

Quando a mania não é um transtorno de humor: interações medicamentosas e uso de cannabis como fator de risco psiquiátrico em paciente transplantado hepático

*When mania is not a mood disorder: drug interactions and cannabis use
as a psychiatric risk factor in a liver transplant patient*

*Quando la manía no es un trastorno del ánimo:
interacciones medicamentosas y consumo de cannabis como
factor de riesgo psiquiátrico en paciente trasplantado hepático*

1 Luiza Martins Barbosa Ceper  [ORCID](#) - [Lattes](#)

2 Bruna Ribas Ronchi - [ORCID](#) - [Lattes](#)

3 Lara Vitória Haubert - [ORCID](#) - [Lattes](#)

4 Tauãna Otarãñ Savian - [ORCID](#) - [Lattes](#)

5 Marina Pimentel Beber de Guidali - [ORCID](#) - [Lattes](#)

6 Fernanda Martins Barbosa - [ORCID](#) - [Lattes](#)

7 Karen Regina Rosso Schons - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Filiação dos autores: **1, 3, 4, 5, 7** [Especializandas, Psiquiatria, Fundação Universitária Mario Martins, FUMM, Porto Alegre, RS, Brasil], **2** [Preceptora, Fundação Universitária Mário Martins, FUMM, Porto Alegre, RS, Brasil], **6** [Graduanda, Medicina, ATITUS, Passo Fundo, RS, Brasil].

Editor Chefe responsável pelo artigo: Leonardo Baldaçara

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Ceper LMB [1, 6, 7, 13, 14], Ronchi BR [1, 7, 10, 14], Haubert LV [6, 14], Savian TO [3, 12], Guidali MPB [12], Barbosa FM [3, 13], Schons KRR [1, 11].

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: [Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA](#), CAAE: [92291625.6.0000.5335](#) - Parecer n. 7.996.528

Recebido em: 30/11/2025

Aprovado em: 23/12/2025

Publicado em: 27/12/2025

Como citar: Ceper LMB, Ronchi BR, Haubert LV, Savian TO, Guidali MPB, Barbosa FM, Schons KRR. Quando a mania não é um transtorno de humor: interações medicamentosas e uso de *cannabis* como fator de risco psiquiátrico em paciente transplantado hepático. *Debates Psiquiat.* 2025;15:1-11. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2025.v15.1523>

RESUMO:

Introdução: Quadros de mania em pacientes imunossuprimidos após transplante hepático podem ter etiologia multifatorial, incluindo interações medicamentosas, uso de substâncias psicoativas e doenças orgânicas.

Objetivo: Descrever um caso de mania em paciente transplantado hepático, sugerindo etiologia multifatorial envolvendo imunossuppressores, corticosteroides e cannabis. **Método:** Relato iniciado mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital [Santa Casa de Porto Alegre](#), cujo número do parecer é 7.889.261 e CAAE é [92291625.6.0000.5335](#) e revisão narrativa da literatura. **Resultado:**

Paciente do sexo masculino, 56 anos, desenvolveu quadro maniforme com delírios e agitação um mês após transplante hepático, em uso de tacrolimus, prednisona, terapia antirretroviral (TARV) e cannabis. A hipótese de neurotoxicidade induzida por interação entre tacrolimus, corticoterapia e cannabis foi levantada após exclusão de causas infecciosas ou neurológicas. Observou-se aumento do nível sérico de tacrolimus, sugerindo interação com cannabis. O tratamento com estabilizadores do humor resultou em remissão completa dos sintomas. **Conclusão:** A interação entre cannabis, tacrolimus e corticosteroides pode favorecer efeitos neuropsiquiátricos agudos. Este caso ressalta a necessidade de rastreio para identificação de interações medicamentosas e avaliação dos casos de uso de cannabis com psicoeducação dos pacientes quanto ao risco.

Palavras-chave: transplante de fígado, transtornos de humor, mania, *cannabis*, imunossuppressores, interações medicamentosas



ABSTRACT:

Introduction: Manic episodes in immunosuppressed patients after liver transplantation may have a multifactorial etiology, including drug interactions, use of psychoactive substances, and organic diseases.

Objective: To describe a case of mania in a liver transplant recipient, suggesting a multifactorial etiology involving immunosuppressants, corticosteroids, and cannabis. **Methods:** Case report conducted after the patient signed the Informed Consent Form and approval by the Research Ethics Committee of [Santa Casa de Porto Alegre Hospital](#) (Ethics Opinion No. 7,889,261; CAAE [92291625.6.0000.5335](#)), along with a narrative literature review. **Results:** A 56-year-old male patient developed a manic episode with delusions and agitation one month after liver transplantation while receiving tacrolimus, prednisone, antiretroviral therapy, and cannabis. The hypothesis of neurotoxicity induced by interaction between tacrolimus, corticosteroid therapy, and cannabis was raised after exclusion of infectious and neurological causes. An increase in serum tacrolimus levels was observed, suggesting interaction with cannabis. Treatment with mood stabilizers led to complete remission of symptoms. **Conclusion:** The interaction between cannabis, tacrolimus, and corticosteroids may contribute to acute neuropsychiatric effects. This case highlights the need for screening to identify potential drug interactions and for careful evaluation of cannabis use, with patient psychoeducation regarding associated risks.

Keywords: liver transplantation, mood disorders, mania, cannabis, immunosuppressive agents, drug interactions

RESUMEN:

Introducción: Los episodios maníacos en pacientes inmunosuprimidos después de un trasplante hepático pueden tener una etiología multifactorial, incluyendo interacciones farmacológicas, uso de sustancias psicoactivas y enfermedades orgánicas. **Objetivo:** Describir un caso de manía en un paciente trasplantado hepático, sugiriendo una etiología multifactorial que involucra inmunosupresores, corticosteroides y cannabis. **Método:** Reporte de caso realizado tras la firma del Consentimiento Informado por parte del paciente y la aprobación del Comité de Ética en Investigación del [Hospital Santa Casa de Porto Alegre](#) (Dictamen nº 7.889.261; CAAE [92291625.6.0000.5335](#)), además de una revisión narrativa de la literatura. **Resultados:** Paciente masculino de 56 años que desarrolló un episodio maniforme con delirios y agitación un mes después del trasplante hepático, en tratamiento con tacrolimus,

prednisona, terapia antirretroviral y cannabis. Tras excluir causas infecciosas o neurológicas, se planteó la hipótesis de neurotoxicidad inducida por la interacción entre tacrolimus, corticoterapia y cannabis. Se observó un aumento de los niveles séricos de tacrolimus, lo que sugiere interacción con el cannabis. El tratamiento con estabilizadores del ánimo resultó en la remisión completa de los síntomas. **Conclusión:** La interacción entre cannabis, tacrolimus y corticosteroides puede favorecer la aparición de efectos neuropsiquiátricos agudos. Este caso resalta la necesidad de realizar un cribado para identificar posibles interacciones medicamentosas y de evaluar el uso de cannabis, con psicoeducación a los pacientes sobre los riesgos asociados.

Palabras clave: trasplante hepático, trastornos del estado de ánimo, manía, Cannabis, inmunosupresores, interacciones farmacológicas

Introdução

Pacientes submetidos a transplante hepático, procedimento com crescente prevalência e alta complexidade terapêutica, frequentemente utilizam esquemas imunossupressores que incluem inibidores da calcineurina, como o tacrolimus, e corticoterapia. Tais fármacos podem desencadear efeitos adversos neuropsiquiátricos, incluindo agitação, delírios e sintomas maniformes, o que representa um desafio diagnóstico e terapêutico. Além disso, infecções oportunistas e o uso concomitante de substâncias psicoativas podem contribuir para quadros clínicos agudos com apresentação psiquiátrica.

Nesse contexto, o uso de substâncias psicoativas, especialmente a cannabis, ganha destaque. Com o crescimento do uso recreativo e medicinal desta substância, emergem preocupações sobre suas interações com imunossupressores, especialmente em populações vulneráveis como os pacientes transplantados. Seus efeitos nesse grupo ainda são pouco compreendidos e há escassez de estudos clínicos sobre o tema.

Neste artigo, apresentamos o relato de um caso de mania em paciente transplantado hepático, destacando a possível interação entre cannabis, tacrolimus e corticosteroides como fator desencadeante.

Método

Este é um relato de caso aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Casa de Porto Alegre, parecer CEP n. [7.889.261](https://doi.org/10.25118/2763-9037.2025.v15.1523), com consentimento informado assinado pelo paciente. A avaliação clínica foi conduzida pela equipe de psiquiatria de interconsulta, utilizando anamnese

estruturada, exame do estado mental, exames laboratoriais, de imagem e revisão medicamentosa. Foram excluídas causas infecciosas, neurológicas estruturais e metabólicas. Os dados do prontuário foram utilizados para a descrição clínica.

Para contextualizar os achados, realizou-se uma revisão narrativa não sistemática da literatura entre abril e julho de 2025, na base [PubMed](#), com filtros para idioma inglês, estudos com adultos (≥ 19 anos) e publicados entre 2019 e 2024. A estratégia de busca utilizou descritores [MeSH](#) combinados com palavras-chave livres em cinco eixos temáticos: neurotoxicidade de imunossupressores, efeitos psiquiátricos de corticosteroides, interações entre cannabis e tacrolimus, manifestações neuropsiquiátricas em transplantados hepáticos, e neurotoxicidade associada à TARV.

Apresentação do caso

Paciente do sexo masculino, 56 anos, solteiro, bancário, sem filhos, reside com dois sobrinhos. Encontra-se atualmente afastado do trabalho, com funcionamento social prejudicado e apoio familiar moderado. Paciente com histórico de HIV, cirrose hepática de etiologia alcoólica e por hepatite C. Possui diagnóstico de transtorno por uso de substâncias em padrão grave, com histórico de uso de cocaína injetável e grandes quantidades de álcool destilado. Está abstinente de ambas as substâncias há cerca de 30 anos. Possui história de 2 internações em clínica psiquiátrica devido ao uso de substâncias, com história de overdose e parada cardiorrespiratória. Também teve uma internação de longa permanência (12 meses) em Comunidade Terapêutica.

Em dezembro de 2024 realizou transplante hepático, devido ao agravamento do quadro de cirrose hepática. Devido ao transplante, iniciou uso de imunossupressores (tacrolimus e prednisona). Na época também estava em uso de TARV (tenofovir, lamivudina, dolutegravir), com carga viral indetectável e CD4 de 983. Um mês após o transplante, foi internado para tratamento de infecção por citomegalovírus. Durante a internação apresentou sintomas psiquiátricos, caracterizados por quadro de humor elevado, diminuição da necessidade de sono, aumento da energia, autoestima inflada, delírios de grandeza, hipersexualização, taquilalia, por mais de 20 dias, configurando quadro de mania.

Paciente negou outros diagnósticos psiquiátricos prévios além do transtorno por uso de substâncias, negou episódios prévios de mania ou hipomania, assim como história familiar de transtornos psiquiátricos. Teve

períodos de euforia com aumento de energia, sempre associados ao uso de substâncias. Durante os 30 anos abstinentes permaneceu eutímico, até o período pós transplante. Durante a avaliação, relatou uso diário de cannabis iniciado logo após a alta hospitalar do transplante.

A investigação da etiologia do episódio maniforme incluiu hipóteses infecciosas, como encefalite por citomegalovírus, e causas neurológicas agudas, que foram descartadas diante da ausência de achados clínicos, laboratoriais e de neuroimagem compatíveis. Consideraram-se então causas medicamentosas, incluindo neurotoxicidade induzida por tacrolimus, efeitos adversos da corticoterapia em dose imunossupressora e possíveis interações medicamentosas com antirretrovirais.

Durante a avaliação, o paciente relatou uso diário de cannabis, e a literatura aponta que a interação entre cannabis e tacrolimus pode elevar os níveis séricos do imunossupressor, aumentando o risco de efeitos neuropsiquiátricos. O nível sérico do tacrolimus foi de 11,8 ng/mL, em comparação com 8,3 ng/mL no mês anterior, valor acima das faixas terapêuticas recomendadas por consensos internacionais, como o da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado ([AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases](#)) e da Sociedade Internacional de Transplante de Fígado ([ILTS – International Liver Transplantation Society](#)), que sugerem níveis de até 10 ng/mL nos primeiros três meses após o transplante hepático.

Embora esse valor não represente, isoladamente, uma faixa de toxicidade absoluta, o aumento observado pode ser clinicamente relevante no contexto do aparecimento dos sintomas. Dessa forma, a hipótese mais plausível é a de uma etiologia multifatorial, envolvendo a interação entre tacrolimus, cannabis e o uso concomitante de corticosteroides.

Durante a internação, foi realizado tratamento com lítio 600 mg e quetiapina 100 mg, com melhora clínica progressiva. Paciente segue em acompanhamento ambulatorial, apresentando-se eutímico e estável.

Discussão

Os sintomas maniformes apresentados por este paciente após o transplante hepático levantam uma importante hipótese diferencial: em vez de um episódio primário de transtorno bipolar, trata-se possivelmente de uma manifestação neurotóxica decorrente da interação entre múltiplos agentes farmacológicos e ao uso contínuo de cannabis. A presença de delírios de grandeza, taquilalia, hipersexualização e humor

persistentemente elevado, em um paciente sem histórico prévio de transtornos afetivos, aponta para uma etiologia secundária. Embora os efeitos adversos neuropsiquiátricos de cada um desses fatores sejam descritos na literatura, sua interação em pacientes transplantados continua sendo uma área pouco explorada, mas com alto potencial de impacto clínico.

Tacrolimus e neurotoxicidade

O tacrolimus, inibidor da calcineurina amplamente utilizado como imunossupressor em transplantes, é reconhecido por sua associação com efeitos neuropsiquiátricos, que vão de tremores leves até encefalopatia e episódios psicóticos agudos [1]. Acredita-se que esses efeitos estejam relacionados à toxicidade direta no sistema nervoso central, sobretudo quando os níveis séricos do fármaco ultrapassam a faixa terapêutica. Sintomas como delírios, insônia e agitação podem ser erroneamente interpretados como manifestações primárias de um transtorno psiquiátrico, o que retarda o diagnóstico correto de neurotoxicidade induzida por medicamentos [2]. Relatos de casos descrevem sintomas neuropsiquiátricos significativos, incluindo mania e psicose, associados à toxicidade do tacrolimus, mesmo em doses consideradas terapêuticas, quando há interferência no metabolismo hepático do fármaco [3]. No caso relatado aqui, os sintomas maniformes surgiram na vigência de uso contínuo de tacrolimus, sem ajuste recente de dose, mas em associação com o uso regular de cannabis.

Cannabis e interação farmacocinética com tacrolimus

Estudos clínicos e experimentais demonstram que os canabinoides, especialmente o tetraidrocanabinol (THC), inibem a isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, principal via metabólica do tacrolimus [4 - 5]. Essa interação pode resultar em aumento dos níveis séricos do imunossupressor, mesmo sem alterações na posologia, com desfechos neurotóxicos semelhantes ao descrito neste relato. Esse tipo de interação é subestimado nos protocolos clínicos e pouco reconhecido na prática psiquiátrica. Além disso, o próprio uso crônico de cannabis tem sido associado a maior risco de sintomas psicóticos e maniformes, independentemente da interação medicamentosa [6 - 7], embora este risco seja potencialmente amplificado em contextos de imunossupressão.

Corticoterapia e efeitos neuropsiquiátricos

A corticoterapia, outro componente habitual do regime pós-transplante, também representa fator de risco relevante. Entre 2% e 46% dos pacientes em uso de glicocorticoides sistêmicos podem desenvolver sintomas maníacos, com uma média estimada de 11% [8]. Os pacientes também podem apresentar outros sintomas psiquiátricos que incluem euforia, agitação, insônia e, em casos mais graves, psicose [8 - 9].

A suscetibilidade parece ser dose-dependente, mas também pode ser exacerbada por interações farmacológicas e fatores individuais, como histórico de uso de substâncias. No caso relatado, embora a dose de corticoide estivesse dentro da faixa esperada, sua ação sinérgica com o tacrolimus e a *cannabis* pode ter contribuído para a eclosão do quadro maniforme.

Exclusão de causas infecciosas e neurológicas

A investigação clínica e laboratorial minuciosa foi fundamental para excluir causas infecciosas, como encefalite viral ou neurotoxoplasmose, e condições neurológicas estruturais. Tal abordagem diagnóstica é essencial, uma vez que pacientes imunossuprimidos são particularmente vulneráveis a infecções oportunistas com manifestações neurológicas agudas [10 - 11]. Outro fator a ser considerado é o tratamento da infecção por citomegalovírus (CMV), que, embora não confirmado neste caso como causa de encefalite, também poderia ser um fator desestabilizador. Contudo, não foram encontrados achados neurológicos ou laboratoriais que sustentassem essa hipótese etiológica no paciente.

Terapia antirretroviral e efeitos neuropsiquiátricos

Em paralelo, o paciente vivia com HIV e fazia uso regular de terapia antirretroviral (TARV) composta por tenofovir, lamivudina e dolutegravir. Embora esse regime seja geralmente bem tolerado, há evidências crescentes de que, mesmo em esquemas modernos, podem ocorrer efeitos adversos neuropsiquiátricos, incluindo insônia, irritabilidade, alterações do humor, ansiedade e, mais raramente, sintomas psicóticos e maniformes [12]. O dolutegravir, em particular, tem sido associado a eventos neuropsiquiátricos em uma proporção significativa de pacientes, principalmente em idosos ou indivíduos com histórico psiquiátrico prévio [13]. A neurotoxicidade cumulativa da TARV pode ser potencializada por outros fatores, como imunossupressão, interações medicamentosas e uso concomitante de substâncias psicoativas. Assim, o risco combinado de TARV, imunossupressores e *cannabis* não deve ser subestimado,

especialmente em pacientes com múltiplos fatores de vulnerabilidade neuropsiquiátrica.

Conclusão

Este relato ressalta a importância de investigar interações medicamentosas como causa de sintomas neuropsiquiátricos em transplantados. A ocorrência de mania em paciente sem histórico psiquiátrico, em uso de tacrolimus, corticosteroides e cannabis, sugere uma neurotoxicidade de etiologia multifatorial.

A elevação dos níveis séricos do tacrolimus, aliada à exclusão de causas orgânicas, reforça essa hipótese. Destaca-se a necessidade de rastrear o uso de substâncias, monitorar imunossupressores e promover maior integração entre equipes de transplante e saúde mental para prevenção e manejo precoce dessas complicações.

Referências

1. Verona P, Edwards J, Hubert K, Avorio F, Lo Re V, Di Stefano R, Carollo A, Johnson H, Provenzani A. Tacrolimus-induced neurotoxicity after transplant: a literature review. *Drug Saf.* 2024;47(5):419-38. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01398-5> PMID:38353884
2. Wijdicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl.* 2001;7(11 Suppl 1):S60-3. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.27475> PMID:11699028
3. Gunther M, Jiang S, Banga A, Sher Y. Delayed-onset psychosis secondary to tacrolimus neurotoxicity after lung transplant: a case report and systematic review. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2023;64(6):550-61. <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2023.09.002> PMID:37778461
4. Nachnani R, Knehans A, Neighbors JD, Kocis PT, Lee T, Tegeler K, Trite T, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Systematic review of drug-drug interactions of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and Cannabis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1282831. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1282831> PMID:38868665 PMCID:PMC11167383

5. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014;46(1):86-95. <https://doi.org/10.3109/03602532.2013.849268> PMID:24160757
6. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007;370(9584):319-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3) PMID:17662880
7. Robinson T, Ali MU, Easterbrook B, Hall W, Jutras-Aswad D, Fischer B. Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2023;53(9):3858-68. <https://doi.org/10.1017/S0033291722000502> PMID:35321777
PMCID:PMC10317818
8. Koning ASCAM, van der Meulen M, Schaap D, Satoer DD, Vinkers CH, van Rossum EFC, van Furth WR, Pereira AM, Meijer OC, Dekkers OM. Neuropsychiatric adverse effects of synthetic glucocorticoids: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(6):e1442-e1451. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad701> PMID:38038629
PMCID:PMC11099480
9. De Bock M, Sienaert P. Corticosteroids and mania: a systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2024;25(3):161-74. <https://doi.org/10.1080/15622975.2024.2312572> PMID:38363330
10. Vishnevetsky A, Anand P. Approach to neurologic complications in the immunocompromised patient. *Semin Neurol.* 2021;41(5):554-71. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733795> PMID:34619781
11. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(2):128-33. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000397> PMID:28169858
12. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric effects of HIV antiviral medications. *Drug Saf.* 2016;39(10):945-57. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0440-y> PMID:27534750

13. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs*. 2014;28(2):131-45. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0132-4> PMID:24362768