



OS EFEITOS DO USO PRECOCE DE CANNABIS E O RISCO DE ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO NARRATIVA

THE EFFECTS OF EARLY CANNABIS USE AND THE RISK OF SCHIZOPHRENIA:
A NARRATIVE REVIEW

LOS EFECTOS DEL CONSUMO TREPURANO DE CANNABIS Y EL RIESGO DE
ESQUIZOFRENIA: UMA REVISIÓN NARRATIVA

Mariana Silva dos Santos¹
Fernanda de Moura Soares²
Aline Santos Monte³

Manuscrito recebido em: 04 de julho de 2022.

Aprovado em: 26 de junho de 2023.

Publicado em: 14 de dezembro de 2023.

Resumo

Objetivo: O presente artigo busca sintetizar as produções científicas sobre a associação do uso nocivo de cannabis durante a adolescência e o risco de esquizofrenia. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa através de busca nas bases de dados Scielo, Pepsic, PNAS e Pubmed. Foram incluídos no estudo artigos originais, de revisão e literatura cinzenta nos idiomas inglês, espanhol e português. Na seleção da amostra optou-se por incluir documentos oficiais nacionais e internacionais, no período de 2012 a 2022, sendo excluídos aqueles que não se encaixavam ao tema. **Resultados:** As principais evidências corroboram para uma correlação neurobiológica entre o uso problemático da maconha e o desenvolvimento de esquizofrenia em indivíduos com predisposição genética, indicando que há influência de fatores genéticos e ambientais, pois o uso crônico da *cannabis* pode precipitar o surgimento de Esquizofrenia em indivíduos vulneráveis geneticamente. **Considerações finais:** Embora que as evidências não considerem uma relação causal entre o uso crônico de *cannabis* e o surgimento de esquizofrenia, hoje sabe-se que *Cannabis* é um fator de risco neste processo.

Palavras-chave: *Cannabis*; Esquizofrenia; Predisposição genética para doença.

Abstract

Objective: This article seeks to synthesize the scientific productions on the association between the harmful use of cannabis during adolescence and the risk of schizophrenia. **Methods:** This is a narrative review by searching the Scielo, Pepsic, PNAS and Pubmed

¹ Especialista em Atenção Integral para Álcool e outras Drogas pela Escola de Saúde Pública do Ceará. Psicóloga na Secretaria Municipal de Saúde de Caucaia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0229-3009> Email: marianast61@hotmail.com

² Mestra em Saúde do Adulto e da Criança pela Universidade Federal do Maranhão. Docente no Centro Universitário Christus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2837-7489> Email: profa.fernandasoares@gmail.com

³ Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Docente na Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2107-1196> Email: alinesmonte@yahoo.com.br



databases. Original, review and gray literature articles in English, Spanish and Portuguese were included in the study. The selection of articles, national and international official documents covered the period from 2012 to 2022, excluding articles that did not fit the theme.

Results: The main evidences support a neurobiological correlation between the problematic use of marijuana and the development of schizophrenia in individuals with genetic predisposition, indicating that there is an influence of genetic and environmental factors, since the chronic use of marijuana can precipitate the emergence of Schizophrenia in genetically vulnerable individuals. **Final considerations:** Although the evidence does not consider a causal relationship between the chronic use of cannabis and the onset of schizophrenia, it is now known that cannabis is a risk factor in this process.

Keywords: Marijuana; Schizophrenia; Genetic predisposition to disease.

Resumen

Objetivo: Este artículo busca sintetizar las producciones científicas sobre la asociación entre el uso nocivo de cannabis durante la adolescência y el riesgo de esquizofrenia. **Métodos:** Se trata de una revisión narrativa mediante búsqueda en las bases de datos Scielo, Pepsic, PNAS y Pubmed. Se incluyeron en el estudio artículos originales, de revisión y de literatura gris en inglés, español y portugués. La selección de artículos, documentos oficiales nacionales e internacionales abarcó el período de 2012 a 2022, excluyendo artículos que no encajaban en la temática. **Resultados:** Las principales evidencias sustentan una correlación neurobiológica entre el uso problemático de marihuana y el desarrollo de esquizofrenia en individuos con predisposición genética, indicando que existe una influencia de factores genéticos y ambientales, ya que el uso crónico de marihuana puede precipitar la aparición de esquizofrenia en individuos genéticamente vulnerables. **Consideraciones finales:** Aunque la evidencia no considera una relación causal entre el uso crónico de cannabis y la aparición de esquizofrenia, ahora se sabe que el cannabis es un factor de riesgo en este proceso.

Palabras clave: Marihuana; Esquizofrenia; Predisposición genética a la enfermedad.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que afeta quase todos os aspectos da atividade mental, incluindo distorções do pensamento, da percepção, das emoções, da linguagem, do senso de identidade e do comportamento. Os sintomas estão associados a diversos graus de prejuízos sociais e funcionais persistentes, o qual provocam uma distorção extrema da realidade¹.

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), em sua 5ª edição, a prevalência da esquizofrenia ao longo da vida varia entre 0,3 e 0,7 %, se manifesta geralmente ao fim da adolescência e início da idade adulta. O diagnóstico requer dois ou mais sintomas característicos, como delírios, alucinações, fala e/ou comportamento desorganizado, sintomas negativos por um



período de seis meses; e sinais prodrômicos da enfermidade com prejuízos sociais, ocupacionais ou de autocuidado evidentes por seis meses, incluindo um mês de sintomas ativos².

Entre os fatores de risco envolvidos para o desenvolvimento da esquizofrenia, considera-se a condição genética, os influentes ambientais e o uso crônico de substâncias psicoativas. Indivíduos com esquizofrenia tendem a ter um aumento pela procura das drogas. O uso crônico da *cannabis*, entre outros tóxicos, pode ser tanto um fator desencadeante como uma consequência para quadros psíquicos^{3,4}.

De acordo com os dados do Relatório Mundial sobre Drogas da Organização das Nações Unidas sobre o uso não medicinal da *cannabis*, cerca de 209 milhões de pessoas no mundo possuíam um padrão de uso contínuo da substância, com idades entre 15 a 64 anos, e em comparação com os adultos, a prevalência de uso de *cannabis* foi maior entre os adolescentes. O relatório enfatiza as evidências científicas que indicam que o início precoce de *cannabis* afeta o desenvolvimento cerebral dos jovens, aumenta a probabilidade de levar ao uso regular e quando em uso frequente também está associado ao aumento da probabilidade de transtornos depressivos, bem como pensamentos e comportamentos suicidas⁵.

Nesse sentido, a literatura investiga a associação entre o uso problemático de *cannabis* e o risco de transtornos mentais. Usuários crônicos de *cannabis*, com histórico familiar de esquizofrenia, são mais suscetíveis a desenvolver o transtorno em determinadas circunstâncias. No entanto, ainda não está claro se indivíduos não predispostos geneticamente, que possuem um padrão de uso crônico da substância, estão diretamente vulneráveis ao transtorno e por que em quais circunstâncias os fatores de risco podem precipitar a doença. Deste modo, o presente artigo busca sintetizar as produções científicas sobre a associação do uso nocivo de *cannabis* durante a adolescência e o risco de esquizofrenia.

MÉTODO

Visando cumprir o objetivo proposto foi realizada uma revisão narrativa. Os artigos de revisão narrativa são publicações com a finalidade de descrever e discutir o estado da arte de um determinado assunto, estudos essenciais para contribuir no debate de determinadas temáticas, levantando questões e colaborando para



a atualização do conhecimento⁶. As buscas se basearam na pergunta de pesquisa: quais os efeitos nocivos do uso precoce da maconha e os riscos para esquizofrenia?

O processo de busca e seleção bibliográfica foi realizado nas bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online); Pepsic (Periódicos Eletrônicos em Psicologia); PNAS (National Academy of Sciences) e Pubmed (National Library of Medicine). Para a seleção da amostra foram utilizados os seguintes descritores “maconha”, “uso precoce”, “esquizofrenia” e “predisposição genética”.

As buscas foram realizadas por um dos autores, sem limitação de país do estudo ou área de conhecimento. Foram incluídos no estudo artigos originais, de revisão e literatura cinzenta nos idiomas inglês, espanhol e português. A seleção dos artigos, documentos oficiais nacionais e internacionais abrangeu o período de 2012 a 2022, sendo excluídos artigos que não se encaixavam ao tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a coleta do material e realizada sua leitura foram selecionadas catorze bibliografias que estariam relacionados ao tema proposto. Para análise dos dados, foi feito um recorte dos pontos principais, no qual a temática foi subdividida em três categorias: “O uso da *cannabis* e os sintomas psicóticos”, “Os efeitos da *cannabis* na adolescência” e “Consumo de *cannabis* na adolescência e sua relação com a esquizofrenia”.

- O uso da *cannabis* e os sintomas psicóticos

No que se refere ao abuso de substâncias psicoativas, como a *cannabis*, há muito tempo existem descrições de transtornos psicóticos agudos associados à intoxicação por essa droga. Estudos de meta-análise tentam explicar a relação envolvendo o cérebro e o sistema canabinoide, assim como os riscos do uso intenso da *cannabis* e a ocorrência dos sintomas psicóticos. O que se sabe é que seu uso pode precipitar sintomas de esquizofrenia em indivíduos que apresentam vulnerabilidade genética^{7,8}.



O consumo destes compostos, por meio da *cannabis*, estabelece íntima relação com o desenvolvimento de sintomas psicóticos. Tal associação depende de fatores específicos como idade, tempo de exposição, uso precoce, principalmente durante a adolescência ou até mesmo na infância, além de fatores genéticos e ambientais associados a outros fatores ainda desconhecidos. Por mais que o uso da *cannabis* não seja fator diretamente causal para o desenvolvimento de psicose, assim como o seu consumo não necessariamente levará sempre a esse quadro, a possibilidade do aparecimento de sintomas psicóticos persistentes em pacientes vulneráveis demanda um acompanhamento mais atencioso nesses indivíduos⁹.

Por conseguinte, vários estudos corroboram acerca da relação entre o uso problemático de *cannabis* e o desenvolvimento de transtornos mentais. Como explicação, foi analisado que o tetra-hidrocarbinol (THC) é responsável por gerar uma disfunção dopaminérgica ao aumentar a capacidade de síntese e liberação de dopamina. Nesse sentido, pacientes em quadros psicóticos apresentaram um aumento dessa capacidade. Em consequência disso, substâncias que aumentam a liberação de dopamina são capazes de induzir ou agravar sintomas psicóticos¹⁰.

- Os efeitos da *cannabis* na adolescência

As evidências indicam que o uso crônico de *cannabis* na adolescência está associado a desfechos negativos mais graves e persistentes quando comparados ao uso na vida adulta. O risco de dependência é de 16% nos que iniciaram o uso de *cannabis* na adolescência e 33% a 50% nos usuários diários de *cannabis*. Os sintomas variam e incluem agitação, euforia, alterações da percepção (ilusões, sensação de despersonalização, alteração da percepção da passagem do tempo, hiperestesia), ansiedade, alucinações, ideação paranoide, bem como sensação de bem-estar, relaxamento, diminuição da capacidade de discernimento, comprometimento da memória de curta duração, da atenção, da capacidade motora e da capacidade de reação. O consumo intenso (ou superiores ao habitual do consumidor em questão) pode desencadear desde estados confusionais a sintomas psicóticos. Porém, ainda não existe consenso quanto aos efeitos adversos do consumo de *cannabis*¹¹.



A atual hipótese de o sistema endocanabinoide estar envolvido na regulação e liberação de neurotransmissores sugere que o uso de canabinoides durante a adolescência pode comprometer o desenvolvimento do cérebro. Quanto mais cedo se inicia o uso, maiores serão os efeitos adversos, agredindo mais intensamente o organismo e aumentando a possibilidade de futuras patologias psiquiátricas. O THC é o princípio ativo responsável por gerar a disfunção dopaminérgica e aumentar a capacidade de síntese e liberação de dopamina. Neste sentido, estudos demonstraram que indivíduos com quadros psicóticos apresentaram um aumento dessa capacidade, portanto, substâncias que aumentam a liberação de dopamina são capazes de induzir ou agravar sintomas psicóticos^{10,12}.

O cérebro é mais vulnerável aos efeitos da *cannabis* na adolescência do que na vida adulta. O início precoce do uso parece interromper o ciclo do desenvolvimento cerebral. Por volta dos 16 anos, o sistema endocanabinoide alcança o ponto mais alto de densidade dos receptores neurológicos CB1, podendo haver uma diminuição destes, gerando déficits neuropsicológicos e neurocognitivos permanentes. Os adolescentes que fazem uso intenso de *cannabis* apresentam déficits cognitivos, inclusive comprometimento da atenção, da aprendizagem e da memória, além da incapacidade de mudar de ideia ou responder de maneira diferente. Esses déficits são semelhantes em adultos, porém é mais provável que persistam nos adolescentes e pode só haver recuperação após longos períodos de abstinência¹³.

Um estudo populacional, com 1.574 participantes, no qual se mediu a espessura cortical por Ressonância Magnética, constatou uma associação entre o uso de *cannabis* no início da adolescência e a redução da espessura cortical em participantes do sexo masculino com alto escore de risco poligênico. Os adultos que usavam *cannabis* desde a adolescência apresentaram uma redução da conectividade neuronal nas áreas pré-frontais responsáveis pela função executiva e pelo controle inibitório, bem como nas redes subcorticais responsáveis por hábitos e rotinas. O pré-cúneo, região envolvida na integração de várias funções encefálicas, como consciência e alerta, é particularmente afetado em usuários frequentes de *cannabis*. O uso de longo prazo de *cannabis* é crítico para a substância branca do encéfalo em desenvolvimento, com evidências de danos à conectividade axônica em três tratos de



fibras: hipocampo (fímbria direita), esplênio do corpo caloso e fibras comissurais (que conectam as duas metades dos hemisférios cerebrais). Os danos foram maiores com o início do uso de *cannabis* em idade mais jovem¹⁴.

A fímbria é uma parte do hipocampo envolvida na memória e no aprendizado. Esses resultados são compatíveis com a observação de que o comprometimento da memória é uma queixa comum dos usuários de *cannabis* que buscam por tratamento. Houve relato de recuperação da conectividade hipocampal após abstinência prolongada. Observaram-se padrões atípicos da conectividade funcional orbitofrontal nas redes de atenção/executivas, motoras e de recompensa em adolescentes que faziam uso intenso de *cannabis*. Essas anormalidades refletem na capacidade insatisfatória da tomada de decisão e no aumento da impulsividade¹⁵.

- Consumo de cannabis na adolescência e sua relação com a esquizofrenia

O uso de *cannabis* é mais comum entre pessoas com esquizofrenia. A planta de *cannabis* que contém maior concentração de THC e menor concentração de canabidiol pode aumentar o risco de esquizofrenia e reduzir a idade de surgimento da doença em indivíduos vulneráveis geneticamente^{16,17}.

Usuários de *cannabis* possuem uma variante específica do gene AKT1, que codifica uma enzima responsável pela liberação da dopamina no corpo estriado, o que promove o risco para psicose. Segundo estudos, o uso da *cannabis*, quando se é adolescente, pode contribuir para o desenvolvimento de psicose na vida adulta e parece depender de o indivíduo já possuir vulnerabilidade de base genética para o transtorno de esquizofrenia. O corpo estriado corresponde à área do cérebro carregada de dopamina, principalmente quando recebe estímulos. O risco de psicose, entre aqueles que possuem esta variante, é sete vezes maior para os que usavam *cannabis* do que entre os que usavam com pouca frequência ou que nunca usaram¹⁸.

A hipótese da causa comum assevera que a explicação é dada pela influência de outros fatores, como por exemplo, risco genético, maus-tratos na infância, que aumentam o risco de uso de *cannabis* e a ocorrência de esquizofrenia em jovens. Essa possibilidade foi considerada em alguns estudos pela comparação da taxa de esquizofrenia em pessoas que abusam de diferentes drogas¹⁹.



As evidências disponíveis indicam modesta contribuição da *cannabis* como causa para esquizofrenia. Vários estudos prospectivos mostraram uma relação dose-resposta uniforme entre o uso de *cannabis* na adolescência e o risco de sintomas psicóticos ou esquizofrenia²⁰.

Logo, os achados são consistentes e sustentam a ideia de que o uso indiscriminado da *cannabis*, especialmente entre os jovens, pode trazer consequências futuras, ainda mais se o indivíduo possui história familiar para esquizofrenia. Nos indivíduos com esquizofrenia, os estudos desencorajam a hipótese de que a associação entre *cannabis* e transtornos esquizofrênicos se deve somente à automedicação. No entanto, ainda não está claro, baseado em evidências atuais, se o uso de *cannabis* seria responsável por iniciar os sintomas esquizofrênicos ou se causaria sintomas esquizofrênicos em pessoas não-vulneráveis²⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que o uso de *cannabis* durante a adolescência, principalmente quando esse uso ocorre de forma intensa e frequente, pode desencadear sintomas de esquizofrenia em indivíduos que apresentam vulnerabilidade genética.

A fase de maturação do cérebro, no período da adolescência, é um período crucial para programação e reprogramação das estruturas cerebrais, e a interferência de qualquer agente externo, pode causar sérias consequências no seu desenvolvimento e interromper o funcionamento normal, e o uso precoce de *cannabis*, é uma delas.

Desse modo, governantes, serviços educacionais e de saúde devem unir esforços para fortalecer medidas de prevenção ao uso de drogas, principalmente entre os adolescentes, a fim de minimizar danos e reduzir riscos de transtornos mentais severos, como a esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. Barlow DH, Durand VM. Psicopatologia: Uma abordagem integrada. 7 ed. São Paulo: Cengage Learning; 2016.



2. Associação Americana De Psiquiatria – APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-V. 5 ed. Trad. Maria Inês Corrêa Nascimento et al. Porto Alegre: Artmed, 2014.
3. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res.* 2004; 66(2-3):125-35.
4. Organização Mundial Da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10 ed. São Paulo: Editora da USP, 2012.
5. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2022. Nova York: United Nations Publication, Sales No. 22.XI.8, 2022.
6. Rother ET. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul Enferm* 2007; 20:v-vi.
7. Silva DAS, De Oliveira NR, Graça MS. A relação entre transtornos mentais e o uso de substâncias psicoativas. *Ciência (In) Cena Bahia.* 2018;1(6):38-50.
8. Carvalho MTVD. Canabinóides e o seu Prejuízo Mental: Psicoses e Doenças Psiquiátricas do tipo da Esquizofrenia. 2018. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade do Porto, Porto, 2018.
9. D'Souza DC, Radhakrishnan R, Sherif M, Cortes-Briones J, Cahill J, Gupta S et al. Cannabinoids and Psychosis. *Curr Pharm Des.* 2016;22(42):6380-6391.
10. Barrona, JIB. Psicose e Consumo de Canábis: Causa, Consequência ou Coincidência? 2017. Dissertação (Mestrado Integral em Medicina) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.
11. Van Der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, Van Den Brink W, Van Laar M. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):352-9.
12. Grotenhermen F, Muller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Arzteblatt International.* 2012;109(29):495-501.
13. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav.* 2012;26(3):496-506.
14. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Alexoff D, Logan J et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *The Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014;111(30):149-156.



15. Yücel M, Lorenzetti V, Suo C, Zalesky A, Fornito A, Takagi MJ et al. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry*. 2016;6(1):e710.
16. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo AS et al. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 2014; 40(6):1509-17.
17. Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Australasian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015; 50(3):208-219.
18. Di Forti M, Lyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry*. 2012; 72(10):811-6.
19. Libuy N, Angel V, Ibáñez C. Risk of schizophrenia in marijuana users: Findings from a nationwide sample of drug users in Chile. | National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2015.
20. Haney M, Evins AE. Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(2):393-401.