

A dicotomia da Cannabis: efeitos psicóticos ou antipsicóticos?

Ana Beatriz Souza Machado¹, Amanda Fonseca Alves¹, Hállefy Ribeiro Araujo¹, Jhenifer Ferreira Barros¹, Luana Sertão Felipe Teixeira¹, Léa Resende Moura²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O corpo humano possui receptores para as substâncias canabinoides que são encontradas especialmente nas plantas do gênero *Cannabis*, evidenciando que existe, de fato, uma via exclusiva para o processamento desses compostos, a qual ficou denominada de Sistema Endocanabinoide. Diante dessa perspectiva, o objetivo desse trabalho foi discutir a dicotomia dos efeitos dos canabinoides estabelecendo uma conexão com a psicose. A metodologia utilizada foi uma busca no banco de dados do PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health) no ano de 2020. Portanto, foi analisado que a relação entre os canabinoides e os receptores é responsável pela regulação da memória, humor, sono, apetite e outros mecanismos fisiológicos. Entretanto, o fato deles poderem ser propulsores de eventos psicóticos gera uma dualidade, especialmente nas doenças psicóticas, como a esquizofrenia, em que a administração de *Cannabis* foi utilizada para diminuir os sintomas da doença – tais como déficits cognitivos, isolamento social, alucinações e delírios – e também na epilepsia, porém, nessa última, é observado que a qualidade da substância aplicada influencia na diminuição ou aumento dos surtos e convulsões. Por fim, diante das análises feitas durante esse trabalho, conclui-se que a *Cannabis sativa* pode ter efeitos diferentes, de acordo com a administração, qualidade e quantidade dos componentes presentes na amostra utilizada em cada estudo, sendo que espécimes administradas que obtiveram mais sucesso no tratamento de doenças psíquicas correspondem às que continham maior representatividade de CBD quando comparado ao elemento THC.

Palavras-chave:

Cannabis. Psychotic disorders. Schizophrenia. Endocannabinoids. Cannabidiol.

INTRODUÇÃO

Os canabinoides são derivados das plantas do gênero *Cannabis*, sendo chamados de fitocannabinoides, mas podem estar presentes naturalmente no corpo com a denominação de endocannabinoides. Após a descoberta do Sistema Endocanabinoide - conjunto de substâncias canabinoides endógenas, enzimas intervenientes na sua biossíntese e degradação, além de receptores CB1 e CB2 - a ciência tem estudado a atuação dessas substâncias e foi descoberto que possuem íntima relação com as funções tanto do sistema nervoso central quanto do sistema nervoso periférico (SILVA, 2009).

É observado que o sistema nervoso central possui o receptor CB1 que ao interagir com os canabinoides regulam a bioquímica do corpo, como humor, sono e fome. Por outro lado, o sistema nervoso periférico tem o receptor chamado de CB2 que ao se unir aos canabinoides modulam a resposta do sistema imunológico e atuam na hematopoese. É necessário ressaltar que esses receptores estão acoplados à proteína G e ao serem ativados diminuem a liberação dos neurotransmissores (ASCENÇÃO; LUSTOSA; DA SILVA, 2016).

Diante dessa perspectiva, há dois tipos principais de canabinoides, o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC). O canabidiol está associado com efeito antipsicótico e anti-inflamatório, já o THC é psicoativo e é utilizado para aliviar dores e náuseas. Tanto o CBD quanto o THC, são encontrados em diferentes espécies da *Cannabis*, entretanto há maior porcentagem de THC na *Cannabis sativa*, a maconha, e o CBD está em maior porcentagem na *Cannabis ruderalis*, o cânhamo, por isso o delta-9-tetra-hidrocanabiol está relacionado com o estado de euforia proporcionado após o uso da maconha (CARVALHO, 2020).

Perante esse contexto, verifica-se que as porcentagens de CBD e THC são determinantes na classificação da *Cannabis* como droga ou não. Quanto maior o percentual de THC, mais propriedades psicoativas estão presentes na amostra, portanto, a classificação baseia-se em teor de THC, sendo esse maior que o de CBD, a planta é denominada droga, caso contrário, é permitida a fabricação para consumo como uma fonte de proteínas, ferro e cálcio, como por exemplo o cânhamo (CARVALHO, 2020).

No Brasil, em 2015, a importação medicinal de *Cannabis* foi regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a assimilação da substância para fins de tratamento pelo Conselho Federal de Medicina. Além disso, em 2016, adicionou a permissão à planta *Cannabis sativa* para uso médico pessoal. Segundo Carvalho (2020), no Brasil, foram encontrados maiores teores de THC em detrimento ao CBD. Acredita-se que isso seja explicado pela visão apenas recreativa da *Cannabis* na sociedade.

De acordo com Forti et al. (2019), a descriminalização e legalização da *Cannabis sativa* em grande parte do mundo deve ser um fator de preocupação, já que pode aumentar o consumo e conse-

quentemente os danos gerados por ele. Urge, portanto, a análise das características dessa planta aliada a maneira como é utilizada, ou seja, frequência e potência e a relação com os eventos psicóticos, seja em pessoas com doenças psicóticas, seja em pessoas saudáveis.

Por conseguinte, em virtude das divergentes opiniões de estudos quanto os prós e os contras das aplicações da planta *Cannabis sativa*, a qual pode servir como uma forma de tratamento da psicose ou por outro lado ser o meio propulsor dela, o objetivo desse estudo foi analisar os efeitos da *Cannabis sativa* no sistema nervoso, comparando pessoas saudáveis e portadoras de psicose, que tinham ou não feito uso de alguma das substâncias anteriormente.

METODOLOGIA

Para essa mini revisão foi realizada a busca por artigos científicos publicados em periódicos internacionais de 2015 a 2020. A coleta de dados ocorreu em 2020, no banco de dados do PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health). Os Descritores utilizados na busca textual foram: cannabis, psychotic disorders, schizophrenia, endocannabinoids, cannabidiol. Os artigos selecionados passaram por um crivo quanto à qualidade do periódico em que foram publicados, priorizando aqueles com Qualis a partir de B2, além disso foi levado em conta a necessidade de apresentarem a relação psicoativa positiva ou negativa da planta *Cannabis sativa* e não serem revisões da literatura. Outrossim, o critério de exclusão foi os artigos que tinham como enfoque apenas uma doença psicótica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os parâmetros de classificação das plantas do gênero *Cannabis* como droga ou não foram adotados na América do Norte e Europa e serviram para demonstrar para outras localidades a importância da *Cannabis* nas mais diversas áreas. A exemplo disso, Carvalho (2017) observou que pacientes epiléticos que faziam uso de anticonvulsivantes e que atrelaram essa aplicação ao canabidiol conseguiram reduzir os episódios de convulsão. Acredita-se que essa dubiedade seja justamente pelos níveis discrepantes entre THC e CBD, já que o trabalho de Carvalho (2017) contava com a administração de CBD puro, porém ainda não se sabe se os medicamentos anticonvulsivantes exercem algum efeito potencializador no CBD. Por outro lado, foram realizados testes em outros países, como na Austrália. Nesse caso, relatos de mulheres mostraram que, de fato, o THC contribuiu para o aumento de ocorrência de surtos psicóticos e agravamento de crises convulsivas em seus filhos epiléticos, os quais foram participantes do projeto Farmacannabis e receberam terapia com extratos de *Cannabis* com predominância de THC e níveis diminuídos de CBD (CARVALHO, 2020).

É observado que, há uma proteína no cérebro responsável por manter a plasticidade cerebral – memória e aprendizado – chamada de fator neurotrófico derivado do cérebro. Por esse motivo, os níveis dessa proteína têm sido quantificados para encontrar correlação com doenças psicóticas (TOLL et

al., 2020). Outrossim, pelo uso de *Cannabis sativa* como um meio de tratamento da psicose ou como meio propulsor dela, uma outra correlação importante a ser feita é com a planta. A partir disso, Toll et al. (2020), analisaram que em pacientes com primeiro episódio de psicose que apresentavam alto consumo de *Cannabis sativa*, os níveis do fator neurotrófico eram menores, já o grupo saudável não mostrou compatibilidade entre os níveis do fator neurotrófico e o uso da planta. É observado que, o uso crônico de *Cannabis* provoca alterações na morfologia neural, o que pode explicar a diminuição do biomarcador fator neurotrófico, já que os componentes da planta, em especial o THC, apresentam neurotoxicidade (SANTOS; COERTJENS, 2013).

Outro estudo que analisou a atividade cerebral foi o de Bhattacharyya et al. (2018), em que, ao observarem exames de imagem, foi perceptível que durante a aplicação das atividades com cores e formas, relacionando com a capacidade de memorizar, os participantes do grupo CBD obtiveram uma ativação cerebral intermediária à do grupo controle e placebo, que receberam, respectivamente, uma dose oral única de 600 mg de CBD (THC-PHARM) e uma cápsula idêntica constituída de farinha, conduzindo à conclusão de que o CBD foi capaz de normalizar parcialmente as alterações induzidas por psicose nas funções do estriato, parahipocampo e mesencéfalo, expondo, conseqüentemente, a influência que pode estar por trás do efeito terapêutico do CBD.

Consoante a isso, Bhattacharyya et al. (2014) ressaltam os potenciais efeitos antônimos do CBD e THC, evidenciando as ativações opostas nas diferentes áreas do cérebro – lobo temporal medial (MTL), mesencéfalo e estriato, que são locais de memória quando expostas ao consumo maior de THC ou CBD. Isso foi demonstrado principalmente na conectividade entre as regiões do córtex temporal pré-frontal e medial e o estriato, que também acabaram revelando um efeito agudo no processo cognitivo e emocional. Além disso, foi levantado que a *Cannabis sativa* pode desencadear efeitos crônicos na formação estrutural e funcional do cérebro, tudo isso variando de acordo com a contraposição demonstrada inicialmente entre as concentrações dos componentes da planta e seus impactos no sistema neural.

Ademais, a maconha de alta potência é aquela que possui alta porcentagem de THC (delta-9-tetra-hidrocanabiol) e o fato dessa substância ter um histórico psicoativo, Forti et al. (2019), perceberam que as chances de transtorno psicótico entre usuários diários de *Cannabis sativa* eram 3,2 vezes maiores quando comparadas com quem nunca havia utilizado, além de serem 1,6 vezes maiores em que utilizava a de alta potência em relação as pessoas que nunca fizeram uso. Portanto, a maconha de alta potência e de uso diário aumenta 4 vezes a probabilidade de eventos psicóticos se comparada com pessoas que nunca utilizaram.

Corroborando com esses autores, Quattrone et al. (2020) observaram que pacientes com primeiro episódio de psicose e pessoas saudáveis que utilizaram maconha com potência mais alta apresentaram relação com sintomas positivos que seriam comportamentos psicóticos como alucinações,

delírios e pensamentos desordenados. Entretanto, esses mesmos sintomas não tiveram relação caso fosse um único uso em algum momento da vida ou uso atual, no grupo de pacientes com psicose, mas já no grupo saudável houve uma correlação entre o aparecimento de sintomas positivos e o uso atual, porém independentemente se esse uso fosse constante. Por outro lado, em pacientes que já tinham usado maconha pelo menos uma vez, os sintomas negativos que são ligados a interrupções de ações sociocomportamentais e emocionais, foram menos expressivos (QUATTRONE et al., 2020).

Diante disso, Volkow et al. (2016) perceberam também que o uso constante da *Cannabis sativa* aumenta em aproximadamente duas vezes o risco de esquizofrenia, uma doença psicótica. Da mesma maneira, episódios psicóticos são mais frequentes em quem utilizou *Cannabis* de alta potência.

Acredita-se que durante a adolescência possa ter um aumento de receptores de canabinoides, em específico o CB1, na área pré-frontal o que pode fazer com que sintomas psicóticos apareçam mais facilmente nessa fase da vida (MANÉ et al., 2015). Isso entra em consonância com o estudo de Forti et al. (2019), em que é exposto que começar a usar maconha aos quinze anos aumenta moderadamente as chances de transtornos psicóticos. Porém, Quattrone et al. (2020) não encontraram relação com o início do uso precoce (menor ou igual a quinze anos) nem com os sintomas positivos e nem com os negativos, além de Toll et al. (2020) não terem verificado associação entre a idade de *Cannabis* no primeiro uso e os níveis do fator neurotrófico. Apesar disso, Diehl, Cordeiro e Laranjeira (2010) ratificam o que foi apresentado por Forti et al. (2019), relatando que indivíduos mais jovens usuários de maconha (droga extraída da *Cannabis sativa*) eram vulneráveis para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos.

Outro fator que foi analisado e que pode ter correlação com a frequência do uso de *Cannabis*, como foi proposto por Forti et al. (2019), foi o aparecimento do primeiro episódio de psicose mais precocemente nos usuários do que nos que nunca haviam utilizado, porém Mané et al. (2015) não conseguiram confirmar isso, já que acreditam que seu estudo precisaria ser mais aprofundado nessa questão. Entretanto, Mané et al. (2015) obtiveram resultados analisando a DUP (Duração de psicose não tratada), encontrando que a duração da psicose não tratada é menor em usuários quando comparada a não usuários, o que contraria o estudo de Broussard et al. (2013), que propõe o contrário.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, os efeitos da *Cannabis sativa* nos episódios de psicose são dependentes da frequência, potência e idade do início do uso. Além disso, alguns estudos analisaram quais as áreas do cérebro eram afetadas pelo uso da *Cannabis sativa* e a relação com o fator neurotrófico do cérebro. Nesse contexto, o uso da *Cannabis sativa* como meio de tratamento para transtornos psicóticos mostrou-se ineficaz quando associado a altos níveis de THC na planta e maior frequência de uso, mas foi observado que o CBD foi capaz de normalizar parcialmente

as alterações induzidas por psicose nas funções das áreas do cérebro. Por outro lado, a correlação entre o início precoce do uso e os sintomas psicóticos foi um fator de controvérsia, visto que houve estudos que corroboraram com esse achado e outros que não. Foi perceptível também que os níveis do fator neurotrófico do cérebro eram menores em usuário do que no grupo saudável, o que sugere que a memória possa ser afetada.

Apesar dos estudos serem incisivos quanto aos resultados, foram observadas limitações relacionadas aos níveis de CBD e THC, visto que a análise foi baseada na confiabilidade dada aos relatos dos indivíduos, não utilizando métodos de amostragem sanguínea ou urinária para quantificar o consumo de *Cannabis*.

Nesse sentido, a síntese desta substância no nosso organismo, seu potencial uso terapêutico, associado às questões recentes que envolvem sua legalização para tal uso, mostram que os estudos realizados são de extrema importância, visto que envolvem um contexto que está associado a saúde pública mundial. Logo, é essencial um maior investimento nessa área de pesquisa, principalmente pela dicotomia dos atuais estudos.

REFERÊNCIAS

ASCENÇÃO, M.D.; LUSTOSA, V.R.; DA SILVA, L.J. Canabinoides no tratamento da dor crônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, p. 255-263, 2016.

BHATTACHARYYA, S. et al. Cannabinoid Modulation of Functional Connectivity within Regions Processing Attentional Salience. **Neuropsychopharmacology** v. 40, n. 6, p. 1343–1352, 2015.

BHATTACHARYYA, S. et al. Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 11, p. 1107-1117, 2018.

BROUSSARD, B. ET AL. DEMOGRAPHIC, SOCIO-ENVIRONMENTAL, AND SUBSTANCE-RELATED PREDICTORS OF DURATION OF UNTREATED PSYCHOSIS (DUP). SCHIZOPHRENIA RESEARCH, v. 148, n. 1–3, p. 93-98, 2013.

CARVALHO, V.M. ET AL. QUANTIFICAÇÃO DE CANABINOIDES EM EXTRATOS MEDICINAIS DE CANNABIS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA. QUÍMICA NOVA, v. 43, n. 1, p. 1-8, 2020.

CARVALHO, C.R.D. et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D.C. Abuso de cannabis em pacientes com transtornos psiquiátricos: atualização para uma antiga evidência. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, p. 541-545, 2010

FORTI, M.D. 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**, v. 6, n. 5, p. 427-436, 2019.

MANÉ, A. et al. Relationship between cannabis and psychosis: Reasons for use and associated clinical variables. **Psychiatry Research**, v. 229, n. 1-2, p. 70-74, 2015.

QUATTRONE, D. et al. Daily use of high-potency cannabis is associated with more positive symptoms in first-episode psychosis patients: the EU-GEI case-control study. **Psychological Medicine**, v. 18, p. 1-9, 2020.

SANTOS, B.D.S.; COERTJENS, M. A neurotoxicidade da Cannabis sativa e suas repercussões sobre a morfologia do tecido cerebral. **ABCS Health Sci**, v. 39, n. 1, p. 34-42, 2014.

SILVA, S. et al. Sistema Endocanabinóide – Intervenção Terapêutica: Solução ou Ilusão?. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 4, n. 3, p. 120-125, 2009.

TOLL, A. et al. Cannabis use influence on peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in anti-psychotic-naïve first-episode psychosis. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32185490>. Acesso em: 12 mai. 2020.

VOLKOW, N.D. et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 3, p. 292-297, 2016.