

Possíveis efeitos cognitivos e psicomotores em usuários crônicos de *Cannabis*

Potential cognitive and psychomotor impairment in chronic *Cannabis* smokers

Mateus M. Bergamaschi^{*1,2}, Priscila Cortez^{1,2}, Jaime E. C. Hallak^{1,2}, Antonio W. Zuardi^{1,2} e José A. S. Crippa^{1,2}

¹ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

² Instituto Nacional de Medicina Translacional (INCT-TM), CNPq.

* Contato: mateusbergamaschi@yahoo.com.br

Resumo. A intoxicação aguda por *Cannabis* pode levar a prejuízos cognitivos, psicomotores, alucinações, ansiedade, entre outros sintomas, que podem permanecer horas após o consumo. A duração destes prejuízos em longo prazo ainda permanece incerta, com relatos variando entre uma a quatro semanas em usuários crônicos. Há relatos de recuperação das funções cognitivas por volta do 28º dia, mas os efeitos de intoxicação podem permanecer por mais de 28 dias de abstinência em usuários crônicos de *Cannabis*. Estes efeitos podem estar relacionados com a lenta eliminação de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) do sangue.

Palavras-chave. *Cannabis*; Delta-9-tetrahidrocannabinol; Maconha; THC; Uso crônico.

Abstract. Acute intoxication by *Cannabis* may lead to cognitive and psychomotor deficits, hallucinations, anxiety, among other symptoms; which may last hours after consumption. In the long run, the duration of such deficits is still unclear, with reports varying between one to four weeks in chronic users. Recovery of cognitive functions has been reported to occur around the 28th day, but intoxication effect may last longer than 28 days in chronic *Cannabis* users. These effects may be related to the slow clearance of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) from the blood stream.

Keywords. *Cannabis*; Delta-9-tetrahydrocannabinol; Marijuana; THC; Chronic use.

Recebido: 29jul13

Aceito: 26set14

Publicado: 13nov14

Revisado por
Marcílio Dantas
Brandão e Renata
Brandt

A *Cannabis* é a droga ilícita mais consumida no mundo. Estima-se que entre 2,8 e 4,5% da população mundial (125 – 203 milhões de pessoas) entre 15 e 64 anos consumiram *Cannabis* pelo menos uma vez no ano 2009 (UNODC, 2011). Neste mesmo ano, 12,8% dos adultos jovens norte-americanos (18 – 25 anos) dirigiram sob influência de drogas ilícitas (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2010). Os resultados de testes aplicados com motoristas em 2007 indicaram maior presença de outras drogas (16,6%) que de álcool (12,4%); considerando apenas testes realizados com indivíduos que conduziam à noite em fins de semana, a diferença é ainda maior: 16,3% atestaram presença de alguma droga, enquanto 8,6% atestaram canabinóides em sangue e/ou saliva (Lacey et al., 2009). Em contrapartida, somente 2,2% dos motoristas tiveram concentração de álcool no sangue de pelo menos 0,08% (Compton e Berning, 2009).

A intoxicação aguda por *Cannabis* pode levar a prejuízos cognitivos, psicomotores, alucinações, ansiedade, entre outros sintomas (Crippa et al., 2009, Vandrey e Haney, 2009), que podem permanecer horas após o consumo. No entanto, a duração destes prejuízos em longo prazo ainda permanece incerta, com relatos variando entre uma a quatro semanas

de duração durante a abstinência. Os efeitos sub-agudos da *Cannabis* podem ser causados ou exacerbados pela síndrome de abstinência, que geralmente ocorre após 3 a 7 dias de interrupção do uso (Pope et al., 2001b). Em relação à duração do déficit cognitivo em usuários crônicos de *Cannabis*, existe divergências. Há relatos de recuperação das funções cognitivas por volta do 28º dia, quando comparado com voluntários participantes de um grupo-controle (Pope et al., 2001a). Os efeitos de intoxicação podem permanecer por mais de 28 dias de abstinência em usuários crônicos de *Cannabis* (Bolla et al., 2002). Apesar de não ser totalmente conhecida a duração do efeito nocivo do consumo crônico da *Cannabis*, a idade de início do consumo também pode influenciar na gravidade do prejuízo cognitivo, devido ao possível efeito neurotóxico desta droga durante o desenvolvimento cerebral em crianças / adolescentes (Crippa et al., 2005, Pope et al., 2003).

Recentemente, Hirvonen e colaboradores (Hirvonen et al., 2012) demonstraram – por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET) – que ocorre diminuição da densidade dos receptores canabinóides CB(1) em regiões corticais do cérebro de usuários crônicos. Tal redução se correlaciona com o tempo de consumo de *Cannabis* e após quatro semanas de abstinência atinge níveis comparáveis aos identifica-

dos nos indivíduos que compuseram o grupo-controle. A melhora no desempenho psicomotor ocorre após três semanas (Bosker et al., 2013). Estes efeitos podem estar relacionados com a lenta eliminação de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo da *Cannabis*, no sangue destes usuários crônicos por até 30 dias (Bergamaschi et al., 2013).

Dessa forma, o consumo crônico da *Cannabis* acarreta detrimento das funções de desempenho cognitivo e motor, porém a avaliação da magnitude e duração destes efeitos torna-se complexa devido à possibilidade do desenvolvimento de tolerância (Ramaekers et al., 2011); sintomas da síndrome de abstinência – que podem afetar o desempenho cognitivo (Gonzalez, 2007); e da relação entre níveis plasmáticos e cerebrais do THC (Mura et al., 2005). O avanço no conhecimento do sistema endocanabinóide e as recentes descobertas de novos receptores canabinóides, podem contribuir para maior elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da *Cannabis*, porém, estudos randomizados e duplo-cego ainda são necessários para avaliar o impacto do consumo social ou intenso em usuários crônicos desta droga.

Agradecimentos

MMB e JASC agradecem à FAPESP pelo auxílio financeiro (Processos 2012/17595-4 e 2013/00450-6). JASC, JECH e AWZ são bolsistas de produtividade CNPQ.

Referências

- Bergamaschi MM, Karschner EL, Goodwin RS, et al. 2013. Impact of prolonged cannabinoid excretion in chronic daily cannabis smokers' blood on per se drugged driving laws. *Clin Chem* 59:519-26.
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al. 2002. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 59:1337-43.
- Bosker WM, Karschner EL, Lee D, et al. 2013. Psychomotor function in chronic daily Cannabis smokers during sustained abstinence. *PLoS ONE* 8:e53127.
- Compton R, Berning A. 2009. Results of the 2007 National Roadside Survey of Alcohol and Drug Use by Drivers. Series. DOT HS 811 175. National Highway Traffic Safety Administration.
- Crippa JA, Lacerda AL, Amaro E, et al. 2005. Brain effects of cannabis--neuroimaging findings. *Rev Bras Psiquiatr* 27:70-8.
- Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, et al. 2009. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 24:515-23.
- Gonzalez R. 2007. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev* 17:347-61.
- Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, et al. 2012. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB(1) receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry* 17:642-649.
- Lacey JH, Kelley-Baker T, Furr-Holden D, et al. 2009. 2007 National Roadside Survey of Alcohol and Drug Use by Drivers: Drug Results. Series. DOT HS 811 249. National Highway Traffic Safety Administration.
- Mura P, Kintz P, Dumestre V, et al. 2005. THC can be detected in brain while absent in blood. *J Anal Toxicol* 29:842-843.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, et al. 2003. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence* 69:303-10.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, et al. 2001a. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 58:909-915.
- Pope HG, Jr., Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. 2001b. Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Current Psychiatry Reports* 3:507-12.
- Ramaekers J, Theunissen E, de Brouwer M, et al. 2011. Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)* 214:391-401.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2010. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: National Findings Series. Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- UNODC. 2011. World Drug Report 2011 (United Nations Publication, Sales No. E.11.XI.10). Series.
- Vandrey R, Haney M. 2009. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs* 23:543-53.