

Associações entre o uso de cannabis e esquizofrenia: uma revisão da literatura

Associations between cannabis use and schizophrenia: a literature review

Lucas Rocha de Britto¹, Arão Nogueira de Araújo², Roberto Paulo Correia de Araújo³,
Eduardo Pondé de Sena^{4*}

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. UFBA; ²Doutorando do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. ICS. UFBA; ³Professor Titular de Bioquímica. Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. ICS. UFBA; ⁴Professor Associado de Farmacologia. Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. ICS. UFBA.

Resumo

Objetivo: revisar a literatura sobre a associação entre uso de cannabis e o desenvolvimento de esquizofrenia. **Metodologia:** revisão sistemática da literatura realizada em bases de dados eletrônicas (PubMed e SciELO), que inclui revisões e estudos observacionais (estudos de coorte e cortes transversais) publicados no período de janeiro de 2000 a novembro de 2015, além de estudos encontrados mediante busca manual. **Resultados:** ao final do processo de busca e pré-seleção dos artigos pela leitura do título e do resumo, foram selecionados 13 artigos. Após a leitura na íntegra, foram selecionados 11 artigos para compor a revisão sistemática. **Conclusões:** há uma sugestiva associação entre uso de cannabis e risco de esquizofrenia, com um aumento do risco verificado especialmente nas situações de predisposição a psicoses e uso precoce de cannabis. Não é possível definir uma relação causal entre uso de cannabis e esquizofrenia, porém, caso exista, a direção da associação parece ser do uso de cannabis como causa de esquizofrenia, e não o inverso. **Palavras-chave:** Cannabis. Esquizofrenia. Revisão.

Abstract

Objective: to review the literature on the association between cannabis use and the development of schizophrenia. **Methods:** a systematic review of the literature was carried out in electronic databases (PubMed and SciELO), which includes revisions and observational studies (cohort and cross-sectional studies) published from January 2000 to November 2015, and studies found through manual search. **Results:** at the end of the search process and pre-selection of items by reading the title and summary, we selected 13 articles. After reading in full, we selected 11 articles for inclusion in the systematic review. **Conclusions:** there is a suggestive association between cannabis use and risk of schizophrenia, with an increased risk observed especially in situations of predisposition to psychosis and early use of cannabis. We cannot set a causal relationship between cannabis use and schizophrenia, however, if any, the direction of the association appears to be the use of cannabis as a cause of schizophrenia, and not the reverse. **Keywords:** Cannabis. Schizophrenia. Review.

INTRODUÇÃO

A cannabis é a substância mais consumida de maneira ilícita em todo o mundo. Estima-se que aproximadamente 160 milhões de pessoas ou cerca de 4 por cento da população do mundo, entre as idades de 15 e 64 anos, fazem uso de cannabis pelo menos uma vez ao ano (LEGGETT, 2006). As propriedades psicoativas da cannabis são principalmente devido ao delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) (ASHTON, 2001). O teor de THC da maconha, como a cannabis é comumente referida no Brasil, tem aumentado significativamente desde o final da década de 1960 de cerca de 1 a 5 por cento, para algo como 10 a 15 por cento. Este aumento de concentração do THC pode contribuir para o aumento das taxas de transtornos por uso

de cannabis (CLARK; CAPUZZI; FICK, 2011).

Os diagnósticos psiquiátricos de abuso e dependência de cannabis, no DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; TASK FORCE ON, 2000), foram substituídos por um diagnóstico, o transtorno por uso de cannabis, no DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Embora a diferença entre os distúrbios dos DSM-IV-TR e DSM-5 seja imprecisa, a dependência de cannabis é aproximadamente comparável ao transtorno por uso de cannabis, subtipos de moderado a grave, enquanto o abuso de maconha é semelhante ao subtipo leve.

A esquizofrenia é uma doença complexa, caracterizada, principalmente, por sintomas positivos, negativos, cognitivos (ou desorganizados) e déficits neurofisiológicos, cuja etiopatogenia não está totalmente esclarecida. Não obstante, tal transtorno mental é considerado de origem multifatorial, com a participação de alterações genéticas e fatores ambientais precoces e tardios (ANDRADE, 2011). Apesar de poder surgir de forma abrupta,

Correspondente/Corresponding: – *Eduardo Pondé de Sena – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. Avenida Reitor Miguel Calmon, S/N. Vale do Canela. Sala 400. Salvador-BA, Brasil. – Tel: (71) 3283-8959. – E-mail: eduardopondedesena@gmail.com

o quadro mais frequentemente se inicia de maneira insidiosa. Assim, os primeiros sinais e sintomas da doença aparecem mais comumente durante a adolescência ou no início da idade adulta. Inicialmente é comum uma fase pré-mórbida, na qual o indivíduo já apresenta déficits cognitivos, motores ou sociais. Em seguida, sintomas prodrômicos pouco específicos, incluindo perda de energia, iniciativa e interesses, humor depressivo, isolamento, comportamento inadequado, negligência com a aparência pessoal e higiene, podem surgir à fase pré-mórbida e permanecer por algumas semanas ou até meses antes do aparecimento de sintomas mais característicos da doença (DA SILVA, 2006).

Alucinações e delírios são frequentemente observados em algum momento durante o curso da esquizofrenia. As alucinações visuais ocorrem em 15%; as auditivas em 50%; e as táteis em 5% de todos os sujeitos; enquanto, os delírios, em mais de 90% deles (PULL; MAJ; SARTORIUS, 2005).

A exposição à cannabis parece desempenhar um papel de relevo na etiopatogênese da Esquizofrenia. O aumento do consumo mundial, o melhor conhecimento do sistema endocanabinóide e dados epidemiológicos recentes renovaram o interesse pelo esclarecimento da relação entre o consumo de cannabis e o desenvolvimento de transtornos psicóticos (ANDRADE, 2011).

Os estudos de coorte prospectivos sugerem que o uso precoce de cannabis está associado a um aumento do risco de desenvolver psicoses (ARSENAULT et al., 2002; FERGUSSON; HORWOOD; SWAIN-CAMPBELL, 2003; HENQUET et al., 2005; MCGRATH et al., 2010; VAN OS et al., 2002; ZAMMIT et al., 2002). Com base nesses estudos e em uma série de outras linhas de evidência, as revisões em geral tendem a considerar que o consumo de cannabis é um fator de risco modificador para esses resultados (DEGENHARDT et al., 2009; FERNANDEZ-ESPEJO et al., 2009; MOORE et al., 2007; SEMPLE; MCINTOSH; LAWRIE, 2005; SEWELL et al., 2010). No entanto, existem persistentes preocupações de que a associação pode refletir tendências metodológicas e fatores confundidores não avaliados (FERGUSSON; HORWOOD; SWAIN-CAMPBELL, 2003; HALL; DEGENHARDT, 2008). Assim, existem ainda questões não resolvidas em torno da natureza da associação e se há efeito causal (SEMPLE; MCINTOSH; LAWRIE, 2005).

METODOLOGIA

O período de publicação de artigos considerado para inclusão na presente revisão foi aquele compreendido entre os anos 2000 e 2015, salvo estudos apontados como de referência na área de psiquiatria. As populações-alvo dos estudos acompanhados para a avaliação dos efeitos do cannabis foram de indivíduos na faixa etária de 10 a 75 anos, que fizeram ou fazem uso de cannabis. Os idiomas considerados foram o Português e o Inglês. Os tipos de estudos considerados foram: artigos originais, estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados), estudos

observacionais (casos-controle, cortes transversais e coortes) que discriminassem a associação entre uso de cannabis e esquizofrenia propriamente dita (e não apenas com outras psicoses em geral) e, utilizassem, para avaliar a associação em questão, medidas numéricas para avaliação do risco, tais como: frequência de casos; risco relativo (RR); odds ratio (OR); taxa de incidência (IRR); e intervalo de confiança (IC). Também, o texto dos artigos deveria estar disponível, na íntegra, para livre acesso.

As fontes de informação usadas foram, principalmente, as bases de dados do SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>) e da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

A estratégia de pesquisa utilizada foi a busca nos sites supracitados usando descritores específicos como: cannabis; psychosis; psychotic; disorder; schizophrenia (ou esquizofrenia); risk (ou risco). Ainda, os descritores booleanos utilizados buscaram as seguintes associações: cannabis AND schizophrenia; cannabis AND use AND risk AND schizophrenia OR psychosis OR psychotic disorders.

Inicialmente, foram avaliados os trabalhos que associavam cannabis e esquizofrenia da seguinte maneira:

1 – Foram pesquisados, mediante os descritores supracitados, trabalhos que tivessem no título ou no resumo, o termo: cannabis ou schizophrenia ou esquizofrenia. Foram encontrados 773 artigos.

2 – Adicionaram-se os seguintes filtros: estudos observacionais, com o texto integral disponível gratuitamente; publicados a partir do ano de 2000; nos idiomas inglês e português; e realizados com humanos. Restaram 141 artigos.

3 – Foi realizada leitura do título e do resumo, como pré-seleção, para avaliar se a temática abordada no trabalho coincidia com o objetivo desta revisão. Restaram 13 artigos.

4 – Houve dois artigos duplicados e outro que não citava a Esquizofrenia destacadamente, sendo todos esses excluídos. Foram selecionados, no total, 10 artigos que preenchiam os critérios pré-estabelecidos para leitura na íntegra.

A busca por artigos nos sites PubMed e SciELO, resultou em um total de 10 artigos que preencheram todos os critérios estabelecidos, sendo 8 estudos de coorte e 2 de corte transversal. Tal resultado, adicionado ao de um artigo obtido mediante busca manual, totalizou 11 artigos incluídos. Os dados foram obtidos a partir da leitura dos trabalhos selecionados.

Os critérios de exclusão foram: artigos em quaisquer línguas que não o Inglês ou Português; estudos não disponíveis gratuitamente; estudos anteriores ao ano 2000; estudos que não citavam a Esquizofrenia separadamente; e estudos *in vitro* ou com animais.

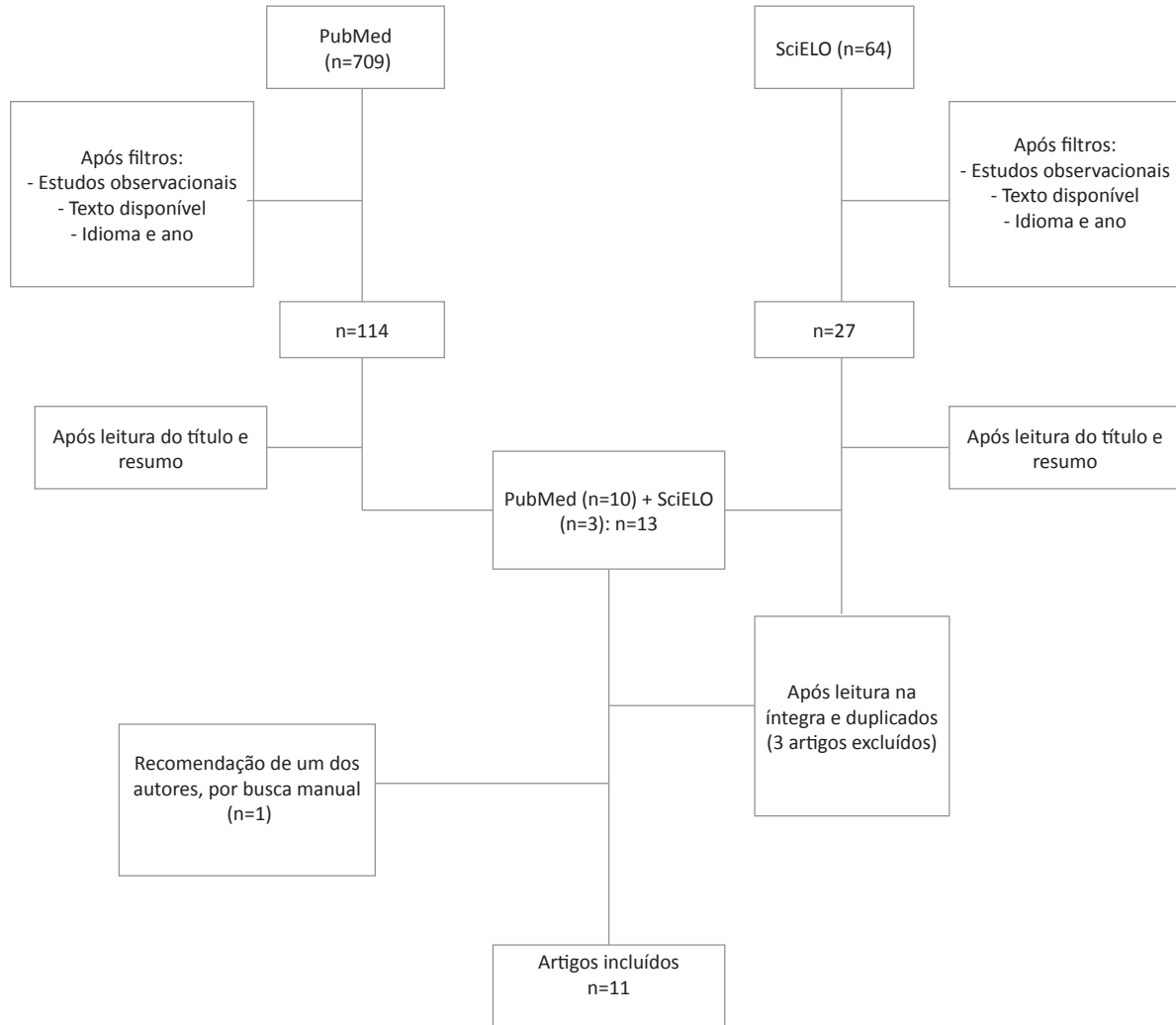
Para este tipo de estudo não há necessidade de análise e parecer por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo ratifica a Resolução CNS-MS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

RESULTADOS

Foi encontrado um total de 11 artigos na literatura

que atendiam aos critérios de inclusão (Figura 1 e Quadro 1).

Figura 1 – Processo de busca de dados



Quadro 1: Artigos incluídos na revisão

| Título do Artigo / Autores / Ano | Amostra | Metodologia | Fatores Controlados | Resultados após ajustes |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cannabis and Schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts / Andréasson et al. /1987 | 45570 (sexo masculino) entre 18-21 anos | Coorte prospectiva | Diagnósticos psiquiátricos aos 18 anos, suporte social e familiar, adaptação escolar, álcool, tabaco e solvente | OR= 2.3 (IC de 95%: 1.0-5.3) p/ uso > 10 vezes OR= 1.5 (IC de 95%: 0.6-3.3) p/ uso 1-10x Não significativo |
| Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study / Arseneault et al. /2002 | 759 entre 11-26 anos (ambos os sexos) | Coorte prospectiva | Gênero, status socioeconômico e sintomas psicóticos anteriores ao uso de cannabis | OR= 3.12 (IC de 95%: 0.73-13.28) Não significativo |
| Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study / Zammit et al. /2002 | 50,053 indivíduos (sexo masculino) dos 18-45 anos | Coorte prospectiva | Diagnóstico Psiquiátrico aos 18 anos, QI, integração social, local onde cresceu, tabaco | OR= 3.1 (IC de 95%: 1.7-5.5) p/ uso > 50x |
| Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study / Van Os et al. / 2002 | 4045 (ambos os sexos) entre 18-64 anos | Coorte prospectiva | Idade, gênero, etnia, status conjugal, educação, moradia urbana, discriminação sócio-econômica e uso de outras drogas | OR= 2.11 (IC de 95%: 0.78-5.71) Não significativo |
| Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners / Farrel et al. / 2002 | 503 (ambos os sexos) entre 16-40 anos | Corte transversal | Condições sócio-demográficas, eventos estressantes, saúde geral, doenças psiquiátricas, etnia, idade, história criminal e infância | OR= 3.27 (IC de 95%: 1.61-6.61) p/ aqueles com dependência severa de cannabis |
| Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-Methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction / Caspi et al. /2005 | 803 (ambos os sexos) entre 15-18 anos | Coorte prospectiva | Outras drogas, sintomas psicóticos na infância e QI | OR= 10.9 (IC de 95%: 2.2-54.1) p/ aqueles com vulnerabilidade genética |
| Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms / Fergusson, Horwood e Ridder /2005 | 1055 entre 17-25 anos | Corte transversal | Outras drogas, QI, criminalidade dos pais e gênero | IRR= 1.6 (IC de 95%: 1.2-2.0) |
| Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people / Henquet et al. /2005 | 2437 (ambos os sexos) entre 14-24 anos | Coorte prospectiva | Uso de outras drogas, predisposição a psicoses, idade, gênero, status socioeconômico, habitação urbana e infância | OR= 1.7 (IC de 95%: 1.1-2.5) |
| Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey / Wiles et al. / 2006 | 1795 (ambos os sexos) entre 10-74 anos | Coorte prospectiva | Idade, gênero, área de residência, suporte social, QI, tabaco, álcool, sintomas psicóticos | OR = 1.47 (IC de 95%: 0.55-3.94) p/ dependência de cannabis Não significativo |
| Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults / McGrath et al. / 2010 | 3801 (ambos os sexos) entre 0-21 anos | Coorte prospectiva (de nascimento) | Sexo, idade, doença mental em parentes e alucinações | OR= 2.2 (IC de 95%: 1.1-4.5) p/ tempo desde primeiro uso de seis anos |
| Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychosis: 35 years of follow-up of a population-based cohort / Manrique-Garcia et al. / 2012 | 41943 (sexo masculino) entre 18-19 anos | Coorte prospectiva | Diagnósticos psiquiátricos no recrutamento, QI, ter sido criado em cidade, tabagismo, "distúrbios do comportamento" | OR= 3.7 (IC de 95%: 2.3-5.8) p/ uso > 50x OR= 1.8 (IC de 95%: 1.3-2.5) p/ quem "já usou cannabis" |

Um dos artigos, considerado um estudo histórico de destaque da associação entre cannabis e esquizofrenia (ANDREÁSSON et al., 1987), avaliou a associação entre o nível de consumo de cannabis e desenvolvimento de esquizofrenia durante 15 anos de acompanhamento de

um total de 45570 recrutas suecos. Os resultados obtidos foram: uma relação dose-resposta em função do grau de consumo de cannabis, aumentando o risco relativo (RR) em 1,3, 3,0 e 8,0 vezes com relação a não usuários (RR: 1,0), respectivamente, para usuários que relataram

uso 1-10 vezes, 11-50 vezes e mais de 50 vezes. O RR manteve-se elevado entre grandes usuários de cannabis (mais de 50 vezes) mesmo após controle de possíveis confundidores, como: uso de tabaco, diagnósticos psiquiátricos prévios e uso de medicações para problemas do sistema nervoso.

Em outro estudo (ARSENEAULT et al., 2002), os pesquisadores acompanharam uma amostra de 759 pessoas, com informações completas sobre desfechos psiquiátricos na fase adulta, uso de substâncias ilícitas na fase adolescente e sintomas psicóticos na infância. A amostra foi dividida em três grupos: aqueles que nunca usaram ou usaram cannabis uma ou duas vezes aos 15 e 18; aqueles que usaram três vezes ou mais aos 18 anos e aqueles que usaram três vezes ou mais aos 15 anos, que foram acompanhados até os 26 anos e avaliados quanto aos sintomas ou diagnóstico de esquizofrenia. Como resultados, para primeiro uso de cannabis aos 15 anos, obteve-se uma OR: 5,50 (IC de 95%: 1,11-18,21), e o para primeiro uso aos 18 anos, obteve-se OR: 1,65 (IC de 95%: 0,65-4,18). Para indivíduos com sintomas psicóticos na idade de 11 anos e que fizeram uso de cannabis aos 15 e 18 anos, respectivamente, foram obtidas as seguintes OR: 3,12 (IC de 95%: 0,73-13,29) e 1,42 (IC de 95%: 0,54-3,74). Para indivíduos que faziam uso de outras drogas além de cannabis nas idades de 15 e 18 anos, foram encontradas, respectivamente, as seguintes OR: 11,38 (IC de 95%: 1,84-70,45) e 1,95 (IC de 95%: 0,76-5,01).

Outro estudo consistiu numa coorte prospectiva, com período de acompanhamento de 4 anos, realizado na cidade de Munique (Alemanha) (HENQUET et al., 2005). Foram acompanhadas 2437 pessoas jovens (entre 14 e 24 anos) com ou sem predisposição para psicoses, nascidas entre 1 de junho de 1970 e 31 de maio de 1981. Como resultado, entre o total de indivíduos portadores de pelo menos dois sintomas psicóticos durante o acompanhamento (25,3% dos indivíduos), obteve-se para os usos de cannabis: menos que uma vez ao mês, entre 3-4 vezes ao mês, entre 1-2 vezes na semana, entre 3-4 vezes na semana e quase diariamente, respectivamente, as seguintes percentagens desse total: 2,9%, 5,7%, 4,0%, 4,6% e 8,0%. A diferença no risco para desenvolvimento de transtornos psicóticos entre indivíduos consumidores de cannabis foi de 5,6% (IC de 95%: 0,4-10,8) entre indivíduos sem predisposição a transtornos psicóticos no início do estudo e, 23,8% (IC de 95%: 7,9-39,7) para indivíduos que já tinham predisposição a transtornos psicóticos na avaliação inicial.

Outro estudo baseou-se em uma coorte com 50087 recrutas militares com dados do uso de cannabis na adolescência tardia (MANRIQUE-GARCIA et al., 2012). Os indivíduos foram acompanhados durante 35 anos e observou-se o surgimento de transtornos psicóticos, sendo esse estudo um acompanhamento adicional de uma coorte da Suécia. A OR entre usuários frequentes de cannabis comparada a de não usuários foi 3,7 (IC de 95%, 2,3-5,8) para esquizofrenia, 2,2 (IC de 95%, 1,0-4,7) para

psicoses breves e 2,0 (IC de 95% 0,8-4,7) para outras psicoses não afetivas. O estudo realizou um acompanhamento adicional da coorte sueca (ANDREÁSSON et al., 1987).

Em um estudo realizado em um hospital na cidade de Brisbane, Austrália, foram avaliados 3801 adultos jovens nascidos entre 1981 e 1984 (ZAMMIT et al., 2002). Para aqueles com o primeiro uso há seis anos ou mais, houve um significativo aumento do risco de psicoses não afetivas (OR ajustada: 2,2; IC de 95%, 1,1-4,5), para aqueles com primeiro uso há 4 ou 5 anos, OR ajustada foi de 1,6 (IC de 95%: 0,8-3,2) e aqueles com duração do primeiro uso menor que 3 anos, a OR foi 1,5 (IC de 95%: 0,6-1,1).

Em outro trabalho inovador (CASPI et al., 2005), uma coorte prospectiva realizada na Nova Zelândia, diante de evidências da literatura de que o uso de cannabis por pessoas jovens é um fator de risco considerável para sintomas psicóticos na fase adulta, tal como os característicos da esquizofrenia, formulou-se a hipótese de que algumas pessoas seriam geneticamente vulneráveis aos efeitos deletérios da cannabis. Dentre os resultados, os indivíduos que faziam uso de cannabis e também portadores de genótipo COMT Val/Val apresentaram maiores percentuais aos 26 anos, quando comparados aos outros genótipos de transtorno esquizofreniforme, de auto-relatos de delírios, de alucinações e de sintomas psicóticos em geral.

Em outro estudo de releitura (ZAMMIT et al., 2002), foi realizado um acompanhamento adicional da coorte histórica sueca (ANDREÁSSON et al., 1987), estendendo o período de acompanhamento para identificar casos adicionais, obtendo um maior número de indivíduos analisados (45570 da coorte sueca e 50053 do referido estudo). Em função da frequência de uso de cannabis, as OR ajustadas para esquizofrenia obtidas para usuários de cannabis entre 11-50 vezes foi de 2,2 (IC de 95%: 1,2-4,0), enquanto para usuários mais de 50 vezes foi de 3,1 (IC de 95%: 1,7-5,5). Para os indivíduos que fizeram uso apenas de cannabis, as OR ajustadas para esquizofrenia de consumidores entre 11-50 vezes e mais de 50 vezes foram, respectivamente, 0,8 (IC de 95%: 0,1-6,0) e 6,7 (IC de 95%: 2,1-21,7). E em indivíduos que já fizeram qualquer uso apenas de cannabis, a OR ajustada foi de 1,9 (IC de 95%: 1,1-3,1).

Um estudo longitudinal que avaliou a prevalência, a incidência, o curso e as consequências de transtornos psiquiátricos, foi realizado na população holandesa geral (VAN OS et al., 2002). Dentre os resultados, as OR ajustadas para transtornos psicóticos que necessitam de tratamento, em função do consumo de cannabis no menor nível (até três dias por mês) e no maior nível (quase diariamente), foram, respectivamente: 5,10 (IC de 95%: 0,66-39,21) e 47,77 (IC de 95%: 5,91-385,94). Ao avaliar-se separadamente o efeito de cannabis e de outras drogas no surgimento de transtornos psicóticos, obtiveram-se as OR 12,01 (IC de 95%: 2,24-64,34) para uso apenas de cannabis na avaliação inicial, e 9,55 (IC de 95%: 0,90-101,52), para uso de outras drogas na avaliação inicial (psicoestimulantes, cocaína, feniclidina e drogas psicodélicas).

Em outro trabalho (FERGUSON; HORWOOD; RIDDER, 2005), avaliou-se a possível associação causal entre o uso de cannabis e psicoses, mediante um estudo longitudinal (coorte de nascimento), que acompanhou 1265 crianças neozelandesas (635 do sexo masculino e 630 do sexo feminino) por um período de 25 anos. Dentre os resultados, indivíduos que faziam uso diário de cannabis nos últimos 12 meses do acompanhamento, avaliados nas idades de 18, 21 e 25 anos, apresentaram as seguintes médias de sintomas psicóticos: 1,64; 1,61 e 1,95 ($p < 0,0001$). Na análise do efeito recíproco dos sintomas psicóticos na predisposição para uso de cannabis, utilizou-se do coeficiente B, que representa uma estimativa do efeito médio do consumo de cannabis no surgimento de sintomas psicóticos. Obteve-se, para o efeito do uso de cannabis em sintomas psicóticos, 0,352 ($p < 0,0001$) e, para o efeito dos sintomas psicóticos no uso de cannabis (efeito recíproco) -0,045 ($p > 0,25$).

Em outra investigação científica (WILES et al., 2006), objetivou-se estimar a incidência de sintomas psicóticos e os fatores de risco para esses sintomas (sendo o uso de cannabis um deles, mas não o único avaliado) mediante acompanhamento durante 18 meses de membros de uma pesquisa nacional na Grã-Bretanha. Após ajuste para escore de QI e estado civil, obteve-se as seguintes ORs para incidência de sintomas psicóticos em função do consumo de cannabis: 0,72 (IC de 95%: 0,30-1,75) para aqueles que fizeram uso no ano anterior à avaliação inicial, mas não dependentes e 1,47 (IC de 95%: 0,55-3,94) para aqueles dependentes do uso de cannabis.

No último estudo analisado (FARRELL et al., 2002), avaliou-se a associação entre o uso de drogas e psicoses funcionais (sendo a esquizofrenia a principal componente desse grupo) em uma população prisional (de um total de 3142 prisioneiros foram obtidas informações clínicas de um total de 503 pessoas). Dentre os resultados, após análise da influência individual de variáveis diversas no surgimento de psicoses funcionais, foram obtidas as OR de 2,07 (IC de 95%: 1,13-3,80) para primeiro uso de cannabis antes dos 16 anos; 1,23 (IC de 95%: 0,67-2,29) para uso de cannabis mais de 100 vezes ao longo da vida; 3,47 (IC de 95%: 1,71-7,05) para dependência de cannabis (definido como de uma a três respostas positivas para: uso diário por duas semanas ou mais; sensação de dependência; incapacidade de largar o uso; tolerância aos efeitos; sintomas de abstinência); e uma OR de 4,77 (IC de 95%: 2,04-11,12) para dependência severa de cannabis (definida como quatro ou cinco respostas positivas para as perguntas anteriores).

DISCUSSÃO

Todos os estudos incluídos nessa revisão mostraram que o uso de cannabis aumentou o risco de esquizofrenia, e que essa associação não deve ser devida ao acaso ou a uma relação causal inversa. Entretanto, a maioria dos estudos afirma que tal associação pode refletir a ocorrência de vieses ou de fatores confundidores residuais.

A persistência da associação, após controle de outras doenças psiquiátricas e realidade social, indica que cannabis é um fator de risco independente para esquizofrenia. Além disso, houve uma forte associação entre o grau de exposição à cannabis durante o período de acompanhamento dos grupos presentes nos estudos, como mostram os resultados. Saber se esse uso de cannabis precedeu os sintomas psiquiátricos ou não, nesses casos, não pode ser determinado. Entre aqueles com sintomas psiquiátricos, entretanto, um aumento no risco para desenvolvimento de esquizofrenia foi observado pelo aumento do consumo de cannabis. Isso, pode indicar um papel precipitador da cannabis no desenvolvimento de esquizofrenia em um grupo vulnerável (ANDREÁSSON et al., 1987).

Em outro estudo (ARSENAULT et al., 2002) investigadores concluíram que o uso de cannabis na juventude aumenta a probabilidade de experimentar sintomas de esquizofrenia na fase adulta. Analisando os dados, podemos perceber que usuários de cannabis aos 15 e 18 anos tinham mais sintomas de esquizofrenia do que controles aos 26 anos. O efeito foi tanto maior quanto mais precoce o uso. Pessoas que usaram cannabis aos 15 anos tiveram quatro vezes mais chances de terem diagnóstico de esquizofrenia aos 26 anos do que os controles.

Outro estudo (HENQUET et al., 2005) aponta que podemos perceber que qualquer uso de cannabis na avaliação inicial tende a aumentar o risco de sintomas psicóticos. Uma relação dose-resposta foi observada entre a frequência do uso de cannabis na avaliação inicial e o desenvolvimento de sintomas psicóticos, o que sugere causalidade.

Alguns comentários importantes sobre a associação entre cannabis e esquizofrenia são apresentados em um dos estudos (MANRIQUE-GARCIA et al., 2012), com base em uma breve revisão da literatura sobre o tema: apesar da associação entre cannabis e esquizofrenia já ser bastante clara (HALL; DEGENHARDT, 2008; MOORE et al., 2007), ainda não se sabe qual a natureza da associação e a direção causal. Vários estudos recentes dão suporte à associação causal entre cannabis e esquizofrenia (HENQUET et al., 2008; VAN OS et al., 2002; ZAMMIT et al., 2002), e há, também, evidência que a cannabis altera o curso e o prognóstico da esquizofrenia (FOTI et al., 2010; ZAMMIT et al., 2008). Em outro estudo (MANRIQUE-GARCIA et al., 2012), foi verificada uma relação dose-resposta entre uso de cannabis e esquizofrenia, mas, para as outras psicoses, essa associação foi mais fraca. As associações foram mais fortes no grupo de maior consumo, consistente com estudos prévios (HENQUET et al., 2008; MCGRATH et al., 2010).

Alguns autores iniciam alertando para o fato de que “questões metodológicas e variáveis confundidoras residuais não mensuradas costumam distorcer o efeito entre o uso de cannabis e psicoses” (MCGRATH et al., 2010). A maior duração desde o primeiro uso de cannabis foi associada à ocorrência de psicoses relatadas em adultos jovens. E, de acordo com os mesmos autores pela primeira

vez, essa associação persistiu quando analisado mediante o pareamento de irmãos (MCGRATH et al., 2010).

Em um estudo revolucionário (CASPI et al., 2005), os resultados demonstraram que um polimorfismo funcional no gene catechol-O-methyltransferase (COMT) moderou a influência do uso de cannabis na adolescência no desenvolvimento de psicoses em adultos. Portadores dos alelos valina (Val/Val) no genótipo COMT foram mais propensos a exibir sintomas psicóticos e desenvolverem esquizofrenia quando usaram cannabis. Os resultados proveem evidências de que um polimorfismo funcional no gene COMT interage com o início precoce do uso de cannabis para prever a ocorrência de psicoses na fase adulta. De acordo com o referido estudo, o gene COMT foi escolhido para estudo da esquizofrenia por três motivos: (1) o gene está localizado no cromossomo 22q11, que se acredita compor o genoma associado com esquizofrenia; (2) deleções ou mutações neste gene está associado à síndrome velocardiocfacial, e esta, por sua vez, a uma alta taxa de psicoses; (3) o produto do gene COMT está envolvido no metabolismo da dopamina, e perturbações na função dopaminérgica estão implicados na patogênese da esquizofrenia.

Investigaram ainda, em outro estudo, uma relação dose-dependente entre a frequência do uso de cannabis e risco de esquizofrenia (ZAMMIT et al., 2002). A associação entre uso de cannabis e risco de esquizofrenia foi maior entre indivíduos admitidos nos cinco primeiros anos após o recrutamento dos participantes do estudo, que eram militares, (OR ajustada de 2,1, IC de 95%: 1,2-3,7) comparado com aqueles admitidos após cinco anos (OR ajustada de 1,2, IC de 95%: 0,8-1,8). A provável explicação para o fato de uma maior associação entre cannabis e esquizofrenia nos primeiros cinco anos após recrutamento é que, pessoas com pródromo de esquizofrenia no momento do recrutamento podem ter aumentado seu uso de cannabis, talvez como um meio de automedicação, apesar de todos os indivíduos terem sido avaliados para problemas psiquiátricos no momento do recrutamento.

No estudo holandês (VAN OS et al., 2002), as associações entre cannabis e esquizofrenia permaneceram significativas após ajuste para idade, sexo, grupo étnico, status conjugal, nível educacional, urbanidade e nível de discriminação sócio-econômica sofrida pelos indivíduos na avaliação inicial. A diferença no risco de psicoses durante o acompanhamento entre aqueles que fizeram e os que não fizeram uso de cannabis foi muito maior naqueles com vulnerabilidade estabelecida para psicoses na avaliação inicial do que para aqueles sem vulnerabilidade. Algumas questões metodológicas podem ter prejudicado a veracidade dos achados: o uso de drogas pode ter sido subestimado (já que foi obtido por relatos dos próprios usuários, sem análise toxicológica).

Uma das publicações (FERGUSON; HORWOOD; RIDDER, 2005) encontrou que em todas as idades houve uma clara e alta tendência estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) para o aumento do uso de cannabis estar as-

sociado com aumento das taxas de sintomas psicóticos: pessoas jovens que usavam cannabis diariamente tiveram taxas de sintomas psicóticos que foram entre 2,3 e 3,3 vezes maiores que aqueles que não usaram cannabis. Os achados são consistentes com a visão de que o uso de cannabis e sintomas psicóticos podem ter uma relação de causa e efeito. Entretanto, essa análise não estabelece se essa associação é tal que, o aumento do uso de cannabis leva a aumento de sintomas psicóticos (e não o contrário). O uso de cannabis teve um efeito positivo e significativo ($p < 0,001$) nos sintomas psicóticos, implicando que o uso crescente de cannabis foi associado ao aumento dos sintomas, e os resultados implicam que seja improvável que o desenvolvimento de sintomas psicóticos leve ao aumento do uso de cannabis (relação inversa) e que, além disso, o desenvolvimento desses sintomas pode ter inibido ao invés de encorajar o uso de cannabis.

Alguns autores (ARSENEAULT et al., 2002; FERGUSON, HORWOOD; SWAIN-CAMPBELL, 2003; VAN OS et al., 2002) afirmam que o uso de cannabis é o único fator consistentemente associado a sintomas psicóticos em estudos longitudinais anteriores. Um estudo (WILES et al., 2006) encontrou evidente associação entre uso de cannabis e sintomas psicóticos em geral, apesar de que mais estudos são necessários para entender essa associação específica.

Em um dos estudos (FARRELL et al., 2002), os participantes (detentos) que fizeram uso de cannabis (assim como de anfetaminas, opióides ou cocaína) antes dos 16 anos estavam entre os de maior risco para psicoses funcionais. Usuários precoces de cannabis foram duas vezes mais propensos a sofrerem de psicoses. Usuários frequentes de drogas (não só cannabis, mas todas as outras, exceto heroína) tiveram maiores riscos de psicoses funcionais do que aqueles que usaram em menor quantidade (associação dose-dependente). Aqueles classificados como gravemente dependentes de cannabis foram quase cinco vezes mais propensos a terem psicoses funcionais (OR: 4,77; $p < 0,001$). Os autores desse estudo alertam que a amostra de detentos pode ter mascarado indivíduos com predisposição para psicoses não relacionada ao uso de drogas e realçam que muitas das formas de uso de drogas relatadas não estão significativamente relacionadas a psicoses e certo cuidado é necessário quando se propõe avaliar o impacto do uso de droga em transtornos psicóticos.

CONCLUSÕES

A partir da análise dos 11 estudos, podemos chegar às seguintes conclusões: apenas dois dos estudos avaliados (FERGUSON; HORWOOD; RIDDER, 2005; HENQUET et al., 2005) afirmaram existir relação causal entre o uso de cannabis e risco de esquizofrenia, sendo necessários mais estudos para afirmar essa associação. Há uma associação sugestiva entre o uso de cannabis e o risco de esquizofrenia.

Parece improvável que a associação entre uso de cannabis e risco de esquizofrenia seja devido a fatores

confundidores ou erros metodológicos, uma vez que a associação se manteve sugestiva mesmo após controle desses fatores. O uso de cannabis aumenta o risco de esquizofrenia e outras psicoses; especialmente quanto mais precoce for o uso, e naqueles indivíduos com predisposição para psicoses. Predisposição para psicoses na avaliação inicial não influenciou um maior uso de cannabis durante o acompanhamento, afastando, assim, a “hipótese da automedicação”. A direção da causalidade, caso exista, parece ser do uso de cannabis levando a sintomas psicóticos, e não o inverso

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. Arlington, 2013.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; TASK FORCE ON, D.I. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR**. Washington, DC, 2000. ISBN: 0890420246 9780890420249.
3. ANDRADE, M. H. C. N. de. **O papel da cannabis na etiopatogênese da esquizofrenia**. 2011. 35 f. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal, 2011.
4. ANDREÁSSON, S. et al. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. **Lancet**, London, v. 2, n. 8574, p. 1483-1486, Dec. 1987.
5. ARSENEAULT, L. et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. **Bmj**, London, v. 325, n. 7374, p. 1212-1213, Nov. 23 2002.
6. ASHTON, C. H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. **Br. J. Psychiatry**, London, v. 178, n. 2, p. 101-106, 2001.
7. CASPI, A. et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. **Biol. psychiatry**, New York, v. 57, n. 10, p. 1117-1127, May 2005.
8. CLARK, P. A.; CAPUZZI, K.; FICK, C. Medical marijuana: Medical necessity versus political agenda. **Med. Sci. Monit.**, Warsaw, v. 17, n. 12, p. RA249-RA261, Nov. 2011.
9. DA SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicol. USP**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.
10. DEGENHARDT, L. et al. Should burden of disease estimates include cannabis use as a risk factor for psychosis? **PLoS med.**, San Francisco, v. 6, n. 9, p. e1000133, Sept. 2009.
11. FARRELL, M. et al. Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. **Br. j. psychiatry**, London, v. 181, p. 393-398, Nov. 2002.
12. FERGUSSON, D. M.; HORWOOD, L. J.; RIDDER, E. M. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. **Addiction**, London, v. 100, n. 3, p. 354-366, Mar. 2005.
13. FERGUSSON, D. M.; HORWOOD, L. J.; SWAIN-CAMPBELL, N. R. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. **Psychol. med.**, London, v. 33, n. 1, p. 15-21, Jan. 2003.
14. FERNANDEZ-ESPEJO, E. et al. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. **Psychopharmacol.**, Berlin, v. 206, n. 4, p. 531-549, Nov. 2009.
15. FOTI, D. J. et al. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. **Am. j. psychiatry**, Arlington, v. 167, n. 8, p. 987-993, Aug. 2010.
16. HALL, W.; DEGENHARDT, L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. **World psychiatry**, Milan, v. 7, n. 2, p. 68-71, 2008.
17. HENQUET, C. et al. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. **Schizophr. bull.**, Rockville, v. 34, n. 6, p. 1111-1121, Nov. 2008.
18. HENQUET, C. et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. **Bmj**, London, v. 330, n. 7481, p. 11, Jan. 2005.
19. LEGGETT, T. A review of the world cannabis situation. **Bull. narcn**, Geneve, v. 58, n. 1-2, p. 1-155, 2006.
20. MANRIQUE-GARCIA, E. et al. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. **Psychol. med.**, London, v. 42, n. 6, p. 1321-1328, June 2012.
21. MCGRATH, J. et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. **Arch gen. psychiatr.**, Chicago, v. 67, n. 5, p. 440-447, May 2010.
22. MOORE, T. H. et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. **Lancet**, London, v. 370, n. 9584, p. 319-328, July 28 2007.
23. PULL, C.; MAJ, M.; SARTORIUS, N. Diagnóstico da esquizofrenia: uma revisão. **Esquizofrenia**, [S. l.], p. 13-70, 2005.
24. SEMPLE, D. M.; MCINTOSH, A. M.; LAWRIE, S. M. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. **J. psychopharmacol.**, Thousand Oaks, v. 19, n. 2, p. 187-194, Mar. 2005.
25. SEWELL, R. A. et al. Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos dos canabinoides: relevância para a psicose e a esquizofrenia. **Rev. bras. psiquiatr.**, São Paulo, v. 32, p. 515-530, 2010.
26. VAN OS, J. et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. **Am. j. epidemiol.**, Baltimore, v. 156, n. 4, p. 319-327, 2002.
27. WILES, N. J. et al. Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. **Br. j. psychiatry**, London, v. 188, p. 519-526, June 2006.
28. ZAMMIT, S. et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. **BMJ.**, London, v. 325, n. 7374, 2002.
29. ZAMMIT, S. et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. **Br. j. psychiatry**, London, v. 193, n. 5, p. 357-363, Nov. 2008.

Submetido em: 10/03/2016

Aceito em: 29/03/2016