

Efeitos da maconha não medicinal no neurodesenvolvimento de adolescentes/jovens

Effects of non-medical marijuana on adolescent/youth neurodevelopment

Efectos de la marihuana no medicinal en el neurodesarrollo de adolescentes/jóvenes

Roberth Geraldo Braga Martins Fernandes¹, Rafael Cota Andrade Ferreira de Souza², Katharine Gonçalves Martins³, Carlos Miguel Oliveira⁴, Diego Lessa Meneses⁵, Luciano Rezende Vilela⁶

1.Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-0592>

2.Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2676-6616>

3.Acadêmica de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7524-8110>

4.Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5938-7321>

5.Acadêmico de medicina, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1640-4259>

6.Professor orientador. Docente de Anatomia do Curso de Medicina, Pós-doutor em Neurociências pela UFMG, Departamento de Medicina da Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8712-8992>

Resumo

Objetivo. A maconha apresentou estimativa de 13 milhões de casos de dependência em 2010, sendo este quadro fortemente associado ao uso abusivo dessa planta. Diante disso, este estudo busca avaliar os impactos do uso e abuso de maconha em adolescentes e adultos jovens do ponto de vista neuropsiquiátrico, da mortalidade e da afecção de outros sistemas orgânicos.

Método. É uma revisão sistemática, baseada no método PRISMA. A seleção da população baseou-se em artigos que abordaram pessoas com faixa etária correspondente à adolescência, jovem e/ou adulta jovem, segundo a definição de adolescência prescrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e segundo o Estatuto da Juventude Brasileiro em uso de maconha não medicinal. Sem restrição de sexo, raça, cor ou nível socioeconômico. **Resultados.** O uso de maconha não medicinal, caracterizado por seu consumo pelo fumo ou vaporização, apresentou uma série de alterações desde neurais a fisiológicas gerais. Foi observado amplo efeito do uso da Cannabis sativa com aparente efeito dose dependente no campo da afecção dos domínios neurocognitivos, aprendizado verbal, memória e atenção, função psicomotora, impulsividade cognitiva e flexibilidade cognitiva. Apesar do efeito ser aparentemente atribuído à maior dosagem de consumo, o uso em pequenas doses também foi associado a efeitos deletérios em alguns pacientes com transtorno psicótico subjacente. **Conclusão.** uso não medicinal da Cannabis sativa apresenta relação significativa com distúrbios neuropsiquiátricos nas esferas da função motora e perceptual, função executiva, cognição social e aprendizado e memória, transtornos de humor e psicóticos, transtornos da função executiva (inibição social) e distúrbios cardiovasculares.

Unitermos. Cannabis sativa; Farmacologia; Jovens; Adolescentes; Neurodesenvolvimento

Abstract

Objective. Marijuana showed an estimated 13 million cases of addiction in 2010 with strong association with the abusive use of this plant. Therefore, this study seeks to assess the neuropsychiatric impacts of marijuana use and abuse in adolescents and young adults and the mortality and affection of other organ systems secondary by its use. **Method.** It is a systematic review, based on the PRISMA method. The selection of the population was based on articles that addressed people aged corresponding to adolescence, youth and/or young adulthood, according to the definition of adolescence prescribed by the World Health Organization (WHO) and according to the Brazilian Youth Statute in use of non-medical marijuana. No restrictions on sex, race, color or socioeconomic status. **Results.** The use of non-medicinal marijuana, characterized by its consumption by smoking or vaporization, presented a series of neural and physiological alterations. A wide effect of Cannabis sativa use was observed, with an apparent dose-dependent effect in the field of neurocognitive domains, verbal learning, memory and attention, psychomotor function, cognitive impulsivity and cognitive flexibility. Although the effect is apparently attributed to the higher dosage of consumption, use in small doses has also been associated with deleterious effects in some patients with an underlying psychotic disorder. **Conclusion.** non-medical use of Cannabis sativa is significantly related to neuropsychiatric disorders in the spheres of motor and perceptual function, executive function, social cognition and learning and memory, mood and psychotic disorders, executive function disorders (social inhibition) and cardiovascular disorders.

Keywords: Cannabis sativa; Pharmacology; Young people; Teenagers; Neurodevelopment

RESUMEN

Objetivo. La marihuana mostró un estimado de 13 millones de casos de adicción en 2010, y este escenario está fuertemente asociado con el uso abusivo de esta planta. Por tanto, este estudio busca evaluar los impactos del uso y abuso de la marihuana en adolescentes y adultos jóvenes desde el punto de vista neuropsiquiátrico, la mortalidad y la afectación de otros sistemas orgánicos. **Método.** Es una revisión sistemática, basada en el método PRISMA. La selección de la población se basó en artículos que abordaban personas de edad correspondiente a la adolescencia, juventud y/o adultez joven, según la definición de adolescencia prescrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y según el Estatuto Brasileño de la Juventud en utilización de no medicinal marihuana. Sin restricciones de sexo, raza, color o nivel socioeconómico. **Resultados.** El uso de marihuana no medicinal, caracterizado por su consumo por humo o vaporización, presentó una serie de cambios desde neurológicos a fisiológicos generales. Se observó un amplio efecto del consumo de Cannabis sativa, con un aparente efecto dosis-dependiente en el campo de la afección de los dominios neurocognitivos, aprendizaje verbal, memoria y atención, función psicomotora, impulsividad cognitiva y flexibilidad cognitiva. Aunque el efecto aparentemente se atribuye a la dosis más alta de consumo, el uso en pequeñas dosis también se ha asociado con efectos deletéreos en algunos pacientes con un trastorno psicótico subyacente. **Conclusión.** El consumo no médico de Cannabis sativa se relaciona significativamente con los trastornos neuropsiquiátricos en las esferas de la función motora y perceptiva, la función ejecutiva, la cognición social y el aprendizaje y la memoria, los trastornos del estado de ánimo y psicóticos, los trastornos de la función ejecutiva (inhibición social) y los trastornos cardiovasculares.

Palabras clave: Cannabis sativa; Farmacología; Gente joven; Adolescentes; Neurodesarrollo

Trabalho realizado na Faculdade Atenas de Sete Lagoas, Sete Lagoas-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 30/09/2021

Aceito em: 07/04/2022

Endereço para correspondência: Luciano Rezende Vilela. Rua Aimores 861. Sete Lagoas-MG, Brasil. CEP 35700-416. Email: lucianofisio@gmail.com

INTRODUÇÃO

A maconha, nome popular para a *Cannabis sativa*, é conhecida atualmente como droga de abuso e por

seus efeitos terapêuticos para patologias de difícil tratamento, como a epilepsia farmacorresistente e distúrbios de caráter inflamatório. Essa droga, conhecida há muito pela humanidade, desde 2737 a.C. na China, é usada desde sua descoberta para inúmeros fins, dentre os quais o uso recreacional devido a suas propriedades psicotrópicas através da inalação de sua fumaça, vapor ou através da ingestão junto a alimentos¹.

Estima-se que no mundo haviam em torno de 11 milhões de casos globalmente em 1990, e 13 milhões de casos em 2010 de pessoas em dependência de maconha, sendo essa prevalência mais evidente em pessoas do sexo masculino e na faixa etária de 20-24 anos². Esses números apontam para um vasto uso da droga e para potenciais riscos à saúde evidenciados pela observação de que globalmente em 2010 a dependência de Cannabis sativa foi responsável por 2 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade².

Denominado sistema endocanabinoide, o sistema no qual as substâncias canabinoides atuam funciona por meio de um sistema de sinalização por meio de dois receptores, receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), sendo o primeiro de localização predominante no sistema nervoso central³ e o segundo no sistema nervoso periférico e em células do sistema imune⁴⁻⁶. Cabe ressaltar a presença de um último receptor de suma importância para o entendimento da atividade dos canabinoides, o receptor vaniloide de potencial transitório 1 (TRPV1). Este, que é ativado por meio da ligação com as moléculas canabinoides,

tem efeito oposto aos receptores CB1 e CB2, que atuam causando inibição, atuando, pois, como um modulador em prol da hiperexcitabilidade neural^{7,8}.

Os compostos que atuam sobre CB1 têm sua atividade sobretudo em áreas do sistema límbico, dentre elas hipocampo, tálamo e outras, que atuam sobre o mecanismo de formação e evocação de memórias, formação de emoções e processos fisiológicos básicos, como sensação de fome, sede e sono^{3,9}. Além disso, atuando sobre tal via os compostos canabinoides acabam atuando em uma rede associativa de suma importância para os processos cognitivos, podendo levar a alteração da capacidade de raciocínio e planejamento, além da alteração da capacidade de precisão da motricidade, que depende diretamente de estruturas do páleocortex e do cerebelo para sua execução de forma eficiente e adequada^{3,9}. Outros órgãos onde foram encontrados receptores CB1 e CB2 que podem sofrer atividade de compostos canabinoides incluem fígado, pâncreas, testículos, tecido adiposo, músculos esqueléticos, retina, neurônios periféricos, glândula adrenal, coração, pulmão, próstata, útero, ovário, medula óssea, baço, timo e tonsilas^{4,5,9,10}.

Diante disso, este estudo busca avaliar quais os impactos do uso e abuso de maconha em adolescentes e adultos jovens do ponto de vista neuropsiquiátrico e da mortalidade observada nesta faixa etária. Em termos de desfechos primários esse estudo buscou qualificar os impactos neuropsiquiátricos dentro de seus respectivos

grupamentos neurocognitivos, os quais são definidos como: Função perceptual e motora (percepção visual, raciocínio de construção visual e coordenação perceptivo-motora); Função executiva (planejamento, processo de tomada de decisão, memória de trabalho, inibição, flexibilidade mental e resposta ao feedback); Cognição social (emoções, os insights e a teoria da mente); Memória e aprendizado (evocação espontânea e sugerida da memória, memória de reconhecimento, memória semântica e autobiográfica, memória de longo prazo e aprendizagem implícita); Linguagem (Nomenclatura de objetos, localização de palavras, Gramática e sintaxe de fluência, Linguagem receptiva); e Atenção complexa (atenção sustentada, atenção dividida, atenção seletiva, velocidade de processamento)¹¹.

Além disso, este estudo busca como desfechos secundários avaliar a afecção de outros sistemas orgânicos além dos supracitados.

Esse objetivo se justifica devido à alta prevalência e incidência do uso e abuso de drogas na atualidade e, sobretudo, do grande uso da maconha e outros compostos canabinoides de forma não medicinal. Assim, conhecer os impactos deste comportamento e seus riscos potenciais à saúde é de suma importância para o desenvolvimento da capacidade do profissional de saúde de viabilizar a conscientização dos pacientes sobre sua condição e, assim, oferecer uma oportunidade de aprimoramento de sua qualidade de vida e prognósticos.

MÉTODO

Design de estudo

Esta é uma revisão sistemática, baseada no método PRISMA¹² e uma revisão da literatura com síntese de evidências. Com base na questão norteadora “Quais são os impactos do uso da maconha não medicinal no neurodesenvolvimento e na saúde de adolescentes e adultos jovens?”. Uma revisão abrangente da literatura foi realizada no dia 13/06/2021 a partir do PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials e SciELO, usando os seguintes descritores: “Cannabis sativa” AND “Farmacologia” AND “Fumar maconha” AND NOT “Maconha Medicinal” e seus correspondentes em inglês “Cannabis sativa” AND “Pharmacology” AND “Marijuana Smoking” AND NOT “Marihuana Medicinal”. Cada artigo foi obtido de forma completa e analisado. Outras referências de cada texto foram identificadas, e o texto completo foi obtido na íntegra e analisado.

Dados populacionais

A seleção da população baseou-se em artigos que abordaram pessoas com faixa etária correspondente às faixas etárias da adolescência (10 a 19 anos), jovem (18 a 24 anos) e/ou adulta jovem (25 a 29 anos), segundo a definição de adolescência prescrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e segundo o Estatuto da Juventude¹³ em uso de maconha não medicinal. Sem restrição de sexo, raça, cor ou nível socioeconômico.

Critério de inclusão

Os critérios de inclusão foram artigos que apresentassem evidências de uso de maconha e os impactos de seu uso sobre a população. Além disso, outros critérios de inclusão foram selecionar estudos publicados de 2016 a 2021, selecionar pesquisas primárias qualitativas e quantitativas (como ensaios clínicos e estudos observacionais) e pesquisas secundárias foram selecionadas (meta-análises e revisões sistemáticas); que estavam disponíveis online na íntegra com formato de artigo no idioma inglês ou português.

Critério de exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão artigos de revisão narrativa e integrativa, sendo também dispensados todos os trabalhos publicados antes de 2016. Distúrbios associados ao uso de canabinoides de forma medicinal também foram excluídos dessa revisão. Estudos repetidos ou com temática divergente ao tema proposto foram excluídos. Estudos com resultados somente em animais e sem a abordagem de dados em humanos também foram excluídos.

Aplicação dos critérios

A seleção de estudos segundo os critérios de inclusão foi realizada por dois autores em consonância com o acordado pelo grupo (RGBMF e RCAFS). Os critérios de exclusão foram aplicados por dois autores (CMA e DLM). Em caso de discordância sobre a exclusão de estudos, um

terceiro autor (KGM) foi consultado sobre a inclusão ou não do estudo na revisão sistemática.

RESULTADOS

Filtrando pelos últimos 5 anos (2016-2021), encontramos 291 artigos no PubMed, 10 no *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e 5 na Scielo. Dentre eles, uma pré-seleção dos artigos pelos títulos, considerando aqueles mais adequados a esta revisão, encontrando assim, 173. A seleção final incluiu 53 artigos (Figura 1, Tabela 1).

Figura 1. Processo de coleta de dados.

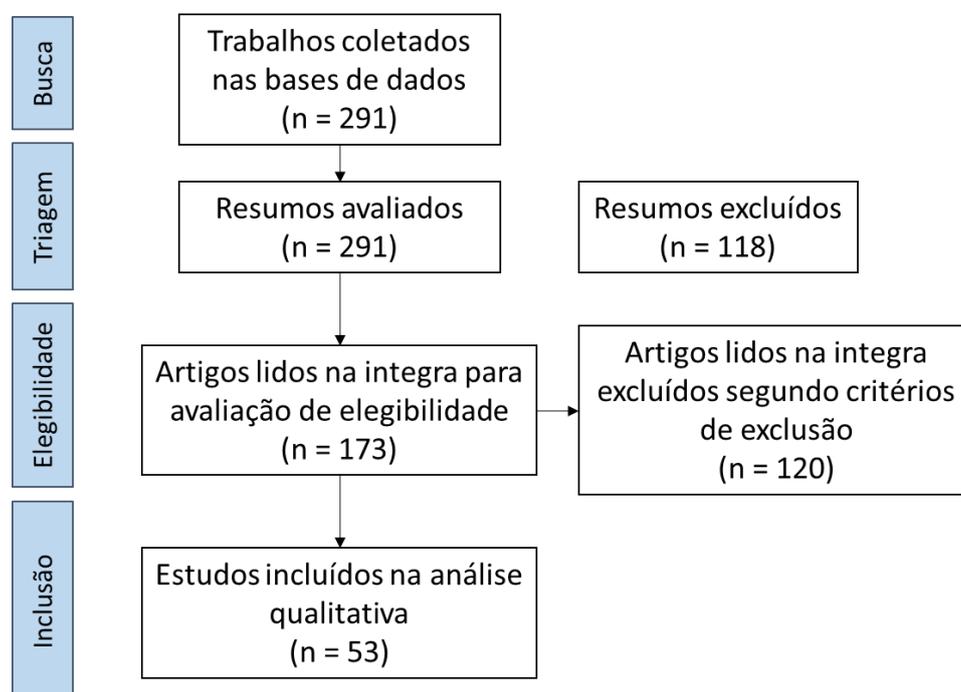


Tabela 1. Resultados qualitativos dos estudos selecionados na revisão sistemática.

Autor	Modelo de estudo	N	Ano de publicação	Conclusão
Spindle <i>et al.</i> ¹⁴	Ensaio clínico cruzado duplo cego	17	2018	Aumentos ordenados da dose nos efeitos subjetivos das drogas, prejuízo cognitivo e psicomotor, efeitos cardiovasculares agudos e concentrações de THC no sangue após a inalação de cannabis fumada e vaporizada. Cannabis vaporizada produziu maiores impactos sobre os resultados em relação à cannabis fumada.
Broyd <i>et al.</i> ¹⁵	Revisão sistemática	-	2016	O aprendizado verbal, a memória e a atenção são mais consistentemente prejudicadas pela exposição aguda e crônica à cannabis. A função psicomotora é mais afetada durante a intoxicação aguda, com algumas evidências de persistência em usuários crônicos e após a cessação do uso A memória verbal, a atenção e algumas funções executivas prejudicadas podem persistir após a abstinência prolongada, mas a persistência ou recuperação em todos os domínios cognitivos permanece pouco pesquisada. Associações entre desempenho inferior e uma gama de parâmetros de uso de cannabis, incluindo uma idade mais jovem de início, são frequentemente relatadas.
Figueiredo <i>et al.</i> ¹⁶	Meta análise	1382	2020	Associação entre uso crônico de cannabis e comprometimento cognitivo em uma ampla gama de domínios funcionais, como impulsividade cognitiva, flexibilidade cognitiva, atenção e memória de curto e longo prazo. A magnitude do efeito foi superior no domínio da memória de longo prazo e inferior no domínio de curto prazo, mas ainda tem um prejuízo de tamanho reduzido. Estudos de neuroimagem que relataram impacto da memória associados com putativos substratos neurais, como o hipocampo.
Sánchez-Gutiérrez <i>et al.</i> ¹⁷	Meta análise	673	2020	Essa meta-análise indica que o uso de cannabis geralmente não está associado a funcionamento neurocognitivo em pacientes com primeiro episódio de psicose. No entanto, destaca o efeito deletério de doses baixas de cannabis em alguns pacientes. Também destaca a importância do tipo de prescrição de antipsicóticos e da dose de cannabis como variáveis moderadoras no funcionamento neurocognitivo de usuários de cannabis com primeiro episódio de psicose.
Nader <i>et al.</i> ¹⁸	Revisão sistemática	-	2018	O uso regular de cannabis está associado a mudanças cognitivas leves, além de alterações estruturais e funcionais no cérebro de adultos.
Tournezibe <i>et al.</i> ¹⁹	Revisão de literatura	114	2016	Ao uso de canabinóides sintéticos foram observados os seguintes efeitos neurológicos e neuromusculares – Agitado (38%), sonolência (24%), vertigem (19%), parestesia (16%) e retardo psicomotor (8%). A maioria (58%) dos pacientes dessa revisão, segundo os autores apresentou na urgência pelo menos um efeito psiquiátrico entre eles ansiedade, alucinações, confusão, amnésia, inconsciência, ilusão paranoica e comportamento bizarro. Efeitos cardiovasculares – Taquicardia, bradicardia e hipotensão; dor no peito. Efeitos gastrointestinais – Náuseas, dor abdominal, excesso de sede e xerostomia. 24 óbitos por canabinóides sintéticos (edema pulmonar extenso (n=2), associado à inflamação granulomatosa em um caso, e congestionamento do pulmão, fígado, baço e rins em 2 casos. Além disso, dois relatos de casos sugeriram que a exposição aos canabinóides sintéticos podem aumentar o risco de suicídio. As publicações incluídas nesta revisão foram limitadas a observações clínicas ou forenses, não podemos afirmar que canabinóides sintéticos foram definitivamente responsáveis pelos efeitos relatados. Esta revisão não determinou se certos tipos de canabinóides sintéticos são mais prejudiciais do que outros.
Childs <i>et al.</i> ²⁰	Ensaio clínico randomizado	48	2017	Avaliação dos efeitos do delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) em comparação com placebo na resposta ao Teste de estresse Trier Social (Trier Social Stress Test - TSST) em voluntários saudáveis. O THC produz efeitos de dose não linear sobre as respostas emocionais ao TSST. 7,5 mg de THC atenuou as respostas emocionais negativas sem influenciar o desempenho: 12,5 mg de THC ligeiramente, mas significativamente maior, o efeito negativo geral. 12,5mg de THC prejudicou o desempenho do TSST. 12,5mg de THC atenuou as respostas da pressão arterial ao TSST.
Doss <i>et al.</i> ²¹	Ensaio clínico randomizado	24	2018	Exposição a 15mg de THC levaram à maior grau de distúrbio na evocação de memória (Formação/distorção de falsas memórias positivas e de memórias neutras).

				A exposição ao THC não levou a distúrbios na evocação de memórias de caráter negativo (não evocação e distorção).
Fogel <i>et al.</i> ²²	Ensaio clínico	30	2017	Mulheres exibiram respostas subjetivas significativamente maiores à dose oral de 5 mg de Δ^9 -THC, enquanto homens foram mais sensíveis aos efeitos subjetivos na dose de 15 mg de Δ^9 -THC.
Mokryis <i>et al.</i> ²³	Ensaio clínico randomizado	40	2016	<p>Ambos os grupos (adultos e adolescentes) tiveram maior distorção perceptual, avaliações de experiência maníaca e desorganização cognitiva em cannabis em comparação com placebo (todos $p < 0,001$)</p> <p>Os adultos relataram maior desorganização cognitiva do que os adolescentes ($p = 0,009$)</p> <p>A cannabis aumentou a anedonia em adultos ($p = 0,001$), mas não em adolescentes ($p = 0,925$)</p> <p>Usuários adolescentes de cannabis experimentaram embotamento dos efeitos subjetivos, fisiológicos e prejudiciais à memória da cannabis; não ficaram saciados com a cannabis; apresentaram prejuízo dos processos inibitórios comportamentais em relação aos adultos.</p> <p>Aumento da frequência cardíaca de pré droga em relação aos pós droga para a cannabis ($p < 0,001$), mas não placebo ($p = 0,449$)</p>
Richards <i>et al.</i> ²⁴	Revisão de literatura	-	2019	Risco aumentado de síndrome coronariana aguda e doença cardiovascular crônica devido ao uso de cannabis.
Richards <i>et al.</i> ²⁵	Revisão de literatura	3.804.080	2020	<p>Houve 39 séries de casos (nível IV) e relatos de caso (nível V) com 42 indivíduos.</p> <p>A idade média foi de 30 ± 12 e apenas dez (24%) eram do sexo feminino.</p> <p>A arritmia mais comum mencionada nos artigos níveis IV e V foi fibrilação ventricular (21%), seguida de fibrilação atrial (19%), taquicardia ventricular (12%), bloqueio atrioventricular de terceiro grau (12%) e assistolia (12%)</p> <p>Houve quatro casos (10%) de bradicardia assintomática.</p> <p>Alterações eletrocardiográficas notáveis incluíram elevação do segmento ST (29%), padrão de Brugada nas derivações V1 e V2 (14%) e bloqueio do ramo direito (12%). Houve oito casos de parada cardíaca, dos quais cinco faleceram.</p>
Payne <i>et al.</i> ²⁶	Revisão sistemática	-	2019	Em usuários crônicos de maconha que fumaram maconha pelo menos 4 dias por semana durante 6 meses, aqueles que fumaram 10 ou mais vezes por semana tiveram uma contagem de espermatozoides média \pm DP significativamente mais baixa do que homens que fumaram 5 a 9 cigarros de maconha por semana ($26,6 \pm 7,3$ vs $67,9 \pm 6,3$ milhões por ml, $p < 0,01$)
Pizzol <i>et al.</i> ²⁷	Meta análise	3.395	2019	Os dados propostos pelos autores sugerem que a disfunção erétil nos pacientes usuários de cannabis é duas vezes maior em relação a controles.
Chisini <i>et al.</i> ²⁸	Meta análise	13.491	2019	Foi observada associação positiva entre o uso de cannabis e periodontite na meta análise realizada por esse estudo.
Micallef <i>et al.</i> ²⁹	Ensaio clínico randomizado	20	2018	O estudo observou o aparente pior desempenho dos pacientes expostos à THC na direção de veículos automotivos e simuladores de direção em relação ao placebo. SDLP (<i>standard deviation of the vehicle's lateral position</i> – desvio padrão da posição lateral do veículo) significativamente maior após a ingestão de THC, em comparação com placebo ($p = 0,005$), quaisquer que sejam as condições de condução.
Arkell <i>et al.</i> ³⁰	Ensaio clínico randomizado	14	2019	Cannabis vaporizada com concentrações equivalentes de THC e CBD causa problemas de direção e cognição semelhantes aos da Cannabis com THC dominante, e não produz efeitos subjetivo substancialmente diferentes. Na verdade, a presença de CBD pode aumentar as concentrações plasmáticas de THC e aumentar sutilmente algumas medidas de comprometimento cognitivo e de direção.
Hartley <i>et al.</i> ³¹	Ensaio clínico randomizado	30	2019	<p>A inalação de cannabis leva a um rápido aumento do THC no sangue com uma diminuição tardia na vigilância e no desempenho ao dirigir, mais pronunciada e durando mais tempo em consumidores ocasionais do que em consumidores crônicos.</p> <p>Grande variação interindividual foi observada no tempo de reação e desempenho no simulador de direção, embora todos os participantes tenham sido treinados no uso do equipamento antes do teste.</p> <p>Uma clara diferença foi observada entre consumidor crônico e ocasional nas técnicas de consumo de cannabis, concentrações de THC no sangue e efeitos na vigilância e desempenho ao dirigir. Concluiu-se que a ausência de habituação aos efeitos do THC leva a efeitos mensuráveis mesmo após o consumo mínimo de consumidores ocasionais.</p>
Hindocha <i>et al.</i> ³³	Ensaio clínico randomizado	24	2017	<p>Em relação ao placebo, a cannabis aguda prejudicou a memória verbal e a memória de trabalho.</p> <p>Desempenho aprimorado ao consumo de tabaco em memória de trabalho, independentemente da cannabis.</p> <p>Evidências preliminares de que o tabaco pode compensar os efeitos da cannabis na recordação verbal atrasada, mas não imediata. Em contraste, os</p>

				efeitos psicotomiméticos e subjetivos da cannabis não foram afetados pela administração de tabaco.
Brands <i>et al.</i> ³⁴	Revisão sistemática	91	2019	Aponta evidências preliminares de risco e resiliência durante a adolescência. Os adolescentes humanos e os roedores, exibiram menos comprometimento da memória pós-intoxicação do que os adultos. Por outro lado, eles também mostraram maior prejuízo da capacidade de inibição comportamental e menor redução do desejo de consumo da droga pós a intoxicação do que os adultos. Em humanos, o funcionamento executivo geral parece ser mais prejudicado em adolescentes usuários frequentes de cannabis do que em adultos usuários frequentes de cannabis.
Foglia <i>et al.</i> ³⁵	Meta análise	3.678	2017	Um aumento significativo no risco de não adesão à terapia farmacológica antipsicótica foi observado no acompanhamento de usuários de cannabis em comparação com não usuários (OR 2,46, CI1,97-3,07, p<0,00001)
Lawn <i>et al.</i> ³⁶	Ensaio clínico randomizado	17	2016	Consumo de cannabis reduziu a probabilidade de escolhas de alto esforço em relação ao placebo (p=0,042)
Sami <i>et al.</i> ³⁷	Revisão de literatura	-	2018	Aponta o sistema gabaérgico e glutamatérgico, alvo dos componentes canabinóides da maconha, são mediadores dos efeitos psiquiátricos desta, como a psicose.
Hser <i>et al.</i> ³⁹	Ensaio clínico randomizado	302	2017	Indicam uma relação longitudinal entre as reduções no uso de cannabis e melhorias na ansiedade, depressão e qualidade do sono.
Bahorik <i>et al.</i> ⁴⁰	Ensaio clínico randomizado	307	2018	Os participantes que usaram maconha não medicinal apresentaram níveis mais elevados de gravidade da depressão (B=1,7; SE=0,86, p=0,048) e pior funcionamento da saúde mental (B=-3,79; SE 1,47, p=0,015) o que aqueles que não usaram maconha. Os participantes que usaram maconha não medicinal também foram significativamente mais propensos a apresentar ideação suicida (B=1,08; SE=1,47, 0,015) e tiveram menos consultas de psiquiatria (B= -0,69; SE=0,26, p=0,009) do que aqueles que não usavam maconha.
Botsford ⁴¹	Revisão sistemática	-	2020	Há evidências preliminares de que o uso continuado de cannabis pode aumentar as chances de desenvolver Síndrome do Estresse Pós-Traumático em pessoas que foram expostas a traumas.
Kayser ⁴²	Ensaio clínico randomizado	14	2020	Nenhuma variedade de Cannabis sativa (THC ou CBD) afetou significativamente sintomas de Transtorno Obsessivo Compulsivo em relação ao placebo; Grupo placebo experimentou uma maior redução do estado de ansiedade nos primeiros 40 minutos após a administração em comparação com aqueles que receberam qualquer variedade de cannabis sativa.
Myles ⁴³	Meta análise	10.762	2016	A estimativa combinada para o intervalo entre o início do uso regular de cannabis e a idade no início da psicose foi de 6,3 anos (10 amostras, diferença média padronizada = 1,56, IC de 95% [1,40-1,72]) A prevalência estimada de uso de cannabis no primeiro episódio psicótico foi de 33,7% (35 amostras, IC de 95% [31%, 39%]). A probabilidade de uso continuado de cannabis entre 6 meses e 10 anos após o primeiro episódio de psicose foi de 0,56 (19 amostras, IC de 95% [0,40-0,79])
Marconi <i>et al.</i> ⁴⁴	Meta análise	66.816	2016	Odds Ratio de 3,9 (IC 95% 2,84 a 5,34) para o risco de esquizofrenia e outros resultados relacionados à psicose entre os usuários mais pesados de cannabis em comparação com os não usuários.
Hasan <i>et al.</i> ⁴⁵	Revisão sistemática	-	2020	Indica que a doença psicótica surge com mais frequência em usuários de cannabis em comparação com não usuários, o uso de cannabis está associado a um risco dependente da dose de desenvolver doença psicótica e os usuários de cannabis têm um início mais precoce da doença psicótica em comparação com os não usuários. O uso de cannabis também foi associado ao aumento das taxas de recaída, mais hospitalizações e sintomas positivos pronunciados em pacientes psicóticos.
Bogaty <i>et al.</i> ⁴⁶	Meta análise	1.430	2018	Grupo exposto à cannabis demonstrou pior neurocognição do que o grupo não exposto (isso foi agravado com o aumento da idade).
Ranganathan <i>et al.</i> ⁴⁷	Ensaio clínico randomizado	95	2017	O recall imediato, o recall curto e o atraso longo foram reduzidos de forma estatisticamente significativa somente quando o RAVLT foi administrado aos sujeitos enquanto estavam sob a influência de THC. THC prejudica a memória de informações codificadas durante os efeitos da droga.
Kloft <i>et al.</i> ⁴⁸	Ensaio clínico randomizado	64	2020	A falsa memória aumentou em usuários de cannabis sóbrios e intoxicados, e ela exerceu um impacto geral na memória, aumentando vários tipos de erros de memória.

Schuster <i>et al.</i> ⁵⁰	Ensaio clínico randomizado	88	2018	Não foi observada melhora na atenção, mas melhoras significativas no aprendizado verbal e na memória em adolescentes em abstinência do uso de cannabis.
Ramaekers <i>et al.</i> ⁵¹	Ensaio clínico randomizado	122	2016	Os dados do <i>Matching familiar Test</i> (MFFT) indicaram que: A cannabis reduziu significativamente a eficiência, aumentou os erros e a latência de resposta em geral. Tanto a cannabis quanto a cocaína aumentaram significativamente a impulsividade cognitiva em indivíduos com genótipos CT/TT da enzima dopamina β-hidroxilase (DβH), mas não em homozigotos CC. Ambas as drogas reduziram a conectividade funcional entre o núcleo accumbens e o lobo límbico, córtex pré-frontal, corpo estriado e tálamo e principalmente em indivíduos com genótipo CT/TT. A análise correlacional indicou uma associação negativa significativa entre impulsividade cognitiva e conectividade funcional em áreas subcorticais do cérebro. Conclui-se que a interferência da cannabis e da cocaína com o controle do impulso cognitivo e a conectividade corticoestriatal funcional dependem do genótipo DβH.
Blest Hopley <i>et al.</i> ⁵²	Meta análise	1.533	2018	Em usuários adultos de Cannabis, a ativação do cérebro foi aumentada nos giros temporal transversal superior e posterior e frontal inferior e diminuída na área estriada, ínsula e giro temporal médio. Em usuários adolescentes de cannabis, a ativação foi aumentada no giro parietal inferior e no putâmen em comparação com controles saudáveis. A alteração funcional nessas áreas pode refletir alterações neuroadaptativas compensatórias em usuários de cannabis.
Zaytseva <i>et al.</i> ⁵³	Ensaio clínico randomizado	19	2019	Esse estudo buscou investigar a conectividade funcional (CF) em estado de repouso do cérebro inteiro durante a intoxicação por cannabis, utilizando ambas as abordagens de conectividade estacionária e dinâmica em um design dentro os sujeitos, a fim de detectar os efeitos nos estados de CF da intoxicação por cannabis além de avaliar e comparar as experiências subjetivas da intoxicação por cannabis com os estados específicos de CF após o fumo de Cannabis. Juntamente com o aumento de conectividade em córtices sensoriais, outro achado associado à intoxicação por cannabis foi seu efeito significativo na conectividade em estruturas subcorticais, onde notadamente se diminuiu a conectividade do tálamo, putâmen e núcleo caudado.
Yanes <i>et al.</i> ⁵⁴	Meta análise	916	2018	Foram observados clusters de ativação convergente diminuída entre os usuários de cannabis no córtex cingulado anterior bilateral. Diminuição da ativação no córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal dorsolateral.
Wall <i>et al.</i> ⁵⁵	Ensaio clínico randomizado	17	2019	Reduções na conectividade funcional (em relação ao placebo) foram observadas nas redes <i>Default Mode Network</i> (DMN) e <i>Saliency Network</i> (SN) para ambas as cepas de cannabis. Na rede de saliência, o cannabis sem canabidiol (Cann-CBD) reduziu a conectividade em relação ao cannabis com canabidiol. A rede DMN foi especificamente interrompida por Cann-CBD, e este efeito se correlacionou com os efeitos subjetivos da droga, incluindo sentir-se "chapado" e "alto".
Bossong <i>et al.</i> ⁵⁶	Ensaio clínico randomizado	39	2019	Aumentos significativos na perfusão das áreas da Rede de Saliência após THC em comparação com placebo. Diminuições significantes na conectividade do estado de repouso do giro orbital frontal médio esquerdo após THC em comparação com placebo. Efeito de interação significativo entre a droga e genótipo COMT da rede executiva, com aumento da perfusão após THC em heterozigotos Val / Met. Aumento significativo da perfusão na rede de saliência independentemente do genótipo (Met/Met=6, Val/Met=12, Val/Val=7; p<0,05)
Bahji <i>et al.</i> ⁵⁷	Meta análise	23,518	2020	Nessa meta-análise de estudos observacionais, incluindo 23.518 participantes, a prevalência da abstinência de cannabis foi encontrada em 47%. Fatores que foram associados com maior síndrome de abstinência de cannabis foram clínicos (particularmente hospitalar e ambulatorial vs configurações populacionais), tabaco concorrente ou outro uso de substâncias e uso diário de cannabis.

O uso de maconha não medicinal, caracterizado por seu consumo pelo fumo ou vaporização, apresentou segundo

análise uma série de alterações dentre as neurais e fisiológicas gerais. Dentre estas, foi observado amplo efeito do uso da *Cannabis sativa sativa* com aparente efeito dose dependente no campo da afecção dos domínios neurocognitivos^{14,15}, como no aprendizado verbal¹⁵, na memória^{15,16} e atenção^{15,16} (mais consistentemente prejudicados pela exposição aguda e crônica à *Cannabis sativa sativa*)¹⁵, na função psicomotora^{14,15} (mais afetada durante a intoxicação aguda, com algumas evidências de persistência em usuários crônicos e após a cessação do uso¹⁵), na impulsividade cognitiva¹⁶ e na flexibilidade cognitiva¹⁶. Apesar do efeito ser aparentemente atribuído à maior dosagem de consumo, o uso em pequenas doses também foi associado a efeitos deletérios em alguns pacientes com transtorno psicótico subjacente¹⁷.

O uso progressivo e regular maconha foi associado a alterações estruturais e funcionais no cérebro em adultos, as quais, em última análise, podem afetar a organização e função cerebral bem como o impacto real no funcionamento cognitivo permanecerem desconhecidos¹⁸. Além disso, segundo este mesmo autor, ainda não está claro se as alterações identificadas são uma consequência ou precedem o uso da maconha¹⁸. Adicionalmente, foi possível elencar afecções sistêmicas não neurológicas/psiquiátricas que se distribuíram segundo análise nos seguintes sistemas: sistema cardiovascular^{14,19-25}, sistema reprodutor^{26,27}, e trato gastrointestinal²⁸.

A fim de proporcionar melhor organização dos dados coletados e melhor compreensão para o leitor, os resultados serão apresentados em grupos de sintomas segundo o domínio cognitivo afetado, alteração de padrões de imagem, sintomas fisiológicos não neurológicos/psiquiátricos e mortalidade.

Função motora e perceptual

Tendo a função motora e perceptual como aquilo que compreende a percepção visual, raciocínio de construção visual e coordenação perceptivo-motora¹¹, este domínio cognitivo teve algumas alterações evidenciadas na literatura mediante o uso da maconha. Os pacientes apresentaram pior desempenho na direção de veículos automotivos e de simuladores de direção em relação ao placebo, evidenciado por meio da análise do desvio padrão da posição lateral do veículo (*standard deviation of the vehicle's lateral position* - SDLP) a qual foi significativamente maior após a ingestão de THC, em comparação com o placebo, em ambas as condições de condução²⁹. Nesse sentido, foi comparado os impactos da maconha com concentrações semelhantes de CBD e THC em relação a maconha com predominância de concentração de THC³⁰. Nesse estudo ambos os grupos apresentaram prejuízo da capacidade de direção e veículos automotivos não havendo diferenças evidenciadas entre os dois grupos³⁰. Ainda na análise da capacidade de direção e consumo de maconha, observou-se que o impacto foi maior do uso da maconha naqueles consumidores ocasionais da droga em

relação aos consumidores crônicos, o que foi associado, segundo os autores, à habituação dos consumidores crônicos aos sintomas motores e perceptuais³¹. Além desse efeito e apesar da limitação metodológica dos estudos usados na revisão e do baixo grau de evidência, foi observado a presença de efeitos neurológicos e neuromotores secundários ao uso de canabinoides sintéticos caracterizados por agitação (38%), sonolência (24%), vertigem (19%), parestesia (16%) e retardo psicomotor (8%) que devem ser reproduzidos por próximos estudos¹⁹.

Função executiva

A função executiva compreende o planejamento, processo de tomada de decisão, memória de trabalho, inibição, flexibilidade mental e resposta ao *feedback*¹¹. Em estudo randomizado e controlado por placebo, onde ambos os grupos (grupo de adolescentes e grupo de adultos) tiveram maior distorção perceptual, avaliação de experiência maníaca e desorganização cognitiva com uso de maconha em comparação com placebo, sendo que os adolescentes apresentaram menor saciedade em relação ao uso *Cannabis sativa*, apresentando, conseqüentemente, maior embotamento dos efeitos subjetivos e fisiológicos desta, e maior prejuízo dos processos inibitórios em relação aos adultos, os quais se apresentaram predominantemente com maior desorganização cognitiva do que adolescentes e com aumento da anedonia³².

Nessa linha de raciocínio, foi também observada uma série de impactos sobre a função executiva, havendo prejuízo da memória verbal e da memória de trabalho nos pacientes em uso de Cannabis sativa em relação ao placebo³³. Além disso, foi avaliado em um terceiro grupo o efeito do uso concomitante do tabaco junto à maconha, o qual, em resultados preliminares, apresentou atenuação dos efeitos da maconha na memória verbal atrasada, apesar de não interferir em seus efeitos subjetivos e psicomiméticos.

Foi observado em revisão sistemática de estudos clínicos e pré-clínicos de adolescentes humanos e roedores, que estes exibiram menos comprometimento da memória pós-intoxicação do que os adultos³⁴. Por outro lado, estes também mostraram maior prejuízo da inibição e menor redução do desejo após a intoxicação do que os adultos, além de maior prejuízo no funcionamento executivo geral em adolescentes usuários frequentes de Cannabis sativa em relação com adultos usuários frequentes de *Cannabis sativa*³⁴.

Além disso, outro efeito observado sobre a função executiva, este no campo da tomada de decisão e da inibição comportamental envolve os resultados apresentados por Foglia *et al.*³⁵ e Lawn *et al.*³⁶, que apresentaram em seus estudos, respectivamente, o prejuízo na adesão a tratamentos antipsicóticos quando em uso da maconha seguido de atenuação deste efeito após a abstinência da droga³⁶ e redução da probabilidade de escolhas de alto esforço durante o uso da maconha em relação ao placebo³⁶.

Cognição social

No campo da cognição social que engloba o reconhecimento de emoções, os insights e a teoria da mente¹¹ os principais resultados levantados nesse estudo giram em torno do surgimento dos transtornos de humor e transtornos psicóticos. Isso se evidencia, sobretudo, pelos dados levantados por Tournebize *et al.*¹⁹ que apontam que 58% de sua amostra se apresentou no serviço de urgência com algum sintoma desse tipo. O mecanismo subjacente e mediador desses sintomas ainda não é bem elucidado, mas estudos apontaram para o efeito dos canabinoides sobre o sistema glutamatérgico como um importante mediador desses sintomas³⁷.

No que tange os transtornos de humor e o uso da *Cannabis sativa* não medicinal como fator de risco, em uma ordem cronológica de publicação, Childs *et al.*³⁸ apontaram para um pior desempenho no *Teste de Estresse Trier Social* (TSST) em voluntários saudáveis mediante o uso de *Cannabis sativa* na dose de 12,5mg, apesar da atenuação das respostas com uma dose menor de 7,5mg, evidenciando um efeito dose dependente e paradoxalmente benéfico quando em doses menores. Nesse mesmo ano, Hser *et al.*³⁹ apresentaram uma relação longitudinal entre as reduções no uso da *Cannabis sativa* e melhorias na ansiedade, depressão e qualidade do sono. Posteriormente, Baborik *et al.*⁴⁰ apontaram que os participantes que usaram maconha não medicinal apresentaram níveis mais elevados de gravidade da depressão e pior funcionamento da saúde mental do que

aqueles não usavam maconha, além de serem significativamente mais propensos a apresentar ideação suicida e conseqüentemente tratamento psiquiátrico⁴⁰.

Ainda na esfera dos transtornos de humor, foi sugerido que há evidências preliminares de que o uso continuado de Cannabis sativa pode aumentar as chances de desenvolver *Transtorno do Estresse Pós-Traumático* (TEPT) em pessoas que foram expostas a traumas⁴¹ e ao avaliar o efeito da maconha em pacientes com *Transtorno Obsessivo-Compulsivo* (TOC), foi observado que o grupo placebo experimentou uma maior redução do estado de ansiedade em comparação com aqueles que receberam qualquer variedade de *Cannabis sativa*⁴².

Acerca dos sintomas psicóticos, em estudo conduzido em 2015, foi observado relação positiva entre o uso da Cannabis sativa e o surgimento de primeiro episódio de psicose em pacientes⁴³. Em sua análise, foi levantada prevalência de 33,7% de uso de *Cannabis sativa* em pacientes em seu primeiro episódio de psicose, com estimativa de 6,3 anos de intervalo entre o início do uso regular da *Cannabis sativa* e os primeiros sintomas psicóticos com uma probabilidade estimada de 56% dos pacientes permanecerem usando regularmente a droga após o primeiro episódio psicótico⁴³. Em estudo de metanálise conduzido em 2016, foi observado um *odds ratio* (OR) de 3,9 (IC 95% 2,84 a 5,34) para o risco de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos nos usuários crônicos de maconha com um aumento consistente no risco com níveis mais

elevados do consumo⁴⁴. Nesse sentido, foi observado que a doença psicótica surge com mais frequência em usuários de *Cannabis sativa* em comparação com não usuários estando o uso de *Cannabis sativa* associado a um risco dependente da dose de desenvolver doença psicótica tendo os usuários de *Cannabis sativa* um início mais precoce da doença psicótica em comparação com os não usuários⁴⁵. O uso de *Cannabis sativa* também foi associado ao aumento das taxas de recaída, mais hospitalizações e sintomas positivos pronunciados em pacientes psicóticos⁴⁵. Nesse sentido, a administração aguda está associada à indução de sintomas positivos, negativos e outros associados à esquizofrenia e outros transtornos mentais em adultos saudáveis com grandes tamanhos de efeito. Esse efeito psicotogênico aparentemente se dá por uma via diferente daquela esperada para indivíduos não usuários, o que estaria associado também aos outros declínios cognitivos causados pelo seu uso⁴⁶.

Aprendizado e memória

No domínio neurocognitivo do aprendizado e memória foi observado um aparente efeito do THC na codificação da memória⁴⁷. Ao expor os pacientes ao Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT*) com e sem a exposição ao *Cannabis sativa*, foi observado prejuízo significativo da evocação imediata, da evocação curta e da evocação longa quando o teste foi administrado aos sujeitos enquanto estavam sob a influência

de THC e não quando ele foi aplicado antes da exposição ao THC, sugerindo que este prejudica a memória de informações codificadas durante os efeitos da droga.

Além disso, foi observado que a falsa memória, equivalente a construções de memórias inexistentes, aumentou em usuários de Cannabis sativa sóbrios e intoxicados e ela exerceu um impacto negativo no constructo desse domínio cognitivo⁴⁸. Foi observado também que a exposição a 15 mg de THC levou à maior grau de distúrbio na evocação de memória (formação/distorção de falsas memórias positivas e de memórias neutras), apesar de não levar a distúrbios na evocação de memórias de caráter negativo (não evocação e distorção)⁴⁹.

Por fim, foi observado também que a abstinência do uso em adolescentes foi relacionada a melhoria no aprendizado verbal e na memória, entretanto, foi observado também que não houve efeito de melhora quando observado a atenção⁵⁰.

Alterações nos exames de imagem

Com o intuito de avaliar também as alterações funcionais cerebrais de forma objetiva, esse estudo contemplou também as alterações de imagem apresentadas por outros trabalhos em condição de intoxicação por *Cannabis sativa*. De forma geral, o córtex foi predominantemente afetado em regiões compatíveis com o sistema de saliência (ínsula anterior), rede de funcionamento padrão (compatível com o córtex cingulado posterior e anterior), córtex frontal e estruturas subcorticais (tálamo,

putâmen, núcleo caudado, núcleo accumbens e lobo límbico).

Em estudo realizado em 2016, observou-se como resultado a redução na conectividade funcional entre o núcleo accumbens e o lobo límbico, córtex pré-frontal, corpo estriado e tálamo mediante a exposição à maconha e à cocaína o que indica uma associação significativa entre impulsividade cognitiva e conectividade funcional em áreas subcorticais do cérebro nesses pacientes⁵¹.

Em outro estudo, foi observada diferença da atividade do cérebro entre adultos e adolescentes sob efeito da maconha, sendo a atividade dos adultos aumentada nos giros temporal transversal superior e posterior e frontal inferior e diminuída na área estriada, ínsula e giro temporal médio. Além disso, nos adolescentes a atividade aumentada no giro parietal inferior e no putâmen em comparação com controles saudáveis⁵². Contudo, outros resultados focados na avaliação da conectividade funcional (CF) em estado de repouso cerebral durante a intoxicação por Cannabis sativa observou aumento da conectividade em áreas do córtex sensorial e efeito significativo na conectividade em estruturas subcorticais, onde notadamente se diminuiu a conectividade no tálamo, putâmen e núcleo caudado⁵³.

Por fim, em três estudos foi observada alteração em estruturas do córtex cingulado e região insular anterior com associação positiva aos sintomas subjetivos da droga. Foram observados ativação diminuída entre os usuários de Cannabis sativa no córtex cingulado anterior bilateral e no

córtex pré-frontal dorsolateral⁵⁴. Também foram encontradas reduções na conectividade funcional (em relação ao placebo) nas redes de funcionamento padrão (córtex cingulado posterior) e na rede de saliência (ínsula anterior) para ambas cepas de *Cannabis sativa* (cepas contendo CBD ou não em sua composição)⁵⁵. No entanto, em contraste com esses efeitos, na rede de saliência, a *Cannabis sativa* sem CBD reduziu a conectividade em relação ao *Cannabis sativa* com CBD e no córtex cingulado posterior (rede de funcionamento padrão) houve interrupção causada especificamente por *Cannabis sativa* sem CBD, efeito este que se correlacionou com os efeitos subjetivos da droga, incluindo sentir-se 'chapado' e 'alto' que apontam para um efeito modulador do CBD sobre os efeitos psicomiméticos da *Cannabis sativa*⁵⁵. Por fim, foi observado aumentos significantes na perfusão das áreas da Rede de Saliência após THC em comparação com placebo associada a diminuições significantes na conectividade no giro orbital frontal médio esquerdo⁵⁶. Somado a tal efeito, em análise da relação entre o genótipo da catecol-O-metiltransferase (COMT) com o surgimento de efeitos centrais do *Cannabis sativa*, foi observada interação significativa entre a droga e o genótipo na rede executiva, com aumento da perfusão após THC em heterozigotos em relação aos homozigotos e aumento significativo da perfusão na rede de saliência independentemente do genótipo⁵⁶.

Alterações de outros sistemas fisiológicos

Alterações de sistemas pontuais foram observadas no campo das alterações de outros sistemas fisiológicos, com predomínio sobre o sistema cardiovascular, reprodutor e gastrointestinal.

No que tange os sintomas cardiovasculares, foi observado como principais sintomas taquicardia, bradicardia, hipotensão e dor no peito¹⁹. De forma convergente, foi observado que *Cannabis sativa* na dose de 12,5mg de THC atenuou as respostas da pressão arterial ao TSST, revelando assim um efeito hipotensor²⁰. Em contrapartida, foi observado aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica²¹ e aumento da frequência cardíaca e aumento na pressão arterial diastólica após o uso da *Cannabis sativa* em relação ao placebo, colocando em contraponto aqueles resultados²³. Como efeitos mais graves e agudos nesse sentido, foi destacado um risco aumentado de síndrome coronariana aguda e doença cardiovascular crônica devido ao uso de *Cannabis sativa*²⁴. Em outro estudo, foi observado um efeito presente também sobre distúrbios elétricos do coração, como fibrilação ventricular, fibrilação atrial, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular de terceiro grau, assistolia, bradicardia sintomática e bloqueio de ramo direito²⁵. Adicionalmente, foi destacado oito casos de parada cardíaca, dos quais cinco pacientes foram a óbito²⁴.

No sistema reprodutor foram apresentadas alterações quantitativas no líquido espermático²⁶ e alterações eréteis²⁷.

No primeiro, foi observada uma contagem de espermatozoides média significativamente mais baixa em homens que fumaram dez ou mais vezes por semana quando comparados aos que fumavam cinco a nove cigarros de maconha por semana²⁶. Já no segundo, os dados propostos pelos autores sugerem que a disfunção erétil nos pacientes usuários de *Cannabis sativa* é duas vezes maior em relação a controles²⁷.

No sistema gastrointestinal, foram observados sintomas como náuseas, dor abdominal, excesso de sede e xerostomia⁶. Além disso, foi observada associação positiva entre o uso de *Cannabis sativa* e periodontite²⁸.

Além desses sistemas, em meta-análise com 23.518 pacientes observou uma prevalência de 47% de síndrome de abstinência de *Cannabis sativa*, sendo os fatores associados com maior risco de síndrome de abstinência de *Cannabis sativa* foram os ambientes clínicos, tabaco concorrente ou uso de outras substâncias e uso diário de *Cannabis sativa*⁵⁷.

Mortalidade

Sobre a mortalidade, apenas um estudo apresentou resultados nesse âmbito, sendo apresentados vinte e quatro óbitos por canabinoides sintéticos, com principais alterações *pós morte* as seguintes: edema pulmonar extenso, associado à inflamação granulomatosa em um caso, e congestionamento do pulmão, fígado, baço e rins. Além disso, dois relatos de casos sugeriram que a exposição às canabinoides sintéticos pode aumentar o risco de suicídio.

Em ambos os casos, o rastreamento de drogas foi negativo para outras substâncias lícitas e ilícitas. Apesar desses resultados, a evidência sugerida por esse estudo é fraca e novos estudos devem ser conduzidos para evidenciar essa associação¹⁹.

DISCUSSÃO

Levando em conta os resultados encontrados, há de se ressaltar a importância destes para a atual prática clínica e possíveis efeitos terapêuticos do uso da Cannabis sativa medicinal, os quais podem atuar como alvo ou coadjuvantes contra várias doenças ou transtornos na prática clínica.

Quanto a função motora, identificamos o impacto agudo do uso da Cannabis sativa sobre a capacidade de direção de veículos automotivos²⁹⁻³¹, sejam estes virtuais ou reais, com efeitos mais pronunciados sobre aqueles usuários esporádicos em relação a usuários crônicos, o que sugere uma potencial habituação aos efeitos da Cannabis sativa tempo dependente podendo assim implicar em potenciais impactos socioeconômicos e individuais de grande relevância quanto ao potencial risco de acidentes de trânsito, relação essa já evidenciada na literatura, sendo observada em meta-análise um risco duas vezes maior de se envolver em acidentes de trânsito fatais ou graves após o consumo agudo da Cannabis⁵⁸. Diante do supracitado, cabe ressaltar, ainda, a relação entre tal risco e o consumo agudo de cannabis por adolescentes e jovens. Haja vista uma relação positiva entre o consumo agudo de cannabis e piores desempenhos

relacionados à indivíduos em uso esporádico e/ou de início recente, observa-se, hipoteticamente, os adolescentes como um grupo em maior risco, haja vista o início do consumo se iniciando dentre estas faixas etárias⁵⁹⁻⁶¹ e ao comportamento de risco associado aos mesmos, como o maior embotamento dos efeitos subjetivos da droga (levando a um eventual consumo maior de cannabis)³² e a menor inibição comportamental observada nesses grupos (o que levaria a uma eventual condução de veículos automotores ainda que cientes dos riscos)³². Assim, novos estudos nesse sentido são necessários para elucidar a significância estatística de tal inferência, haja vista sua potencial importância sanitária.

Quanto à função executiva, em consonância com resultados de estudos prévios em humanos e animais³⁴, foi observado maior grau de prejuízo da inibição comportamental e menor redução da saciedade de uso da droga nos adolescentes em relação com adultos, acompanhado de maior embotamento das sensações subjetivas da droga³². Com isso em conta, há de se inferir potencial consumo aumentado do primeiro perfil de pacientes em relação ao segundo, o que pode também estar associado à maior grau de afecção das células com receptores canabinoides, seja do ponto de vista de volume de exposição, seja pelo maior tempo de uso, levando a uma disfunção global da função neural e de outros sistemas, haja vista a importância do sistema endocanabinoide para seu funcionamento. Nesse sentido, cabe hipotetizar que esse grupo seria mais vulnerável a outros distúrbios secundários

ao uso da *Cannabis sativa* devido à maior consumo, o que deve ser investigado mais a fundo em próximos trabalhos.

Os efeitos da *Cannabis sativa* sobre a impulsividade parecem estar associados a fator genético subjacente, evidenciado por resultados em exames de imagem com relação positiva com impulsividade cognitiva naqueles com genótipos heterozigotos ou homozigotos recessivos do gene da dopamina β -hidroxilase (D β H)⁵³. Essa informação torna-se relevante sobretudo quando colocada em contraponto com estudos prévios apresentando relação positiva entre pais usuários de cannabis e o início do consumo por parte dos filhos, seja por influência social ou ambiental⁶². Assim, depreende-se a importância do acompanhamento assíduo daqueles indivíduos com tal perfil, haja vista um potencial risco aumentado de comportamento disfuncionais e de uso abusivo da droga, atuando, pois, o profissional de saúde como importante veículo de informação e prevenção do adoecimento nesse caso.

Ainda, é importante ter especial atenção aos usuários hodiernos de *Cannabis sativa* para os resultados encontrados menor grau de envolvimento com decisões de alto esforço³⁶ e menor engajamento nos usos de medicamentos de uso contínuo³⁵, o que implica em potencial prejuízo socioeconômico e sanitário do uso da droga relacionado a um pior controle de comorbidades não transmissíveis e transmissíveis.

No contexto dos transtornos de humor os resultados evidenciam forte relação com bom nível de evidência da

relação do uso da *Cannabis sativa* com estes, sobretudo com sintomas de ansiedade, depressão, distúrbios do sono, ideação suicida, TOC e TEPT³⁸⁻⁴². Além disso, de forma geral, esses sintomas foram relacionados a um efeito dose dependente, com sintomatologia mais expressiva naqueles em uso de doses maiores e regressão sintomatológica secundária a interrupção do uso da droga³⁹. Essa situação configura-se como especialmente importante no contexto desse estudo ao se levar em conta a alta prevalência desses transtornos dentre a faixa etária dos adolescentes e jovens⁶³, logo, estando este grupo em maior vulnerabilidade. Além disso, como supracitado, os pacientes nessa faixa etária tendem a ter comportamentos de maior risco pensando num efeito dose dependente, haja vista o embotamento psicoativo supracitado³². Com isso em mente é de suma importância o acompanhamento clínico de pacientes com diagnósticos de transtornos depressivos e ansiosos especialmente naqueles refratários ao tratamento quanto ao uso de *Cannabis sativa*, haja vista uma provável maior chance de não haver melhora sintomatológica dos quadros, o que deve ser revisto em novos estudos, sobretudo naqueles voltados especificamente para esse quadro e com metodologias de alto grau de evidência, como os ensaios clínicos randomizados.

Também com forte nível de evidência, observou-se forte relação do uso da *Cannabis sativa* com o surgimento de sintomas e transtornos psicóticos. De forma convergente com o supracitado, o risco foi sobremaneira aumentado

naqueles pacientes em maior uso da droga, o que se observou como uma característica marcante do grupo populacional adolescente e naqueles pacientes que iniciaram o consumo precocemente, havendo um tempo médio desde o início do consumo e surgimento dos sintomas de em torno de 6,3 anos⁴³⁻⁴⁵. Nesse sentido, cabe evidenciar a importância da medicina preventiva junto a população adolescente quanto ao uso de Cannabis sativa a fim de promover a prevenção desses transtornos nesse grupo em situação de maior vulnerabilidade, sobretudo tendo em conta os impactos a longo prazo de transtornos psicóticos do ponto de vista individual, familiar, coletivo e socioeconômico⁶⁴.

Outro resultado convergente com os resultados clínicos acerca da psicose secundária à Cannabis sativa se relaciona com os resultados encontrados em exames de imagem, sugestivos de alterações de atividade e conectividade das áreas de saliência e redes de funcionamento padrão do cérebro, sendo estas relacionadas com sintomas psicóticos e subjetivos da droga. Além disso, aparentemente o gene da COMT exerce fator importante para os sintomas psicóticos com uso da Cannabis sativa, o qual deve ser melhor investigado em estudos posteriores. Diante disso, configura-se como atividade de prevenção a busca ativa, triagem e orientação dos indivíduos dentre a sociedade com história familiar de transtornos psicóticos haja vista a condição destes como grupo de risco para desenvolvimento da síndrome.

Quanto à composição da Cannabis sativa, foi encontrada evidência sugestiva de que o CBD exerce efeitos moduladores sobre os sintomas induzidos pelo THC⁵⁷, sendo de suma importância novos estudos nesse sentido a fim de se encontrar vias de intervenção terapêutica para pacientes em condição de dependência e para que se tenha maior compreensão da fisiopatologia da psicose relacionada ao Cannabis sativa e seus subprodutos.

Por fim, os resultados apontaram forte relação do uso da Cannabis sativa com distúrbios de aprendizado e memória em uma série de domínios da memória e atenção⁴⁷⁻⁵⁰. Dentre estas alterações cabe ressaltar que a memória é composta por uma vasta gama de componentes e características que as individualizam perante as outras, seja pelo processo de codificação, armazenamento ou evocação. Assim, a memória e o aprendizado tratam-se de um complexo sistema que envolve também outros domínios cognitivos mas se classifica didaticamente segundo peculiaridades, sendo estes grupos os seguintes: Memória de curto prazo, memória de trabalho e memória de longo prazo, que se divide em declarativa e não declarativa e se subdivide dentro desses grupos⁶⁵.

Nesse sentido, observou-se maior impacto do uso dos canabinoides sobre os domínios das memórias da memória de longo prazo declarativa^{48,50,51}, seja esta semântica e/ou episódica, na capacidade de evocação de memórias operacionais^{48,50,51} e de curto prazo^{48,50,51} e também influenciou na formação de falsas memórias⁴⁹. Levando em consideração o enfoque maior desse estudo para pacientes adolescentes e

adultos jovens, tais distúrbios se apresentam como de importância ímpar para o pleno desenvolvimento social do indivíduo, haja vista estarem idealmente em curso nesses pacientes o período escolar, acadêmico e/ou de inserção no mercado de trabalho, os quais dependem diretamente da capacidade de aprendizado de novas tarefas, conceitos e comportamentos. Logo, com isso em conta, pacientes com distúrbios nesse campo podem cursar com pior rendimento em seus meios sociais e estarem expostos a maiores fatores determinantes sociais em saúde, associados à um pior desempenho social e profissional, ou à formação de distorções de memória associadas a eventos traumáticos, o que pode ser uma eventual explicação para a relação entre consumo de canabinoides e pior prognóstico em síndrome do estresse pós traumático⁴¹.

Importante ressaltar ainda, que foi encontrado em estudo melhoria no aprendizado verbal e memória em indivíduos com abstinência, sem, no entanto, ter sido observada melhora no componente da atenção⁵². Dessa forma, é importante, pois, não somente estimular a cessação do consumo, mas também a prevenção deste, haja vista que a atenção é componente chave para o processo de codificação das memórias e para o bom funcionamento da memória de trabalho.

Dentre os sintomas cardiovasculares, foram encontrados resultados controversos quanto aos parâmetros fisiológicos vitais, com alguns observando bradicardia, hipotensão e dor torácica^{19,20} e outros apresentando

aumento da frequência cardíaca^{19,21}, pressão arterial sistólica²¹ e diastólica após o uso da *Cannabis sativa* em relação ao placebo²³ sendo necessários novos estudos para identificar de que forma os canabinoides afetam realmente os parâmetros cardiovasculares. Como efeitos mais clinicamente significativos nesse sistema foi observado um risco aumentado de síndrome coronariana aguda, doença cardiovascular crônica²⁴ e distúrbios do complexo estimulante cardíaco²⁵ devido ao uso de *Cannabis sativa*. Assim, o uso de *Cannabis sativa* está aparentemente associado a um risco aumentado de arritmia cardíaca potencialmente fatal como sugerido de forma significativa^{24,25}. Nesse sentido, é de importância singular o acompanhamento de pacientes em uso de *Cannabis sativa* que tenham fatores de risco ou história positiva para distúrbios cardiovasculares haja vista a evidente morbimortalidade desencadeada por estes. Novos estudos devem ser feitos para elucidar os mecanismos envolvidos nesses sintomas e qual é o grau de associação do uso da *Cannabis sativa* com as condições supracitadas do ponto de vista quantitativo/probabilístico.

No entanto, ainda que em processo de comprovação, cabe ressaltar a relação indireta destes distúrbios com a formação de alterações neurológicas secundárias, como o acidente vascular encefálico, nos pacientes com fibrilação atrial, e hipóxia cerebral severa secundária à eventual parada cardiorrespiratória, condições com alto índice de

morbimortalidade e impacto social, sobretudo na faixa etária dos jovens.

No sistema reprodutor foram apresentadas alterações quantitativas no líquido espermático e alterações eréteis^{26,27}. Nesse sentido, novos estudos devem ser feitos para que seja construída evidência mais robusta acerca da relação de causalidade entre o uso de Cannabis sativa e alterações do sistema reprodutor masculino, bem como do sistema gastrointestinal num geral, o qual se apresentou nessa revisão com náuseas, dor abdominal, excesso de sede, xerostomia¹⁹ e periodontite²⁸ de forma, no entanto, não significativa.

Quanto as limitações desse estudo, limitações metodológicas inerentes do modelo de estudo (revisão sistemática) são observadas, dentre as quais a dificuldade de padronização da forma de avaliação dos parâmetros em questão e a avaliação retrospectiva dos resultados. Novos estudos, sobretudo de caráter prospectivo devem ser feitos a fim de sanar as lacunas apontadas por esse texto e a fim de se construir uma melhor compreensão da temática estudada.

CONCLUSÃO

Diante do acima abordado, concluímos que o uso não medicinal da Cannabis sativa por adolescentes apresenta relação significativa com distúrbios neuropsiquiátricos nas esferas da função motora e perceptual, função executiva, cognição social e aprendizado e memória representando um

fator de risco para indivíduos nessa faixa etária. Cabe ressaltar significância clínica importante em relação do uso da maconha com condições associadas aos transtornos de humor, transtornos psicóticos, transtornos da função executiva (inibição social) e distúrbios cardiovasculares, sendo importantes novos estudos nesse sentido a fim de se consolidar tal relação de causalidade. Novos estudos são também importantes no sentido de elucidar alterações pontuais elencadas acerca dos domínios neurocognitivos e a fisiopatologia de suas alterações e como efetivamente os canabinoides afetam os outros sistemas orgânicos. Esse estudo não esgota o tema em questão sendo de vital importância novos estudos a fim de elencar outros potenciais fatores de risco da Cannabis sativa não medicinal sobre os adultos jovens e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. Yang S. The divine farmer's materia medica: a translation of the Shen nong ben cao jing. Boulder: Blue Poppy Enterprises; 1998.
2. Degenhardt L, Ferrari AJ, Hall WD. The Global Epidemiology and Disease Burden of Cannabis sativa Use and Dependence. Handbook Of Cannabis sativa And Related Pathologies. Elsevier, 2017, p.89-100. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-800756-3.00011-9>
3. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system cannabinoids. Handbook Exp Pharmacol 2005;168:299-325. http://dx.doi.org/10.1007/3-540-26573-2_10
4. Bouaboula M, Rinaldi M, Carayon P, Carillon C, Delpech B, Shire D, et al. Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. Eur J Biochem 1993;214:173-80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb17910.x>
5. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. Eur J Biochem 1995;232:54-61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x>

- 6.Schatz AR, Lee M, Condie RB, Pulaski JT, Kaminski NE. Cannabinoid receptors CB1 and CB2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system. *Toxicol App Pharmacol* 1997;142:278. <http://dx.doi.org/10.1006/taap.1996.8034>
- 7.Vilela LR, Oliveira ACP, Moraes MF, Moreira FA, Takahashi RN. The Endocannabinoid System as a Target for New Antiseizure Drugs. *Handbook Of Cannabis sativa And Related Pathologies*. Elsevier, 2017, p.606-15. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-800756-3.00073-9>
- 8.Vilela LR, Gasperini AM, Oliveira RM, Fernandes RGBM. Efeito Cannabis sativa: da história milenar à redenção epiléptica. Sete Lagoas: Novas Edições Acadêmicas, 2018, 67p.
- 9.Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Therap* 1997;74:129-80. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258\(97\)82001-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258(97)82001-3)
- 10.Rice W, Shannon JM, Burton F, Fiedeldey D. Expression of a brain-type cannabinoid receptor (CB1) in alveolar Type II cells in the lung: regulation by hydrocortisone. *Eur J Pharmacol* 1997;327:227-32. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)89665-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2999(97)89665-3)
- 11.Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, *et al*. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 2014;10:634-42. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- 12.Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, *et al*. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: explanation and elaboration. *Plos Med* 2009;6:1-28. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- 13.Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.852, de 5 de agosto de 2013. Institui o Estatuto da Juventude e dispõe sobre os direitos dos jovens, os princípios e diretrizes das políticas públicas de juventude e o Sistema Nacional de Juventude - SINAJUVE. 2013 (Acessado em: 15/03/2021). Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2011-2014/2013/lei/l12852.htm
- 14.Spindle TR, Cone EJ, Schlienz NJ, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, *et al*. Acute Effects of Smoked and Vaporized Cannabis sativa in Healthy Adults Who Infrequently Use Cannabis sativa: A Crossover Trial. *JAMA Netw Open* 2018;1:e184841. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4841> Erratum in: *JAMA Netw Open* 2018;1:e187241.
- 15.Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry* 2016;79:557-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>
- 16.Figueiredo PR, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Neurocognitive consequences of chronic Cannabis sativa use: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;108:358-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.014>

17. Sánchez-Gutiérrez T, Fernández-Castilla B, Barbeito S, González-Pinto A, Becerra-García JA, Calvo A. Cannabis sativa use and nonuse in patients with first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of studies comparing neurocognitive functioning. *Eur Psychiatry* 2020;63:e6. <http://dx.doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.9>
18. Nader DA, Sanchez ZM. Effects of regular Cannabis sativa use on neurocognition, brain structure, and function: a systematic review of findings in adults. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2018;44:4-18. <http://dx.doi.org/10.1080/00952990.2017.1306746>
19. Tournebise J, Gibaja V, Kahn JP. Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Subst Abus* 2016;38:344-66. <http://dx.doi.org/10.1080/08897077.2016.1219438>
20. Childs E, Lutz JA, de Wit H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug Alcohol Depend* 2017;177:136-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.030>
21. Doss MK, Weafer J, Gallo DA, de Wit H. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol at Retrieval Drives False Recollection of Neutral and Emotional Memories. *Biol Psychiatry* 2018;84:743-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.020>
22. Fogel JS, Kelly TH, Westgate PM, Lile JA. Sex differences in the subjective effects of oral Δ^9 -THC in Cannabis sativa users. *Pharmacol Biochem Behav* 2017;152:44-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2016.01.007>
23. Mokrysz C, Freeman TP, Korkki S, Griffiths K, Curran HV. Are adolescents more vulnerable to the harmful effects of Cannabis sativa than adults? A placebo-controlled study in human males. *Transl Psychiatry* 2016;6:e961. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.225>
24. Richards JR, Bing ML, Moulin AK, Elder JW, Rominski RT, Summers PJ, et al. Cannabis sativa use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57:831-41. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2019.1601735>
25. Richards JR, Blohm E, Toles KA, Jarman AF, Ely DF, Elder JW. The association of Cannabis sativa use and cardiac dysrhythmias: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2020;58:861-9. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2020.1743847>
26. Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis sativa and Male Fertility: A Systematic Review. *J Urol* 2019;202:674-81. <http://dx.doi.org/10.1097/JU.000000000000248>
27. Pizzol D, Demurtas J, Stubbs B, Soysal P, Mason C, Isik AT, et al. Relationship Between Cannabis sativa Use and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health* 2019;13:1557988319892464. <http://dx.doi.org/10.1177/1557988319892464>
28. Chisini LA, Cademartori MG, Francia A, Mederos M, Grazioli G, Conde MCM, et al. Is the use of Cannabis sativa associated with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2019;54:311-7. <http://dx.doi.org/10.1111/jre.12639>

29. Micallef J, Dupouey J, Jouve E, Truillet R, Lacarelle B, Taillard J, *et al.* Cannabis sativa smoking impairs driving performance on the simulator and real driving: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32:558-70. <http://dx.doi.org/10.1111/fcp.12382>
30. Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, *et al.* Cannabidiol (CBD) content in vaporized Cannabis sativa does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:2713-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-019-05246-8>
31. Hartley S, Simon N, Larabi A, Vaugier I, Barbot F, Quera-Salva MA, *et al.* Effect of Smoked Cannabis sativa on Vigilance and Accident Risk Using Simulated Driving in Occasional and Chronic Users and the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship. *Clin Chem* 2019;65:684-93. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2018.299727>
32. Mokrysz C, Freeman TP, Korkki S, Griffiths K, Curran HV. Are adolescents more vulnerable to the harmful effects of Cannabis sativa than adults? A placebo-controlled study in human males. *Transl Psychiatry* 2016;6:e961. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.225>
33. Hindocha C, Freeman TP, Xia JX, Shaban NDC, Curran HV. Acute memory and psychotomimetic effects of Cannabis sativa and tobacco both 'joint' and individually: a placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2017;47:2708-19. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291717001222>
34. Brands B, Mann RE, Wickens CM, Sproule B, Stoduto G, Sayer GS, *et al.* Acute and residual effects of smoked Cannabis sativa: Impact on driving speed and lateral control, heart rate, and self-reported drug effects. *Drug Alcohol Depend* 2019;205:107641. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107641>
35. Foglia E, Schoeler T, Klamerus E, Morgan K, Bhattacharyya S. Cannabis sativa use and adherence to antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:1691-705. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291717000046>
36. Lawn W, Freeman TP, Pope RA, Joye A, Harvey L, Hindocha C, *et al.* Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the Cannabis sativa 'amotivational' hypotheses. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:3537-52. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-016-4383-x>
37. Sami MB, Bhattacharyya S. Are Cannabis sativa-using and non-using patients different groups? Towards understanding the neurobiology of Cannabis sativa use in psychotic disorders. *J Psychopharmacol* 2018;32:825-49. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881118760662>
38. Childs E, Lutz JA, de Wit H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug Alcohol Depend* 2017;177:136-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.030>
39. Hser YI, Mooney LJ, Huang D, Zhu Y, Tomko RL, McClure E, *et al.* Reductions in Cannabis sativa use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life. *J Subst*

- Abuse Treat 2017;81:53-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2017.07.012>
40. Bahorik AL, Sterling SA, Campbell CI, Weisner C, Ramo D, Satre DD. Medical and non-medical marijuana use in depression: Longitudinal associations with suicidal ideation, everyday functioning, and psychiatry service utilization. *J Affect Disord* 2018;241:8-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.065>
41. Botsford SL, Yang S, George TP. Cannabis sativa and Cannabinoids in Mood and Anxiety Disorders: Impact on Illness Onset and Course, and Assessment of Therapeutic Potential. *Am J Addict* 2020;29:9-26.
<http://dx.doi.org/10.1111/ajad.12963>
42. Kayser RR, Haney M, Raskin M, Arout C, Simpson HB. Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. *Depress Anxiety* 2020;37:801-11.
<http://dx.doi.org/10.1002/da.23032>
43. Myles H, Myles N, Large M. Cannabis sativa use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:208-19.
<http://dx.doi.org/10.1177/0004867415599846>
44. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis sativa Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
45. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, *et al.* Cannabis sativa use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270:403-12.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z>
46. Bogaty SER, Lee RSC, Hickie IB, Hermens DF. Meta-analysis of neurocognition in young psychosis patients with current Cannabis sativa use. *J Psychiatr Res* 2018;99:22-32.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.010>
47. Ranganathan M, Radhakrishnan R, Addy PH, Schnakenberg-Martin AM, Williams AH, Carbutto M, Elander J, Pittman B, Andrew Sewell R, Skosnik PD, D'Souza DC. Tetrahydrocannabinol (THC) impairs encoding but not retrieval of verbal information. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;79:176-83.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.019>
48. Kloft L, Otgaar H, Blokland A, Monds LA, Toennes SW, Loftus EF, *et al.* Cannabis sativa increases susceptibility to false memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:4585-9.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1920162117>
49. Doss MK, Weafer J, Gallo DA, de Wit H. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol at Retrieval Drives False Recollection of Neutral and Emotional Memories. *Biol Psychiatry* 2018;84:743-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.020>
50. Schuster RM, Gilman J, Schoenfeld D, Evenden J, Hareli M, Ulysse C, *et al.* One Month of Cannabis sativa Abstinence in Adolescents and Young Adults Is Associated With Improved Memory. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17m11977. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.17m11977>

51. Ramaekers JG, van Wel JH, Spronk D, Franke B, Kenis G, Toennes SW, *et al.* Cannabis sativa and cocaine decrease cognitive impulse control and functional corticostriatal connectivity in drug users with low activity DBH genotypes. *Brain Imaging Behav* 2016;10:1254-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-015-9488-z>
52. Blest-Hopley G, Giampietro V, Bhattacharyya S. Residual effects of Cannabis sativa use in adolescent and adult brains - A meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;88:26-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.008>
53. Zaytseva Y, Horáček J, Hlinka J, Fajnerová I, Androvičová R, Tintěra J, *et al.* Cannabis sativa-induced altered states of consciousness are associated with specific dynamic brain connectivity states. *J Psychopharmacol* 2019;33:811-21. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881119849814>
54. Yanes JA, Riedel MC, Ray KL, Kirkland AE, Bird RT, Boeving ER, *et al.* Neuroimaging meta-analysis of Cannabis sativa use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol* 2018;32:283-95. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881117744995>
55. Wall MB, Pope R, Freeman TP, Kowalczyk OS, Demetriou L, Mokrysz C, *et al.* Dissociable effects of Cannabis sativa with and without cannabidiol on the human brain's resting- state functional connectivity. *J Psychopharmacol* 2019;33:822-30. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881119841568>
56. Bossong MG, van Hell HH, Schubart CD, van Saane W, Iseger TA, Jager G, *et al.* Acute effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) on resting state brain function and their modulation by COMT genotype. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:766-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.03.010>
57. Bahji A, Stephenson C, Tyo R, Hawken ER, Seitz DP. Prevalence of Cannabis sativa Withdrawal Symptoms Among People With Regular or Dependent Use of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202370. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2370>
58. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis *BMJ* 2012;344:e536. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e536>
59. Health Behaviour in School-aged Children: A saúde dos adolescentes portugueses em tempos de recessão. Dados nacionais 2014. Acessado em 2022. Disponível em: <https://www.dge.mec.pt/sites/default/files/Esauade/hbsc2014.pdf>
60. Lança F. Padrões de consumo de Canábis (Tese). Lisboa: Universidade de Lisboa; 2017, 1-23. <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/31309/1/FilipeMCLanca.pdf>
61. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): European drug report 2014: trends and developments. 2015. Acessado em 2022. Disponível em:

<https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/963/TDAT14001PTN.pdf>

62. Marcon SR, Sene JO, Oliveira JRT. Contexto familiar e uso de drogas entre adolescentes em tratamento. *SMAD* 2015;11:122-8.

<https://doi.org/10.11606/issn.1806-6976.v11i3p122-128>

63. American Psychiatric Association. *DSM-V: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Porto Alegre: ArtMed; 2014;1-992.

64. Moll M. *A vida social de pessoas com diagnóstico de esquizofrenia, usuária de um Centro de Atenção Psicossocial (Monografia)*. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2008; pp1-86.

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22131/tde-19122008-152837/publico/MarcianaFernandesMoll.pdf>

65. Schacter D, Wagner A. *Aprendizado e Memória*. In: Kandel ER, Schwartz J, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Princípios de Neurociências*. 5ª edição. Porto Alegre: AMGH; 2014:1256-73.