprendizado de nomeação de rostos dependente do hipocampo em adultos jovens usuários frequentes encontrou aprendizado de memória de curto e de longo prazo prejudicados, e hipoativação das regiões frontal e temporal com concomitante hiperativação da região parahipocampal durante o aprendizado, refletindo déficits funcionais e processos compensatórios dos usuários. Diferentes estudos demonstram hipoativação ou hiperativação nas mesmas regiões durante o desempenho de tarefas similares, isso pode ser devido aos parâmetros variáveis de uso de *Cannabis*, tais como a extensão da exposição ou a idade de início do uso, mas são necessários mais estudos para entender quando e sob que condições é provável que se manifeste a ativação aumentada ou diminuída, assim como a extensão em que outras regiões cerebrais são requisitadas para compensar a ineficiência (PESA; SOLOWIJ, 2010).

Dentre os prejuízos relacionados ao uso a longo prazo de *Cannabis*, está o déficit de atenção seletiva. Este fator está relacionado à duração, frequência e idade de início de uso. Usuários de longo prazo apresentam dificuldade em filtrar as informações irrelevantes; esse déficit se torna mais pronunciado quanto mais longo tenha sido o uso de *Cannabis*. Além disso, somente é evidente uma recuperação parcial após um período médio de abstinência de dois anos e não há melhora com o aumento dos meses de abstinência, sugerindo que a recuperação parcial possa ocorrer de forma relativamente breve após a cessação do uso e que o prejuízo duradouro pode refletir em neuroadaptações de longa duração. O início precoce do uso de *Cannabis* (antes dos 16 anos) é um forte fator de déficits de atenção durante a idade adulta e mesmo o uso relativamente leve de uma vez por semana está relacionado a alguma disfunção na atenção em adultos jovens (PESA; SOLOWIJ, 2010). Segundo Diehl et al. (2010), por volta dos 16 anos, o sistema endocanabinóide apresenta alta de densidade de receptores e, por isso, tem-se a hipótese de que uma alteração crônica neste sistema pode gerar déficits neuropsicológicos e neurocognitivos permanentes.

Problemas de memória de curto prazo estão entre as consequências do uso de *Cannabis* mais frequentemente auto relatadas por indivíduos que usam a droga, sendo uma das razões comumente informadas para abandonar ou reduzir o uso de *Cannabis*. Os déficits no aprendizado e na memória verbais são prejuízos associados ao uso agudo de *Cannabis*, tendo destaque o prejuízo na rememoração imediata e tardia livre de informação, além de existirem evidências de dificuldades na manipulação dos conteúdos da memória operacional, incapacidade para utilizar o processamento e organização semântica para otimizar a codificação da memória episódica e desempenho de recuperação prejudicado (PESA; SOLOWIJ, 2010).

Andrade (2010) relata que o THC diminui a memória imediata em controles saudáveis e em indivíduos com esquizofrenia, de maneira dose-dependente. Os indivíduos com esquizofrenia mostraram-se mais sensíveis aos efeitos do THC sobre a memória imediata. Verificou-se, também, uma desregulação da memória a longo prazo, sem diferenças entre indivíduos saudáveis e pacientes com esquizofrenia.

Tarefas mais específicas dependentes do hipocampo, tais como as tarefas de memória associativa pictórica, também foram investigadas em usuários de *Cannabis* com abstinência de uma semana. O desempenho da tarefa não diferiu entre adultos jovens que eram usuários moderados e controles não usuários, mas a exatidão da rememoração diminuiu em função da exposição à *Cannabis* (PESA; SOLOWIJ, 2010).

A *Cannabis* altera a percepção do tempo, tanto durante a intoxicação aguda como crônica. Tipicamente, o tempo é subestimado, a experiência subjetiva é a de que o tempo passa mais lentamente. A estimativa do tempo envolve a capacidade de julgar e planejar a ordem temporal dos eventos comportamentais para permitir a adaptação bem sucedida do comportamento. Esses processos podem ser sustentados pela modulação canabinóide da transmissão glutamatérgica cortical e da transmissão dopaminérgica do corpo estriado. As áreas relacionadas a esse processo incluem o cerebelo, os núcleos da base, o córtex pré-frontal e o córtex parietal. Demonstrou-se que usuários crônicos de *Cannabis* estavam prejudicados em uma tarefa clássica de condicionamento de piscar com atraso, que reflete a integridade funcional cerebelar, o que pode estar associado às alterações estruturais relatadas em usuários crônicos de *Cannabis* (PESA; SOLOWIJ, 2010).

A literatura relata que os canabinóides provocam prejuízos cognitivos temporários relacionados à dose, incluindo déficits no aprendizado, na memória de curto prazo, na memória operacional, na função executiva, na capacidade de abstração, na tomada de decisões e na atenção. Além desse padrão de déficits cognitivos, também se observa na esquizofrenia o déficit cognitivo mais robusto induzido pelo THC, a memória verbal. O THC intravenoso provoca robustos prejuízos dose-dependentes na memória verbal imediata e tardia (30 minutos) em indivíduos saudáveis (SEWELL et al., 2010). A *Cannabis* pode agravar quadros de esquizofrenia, além de constituir um importante fator desencadeador da doença em indivíduos predispostos. Por conta disso, indivíduos esquizofrênicos usuários de *Cannabis* e seus familiares precisam ser orientados acerca dos riscos envolvidos. Do mesmo modo, indivíduos com fatores de risco e antecedentes familiares para a doença também devem receber orientação (RIBEIRO et al., 2005).

De acordo com Barlow e Durand (2016), a esquizofrenia, principal representante do espectro da psicose, é um transtorno que possui um amplo espectro de disfunções que podem ser cognitivas e emocionais que incluem ilusões e alucinações; desorganização de discurso e comportamento; assim como emoções inapropriadas para certas situações.

A esquizofrenia, assim como outros transtornos psicóticos, apresenta uma distorção extrema da realidade. É possível distinguir três tipos de sintomas na esquizofrenia, sendo eles sintomas positivos, sintomas negativos e sintomas desorganizados. Os sintomas positivos são ditos como mais óbvios. Este tipo de sintoma diz respeito à realidade distorcida, sendo estes os delírios e alucinações. Os delírios são definidos como uma crença tida como surreal pela maioria da sociedade, já as alucinações são consideradas experiências sensitivas na ausência de estímulos (BARLOW; DURAND, 2016). Segundo Palaniyappan e Liddle (2012), as alucinações mais comuns para as pessoas com esquizofrenia são as auditivas.

Os sintomas negativos referem-se ao comportamento social anormal que incluem avolia, alogia, anedonia e embotamento afetivo (Tabela 1) (BARLOW; DURAND, 2016).

Os sintomas desorganizados são os menos estudados e sua prevalência na esquizofrenia é incerta. Estes envolvem a desorganização de discurso e o afeto inadequado. Nem todos os pacientes do espectro psicótico se enquadram perfeitamente na esquizofrenia surgindo as variações, que são transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante e transtorno psicótico breve (BARLOW; DURAND, 2016).

Pela história da doença e os preconceitos criados sobre ela, é importante frisar que indivíduos com transtornos psicóticos, geralmente, não são agressivos ou perigosos. Os riscos de agressão são geralmente atribuídos a indivíduos com transtorno de personalidade e com transtorno de abuso de substâncias (DOUGLAS et al., 2009).

Tabela 1 - Sintomas negativos relacionados ao desenvolvimento de psicoses.

SINTOMA NEGATIVO	DEFINIÇÃO
Avolia	Também conhecida como apatia, consiste em pouco interesse em qualquer coisa, como negligenciar a higiene pessoal.
Alogia	Consiste na falta de conteúdo em discursos ou conversas. Pessoas com esse sintoma só são capazes de responder perguntas com respostas curtas. Pode, ainda, assumir a forma de comentários atrasados ou respostas lentas às perguntas.
Embotamento afetivo	É a dificuldade de exteriorizar as emoções.

Fonte: (BARLOW; DURAND, 2016).

Barlow e Durand (2016) deixam claro que o termo *comportamento psicótico* vem sendo usado para descrever uma série de comportamentos incomuns, porém envolve delírios e/ou alucinações. Os diversos transtornos psicóticos se diferenciam por ausência ou presença de certos sintomas.

De maneira geral, pode-se afirmar que a exposição à *Cannabis* está associada a um impacto negativo no curso e na expressão da esquizofrenia. O consumo inalado de *Cannabis* pode intensificar os sintomas de esquizofrenia, e o uso contínuo prenuncia mais sintomas psicóticos e agrava o prognóstico de indivíduos que já têm esquizofrenia (SEWELL et al., 2010).

Diehl et al. (2010) também relata que o abuso de *Cannabis* em indivíduos com transtornos psiquiátricos, levando em consideração a idade de início de uso, a quantidade consumida e a duração da exposição, vem sendo reconhecido como um possível fator de risco para o desencadeamento de episódios psicóticos agudos, alterações comportamentais, prejuízos cognitivos, exacerbação de sintomas e consequências negativas no curso dos transtornos.

Estudos apontam que os adolescentes com primeiro episódio de psicose possuem escores menores de sintomas negativos e um prognóstico melhor que aqueles que não utilizam *Cannabis*. Vale ressaltar que indivíduos com esquizofrenia que usam *Cannabis* também apresentam escores menores em sintomas negativos (SEWELL et al., 2010).

Em um estudo para caracterizar os efeitos do THC em indivíduos com esquizofrenia, no qual todos os pacientes estavam tomando doses terapêuticas de medicações antipsicóticas (antagonistas do receptor D2 de dopamina) e estavam clinicamente controlados, o THC intensificou temporariamente uma série de sintomas positivos e negativos, alterações perceptuais, déficits cognitivos e efeitos colaterais de medicações associados à esquizofrenia, sem produzir nenhum efeito benéfico. Além disso, observou-se que os indivíduos com esquizofrenia foram mais suscetíveis aos efeitos do THC do que os controles. Vale salientar que os indivíduos com esquizofrenia eram mais vulneráveis aos prejuízos de aprendizado relacionados ao THC; com 5 mg, esses indivíduos não foram capazes de aprendizado. Os aumentos nos sintomas relatados foram breves, similares aos sintomas típicos dos indivíduos, e ocorreram mesmo quando os mesmos estavam clinicamente controlados. (SEWELL et al., 2010).

O uso da *Cannabis* pode exacerbar sintomas psicóticos de indivíduos com esquizofrenia, sobretudo os sintomas positivos. Além disso, pode induzir recaídas, intensificar sintomatologia negativa no curso do transtorno e contribuir para pior aderência ao tratamento, levando a um maior número de hospitalizações (DIEHL et al., 2010).

O THC induziu um conjunto de sintomas positivos de esquizofrenia, incluindo desconfiança, delírios paranóides e grandiosos, desorganização conceitual, pensamento fragmentado e alterações perceptuais. Essa droga também produziu despersonalização, desrealização, percepções sensoriais distorcidas, percepção corporal alterada, sentimentos de irrealidade e extrema lentificação do tempo em indivíduos saudáveis (SEWELL et al., 2010).

Esses efeitos foram relatados por indivíduos saudáveis, e apresentam notável similaridade com os tipos de sintomas psicóticos de indivíduos com esquizofrenia. Pesquisas mostram que 2,5 mg (I.V.) de THC leva a efeitos semelhantes em indivíduos saudáveis (SEWELL et al., 2010).

Diehl et al. (2010) afirma que tanto indivíduos com transtornos psicóticos quanto usuários regulares de *Cannabis* apresentam prejuízos das habilidades profissionais, do desempenho social, neurocognitivos (motivação, planejamento, função visuo-espacial, impulsividade, desatenção e hiperatividade) e acadêmicos. Quanto mais precoces forem as exposições ao abuso de *Cannabis*, particularmente durante a fase de desenvolvimento cerebral, menor é a chance de melhora desses prejuízos.

O THC produz efeitos parecidos com os sintomas negativos da esquizofrenia, como afeto embotado, relação de comunicação (*rapport*) reduzida e falta de espontaneidade, retardo psicomotor e retraimento emocional. Esses sintomas negativos podem ser confundidos pelos efeitos catalépticos e sedativos dos canabinóides. A exposição prolongada aos canabinóides tem sido associada a sintomas do tipo negativo persistentes (SEWELL et al., 2010).

Andrade (2010) também relata que os sintomas negativos descritos podem ser confundidos pelos efeitos da sedação e catalepsia do THC. Afirma, ainda, que além dos sintomas negativos, foi descrita uma síndrome amotivacional associada ao consumo crônico de *Cannabis*, que se caracteriza por amotivação, apatia, isolamento social, redução de interesses, déficits de concentração e da capacidade de julgamento, letargia, alterações da memória e incapacidade de realização ocupacional.

Indivíduos que desenvolveram psicose aguda após a exposição à *Cannabis* apresentam uma probabilidade 10 vezes mais alta de terem um histórico familiar de esquizofrenia do que pacientes que tenham uma avaliação negativa quanto ao uso de *Cannabis* (SEWELL et al., 2010).

Estudos realizados em gêmeos monozigóticos e dizigóticos demonstram que há um aumento do risco

da doença em familiares de indivíduos com esquizofrenia. Quanto maior for o grau de parentesco, maior é o risco, sendo que tal elevação de risco não pode ser explicada exclusivamente pela influência de fatores psicossociais ou pelo acaso (ANDRADE, 2010).

Portanto, a *Cannabis* e os canabinóides naturais e sintéticos administrados por diferentes vias podem produzir um conjunto de sintomas positivos, sintomas negativos e déficits cognitivos em indivíduos saudáveis que são similares aos sintomas da esquizofrenia. Esses efeitos são relacionados à dose e não perturbam a orientação, durando de minutos a horas. Um pequeno número de indivíduos sensíveis experimenta efeitos psicomiméticos robustos, mas não se sabe com clareza o que provoca essa vulnerabilidade. Em indivíduos com esquizofrenia, o uso de canabinóides intensifica temporariamente os sintomas. Por fim, além de seus efeitos psicomiméticos, os canabinóides são capazes de provocar outros efeitos temporários agudos, que incluem euforia, relaxamento, aumento de apetite, ansiedade ou ansiedade e taquicardia (SEWELL et al., 2010).

Ainda que a existência de muitos efeitos nocivos da maconha continue inconclusivo, recomenda-se que os profissionais de saúde informem os indivíduos usuários de maconha sobre os efeitos nocivos já comprovados, como por exemplo, danos respiratórios para usuários crônicos, risco de desenvolver dependência para usuários diários e déficit cognitivo para os usuários crônicos (RIBEIRO et al., 2005).

CONCLUSÃO

A partir desse artigo de revisão de literatura é possível concluir que há uma correlação entre o consumo de *Cannabis* e o desenvolvimento de psicoses, sendo o uso de *Cannabis*, associado a outros fatores de risco, uma variável importante para o surgimento de psicoses. Isso é devido especialmente à ação do seu principal composto psicoativo, o THC sobre receptores do sistema endocanabinóides presentes no cérebro.

Embora a concentração dos compostos psicoativos da *Cannabis* sofra variações de acordo com uma série de fatores, como por exemplo, genéticos, ambientais, tempo de cultivo e tempo de maturação, a possibilidade de hibridização das diversas linhagens de *Cannabis* favorece a alteração dos componentes da planta através da seleção artificial pelo ser humano que busca explorar compostos específicos, sendo o principal composto buscado o THC devido aos seus efeitos psicoativos.

Na ingestão de *Cannabis* rica em THC, este pode se associar ao receptor CB1, expresso nas terminações nervosas pré-sinápticas, e levar ao desenvolvimento de anormalidades neuroanatômicas, com destaque para alterações do hipocampo, do córtex cingulado anterior, de regiões pré-frontais, da amígdala e do cerebelo, os quais possuem alta densidade deste receptor, podendo haver danos definitivos no desenvolvimento de transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, após o uso prolongado.

Portanto, a ação dos canabinóides, principalmente do THC, no cérebro de indivíduos já suscetíveis ao desenvolvimento de psicoses em decorrência de fatores genéticos ou por já possuírem um transtorno psicótico, associada ao início de uso precoce de *Cannabis*, na adolescência, por exemplo, e a fatores como duração e frequência de uso da *Cannabis*, pode levar a alterações estruturais e a prejuízos definitivos, dentre os quais o estabelecimento de psicoses, constituindo uma inter-relação entre o consumo de *Cannabis* e o desenvolvimento de psicoses.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M.H.C.N. **O papel da *Cannabis* na etiopatogênese da Esquizofrenia**. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria e Saúde Mental.) 30f.. Faculdade de Medicina da Universidade de Porto, Porto, 2010.

ANDRE, C. M. et al. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. **Front. Plant. Sci**,

v. 7, n. 19, Feb. 2016.

ATAKAN, Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. **Ther. Adv. Psychopharmacol.**, v. 2, n. 6, p. 241-254, Dec. 2012.

BAESSO, D. C. **Cannabis**: Geografia econômica e política. 2013. f. 118. Trabalho de conclusão de curso (Geografia) – Instituto de Ciências Humanas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.

BAKEL, H. et al. The draft genome and transcriptome of Cannabis sativa. **Genome. Biol.**, v.12, n. 10, Oct. 2011.

BARLOW, D. H.; DURAND, V. M. **Psicopatologia**: Uma abordagem integrada. 7 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2016, p. 495-508.

BORDIN, D. C. et al. Análise forense: pesquisa de drogas vegetais interferentes de testes colorimétricos para identificação dos canabinoides da maconha (Cannabis Sativa L.). **Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 10, p. 2040-2043, 2012.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. SECRETARIA NACIONAL DE POLÍTICAS SOBRE DROGAS. **Drogas: cartilha sobre maconha, cocaína e inalantes**. Brasília: Presidência da República, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2010.

BRIERLEY, D. I. et al. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. **Psychopharmacology** (Berl), v. 233, n. 19, p. 3603-3613, Oct. 2016.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

CARRANZA, R. R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. **Salud Ment**, México, v. 35, n. 3, p. 247-256, Jun. 2012.

CHAKRAVARTI B. et al. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. **Oncotarget**, v. 5, n. 15, p. 5852–5872, Aug. 2015.

CHALUB, M. **Psicose 1**: Classificação das Doenças em Psiquiatria 9/14. Canal Médico, 2013, 6 min. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=7ggWdiRD8P4>>. Acesso em: 15 mai 2017.

CHEN, D. J. et al. Brain cannabinoid receptor 2: expression, function and modulation. **Acta. Pharmacol. Sin.**, v. 38, n. 3, p. 312-316, Mar. 2017.

CURRAN, H. V. et al. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. **Nat Rev Neurosci**, v. 17, n. 5, p. 293-306, May. 2016.

D'SOUZA, D.C. et al. Cannabinoids and Psychosis. **Curr. Pharm. Des.**, v. 22, n. 42, p. 6380-6391, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other

- neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791-802, Jun. 2014.
- DIEHL, A. et al. Abuso de cannabis em pacientes com transtornos psiquiátricos: atualização para uma antiga evidência. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 541-545, Mai. 2010.
- DOUGLAS, K. S. et al. Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. **Psychol Bull.**, v. 135, n. 5, p. 679-706, Sep. 2009.
- ELSOHLY, M. A. et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. **Prog Chem Org Nat Prod**, v. 103, p. 1-36, Jan. 2017.
- FARAG, S.; KAYSER, O. The *Cannabis* plant: Botanical aspects. In: PREEDY, V. R. **Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment**. 1st ed. Oxford: Elsevier, 2017, Chapter 1, p. 3-12.
- GAEBEL, W.; ZIELASEK, J. Focus on psychosis. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 17, n. 1, p. 9-18, Mar. 2015.
- GLOSS, D. An overview of products and bias in research. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 731-4, 2015.
- GREYDANUS, D. E. et al. Marijuana: current concepts. **Front. Public Health**, v. 1, n. 42, 2013.
- HAZEKAMP A. et al. Chemistry of Cannabis. In: MANDER, L.; HUNG-WEN, L. **Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology**. 1st ed. Oxford: Elsevier, 2010, v. 3, p. 1033-1084.
- HONÓRIO, K. M. et al. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 318-325, Abr. 2006.
- KATCHAN, V. et al. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. **Autoimmun Rev.**, v. 15, n. 6, p. 513-528, Jun. 2016.
- KIM, P. S.; FISHMAN, M.A. Cannabis for Pain and Headaches: Primer. **Curr. Pain Headache Rep.**, v. 21, n. 4, Apr. 2017.
- LESSA, M. A. et al. Derivados canabinoides e o tratamento farmacológico da dor. **Rev. dor**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 47-51, Mar. 2016.
- LORENZETTI, V. The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users. **Biol. Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 17-31, Apr. 2016.
- MCDOUGLE, D. R. et al. Endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol are substrates for human CYP2J2 epoxygenase. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 351, n. 3, p. 616-627, 2014.
- MIZRAHI, R. et al. Mechanisms contributing to cognitive deficits in cannabis users. **Neuropharmacology**, Apr. 2017.
- NETTER, F. H. **Atlas de Anatomia Humana**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

- PALANIYAPPAN, L.; LIDDLE, P.F. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. **J. Psychiatry Neurosci.**, v. 37, n.1, p. 17-27, Jan. 2012.
- PESA, N.; SOLOWIJ, N. Anormalidades cognitivas no uso de *Cannabis*. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 32, supl. 1, p. 531-540, Mai. 2010.
- PIJLMAN et al. Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. **Addict Biol.**, v. 10, n. 2, p. 171-80, 2005.
- RADHAKRISHNAN, R. et al. Gone to Pot – A Review of the association between Cannabis and Psychosis. **Front. Psychiatry**, v. 5, n. 54, May. 2014.
- RELLA, J. G. Recreational cannabis use: pleasures and pitfalls. **Cleve Clin. J. Med.**, v. 82, n. 11, p. 765-772, nov. 2015.
- RIBEIRO, L. I.; IND, P. W. Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: a structured literature review. **NPJ Prim Care Respir Med**, v. 26, n.16071, Oct. 2016.
- RIBEIRO, M. et al. Abuso e dependência da maconha. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 247-249, Out. 2005.
- SAAD, L. G. “**Fumo de negro**”: a criminalização da maconha no Brasil (c. 1890 – 1932). 2013.139 f. Dissertação (Mestrado em História). Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.
- SAITO, V. M. et al. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 57-514, Mai. 2010.
- SAWLER, J. et al. The genetic structure of marijuana and hemp. **PLoS One**, v. 10, n. 8, Aug. 2015.
- SCHROT, R.J.; HUBBARD, J.R. Cannabinoids: Medical implications. **Ann. Med.**, v. 48, n. 3, p. 128-141, Feb. 2016.
- SEWELL, R. A. et al. Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos dos canabinoides: relevância para a psicose e a esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 515- 530, May. 2010.
- SMALL, E. Evolution and classification of *Cannabis sativa* (marijuana, hemp) in relation to human utilization. **Bot. Rev.**, v. 81, n. 3, p. 189–294, Sep. 2015.
- SMITH, P. F.; ZHENG, Y. Cannabinoids, cannabinoid receptors and tinnitus. **Hear. Res.**, v. 332, p. 210-216, Feb. 2016.
- TÉLLEZ, G. A. Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón. **Rev. Chil. Enferm. Respir.**, Santiago, v. 31, n. 3, p. 160-169, Set. 2015.

THOMAS, B. F.; ELSOHLY, M. The botany of *Cannabis sativa* L. In: **The Analytical Chemistry of Cannabis: quality assessment, assurance, and regulation of medicinal marijuana and cannabinoid preparations**. 1st ed. Elsevier, 2016, p. 1-26.

WEIBLEN, G.D. et al. Gene duplication and divergence affecting drug content in *Cannabis sativa*. **New Phytol.**, v. 208, n. 4, p. 1241-1250, dec. 2015.