



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Síndrome Amotivacional e Consumo de Cannabis - Novas Perspectivas

Ana Carolina Alves Rodrigues

JUNHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Síndrome Amotivacional e Consumo de Cannabis - Novas Perspectivas

Ana Carolina Alves Rodrigues

Orientado por:

Professor Doutor Samuel Pombo

JUNHO'2017

RESUMO

Introdução: O cannabis é a substância ilícita mais consumida em Portugal. A despenalização do seu consumo e eventual utilização para fins terapêuticos torna premente a identificação e caracterização extensiva dos seus efeitos agudos e crónicos, nomeadamente o Síndrome Amotivacional, relacionado com consumos frequentes e essencialmente caracterizado por apatia, anedonia, embotamento afectivo e diminuição da motivação para actividades dirigidas a objectivos. É essencial a exploração desta e de outras consequências do uso desta substância, nomeadamente dos seus efeitos na adolescência - idade em que, geralmente, se iniciam os consumos - para delinear novas estratégias preventivas e terapêuticas eficazes, identificando possíveis diagnósticos diferenciais e evitando prescrição desnecessária.

Objectivo: Esta revisão de leitura teve como principal objectivo a exploração dos efeitos agudos e crónicos do consumo do cannabis, abordando as consequências neurobiológicas do consumo da substância. Focou-se essencialmente na caracterização do Síndrome Amotivacional relacionado com o consumo crónico do cannabis e eventual diagnóstico diferencial com a Perturbação Depressiva Major Induzida por Consumo de Substância/Medicamento.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa literária nas bases de dados Pubmed e B-on e introduzidas as palavras-chave: "amotivational syndrome", "depression", "anhedonia", "apathy", "cannabis". Foram também incluídos artigos que constavam da bibliografia de outros, por interessarem ao tema.

Resultados: O Síndrome Amotivacional é genericamente caracterizado por apatia, anedonia, embotamento afectivo e diminuição da motivação para actividades dirigidas a objectivos. A evidência sugere que a administração aguda de cannabis leva a um estado transiente de amotivação, sendo que tanto o consumo agudo como o crónico estão associados a pior *performance* em actividades dirigidas a objectivos e reduzem a sensibilidade do sistema de recompensa do indivíduo a estímulos não relacionados com substâncias - sistema mesocorticolímbico -, afectando negativamente a transmissão dopaminérgica nas mesmas áreas cerebrais.

Conclusões: Os resultados demonstram que, de facto, o cannabis é uma substância com efeitos a curto e a longo prazo que devem ser considerados no âmbito das

políticas de saúde pública. Relativamente ao Síndrome Amotivacional, é claro que se desenvolve nos consumidores frequentes, com consequências importantes para a sua vida social e actividades laborais. É urgente a realização de mais estudos especialmente centrados nos efeitos crónicos desta substância, nomeadamente para eliminar a possível influência de outras variáveis nos seus resultados e investigar se, de facto, o Síndrome Amotivacional é uma consequência do consumo do cannabis ou é um factor pré-mórbido, já presente no indivíduo, que condiciona o início dos consumos.

Palavras-chave: Cannabis, Síndrome Amotivacional, Perturbação Depressiva Major

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Background: Cannabis is the most commonly used illicit drug in Portugal. The decriminalization of its use and therapeutic properties make the identification and description of its acute and chronic effects mandatory. The Amotivational Syndrome, related to frequent use of cannabis, is essentially characterized by apathy, anhedonia, flattening of affects and a decrease in motivation for goal-directed behaviour. It is important to explore the consequences of the use of this substance, especially its effects during adolescence - the age at which the drug use usually begins - to design new preventive and therapeutic strategies that allow us to identify differential diagnosis and avoid unnecessary prescription.

Aim: This literature review's aim was to explore the acute and chronic effects of cannabis use, examining the neurobiological consequences of this drug. It mainly focuses on the characterization of the Amotivational Syndrome, usually related to the chronic use of cannabis and possible differential diagnosis, such as Substance Induced Depressive Disorder.

Methods: A literature research was performed on the Pubmed and B-on databases, using the following keywords: "amotivational syndrome", "depression", "anhedonia", "apathy", "cannabis". Articles from other bibliographies were also included if they were of interest.

Results: The Amotivational Syndrome is generically characterized by apathy, anhedonia, flattening of affects and a decrease in motivation for goal-directed behaviour. Evidence suggests that the acute administration of cannabis leads to a transient state of amotivation. Meanwhile, both acute and chronic use are associated to a worse performance in goal-directed activities and reduce the individual's reward system's - mesocorticolimbic system - sensibility to non-substance related stimuli, negatively affecting dopaminergic transmission in the same brain areas.

Conclusions: The results show that, in fact, cannabis is a drug with short and long term effects that should be considered in regards to public health policies. It is clear that the Amotivational Syndrome develops in frequent consumers, with important consequences to their social life and work activities. It is urgent that more studies are available, especially if focused in the chronic effects of this drug, to eliminate the

influence of other variables in the results and to examine if, in fact, the Amotivational Syndrome is a consequence of cannabis use or just a pre-morbid factor that leads to the beginning of the drug use.

Key words: Cannabis, Amotivational Syndrome, Major Depressive Disorder

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	8
O Contexto Português	8
Perturbação por Uso de Substâncias	8
Bases Neurobiológicas	10
Sistema Endocannabinóide - foco nos receptores cb1	10
Efeitos do Cannabis No Comportamento Humano	11
Efeitos Agudos e Crônicos	11
A Particularidade dos Adolescentes	12
Risco de Psicose	13
O Caso da Motivação	13
Métodos	15
Estratégia de pesquisa	15
Crítérios de Inclusão	15
Resultados	15
Relação Temporal entre o Síndrome Amotivacional e as Perturbações Relacionadas com o Consumo de Substâncias	20
Perspectivas de Tratamento	21
Activação comportamental	21
Tratamento Farmacológico	21
Diagnóstico Diferencial	22
Perturbação Depressiva Major	22
DISCUSSÃO	24
AGRADECIMENTOS	26
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUÇÃO

O CONTEXTO PORTUGUÊS

Cannabis é um termo genérico, utilizado para designar as demais preparações psicoactivas da planta *Cannabis sativa*, por exemplo: “marijuana”, frequentemente usado para se referir às folhas do cannabis ou “haxixe”, correspondente ao produto resultante de preparações comprimidas ou purificadas de partes da planta. O seu principal composto psicoactivo é o Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC). Os compostos que são estruturalmente semelhantes ao THC são, por sua vez, designados de cannabinóides (WHO, 2016).

Em Portugal, apesar das substâncias mais consumidas pela população portuguesa serem as bebidas alcoólicas e o tabaco (substâncias legalizadas), o cannabis é a substância ilícita mais consumida, sendo a única que mantém uma prevalência de consumo acima de 1% no contexto dos consumos recentes (últimos 12 meses) e actuais (últimos 30 dias). O mesmo relatório também conclui que, considerando os indivíduos que tenham consumido cannabis com frequência igual ou superior a 4 vezes por semana nos últimos 12 meses, há uma prevalência de 0,6% de consumidores de alto risco de cannabis na população geral, sendo a maior parte do sexo masculino (85%), predominantemente com uma idade inferior a 45 anos (SICAD, 2012).

Apesar destes dados, os últimos estudos indicam que o uso de substâncias ilícitas em Portugal tem vindo a decrescer desde 2007 (EMCDD, 2016), contrastando com o aumento exponencial nos demais países europeus, bem como nos Estados Unidos, Austrália ou Canadá (Ganzer et al., 2016). Estudos demonstram também que 1 em cada 10 consumidores crónicos de cannabis desenvolve um síndrome de dependência da substância, cujos sintomas se revelam de forma gradual e cujo tratamento é bastante complexo (Hall, 2014).

PERTURBAÇÃO POR USO DE SUBSTÂNCIAS

A adição é considerada genericamente uma perturbação caracterizada pela busca incessante e compulsiva por uma substância e seu abuso contínuo ao longo do tempo, independentemente das consequências claramente negativas que poderá provocar ao

indivíduo na sua saúde e a nível socioeconómico (Justinova⁷ et al., 2009). Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (APA, 2013), o diagnóstico de uma Perturbação por Uso de Substâncias baseia-se num padrão patológico de comportamentos relacionados com o seu uso. Os critérios organizam-se em quatro grupos distintos:

- **Grupo A (Critério 1 a 4)**

1. O indivíduo pode consumir a substância em quantidades maiores ou ao longo de um período maior de tempo do que o pretendido originalmente;
2. O indivíduo pode expressar um desejo persistente de reduzir ou regular o uso da substância e pode relatar vários esforços infrutíferos para diminuir ou descontinuar o uso;
3. O indivíduo perde muito tempo na tentativa de obtenção da substância, seu uso ou recuperação dos seus efeitos;
4. Craving - manifesta-se através de um desejo ou necessidade intensos de consumir a substância, que podem ocorrer a qualquer momento, mas com mais probabilidade se houver contacto com ambiente onde a substância foi adquirida ou consumida anteriormente.

- **Grupo B (Critério 5 a 7)**

5. O uso recorrente de substâncias pode resultar no fracasso em cumprir as principais obrigações no trabalho, na escola ou no lar;
6. O indivíduo pode continuar o uso da substância apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos seus efeitos;
7. Actividades importantes de natureza social, profissional ou recreativa podem ser abandonadas ou reduzidas devido ao uso da substância.

- **Grupo C (Critério 8 e 9)**

8. Uso recorrente da substância em situações que envolvem risco à integridade física;
9. O indivíduo pode continuar o uso apesar de estar ciente dos problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes que provavelmente foram causados ou exacerbados pela substância.

- **Grupo D (Critério 10 e 11)**

10. **Tolerância** – é sinalizada quando uma dose acentuadamente maior da substância é necessária para obter o efeito desejado ou quando um efeito acentuadamente reduzido é obtido após o consumo da dose habitual;
11. **Abstinência** – síndrome que ocorre quando as concentrações de uma substância no sangue ou nos tecidos diminuem num indivíduo que manteve uso intenso e prolongado da mesma substância. No caso da cannabis, pode incluir irritabilidade, raiva ou agressividade, nervosismo ou ansiedade, distúrbios do sono, redução do apetite ou perda de peso, inquietação, humor deprimido e sintomas físicos como dor abdominal, tremor, sudorese, febre, calafrios ou cefaleias.

BASES NEUROBIOLÓGICAS

SISTEMA ENDOCANNABINÓIDE - FOCO NOS RECEPTORES CB1

Os eventos iniciais que levam à dependência de substâncias envolvem efeitos agudos nos locais específicos de acção da substância consumida. Estes locais activam tipicamente circuitos neuronais associados com reforço positivo/recompensa, particularmente o sistema mesocorticolímbico dopaminérgico. Com origem na área tegmental ventral, este sistema projecta-se para o *núcleo accumbens*, tubérculo olfactivo, córtex frontal e amígdala, e interage posteriormente com projecções glutamatérgicas do córtex cerebral, hipocampo e amígdala, respondendo, assim, a estímulos como os alimentos, bebidas, interações sociais ou sexo (Justinova et al., 2009). Uma das suas principais funções é, então, mediar o processamento dos estímulos externos, modificando o seu valor motivacional, o qual é, por sua vez, modulado pelo sistema endocannabinóide, constituído por dois tipos de receptores – CB1 e CB2 – e seus ligandos exógenos (Ganzer, et al., 2016).

O receptor CB2 é expresso apenas no sistema imunitário, enquanto o receptor CB1 tem como agonista parcial o principal composto activo da cannabis – o THC.

A administração aguda de THC aumenta, assim, o metabolismo da área tegmental ventral através da estimulação dos receptores CB1, causando um aumento na libertação de dopamina na área do núcleo accumbens. Tanto em modelos animais

como humanos, a exposição contínua a cannabis causa uma alteração no funcionamento neuronal. O aumento agudo de libertação dopaminérgica é seguido de uma redução da disponibilização de dopamina nas mesmas áreas do sistema de recompensa. Este fenómeno é provavelmente explicado pela *down-regulation* e dessensibilização dos receptores CB1. Clinicamente, estas alterações traduzem-se no desenvolvimento de anedonia e perda de sensibilidade e prazer a estímulos previamente positivos. Está, aliás, estudada a relação entre a diminuição da capacidade de síntese da dopamina a nível do corpo estriado e a apatia nos consumidores crónicos de cannabis (Bloomfield, et al., 2014).

Para além do núcleo accumbens, também a circunvolução do cíngulo e o córtex órbito-frontal medeiam *outputs* comportamentais produzidos por estímulos relacionados com o consumo de substâncias. Na verdade, estudos demonstram que a extensão das alterações metabólicas nestas duas áreas está directamente relacionada com a intensidade do craving sentido pelo indivíduo. Por outro lado, estudos feitos em indivíduos em abstinência, com história de comportamentos aditivos crónicos, revela uma diminuição do metabolismo basal destas estruturas. Podemos concluir, assim, que indivíduos que tenham sido cronicamente expostos a substâncias estimulantes desenvolvem uma hipersensibilidade a estímulos relacionados com essas substâncias, enquanto são menos reactivos a outras fontes de estimulação directa (Rovai et al., 2013).

EFEITOS DO CANNABIS NO COMPORTAMENTO HUMANO

EFEITOS AGUDOS E CRÓNICOS

Há, no geral, uma percepção errada de que o cannabis não provoca efeitos graves, o que se traduz, por exemplo, no pequeno número de estudos que aborda a investigação dos processos neurocognitivos provocados pelo consumo da substância (Cousijn, 2015). Na verdade, os problemas de saúde mental relacionados com o consumo do cannabis são substanciais e incluem perturbações psiquiátricas como a depressão e a ansiedade (Stinson, et al., 2006).

O cannabis causa uma diminuição aguda das capacidades de aprendizagem, atenção e memória de trabalho. Não está tão estudado se, de facto, o cannabis causa os mesmos danos a longo prazo. No entanto, duas meta-análises mostraram que, comparados com

não consumidores da substância, os consumidores não intoxicados na altura dos estudos têm menor aproveitamento em tarefas que exijam função neuropsicológica global, com afecção das funções executivas, atenção, aprendizagem, capacidade motora ou capacidades verbais (Volkow et al., 2016).

Relativamente aos consumos agudos, o cannabis reproduz um efeito dose-dependente que afecta a memória a curto prazo, a capacidade de assimilar nova informação e de manter a atenção e o foco. Influencia, também, a percepção que o indivíduo tem do tempo (Ghosh & Basu 2015). O consumo crónico não está associado, no entanto, a um efeito negativo na capacidade de memória prospectiva - a qual diz respeito às actividades do dia-a-dia que devem ser realizadas em um momento futuro apropriado, sem nenhuma instrução que recorde de forma permanente a necessidade da sua realização - em jovens adultos (Bartholomew et al., 2010). Ainda assim, vários outros estudos descrevem uma diminuição da aprendizagem verbal e memória. O início precoce e por períodos prolongados do consumo de cannabis aumenta a probabilidade destes efeitos se manifestarem (Ghosh & Basu, 2015).

Mantém-se, no entanto, uma questão bastante relevante: se estes efeitos serão reversíveis ou se se manterão. Os estudos existentes dão resultados contraditórios, pelo que ainda é difícil dar uma resposta definitiva. Por um lado, há investigações que alegam completa remissão dos efeitos após quatro semanas de abstinência, enquanto outros descrevem defeitos cognitivos persistentes em áreas como a atenção, memória e funções executivas (Solowij & Battisti, 2008).

A PARTICULARIDADE DOS ADOLESCENTES

Os adolescentes são particularmente sensíveis aos efeitos adversos do cannabis. A adolescência representa um período de desenvolvimento crítico, caracterizado por uma elevada taxa de mielinização e aperfeiçoamento das sinapses. A introdução de cannabinóides durante a adolescência pode, assim, e tendo em conta que o sistema endocannabinóide é responsável pela regulação de processos neuronais fundamentais, levar à disrupção do normal desenvolvimento do cérebro (Lubman, et al., 2015).

No entanto, os estudos são escassos e carecem da capacidade de atribuir uma causalidade directa ao consumo de cannabis, tanto pela interferência de outros factores (consumo concomitante de outras substâncias como álcool, nicotina, cocaína

ou heroína; idade do primeiro consumo; frequência do consumo; sexo dos participantes; factores genéticos, sociais e culturais) como pela falta de estudos pré-consumo de cannabis, tendo de considerar a hipótese das diferenças observadas tanto em testes neuropsicológicos como em estudos imagiológicos já estarem presentes antes da introdução do cannabis no organismo dos indivíduos (Volkow et al., 2016).

RISCO DE PSICOSE

Uma das questões mais controversas relativamente ao consumo de cannabis é se de facto esta contribui para o desenvolvimento de perturbações psiquiátricas, particularmente perturbações psicóticas ou esquizofrenia propriamente dita. Estudos longitudinais têm descrito uma associação entre o consumo de cannabis durante a adolescência e psicose, sendo a cannabis considerada um factor de risco para o desenvolvimento de psicose (Schizophrenia Commission, 2012).

Há evidência fisiológica e epidemiológica bastante sólida que apoia a hipótese de uma ligação entre o cannabis e a esquizofrenia. O THC, particularmente em altas doses, pode causar um síndrome agudo, auto-limitado, dose-dependente de psicose (caracterizado por sintomas positivos e negativos *esquizofrenia-like*). Também o facto de a idade de aparecimento do episódio psicótico coincidir com a idade dos primeiros consumos de cannabis ajuda a criar uma relação de causalidade entre os dois. Esta relação é mais forte em indivíduos com um consumo muito frequente ou de altas doses da substância durante a adolescência; que iniciaram os consumos mais cedo ou que consomem cannabis com uma elevada concentração de THC.

Assim, e resumindo, apesar do cannabis não ser condição necessária ou suficiente para o desenvolvimento de esquizofrenia, a evidência disponível sugere que pode despoletar o aparecimento de uma perturbação psicótica crónica em alguns indivíduos (mais provavelmente indivíduos com vulnerabilidades genéticas), sendo uma descoberta que levanta questões sérias do ponto de vista das políticas de saúde pública (Volkow et al., 2016).

O CASO DA MOTIVAÇÃO

Foi apenas nos anos 60, quando o consumo de cannabis aumentou marcadamente, que McGlothlin e West descreveram o chamado "Síndrome Amotivacional do Cannabis", caracterizado por apatia - descrita como motivação reduzida para comportamentos

dirigidos a objectivos -, uma capacidade de concentração diminuída, incapacidade de seguir rotinas ou dominar nova informação com sucesso (McGlothlin & West, 1968). Há ainda estudos que mostram que o consumo crónico e aumentado de cannabis está relacionado com um aumento do risco de abandono escolar, incapacidade de ingressar em estudos universitários ou de os completar (Fergusson et al., 2003). É provável que este risco esteja associado a uma combinação de factores, como o risco já pré-existente de dificuldades escolares em indivíduos que eventualmente se tornam consumidores de cannabis; os efeitos adversos do consumo regular da substância na aprendizagem; um aumento do contacto com indivíduos também eles consumidores, que tendem a rejeitar a escola e um desejo aumentado nestes adolescentes de fazer uma transição prematura para a idade adulta ao abandonar a escola (Hall, 2014).

A amotivação nestes consumidores também pode ser interpretada como uma falha na hierarquia do sistema de recompensa do indivíduo, em que a cannabis se torna o principal motivador, retirando valor a outras actividades como a escola ou o trabalho (Volkow et al., 2016).

É urgente, portanto, o estudo e definição concreta deste Síndrome, com o desenho de linhas orientadoras fidedignas para o seu reconhecimento e rápido diagnóstico e tratamento. Actualmente, a bibliografia neste tema é quase inexistente, maioritariamente teórica, com muito pouca evidência científica que suporte essa teoria. O cannabis é a substância ilícita mais consumida em Portugal, em claro despeito relativamente aos seus efeitos agudos e crónicos, sendo de relevância inegável instruir a sociedade e especialmente os profissionais de saúde que lidam todos os dias com doentes que o consomem cronicamente.

Esta revisão de literatura tem como objectivos a exploração dos efeitos agudos e crónicos do consumo do cannabis, abordando as consequências neurobiológicas do consumo da substância. Focou-se essencialmente na caracterização do Síndrome Amotivacional relacionado com o consumo crónico do cannabis e eventual diagnóstico diferencial com a Perturbação Depressiva Major Induzida por Consumo de Substância/Medicamento.

MÉTODOS

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Esta revisão sistemática focou-se em ensaios clínicos, meta-análises e sobretudo artigos de revisão, sendo que apenas trabalhos publicados nos últimos 10 anos farão parte do trabalho de revisão. Foram procurados artigos exclusivamente em Inglês nos seguintes motores de busca: Biblioteca do Conhecimento Online (B-on), MEDLINE (PubMed), PMC (PubMed Central) e ScienceDirect (Elsevier).

Na pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "amotivational syndrome", "depression", "anhedonia", "apathy", "cannabis".

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram seleccionados apenas artigos publicados a partir de 2007, com ensaios de distribuição aleatória. Não foi, no entanto, possível, definir critérios rígidos relativamente às populações estudadas, tendo em conta a escassez de evidência científica relacionada com o tema.

Os títulos dos artigos foram examinados para verificação da sua adequação, tendo cada um sido lido de forma exaustiva de forma a extrair os dados da forma mais correcta possível.

RESULTADOS

Em inglês foram encontrados 217 artigos, publicados a partir de 2006, que incluíam as palavras-chave descritas nos Métodos. Nenhum artigo em português foi encontrado. Destes, 24 artigos foram contemplados para este Trabalho de Revisão. A maior parte dos artigos consultados são também de revisão, dada a dificuldade em encontrar informação e estudos relevantes. Na tabela abaixo, indico apenas os estudos com alguma relevância para a caracterização específica do Síndrome Amotivacional, não deixando de ter em conta os restantes 17 artigos, fundamentais a esta Revisão.

Autores (ano)	Grupos em Estudo	Objectivo do Estudo	Resultados Relevantes
Bartholomew, J., Holroyd, S. & Heffernan, T., 2010	N=90 Consumidores regulares de cannabis: N=45 Não consumidores: N=45	Estudar a relação entre disfunção da memória prospectiva e o consumo de cannabis em jovens adultos	- Não há diferenças significativas entre os dois grupos estudados relativamente à falha da memória prospectiva
Bloomfield, M. A. et al., 2014	Consumidores regulares de cannabis: N=14	Examinar a relação entre a função dopaminérgica e apatia subjectiva em consumidores de cannabis através de um F ¹⁸ -DOPA PET scan	- Em média, os sujeitos tiveram um excesso de 34 pontos na Apathy Evaluation Scale (média 59.5, sendo que a da população geral é 24.5) - Há uma relação inversa entre a síntese de dopamina no corpo estriado e o nível de apatia (resultado da escala AES)
Bersani, G. et al., 2016	N=102 Diagnóstico de Perturbação Depressiva Major (PDM) e Perturbação por Uso de	Estudar sintomatologia negativa em doentes com diagnóstico de Perturbação Depressiva Major com	- Não houve diferenças nos grupos em relação a variáveis sócio-demográficas ou severidade da depressão - Os consumidores de cannabis apresentavam sintomas negativos significativamente

	Substâncias (PUS): N=51 Diagnóstico único de PDM: N=51	Perturbação por Uso de Substâncias associado ao cannabis concomitante	mais graves em comparação com doentes não consumidores (scores mais altos na escala de sintomas negativos PANSS)
Gilder, D. A. & Ehlers, C. L., 2012	N=202 Sexo masculino: N=98 Sexo feminino: N=104	Estudar a relação entre consumo de cannabis e sintomas depressivos em adolescentes Nativo-americanos	- 13% dos rapazes e 38% das raparigas tinham sido diagnosticados com PDM, independentemente do consumo de cannabis. Dentro desses doentes, os rapazes consumidores de cannabis apresentavam sintomas negativos mais graves, mas não as raparigas
Lawn, W. et al., 2016	N=40 Diagnóstico de Dependência do cannabis: N=20 Não dependentes, mas consumidores da substância: N=20	Descobrir associações entre a dependência de cannabis, tomada de decisões relacionadas com esforço e aprendizagem por recompensa	- A magnitude da recompensa pela tarefa realizada (quantia de dinheiro) e probabilidade de ganhar esse dinheiro predisseram positivamente a probabilidade de fazer uma tarefa de alto esforço em ambos os grupos, não tendo sido registadas quaisquer diferenças na motivação entre grupos
Moore, A. A., Neale, M. C.,	N=282 Não	Avaliar as diferenças	- Relativamente ao grupo dos não

<p>Silberg, J. L. & Verhulst, B., 2016</p>	<p>consumidores de álcool: N=105 Consumidores frequentes de álcool: N=85 Não consumidores de nicotina: N=318 Consumidores de nicotina: N=49 Não consumidores de cannabis: N=196 Consumidores de cannabis: N=62</p>	<p>relativamente à sintomatologia depressiva em consumidores e não consumidores de álcool, nicotina e cannabis</p>	<p>consumidores/consumidores de cannabis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O item da escala BDI-II "sensação de fracasso" foi significativamente mais observado em consumidores de cannabis versus não consumidores - De uma forma geral, não se encontraram diferenças significativas no preenchimento da escala BDI-II entre consumidores e não consumidores, independentemente da substância
<p>Van Hell, Hendrika H., Vink, Matthijs, Ossewaarde, Lindsey, Jager, Gerry, Kahn, René S., Ramsey, Nick F. 2010</p>	<p>N=42 Consumidores de cannabis: N=14 Consumidores de nicotina: N=14 Não consumidores de qualquer</p>	<p>Investigar os efeitos a longo prazo do consumo de cannabis no sistema de recompensa, utilizando uma tarefa com posterior recompensa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Comparando com não fumadores, os fumadores de cannabis mostraram actividade cerebral relacionada com antecipação da recompensa atenuada nos núcleos accumbens e caudado bilateralmente, putámen esquerdo, tálamo e outras áreas frontais - Não foram encontradas

	substância: N=14	monetária	diferenças na actividade cerebral após a recompensa em nenhum dos grupos - Não foram encontradas diferenças na actividade do núcleo accumbens entre fumadores de cannabis e de cigarros - indica que a actividade produzida pela antecipação da recompensa é atenuada tanto pela cannabis como pela nicotina (transmissão dopaminérgica) - O núcleo caudado (antecipação) e o putámen (após recompensa) estão mais afectados nos fumadores de cannabis do que nos de nicotina - downregulation e dessensibilização dos receptores CB1
--	---------------------	-----------	---

TABELA 1 - ARTIGOS ANALISADOS RELEVANTES PARA O ESTUDO DO SÍNDROME AMOTIVACIONAL

O já anteriormente descrito Síndrome Amotivacional (SA) é, então, uma das complicações *major* da exposição crónica ao cannabis. Combina a diminuição da emotividade e expressão emocional com elementos de défice cognitivo semelhantes aos observados na esquizofrenia e na depressão. É caracterizado por um afastamento gradual do mundo que rodeia o doente, com perda da reactividade emocional, espontaneidade e comportamentos dirigidos a objectivos. A resposta a estímulos externos é deficitária, e os doentes são incapazes de experimentar ou antecipar qualquer tipo de prazer, excepto após o consumo de cannabis. Também a memória e a atenção se encontram afectadas (Blum et al., 2000). Esta descrição é bastante semelhante aos sintomas negativos, os quais são habitualmente conceptualizados

como fazendo parte do quadro da esquizofrenia, e subsequentemente descritos noutros distúrbios psiquiátricos, embora menos frequentemente. Estes incluem a diminuição da expressividade emocional, que inclui a redução da expressão de emoções através do rosto e do contacto visual, do tom da fala e dos movimentos das mãos, da cabeça e da face e a abulia, que corresponde à redução de actividades motivadas, espontâneas e com uma finalidade. Também a alogia – produção diminuída do discurso -, a anedonia – capacidade reduzida de ter prazer resultante de estímulos que eram previamente positivos - e a afecção das capacidades sociais do doente, com uma aparente ausência de interesse em interações sociais, estão incluídos neste cluster de sintomas (Rovai, et al., 2013).

Este Síndrome é também, muito provavelmente, um dos principais obstáculos à recuperação da dependência de substâncias, estando descrito não só no consumo de cannabis, como também nos fumadores de tabaco, alcoólicos e consumidores de opióides (Garfield, et al., 2014).

RELAÇÃO TEMPORAL ENTRE O SÍNDROME AMOTIVACIONAL E AS PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS

Uma das características do SA é a incapacidade de sentir prazer, a qual pode ser designada de anedonia. Na verdade, estudos longitudinais de várias substâncias aditivas indicam um declínio da anedonia assim que se inicia abstinência, apesar de haver várias diferenças entre substâncias. Por exemplo, um estudo feito em 2011 com uma amostra de indivíduos com dependência de cannabis revelou que 62,9% dos participantes sofriam de anedonia, sendo que ao quinto dia de abstinência apenas 19,8% reportavam os mesmos sintomas (Dawes et al., 2011), sugerindo que este síndrome pode ser considerado consequência de uma dependência e consumo recentes, representando, assim, uma perturbação relacionada com o consumo de substâncias.

Estes dados são, assim, consistentes com a hipótese do SA ser um défice reversível, induzido pelo abuso regular de substâncias aditivas, em vez de representar um factor de risco pré-mórbido para o desenvolvimento da dependência de substâncias. De facto, a literatura não demonstra qualquer evidência clara de que elevados scores nas

escalas que avaliam a anedonia nos indivíduos sejam preditoras de futura dependência de substâncias (Garfield et al., 2014).

PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Segundo estudos previamente citados, em sujeitos com uma perturbação relacionado com o abuso de substâncias, existe uma correlação entre anedonia, craving, intensidade dos sintomas de abstinência e características psicossociais e da personalidade (Garfield et al., 2014).

Segundo esta premissa, várias estratégias terapêuticas têm vindo a ser desenvolvidas para tratar a anedonia; no geral, duas principais abordagens têm vindo a ser utilizadas: psicoterapia e tratamento farmacológico.

ACTIVAÇÃO COMPORTAMENTAL

Este tipo de psicoterapia foi inicialmente desenvolvido como parte da terapia cognitivo-comportamental, tendo como objectivo principal ajudar os doentes a identificar as situações em que estão ou não a envolver-se em processos de recompensa, trabalhando a sua capacidade de fazer escolhas comportamentais que aumentem a exposição a experiências com reforço positivo. Assim, este tipo de terapia vai levar a um aumento de comportamentos motivados no doente, particularmente em doentes que tenham como comorbilidade perturbações da personalidade (Dimidjian et al., 2006).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Dentro dos tratamentos farmacológicos, o principal alvo é representado pelo sistema dopaminérgico de recompensa, que se encontra hipoactivo em doentes com anedonia. Assim, as farmacoterapias recomendadas incluem psicoestimulantes, agonistas da dopamina, e o inibidor do *reuptake* da norepinefrina/dopamina bupropion. Este último é o mais utilizado na clínica. No entanto, o seu perfil farmacológico é complexo, e os seus efeitos no processamento de recompensa em animais e humanos podem depender de uma variedade de mecanismos, alguns dos quais ainda não foram completamente esclarecidos (Hatzigiakoumis, et al., 2011).

Também o acetil-L-carnitina é utilizado no tratamento de anedonia, melancolia e outros sintomas negativos nos alcoólicos. É um composto endógeno, e representa uma

pequena fracção da totalidade das carnitinas disponíveis no organismo. O seu principal papel fisiológico é contribuir para a homeostase da coenzima A, exportando grupor de acetil-CoA a partir das mitocôndrias. Farmacologicamente, é um precursor da acetilcolina e estimula a produção de energia e a actividade da oxidase na mitocôndria (Hatzigiakoumis et al., 2011).

Um estudo recente de 2011 avaliou a eficácia do acetil-L-carnitina, em diferentes dosagens, em sintomas anedónicos em indivíduos alcoólicos em abstinência. Verificou-se uma redução significativa da anedonia em indivíduos que estavam a receber um esquema terapêutico de 1 a 3g/dia, durante 10 dias (Martinotti et al., 2010).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

PERTURBAÇÃO DEPRESSIVA MAJOR

As perturbações depressivas são, frequentemente, distúrbios de apresentação heterogénea. O humor depressivo é, de uma forma geral, aceite como o protótipo dos sintomas depressivos, mas podem haver variações. Por exemplo, a prevalência da somatização em detrimento da anedonia é comum nos indivíduos mais idosos, enquanto que a depressão na adolescência e início da idade adulta se caracteriza muitas vezes por irritabilidade. (Moore, et al., 2016)

Segundo o DSM-V, podemos considerar a Perturbação Depressiva Major ou Perturbação Depressiva Induzida por Substância/Medicamento, sendo importante esta distinção para o reconhecimento da patologia em estudo.

A Perturbação Depressiva Major representa a condição clássica deste grande grupo de transtornos. É caracterizada por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração envolvendo alterações nítidas do afecto, da cognição e funções neurovegetativas com remissões interepisódicas. Exige a presença de cinco ou mais dos sintomas característicos, sendo pelo menos um deles o humor deprimido ou a perda de interesse ou prazer. Esses sintomas são:

- Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado pelo próprio indivíduo (sentimentos de tristeza, vazio, sem esperança) ou por observação de outras pessoas;

- Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as actividades na maior parte do dia, quase todos os dias;
- Perda ou ganho significativo de peso sem estar a fazer dieta, ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias;
- Insónia ou hipersónia quase todos os dias;
- Agitação ou retardação psicomotora quase todos os dias;
- Fadiga ou perda de energia quase todos os dias;
- Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada;
- Capacidade diminuída de concentração e raciocínio, ou indecisão, quase todos os dias;
- Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Os sintomas devem causar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou outras áreas importantes da vida do indivíduo e não deverão ser atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica/psiquiátrica.

Relativamente à Perturbação Depressiva Induzida por Substância/Medicamento, embora inclua também os sintomas de uma Perturbação Depressiva Major, tem muitas vezes associada à ingestão, injeção ou inalação da substância, um síndrome de abstinência e persiste além da duração esperada dos efeitos fisiológicos, da intoxicação ou período de abstinência da mesma. Geralmente desenvolve-se durante ou até um mês após o uso da mesma substância, não podendo ser mais bem explicado por um transtorno depressivo independente. Os sintomas devem causar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou noutras áreas importantes da vida do indivíduo para se fazer este diagnóstico.

Estudos demonstram que, de facto, doentes com diagnóstico de perturbação depressiva major têm sintomas negativos mais graves (embotamento afectivo, distanciamento emocional, apatia/passividade social, dificuldade em organizar pensamento abstracto, défice de espontaneidade/fluidez de discurso, pensamento estereotipado) quando são concomitantemente consumidores frequentes do cannabis (Bersani et al., 2016).

Há, para além disso, clara evidência da relação temporal entre o início dos sintomas depressivos e o início do consumo de cannabis. Por exemplo, foi realizado um estudo numa amostra de 202 adolescentes nativo-americanos, os quais representam das taxas mais elevadas de perturbações depressivas major e episódios depressivos, que avaliou esta associação. Os resultados demonstraram que especificamente a dependência de cannabis, e não a dependência do álcool ou de qualquer outra substância estava associada ao aparecimento destes sintomas em rapazes, mas não em raparigas, sugerindo que este é um efeito particular da substância e que o sexo masculino está associado a um maior risco. De facto, destes resultados podemos inferir uma espécie de ciclo vicioso, em que os adolescentes são inicialmente atraídos por estes consumos pelo seu potencial hedónico, mas irão eventualmente desenvolver estes sintomas depressivos, como resultado dos consumos repetidos. Esses sintomas poderão, por sua vez, levar ao aumento do consumo da substância se o consumidor acreditar que esta irá, ainda que temporariamente, aumentar a hedonia ou reduzir a sensação de depressão. No contexto deste estudo, nos rapazes, os sintomas depressivos associados à dependência de cannabis foram: humor depressivo, anedonia, agitação psicomotora/retardação, sentimentos de culpa e inutilidade e diminuição da concentração/capacidade de tomar decisões (Gilder & Ehlers, 2012).

DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que, de facto, o cannabis é uma substância com efeitos a curto e a longo prazo que devem ser considerados no âmbito das políticas de saúde pública, nomeadamente a diminuição aguda das capacidades de aprendizagem, atenção e memória de trabalho e, se o consumo for crónico, uma pior *performance* em tarefas que exijam função neuropsicológica global, com afecção das funções executivas, atenção, aprendizagem, capacidade motora ou capacidades verbais (Volkow et al., 2016).

Relativamente ao Síndrome Amotivacional, caracterizado essencialmente por um afastamento gradual do mundo que rodeia o doente, com perda da reactividade emocional, espontaneidade e comportamentos dirigidos a objectivos, défice da resposta a estímulos externos e doentes incapazes de sentir ou antecipar qualquer tipo de prazer, excepto após o consumo de cannabis. Também a memória e a atenção se

encontram afectadas, com claras consequências para a sua vida social e actividades laborais. Pode, de facto, e segundo a evidência, ser atribuído às alterações da função dopaminérgica, induzidas pela modulação da actividade dos receptores cannabinoídes, provocada pelo consumo de cannabis.

Relativamente a possíveis diagnósticos diferenciais, e contemplando como principal hipótese a Perturbação Depressiva Major Induzida por Substância/Medicamento, podemos considerar que os sintomas que a caracterizam vão, em parte, de encontro aos sintomas que representam o Síndrome Amotivacional. No entanto, este parece representar uma pequena parte dos sintomas que representam um verdadeiro episódio depressivo ou perturbação depressiva major. Na verdade, e como já foi referido anteriormente, os únicos critérios que o Síndrome Amotivacional terá em comum serão a acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as actividades e a capacidade diminuída de concentração e raciocínio, ou indecisão. De realçar que o Síndrome Amotivacional se encontra descrito no DSM-V apenas como uma possível consequência do consumo crónico do cannabis, alegando que se manifesta por pobre desempenho escolar e problemas laborais. A falta de critérios concretos e de encarar o SA como uma verdadeira patologia e consequência da dependência do cannabis assenta essencialmente na falta de estudos e nas suas dificuldades, nomeadamente a interferência de outras variáveis nas amostras estudadas ou até a hipótese de essa característica do indivíduo - amotivação, anedonia, etc. - seja intrínseca ao próprio e esteja, portanto, presente, antes do início dos consumos. É, por isso, essencial, incentivar a realização de mais estudos, com amostras representativas que nos possibilitem retirar conclusões. É em tudo vantajosa a investigação deste tema, com o principal objectivo de delinear planos de tratamento mais eficazes e dirigidos aos sintomas do indivíduo em questão, evitando falsos diagnósticos e prescrição desnecessária.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Samuel Pombo, pela total disponibilidade e prontidão de resposta.

Aos meus pais e amigos.

BIBLIOGRAFIA

APA, 2013. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*. United States: Techbooks.

Bartholomew, J., Holroyd, S. & Heffernan, T., 2010. Does cannabis use affect prospective memory in young adults?. *Journal of Psychopharmacology*, Volume 24, pp. 241-246.

Bersani, G. et al., 2016. Negative symptoms as key features of depression among cannabis users: a preliminary report. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Volume 20, pp. 547-552.

Bloomfield, M. A. et al., 2014. The link between dopamine function and apathy in cannabis users: an F-DOPA PET Imaging study. *Psychopharmacology*, 3 Abril, pp. 2251-2259.

Blum, K. et al., 2000. The Reward Deficiency Syndrome: A Biogenetic Model for the Diagnosis and Treatment of Impulsive, Addictive and Compulsive Behaviours. *Journal of Psychoactive Drugs*, Volume 32, pp. 1-112.

Cousijn, J., 2015. Embracing comorbidity: a way toward understanding the role of motivational and control processes in cannabis use disorders. *Frontiers in Psychology*, Volume 6.

Dawes, G. et al., 2011. Patients admitted for inpatient cannabis detoxification: Withdrawal symptoms and impacts of common comorbidities. *Journal of Substance Abuse*, Volume 16, pp. 392-405.

Dimidjian, S. et al., 2006. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J. Consult. Clin. Psychol.*, Volume 74, pp. 658-670.

EMCDD, 2016. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. [Online]

Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/countries/portugal#prevalence>

Fergusson, D. M., Horwood, J. L. & Beautrais, A. L., 2003. *Cannabis and educational achievement*, s.l.: s.n.

Ganzer, F. et al., 2016. Weighing the Evidence: A Systematic Review on Long-Term Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Abstinent Adolescents and Adults. *Neuropsychology Review*, 28 Abril, pp. 186-222.

Garfield, J. B., Lubman, D. I. & Yucel, M., 2014. Anhedonia in substance use disorders: A systematic review of its nature, course and clinical correlates. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Volume 48, pp. 36-51.

Ghosh, A. & Basu, D., 2015. Cannabis and psychopathology: The meandering journey of the last decade. *Indian Journal of Psychiatry*, 57(140-9).

Gilder, D. A. & Ehlers, C. L., 2012. Depression Symptoms Associated with Cannabis Dependence in an Adolescent American Indian Community Sample. *The American Journal on Addictions*, Volume 21, pp. 536-543.

Hall, W., 2014. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?. *Addiction*, 7 Outubro, pp. 19-35.

Hatzigiakoumis, D., Martinotti, G., Giannantonio, M. & Janiri, L., 2011. Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options. *Frontiers in Psychiatry*, Volume 2.

Justinova, Z., Panlilio, L. V. & Goldberg, S. R., 2009. Behavioral Neurobiology of the Endocannabinoid System. Em: *Drug Addiction*. Nottingham: Springer, pp. 310-325.

Lawn, W. et al., 2016. Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the cannabis "amotivational" hypotheses. *Psychofarmacology*, 2 Setembro, pp. 3537-3552.

Lubman, D. I., Cheetham, A. & Yuce, M., 2015. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacology and Therapeutics*, Volume 148, pp. 1-16.

Martinotti, G. et al., 2010. Acetyl- L -Carnitine for Alcohol Craving and Relapse Prevention in Anhedonic Alcoholics: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Alcohol and Alcoholism*, Volume 45, pp. 449-455.

McGlothlin, W. & West, L., 1968. The marihuana problem: an overview. *American Journal of Psychiatry*, Volume 125, pp. 126-134.

Moore, A. A., Neale, M. C., Silberg, J. L. & Verhulst, B., 2016. Substance Use and Depression Symptomatology: Measurement Invariance of the Beck Depression Inventory (BDI-II) among Non-Users and Frequent-Users of Alcohol, Nicotine and Cannabis. *PLOS One*, Abril.

Rovai, L. et al., 2013. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Rivista di Psichiatria*, pp. 1-9.

Schizophrenia Commission, 2012. *The Abandoned Illness: A Report by the Schizophrenia Commission*, s.l.: s.n.

SICAD, 2012. *Estimativa do Consumo de Alto Risco de Cannabis*, s.l.: SICAD.

Solowij, N. & Battisti, R., 2008. The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1), pp. 81-98.

Stinson, F., Ruan, W., Pickering, R. & Grant, B., 2006. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity.. *Psychological Medicine*, 36(10), pp. 1447-1460.

Van Hell, H. H. V. M. O. L. J. G. K. R. S. R. N. F., 2010. Chronic effects of cannabis use on the human reward system: An fMRI study. *European Neuropsychopharmacology*, pp. 153-163.

Volkow, N. D. et al., 2016. Effects of Cannabis Use on Human Behaviour, Including Cognition, Motivation and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*, Março, pp. 292-297.

WHO, 2016. *Substance Abuse*. [Online]
Available at: http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/