

Associação entre o uso de *cannabis* e o desenvolvimento de transtornos psicóticos: uma revisão sistemática de literatura

Association between cannabis use and the development of psychotic disorders: a systematic literature review

MATHEUS MAGALHÃES SOUSA

Discente do curso de Medicina (UNIPAM)

E-mail: matheusms@unipam.edu.br

JONATHA CAJADO MENEZES E SILVA

Professor orientador (UNIPAM)

E-mail: jonathacm@unipam.edu.br

Resumo: Introdução: A *Cannabis* é a droga ilícita mais consumida no mundo, porém, esse consumo apresenta um grande desafio à saúde pública mundial e nacional. O presente artigo tem por objetivo avaliar os fatores envolvidos no desenvolvimento de psicoses a partir do uso dessa droga. Métodos: A busca da literatura foi efetuada na base de dados PubMed. Os critérios de inclusão foram: Ensaios clínicos e randomizados, publicados até maio de 2022; Estudos que utilizaram indivíduos com baixa frequência ou nenhum uso de *Cannabis*. Foram excluídos os artigos que incluíram indivíduos com transtornos psiquiátricos ou neurológicos. Resultados: Considerando uma amostra de dezessete artigos, observou-se uma associação com a dose de *cannabis* e os efeitos psicomiméticos, principalmente os sintomas positivos. Ademais, verificou-se uma associação entre o perfil genético e a manifestação de sintomas psicóticos. Conclusão: o consumo de *Cannabis* e o desenvolvimento de sintomas psicóticos é dependente da dose, sendo mediados pelo genótipo.

Palavras-chave: *cannabis*; transtornos psicóticos; esquizofrenia.

Abstract: Introduction: *Cannabis* is the most consumed illicit drug in the world, however, this consumption presents a great challenge to global and national public health. This article aims to evaluate the factors involved in the development of psychoses from the use of this drug. Methods: The literature search was carried out in the PubMed database. The inclusion criteria were: Clinical and randomized trials, published until May 2022; Studies that used individuals with low frequency or no use of *Cannabis*. Articles that included individuals with psychiatric or neurological disorders were excluded. Results: Considering a sample of seventeen articles, an association was observed with cannabis dose and psychomimetic effects, mainly positive symptoms. Furthermore, there was an association between the genetic profile and the manifestation of psychotic symptoms. Conclusion: *Cannabis* consumption and the development of psychotic symptoms is dose-dependent, being mediated by genotype.

Keywords: *cannabis*; psychotic disorders; schizophrenia.

1 INTRODUÇÃO

No decorrer da história da humanidade, a planta *Cannabis Sativa* (CS) foi utilizada para diversos fins, e atualmente é consumida com fins recreacionais e terapêuticos, o que a coloca em discussões de diversas áreas, como política, pública e médica. Popularmente conhecida como maconha, a CS é constituída pelo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), composto responsável por efeitos psicoativos e associado ao consumo abusivo dessa droga, e pelo canabidiol (CBD), que, além de modular os efeitos do Δ^9 -THC, possui ações de grande interesse médico (PENNYPACKER; ROMERO-SANDOVAL, 2020).

A *Cannabis* é a droga ilícita mais consumida no mundo, sendo utilizada por aproximadamente 188 milhões de indivíduos; no Brasil, cerca de 8% da população entre 12-65 anos já utilizaram maconha ao menos uma vez (BASTOS, 2017). Esse amplo consumo de CS pode representar um grande desafio à saúde pública nacional e mundial, uma vez que o uso dessa substância está associado a maior risco de desenvolver diversos transtornos mentais (SPINDLE *et al.*, 2018).

Há uma vasta literatura indicando que dentre os problemas psiquiátricos destacam-se os transtornos psicóticos, visto que a maior frequência do uso de cannabis está relacionada a um maior risco de psicose (ZAMMIT, 2002). Foti *et al.* (2010) afirmam que o consumo dessa substância pode afetar a gravidade dos sintomas psicóticos e, além disso, a administração do principal componente psicoativo da cannabis, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), em indivíduos saudáveis pode induzi-los a experiências psicóticas (BOSSONG *et al.*, 2009).

Contudo, a relação entre o consumo de cannabis e o desenvolvimento de transtornos psicóticos ainda não foi completamente elucidada, mas alguns fatores parecem moderar essa associação. Diante disso, o uso de cannabis com alta concentração de THC e baixa de canabidiol tem se mostrado como um fator de risco para psicoses (FORTI *et al.*, 2009).

Com o objetivo de melhor entender a relação entre o consumo de cannabis e o desenvolvimento de transtornos psicóticos, o presente estudo utilizou uma amostra de estudos acerca desse tema e, a partir disso, realizou-se uma análise e discussão sobre o que foi encontrado. Além disso, essa revisão sistemática de literatura busca informar e atualizar pesquisadores, estudantes e profissionais da área da saúde em relação ao tema discutido, assim como identificar áreas de pesquisa que poderão ser investigadas futuramente.

2 METODOLOGIA

2.1 DESENHO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenvolvida com base na recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises). A princípio, definiu-se a seguinte pergunta PICO: “Quais os fatores envolvidos no desenvolvimento de transtornos psicóticos a partir do uso de cannabis?”. A busca da literatura ocorreu no período de junho a julho de 2022, na base de dados PubMed, a

partir dos descritores obtidos no MeSH, sendo eles: “Cannabis” e “Psychotic Disorders”. Posteriormente, realizamos a associação entre tais palavras e seus sinônimos com os operadores booleanos AND e OR. Os termos de busca utilizados foram os seguintes: “Cannabis[Mesh]”, “Marijuana”, “Delta-9-tetrahydrocannabinol”, “Psychotic Disorders[Mesh]”, “psychosis”, “psychotic”, “schizophrenia”.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: a) ensaios clínicos e randomizados, publicados até maio de 2022 e redigidos em inglês; b) estudos que utilizaram indivíduos com baixa frequência ou nenhum uso de Cannabis. Os critérios de exclusão foram: a) artigos que analisaram indivíduos com transtorno por uso de substâncias, exceto nicotina; b) trabalhos que incluíram pessoas com histórico de transtornos psiquiátricos ou neurológicos; c) estudos que não tiveram como parâmetros em análise os sintomas psicóticos ou as alterações neurobiológicas relacionadas à transtornos psicóticos.

3.3 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A partir da busca na base de dados, primeiramente, realizou-se a leitura do título e resumo dos artigos, identificando aqueles que atendessem aos critérios de elegibilidade e, com isso, respondessem à pergunta orientadora da presente revisão. Depois dessa seleção, realizou-se a inclusão dos artigos para a leitura na íntegra.

3.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS E AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO

Os seguintes dados foram extraídos dos ensaios clínicos randomizados: objetivos do estudo, metodologia, amostra, instrumentos de análise e resultados obtidos. Por fim, aplicou-se a ferramenta de Colaboração da Cochrane para analisar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados. Os riscos de viés dos estudos foram classificados como baixo, médio ou alto de acordo com os diversos domínios dessa ferramenta.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Como pode ser visto na Tabela 1, após os critérios de seleção serem aplicados, definiu-se dezessete estudos com escolha randômica de participantes e grupo controle.

Tabela 1: Estudos selecionados de acordo com autor/ano de publicação, objetivos, metodologia, amostra, instrumentos de análise e resultados obtidos

Ensaio clínico / Autores	Objetivos	Metodologia	Amostra (n)	Droga	Instrumentos	Resultados obtidos
Atakan <i>et al.</i> (2013)	Investigar a ativação cerebral naqueles que experimentaram sintomas psicóticos transitórios após a administração de THC, em comparação com os indivíduos em que foram administrados placebo.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	21	THC (10 mg)	PANSS; VAMS; STAI; ARCI; AIS	Durante o estado induzido por THC, os indivíduos transitoriamente psicóticos (TP) apresentaram uma frequência maior de erros de inibição do que o grupo não-psicótico (NP). Além disso, foram observadas diferenças na ativação cerebral entre os grupos TP e NP em áreas como o giro parahipocampal esquerdo, o giro temporal médio esquerdo e direito e o cerebelo direito. Nessas regiões, o THC produziu efeitos opostos na ativação cerebral em comparação com o placebo em ambos os grupos.
Bhattacharyya <i>et al.</i> (2009)	Investigar os efeitos de 2 constituintes psicoativos principais da Cannabis Sativa, 9-THC e canabidiol, na função cerebral regional durante o aprendizado verbal.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	15	THC (10 mg); cannabidiol (600 mg)	VAMS; AIS; PANSS	O uso de THC resultou em um aumento dos sintomas psicóticos e níveis de ansiedade, intoxicação e sedação, enquanto nenhum efeito significativo foi observado em relação a esses parâmetros após a administração de canabidiol. Além disso, o THC também diminuiu a mudança temporal normal na ativação ventroestriatal, que foi correlacionada com os sintomas psicóticos induzidos simultaneamente.
Bhattacharyya <i>et al.</i> (2010)	Examinar se o 9-THC e o CBD tiveram efeitos	Droga versus placebo ECR duplo-cego	15	THC (10 mg); CBD (600 mg)	VAMS; STAI; PANSS	O THC e o CBD tiveram efeitos opostos na ativação no corpo estriado durante a recordação verbal, no hipocampo durante

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CANNABIS E O DESENVOLVIMENTO DE
TRANSTORNOS PSICÓTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

	opostos na função cerebral regional.					a tarefa de inibição de resposta, no córtex temporal superior quando os sujeitos ouviram a fala e no córtex occipital durante o processamento visual. No segundo experimento, o pré-tratamento com CBD preveniu a indução de sintomas psicóticos pelo THC.
Bhattacharyya <i>et al.</i> (2015)	Investigar os efeitos da administração de THC no controle inibitório em humanos e examinar se esses efeitos estão relacionados à indução de sintomas psicóticos.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	36	THC (1.5mg)	Procedimento go/no-go; PANSS	Em comparação ao placebo, o uso de THC causou sintomas psicóticos transitórios, ansiedade, intoxicação e sedação, além de aumentar a frequência de erros de inibição e diminuir a eficiência da inibição. Foi observada uma correlação direta entre a gravidade dos sintomas psicóticos e a frequência de erros de inibição, e uma correlação inversa com a eficiência da inibição sob a influência do Δ^9 -THC.
Bhattacharyya <i>et al.</i> (2018)	Investigar se indivíduos, que são sensíveis aos efeitos psicotomiméticos (TP) do THC, apresentariam ativação hipocampal diferencial.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	36	THC (1.5mg)	PANSS; STAI; AIS	No grupo controle, foi observada uma ativação significativamente maior do hipocampo esquerdo no grupo TP durante a codificação verbal. Foi possível estabelecer uma relação entre o nível de ativação hipocampal e a gravidade dos sintomas psicóticos transitórios induzidos pelo uso de THC.
Borgwardt <i>et al.</i> (2008)	Examinar o efeito de 9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) na ativação cerebral durante uma tarefa de inibição motora.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	15	THC (10 mg); CBD (600 mg)	VAMS; STAI; AIS; PANSS	Em comparação ao placebo, o THC atenuou a ativação no giro frontal inferior direito e no giro cingulado anterior. Em contraste, o CBD desativou o córtex temporal esquerdo e a ínsula. Esses efeitos não foram relacionados a alterações na

						ansiedade, intoxicação, sedação e sintomas psicóticos.
Bossong <i>et al.</i> (2019)	Investigar os efeitos agudos do THC na neurofisiologia e examinar o impacto do genótipo COMT nesses efeitos.	ECR duplo-cego com duas sessões de IRM após administração de placebo e THC	39	Dose inicial de 6 mg de THC, com administração de 1 mg a cada 30 minutos	Amostras de sangue para determinar a concentração de THC; EVA;	O THC aumentou a perfusão na ínsula bilateral, córtex frontal superior medial e giro frontal orbital médio esquerdo. Essa última área do cérebro mostrou conectividade significativamente diminuída com o precuneus após a administração de THC. Os efeitos do THC na perfusão da ínsula esquerda foram significativamente relacionados a mudanças subjetivas na percepção e no relaxamento.
Colizzi <i>et al.</i> (2018)	Investigar se os efeitos neurológicos agudos do THC podem ser modulados por exposição prévia à Cannabis.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	24	THC (10mg)	PANSS; STAI; VAMS; AIS	A administração aguda de Δ^9 -THC produziu ansiedade transitória e sintomas psicotomiméticos, sendo essas manifestações clínicas maiores em não usuários em comparação com usuários. Os não usuários sob placebo (grupo controle) ativaram áreas específicas do cérebro para realizar as tarefas, enquanto desativaram outras.
D'Souza <i>et al.</i> (2004)	Caracterizar os efeitos psicotomiméticos relacionados à dose do THC.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	22	THC (2.5 e 5 mg)	HVLT; PANSS; CADSS	O THC produziu sintomas positivos e negativos semelhantes à esquizofrenia; sensopercepção alterada; aumento da ansiedade; produziu euforia; interrupção da evocação de palavras imediata e tardia; desempenho prejudicado em testes de distração, fluência verbal e memória de trabalho não prejudicou a orientação; aumento do cortisol plasmático.

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CANNABIS E O DESENVOLVIMENTO DE
TRANSTORNOS PSICÓTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

D'Souza <i>et al.</i> (2008)	Avaliar as diferentes manifestações psicóticas produzidas sob efeito do THC em indivíduos usuários frequentes de Cannabis e saudáveis.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	52	THC (2.5mg e 5 mg)	PANSS; CADSS; HVLIT	O THC produziu efeitos psicotomiméticos transitórios e alterações perceptivas, prejuízo da memória e atenção; aumento dos efeitos subjetivos, taquicardia e aumento do cortisol sérico em ambos os grupos. No entanto, em relação aos controles, os usuários frequentes mostraram respostas embotadas aos efeitos psicotomiméticos, alteração perceptiva, prejuízo cognitivo, ansiedade.
Freeman <i>et al.</i> (2015)	Identificar os principais mecanismos cognitivos envolvidos nos transtornos psicóticos.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	121	THC (1.5mg)	Paranoid Thoughts Scale Part B; VAS	O THC aumentou significativamente a paranóia, os sintomas negativos, alterações sensorceptivas e reduziu a capacidade da memória de trabalho.
Liem-Moolenaar <i>et al.</i> (2010)	Investigar a hipótese de que o haloperidol levaria a uma melhora dos efeitos psicóticos induzidos pelo THC.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	24	3 mg de haloperidol; 2, 4 e 6mg de THC	PANSS; VAS; Stroop test performance; VVLT; Concentrações de prolactina	Comparado com o placebo, o THC diminuiu significativamente o estado de alerta da EVA, a recordação imediata e tardia de palavras e as concentrações de prolactina, e aumentou significativamente a pontuação PANSS, VAS.
Martin-Santos <i>et al.</i> (2012)	Avaliar e comparar os efeitos agudos de THC e CBD nos mesmos voluntários humanos.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	16	10 mg de THC; 600 mg de CBD	PANSS; VAMS; ARCI; STAI-T/S	Em relação ao placebo e ao CBD, a administração de THC foi associada a ansiedade, disforia, sintomas psicóticos positivos, sedação física e mental, intoxicação subjetiva, aumento da frequência cardíaca.
Morrison, Stone (2011)	Investigar se a Cannabis induz os sintomas negativos da esquizofrenia.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	19	THC (2.5 mg)	CAPE; PANSS; SANS; SENS	Os participantes relataram um aumento nos sintomas negativos da linha de base sob THC, mas não em condições de placebo. Os sintomas negativos não mostraram relação com a autoavaliação da

						sedação ou com as concentrações plasmáticas de THC.
Morrison <i>et al.</i> (2009)	Testar a hipótese de que a psicopatologia do THC está relacionada a mudanças nos potenciais do eletroencefalograma (EEG).	Droga versus placebo ECR duplo-cego	20	THC (1.25 mg)	PANSS; n-back task;	Comparado com o placebo, o THC evocou sintomas psicóticos positivos e negativos, medidos pela escala PANSS e comprometimento da memória de trabalho (MO). Sob THC, a potência teta foi especificamente reduzida, no entanto, a redução não mostrou relação com sintomas psicóticos ou comprometimento da MO.
Tunbridge <i>et al.</i> (2015)	Investigar a influência do genótipo COMT no impacto do THC.	Droga versus placebo ECR duplo-cego	78	THC (1.5mg)	CAPE; Paranoid Thoughts Scale Part B;	Os resultados mostraram efeitos interativos do genótipo e grupo de drogas na memória de trabalho. Especificamente, o THC prejudicou o desempenho em portadores COMT Val/Val, mas não Met.

Fonte: elaborado pelos autores, 2022.

Segundo o estudo de Atakan *et al.* (2013), inicialmente, 12 participantes receberam THC na primeira sessão e placebo na segunda, sendo que seis foram classificados como transitoriamente psicóticos (TP) e os demais como não psicóticos (NP). Observou-se mudanças em todas as medidas dos participantes após a administração de THC, incluindo STAI ($p < 0,001$), ARCI ($p < 0,001$), subescala calmo da VAMS ($p = 0,007$), AIS ($p < 0,001$) e cada uma das subescalas PANSS ($p \leq 0,001$). No entanto, duas horas após a administração de THC, houve diferença significativa entre os grupos em relação à subescala calmo da VAMS ($p = 0,031$), PANSS negativo ($p = 0,020$) e PANSS positivo ($p \leq 0,001$). Dessa forma, os indivíduos voluntários saudáveis que receberam THC, seja por via oral ou intravenosa, apresentaram uma ampla gama de sintomas transitórios psicóticos, incluindo sintomas positivos, negativos e cognitivos.

Analogamente, de acordo com Bhattacharyya *et al.* (2015), a administração de Δ^9 -THC, em comparação com o placebo, foi associada à indução de sintomas psicóticos positivos, medidos pela subescala PANSS-positivo ($p < 0,001$ ao contrastar a área sob a curva [AUC] dos efeitos versus tempo: Δ^9 -THC = $25,83 \pm 6,0$, placebo = $21,96 \pm 1,8$), conforme documentado pela alteração na pontuação total do PANSS ($p < 0,001$ ao contrastar a AUC dos efeitos versus tempo: Δ^9 -THC = $108,61 \pm 16,6$, placebo = $94,49 \pm 6,4$). Houve uma relação direta entre a gravidade dos sintomas psicóticos e o efeito do Δ^9 -THC no processamento inibitório: quanto maior a dose de Δ^9 -THC, maior era o prejuízo no desempenho inibitório e a gravidade dos sintomas psicóticos ($r = 0,472$, $p = 0,01$) induzidos sob sua influência. Esse estudo revelou que a administração de doses variáveis de Δ^9 -THC resultou na indução de sintomas psicóticos em alguns dos voluntários saudáveis envolvidos na amostra.

Em adição, Bhattacharyya *et al.* (2009) documentaram que a administração de THC atenuou a ativação do corpo estriado ventral e do córtex cingulado anterior, sendo que tal resposta foi associada ao surgimento dos sintomas psicóticos ($r = 0,568$, $p = 0,01$ e $r = 0,506$, $p = 0,03$, respectivamente). Os efeitos do THC na ativação do estriado ventral e do córtex cingulado anterior, bem como a indução de sintomas psicóticos, são consistentes com a evidência de que essas regiões são ricas em receptores canabinoides (ELPHICK *et al.*, 2001) e estão envolvidas na patogênese dos sintomas psicóticos na esquizofrenia (ALLEN; ALEMAN; MCGUIRE, 2007).

Da mesma forma, Bhattacharyya *et al.* (2010) realizaram um estudo de administração oral de Δ^9 -THC, que foi associado à indução de sintomas psicóticos ($p < 0,01$), verificados pela subescala de sintomas positivos da PANSS. De forma contrária, após o uso de CBD, não houve alterações significativas nas subescalas de sintomas positivos, negativos e gerais da PANSS em comparação com o grupo placebo ($p > 0,05$). O efeito do Δ^9 -THC no estriado foi inversamente relacionado com a gravidade dos sintomas psicóticos, a partir da subescala de sintomas positivos da PANSS, isto é, quanto maior a atenuação da ativação do estriado, mais graves eram os sintomas psicóticos ($r = -0,574$, $p = 0,013$). Embora o CBD tenha efeito oposto na ativação estriatal, não foi observado efeito sobre os sintomas psicóticos. Isso é consistente com as evidências de que o CBD pode ter efeitos antipsicóticos em pacientes que já apresentaram sintomas psicóticos, mas não em indivíduos saudáveis sem transtornos psicóticos (ZUARDI *et al.*, 2006).

Em Bhattacharyya *et al.* (2018), 36 sujeitos participaram do estudo, sendo 14 classificados como grupo transitoriamente psicóticos (TP) e 22 como grupo não psicóticos (NP). Após a administração de THC, o grupo TP apresentou aumentos significativos em todas as pontuações da subescala PANSS, sendo maiores do que o grupo NP em todas essas dimensões da PANSS (todos $p < 0.001$). Os resultados sugerem que a ativação alterada no hipocampo esquerdo, uma área implicada tanto no processamento normal da memória quanto na neuropatologia da psicose, diferenciou aqueles que experimentaram sintomas psicóticos transitórios após uma única dose de THC daqueles que não apresentaram tais sintomas.

Borgwardt *et al.* (2008) realizaram testes *post hoc* comparando a administração de THC versus placebo, os quais revelaram aumentos significativos nas classificações ao longo do tempo para sintomas psicóticos positivos (PANSS, $p < 0.01$). Em contraste, não houve mudanças significativas nas classificações com a administração de CBD, quando comparado com o grupo placebo. É importante destacar que os efeitos do THC são mediados pelos receptores CB1 (TSOU *et al.*, 1998), enquanto o mecanismo CBD ainda não está totalmente esclarecido.

No estudo de Bossong *et al.* (2019), o genótipo COMT Val158Met foi determinado para trinta indivíduos, com avaliação genética dos efeitos do THC na perfusão do estado de repouso realizada em três redes cerebrais funcionais. A análise revelou um efeito de interação significativo entre THC e o genótipo COMT na rede executiva ($p = 0,049$), com perfusão aumentada após o uso de THC em indivíduos com um único genótipo Val/Met ($p = 0,006$). Esses resultados sugerem que o recrutamento de áreas cerebrais dentro dessas redes está envolvido nos efeitos agudos do THC e que a perfusão no estado de repouso é modulada pelo genótipo COMT, com aumento da perfusão após o uso de THC apenas em heterozigotos Val/Met. Esse achado indica que os níveis de dopamina pré-frontal podem estar envolvidos na suscetibilidade aos efeitos agudos da cannabis.

No estudo de Colizzi *et al.* (2018a), foram administrados Δ^9 -THC a 24 indivíduos, o que levou à indução aguda de sintomas psicóticos (subescala de sintomas positivos de PANSS, $p = 0,01$; subescala de sintomas negativos PANSS, $p = 0,009$; subescala de sintomas gerais PANSS, $p < 0,001$; pontuação total AUC PANSS, $p < 0,001$), como esperado. Observou-se que o efeito do Δ^9 -THC na indução de sintomas psicóticos foi mais pronunciado em não usuários (NU) em comparação com usuários de cannabis (CU), com um efeito maior na pontuação total PANSS ($p = 0,040$) e em todas as subescalas PANSS (NU > CU; subescala de sintomas positivos PANSS, $p = 0,061$; subescala de sintomas negativos, $p = 0,056$; subescala de sintomas gerais, $p = 0,055$).

Já o estudo de Colizzi *et al.* (2018b) investigou o efeito agudo da administração intravenosa de Δ^9 -THC nos níveis de glutamato (Glx) cerebral em humanos e se as alterações nos níveis desse neurotransmissor estão relacionadas aos efeitos psicóticos agudos do Δ^9 -THC. Os resultados mostraram que a administração aguda de Δ^9 -THC aumentou os níveis de Glx na cabeça do núcleo caudado em comparação com o placebo, o que foi associado à indução de sintomas psicomiméticos. Indivíduos que experimentaram esses sintomas após a administração de Δ^9 -THC apresentaram um Glx basal significativamente mais baixo e um aumento quase duas vezes e meia maior do

Glx após a administração de Δ^9 -THC em comparação com indivíduos que não eram sensíveis aos efeitos psicotomiméticos do Δ^9 -THC.

No estudo de D'Souza *et al.* (2004), foi observado que a administração de Δ^9 -THC levou a um aumento transitório nas pontuações da subescala de sintomas positivos da PANSS em relação à dose ($x^2 = 20,2$, $p < 0,0001$), tempo ($x^2 = 20,95$, $p < 0,0001$) e dose x tempo ($x^2 = 8,30$, $p < 0,0001$). Esse aumento atingiu o pico 10 minutos após a administração de THC e os sintomas apresentados eram semelhantes aos relatados por pacientes com esquizofrenia. Além disso, o Δ^9 -THC promoveu um aumento nas pontuações da subescala de sintomas gerais da PANSS em relação à dose ($x^2 = 3,3$, $p = 0,043$), tempo ($x^2 = 37,51$, $p = 0,0001$) e tempo de dosagem ($x^2 = 5,15$, $p = 0,00095$), que incluíam preocupação, sentimento de culpa, tensão, falta de cooperação, conteúdo de pensamento incomum e atenção reduzida. A razão pela qual alguns indivíduos não apresentam sintomas psicóticos transitórios, enquanto outros experimentam, não é clara. Um estudo sugere que a exposição moderada (mais de 20 vezes) à Cannabis está associada a um risco aumentado de desenvolver esquizofrenia mais tarde (ZAMMIT, 2002).

Já em D'Souza *et al.* (2008), foi observado que os usuários frequentes de cannabis tiveram aumentos menores nas pontuações na escala CADSS-C em comparação com os não usuários induzidos por Δ^9 -THC em relação ao grupo por dose x tempo ($p = 0,001$), grupo por dose ($p = 0,069$) e grupo por tempo ($p = 0,001$). A administração de Δ^9 -THC aumentou as pontuações da PANSS em ambos os grupos (dose por tempo $p = 0,0001$). Portanto, é possível que os indivíduos que não têm histórico familiar de psicose, transtornos psicóticos ou outros transtornos do Eixo I e usam frequentemente a cannabis possam ter uma maior capacidade de desenvolver tolerância aos efeitos psicotomiméticos e de Δ^9 -THC, ou mesmo serem inatamente protegidos.

Em seu estudo, Freeman *et al.* (2015) demonstraram um aumento significativo da paranoia induzida pelo THC (coeficiente de THC = 0,91, $p = 0,034$), independentemente do uso prévio de cannabis. De acordo com a análise do estudo, o THC também teve um efeito considerável sobre os sintomas psicóticos auto-relatados, conforme avaliado pelo CAPE ($p = 0,001$).

Por outro lado, o estudo de Henquet *et al.* (2006) não encontrou um aumento significativo dos sintomas positivos induzidos pelo THC ($\beta = 0,04$, 95% IC = 0,02, 0,09, $p = 0,19$), nem qualquer interação com o genótipo, no que diz respeito à indução de sintomas psicóticos ($x^2 = 1,19$, $df = 1$, $p = 0,27$). No entanto, o estudo encontrou uma moderação genética na psicose induzida pelo THC, o que significa que há diferenças significativas no efeito da cannabis nos sintomas psicóticos, dependendo do genótipo. O maior efeito foi verificado em indivíduos com o genótipo Val/Val. A sensibilidade ao THC associada ao genótipo COMT foi em parte responsável pela psicose, visto que portadores do genótipo Val/Val com fatores de risco para transtornos psicóticos apresentaram sintomas psicóticos transitórios induzidos pelo THC, em comparação com indivíduos que possuíam esse mesmo genótipo sem fatores de risco.

Na análise de Liem-Moolenaar *et al.* (2010), foi observado que o THC aumentou significativamente em 2,5 pontos a subescala positiva da PANSS. Entretanto, quando o haloperidol foi administrado previamente ao THC, houve uma redução de 1,1 ponto nessa pontuação, o que foi comparável àqueles que receberam apenas o haloperidol. As

pontuações basais foram 7,4 após o placebo, 7,8 após o THC, 8,2 após o haloperidol e 7,7 após a combinação. Embora o haloperidol pareça reduzir a pontuação da subescala positiva da PANSS, essa redução não foi estatisticamente significativa.

Martín-Santos *et al.* (2012) constatou que o THC produziu alterações significativas nos sintomas psicóticos positivos e negativos, na psicopatologia geral (PANSS), na ansiedade (STAI-S), na disforia (ARCI), na sedação (VAMS, ARCI) e no nível de intoxicação subjetiva (ASI, ARCI), tanto pela AUC quanto pelo efeito em 2 horas ($p < 0,001$). As comparações pareadas revelaram grandes diferenças entre os efeitos do THC em relação ao placebo e ao CBD. Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas entre os efeitos do CBD e do placebo em nenhuma variável avaliada. Em suma, os dados do presente estudo sugerem que uma única dose de THC teve efeitos psicomiméticos consideráveis em voluntários saudáveis.

De acordo com esse estudo de Martín-Santos *et al.* (2012), as pontuações avaliadas pelos participantes na dimensão de sintomas negativos do CAPE foram significativamente aumentadas após a administração de THC, em comparação com o placebo (Friedman's $\chi^2 = 25,3$, $df = 7$, $p = 0,001$). Aos 30 minutos após a administração do THC, as pontuações médias aumentaram em quatro pontos na dimensão negativa do CAPE, retornando aos níveis basais após 120 minutos. As mudanças nas pontuações negativas do CAPE não estavam relacionadas às concentrações plasmáticas de THC. O THC IV foi capaz de provocar sintomas negativos semelhantes aos da esquizofrenia, o que é inconsistente com estudos que sugerem que a cannabis/THC alivia sintomas, tanto em pacientes com esquizofrenia quanto em populações não clínicas (SKOSNIK *et al.*, 2012).

Em Morrison *et al.* (2009), as pontuações na subescala positiva da PANSS aumentaram significativamente após a administração de THC, em comparação com o placebo (Friedman's $\chi^2 = 62$, $df = 7$, $n = 21$, $p < 0,001$). Aos 30 minutos após a administração de THC, as pontuações positivas da PANSS aumentaram em média 3,7 pontos (intervalo de 0 a 17), retornando aos níveis basais em 120 minutos. Da mesma forma, os sintomas psicóticos positivos avaliados pelos participantes, medidos pelo CAPE, aumentaram após o THC, ao contrário do que ocorreu com o placebo (Friedman's $\chi^2 = 20$, $df = 7$, $n = 17$, $p = 0,005$). Os participantes que usaram cannabis com mais frequência no passado foram menos propensos a exibir sintomas psicóticos classificados pela PANSS após a administração de THC (Spearman's $p = -0,45$, $p < 0,05$). Portanto, houve uma correlação significativa entre aumentos nas pontuações positivas da PANSS e CAPE em 30 e 80 minutos, sugerindo que os fenômenos que foram categorizados como psicóticos provavelmente eram verdadeiras experiências psicóticas.

Segundo Morrison e Stone (2011), a administração de THC aumentou as subescalas positiva (Friedman's $\chi^2 = 63,7$, $p < 0,001$), negativa (Friedman's $\chi^2 = 56,0$, $p < 0,001$) e geral da PANSS (Friedman $\chi^2 = 36,1$, $p < 0,001$). Os aumentos foram mais pronunciados aos 30 minutos após THC, retornando à linha de base em 90 minutos. Ao todo, 40% dos participantes apresentaram aumento nos sintomas positivos na PANSS. A administração de THC levou a uma diminuição da coerência teta entre as regiões frontais cerebrais em comparação com o placebo, e a redução na coerência foi fortemente associada com sintomas psicóticos positivos.

Finalmente, em Tunbridge *et al.* (2015), a pontuação na dimensão positiva do CAPE foi maior nos participantes que utilizaram THC do que naqueles que receberam placebo (IC 95%: 0,024 a 0,186; $p = 0,031$), e isso não foi alterado pelo genótipo COMT. Portanto, não houve interação significativa entre droga e genótipo (IC 95%: -0,137 a 0,053; $p = 0,521$). Não houve efeito significativo do genótipo COMT (IC 95%: 0,010 a 0,072; $p = 0,013$), da idade, QI ou uso de maconha anteriormente na dimensão positiva do CAPE ($p > 0,25$). Sendo assim, os efeitos do genótipo COMT são mais relevantes para as deficiências cognitivas induzidas pelo THC do que para as experiências psicóticas, como já sugerido por Henquet *et al.* (2006).

5 CONCLUSÃO

Após uma revisão sistemática detalhada da literatura acerca dos fatores envolvidos no desenvolvimento de transtornos psicóticos associados ao uso de Cannabis, foram obtidos esclarecimentos sobre essa relação. A partir dos estudos incluídos nesta revisão, ficou claro que o perfil da Cannabis e o desenvolvimento de sintomas psicóticos estão dependentes da dose: quanto maior a concentração de THC, mais graves são os sintomas. Além disso, há uma relação positiva entre a frequência do uso de maconha e esses sintomas. Os trabalhos indicam que o consumo de Cannabis está envolvido no desenvolvimento precoce de transtornos psicóticos em indivíduos com alto risco para psicose.

O perfil genético do usuário de Cannabis desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de transtornos psicóticos, incluindo os genótipos AKT1 e catecol-O-metiltransferase (COMT Val158Met). AKT1 é uma proteína quinase envolvida na cascata de sinalização do receptor de dopamina D2. A interação entre ambiente e genética ainda permanece desconhecida, mas foi observado que o polimorfismo COMT Val158Met constitui um fator moderador na psicose induzida por THC. Da mesma forma, indivíduos com o genótipo AKT1 parecem mais propensos a desenvolver sintomas psicóticos com o uso de Cannabis.

Os mecanismos envolvidos na relação entre Cannabis e psicose não estão totalmente esclarecidos, mas os estudos incluídos nesta revisão indicam que o THC pode causar lesões a nível molecular em um nível ainda desconhecido. No entanto, o cenário mais provável é que o princípio psicoativo da Cannabis interrompa as conexões neurais glutamatérgicas e GABAérgicas. Os níveis de glutamato variam de forma heterogênea com a administração de THC, com o neurotransmissor aumentando no estriado e permanecendo no mesmo nível, em comparação ao placebo, no hipocampo.

REFERÊNCIAS

ATAKAN, Z. *et al.* Cannabis affects people differently: inter-subject variation in the psychotogenic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 43, n. 6, p. 1255-1267, jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0033291712001924>.

BASTOS, F. I. P. M. *et al.* (Org.). **III levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira**. Rio de Janeiro: Fiocruz/ICICT, 2017. 528 p. (E-book).

BHATTACHARYYA, S. *et al.* Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 26-37, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.018>.

BHATTACHARYYA, S. *et al.* Increased hippocampal engagement during learning as a marker of sensitivity to psychotomimetic effects of δ -9-THC. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 48, n. 16, p. 2748-2756, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0033291718000387>.

BHATTACHARYYA, S. *et al.* Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of *Cannabis sativa* on learning and psychosis. **Archives of General Psychiatry**, [S. l.], v. 66, n. 4, p. 442-451, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.17>.

BHATTACHARYYA, S. *et al.* Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology.

Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, [S. l.], v. 35, n. 3, p. 764-774, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2009.184>.

BORGWARDT, S. J. *et al.* Neural basis of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 64, n. 11, p. 966-973, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.011>.

BOSSONG, M. G. *et al.* Δ 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. **Neuropsychopharmacol**, [S. l.], v. 34, p. 759-766, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2008.138>

BOSSONG, M. G. *et al.* Default mode network in the effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) on human executive function. **PloS One**, [S. l.], v. 8, n. 7, e70074, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070074>.

BOSSONG, M. G. *et al.* Effects of δ 9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 71, n. 8, p. 693-699, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.008>.

BOSSONG, M. G. *et al.* Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 232, n. 15, p. 2723-2729, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3915-0>.

BOSSONG, M. G. *et al.* Acute effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) on resting state brain function and their modulation by COMT genotype. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 766-776, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X19301981>.

COLIZZI, M. *et al.* Modulation of acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on psychotomimetic effects, cognition and brain function by previous cannabis exposure. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 28, n. 7, p. 850-862, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.04.003>.

COLIZZI, M. *et al.* Previous cannabis exposure modulates the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on attentional salience and fear processing. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 582-598, 2018b. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/pha0000221>.

D'SOUZA, D. C. *et al.* Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 33, n. 10, p. 2505-2516, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301643>.

D'SOUZA, D. C. *et al.* The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 1558-1572, 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1300496>.

FORTI, M. *et al.* High-potency cannabis and the risk of psychosis. **British Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 195, n. 6, p. 488-491, dez. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064220>.

FORTI, M. *et al.* The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. **The Lancet Psychiatry**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 427-436, maio 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30048-3).

FOTI, D. J. *et al.* Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 167, n. 8, p. 987-993, ago. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09020189>.

FREEMAN, D. *et al.* How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. **Schizophrenia Bulletin**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 391-399, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu098>.

LIEM-MOOLENAAR, M. *et al.* Central nervous system effects of haloperidol on THC in healthy male volunteers. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v. 24, n. 11, p. 1697-1708, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881109358200>.

MARTIN-SANTOS, R. *et al.* Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 18, n. 32, p. 4966-4979, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138161212802884780>.

MORRISON, P. D. *et al.* The acute effects of synthetic intravenous delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 39, n. 10, p. 1607-1616, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0033291709005522>.

MORRISON, P. D.; STONE, J. M. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol elicits schizophrenia-like negative symptoms which are distinct from sedation. **Human Psychopharmacology**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 77-80, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hup.1166>.

PENNYPACKER, S. D.; ROMERO-SANDOVAL, E. A. CBD and THC: do they complement each other like yin and yang?. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S. l.], v. 40, n. 11, p. 1152-1165, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/phar.2469>.

SKOSNIK, P. D. *et al.* The effect of chronic cannabinoids on broadband EEG neural oscillations in humans. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 37, n. 10, p. 2184-2193, jun. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2012.65>.

SPINDLE, T. R. *et al.* Acute effects of smoked and vaporized cannabis in healthy adults who infrequently use cannabis. **Jama Network Open**, [S. l.], v. 1, n. 7, p. 1-14, nov. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4841>.

TSOU, K. *et al.* Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. **Neuroscience**, [S. l.], v. 83, n. 2, p. 393-411, 1998. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00436-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00436-3).

TUNBRIDGE, E. M. *et al.* Genetic moderation of the effects of cannabis: catechol-O-methyltransferase (COMT) affects the impact of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) on working memory performance but not on the occurrence of psychotic experiences. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v. 29, n. 11, p. 1146-1151, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881115609073>.

ZAMMIT, S. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. **The BMJ**, [S. l.], v. 325, n. 7374, p. 1199-1199, nov. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1199>.

ZUARDI, A. W. *et al.* Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia.
Journal of Psychopharmacology, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 683-686, jan. 2006. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1177/0269881106060967>.