SAÚDE MENTAL
Edição 17
Desafios da prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidado na sociedade moderna

Capítulo 19

ESQUIZOFRENIA E CANNABIS, PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS.

PEDRO PAULO VIEIRA GUERRA MENEZES CIRINO[1]
LUCIANO BARROSO DE ALBUQUERQUE FILHO[1]
FAIRANE SOUSA DUARTE[1]
MARIA REGINA DAMASCENO DIAS[1]
ARTUR GIL BEZERRA SOARES[1]
CAIO SERGIO GOMES SÁ[1]
LIANA FERREIRA MAGALHÃES[1]
MARIANNE MENDES PINTO[1]
ANA PAVLA MORAIS SILVA[1]
ISADORA PINHEIRO COUTINHO[1]
YASMIN MARTINS DE OLIVEIRA AMARAL[1]
MIGUEL OLIVER MENEZES DE MORAIS TELES[1]
LUIZ EDUARDO LIMA FREIRE[1]
JOSÉ MARIA SANTIAGO DA SILVA JUNIOR[2]

1. *Discente - Medicina do Centro Universitário Unichristus Fortaleza-CE.*
2. *Docente – Médico pela Universidade Federal do Ceará (UFC).*

Palavras Chave *Esquizofrenia; Cannabis;*

doi 10.59290/978-65-6029-117-1.19

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que merece atenção, visto que está associado a uma importante redução na expectativa de vida do indivíduo acometido, podendo variar de 10 a 20 anos. Assim, sua fisiopatologia está relacionada a uma disfunção na transmissão dopaminérgica com liberações de grandes quantidades de forma inapropriada. Contudo, sua prevalência é baixa e acomete 0,2% a 0,4% da população geral, podendo ser desencadeada por fatores de exposição ambiental que incluem o uso de maconha (NARDI; SILVA; QUEVEDO, 2022). O diagnóstico é dado pela presença de sintomas como alucinações, delírios e discurso desorganizado durante pelo menos um mês, com declínio funcional e sinais de perturbação persistentes por 6 meses (APA, 2014).

A legalização da maconha está em ascensão globalmente, porém, seu impacto na saúde mental, especialmente na esquizofrenia, tem ganhado destaque. Embora seus efeitos sejam ainda desconhecidos, há uma relação próxima entre a maconha e a esquizofrenia, o que motiva pesquisas. (PATEL S, KHAN S, M S, HAMID P., 2020). Os dados atuais indicam que o uso de cannabis afeta a cognição de forma diferente em pacientes com esquizofrenia e em pessoas saudáveis. Em indivíduos saudáveis, o uso precoce e prolongado de cannabis de alta potência está ligado a piores habilidades cognitivas, especialmente memória de trabalho e atenção. Para pacientes com esquizofrenia, o uso de cannabis pode piorar os sintomas e o resultado do tratamento. Algumas explicações incluem propriedades antipsicóticas ou de aprimoramento cognitivo da cannabis, mudanças na sinalização cerebral devido ao uso crônico e representação de um grupo fenotipicamente diferente. Vários fatores, como idade de início, duração e frequência do uso de cannabis, abstinência, co-uso de substâncias, medicamentos prescritos e genética, influenciam esses resultados. (KAYIR *et al*., 2023)

Diferentes estudos evidenciam um efeito causal entre o uso de cannabis e o desenvolvimento de sintomas psicóticos, sendo essa relação ainda mais importante quando a exposição ocorre durante a adolescência (ALLEBECK *et al.*, 2023), pois é o momento em que o cérebro é mais suscetível a alterações induzidas pelos canabinóides (MARTÍN-CUEVAS *et al.*, 2023). Em pessoas com sintomas psicóticos, o uso de cannabis também apresentou relação com o aumento do risco de recaídas e do tempo de hospitalização, com marcadores de piores resultados, bem como com um início repentino de sintomas (ALLEBECK *et al*., 2023).

Diversos podem ser os fatores relacionados ao desenvolvimento de esquizofrenia, sendo objeto de pesquisa de variados estudos a relação entre o uso de cannabis e o desenvolvimento deste transtorno. Hipóteses são propostas no sentido de a cannabis influenciar o surgimento de esquizofrenia, bem como do aumento da probabilidade desta estar relacionado ao maior risco de utilizar a substância. Além disso, também há a hipótese causal bidirecional, em que ambos os fatores se influenciam (WORMINGTON *et al.*, 2022).

Observa-se então, que o uso de cannabis e a esquizofrenia se caracterizam por uma significativa importância na saúde pública, principalmente devido ao elevado número de pessoas que consomem a substância canabinoide, em todo o mundo. Cada vez mais estão presentes no cotidiano brasileiro. Acrescentando a isso, busca-se estabelecer na literatura uma evidência cada vez mais robusta sobre os fatores entre quadros que envolvem sintomas psicóticos principalmente a esquizofrenia - com o uso de cannabis. Com isso, o objetivo do capítulo é realizar uma revisão de trabalhos publicados na

íntegra que evidenciaram as correlações existentes na literatura entre o uso de canabinóides e o desenvolvimento de esquizofrenia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com relato de caso, realizada no mês de março de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Sciencedirect. Foram utilizados f g e k g < Uejk j gpkc g Ecppcdk 0 Desta busca foram encontrados 79 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados nos últimos 5 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo relatos de caso, ensaio clínico, ensaio clínico controlado, metanálise, estudo observacional, ensaio controlado randomizado, revisão, revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em ec gi kc go kec cd fcpf < Tg g e g Clínicas do Uso da Cannabis no contexto da Esk h gpkc . Ghgk fc Ecppcdk p Uk go c Gpf ecpcdkp kfg g pc G k h gpkc g R i p ke g O cpgl pc g k h gpkc gncek pcf c c fg ecppcdk 0

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Repercussões Clínicas do Uso da Cannabis no contexto da Esquizofrenia

Episódios psicóticos englobam uma série de sintomas, incluindo alucinações de diversas formas, delírios, desorganização mental, distúrbios de pensamento e medo irracional. Tais sintomatologias são observadas em várias condições psiquiátricas, com destaque para a esquizofrenia e outras formas de psicose. Assim, as alucinações e delírios, comuns tanto na psicose quanto na esquizofrenia, conectam essas condições de maneira significativa, justificando a abordagem conjunta delas em relação ao uso da cannabis, embora nem sempre uma esteja diretamente ligada à outra. Além disso, a situação é ainda mais complexa, já que episódios psicóticos frequentes não necessariamente indicam esquizofrenia, e um episódio psicótico desencadeado pelo uso de cannabis pode ser temporário, mas também representa um alto risco para o desenvolvimento futuro de esquizofrenia (HASAN *et al*., 2019).

Atualmente, sugere-se que a relação entre o uso de maconha e o desenvolvimento de psicose seja complexa, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Dentro dessa perspectiva, um polimorfismo no gene Catecol O-metiltransferase (COMT) pode influenciar a sensibilidade ao desenvolvimento de esquizofrenia. Além disso, pacientes com histórico familiar de esquizofrenia parecem ser mais suscetíveis aos efeitos psicomiméticos da cannabis, e os sintomas esquizotípicos são mais comuns em filhos de pais esquizofrênicos devido ao uso recente da droga (VERA *et al*., 2023)

Ademais, outro fator genético associado ao aumento do risco de esquizofrenia relacionada ao uso de cannabis consiste no polimorfismo nos genes CNR2 (rs35761398 e r12744386), além da perda de heterozigose no gene FAAH (rs324420). Do ponto de vista ambiental, a vulnerabilidade está fortemente ligada à exposição à cannabis, sendo que o uso excessivo ou repetido e o início do uso antes dos 15 anos são fatores de risco significativos. Estima-se que após 50 sessões de uso ao longo da vida, o indivíduo já esteja exposto a um risco elevado (HORCAJADAS *et al*., 2023).

O contato com a cannabis é particularmente importante em pacientes com certos genótipos, sensibilizando essa vulnerabilidade e tornando a associação ainda mais significativa. Epidemiologicamente, alguns autores sugerem que o uso de cannabis aumenta o risco de desenvolvimento de esquizofrenia em cerca de 30%, e até 13% dos casos podem ser prevenidos evitando o consumo da droga. De mais a mais, estudos apontam que o uso de cannabis pode dobrar as chances do desenvolvimento do primeiro episódio psicótico, uma estimativa que pode variar dependendo dos fatores genéticos e ambientais.

Em recente revisão de literatura, destacou-se que a esquizofrenia pode estar associada a até 80% de hereditariedade, reforçando-se a importância do modelo multifatorial genético-ambiental na ligação entre o uso de cannabis e o desenvolvimento da esquizofrenia. Além disso, observaram um aumento significativo nas admissões por episódios de psicose, cerca de 24%, em áreas onde houve a legalização do uso recreativo da cannabis, especialmente nos Estados Unidos. Tal dado sugere possível relação com a disponibilidade de lojas que distribuem a substância, destacando-se a importância da exposição nessa relação. Outrossim, um estudo brasileiro também reforçou essa associação, porém ressaltou que ainda não é possível confirmar uma relação causal entre essas duas entidades. Isso sugere que os aspectos epidemiológicos que confirmam essa associação provavelmente não são afetados por vieses ou erros metodológicos, conforme observado em outros estudos revisados (PEREIRA; GIROTTO, 2023).

Em um estudo transversal envolvendo 167 pacientes diagnosticados com esquizofrenia, os pesquisadores descobriram resultados interessantes relacionados à possível apresentação clínica associada ao uso de cannabis. Eles observaram que, durante o primeiro episódio de psicose (PEP), os pacientes que faziam uso da droga tendiam a ter uma esquizofrenia sem déficit, diagnosticada em 54.6% dos usuários, enquanto a síndrome deficitária da esquizofrenia foi identificada em 32.2% dos usuários de cannabis durante o PEP, uma diferença significativa. Pacientes com mais de um ano de duração da esquizofrenia e com sintomas negativos primários apresentaram a síndrome deficitária da esquizofrenia, enquanto aqueles sem essas características tiveram esquizofrenia sem déficit, caracterizada por delírios, alucinações e distúrbios do pensamento, com sintomas negativos relativamente ausentes (ALABAF *et al*., 2022).

Assim, embora o uso de cannabis na esquizofrenia esteja associado à exacerbação dos sintomas, episódios psicóticos mais frequentes e eficácia reduzida do tratamento, possivelmente devido à baixa adesão, a performance cognitiva em usuários que fizeram uso crônico ao longo da vida pode ser melhor em comparação com pacientes que não utilizam cannabis. Esse fenômeno pode ser explicado pela presença de componentes antipsicóticos e estimuladores da cognição na cannabis a longo prazo, pela estimulação da via endocanabinoide durante o uso crônico, pela presença de fatores protetores ou por um fenótipo de pacientes menos predispostos a patologias do neurodesenvolvimento, entre outros fatores. Todavia, essa associação ainda não é totalmente compreendida e não é consenso na literatura (KAYIR *et al*., 2022).

Efeitos da Cannabis no Sistema Endocanabinóide e na Esquizofrenia

Do ponto de vista neuroquímico, o uso de substâncias como a cannabis parece afetar o sistema de recompensa do cérebro, levando a um desequilíbrio na via dopaminérgica e também sendo associado aos sintomas negativos da

esquizofrenia. Estudos mostraram que em pacientes esquizofrênicos que consomem cannabis, a conectividade funcional entre o núcleo accumbens (NA) e as regiões corticais pré-frontais, quando examinada por ressonância magnética, tende a ser prejudicada. Esse déficit de conectividade, frequentemente observado por pesquisadores, é atribuído aos efeitos do delta-9-tetraidrocanabinol (THC). Além disso, análises de imagem cerebral destacaram semelhanças nas alterações cerebrais entre usuários crônicos de cannabis e pacientes diagnosticados com esquizofrenia, incluindo uma redução geral da massa encefálica, especialmente no volume talâmico bilateral. No entanto, há divergências nos resultados sobre os efeitos da cannabis na conectividade cerebral de pacientes esquizofrênicos, especialmente no que diz respeito à deterioração da conectividade associada à progressão da esquizofrenia, que pode ser atenuada pelo uso do cannabidiol (CBD) e não pelo THC, como sugerido por alguns estudos (LU; MACKIE, 2021).

Nesse contexto, pesquisas demonstraram que o CBD pode influenciar os receptores CB1 de forma negativa, através de uma modulação alostérica, os quais são ativados pelo THC. Isso pode explicar as discrepâncias nos resultados, uma vez que as proporções de CBD e THC nem sempre são claramente definidas nas formas de uso da cannabis, e, portanto, os efeitos podem variar tanto a curto quanto a longo prazo, dependendo dessas proporções. Além disso, estudos em modelos animais de esquizofrenia têm sugerido que a administração de CBD pode ter efeitos benéficos na prevenção de sintomas positivos e cognitivos, possivelmente através da modulação das vias serotoninérgicas, em contraste com os efeitos do THC (LU; MACKIE, 2021)

Dentre os motivos pelos quais os pesquisadores investigam a relação entre esquizofrenia e uso de cannabis, destacam-se: a administração aguda de THC pode causar sintomas semelhantes aos da esquizofrenia, dependendo da dose; os níveis de endocanabinoides estão alterados na esquizofrenia e mudam com o tratamento; e o uso excessivo de cannabis por adolescentes parece aumentar o risco de desenvolver esquizofrenia ou promover sintomas mais graves ao longo da vida (HASAN *et al*., 2019).

O sistema endocanabinoide (SEC) é composto pelos endocanabinoides (os próprios canabinoides endógenos), pelos receptores canabinoides e por proteínas responsáveis pelo transporte, síntese e degradação dos endocanabinoides. O SEC desempenha um papel crucial no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e na modulação da atividade neuronal, influenciando e sendo influenciado por diversas vias neuronais. Entre os principais endocanabinoides, que ativam os receptores CB1 e CB2 de maneira distinta, estão o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e a anandamida (AEA), sendo esta última mais relacionada à esquizofrenia. O THC atua ativando os receptores canabinoides e também modulando a ação dos endocanabinoides. Os receptores CB1 são mais abundantes em neurônios GABAérgicos, mas também são encontrados em outros tipos de neurônios, predominando nos terminais sinápticos, refletindo seu papel na modulação da transmissão sináptica, e têm expressão concentrada em astrócitos. Quanto aos receptores CB2, há uma hipótese ainda pouco explorada sobre a possibilidade de sua ativação durante uma infecção materna como fator de redução de distúrbios psiquiátricos em filhos (LU; MACKIE, 2021).

Prognóstico e Manejo na esquizofrenia relacionada ao uso de cannabis

Os dados revelaram que pacientes com histórico de uso de cannabis tendem a ter mais internações hospitalares e a permanecer por um

período mais longo no hospital em comparação com aqueles sem esse histórico. Embora tenha sido observada uma tendência para uma duração maior na primeira internação entre os usuários de cannabis, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, pacientes com início mais tardio da esquizofrenia apresentaram um padrão semelhante de mais internações e uma duração mais longa na primeira internação. No entanto, ao estratificar os dados por idade de início da doença, as diferenças entre os grupos com e sem histórico de uso de cannabis foram menos evidentes, embora ainda sugerissem uma associação entre o uso de cannabis e resultados desfavoráveis na esquizofrenia. A avaliação dos desfechos clínicos a longo prazo não mostrou diferenças substanciais entre os dois grupos, sugerindo que ambos respondem bem ao tratamento com neurolépticos. No entanto, os pacientes com histórico de uso de cannabis apresentaram taxas significativamente mais altas de abuso/dependência de cannabis e álcool ao longo da vida. Uma proporção substancial dos pacientes que relataram uso de cannabis durante a conscrição não apresentava registros de abuso/dependência de cannabis em seus registros médicos. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao estado civil, coabitação ou status de emprego no momento da admissão. (ALLEBECK, 2023)

CONCLUSÃO

Diante do exposto, resta evidente o impacto da disseminação do uso de cannabis ao longo dos anos, estando cada vez mais rotineira a sua administração por pessoas de diversas faixas etárias, seja para fins recreativos ou medicinais. Nesse sentido, urge a necessidade de investigações no sentido de relacionar a prevalência de transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia, entre os usuários desta droga.

Apesar de existirem evidências científicas sobre uma possível relação entre o aumento da utilização da cannabis e a ampliação dos casos de esquizofrenia, ainda não é possível estabelecer um nexo de causalidade entre os dois fatores. Apesar disso, pode-se observar que o início precoce do uso de cannabis possui forte relação com o aumento do risco de esquizofrenia, uma vez que o adolescente é mais suscetível às alterações neuronais que podem ser induzidas pela maconha.

Por fim, entende-se que, apesar de os estudos existentes relacionados à esquizofrenia proveniente da administração de cannabis ainda serem escassos, ao analisar a epidemiologia, faz-se necessário que o uso da referida erva seja contraindicado, principalmente no manejo de pacientes que possuem fatores de risco para esquizofrenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALABAF, S. *et al*. Early versus late risk factors for deficit and nondeficit schizophrenia. Revista de Psiquiatría y Salud Mental, v. 15, n. 1, p. 38 46, jan. 2022. DOI: https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400017

ALLEBECK, P. *et al*. Does a history of cannabis use influence onset and course of schizophrenia? Acta Psychiatrica Scandinavica, v. 147, n. 6, p. 614 622, 24 abr. 2023. DOI: https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400017

ÁLVAREZ, L. *et al*. Consumo de cannabis y alteraciones cognitivas en esquizofrenia y primeros episodios psicóticos. Adicciones, v. 31, n. 2, p. 89, 1 abr. 2019. DOI: https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400017

AMESTOY, S.C. *et al*. Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 31, p. 383, 2010. DOI: https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400017

APA - American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM - 5). Porto Alegre: Artmed; 2014. DOI: https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400017

ARAÚJO, L.U.A. et. al. Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 3521, 2014. DOI: https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400017

ARAÚJO, P.T.B. & UCHÔA, S.A.C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, p. 1107, 2011. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

BONATO, V.L. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. O Mundo da Saúde, v. 35, p. 319, 2011. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

BRITTO, L. R. DE *et al*. Associações entre o uso de cannabis e esquizofrenia: uma revisão da literatura. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 15, n. 1, p. 95, 24 maio 2016. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

FIGUEIREDO, A.C.D. Consumo e gastos com psicotrópicos no Sistema Único de Saúde no estado de Minas Gerais: análise de 2011 a 2013. 63f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

FRANK, M.H. & RODRIGUES, N.L. Depressão, ansiedade, outros distúrbios afetivos e suicídio. In: FREITAS, L. *et al*. Tratado de geriatria e gerontologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

I KWUVK L0U0 C o kmc < ec ce g kec enpkec g e o c c e o cekgpg e o cp p d g k - compulsivo. 184f. Tese (Doutorado em Ciências)- Universidade de São Paulo - São Paulo, SP, 2013.

HASAN, A. *et al*. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, v. 270, n. 4, p. 403 412, 28 set. 2019. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

HORCAJADAS, F. *et al*. 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. Adicciones, v. 35, n.1, p. 33-46, 15 jun. 2021. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

KAYIR, H. *et al*0 Vjg Tgmc k p jk Dg ggp Ecppcdk. E i pkk p. cpf Uejk j gplc<K E o nlec gf 0E i pkk g Functioning in Schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework, p. 437 461, 2022.

LU, H.-C.; MACKIE, K. Review of the endocannabinoid system. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and. Neuroimaging, v. 6, n. 6, p. 607-615, 2021. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

MARCONI A *et al*. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. Schizophr Bull. 2016 Sep.

MARTÍN-CUEVAS, C. *et al*. Prenatal risk factors and postnatal cannabis exposure: Assessing dual models of schizophrenia-like rodents. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 154, p. 105409 105409, 1 nov. 2023. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

NARDI, A.E.; SILVA, A.G.; QUEVEDO, J. Tratado de Psiquiatria. Porto Alegre: Artmed, 2022.

NUNES, E.D. Saúde coletiva: uma história recente de um passado remoto. In: CAMPOS, G.W.S. *et al.* (Orgs.). Tratado da saúde coletiva. São Paulo: Hucitec, 2006. p. 19-40.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório mundial de envelhecimento e saúde. Genebra: OMS, 2015. Disponível em: https://bityli.com/8tBd0. Acesso em: 04 fev. 2021.

ONU. Organização das Nações Unidas. World Population Prospects 2019: highlights. Nova York: United Nations, 2019. Disponível em: https://bityli.com/LN769. Acesso em: 04 fev. 2021.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Depressão. Disponível em: < https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 23 mar. 2021.

PATEL S, KHAN S, M S, HAMID P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. Cureus. 2020.

PEREIRA, I. D.; GIROTTO, J. R. Relação entre uso de cannabis e a esquizofrenia: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 5, p. 22694 22700, 21 set. 2023. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

VERA, R. C. *et al*. Cannabis as a precursor of psychosis and its relationship with schizophrenia. Salud, Ciencia y Tecnología, v. 3, p. 262-269, 2023. DOI: https://doi.org/10.53303/hmc.v12i1.492.

WORMINGTON, B. *et al*. Influences on the Genetic Relationship Between Cannabis Use and Schizophrenia: The Role of the Externalizing Spectrum. Schizophrenia Bulletin, 4 ago. 2022.