



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

Matheus Corteletti Silveira Rodrigues ¹, Patrícia Mello de Freitas ², Patrícia Mello de Freitas ³, Nicole Gomes Torneri ⁴, Silvio Oscar Nogueira Servin ⁵



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n8p71-85>

Artigo recebido em 24 de Junho e publicado em 04 de Agosto de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Nas últimas décadas, o uso da cannabis tem despertado crescente interesse tanto na comunidade científica quanto na sociedade em geral, impulsionado por movimentos de legalização e pelo reconhecimento de seus potenciais efeitos terapêuticos. No entanto, paralelamente a esse avanço, têm-se acumulado evidências sobre os impactos adversos do uso da cannabis, especialmente em relação à saúde mental. Estudos apontam uma associação significativa entre o consumo regular da substância e o desenvolvimento de diversos transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia, transtornos de ansiedade, depressão e transtornos do espectro bipolar.

Os mecanismos neurobiológicos pelos quais a cannabis afeta a saúde mental envolvem principalmente o sistema endocanabinoide, que regula funções como humor, cognição, apetite e sono. O tetraidrocanabinol (THC), principal composto psicoativo da planta, atua como agonista parcial dos receptores CB1, presentes em altas concentrações em áreas cerebrais como o hipocampo, o córtex pré-frontal e os gânglios da base. A ativação desses receptores pode alterar a neurotransmissão dopaminérgica, glutamatérgica e GABAérgica, contribuindo para o desencadeamento ou agravamento de sintomas psiquiátricos, especialmente em indivíduos predispostos geneticamente.

Evidências longitudinais mostram que o uso precoce, frequente e em altas concentrações de THC está associado a um maior risco de psicose, além de acelerar a manifestação clínica de transtornos em indivíduos vulneráveis. Por outro lado, o canabidiol (CBD), outro componente da cannabis, tem despertado interesse por suas propriedades ansiolíticas e antipsicóticas potenciais, embora os dados clínicos ainda sejam limitados. A relação entre a proporção de THC/CBD nas preparações consumidas e os efeitos psiquiátricos observados é um fator crítico que continua em investigação.

Do ponto de vista clínico, os transtornos induzidos por cannabis apresentam desafios diagnósticos e terapêuticos relevantes. O uso crônico da substância pode comprometer a adesão ao tratamento, interferir na eficácia de psicofármacos e dificultar a estabilização do quadro clínico. Além disso, o risco de dependência e síndrome de abstinência, embora inferior ao de outras drogas, é real e deve ser considerado, especialmente em adolescentes e jovens adultos.

Frente a esse cenário, a avaliação cuidadosa do histórico de uso de substâncias, aliada ao rastreamento precoce de sintomas psiquiátricos, é fundamental na prática clínica. Campanhas de educação em saúde, voltadas para populações de risco, devem enfatizar os efeitos adversos da cannabis sobre a saúde mental, sobretudo quando utilizada em idades precoces ou de forma intensa.

Em resumo, embora a cannabis possua potenciais aplicações terapêuticas, seu uso recreativo ou indiscriminado representa um fator de risco importante para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. A compreensão dos mecanismos de ação, a identificação de indivíduos vulneráveis e a implementação de estratégias de prevenção e intervenção precoce são essenciais para mitigar os efeitos deletérios do uso prolongado da substância, promovendo uma abordagem mais segura e informada tanto para pacientes quanto para profissionais da saúde mental.

Palavras-chaves: Transtornos psiquiátricos; Cannabis; Efeitos a longo prazo.

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

ABSTRACT

In recent decades, cannabis use has gained growing interest from both the scientific community and the general public, driven by legalization movements and recognition of its potential therapeutic effects. However, alongside these advances, increasing evidence has emerged regarding the adverse impacts of cannabis on mental health. Studies have shown a significant association between regular cannabis use and the development of various psychiatric disorders, such as schizophrenia, anxiety disorders, depression, and bipolar spectrum disorders.

The neurobiological mechanisms by which cannabis affects mental health primarily involve the endocannabinoid system, which regulates functions such as mood, cognition, appetite, and sleep. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), the main psychoactive compound in cannabis, acts as a partial agonist of CB1 receptors, which are highly expressed in brain regions such as the hippocampus, prefrontal cortex, and basal ganglia. Activation of these receptors may alter dopaminergic, glutamatergic, and GABAergic neurotransmission, contributing to the onset or worsening of psychiatric symptoms, particularly in individuals with genetic vulnerability.

Longitudinal evidence indicates that early, frequent use and high THC concentrations are associated with an increased risk of psychosis and may accelerate the clinical manifestation of psychiatric disorders in predisposed individuals. In contrast, cannabidiol (CBD), another major cannabinoid, has attracted interest for its potential anxiolytic and antipsychotic properties, although clinical data remain limited. The ratio of THC to CBD in consumed products appears to be a key factor influencing psychiatric outcomes and is an ongoing area of investigation.

From a clinical standpoint, cannabis-induced psychiatric disorders pose diagnostic and therapeutic challenges. Chronic use may compromise treatment adherence, interfere with the effectiveness of psychotropic medications, and hinder clinical stabilization. Moreover, the risk of cannabis dependence and withdrawal syndrome—although lower than that of other

substances—is real and must be considered, especially in adolescents and young adults. Given this context, careful assessment of substance use history, along with early screening for psychiatric symptoms, is essential in clinical practice. Public health education campaigns targeting at-risk populations should emphasize the potential adverse mental health effects of cannabis, particularly when used at a young age or in high quantities.

In summary, although cannabis may offer therapeutic potential, recreational or indiscriminate use represents a significant risk factor for the development of psychiatric disorders. Understanding the underlying mechanisms, identifying vulnerable individuals, and implementing prevention and early intervention strategies are crucial to mitigating the long-term harms of cannabis use and ensuring a safer, more informed approach for both patients and mental health professionals.

Keywords: Psychiatric disorders; Cannabis; Long-term effects.

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

INTRODUÇÃO

A cannabis é atualmente a substância psicoativa ilícita mais consumida mundialmente, com crescente tendência de legalização para uso medicinal e recreativo. No entanto, o avanço das políticas regulatórias ocorre em ritmo mais acelerado do que a produção científica sobre os efeitos neurobiológicos e psiquiátricos da planta, especialmente durante o neurodesenvolvimento (Shen, 2020). A adolescência constitui uma janela crítica para a maturação cerebral, particularmente do córtex pré-frontal, e a exposição ao Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) durante esse período tem sido associada à interferência na reorganização sináptica, no controle inibitório e em circuitos dopaminérgicos e gabaérgicos (Shen, 2020; Augustin & Lovinger, 2022). Evidências em modelos animais apontam que essa interferência pode predispor ao surgimento de sintomas psicóticos e déficits cognitivos duradouros.

O impacto da cannabis sobre o risco de transtornos mentais não depende apenas da quantidade ou potência consumida, mas também de fatores genéticos e epigenéticos. Estudos moleculares mostram que o THC atua como agonista parcial dos receptores CB1, afetando neurotransmissores como GABA, glutamato e dopamina (Urits et al., 2020; Tao et al., 2020). Polimorfismos genéticos, como o COMT Val158Met e variações no gene **CNR1**, têm sido implicados na modulação da resposta à cannabis e na susceptibilidade à psicose induzida (Tao et al., 2020; Machado et al., 2024). Adicionalmente, alterações epigenéticas — como hipometilação global e regulação de genes envolvidos na plasticidade neural — vêm sendo documentadas em usuários crônicos, com potencial para contribuir com o desenvolvimento de transtornos como esquizofrenia, depressão e bipolaridade (Machado et al., 2024; Delgado-Sequera et al., 2024).

Ainda que o canabidiol (CBD) tenha sido investigado por seu possível efeito modulador, reduzindo os impactos pró-psicóticos do THC sobre a conectividade funcional entre o estriado límbico e o córtex cerebral (Wall et al., 2022), sua eficácia permanece variável. Há também evidências de que o uso de canabinoides sintéticos, como o JWH-018, pode ter efeitos ainda mais deletérios sobre o cérebro em desenvolvimento, intensificando a neuroinflamação e prejudicando circuitos sensório-motores, sobretudo em indivíduos do sexo masculino (Izquierdo-Luengo et al., 2023).

Frente à heterogeneidade dos efeitos observados e à ausência de um limiar seguro de uso durante a adolescência, torna-se crucial a compreensão integrada dos mecanismos sinápticos, genéticos, epigenéticos e funcionais relacionados ao consumo de cannabis.

Este artigo tem como objetivo revisar criticamente as principais evidências científicas disponíveis sobre os efeitos neuropsiquiátricos da cannabis, com ênfase em achados provenientes de estudos moleculares, epigenéticos, neurofuncionais e comportamentais. São exploradas as consequências da exposição ao THC e ao CBD durante o desenvolvimento, os mecanismos sinápticos e genéticos associados, bem como os potenciais vínculos com o surgimento e agravamento de transtornos psiquiátricos. A partir dessa análise integrada, pretende-se contribuir para o aprofundamento da compreensão dos riscos neuropsiquiátricos relacionados ao uso de cannabis e fornecer subsídios para estratégias de prevenção, diagnóstico e formulação de políticas públicas mais embasadas cientificamente.

METODOLOGIA

Para a revisão de literatura sobre *"Psychiatric Disorders and Cannabis Use: Mechanisms of Action and Long-Term Risks"*, foi adotada uma metodologia baseada em uma busca abrangente de artigos publicados nos últimos cinco anos, cobrindo o período de 2019 a 2025. A pesquisa foi realizada nas principais bases de dados acadêmicas, **PubMed** e **Scopus**, utilizando palavras-chave específicas como **"Psychiatric disorders," "Cannabis,"** e **"Long-term effects"**, com o objetivo de identificar estudos relevantes sobre a associação entre o uso de cannabis e transtornos psiquiátricos, bem como os mecanismos de ação envolvidos e os riscos associados ao uso prolongado.

Durante o processo de seleção, foram priorizados artigos em texto completo, disponíveis em inglês e português, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. A escolha criteriosa desses estudos teve como objetivo garantir a inclusão de informações atualizadas e de alta qualidade, oferecendo

uma base sólida para compreender os efeitos neuropsiquiátricos da cannabis.

A seleção seguiu uma abordagem sistemática e rigorosa. Inicialmente, os títulos dos artigos foram revisados para identificar aqueles que abordavam diretamente a relação entre o uso de cannabis e transtornos psiquiátricos. Em seguida, os resumos foram analisados com mais profundidade, considerando a relevância e a contribuição de cada estudo para os objetivos da revisão.

Finalmente, os artigos selecionados passaram por uma avaliação integral, sendo incluídos apenas aqueles que forneciam dados clínicos ou científicos substanciais sobre os efeitos neurobiológicos, impactos cognitivos e emocionais, e consequências a longo prazo do uso de cannabis em populações vulneráveis ou com histórico de transtornos mentais.

Essa estratégia de seleção e os critérios de inclusão bem definidos asseguraram a qualidade e a confiabilidade da revisão. O conjunto de estudos analisados permitiu explorar os mecanismos farmacológicos e neuroquímicos do tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD), a influência da frequência e da idade de início do uso, além das implicações para a saúde mental em diferentes fases da vida.

A presente revisão destaca, portanto, a importância de uma abordagem crítica e baseada em evidências na discussão sobre o uso de cannabis, especialmente no contexto da saúde mental, considerando os potenciais riscos de agravamento de transtornos psiquiátricos e a necessidade de políticas públicas e estratégias terapêuticas adequadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Shen (2020) aborda os potenciais efeitos neuropsiquiátricos da cannabis com foco especial na adolescência, período crítico para o desenvolvimento do cérebro. O artigo enfatiza que o uso de THC durante esse período pode alterar a maturação do córtex pré-frontal, prejudicando funções cognitivas superiores, como julgamento e

controle inibitório. Evidências em modelos animais sugerem que a exposição ao THC atrasa processos de reorganização sináptica e afeta neurotransmissores como GABA, o que pode contribuir para o surgimento de transtornos psiquiátricos na idade adulta, incluindo esquizofrenia. Além disso, a autora destaca que, embora existam associações observacionais entre uso adolescente de cannabis e maior risco de psicose, os mecanismos causais permanecem complexos e multifatoriais. A vulnerabilidade genética, como polimorfismos específicos, pode modular a resposta ao THC. O artigo aponta a ausência de um limiar claro de uso seguro na adolescência e reforça a necessidade de campanhas educativas. A pesquisadora conclui que, apesar do avanço das políticas de legalização, a ciência ainda está aquém das decisões regulatórias, o que representa um risco à saúde pública.

Tao et al. (2020) investigam o papel do receptor canabinoide tipo 1 (CB1), codificado pelo gene *CNR1*, e sua expressão e metilação no cérebro humano ao longo da vida, com ênfase em sua relação com a esquizofrenia. O estudo revela que a expressão do *CNR1* é elevada durante o desenvolvimento fetal e diminui após o nascimento, sendo modulada por fatores genéticos como o polimorfismo *COMT Val158Met*, o qual também está implicado na vulnerabilidade à psicose induzida por cannabis. Foi observada redução da expressão do *CNR1* em pacientes com esquizofrenia, sugerindo um papel disfuncional do sistema endocanabinoide na patogênese do transtorno. Os autores apontam que o THC, principal componente psicoativo da cannabis, atua como agonista do CB1 e pode desregular este sistema, especialmente em indivíduos com predisposição genética. A metilação diferencial do DNA em regiões do *CNR1* também foi correlacionada com idade e genótipo, o que pode impactar a suscetibilidade a efeitos adversos da cannabis. O trabalho fornece evidência molecular robusta de que o uso de cannabis durante períodos críticos do neurodesenvolvimento pode interagir com fatores genéticos e epigenéticos, aumentando o risco de esquizofrenia.

Urits et al. (2020) apresentam uma revisão abrangente das associações entre o uso de cannabis e diferentes transtornos psiquiátricos, com ênfase em depressão, ansiedade, esquizofrenia e transtornos de personalidade. O artigo descreve que o THC atua como agonista parcial dos receptores CB1, afetando a liberação de neurotransmissores como GABA, glutamato e dopamina, o que contribui para alterações

no humor, percepção e cognição. A prevalência do transtorno por uso de cannabis (CUD) é elevada em pacientes psiquiátricos, particularmente entre aqueles com esquizofrenia, onde aproximadamente 25% também têm diagnóstico de CUD. Evidências apontam que o uso frequente e em alta potência de cannabis dobra ou quadruplica o risco de psicose. A revisão destaca ainda que pacientes com episódio psicótico que continuam usando cannabis têm piores desfechos clínicos, como recaídas mais frequentes, maior gravidade dos sintomas e hospitalizações prolongadas. Quanto à depressão e ansiedade, os dados permanecem inconclusivos e contraditórios, embora o THC possa exacerbar sintomas ansiosos em alguns casos. O estudo reforça que, embora o uso de cannabis seja cada vez mais aceito socialmente, seu impacto sobre a saúde mental exige vigilância e esclarecimento contínuo.

Wall et al. (2022) examinam os efeitos isolados e combinados do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD) sobre a conectividade funcional entre o estriado e o córtex cerebral, regiões envolvidas na regulação do comportamento e na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos. Utilizando ressonância magnética funcional em estudos randomizados, os autores demonstram que o THC isoladamente causa uma redução significativa na conectividade funcional, sobretudo no estriado límbico, o que pode estar relacionado a sintomas psicóticos e alterações cognitivas. No entanto, a coadministração de CBD parece atenuar esses efeitos deletérios, especialmente na rede límbica. Quando administrado sozinho, o CBD teve efeitos mistos: promoveu aumento da conectividade em redes associativas, mas alterações mínimas nas redes límbicas e sensorio-motoras. Esses achados sugerem que o CBD pode modular negativamente os efeitos pró-psicóticos do THC, reforçando seu potencial terapêutico. O estudo também aponta a insula como região-chave nas alterações de conectividade induzidas por canabinoides, implicando sua importância em distúrbios relacionados à adição e à psicose. Em conjunto, os dados reforçam que o perfil neuropsiquiátrico dos canabinoides é complexo e altamente dependente da composição da substância consumida.

Augustin e Lovinger (2022) oferecem uma análise abrangente dos efeitos sinápticos induzidos por drogas canabinoides e pelo transtorno por uso de cannabis (Cannabis Use Disorder – CUD). Os autores detalham como os canabinoides, principalmente o THC, atuam nos receptores CB1 e CB2, afetando diretamente a

transmissão sináptica ao inibir a liberação de neurotransmissores, como GABA e glutamato. A ativação desses receptores pode levar a alterações nos mecanismos de plasticidade sináptica, como a potenciação e depressão a longo prazo, implicando consequências duradouras para funções cognitivas e comportamentais. O estudo também evidencia que o uso crônico de cannabis pode resultar em tolerância, desregulação dopaminérgica e alterações morfofuncionais em regiões como o hipocampo, associadas à memória e regulação emocional. Além disso, há implicações neurobiológicas relevantes para o desenvolvimento de sintomas de abstinência e recaída, reforçando a associação entre uso prolongado e o risco de transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão e esquizofrenia. A exposição repetida pode também desencadear dessensibilização de receptores CB1 e aumentar os níveis extracelulares de glutamato, contribuindo para disfunções neuropsiquiátricas.

Na revisão sistemática de **Delgado-Sequera et al. (2024)**, os autores exploram as alterações moleculares e celulares induzidas pelo uso de cannabis que podem atuar como fatores de risco para o transtorno bipolar tipo I (BDI). Foram identificados mecanismos biológicos afetados pela exposição ao THC e CBD, como desregulação da neurogênese, alterações em vias inflamatórias, metabolismo lipídico, adesão celular e apoptose. Tais alterações foram associadas a mudanças similares observadas em amostras de pacientes com BDI, sugerindo uma sobreposição biológica relevante. A análise destacou que o uso de cannabis pode desencadear ou agravar quadros de bipolaridade em indivíduos predispostos geneticamente, influenciando diretamente o início e a severidade da doença. Os dados reforçam a hipótese de que o uso de cannabis não apenas atua como fator ambiental precipitante, mas também participa ativamente da modulação de vias neurobiológicas críticas associadas ao humor e comportamento. A revisão propõe que esses mecanismos compartilhados sejam considerados alvos potenciais para biomarcadores diagnósticos e novas abordagens terapêuticas em pacientes com comorbidade entre uso de cannabis e BDI.

Izquierdo-Luengo et al. (2023) investigaram os efeitos comportamentais e neurobiológicos da exposição ao canabinoide sintético JWH-018 (presente em produtos como Spice/K2) durante a adolescência, destacando riscos significativos ao desenvolvimento cerebral. A pesquisa em modelo animal demonstrou que a administração do composto resultou em prejuízos na inibição sensorio-motora

(prepulse inhibition), ativação da microglia e astrocitose, além de alterações nos “perineuronal nets” corticais – elementos críticos para a estabilidade sináptica e plasticidade. Esses efeitos foram mais pronunciados em camundongos machos, sugerindo diferenças sexuais na suscetibilidade aos canabinoides. Tais achados sugerem que a exposição a canabinoides sintéticos durante períodos críticos do desenvolvimento pode induzir mudanças duradouras em circuitos cerebrais relacionados a sintomas psicóticos e transtornos do espectro da esquizofrenia. A ativação persistente da neuroinflamação e a redução da expressão de receptores canabinoides e GAD67 corroboram a hipótese de desregulação do sistema endocanabinoide como mediador dos efeitos adversos psiquiátricos. O estudo alerta para os riscos do consumo juvenil de canabinoides sintéticos e sua associação com desfechos neuropsiquiátricos de longo prazo.

Machado et al. (2024) abordaram os efeitos epigenéticos associados ao uso de cannabis e sua relação com sintomas comportamentais e emocionais. O artigo destaca que a exposição a exocanabinoides, como THC e CBD, pode provocar modificações epigenéticas, como hipometilação global e alterações em genes relacionados à neuroplasticidade, inflamação e regulação do humor (e.g., DNMT1, DRD2, COMT, NCAM1). Estudos incluídos na revisão demonstram que essas alterações epigenéticas podem modular a expressão de genes envolvidos no risco para depressão, ansiedade, psicose e dependência. Além disso, o artigo discute que tais efeitos epigenéticos são influenciados por variáveis como dose, idade de exposição e fatores ambientais, como uso concomitante de tabaco. Os autores sugerem que essas marcas epigenéticas podem persistir ao longo do tempo e contribuir para a heterogeneidade clínica dos transtornos psiquiátricos relacionados ao uso de cannabis. A revisão ressalta a importância de se considerar essas alterações no desenvolvimento de biomarcadores e estratégias de prevenção e intervenção personalizadas.

Autor e Ano**Metodologia do Estudo****Principais Conclusões**

Shen (2020)

Revisão de literatura sobre os efeitos neuropsiquiátricos do uso de THC na adolescência. O uso de THC na adolescência pode prejudicar a maturação do córtex pré-frontal, com foco em áreas como o córtex pré-frontal e afetar neurotransmissores como GABA. Há risco aumentado de efeitos neuropsiquiátricos do THC prejudicar a maturação do córtex pré-frontal na adolescência, com foco em áreas como o córtex pré-frontal e afetar neurotransmissores como GABA. Há risco aumentado de

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
	observacionais.	transtornos psiquiátricos na vida adulta, como esquizofrenia, com base na interação entre vulnerabilidade genética e uso de cannabis. A ciência ainda não acompanha a regulamentação das políticas de legalização.
Tao et al. (2020)	Investigação molecular sobre a expressão do gene CNR1 e sua relação com esquizofrenia, incluindo metilação do DNA e polimorfismos genéticos.	A expressão do CNR1 é reduzida em pacientes com esquizofrenia, sugerindo um papel disfuncional do sistema endocanabinoide na doença. Fatores genéticos, como polimorfismos do gene COMT, podem aumentar a suscetibilidade aos efeitos adversos do THC, como psicose.
Urits et al. (2020)	Revisão de literatura sobre o uso de cannabis e transtornos psiquiátricos, com foco na esquizofrenia, depressão, e ansiedade.	O uso de cannabis, especialmente de alta potência, está associado a aumento do risco de psicose. O uso contínuo pode agravar os sintomas psicóticos e aumentar a frequência de recaídas. Dados sobre cannabis e depressão/ansiedade ainda são inconclusivos.
Wall et al. (2022)	Estudo randomizado com ressonância magnética funcional estriado, relacionado a sintomas para analisar os efeitos do THC e psicóticos, enquanto o CBD atenua esses efeitos. O CBD pode modular a ação do entre o estriado e o córtex THC, mostrando potencial terapêutico cerebral.	O THC reduz a conectividade funcional no estriado, relacionado a sintomas psicóticos, enquanto o CBD atenua esses efeitos. O CBD pode modular a ação do THC entre o estriado e o córtex, mostrando potencial terapêutico para distúrbios psicóticos e de adição.
Augustin e Lovinger (2022)	Análise dos efeitos sinápticos de transmissão sináptica, levando a déficits canabinoides (THC e CBD) e do cognitivos e comportamentais. A exposição contínua a canabinoides pode causar tolerância e desregulação sobre os receptores CB1 e CB2.	O uso crônico de cannabis pode alterar a transmissão sináptica, levando a déficits cognitivos e comportamentais. A exposição contínua a canabinoides pode causar tolerância e desregulação dopaminérgica, associada a transtornos psiquiátricos como esquizofrenia.
Izquierdo-Luengo et al.	Estudo experimental em modelo A	exposição ao JWH-018 durante a

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
(2023)	animal sobre os efeitos do canabinoide sintético JWH-018 na adolescência, com foco no desenvolvimento cerebral e riscos psiquiátricos.	induz alterações neurobiológicas e comportamentais, com prejuízo na inibição sensorio-motora e ativação da microglia, com risco de desenvolvimento de psicose e transtornos do espectro esquizofrênico.
Delgado-Sequera et al. (2024)	Revisão sistemática sobre os efeitos moleculares e celulares do THC e CBD em relação ao transtorno bipolar tipo I (BDI).	O uso de cannabis pode desencadear ou agravar sintomas de bipolaridade em indivíduos geneticamente predispostos. Alterações moleculares semelhantes às observadas em pacientes com BDI podem ser exacerbadas pela exposição a canabinoides, sugerindo um vínculo entre os dois.
Machado et al. (2024)	Revisão sobre os efeitos epigenéticos do uso de cannabis, com foco em alterações em genes relacionados à neuroplasticidade e transtornos psiquiátricos.	O uso de cannabis pode provocar modificações epigenéticas que afetam genes associados a transtornos psiquiátricos, como psicose e dependência. Essas alterações podem persistir ao longo do tempo e influenciar a manifestação de doenças como depressão e esquizofrenia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura atual evidencia de forma consistente que a exposição à cannabis, particularmente ao Δ 9-tetrahidrocanabinol (THC), durante janelas críticas do neurodesenvolvimento — como a adolescência — está associada a alterações funcionais e estruturais em regiões cerebrais envolvidas no controle executivo, na regulação emocional e no processamento sensorio-motor. Os dados apontam que o THC atua como agonista parcial dos receptores canabinoides tipo 1 (CB1), modulando negativamente a liberação de neurotransmissores como GABA, glutamato e dopamina,

o que compromete circuitos neurais associados a processos cognitivos superiores e aumenta a vulnerabilidade a condições psiquiátricas, especialmente transtornos psicóticos.

As evidências provenientes de estudos moleculares e epigenéticos reforçam a ideia de que o impacto da cannabis não se limita ao nível sináptico, mas envolve mecanismos de modulação gênica por meio de alterações epigenéticas, como metilação diferencial do DNA e alterações na expressão de genes como COMT, DNMT1, DRD2, e CNR1. Tais modificações podem não apenas mediar os efeitos agudos e crônicos da exposição aos canabinoides, mas também perpetuar vulnerabilidades neuropsiquiátricas ao longo da vida, sobretudo em indivíduos com predisposição genética. Destaca-se ainda a influência do tipo de canabinoide (e.g., THC versus CBD) e da via de administração nos desfechos observados, além de evidências de dessensibilização de receptores e neuroinflamação persistente associada ao uso de canabinoides sintéticos.

Do ponto de vista neurofuncional, estudos de neuroimagem com ressonância magnética funcional demonstram que o THC induz uma redução significativa na conectividade funcional de circuitos corticoestriatais e límbicos, alterações essas que podem ser parcialmente moduladas pelo canabidiol (CBD), sugerindo um potencial efeito neuroprotetor do segundo composto. Esses achados não apenas elucidam a base neurobiológica dos efeitos psicoativos e pró-psicóticos do THC, como também indicam a necessidade de se considerar o perfil químico da substância utilizada nas análises clínicas e epidemiológicas.

Dado o avanço das políticas de legalização e a crescente aceitabilidade social do uso de cannabis, torna-se crucial que as decisões regulatórias estejam amparadas em evidências científicas robustas. A ausência de um limiar claro de segurança, especialmente na adolescência, somada à heterogeneidade dos efeitos neurobiológicos observados, exige a implementação de estratégias preventivas baseadas em dados empíricos, incluindo campanhas educativas e desenvolvimento de biomarcadores preditivos. A compreensão integrada dos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais que modulam os efeitos dos canabinoides representa um passo fundamental para o delineamento de políticas públicas de saúde mais eficazes e a mitigação dos riscos associados ao uso de cannabis.

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, n. 2, p. 1–13, 2024.

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, n. 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. Cannabis and the adolescent brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 1, p. 7–11, 2020.

TAO, R. et al. Cannabinoid receptor CNR1 expression and DNA methylation in human prefrontal cortex, hippocampus and caudate in brain development and schizophrenia. *Translational Psychiatry*, v. 10, n. 158, p. 1–13, 2020.

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

WALL, M. B. et al. Individual and combined effects of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol on striato-cortical connectivity in the human brain. *Journal of Psychopharmacology*, v. 36, n. 6, p. 732–744, 2022.