

Esquizofrenia e cannabis: Qual a relação?

Gustavo Guintter Glória Balbino¹; Eron Matheus Leite Moreira ¹; Jorge Alberto Durgante Colpo Junior¹; Pedro Guilherme de Oliveira¹; Renan Rodrigues de Oliveira Cunha¹; Mariana Figueiredo Guedes D'Amorim².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A droga ilícita mais consumida no mundo, entre pessoas de 15 a 64 anos, é a maconha. Estudos epidemiológicos apontam uma possível associação causal entre esse ativo, oriundo do gênero cannabis, e a esquizofrenia. Há muita especulação quanto aos impactos dessa droga sobre a psicose esquizofrênica. Posto a relevância do assunto, o objetivo dessa revisão foi integrar as informações presentes na literatura, visando investigar possíveis associações entre o uso de cannabis e esquizofrenia. O uso de cannabis foi analisado quanto a possibilidade de favorecer o desenvolvimento de esquizofrenia em pacientes previamente hígidos, e, quanto a possibilidade de atenuar ou agravar a sintomatologia apresentada por pacientes com o transtorno psicótico. Como metodologia, foi realizada pesquisa de livros e artigos internacionais entre fevereiro e março de 2020, realizada nos documentos indexados encontrados nas bases de dados National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A combinação dos descritores em inglês: “schizophrenia” e “cannabis” identificaram 44 artigos, e dentre esses, 15 foram incluídos nessa revisão. Conclui-se que, as referências utilizadas demonstraram evidências de que a maconha é um dos fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Diante disso, quanto aos resultados, eles demonstraram evidências que corroboram que a maconha é um dos fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Quanto à exposição da Cannabis em indivíduos que são portadores do transtorno esquizofrênico, os resultados dividem-se em duas frentes: os possíveis efeitos nocivos e os possíveis efeitos terapêuticos (farmacológicos).

Palavras-chave:
Associação;
cannabis;
esquizofrenia.

INTRODUÇÃO

A droga ilícita mais consumida no mundo é a maconha, com prevalência anual de uso, em 2012, de 3,8% (177,63 milhões de usuários) entre pessoas de 15 a 64 anos (World Drug Report. 2014). Ela é oriunda das plantas do gênero *Cannabis*, principalmente da espécie *Cannabis sativa*, que possui como principal constituinte psicoativo o tetraidrocanabinol (THC), responsável majoritário pelos efeitos psicoativos da droga (GAONI et al., 1964). Existem outros inúmeros canabinóides presentes nas apresentações da *Cannabis* que possuem ação distinta e até mesmo contrária a do THC, sendo, o exemplo mais notório, o canabidiol (CBD), que é o segundo constituinte mais abundante na *C. sativa* e, provavelmente, pode ser utilizado para fins terapêuticos, por sua possível ação antipsicótica (ROSER et al., 2010). Seguindo essa perspectiva, notou-se que há evidências epidemiológicas que indicam uma possível associação causal entre a exposição a *Cannabis* e o desenvolvimento da

esquizofrenia. Ademais, muito se especula na literatura quanto aos impactos da maconha nos pacientes psicóticos, tanto em relação às apresentações medicamentosas terapêuticas, quanto também as recreativas, uma vez que pacientes com transtorno esquizofrênico constituem um grupo com alta prevalência de consumo dessa droga (KOSKINEN et al., 2010). A esquizofrenia possui como característica definitiva o comprometimento cognitivo, abarcado por déficits na percepção, atenção e memória, que são os principais alvos dos atuais tratamentos farmacológicos para a enfermidade. Além disso, estudos ponderam que o prejuízo no convívio social desses pacientes ocorre preferencialmente devido ao comprometimento do reconhecimento emocional, principalmente de aversão, surpresa e face neutra, somados ao déficit cognitivo previamente relatado (ARNOLD et al., 2015). Quanto a sua etiologia, sabe-se que a esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico idiopático, supostamente multifatorial, relativo a fatores genéticos e ambientais. Portanto, o analisar o risco que um fator ambiental externo, como a cannabis, exerce sobre o desenvolvimento da doença psiquiátrica é dificultosa a inferência precisa do risco isolado. Seguindo essa perspectiva, Arnold et al. (2015) ressalta que a análise meticulosa da dicotômica relação entre cannabis e psicoses, como a esquizofrenia, forneceria maior amparo para entender os fenômenos desse psicoativo nos transtornos psicológicos, posto que essas evidências paradoxais entre o efeito etiológico, agravante ou atenuante dessa psicose dificultam o desmembramento das teses até agora desenvolvidas. Diante disso, Sevy et al. (2010) mostrou que algumas teses tentam relacionar a cannabis como causa etiológica da esquizofrenia, tais como Tanda, et al. (1997), e Dean, et al. (2001), todavia, essas teses sempre estão ligadas a predisposições genéticas. Ao analisar-se a outra perspectiva como os efeitos da cannabis temos Kloet et al. (2015) que mostra psicoativos, como a cannabis gerando efeitos como sonolência e aumento de sintomas dissociativos; Arnold et al. (2015) exhibe melhoras de algumas funções cognitivas. Desse modo, exposto tais questões, e diante a escassez literária para compreensão do amplo e paradoxal efeito do psicoativo cannabis sobre a esquizofrenia, essa revisão objetivou integrar as informações presentes na literatura, visando investigar a possível

associação do uso de cannabis e esquizofrenia, seja no aspecto etiológico, seja no aspecto dos possíveis impactos dessas substâncias em pacientes já diagnosticados com esse mesmo transtorno psicótico

METODOLOGIA

Esse estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa da literatura, visando atingir o objetivo proposto seguimos com: a identificação de um problema ainda pouco definido no mundo acadêmico, a busca da literatura (com a devida delimitação de palavras-chave, base de dados e aplicação dos critérios definidos para a seleção dos artigos), e a devida análise dos dados obtidos. Em cada artigo e documento utilizado, buscou-se os aspectos que respondiam a seguinte pergunta central: Quais os impactos, e/ou efeitos etiológicos da cannabis sobre a esquizofrenia? A pesquisa de livros e artigos internacionais realizada nos documentos indexados nas bases de dados National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) entre fevereiro a março de 2020. Para isso, foram utilizadas as combinações entre as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) em inglês: “schizophrenia” e “cannabis”. Diante dessa pesquisa inicial foram identificados 44 artigos. Realizada leitura exploratória dos resumos e então selecionados 15 artigos que atendiam os seguintes critérios inclusão: Publicações entre os anos 2010 a 2020, e, preferencialmente em língua inglesa e estudos clínicos. Foram excluídos os artigos de revisão; e os artigos que não tratavam de forma efetiva a associação etiológica da cannabis com a esquizofrenia ou que não retratassem o efeito desse psicoativo sobre essa psicose. Nota-se que, mesmo com uma delimitação temporal de 10 anos para a busca dos documentos, ainda encontramos um número limitado de artigos, retratando que essa temática ainda é pouco explorada cientificamente.

RESULTADOS

Os 15 artigos selecionados foram categorizados de acordo com a sua abordagem de associação entre a cannabis e a esquizofrenia.

- **Uso de Cannabis como fator predisponente da esquizofrenia**

Evidências crescentes, advindas de análises epidemiológicas, indicam que o uso de maconha aumenta o risco de desenvolver esquizofrenia. Inúmeros estudos como: Stadelmann et al. (2011); Sagnik Bhattacharyya et al. (2014); Freeman et al. (2014), constataram essa tendência, sugerindo certo consenso dentro da literatura, apesar da Cannabis ser apenas um dos possíveis fatores predisponentes. O delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o principal ingrediente psicoativo da Cannabis, é o endocanabinóide responsável por essa associação (STADELMANN et al., 2011), e, sua atividade é mediada agonisticamente por

receptores canabinóides centrais (CB1), localizados em taxas mais altas no córtex cerebral, nos gânglios da base, no hipocampo, no córtex cingulado anterior e no cerebelo. Seus efeitos induzem agudamente os sintomas transitórios do tipo psicótico (BHATTACHARYYA et al., 2012, 2015), que variam entre paranóia, afeto negativo (ansiedade, preocupação, depressão, pensamentos negativos sobre si mesmo), uma série de experiências anômalas e uma capacidade de memória de trabalho reduzida (FREEMAN et al., 2014). A associação do $\Delta 9$ THC com o aumento dos riscos de desenvolvimento de esquizofrenia, provavelmente, possui relação genética. Uma das suspeitas foi a verificação do polimorfismo de repetição tripla, (AAT)_n, que está associado à dependência de substâncias, bem como à esquizofrenia. Outro achado que corrobora essa hipótese foi a associação do polimorfismo (AAT)_n e o potencial do P300 na dependência de substâncias, uma vez que a geração deficiente desse potencial cognitivo é um achado robusto para esquizofrenia (JOHNSON et al., 1997; BRAMON et al., 2004).

Além disso, como resultado de um estudo vanguardista, foi sugerido que variações no CNR1, o gene que codifica os receptores CB1, podem alterar diferencialmente a sensibilidade aos efeitos agudos dos canabinóides na geração de P300 em indivíduos saudáveis, relacionando-se à esquizofrenia (STADELMANN et al., 2011). Entretanto, existe ainda uma hipótese paralela dentro da literatura, que sugere essa relação entre psicose e maconha pelo locus rs2494732 do genótipo AKT1 (MORGAN et al., 2018). Não obstante, existem outros fatores de vulnerabilidade além da genética, dentre eles estão: experiências traumáticas na infância; a quantidade, a frequência e o tipo de Cannabis; e a idade precoce de exposição. É consensual que a cannabis de alta potência, caracterizada por níveis máximos de THC e reduzidos de Canabidiol (CBD), são mais prejudiciais que outras apresentações (AMSTERDAM et al., 2018); porém, nenhum dos estudos avaliou seu uso relacionado à incidência de esquizofrenia.

Por fim, contrapondo a afirmativa quase uníssona dos outros estudos, apenas um obteve como achado a não associação significativa entre o início da esquizofrenia e os transtornos por uso de Cannabis. Os autores sugeriram aos futuros estudos maior abrangência e consideração de variáveis (SEVY S. et al 2010).

- **Uso da Cannabis como agravante da esquizofrenia**

O perfil epidemiológico dos pacientes com transtorno psicótico constitui um grupo de alta prevalência no consumo de Cannabis (KOSKINEN et al., 2010). As causas que os motivam, obtidas de um estudo qualitativo, indicam que a recompensa buscada pelo uso da maconha está relacionada a motivos sociais, ao prazer, a sensação de estar alterado e a melhora de sintomas positivos e/ou negativos. No entanto, pacientes que fazem uso contínuo da maconha possuem maior tendência a piores resultados no quadro da doença e, estatisticamente, contabilizam um número maior de recaídas e internações hospitalares.

Além disso, usuários de maconha possuem desenvolvimento mais frequente de sintomas positivos da psicose, com efeitos mais longos que o comum (MACHIELSON et al., 2010). Outros achados

importantes de um mesmo estudo indicam que pacientes com esquizofrenia que usam Cannabis de alta potência (HPC) têm maior agravamento da doença do que os pacientes que não são expostos ou que descontinuam sua exposição à maconha; e, que pacientes que fazem uso contínuo de HPC apresentam mais episódios psicóticos e maior probabilidade de (re)hospitalizações (SCHOLER T. et al., 2016).

Em divergência aos agravantes apontados pelos demais estudos, Barroeclough C. et al. (2013) apenas um observou que o uso de Cannabis e de outras drogas não tinham diferenças significativas na maior presença de sinais e sintomas positivos de psicose.

Ademais, foi encontrado que doses mais altas ou mais baixas de cannabis não se relacionam com a severidade da psicose. E nesse mesmo estudo, não foi encontrada nenhuma evidência entre cannabis e uma intensificação da esquizofrenia. A única observação realizada foi a queda da capacidade cognitiva nos pacientes viciados em maconha, mas não relacionada ao respectivo transtorno.

- **Uso terapêutico da Cannabis à esquizofrenia**

A Cannabis pode aumentar a incidência de esquizofrenia e o déficit neurocognitivo em usuários saudáveis e em pacientes que já possuem o transtorno esquizofrênico. A maioria dos artigos consultados concorda que o uso de cannabis pode agravar o quadro da doença psicótica, porém, dentro dos estudos recrutados, há aqueles que apontam que, em pacientes que já possuem psicoses, a maconha pode apresentar efeitos atenuantes na sintomatologia (CUNHA et al., 2013). Esse efeito constatável de potencial terapêutico é oriundo do Canabidiol (CBD), que é o segundo constituinte mais abundante da Cannabis sativa (AMSTERDAM et al. 2018). Evidências pré-clínicas de diversas fontes sugerem atividade antipsicótica e neuroprotetora do CBD (ROSER et al., 2010), sendo ele um antagonista não competitivo do receptor CB1, o que reduz os efeitos ansiogênicos, cognitivos e perceptivos do THC (PERTWEE et al., 2008).

Um estudo observou sua capacidade de produzir efeitos opostos ao THC em várias tarefas e avaliações de neuroimagem funcional (MORGAN et al., 2018). Além desse potencial farmacológico, também é conhecida a propriedade do CBD não ser psicogênico (AMSTERDAM et al., 2018). Um estudo de vanguarda observou relações interessantes estabelecidas pelo CBD isolado e combinado ao THC. Primeiramente, a saber, a capacidade de reduzir os níveis basais de sintomas psicômiméticos em usuários leves, mas não em pesados, se administrado isoladamente; além da exposição crônica ao CBD parecer desenvolver menos casos de sintomas psicóticos em relação aos que foram expostos ao THC.

Já quando a apresentação é administrada combinada, percebeu-se uma redução da ansiedade e dos sintomas psicóticos, em relação à quando o THC foi administrado isoladamente. No entanto, ressalva-se que a administração de THC e THC+CBD aumentam os sintomas negativos na breve escala de classificação psiquiátrica (BPRS), juntamente com distorções perceptivas e desorganização cognitiva no PSI (MORGAN et al., 2018). Esses achados implicam que fumar maconha enriquecida em CBD (e com a

concentração reduzida de THC) pode ser menos prejudicial para pacientes com distúrbios psicóticos que não podem ou não querem parar de consumir Cannabis (ZUARDI A.W. et al., 2012 ;ISEGER T.A. et al., 2015).

Portanto, a prescrição de maconha contendo menos THC e mais CBD, como substituição à Cannabis de alta potência, é uma forma eficiente de redução de danos, isto é, conciliar a permissão do uso de maconha à redução de episódios psicóticos e de (re)hospitalizações, como consequência (MORGAN et al., 2018). Quanto à questão da proporção da administração do CBD junto ao THC, com a finalidade de suprimir os efeitos nocivos do THC, a pesquisa foi inconclusiva; entretanto, observou-se que, ao contrário do esperado, ao ser aplicado o combinado CBD com THC na proporção 2:1, respectivamente, não foram constatados efeitos sob os sintomas psicomiméticos (MORGAN et al., 2018).

Ou seja, apesar da constatação dos possíveis efeitos terapêuticos do CBD, seus efeitos ainda são incompreendidos dentro da literatura, principalmente nas apresentações combinadas. O que, por outro lado, torna mais compreensivo o aparente paradoxo dos efeitos da maconha nos indivíduos portadores de esquizofrenia, uma vez que os fitocannabinóides que a compõe possuem efeitos relativos às suas proporções. De toda forma, novos estudos são suscitados para melhor compreensão desse potencial farmacológico.

CONCLUSÃO

As evidências corroboram que a maconha é um dos fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de esquizofrenia, devido ao THC, e possivelmente essa associação possui também vínculo genético, apesar disso ainda fomentar discussões. Quanto à exposição da Cannabis em indivíduos que são portadores do transtorno esquizofrênico, os resultados dividem-se em duas frentes: os possíveis efeitos nocivos marcados por manifestação de sintomas positivos na doença esquizofrênica, gravidade de doença e hospitalizações e, os possíveis efeitos terapêuticos (farmacológicos) marcados por ação antipsicótica e neuroprotetora do CBD. No primeiro caso, a amostra da literatura analisada apresentou apenas uma divergência em relação à maconha como agravante da doença. Já no segundo caso, o CBD mostrou-se promissor à ação antipsicótica; apesar de seus efeitos ainda serem variáveis por não sabermos a devida proporção que deveria ser combinada ao THC.

REFERÊNCIAS

Amsterdam, J. V., et al. Acceptance of pharmaceutical cannabis substitution by cannabis using patients with schizophrenia. *Harm Reduction Journal*, v. 15, n. 1, p 1-4, 2018.

Arnold, C., et al. Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, v. 168, n. 1-2, p. 231-237, 2015.

Barrowclough, C., et al. Does Change in Cannabis use in Established Psychosis Affect Clinical Outcomes?. *Schizophrenia Bulletin*, v. 39, n. 2, p. 339-348, 2013.

- Bhattacharyya, S., et al. Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *European Neuropsychopharmacology*, v. 25, p. 2637, 2015.
- Buchy, L., et al. Impact of substance use on conversion to psychosis in youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, v. 156, n. 0, p. 277-280, 2014.
- Freeman, D., et al. How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) to Identify Key Cognitive Mechanisms Leading to Paranoia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 42, n. 2, p. 391-399, 2015.
- French, L., et al. Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia, and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry*, v. 72, n. 10, p. 1002-1011, 2015.
- Madigan K., et al. A multi-center, randomized controlled trial of a group psychological intervention for psychosis with comorbid cannabis dependence over the early course illness. *Schizophrenia Research*, v. 143, p. 138-142, 2013.
- Morrison, P. D., et al. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol Elicits Schizophrenia-Like Negative Symptoms Which Are Distinct From Sedation. *Human Psychopharmacology*, v. 26, n. 1, p. 77-80, 2011.
- Morgan, C. J. A., et al. Individual and Combined Effects of Acute delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Psychotomimetic Symptoms and Memory Function. *Translation Psychiatry*, v. 8, n. 1, p. 181-190, 2018.
- Impey, D., et al. Mismatch negativity in tobacco-naive cannabis users and its alteration with acute nicotine administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 136, p. 73-81, 2015.
- Kloet, D. V. H. D., et al. MDMA, Cannabis, and Cocaine Produce Acute Dissociative Symptoms. *Psychiatry Research*, v. 228, n. 3, p. 907-912, 2015.