

O uso de Cannabis como fator de risco para o desenvolvimento/progressão de quadros de Esquizofrenia: Uma revisão de literatura

The use of Cannabis as a risk factor for the development/progression of Schizophrenia: A literature review

El uso de Cannabis como factor de riesgo para el desarrollo/progression de la Esquizofrenia: Una revisión de la literatura

Recebido: 25/10/2023 | Revisado: 01/11/2023 | Aceitado: 02/11/2023 | Publicado: 04/11/2023

João Marcelo Defanti Zonaro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5300-5413>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: joao.zonaro.fmit@gmail.com

Thales Henrique do Prado Orlandi Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2493-201X>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: thales28.hpop@gmail.com

Renan Chaparro Rodrigues Alves Barbosa Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2688-1797>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: chaparromed@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Cannabis é a terceira substância psicoativa mais utilizada no mundo. Seu uso, além de outras comorbidades, tem impacto na saúde mental, com destaque para os quadros esquizofrênicos, uma vez que cerca de 26.6% desses pacientes sofrem do Transtorno pelo uso da Cannabis (TUC). O uso dessa droga é frequente em pacientes com desordens psicóticas, como a esquizofrenia e também parece estimular quadros psicóticos isolados. O objetivo do trabalho é elucidar a associação entre o uso da cannabis e seu impacto no estabelecimento/progressão da esquizofrenia **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa acerca do impacto do uso da Cannabis no contexto da esquizofrenia. Utilizou-se dados das bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), a partir do cruzamento dos descritores “Schizophrenia”, “Endocannabinoid system”, “Cannabis”, “THC” e “Cannabis psychosis”, para responder à questão formulada através da estratégia PICO. **Resultados e discussão:** A associação entre as duas entidades parece estar contida numa relação multifatorial genético-comportamental, em que a exposição precoce e exagerada a altas concentrações da droga, bem como o histórico familiar e o polimorfismo de alguns genes, parece proporcionar ao indivíduo uma condição de vulnerabilidade ao desenvolvimento mais precoce e severo da esquizofrenia e/ou de eventos psicóticos. **Conclusão:** A utilização da cannabis proporciona um quadro com sintomatologia mais severa, ao estabelecimento precoce, com uma taxa de recaídas elevadas, uma primeira admissão hospitalar precoce e quadros psicóticos recorrentes, sendo essa ação propiciada aparentemente pela interação do THC com o sistema endocanabinoide.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Cannabis; Psicoses; Fatores de risco; THC.

Abstract

Introduction: Cannabis is the third most used psychoactive substance in the world. Its use, in addition to other comorbidities, has an impact on mental health, with emphasis on schizophrenic conditions, since around 26.6% of these patients suffer from Cannabis Use Disorder (CUD). The use of this drug is frequent in patients with psychotic disorders, such as schizophrenia, and it also seems to stimulate isolated psychotic conditions. The objective of the work is to elucidate the association between the use of cannabis and its impact on the establishment/progression of schizophrenia **Methodology:** This is an integrative review on the impact of cannabis use in the context of schizophrenia. Data from the Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and National Library of Medicine (PubMed) databases were used, by crossing the descriptors “Schizophrenia”, “Endocannabinoid system”, “Cannabis”, “THC” and “Cannabis psychosis”, to answer the question formulated through the PICO strategy. **Results and discussion:** The association between the two entities appears to be contained in a multifactorial genetic-behavioral relationship, in which early and exaggerated exposure to high concentrations of the drug, as well as family history and the polymorphism of some genes, appears to provide the individual with a condition of vulnerability to the earlier and more severe development of schizophrenia and/or psychotic events.

Conclusion: The use of cannabis provides a more severe symptomatology, with early onset, with a high relapse rate, an early first hospital admission and recurrent psychotic conditions, this action being apparently provided by the interaction of THC with the endocannabinoid system.

Keywords: Schizophrenia; Cannabis; Psychoses; Risk factors; THC.

Resumen

Introducción: El cannabis es la tercera sustancia psicoactiva más consumida en el mundo. Su consumo, además de otras comorbilidades, tiene un impacto en la salud mental, con énfasis en las condiciones esquizofrénicas, ya que alrededor del 26,6% de estos pacientes padecen Trastorno por Consumo de Cannabis (CUD). El uso de este fármaco es frecuente en pacientes con trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, y también parece estimular cuadros psicóticos aislados. El objetivo del trabajo es dilucidar la asociación entre el consumo de cannabis y su impacto en el establecimiento/progresión de la esquizofrenia. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora sobre el impacto del consumo de cannabis en el contexto de la esquizofrenia. Se utilizaron datos de las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Electrónica Científica en Línea (SciELO) y Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), cruzando los descriptores “Esquizofrenia”, “Sistema Endocannabinoide”, “Cannabis”, “THC” y “Psicosis cannábica”, para responder a la pregunta formulada a través de la estrategia PICO. **Resultados y discusión:** La asociación entre ambas entidades parece estar contenida en una relación genético-conductual multifactorial, en la que la exposición temprana y exagerada a altas concentraciones de la droga, así como los antecedentes familiares y el polimorfismo de algunos genes, parecen proporcionar el individuo con una condición de vulnerabilidad al desarrollo más temprano y más severo de esquizofrenia y/o eventos psicóticos. **Conclusión:** El consumo de cannabis proporciona una sintomatología más severa, de inicio temprano, con una alta tasa de recaída, un primer ingreso hospitalario temprano y cuadros psicóticos recurrentes, siendo esta acción aparentemente proporcionada por la interacción del THC con el sistema endocannabinoide.

Palabras clave: Esquizofrenia; Cannabis; Psicosis; Factores de riesgo; THC.

1. Introdução

A Cannabis, popularmente conhecida como maconha, é a terceira substância psicoativa mais utilizada no mundo, atrás apenas do álcool e do cigarro branco, é especialmente popular entre os jovens e nos Estados Unidos é a substância ilícita mais comumente utilizada por indivíduos nessa faixa etária. Dentre os compostos extraídos da planta, tem-se o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), o qual interage principalmente com os receptores CB1 no cérebro, promovendo efeitos eufóricos desejados pelas pessoas que utilizam a cannabis (Connor et al., 2021). No Brasil, de acordo com o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira (III LNUD), 2,5% da população brasileira havia feito o uso nos 12 meses anteriores à pesquisa e 7,7% (16 milhões de pessoas) da população já havia feito o uso alguma vez na vida, além disso, as capitais do Sudeste correspondem a região do Brasil que concentram o maior número de usuários regulares de maconha (3,5% da população) (Bastos, 2019).

Por mais que o relato do uso da maconha não seja tão estigmatizado e a coleta desses dados demonstre certa confiabilidade, grande parte dos usuários não reconhecem os malefícios e o potencial de adicção da utilização da cannabis; contudo, aproximadamente 9.9% dos indivíduos que relataram o uso no ano anterior, tornam-se usuários diários da droga. De acordo com a 5ª edição da DSM-5, o Transtorno pelo Uso de Cannabis (TUC) pode ser considerado como leve, moderado e grave e a manutenção do hábito cria uma situação de risco para o desenvolvimento de diversas comorbidades, em diferentes graus, de acordo com algumas variáveis, como a frequência do uso, a idade de início e a concentração de THC ao qual o indivíduo é exposto. Dessa maneira, os usuários, principalmente aqueles que sofrem pelo TUC e aqueles que começaram o uso na faixa etária jovem, têm risco elevado para saúde mental debilitada, para o desenvolvimento de psicose e para a bronquite. No que concerne aos transtornos psiquiátricos, em pacientes com TUC, estima-se que 8,9% apresentem o Transtorno da Ansiedade Generalizada (TAG), 8,4% ansiedade social, 7,7% transtorno do pânico, 16,4% fobias específicas, 12% das pessoas em tratamento pelo Transtorno Depressivo Maior (TDM) e aproximadamente 26,6% dos pacientes esquizofrênicos sofrem também pelo TUC (Hashemi & Gray, 2022; Connor et al., 2021).

Em decorrência da elevada prevalência de pacientes esquizofrênicos que fazem o uso da cannabis, diversos estudos

vêm sendo conduzidos buscando explicar essa associação, que aparentemente parece estar pautada nos efeitos da droga na função cognitiva, alterando os sistemas neurobiológicos, que também são alvo da esquizofrenia, sobretudo a via dopaminérgica, mas não apenas ela. A esquizofrenia é uma desordem psiquiátrica, caracterizada especificamente por comprometimento nos processos psicológicos básicos, como pensamento, percepção e emoções, com consequências nas relações interpessoais, sendo que a condição pode ser heterogênea, tanto do ponto de vista da etiologia e da sintomatologia, como das características neuropsicológicas, o que faz, por exemplo, a presença de delírios e/ou alucinações não serem indispensáveis para o diagnóstico, de acordo com o DSM-5. Existe ainda, a divisão dos sintomas positivos (alucinações, delírios, alterações da linguagem e agitação), os sintomas negativos (isolamento, anedonia, avolia e a perda do afeto) e os cognitivos. Uma vez que a cognição corresponde a um dos domínios prejudicados pelo uso do cannabis, tem-se uma das intersecções para a justificativa do uso como um possível fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia, especialmente quando o uso acontece precocemente e em altas quantidades/concentrações (Díaz-Soto et al., 2020; Ortiz-Medina et al., 2018; APA, 2014).

O uso da cannabis é frequente em pacientes com desordens psicóticas, como a esquizofrenia, e, por mais que o uso da droga pareça preceder o estabelecimento de sintomas psicóticos, indivíduos naturalmente vulneráveis ao desenvolvimento de psicose também parecem ter mais chances de desenvolver o TUC e pacientes esquizofrênicos parecem ter risco elevado para recaídas de eventos psicóticos com o uso da droga, além de possivelmente apresentarem uma sintomatologia mais severa. Além disso, o chamado estado psicótico induzido pela cannabis, que tende a desaparecer em cerca de um mês com tratamento antipsicótico e com a abstinência, tem chamado atenção devido a cerca de metade desses indivíduos evoluírem para condições psicóticas crônicas após o evento (Rentero et al., 2020).

Dado que a esquizofrenia é uma desordem que afeta o neurodesenvolvimento, que o sistema endocanabinoide provavelmente atue também na modulação desse processo cerebral e da associação entre a maior propensão a eventos psicóticos em pacientes usuários de cannabis, o objetivo dessa revisão de literatura é elucidar, através de dados epidemiológicos, de fatores clínicos e do padrão de evolução da doença, de acordo com as evidências atuais, a associação entre a esquizofrenia e o uso da cannabis.

2. Metodologia

Realizou-se uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

Utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome) para a definição da pergunta norteadora do trabalho e, assim, formulou-se a questão central que orientou o estudo a partir do questionamento: “Quais os impactos da utilização da cannabis no estabelecimento/progressão dos quadros de esquizofrenia?”. Dessa forma, observa-se o P: “Pacientes esquizofrênicos em uso de cannabis”; I “Uso de cannabis”; “C: Pacientes com esquizofrenia não usuários e usuários de cannabis que não desenvolveram esquizofrenia e/ou psicose”; O: “Avaliar as evidências, positivas e/ou negativas da utilização de cannabis e sua relação com os quadros de esquizofrenia”.

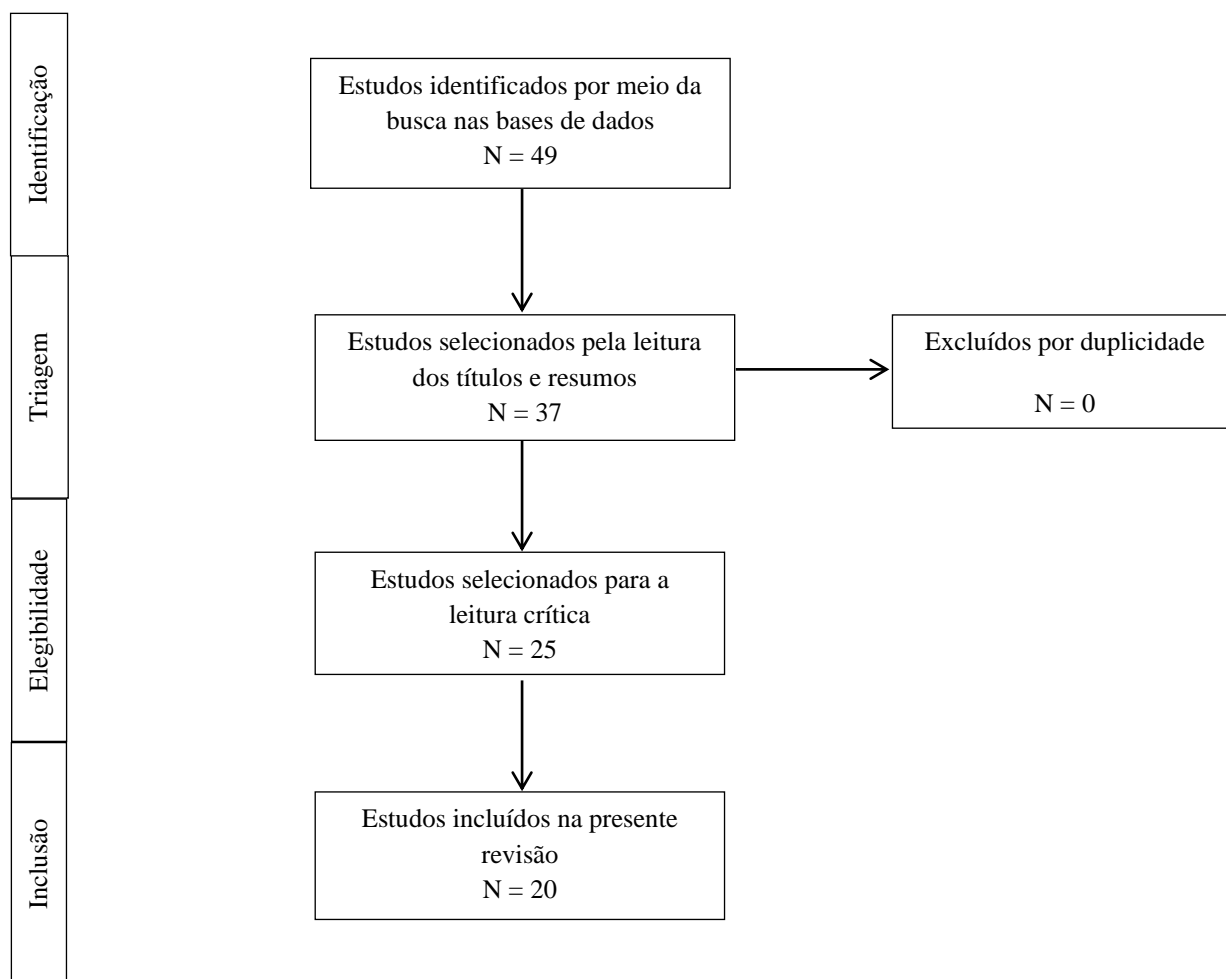
A seleção dos artigos iniciou-se por uma leitura prévia do resumo, a fim de verificar a associação ao tema, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (US National Library of Medicine), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Google Scholar, com a combinação dos

seguintes descritores: “Schizophrenia”, “Endocannabinoid system”, “Cannabis”, “THC” e “Cannabis psychosis”. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Como critérios de inclusão, limitou-se artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados no período entre 2016 e 2023, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem inteiramente disponíveis no seu formato digital. Dentre os critérios de exclusão, foram excluídas análises, mapa de evidências, resumos expandidos, dissertações e monografias, além de não serem utilizados artigos que não tivessem enfoque no papel da utilização da cannabis em algum dos aspectos da esquizofrenia e/ou eventos psicóticos, como por exemplo, aqueles que se limitaram a outras condições psiquiátricas, tais quais o TDM e o TAG ou a afecções em outros sistemas, como o respiratório.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 49 artigos, com a maioria deles concentrada no PubMed, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 37 artigos foram selecionados e 12 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 17 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

Figura 1 – Organização e seleção dos artigos utilizados para o desenvolvimento do presente trabalho.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

Frente aos artigos selecionados, foram organizados, resumidamente, no Quadro 1, os principais artigos utilizados para compor o *corpus* da pesquisa, de forma que nela observa-se o ano da publicação, o autor, o título do trabalho e os principais achados relacionados à associação entre a utilização de cannabis e o desenvolvimento da esquizofrenia e/ou episódios de psicose.

Quadro 1 - Principais trabalhos utilizados para a composição da presente revisão integrativa de literatura.

| Título | Autoria/Data da Publicação | Achados Principais |
|--|----------------------------|---|
| Cannabis, schizophrenia and cognition: the contribution of brain connectivity | Díaz-Soto et al., 2020 | A conectividade funcional do núcleo accumbens com o córtex pré-frontal em pacientes esquizofrênicos que fazem uso de cannabis é prejudicada, bem como o sistema recompensa, o que pode influenciar na sintomatologia da doença, isso decorrente dos efeitos do THC. Já o CBD mostrou efeito contrário, podendo, inclusive, reduzir a degradação da conectividade nesses pacientes. |
| Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizopgrenia with and without canabis use | Rentero et al., 2020 | A idade da primeira admissão hospitalar devido a psicose nos grupos que faziam uso de cannabis foi menor. Um padrão clínico da psicose induzida por cannabis não foi totalmente estabelecido, mas o papel da cannabis como fator precipitante de fatores psicóticos foi confirmada. |
| Review of the Endocannabinoid System | Hui-Chen & Ken, 2021 | O impacto da cannabis no sistema endocanabinoide é um dos mecanismos por trás da gênese da associação sobre risco de desenvolvimento de esquizofrenia, uma vez que a perturbação desse sistema, através do consumo de cannabis, pode influenciar o curso das psicoses e a intoxicação com canabinoides naturais ou sintéticos podem induzir a sintomas psicóticos transitórios. |
| Cannabis use and cognitive impairment in schizophrenia and first-episode psychosis | Álvarez et al., 2019 | O impacto da cannabis nos domínios cognitivos, em relação ao primeiro episódio psicótico em pacientes esquizofrênicos é divergente, porém, de acordo com as evidências mais atuais, os domínios que parecem ser negativamente afetados são: memória de trabalho, cognição social, velocidade de processamento e memória verbal. |
| Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development | Ortiz-Medina et al., 2018 | O consumo de cannabis duplica o risco de desenvolvimento de psicose em pessoas vulneráveis. Existe uma relação entre a dose utilizada e idade de início de uso (principalmente antes dos 15 anos). A associação é modulada por uma etiologia multifatorial genético-ambiental. |
| Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with comorbidity of schizophrenia and cannabis dependence and fatty acide amide hydrolase gene is associated with cannabis dependence in the Spanish population | Horcajadas et al., 2023 | Os polimorfismos rs35761398 e rs12744386 no gene CNR2 são fatores de risco para a esquizofrenia em indivíduos dependentes de cannabis. A perda da heterozigose para o polimorfismo rs324420 no gene FAAH é um fator de risco genético para a dependência de cannabis na população espanhola analisada. |
| Cannabis as a precursors of psychosis and its relationship with schizophrenia | Vera et al., 2023 | Pode-se afirmar que fatores como o consumo precoce de cannabis e a exposição prolongada a esta substância são precipitantes de um episódio psicótico compatível com o espectro da esquizofrenia. Redução da massa encefálica, sendo a mais frequente a perda bilateral do volume do tálamo, foi um achado comum a consumidores crônicos de cannabis e em pacientes com diagnóstico estabelecido de esquizofrenia. |
| Cannabis use and psychosis: a review of reviews | Hasan et al., 2019 | A literatura analisada sugere que os transtornos psicóticos surgem mais frequentemente em consumidores de cannabis, de forma que o consumo é dose-dependente em relação ao risco do desenvolvimento da condição, bem como os usuários têm um início precoce da doença. Elevação das taxas de recaída, hospitalizações e sintomas positivos também estão mais presentes nos usuários. |
| Cognitive performance and lifetime cannabis use in patient with first-episode schizophrenia spectrum disorder | Hajkova et al, 2021 | Após o primeiro episódio esquizofrênico, pacientes que fizeram o uso de cannabis de forma contínua ao longo da vida, em comparação a não usuários, apresentaram melhor função cognitiva. |
| Early versus late risk factors for déficit and nondeficit schizoprenia | Alabaf et al., 2021 | Ao momento do primeiro episódio psicótico, dentre os usuários de cannabis, grande parte deles (54,6%) apresentam a esquizofrenia sem déficit, enquanto 32,2% apresentam a esquizofrenia deficitária. |
| Relação entre uso de cannabis e a esquizofrenia: uma revisão de literatura | Pereira & Giroto, 2023 | A utilização do cannabis promove maior risco para o desenvolvimento de um primeiro episódio de psicose. Além da hereditariedade, é observado que há um aumento do número de casos em locais onde o uso recreativo da droga é liberado. |

Fonte: Autores (2023).

3.1 O sistema endocanabinoide, o uso da maconha e a esquizofrenia

Dentre as razões pelas quais o sistema endocanabinoide (SEC) é estimado pelas pesquisas, que buscam explicar a relação acerca da esquizofrenia com o uso da cannabis, observam-se: a administração aguda de THC pode promover sintomas semelhantes ao da esquizofrenia, de forma dose-dependente; os níveis de endocanabinoides estão alterados na esquizofrenia e mudam de acordo com o estabelecimento do tratamento; o uso exacerbado de cannabis por adolescentes parece aumentar o risco do desenvolvimento da esquizofrenia ou promove sintomas mais severos da esquizofrenia ao longo da vida (Lu & Mackie, 2020; Hasan et al., 2019).

O SEC é formado pelos endocanabinoides (canabinoides endógenos), pelos receptores canabinoides e por proteínas que fazem o transporte, a síntese e a degradação de endocanabinoides. O SEC é responsável pelo desenvolvimento do SNC e pela modulação da atividade neuronal, sendo que ele influencia e é influenciado por diversas vias neuronais. Dentre os principais endocanabinoides, os quais ativam os receptores CB1 e CB2, de maneira distinta, tem-se o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e a anandamida (AEA), sendo a segunda mais relacionada com a esquizofrenia. O THC atua ativando os receptores canabinoides e modulando também a atuação dos endocanabinoides. Os receptores CB1 estão mais abundantes em interneurônios GABAérgicos (mas também é encontrado em outra diversa gama de neurônios), são predominantes nos terminais sinápticos (o que reflete seu papel na modulação da transmissão sináptica) e, funcionalmente, tem expressão concentrada em astrócitos. Quanto aos receptores CB2, existe uma hipótese ainda pouco explorada sobre a possibilidade da ativação desses receptores durante uma infecção materna como fator para redução de desordens psiquiátricas em filhos (Lu e Mackie, 2020; Cristino et al., 2019).

Do ponto de vista neuroquímico, a utilização de drogas, como a cannabis, parece influenciar no sistema recompensa promovendo um desequilíbrio da via dopaminérgica e estando associado também a sintomas negativos da esquizofrenia. Em relação as regiões cerebrais que envolvem o sistema recompensa, identificou-se que a conectividade funcional (estudo via RM) entre o núcleo accumbens (NA) e as regiões corticais pré-frontais em esquizofrênicos consumidores de cannabis tende a estar deteriorada; essa hipoconectividade, frequentemente descrita por autores, acontece pelos efeitos do THC (Díaz-Soto, 2020; Stilo & Murray, 2019). Ainda, através de exames de imagem, Vera et al., 2023, ressaltaram as semelhanças nas alterações encefálicas entre consumidores crônicos de cannabis e pacientes diagnosticados com esquizofrenia, como a redução geral da massa encefálica, sobretudo a redução bilateral do volume talâmico. Por outro lado, Díaz-Soto et al. (2019), salientaram a inconformidade dos resultados acerca dos efeitos da cannabis na conectividade cerebral de pacientes esquizofrênicos envolvendo o NA e o circuito recompensa, uma vez que a deterioração da conectividade, inerente ao progresso da esquizofrenia, poderia estar reduzida em decorrência do uso da cannabis, mas nesse caso, por conta dos efeitos do cannabidiol (CBD) e não do THC.

Nesse sentido, Hui-Chen e Ken (2021), mostraram que o CBD pode atuar, através de uma modulação alostérica negativa, nos receptores CB1, que são estimulados pelo THC, fato que poderia justificar a divergência de achados, uma vez que as proporções de CBD e THC nem sempre estão quantificadas nas formas de uso da cannabis e, portanto, de acordo com as proporções, a curto e a longo prazo, os efeitos tornam-se diferentes. Em consonância, em outros estudos, a administração de CBD em modelos animais de esquizofrenia, tem mostrado efeitos benéficos na prevenção de sintomas positivos e cognitivos, aparentemente através da atuação nas vias serotoninérgicas, diferente do que acontece com o THC (Peres et al., 2018).

3.2 A influência da Cannabis na esquizofrenia e na psicose

Experiências psicóticas consistem, entre outros sintomas, em alucinações de todas as modalidades, delírio, desorganização, desordens do pensamento e medo psicótico. Esses sintomas podem ser observados em diversas condições psiquiátricas, mas especialmente na esquizofrenia e em outras psicoses. Portanto, as alucinações e os delírios, que são pontos

comuns na psicose e em grande parte dos quadros esquizofrênicos, integram a esquizofrenia à psicose fortemente, justificando a abordagem de ambas as condições em associação ao uso da cannabis, mesmo que, via de regra, uma nem sempre esteja acompanhada da outra, em associação. Ademais, a situação torna-se mais complexa pelo fato de que, mesmo a presença de episódios psicóticos frequentes pode não representar esquizofrenia e o desenvolvimento de um episódio psicótico induzido pela cannabis pode ser transitório, porém também representa uma situação de risco elevado para o desenvolvimento posterior da esquizofrenia (Hasan et al., 2019).

Atualmente, tem sido colocado que a relação entre o uso da maconha e o desenvolvimento da psicose esteja pautado num modelo multifatorial, que envolve fatores genéticos e ambientais. Dentro dessa hipótese, um polimorfismo no gene Catecol O-metiltransferase (COMT) poderia mediar uma sensibilidade ao desenvolvimento da esquizofrenia; além disso, indivíduos com histórico familiar de esquizofrenia parecem estar mais suscetíveis aos efeitos psicomiméticos da cannabis, e os sintomas esquizotípicos parecem ser 15 vezes mais comuns em filhos não afetados de pais esquizofrênicos, devido ao uso recente da droga (Ortiz-Medina et al., 2018). Outro fator genético associado ao aumento do risco para esquizofrenia associada ao uso de cannabis, demonstrado por Horcajadas et al., 2023, foi o polimorfismo de rs35761398 e r12744386 no gene CNR2, além da perda da heterozigose para o polimorfismo de rs324420 no gene FAAH, que representou alto risco para dependência à cannabis na população Espanhola estudada.

Do ponto de vista ambiental, a vulnerabilidade está bastante associada a exposição à cannabis, de forma que o uso exagerado/repetido e o início do uso antes dos 15 anos sejam fatores de risco que se destacam; estima-se que após 50 sessões de uso ao longo da vida, o indivíduo já esteja exposto ao risco elevado. O contato com a cannabis é essencialmente importante em pacientes com determinados genótipos, de forma que atuaria sensibilizando essa vulnerabilidade, tornando a associação ainda mais importante. Epidemiologicamente, alguns autores colocam que o uso da cannabis chega a aumentar o risco de desenvolvimento da esquizofrenia em cerca de 30%, sendo que até 13% dos casos poderiam ser prevenidos evitando o consumo da droga, além disso, a utilização parece dobrar as chances do desenvolvimento do primeiro evento psicótico (estimativa que pode estar elevada, de acordo com os fatores genético-ambientais) (Ortiz-Medina et al., 2018; Stilo & Murray, 2019; Vera et al., 2023).

Pereira e Giroto (2023), confirmaram, em uma recente revisão de literatura, a importância do modelo multifatorial genético-ambiental envolvido na associação entre o uso da cannabis e o desenvolvimento da esquizofrenia, uma vez que o trabalho mostrou que, além da esquizofrenia poder estar associada em até 80% com a hereditariedade, após a liberação do uso recreativo da droga em diversas localidades, como em regiões específicas dos Estados Unidos da América, houve aumento de admissões por episódios de psicose em 24%, sendo esse aumento crescente de acordo com o aumento da disponibilidade de lojas que distribui a droga, o que representa a expressividade da exposição nessa relação. Outro estudo brasileiro reforça a associação, porém ressalta que ainda não é possível confirmar a relação causal entre essas duas entidades, de forma que seja improvável que os aspectos epidemiológicos, que confirmam a associação, estejam alterados devido a vieses ou erros metodológicos, o que está em consonância com o observado em outros estudos na presente revisão (Britto et al., 2016).

Rentero et al., 2020, avaliaram uma amostra de 307 pacientes diagnosticados com esquizofrenia, de forma que os grupos analisados foram: pacientes com esquizofrenia em abuso de cannabis (EZ+CB), pacientes com psicose induzida pela cannabis (PIC) e pacientes com esquizofrenia que não faziam o uso de cannabis (EZ). Dessa forma, as diferenças clínicas entre o grupo PIC e os outros foram poucas: houve maior presença de perturbações afetivas, menor porcentagem de alucinações aditivas e da sintomatologia negativa, mas com maior índice de comportamento agressivo, porém essas diferenças desapareceram quando o quadro de esquizofrenia se instalou após o PIC. Os doentes com dependência do uso de cannabis apresentam idade inferior para o início da psicose e da primeira internação por esses sintomas, o que sugeriu um papel precipitante da droga para o aparecimento dessas perturbações. O grupo EZ+CB também apresentou um score maior no

desenvolvimento de sintomas negativos, os grupos EZ e o EZ+CB apresentaram maior frequência de alucinações auditivas, humor expansivo e desorganização dos pensamentos e hábitos, em relação ao CIP.

Álvarez et al., 2019, dissertaram em relação ao impacto cognitivo do uso da cannabis e sua relação com o primeiro episódio psicótico (PEP), porém observaram que a grande maioria dos resultados ainda é conflitante, devido a divergências nas atuais evidências. Acerca desses domínios, por mais que não exista um consenso, os seguintes achados puderam ser destacados: a memória verbal dos pacientes esquizofrênicos parece melhorar após a cessação do uso da droga; nos casos de PEP em pacientes com uso excessivo de cannabis no ano anterior, a memória verbal imediata, de curto prazo e de longo prazo, parecem ser mais comprometidas do que a de não usuários; a memória de trabalho e a velocidade de processamento, nos casos do PEP, daqueles que utilizam a droga, passaram a apresentar déficits após o episódio; acerca da cognição social, por mais que não haja um consenso, as conclusões mais recentes demonstraram que o uso da cannabis está associada a pior reconhecimento emocional e cognição social; quanto às funções executivas, dado o PEP, os pacientes com uso prévio de cannabis performaram pior que aqueles que tinham histórico familiar prévio de psicose, mas não faziam uso.

Hasan et al. (2019), confirmaram a associação de que o uso da cannabis tem relação dose-dependente para o desenvolvimento da psicose, bem como, de acordo com as evidências analisadas, mostraram que, dentre os indivíduos que fazem o uso da droga, o estabelecimento de uma doença com caráter psicótico tende a aparecer em cerca de 2 a 3 anos antes do que naqueles indivíduos que não fazem o uso. Conforme outros estudos, a associação é evidente de que, dentre os pacientes com desordens psicóticas, existe uma alta prevalência de usuários de cannabis, reforçando o fator de risco e a necessidade de instaurar a cessação do uso como medida preventiva. Além disso, aparentemente o uso de cannabis também poderia piorar o curso das desordens psicóticas, intensificando sintomas positivos, número de hospitalizações e a taxa de recaídas, porém, em alguns domínios (como taxa de suicídio e na duração da psicose não tratada), não houveram diferenças estatísticas significantes entre usuários e não usuários.

Alabaf et al. (2021), em um estudo transversal que envolveu 167 pacientes diagnosticados com esquizofrenia encontraram resultados interessantes, que falam a respeito de uma possível apresentação clínica associada ao uso da cannabis. O grupo identificou que, ao momento do primeiro episódio de psicose (PEP), os pacientes em uso da droga tendem a apresentar uma esquizofrenia do tipo sem déficit, sendo observada em 54.6% dos usuários; já a síndrome deficitária da esquizofrenia foi diagnosticada em 32.2% dos usuários de cannabis ao momento do PEP, diferença bastante significativa. Pacientes que têm mais de um ano de duração da esquizofrenia e com sintomas negativo primários apresentam a síndrome deficitária da esquizofrenia, enquanto aqueles sem essas características têm esquizofrenia sem déficit (podem ter delírios, alucinações e distúrbios do pensamento, mas estão relativamente ausentes os sintomas negativos) (Alabaf et al., 2022).

Embora o uso da cannabis na esquizofrenia esteja relacionado com a exacerbação dos sintomas, episódios psicóticos mais frequentes e longos e eficácia do tratamento reduzido, por vezes devido à baixa adesão, curiosamente, a performance cognitiva em usuários que fizeram o uso por toda a vida/crônico – mas não em usuários recentes – pode estar melhor, comparada com pacientes que não utilizam a cannabis. Esse mecanismo poderia ser explicado pela presença, na cannabis, de componentes antipsicóticos e estimuladores da cognição a longo prazo, pela estimulação, através da via endocanabinoide, durante o uso crônico, de fatores protetores ou por um fenótipo de pacientes que estariam “intactos aos danos” ou menos predispostos a patologias do neurodesenvolvimento, além de outros múltiplos fatores, fazendo com que essa associação, ainda não totalmente elucidada, não seja um consenso (Kayir et al., 2022).

Explorando essa relação, Hajkova et al. (2021), em análise com amostragem de 152 pacientes, demonstraram que, após o primeiro episódio esquizofrênico, os pacientes com histórico de uso de cannabis ao longo da vida mostraram menor déficit na função cognitiva, sendo a memória visual o domínio com maior diferença, quando comparado aos não usuários. Já em relação a psicopatologia geral e a sintomas negativos e positivos, os pesquisadores não identificaram diferenças entre o

grupo de usuários e não usuários.

4. Considerações Finais

A esquizofrenia corresponde a um dos diversos transtornos psicóticos e sua relação com o uso da cannabis ainda não está totalmente elucidada. É possível observar que existem fortes evidências falando a favor de uma associação multifatorial entre essas condições, a qual envolve um componente genético e outro ambiental.

Portanto, estima-se que a exposição precoce ao uso da cannabis, principalmente antes dos 15-17 anos e a elevada concentração de THC correspondem a fatores que poderiam acelerar o estabelecimento da doença em cerca de dois a três anos, bem como eleva a possibilidade do desenvolvimento de episódios psicóticos proporcionados pela cannabis, o que, consequentemente, proporciona ao indivíduo uma elevada chance, de até 50%, para o desenvolvimento de condições psicóticas crônicas.

A respeito de fatores genéticos, polimorfismos no gene COMT e no CNR2 reforçam uma possível vulnerabilidade individual para o desenvolvimento da esquizofrenia relacionada ao uso da cannabis, além disso, tem-se um forte componente hereditário, não apenas para o estabelecimento da doença, mas também para a susceptibilidade a efeitos psicóticos da maconha em filhos de pais esquizofrênicos.

Por fim, é possível observar que a utilização da cannabis proporcione um quadro com sintomatologia mais severa, com uma taxa de recaídas elevadas, uma primeira admissão hospitalar mais precoce e quadros psicóticos mais recorrentes, sendo essa ação propiciada aparentemente pela interação do THC com o sistema endocanabinoide, uma vez que o CBD tem mostrado, inclusive, efeitos benéficos para a doença. A respeito da cognição, o uso esporádico e recente, dado o primeiro episódio psicótico, aparenta prejudicar o paciente na grande maioria dos domínios, porém, curiosamente e ainda não totalmente estabelecido, o uso contínuo ao longo da vida da cannabis, após primeiro episódio esquizofrênico, mostrou proporcionar uma capacidade cognitiva melhor em relação aos não usuários.

Dado a diversidade dos resultados, é prudente a desestimulação do uso recreativo da cannabis, sobretudo as formas que proporcionam maior concentração de THC, em pacientes esquizofrênicos, uma vez que evidências mostram que a cessação do uso poderia melhorar o quadro e até prevenir uma porcentagem de pacientes do desenvolvimento da esquizofrenia e de eventos psicóticos. É fundamental, para o estabelecimento de um consenso acerca da associação, que mais estudos sejam desenvolvidos, essencialmente com uma uniformidade do tipo dos pacientes incluídos, com a exclusão de variáveis que possam gerar confusão aos resultados e com aspecto longitudinal, para melhor avaliação do padrão de evolução, sintomatologia e prognóstico relacionado ao uso da cannabis.

Referências

- Alabaf, S., Kirkpatrick, B., Chen, S., Cardinal, R. N., & Fernandez-Egea, E. (2022). Early versus late risk factors for deficit and nondeficit schizophrenia. *Revista de Psiquiatria Y Salud Mental*, 15(1), 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.03.002>
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION DSM-5 ®. (2014). <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>
- Álvarez, G. L., Gomar, J. J., García-Portilla, M. P., & Bobes, J. (2019). Consumo de cannabis y alteraciones cognitivas en esquizofrenia y primeros episodios psicóticos. *Adicciones*, 31(2), 89. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1328>
- Bastos, F. (2019). *III Levantamento Nacional sobre uso de Drogas pela População Brasileira*. https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/34614/III%20LNUD%20Suplemento_II.p?sequence=4
- Britto, L. R. de, Araújo, A. N. de, Araújo, R. P. C. de, & Sena, E. P. de. (2016). Associações entre o uso de cannabis e esquizofrenia: uma revisão da literatura. *Revista de Ciências Médicas E Biológicas*, 15(1), 95. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v15i1.16156>
- Connor, J. P., Stjepanović, D., Le Foll, B., Hoch, E., Budney, A. J., & Hall, W. D. (2021). Cannabis use and cannabis use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>

- Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2019). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
- De Souza, T. M., Da Silva, D. M., De Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Díaz-Soto, C. M., Castaño-Pérez, G. A., & Pineda-Salazar, D. A. (2020). Cannabis, esquizofrenia y cognición, aportes de la conectividad cerebral. *Adicciones*. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1307>
- Hájková, M., Knížková, K., Siroňová, A., Keřková, B., Jonáš, J., Šustová, P., Dorazilová, A., & Rodríguez, M. (2021). Cognitive performance and lifetime cannabis use in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 26(4), 257–272. <https://doi.org/10.1080/13546805.2021.1924649>
- Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., Leweke, F. M., Strube, W., & Hoch, E. (2019). Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 403–412. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z>
- Hashemi, D., & Gray, K. (2022). Cannabis Use Disorder in Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2022.06.001>
- Horcajadas, A. F., Dávila Píriz, J. R., Parra González, A., Sánchez Romero, S., Sánchez-Morla, E., Ampuero Sánchez, I., & Ramos Atance, J. A. (2023). Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with comorbidity of schizophrenia and cannabis dependence and fatty acid amide hydrolase gene is associated with cannabis dependence in the Spanish population. El gen del receptor cannabinoide tipo 2 se asocia con la comorbilidad entre esquizofrenia y dependencia de cannabis y el gen de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos se asocia con la dependencia de cannabis en población española. *Adicciones*, 35(1), 33–46. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1587>
- Kayir, H., Ruffolo, J., McCunn, P., & Khokhar, J. Y. (2022). The Relationship Between Cannabis, Cognition, and Schizophrenia: It's Complicated. *Cognitive Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework*, 437–461. https://doi.org/10.1007/7854_2022_396
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2020). Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(6). <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Ortiz-Medina, M. B., Perea, M., Torales, J., Ventriglio, A., Vitrani, G., Aguilar, L., & Roncero, C. (2018). Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *International Journal of Social Psychiatry*, 64(7), 690–704. <https://doi.org/10.1177/0020764018801690>
- Pereira, I. D., & Giroto, J. R. (2023). Relação entre uso de cannabis e a esquizofrenia: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(5), 22694–22700. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-295>
- Peres, F. F., Diana, M. C., Levin, R., Suiama, M. A., Almeida, V., Vendramini, A. M., Santos, C. M., Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., Crippa, J. A., & Abílio, V. C. (2018). Cannabidiol Administered During Peri-Adolescence Prevents Behavioral Abnormalities in an Animal Model of Schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00901>
- Rentero Martín, D., Arias, F., Sánchez-Romero, S., Rubio, G., & Rodríguez-Jiménez, R. (2020). Psicosis inducida por cannabis: características clínicas y su diferenciación con la esquizofrenia con y sin consumo de cannabis asociado. *Adicciones*, 33(2), 95. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1251>
- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Vera, R. C. M., Solorzano, R., Lozano Aveiga, J. A., & Peña Cordero, B. E. (2023). Cannabis as a precursor of psychosis and its relationship with schizophrenia. *Salud Ciencia Y Tecnología*. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023262>