

## A ação da maconha no cérebro

José Acioly Luiz Tavares de Lacerda, Alexandre de Souza Crippa, Rodrigo Affonseca Bressan

### Introdução

A planta de onde a maconha é extraída (*Cannabis sativa*) contém em suas folhas e flores uma resina com cerca de 60 componentes terpenofenólicos chamados canabinóides. O principal componente psicoativo presente nos extratos da *C. sativa* é o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) (Mechoulam 1970). O THC (Fig. 1) é bastante lipossolúvel e atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica. Pesquisas acerca de eventuais ações cerebrais – deletérias ou não – exercidas pela maconha ganharam grande impulso a partir da identificação de receptores cerebrais específicos onde atuam os canabinóides (CB1). Em seguida, identificou-se também uma série de canabinóides endógenos, derivados do ácido aracônico, que se ligam a estes receptores (Matsuda et al 1990). O mais estudado dentre os chamados endocannabinóides é a anandamida (Fig. 2), a qual se encontra distribuída em pequenas quantidades no cérebro.

Poucos estudos examinaram a eficácia de psicofármacos no tratamento da dependência de maconha, os quais mostraram resultados pouco animadores (Haney et al 2003; Haney et al 2001; Levin et al 2004). A eventual descoberta de alterações cerebrais pode 'guiar' o desenvolvimento de medicações com melhor padrão de eficácia. A despeito disto, existem poucos estudos avaliando anormalidades cerebrais em usuários crônicos de maconha. Três importantes fatores podem ter contribuído para tal 'negligência': (1) acreditava-se que o uso primário de maconha era bastante incomum, estando, na grande maioria dos casos, associado ao uso de outras substâncias como álcool ou outra droga ilícita; (2) é relativamente recente o reconhecimento de uma verdadeira síndrome de dependência associada ao uso da maconha; (3) também é recente a descoberta e isolamento de receptores canabinóides no cérebro (Matsuda et al 1990).

Estudos avaliando usuários crônicos de maconha têm demonstrado a presença de déficits cognitivos, especialmente em sujeitos que iniciaram o uso durante a adolescência (Solowij et al 2002). Outros estudos têm sugerido também uma associação entre o uso prolongado de maconha e a presença de alterações eletroencefalográficas (Struve et al 1999), reforçando a hipótese de que a maconha pode produzir neurotoxicidade cumulativa. As alterações neuropsicológicas mais consistentemente descritas em usuários crônicos de maconha são déficits em tarefas psicomotoras, atenção e memória de curto prazo (Pope et al 1995). Tais achados sugerem o envolvimento de estruturas cerebrais tais como hipocampo, córtex pré-frontal e gânglios da base. De modo consistente, sabe-se que os receptores canabinóides cerebrais (CB1) encontram-se localizados preferencialmente nestas regiões cerebrais, além do cerebelo (Iversen 2003). O presente capítulo tem por objetivo revisar criticamente os achados de neuroimagem estrutural e funcional de estudos envolvendo usuários de maconha.

### Ações dos canabinóides na neurotransmissão

Como mencionado previamente, os efeitos da maconha estão associados a uma ação agonista dos canabinóides, em especial o THC, nos neurorreceptores CB1. Os receptores CB1 encontram-se distribuídos no cérebro de uma maneira bastante heterogênea. Em animais, a mais elevada concentração encontra-se nos núcleos da base, na parte reticulada da substância nigra e nos segmentos internos e externos do globo pálido. Elevadas concentrações também estão presentes no hipocampo e no cerebelo. O padrão de distribuição é semelhante em humanos. Porém, as mais elevadas densidades se encontram nos córtices límbico e de associação (Biegon and Kerman 2001), o que parece explicar o importante impacto cognitivo associado à intoxicação aguda pela maconha.

A localização pré sináptica dos receptores CB1 sugere uma ação moduladora deste sobre a liberação de neurotransmissores. Estudos com animais e, em menor número, com humanos têm demonstrado efeitos de canabinóides na liberação de diferentes neurotransmissores e neuromoduladores tais como glutamato, GABA, norepinefrina, dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina, prostaglandinas, e peptídeos opióides (Schlicker and Kathmann 2001).

Na intoxicação aguda por maconha ocorre sedação, prejuízos cognitivos que envolvem dificuldade de consolidação de memória de curto prazo, alteração na avaliação do tempo, prejuízo nas funções executivas, alterações da sensopercepção e alterações na coordenação. Acredita-se que a maior parte destes sintomas sejam devido a ação agonista do THC nos receptores CB1 e conseqüente modulação dos diversos sistemas de neurotransmissão. Os déficits de memória imediata parecem estar relacionados à redução na liberação de glutamato no hipocampo, o que resultaria em prejuízo nos fenômenos neurofisiológicos de potencialização e depressão de longo prazo (do acrônimo em inglês, LTP e LTD, respectivamente), os quais mediam a consolidação de memória (Elphick and Egertova 2001). A partir da constatação de que a maior parte dos interneurônios neocorticais que expressam elevados níveis de CB1 são GABAérgicos, pode-se inferir que a mediação de efeitos como sedação e prejuízos de 'funções frontais' estejam relacionados, pelo menos em parte, à modulação deste sistema (Marsicano and Lutz 1999). Já os efeitos motores agudos dos canabinóides parecem ser mediados por neurônios GABAérgicos e

glutamatérgicos localizados nos núcleos da base e cerebelo (Sanudo-Pena et al 1999). Efeitos de intoxicação aguda tais como taquicardia e xerostomia são mediados pela ação do THC na liberação de acetilcolina; ao passo que efeitos em quadros de espasticidade relacionam-se com interações com múltiplos sistemas, incluindo GABAérgico, glutamatérgico e dopaminérgico (Fan 1995; Mattes et al 1994).

Após uso repetido e regular, desenvolve-se tolerância à maior parte dos efeitos farmacológicos de muitos dos canabinóides. Tal fenômeno se deve principalmente a alterações farmacodinâmicas baseadas em downregulation e/ou dessensibilização de receptores (Di Marzo et al 2000; Rubino et al 2000). Também tem sido consistentemente descrita uma síndrome abstinência após interrupção abrupta de uso prolongado de maconha, caracterizada por inquietação, irritabilidade e insônia, sudorese, rinorréia, anorexia, diarreia e soluços (Budney et al 2004).

#### Achados de Neuroimagem Estrutural

Técnicas de neuroimagem modernas, as quais permitem a investigação de aspectos funcionais e anatômicos in vivo, apresentam-se como instrumentos potencialmente úteis no estudo de eventuais efeitos neurotóxicos da maconha. No primeiro estudo de neuroimagem estrutural, (Campbell et al 1971), utilizando pneumoencefalografia, observaram um alargamento ventricular em usuários de maconha, quando comparados a controles saudáveis. Tais achados, contudo, foram bastante criticados, visto que os autores utilizaram uma técnica bastante imprecisa e incluíram usuários com história de abuso de várias outras substâncias. Três estudos subsequentes utilizando tomografia computadorizada de crânio não confirmaram tal achado (Co et al 1977; Hannerz and Hindmarsh 1983; Kuehnle et al 1977). As marcantes limitações metodológicas destes estudos (e.g., baixa resolução espacial das imagens, métodos de análise de imagens imprecisos, falta de um controle adequado do efeito de possíveis comorbidades) limitam sobremaneira a interpretação dos resultados. Após duas décadas de "esquecimento", novos estudos de neuroimagem estrutural foram publicados. (Wilson et al 2000), utilizando imagens de ressonância magnética (RM), observaram que indivíduos que iniciaram o uso de maconha antes dos 17 anos de idade apresentavam uma redução do volume cerebral total e do percentual de substância cinzenta cortical, especialmente nos lobos frontais, além de um aumento no percentual de substância branca cerebral. Por outro lado, (Block et al 2000a), analisando imagens de RM, não observaram alterações cerebrais em usuários crônicos de maconha. Porém, estes estudos pecam pelo pequeno tamanho de amostra (respectivamente 22 e 18 usuários), o que limita sobremaneira as conclusões.

(Ward et al 2002) examinaram um grupo de 15 usuários pesados de maconha, comparando-os a controles saudáveis. Usando análise automática de imagens de RM baseada em estimativa de volume, os autores observaram uma tendência para redução volumétrica cerebelar bilateral nos pacientes. Porém, tal tendência não foi observada quando da análise de regiões de interesse desenhadas manualmente. (Tzilos et al 2005), examinando 22 usuários crônicos (média de mais de 20 mil episódios de uso ao longo da vida), não observaram alterações hipocâmpais. (Cahn et al 2004) compararam 27 pacientes com esquizofrenia em seu primeiro episódio com diagnóstico de abuso ou dependência de maconha com 20 esquizofrênicos sem história de abuso ou dependência de substâncias. Não foram observadas diferenças entre os grupos no que se refere ao volume total do cérebro, substância branca, substância cinzenta, cerebelo, ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Curiosamente, os pacientes com diagnóstico de abuso ou dependência não apresentaram assimetria ventricular (ventrículo lateral esquerdo maior que o direito) observada entre os que não tinham história de uso de substância.

#### Neuroimagem Funcional

A maior parte dos estudos de neuroimagem funcional examinou as ações agudas da maconha no cérebro. Também predominam os estudos de avaliação de fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e metabolismo cerebral realizados em repouso, em detrimento dos realizados com 'ativação cognitiva'.

Estudos em repouso, utilizando PET ou SPECT, examinando os efeitos agudos da administração de maconha ou THC (após inalação de maconha ou injeção de THC) têm mostrado um aumento global e/ou regional do FSC ou metabolismo cerebral (Mathew and Wilson 1993; Mathew et al 1997; Mathew et al 1992; Mathew et al 2002; Volkow et al 1996). As regiões mais frequentemente associadas a alterações agudas são os lobos frontais e temporais, cerebelo e cíngulo anterior. Alguns estudos têm relatado uma predominância de tais achados no hemisfério cerebral direito (Mathew and Wilson 1993; Mathew et al 1997; Mathew et al 1992). Ainda, parece haver uma correlação positiva entre o aumento do FSC e o sentimento subjetivo de intoxicação e despersonalização (Mathew and Wilson 1993; Mathew et al 1999; Mathew et al 1992).

Achados compatíveis com os relatados em estudos de repouso também foram descritos em estudos de ativação cognitiva. O uso agudo de maconha durante a realização de uma tarefa de atenção auditiva, função cognitiva prejudicada durante intoxicação aguda pela maconha, associou-se a um aumento do FSC no lobo frontal medial e orbital, insula e pólos temporais (O'Leary et al 2000). Aumento do FSC no cíngulo anterior, lobos frontais, insula, pólos temporais e cerebelo também foi observado quando do uso de maconha durante a realização de tarefa de estimativa de

tempo (O'Leary et al 2003), função também prejudicada na intoxicação aguda pela maconha. Poucos são os estudos de neuroimagem funcional que examinaram os efeitos crônicos da maconha no cérebro. Estudos em repouso têm demonstrado redução global do FSC ou metabolismo cerebral, que parece mais evidente em regiões específicas (Lundqvist et al 2001; Tunving et al 1986), tais como córtex pré-frontal, cíngulo anterior, lobos temporais e cerebelo (Block et al 2000b; Volkow et al 1996). Achados consistentes, i.e., redução da atividade cerebral em regiões como córtex pré-frontal e cíngulo anterior também foram relatados quando da execução de tarefas cognitivas por usuários crônicos de maconha (Block et al 2002; Gruber and Yurgelun-Todd 2005).

#### Conclusão

Considerando-se que a maconha é a droga ilícita mais utilizada na atualidade e o intenso debate acerca de seus potenciais danos e mesmo potencial uso terapêutico, há um número bastante limitado de estudos examinando os seus efeitos sobre cérebro humano, especialmente entre os usuários crônicos. Os resultados dos estudos avaliando a anatomia cerebral são inconclusivos ou conflitantes, devido tanto ao pequeno número de estudos quanto ao tamanho reduzido das amostras examinadas (Crippa et al 2005).

Os estudos de neuroimagem funcional 'em repouso' mostram resultados mais consistentes, implicando estruturas como córtex pré-frontal, cíngulo anterior e cerebelo consistente com a distribuição cerebral dos receptores CB1. Os achados apontam para um aumento do fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral na intoxicação aguda. Por outro lado, o uso crônico de maconha, está associado a uma diminuição fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral. Em número significativamente menor, os estudos com 'ativação cognitiva' também sugerem o envolvimento das mesmas estruturas.

Permanece obscura, porém, a questão crucial acerca de efeitos neuroestruturais residuais da maconha e a reversibilidade destes efeitos. Estudos de neuroimagem com desenhos mais sofisticados e com avaliação neuropsicológica e genética concomitante podem ser especialmente elucidativos. Possíveis aplicações clínicas poderão, inclusive, derivar de tais estudos. Por exemplo, a identificação de indivíduos particularmente vulneráveis a efeitos neurotóxicos ou a avaliação da eficácia dos tratamentos da abstinência e da dependência através de correlatos biológicos.

#### Referências

- Ashton CH (2001): Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 178:101-6.
- Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P (2002): Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:86-92.
- Biegon A, Kerman IA (2001): Autoradiographic study of pre- and postnatal distribution of cannabinoid receptors in human brain. *Neuroimage* 14:1463-8.
- Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, et al (2000a): Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport* 11:491-6.
- Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, et al (2002): Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav* 72:237-50.
- Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, et al (2000b): Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport* 11:749-53.
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1967-77.
- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Caspers E, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS (2004): Cannabis and brain morphology in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 67:305-7.
- Campbell AM, Evans M, Thomson JL, Williams MJ (1971): Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 2:1219-24.
- Co BT, Goodwin DW, Gado M, Mikhael M, Hill SY (1977): Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. *Jama* 237:1229-30.
- Crippa JA, Lacerda AL, Amaro E, Busatto Filho G, Zuardi AW, Bressan RA (2005): [Brain effects of cannabis--neuroimaging findings]. *Rev Bras Psiquiatr* 27:70-8.
- Di Marzo V, Berrrendero F, Bisogno T, et al (2000): Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem* 74:1627-35.
- Elphick MR, Egertova M (2001): The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:381-408.
- Fan P (1995): Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT3 receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol* 73:907-10.
- Flory K, Lynam D, Milich R, Leukefeld C, Clayton R (2002): The relations among personality, symptoms of alcohol and marijuana abuse, and symptoms of comorbid psychopathology: results from a community sample. *Exp Clin Psychopharmacol* 10:425-34.
- Flory K, Milich R, Lynam DR, Leukefeld C, Clayton R (2003): Relation between childhood disruptive behavior disorders and substance use and dependence symptoms in young adulthood: individuals with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder are uniquely at risk. *Psychol Addict Behav* 17:151-8.

Gruber SA, Yurgelun-Todd DA (2005): Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res* 23:107-18.

Hall W, Solowij N (1998): Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352:1611-6.

Haney M, Hart CL, Ward AS, Foltin RW (2003): Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 165:157-65.

Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW (1999): Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 141:395-404.

Haney M, Ward AS, Comer SD, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW (2001): Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 155:171-9.

Hannerz J, Hindmarsh T (1983): Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. *Ann Neurol* 13:207-10.

Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ (1990): Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav* 37:561-5.

Iversen L (2003): Cannabis and the brain. *Brain* 126:1252-70.

Kouri EM, Pope HG, Jr. (2000): Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Exp Clin Psychopharmacol* 8:483-92.

Kuehne J, Mendelson JH, Davis KR, New PF (1977): Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *Jama* 237:1231-2.

Levin FR, McDowell D, Evans SM, et al (2004): Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict* 13:21-32.

Lundqvist T, Jonsson S, Warkentin S (2001): Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol* 23:437-43.

Marsicano G, Lutz B (1999): Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur J Neurosci* 11:4213-25.

Mathew RJ, Wilson WH (1993): Acute changes in cerebral blood flow after smoking marijuana. *Life Sci* 52:757-67.

Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, Degrado TR, Coleman RE (1999): Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatr Scand* 100:67-75.

Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR (1997): Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci* 60:2075-89.

Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE (1992): Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:750-8.

Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, et al (2002): Time course of tetrahydrocannabinol-induced changes in regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Psychiatry Res* 116:173-85.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990): Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561-4.

Mattes RD, Shaw LM, Engelman K (1994): Effects of cannabinoids (marijuana) on taste intensity and hedonic ratings and salivary flow of adults. *Chem Senses* 19:125-40.

Mechoulam R (1970): Marijuana chemistry. *Science* 168:1159-66.

O'Leary DS, Block RI, Flaum M, et al (2000): Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. *Neuroreport* 11:3835-41.

O'Leary DS, Block RI, Turner BM, et al (2003): Marijuana alters the human cerebellar clock. *Neuroreport* 14:1145-51.

Pope HG, Jr. (2002): Cannabis, cognition, and residual confounding. *Jama* 287:1172-4.

Pope HG, Jr., Gruber AJ, Yurgelun-Todd D (1995): The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend* 38:25-34.

Rubino T, Vigano D, Massi P, Parolaro D (2000): Changes in the cannabinoid receptor binding, G protein coupling, and cyclic AMP cascade in the CNS of rats tolerant to and dependent on the synthetic cannabinoid compound CP55,940. *J Neurochem* 75:2080-6.

Sanudo-Pena MC, Tsou K, Walker JM (1999): Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci* 65:703-13.

Schlicker E, Kathmann M (2001): Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 22:565-72.

Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al (2002): Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Jama* 287:1123-31.

Struve FA, Straumanis JJ, Patrick G, Leavitt J, Manno JE, Manno BR (1999): Topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: a replication using medically and psychiatrically screened normal subjects. *Drug Alcohol Depend* 56:167-79.

Tunving K, Thulin SO, Risberg J, Warkentin S (1986): Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatry Res* 17:15-21.

Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, et al (2005): Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am J Addict* 14:64-72.

Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, et al (1996): Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 67:29-38.

Ward PB, Solowij N, Peters R, Otton J, Chestern G, Grenyer B (2002): MRI study of brain volumes in long-term cannabis users. *J Psychopharmacol* 16:A56.

Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J (2000): Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* 19:1-22.