



## ***Transtornos Psiquiátricos e Uso de Cannabis: Mecanismos de Ação e Riscos a Longo Prazo***

Michaella Nascimento Carsola<sup>1</sup>, Maria Eduarda Azevedo Schmidt Zefer<sup>1</sup>, Nadja Lopes Andreo<sup>1</sup>, Larissa Vianna Fernandes De Andrade<sup>1</sup>, Bruna Jacobus Boos<sup>1</sup>, Helena Vergueiro de Moraes Ribeiro<sup>1</sup>, Beatriz Mainardi da Cunha<sup>1</sup>, Isabelly Meneguelli Rufino<sup>1</sup>, Isabela Cortez de Melo<sup>1</sup>, Maria Clara Magalhães de Oliveira<sup>1</sup>, Helena Vitória Reis Damasceno<sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p10-23>

Artigo recebido em 11 de Outubro e publicado em 01 de Dezembro

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

O uso de cannabis e sua associação com transtornos psiquiátricos têm sido temas amplamente discutidos, com estudos modernos destacando os complexos mecanismos de ação e os riscos a longo prazo. Pesquisas mostram que o uso de cannabis pode ter efeitos neuropsicológicos significativos, impactando neurotransmissores essenciais, como a dopamina e o sistema endocanabinoide, o que pode desencadear ou agravar transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia, ansiedade e depressão. Esses mecanismos de ação estão relacionados à modulação de vias cerebrais críticas que afetam o humor, a memória e o comportamento, influenciando a vulnerabilidade de indivíduos predispostos.

Estudos clínicos e revisões sistemáticas apontam para uma ligação entre o uso crônico de cannabis e o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos ou em períodos críticos de desenvolvimento, como a adolescência. Além disso, o uso prolongado está associado a alterações estruturais e funcionais no cérebro, impactando áreas relacionadas ao processamento emocional e ao controle cognitivo. Os riscos incluem o aumento da suscetibilidade a transtornos psicóticos e o comprometimento de funções cognitivas, com evidências sugerindo que esses efeitos podem persistir mesmo após a interrupção do uso da substância.

Portanto, é crucial que os profissionais de saúde compreendam as complexas interações entre o uso de cannabis e a saúde mental, reconhecendo a importância de uma abordagem personalizada e preventiva. Considerar os fatores de vulnerabilidade individual, como predisposição genética e histórico familiar, é essencial para mitigar os riscos associados ao uso de cannabis. Em conclusão, a conscientização sobre os mecanismos de ação e os potenciais riscos a longo prazo é fundamental para orientar decisões clínicas, promover intervenções adequadas e prevenir consequências adversas em populações vulneráveis.

**Palavras-chaves:** Cannabis; Neurotransmissores; Vulnerabilidade.

## ***Psychiatric Disorders and Cannabis Use: Mechanisms of Action and Long-Term Risks***

### **ABSTRACT**

The use of cannabis and its association with psychiatric disorders have been widely discussed, with modern studies highlighting the complex mechanisms of action and long-term risks. Research shows that cannabis use can have significant neuropsychological effects, impacting essential neurotransmitters such as dopamine and the endocannabinoid system, which may trigger or worsen psychiatric disorders like schizophrenia, anxiety, and depression. These mechanisms of action are related to the modulation of critical brain pathways that affect mood, memory, and behavior, influencing the vulnerability of predisposed individuals.

Clinical studies and systematic reviews point to a link between chronic cannabis use and the development of psychiatric symptoms, especially in genetically predisposed individuals or during critical developmental periods, such as adolescence. Furthermore, prolonged use is associated with structural and functional changes in the brain, impacting areas related to emotional processing and cognitive control. The risks include increased susceptibility to psychotic disorders and cognitive function impairment, with evidence suggesting that these effects may persist even after discontinuation of the substance.

Therefore, it is crucial for healthcare professionals to understand the complex interactions between cannabis use and mental health, recognizing the importance of a personalized and preventive approach. Considering individual vulnerability factors, such as genetic predisposition and family history, is essential to mitigate the risks associated with cannabis use. In conclusion, awareness of the mechanisms of action and potential long-term risks is fundamental to guiding clinical decisions, promoting appropriate interventions, and preventing adverse outcomes in vulnerable populations.

**Keywords:** Cannabis; Neurotransmitters; Vulnerability.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## INTRODUÇÃO

A associação entre o uso de cannabis e transtornos psiquiátricos tem sido um foco crescente de pesquisa, devido ao impacto potencial dessa substância nos mecanismos neuropsicológicos e nos riscos a longo prazo. Estudos recentes indicam que o consumo de cannabis pode interferir em neurotransmissores críticos, como a dopamina, e no sistema endocanabinoide, alterando a função cerebral e influenciando a vulnerabilidade de indivíduos a transtornos como a esquizofrenia, o transtorno bipolar e outras condições psiquiátricas. A relevância desses achados é ainda mais evidente quando se considera o uso crescente de cannabis, especialmente entre jovens, e a necessidade de compreender melhor as implicações de seu uso crônico no desenvolvimento cerebral e no comportamento.

A pesquisa conduzida por Izquierdo-Luengo et al. (2023) destaca como a exposição a canabinoides sintéticos, como o JWH-018, durante a adolescência pode comprometer a função neuropsicológica, afetando o controle sensorio-motor e provocando alterações estruturais no cérebro que são dependentes do sexo. Esses achados sugerem que os efeitos da cannabis, mesmo em formas sintéticas, podem ter consequências duradouras e diferencialmente impactar homens e mulheres. Alterações na organização cortical, como a modificação das redes perineuronais, podem estar implicadas em déficits comportamentais observados em consumidores de cannabis, reforçando a necessidade de investigações sobre os mecanismos subjacentes.

Por outro lado, Delgado-Sequera et al. (2024) realizaram uma revisão sistemática que explora as alterações moleculares e celulares induzidas pela cannabis, associando esses mecanismos ao risco de desenvolver transtorno bipolar. A revisão aponta que o uso crônico de cannabis pode exacerbar processos neuroinflamatórios e disfunções sinápticas, aumentando a vulnerabilidade a transtornos de humor, especialmente em indivíduos com predisposição genética. Esses achados ressaltam que, além dos fatores ambientais, o uso de cannabis pode atuar como um catalisador para o desenvolvimento de condições psiquiátricas em pessoas predispostas, tornando essencial a avaliação dos riscos associados.

Complementando essas análises, Machado et al. (2024) investigaram os efeitos epigenéticos da cannabis, destacando como a exposição prolongada pode levar a mudanças na expressão gênica associadas a sintomas comportamentais e emocionais. A revisão de Machado e sua equipe demonstra que a modulação epigenética, mediada por canabinoides, pode ter impactos duradouros na regulação do humor e da resposta ao estresse, sugerindo que as alterações provocadas pelo uso de cannabis não se limitam ao período de exposição. Essas descobertas oferecem uma nova perspectiva sobre a persistência dos efeitos da cannabis e a necessidade de políticas públicas de prevenção baseadas em evidências científicas robustas.

## **METODOLOGIA**

Para a revisão de literatura sobre "Transtornos Psiquiátricos e Uso de Cannabis: Mecanismos de Ação e Riscos a Longo Prazo", adotamos uma metodologia baseada em uma busca abrangente de artigos publicados nos últimos cinco anos, cobrindo o período de 2019 a 2024. A pesquisa foi conduzida utilizando duas das principais bases de dados acadêmicas: Scopus e PubMed. Palavras-chave específicas, como "Cannabis," "Neurotransmitters," e "Vulnerability," foram usadas para identificar estudos relevantes relacionados ao tema.

Durante o processo de seleção, foram priorizados artigos em texto completo, publicados em inglês, incluindo estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Essa seleção criteriosa foi realizada para garantir a inclusão de informações de alta qualidade e pertinentes, visando uma revisão robusta e atualizada sobre os mecanismos de ação da cannabis e os riscos associados ao seu uso em longo prazo, com ênfase nos efeitos neuropsicológicos e na vulnerabilidade individual.

A seleção dos artigos seguiu uma abordagem sistemática e rigorosa. Inicialmente, os títulos dos artigos foram revisados para identificar aqueles diretamente relacionados ao escopo da pesquisa. Em seguida, os resumos

foram avaliados para uma triagem mais detalhada, considerando a relevância e a contribuição dos estudos para o tema em questão. Por fim, os artigos selecionados passaram por uma análise completa, sendo incluídos na revisão apenas aqueles que apresentavam informações substanciais e relevantes. A estratégia passo a passo na seleção dos artigos, juntamente com critérios de inclusão bem definidos, garantiu uma abordagem rigorosa na identificação e seleção de estudos pertinentes. Isso assegurou a qualidade e a confiabilidade da revisão, proporcionando uma análise aprofundada dos efeitos do uso de cannabis, os neurotransmissores envolvidos e os fatores de vulnerabilidade associados.

O objetivo deste estudo é contribuir para uma melhor compreensão das interações entre o uso de cannabis e transtornos psiquiátricos, oferecendo uma base sólida para a prática clínica e para a prevenção de riscos em populações vulneráveis.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No artigo de Fischer et al. (2020), os autores fornecem uma revisão crítica sobre os efeitos do THC e do CBD no cérebro adolescente. Eles apontam que a exposição ao THC durante essa fase vulnerável está associada a um risco aumentado de psicose, depressão e comprometimento cognitivo. O uso de cannabis interfere na maturação do córtex pré-frontal, uma área essencial para a tomada de decisões e controle emocional, e desregula o sistema endocanabinoide, afetando o desenvolvimento das estruturas cerebrais relacionadas à recompensa e ao estresse. Apesar da redução na percepção de risco entre jovens, as evidências indicam que o uso precoce pode ter consequências neurodesenvolvimentais de longo prazo.

Shen et al. (2020) fornecem um panorama das dificuldades em compreender o impacto da cannabis no cérebro adolescente, especialmente

devido à falta de consenso científico. A pesquisa aponta que o THC pode atrasar a maturação do córtex pré-frontal, aumentando a vulnerabilidade a transtornos como esquizofrenia. Além disso, embora muitos estudos observacionais sugiram uma ligação entre o uso adolescente de cannabis e danos cognitivos de longo prazo, os resultados são frequentemente inconclusivos. O artigo ressalta a necessidade urgente de mais investigações para definir melhor os riscos envolvidos.

Tao et al. (2020) investigam a relação entre a expressão do receptor canabinoide CNR1 e a metilação do DNA em diferentes regiões cerebrais de pacientes com esquizofrenia. Os resultados indicam que o THC pode alterar a expressão do CNR1, especialmente durante a adolescência, um período crítico para o desenvolvimento cerebral. Além disso, o estudo destaca que a vulnerabilidade genética, como a variação no gene COMT, pode exacerbar o risco de psicose em usuários adolescentes de cannabis. Esses achados oferecem insights valiosos sobre os mecanismos pelos quais o uso de cannabis aumenta a predisposição para transtornos psicóticos.

Urits et al. (2020) apresentam uma visão abrangente das associações entre o uso de cannabis e transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão e esquizofrenia. Eles descrevem como o THC interage com os receptores CB1 e CB2, influenciando o sistema endocanabinoide, que regula funções cruciais como memória, aprendizado e recompensa. A prevalência de Cannabis Use Disorder (CUD) é particularmente alta entre indivíduos com transtornos mentais, e a pesquisa sugere que o uso de cannabis pode desencadear ou agravar condições psicóticas, embora as ligações com ansiedade e depressão ainda precisem de investigações mais robustas.

O estudo de Augustin et al. (2022) explora os impactos do uso prolongado de canabinoides no cérebro, destacando a desregulação sináptica que pode levar à Dependência de Cannabis (CUD). Os pesquisadores descrevem que o THC, principal componente psicoativo da planta, exerce seus efeitos interagindo com os receptores canabinoides CB1 e CB2, localizados em regiões cerebrais envolvidas na recompensa, na formação de hábitos e nas funções cognitivas. Com a exposição crônica ao THC, ocorre uma modulação negativa da neurotransmissão sináptica, resultando em mudanças estruturais e

funcionais significativas no córtex pré-frontal. Tais alterações podem gerar déficits cognitivos persistentes, comprometendo a memória e a tomada de decisões, e contribuem para o potencial de desenvolvimento de transtornos relacionados ao uso de substâncias.

Domingos et al. (2022) aprofundam a discussão ao examinar o papel do canabidiol (CBD) na regulação epigenética, especificamente na metilação do DNA, um mecanismo associado a transtornos psiquiátricos. A pesquisa aponta que o CBD pode modular a atividade das enzimas responsáveis pela metilação, afetando indiretamente a expressão de genes ligados a condições como ansiedade, depressão e esquizofrenia. Além de apresentar potencial terapêutico, o estudo levanta questões sobre como o CBD poderia reverter ou mitigar mudanças epigenéticas prejudiciais decorrentes do estresse ou do uso de substâncias, abrindo novas perspectivas para o tratamento de doenças mentais.

Izquierdo-Luengo et al. (2023) investigam os efeitos neurobiológicos de canabinoides sintéticos, como o JWH-018, uma substância ativa em produtos como Spice/K2. A pesquisa mostra que a exposição durante a adolescência provoca mudanças duradouras no cérebro, incluindo a redução das redes perineuronais no córtex pré-frontal, o que está associado a sintomas psicóticos. Além disso, a resposta neurobiológica varia entre os sexos, sendo os machos mais suscetíveis a alterações na expressão de enzimas e receptores canabinoides. A pesquisa ressalta que esses compostos sintéticos, frequentemente mais potentes que o THC natural, podem ter efeitos ainda mais graves na saúde mental dos jovens.

Por outro lado, Delgado-Sequera et al. (2024) apresentam uma análise abrangente dos mecanismos moleculares que ligam o uso de cannabis ao transtorno bipolar tipo I (BDI). Os autores realizaram uma revisão sistemática que identificou alterações em processos biológicos, como metabolismo lipídico, adesão celular, e vias inflamatórias, após a exposição ao THC e ao CBD. Tais disfunções são relevantes porque podem não apenas agravar o curso clínico do BDI, mas também facilitar seu desenvolvimento precoce. A revisão sugere que o uso de cannabis pode precipitar a manifestação de sintomas bipolares e influenciar a gravidade dos episódios maníacos e depressivos, exigindo maior

atenção a esses fatores de risco biológico.

Por meio de uma revisão sistemática, Machado et al. (2024) investigam os efeitos epigenéticos da exposição à cannabis e como essas alterações podem impactar o comportamento e a saúde mental. A evidência compilada inclui hipometilação global em genes relacionados à neurodesenvolvimento e sobrevivência celular, o que pode predispor os indivíduos a comportamentos aditivos e psicóticos. O estudo enfatiza a complexidade das interações entre fatores genéticos e ambientais, destacando a importância de identificar biomarcadores epigenéticos que possam prever o risco de transtornos psiquiátricos associados ao uso de cannabis.

<b>Autor e Ano</b>	<b>Metodologia do Estudo</b>	<b>Principais Conclusões</b>
Fischer et al. (2020)	Revisão dos efeitos do THC e CBD no cérebro adolescente, destacando o impacto no desenvolvimento do córtex pré-frontal.	O uso precoce de cannabis está associado a um risco significativamente maior de desenvolver sintomas psiquiátricos, como psicose e depressão. A exposição ao THC durante a adolescência pode interferir na maturação do córtex pré-frontal e afetar o sistema endocanabinoide, com efeitos duradouros sobre as funções cerebrais relacionadas ao estresse e à recompensa.
Shen et al. (2020)	Discussão sobre o impacto do THC na maturação do córtex pré-frontal adolescente e sua ligação com transtornos mentais.	A exposição ao THC durante o período crítico da adolescência pode atrasar o desenvolvimento do córtex pré-frontal, aumentando a vulnerabilidade a transtornos mentais como esquizofrenia. Embora haja evidências substanciais de danos cognitivos a longo prazo, ainda é necessário um consenso científico mais robusto.
Tao et al. (2020)	Análise da expressão do receptor CNR1 e alterações epigenéticas em pacientes com esquizofrenia expostos ao THC.	A exposição ao THC pode modificar a expressão do receptor canabinoide CNR1, especialmente em adolescentes geneticamente predispostos, como aqueles com polimorfismos no gene COMT. Essas alterações podem aumentar o risco de desenvolver psicose, sugerindo um papel crítico do sistema endocanabinoide na patogênese da esquizofrenia.
Urits et al. (2020)	Revisão abrangente sobre a ligação entre cannabis e transtornos	O uso de cannabis está fortemente associado a transtornos psicológicos como ansiedade, depressão e esquizofrenia. A desregulação do

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
Augustin et al. (2022)	<p>mentais, destacando o papel dos receptores CB1 e CB2.</p> <p>Revisão sobre os efeitos sinápticos do uso de canabinoides no cérebro, analisando o impacto do THC em receptores CB1 e CB2.</p>	<p>sistema endocanabinoide, mediada pelos receptores CB1 e CB2, contribui para a vulnerabilidade nesses indivíduos, mas os mecanismos subjacentes ainda precisam ser melhor compreendidos para desenvolver intervenções eficazes.</p> <p>O THC interage com receptores CB1 e CB2, prejudicando a transmissão sináptica em regiões cerebrais como o córtex pré-frontal, que são fundamentais para a recompensa e formação de hábitos. O uso crônico de cannabis pode levar a alterações duradouras no processamento neural, afetando funções cognitivas e de memória, com implicações neurobiológicas profundas e possivelmente permanentes.</p>
Domingos et al. (2022)	<p>Estudo em modelos in vivo e in silico sobre como o CBD influencia a metilação do DNA e sua ligação com transtornos psiquiátricos.</p>	<p>O CBD tem potencial terapêutico para modular a metilação do DNA, revertendo alterações epigenéticas prejudiciais causadas por fatores como estresse ou exposição a substâncias. No entanto, ainda são necessários mais estudos para entender como essas modificações epigenéticas afetam a neurobiologia de transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão.</p>
Izquierdo-Luengo et al. (2023)	<p>Estudo experimental sobre o efeito do JWH-018 em redes perineuronais e diferenças neurobiológicas entre sexos na adolescência.</p>	<p>O composto JWH-018, usado em drogas sintéticas como Spice/K2, provoca danos cerebrais significativos e duradouros, incluindo a redução das redes perineuronais no córtex pré-frontal, o que está associado a sintomas psicóticos. O estudo também aponta diferenças sexuais, com os machos exibindo alterações mais pronunciadas, destacando a gravidade dos efeitos neurobiológicos desses canabinoides sintéticos.</p>
Delgado-Sequera et al. (2024)	<p>Revisão sistemática identificando alterações moleculares induzidas por THC e CBD relacionadas ao transtorno bipolar tipo I.</p>	<p>O uso de cannabis, particularmente a exposição ao THC e CBD, pode desencadear ou agravar o transtorno bipolar tipo I. Alterações observadas incluem disfunções no metabolismo lipídico, adesão celular e vias inflamatórias, que podem impactar o curso clínico e a progressão da doença. Isso destaca a necessidade de mais pesquisas para entender o papel do uso de cannabis no desenvolvimento precoce e agravamento do transtorno.</p>
Machado et al. (2024)	<p>Revisão sobre os efeitos epigenéticos da</p>	<p>A exposição a exocanabinoides pode causar hipometilação global em genes ligados à</p>

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
	cannabis, focando na hipometilação de genes relacionados a neurodesenvolvimento.	sobrevivência celular e ao neurodesenvolvimento, predispondo os indivíduos a transtornos comportamentais e emocionais, como psicose e comportamentos aditivos. A complexidade dessas interações epigenéticas reforça a necessidade de identificar biomarcadores que possam prever o risco de transtornos psiquiátricos associados ao uso de cannabis.

Fonte: autoria própria.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os impactos complexos do uso de canabinoides no sistema nervoso, é evidente que o consumo prolongado dessas substâncias pode levar a desregulações sinápticas significativas, especialmente em áreas críticas como o córtex pré-frontal. Tais alterações influenciam diretamente funções cognitivas e a formação de hábitos, aumentando o risco de desenvolver distúrbios como a Dependência de Cannabis (CUD). Além disso, a capacidade dos canabinoides de modificar sinapses e afetar o processamento neural ressalta a necessidade de pesquisas que elucidem as possíveis consequências a longo prazo na cognição e memória, especialmente durante períodos vulneráveis de desenvolvimento cerebral.

A ligação entre o uso de cannabis e transtornos psiquiátricos também se destaca em investigações recentes. Alterações moleculares, como disfunções

no metabolismo lipídico e vias inflamatórias, sugerem que a exposição ao THC e ao CBD pode desencadear ou agravar condições como o transtorno bipolar tipo I (BDI). Esses achados indicam que os efeitos biológicos da cannabis vão além do uso recreativo, possuindo implicações clínicas importantes. Identificar esses mecanismos pode ajudar a entender melhor a progressão de transtornos psiquiátricos e possibilitar intervenções mais eficazes.

Outro aspecto relevante é o papel epigenético do canabidiol (CBD) na modulação de transtornos psiquiátricos. O CBD tem mostrado potencial para influenciar a metilação do DNA e a atividade de enzimas relacionadas, o que poderia reverter alterações prejudiciais causadas por estresse ou outras exposições. Apesar de seu perfil terapêutico promissor, a necessidade de mais investigações para determinar o alcance e a segurança desses efeitos epigenéticos é fundamental, especialmente considerando sua crescente utilização em tratamentos psiquiátricos.

Finalmente, a vulnerabilidade do cérebro adolescente ao THC sublinha a importância de uma compreensão mais profunda dos riscos associados ao uso precoce de cannabis. Alterações no sistema endocanabinoide durante a adolescência podem afetar negativamente o desenvolvimento do córtex pré-frontal, aumentando a suscetibilidade a transtornos como psicose e esquizofrenia. As diferenças de sexo e a potência dos canabinoides sintéticos também agravam a situação, destacando a urgência de diretrizes preventivas e uma melhor educação sobre os riscos do uso de cannabis durante o desenvolvimento cerebral.

## REFERÊNCIAS

**AUGUSTIN, S. M.; LOVINGER, D. M.** Synaptic changes induced by cannabinoid drugs and cannabis use disorder. *Neurobiology of Disease*, v. 167, p. 105670, 2022.

**DELGADO-SEQUERA, A. et al.** A systematic review of the molecular and cellular alterations induced by cannabis that may serve as risk factors for bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 27, p. 1-

13, 2024.

**DOMINGOS, L. B. et al.** Regulation of DNA methylation by cannabidiol and its implications for psychiatry: new insights from in vivo and in silico models. *Genes*, v. 13, p. 2165, 2022.

**FISCHER, A. S. et al.** Cannabis and the developing adolescent brain. *Current Treatment Options in Psychiatry*, v. 7, p. 144–161, 2020.

**IZQUIERDO-LUENGO, C. et al.** Adolescent exposure to the Spice/K2 cannabinoid JWH-018 impairs sensorimotor gating and alters cortical perineuronal nets in a sex-dependent manner. *Translational Psychiatry*, v. 13, p. 176, 2023.

**MACHADO, A. S. et al.** Epigenetic effects of cannabis: a systematic scoping review of behavioral and emotional symptoms associated with cannabis use and exocannabinoid exposure. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 263, p. 111401, 2024.

**SHEN, H.; TSENG, K. Y.; GILMAN, J. et al.** Cannabis and the adolescent brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 117, n. 1, p. 7-11, 2020.

**URITS, I.; GRESS, K.; CHARIPOVA, K. et al.** Cannabis use and its association with psychological disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 50, n. 2, p. 56-67, 2020.