

PSICOSE E DROGAS

ESTADO MENTAL DE RISCO E PRIMEIRO EPISÓDIO
PSICÓTICO EM USUÁRIOS DE MACONHA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Reitor

Paulo Cesar Miguez de Oliveira

Vice-reitor

Penildon Silva Filho



EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Diretora

Susane Santos Barros

Conselho Editorial

Alberto Brum Novaes

Angelo Szaniecki Perret Serpa

Caiuby Alves da Costa

Charbel Niño El-Hani

Cleise Furtado Mendes

Evelina de Carvalho Sá Hoisel

Maria do Carmo Soares de Freitas

Maria Vidal de Negreiros Camargo

Esdras Cabus Moreira
Organizador

PSICOSE E DROGAS:
estado mental de risco e primeiro
episódio psicótico em usuários de maconha

Salvador
Edufba
2022

2022, autores.

Direitos dessa edição cedidos à Edufba.

Feito o Depósito Legal.

Grafia atualizada conforme o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, em vigor no Brasil desde 2009.

Analista editorial

Mariana Rios

Revisão

Debora Sales da Rocha

Coordenação gráfica

Edson Nascimento Sales

Normalização

Quezia Rodrigues de Oliveira

Coordenação de produção

Gabriela Nascimento

Ilustração da capa

Ângela Cunha

Capa, projeto gráfico e editoração

Josias Almeida Jr.

Sistema Universitário de Bibliotecas – UFBA

Psicose e drogas : estado mental de risco e primeiro episódio psicótico em usuários de maconha / Esdras Cabus Moreira. – Salvador : EDUFBA, 2022.
193 p. 15 x 22 cm.

ISBN 978-65-5630-431-1

1. Psicoses. 2. Drogas. 3. Drogas – Abuso – Aspectos psicológicos. 4. Maconha – Efeito fisiológico. I. Moreira, Esdras Cabus.

CDD – 615.099

Elaborada por Jamilli Quaresma CRB-5: BA-001608

Editora afiliada à



ASOCIACION DE EDITORIALES
UNIVERSITARIAS DE AMERICA
LATINA Y EL CARIBE



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Editora da UFBA

Rua Barão de Jeremoabo, s/n, Campus de Ondina,

40170-115, Salvador, Bahia

Tel: +55 (71) 3283-6164

edufba.ufba.br | edufba@ufba.br

Sumário

7 Prefácio

Irismar Reis de Oliveira

13 Introdução

Esdras Cabus Moreira

19 Prevenção e intervenção precoce na psicose

Esdras Cabus Moreira

53 Psicose e neurodesenvolvimento

Tábata Juliana Silva Mascarenhas

69 Estados mentais de risco e transição para psicose

Leonardo Almeida Gonçalves Araújo

Esdras Cabus Moreira

87 Sistema endocanabinoide e psicose

José Lucas Sena da Silva

107 Uso de maconha e risco de psicose

Mariana de Alencar Fontes

121 Alterações neuropsicológicas do uso de cannabis associado à psicose

Cassio Santos-Lima

133 Primeiro episódio psicótico em usuários de maconha: considerações diagnósticas e terapêuticas

Tiago de Moura Brito

Esdras Cabus Moreira

159 Prolegômenos para uma clínica da psicose em usuários de maconha

Esdras Cabus Moreira

169 Referências

193 Sobre os autores

Prefácio

O livro *Psicose e drogas: estado mental de risco e primeiro episódio psicótico em usuários de maconha* aborda quatro temas centrais da psiquiatria atual. O primeiro deles é a possibilidade de utilizarmos, para os transtornos mentais, o modelo de estadiamento clínico, comumente usado em outras áreas da medicina. O segundo diz respeito à mudança de concepção dos estados mentais que antecedem o primeiro episódio de psicose. O terceiro aborda as mudanças muito precoces que tornam o sujeito vulnerável ao desenvolvimento da doença. Finalmente, o quarto tema revisa a relação entre sistema endocanabinoide e psicose.

Quanto ao primeiro tema, referente ao estadiamento clínico, o psiquiatra australiano Patrick McGorry desenvolveu um modelo de psicose e o estendeu para outros transtornos mentais, ao perceber que sintomas subclínicos podem evoluir para diferentes quadros psicopatológicos, não necessariamente relacionados à natureza inicial do sintoma. O exemplo disso é a observação da evolução para o primeiro episódio de psicose a partir de quadros com sintomatologia inicial depressiva. A multifinalidade dos fatores de risco na infância e na adolescência é apontada

pelos autores deste livro, reforçando a necessidade de entender o adoecimento mental como uma sucessão de fases clínicas específicas. Isso permite a estruturação de estratégias de prevenção e de intervenção precoces.

O segundo grande tema desenvolvido neste livro refere-se à mudança da concepção dos estados mentais que antecedem o primeiro episódio de psicose, como equivalentes do pródromo da esquizofrenia, para o conceito de estados mentais de risco para a psicose, uma vez que nem sempre esses estados mentais evoluem para a esquizofrenia.

O terceiro tema, referente a mudanças precoces que tornam o sujeito vulnerável ao desenvolvimento da doença e são compreendidas como expressão de alteração no processo de maturação cerebral, traz a discussão da esquizofrenia como doença do neurodesenvolvimento, reforçando a concepção inicial encontrada neste livro da necessidade de identificar e intervir nos quadros subclínicos da psicose. Nesse modelo, a psicose – e, por extensão, a esquizofrenia – deixa de ser entendida como doença de curso inevitavelmente debilitante, passando a ser considerada um transtorno associado a alterações no processo de maturação cerebral, que determinam alterações comportamentais e cognitivas que, por sua vez, podem anteceder a eclosão da patologia em anos. Tal fato cria situações clínicas de maior vulnerabilidade a fatores de risco na infância e na adolescência, que estão associados ao desenvolvimento da psicose. A ideia de uma diátese para determinada patologia mental possibilita a busca de possibilidades de intervenção em diferentes fases do processo de intensificação dos sintomas em direção à eclosão de determinada patologia. Sendo

assim, pode-se entender a necessidade de uma intervenção precoce na psicose, quando da primeira apresentação do episódio, mas ainda mais precoce quando visa às situações subsindrômicas, o que justificaria a indicação de medidas de prevenção primária. De modo geral, a prevenção e o tratamento precoces da psicose estão associados a um melhor prognóstico e, principalmente, à redução da perda funcional do jovem acometido pela patologia.

Essa mudança de perspectiva, com instrumentalização do profissional da saúde mental para observar e intervir em situações subclínicas e quadros clínicos iniciais, fornece fôlego, motivação e um olhar otimista em relação à esquizofrenia. A ideia explorada pelos autores é a da possibilidade de identificação e intervenção nesses casos, no sentido de evitar, retardar ou atenuar os processos de transição para a psicose, entendendo que, com isso, a totalidade das intervenções levaria a menos repercussão do quadro na vida do indivíduo, redução do tempo de psicose não tratada e melhor condução do indivíduo e de sua família no entendimento e tratamento das situações que se apresentam com a eclosão de quadros psicóticos. Os autores exploram, por um lado, a possibilidade de prevenção da transição para a psicose nos casos de estado mental de risco e, por outro, a necessidade de intervenções específicas no primeiro episódio de psicose. Essa abordagem vem crescendo há duas décadas, com a criação – na Austrália, na Europa e na América do Norte – de clínicas para a avaliação e tratamento dessas populações.

Ao valorizarem o modelo de desenvolvimento clínico em diferentes fases da psicose, os autores dão ênfase à responsabilidade dos programas e serviços de saúde mental

no desenvolvimento de modelos ampliados de intervenção na saúde do jovem, com extensão da ação mais próxima das primeiras manifestações sintomáticas e com incorporação dos comportamentos do jovem de maior risco para o adoecimento.

Com isso, introduz-se o quarto tema central do trabalho, que revisa a relação entre sistema endocanabinoide e psicose e, por extensão, a relação do uso de cannabis e canabinoides sintéticos com os quadros psicóticos. Essa associação permite a estruturação de estratégias de intervenção diretas em um fator de risco identificável e delimitado, como o consumo de maconha pelo adolescente, levando-se em conta que os dados corroboram a relação positiva do aumento da frequência e quantidade do uso da substância com o aumento da sintomatologia psicótica, até atingir os critérios para a transição para o episódio psicótico pleno.

10

Os autores exploram a associação do uso de cannabis e esquizofrenia, extensivamente analisada na literatura e de importância fundamental no momento em que o mundo inicia um movimento de diminuição das medidas restritivas legais ao uso da maconha, como os processos de legalização do seu consumo no Uruguai, no Canadá e em muitos estados dos Estados Unidos. O uso recreativo da maconha e dos canabinoides sintéticos, bem como os transtornos por uso dessas substâncias, tendem a aumentar os transtornos mentais associados à cannabis. Portanto, é de importância central a discussão trazida pelos autores sobre uma população que apresenta quadros iniciais de psicose associados ao uso da maconha.

Neste livro, encontramos ainda informações que ajudam a pensar a estruturação de serviços para o cuidado desses quadros comórbidos (psicose associada ao uso de substâncias), chamando a atenção para a precariedade não só dos serviços atuais para o tratamento desses quadros, mas para a ausência primária de problematização teórica sobre essa realidade clínica entre nós, embora se trate de uma situação clínica comum nos serviços de saúde mental e, mais ainda, nos serviços de atenção aos usuários de substâncias. Aprendemos que, embora haja muita inconsistência no campo em relação ao tratamento dos usuários de maconha que apresentam um primeiro episódio de psicose, crescem as evidências clínicas de intervenções psicossociais e farmacológicas efetivas para essa população.

É muito interessante e esclarecedora a observação dos autores de que podemos pensar os centros de tratamento para transtornos por uso de substância, considerando a alta prevalência do consumo de maconha no primeiro episódio de psicose, como serviços de identificação e de intervenção precoce no primeiro episódio de psicose, permitindo a redução do tempo de psicose não tratada e uma atenção mais específica para essa fase clínica do adoecimento. É importante que esses serviços entendam o primeiro episódio de psicose nessa população, mesmo quando considerado como induzido pela substância, como um marcador de risco para quadros psicóticos futuros, independente do uso de substâncias.

Por fim, ao abordar o estadiamento clínico para a psicose e estados mentais de risco para a esquizofrenia, dá-se ênfase à necessidade de estudos que explorem a presença de sintomas ansiosos, depressivos e psicóticos na infância

e na adolescência, que são, com frequência, sintomas que antecedem quadros mais graves, ao mesmo tempo que deixam de guardar especificidade com esse ou aquele desfecho. Portanto, o reconhecimento da multifinalidade dessas apresentações iniciais justifica claramente os esforços para a compreensão da epidemiologia dos sintomas psiquiátricos na adolescência. Outra consequência do estadiamento clínico dos transtornos mentais é a necessidade de integração dos serviços de saúde mental da infância, adolescência e adultos jovens, buscando-se os pontos de continuidade e descontinuidade dos processos de adoecimento mental. Busca-se superar as lacunas existentes na atenção à saúde mental nas fases de transição entre a adolescência e a idade adulta, período de início da maioria dos transtornos mentais.

12

Os quatro temas centrais abordados neste livro nos fazem reconhecer a importância da iniciativa do Programa de Extensão em Psicose e Droga da Faculdade de Medicina da Bahia que, como integrante do Centro de Estudos e Tratamento do Abuso de Drogas da Universidade Federal da Bahia (CETAD/UFBA), oferece suporte aos jovens em situação de risco para psicose ou em primeiro episódio de psicose associado ao uso de substâncias. Tais motivos bastariam para percebermos a importância desta publicação. Entretanto, mais que isso, ainda somos apresentados com a leitura agradável e acessível aos profissionais da saúde mental, principalmente para aqueles que trabalham com jovens em primeiro episódio de psicose e uso problemático de substâncias.

Irismar Reis de Oliveira
Prof. titular de Psiquiatria UFBA

Introdução

A esquizofrenia e os transtornos do seu espectro clínico, que incluem o transtorno esquizoafetivo, o transtorno delirante crônico e o transtorno psicótico breve, são patologias que podem levar a profundas mudanças no comportamento e pensamento das pessoas. Respondem pela grande maioria dos transtornos psicóticos, que ainda envolvem os quadros psicóticos do transtorno bipolar do humor e as depressões psicóticas. O quadro psicótico pode ser precedido por um período de sintomatologia atenuada, denominado estado mental de risco para psicose, com alterações no conteúdo do pensamento, grandiosidade, suspeição e comunicação desorganizada ou por perdas no funcionamento psicossocial associadas à história familiar de psicose. Inclui-se também como estado mental de risco os episódios de psicose intermitentes e breves, com remissão espontânea em menos de uma semana e indivíduos que apresentem uma genética para a psicose associada à perda no funcionamento global recente. Esses quadros têm sido estudados nas últimas três décadas, com o objetivo de possibilitar a prevenção da psicose. Nesse mesmo período, consolidou-se o conhecimento sobre as características e demandas

específicas do *primeiro episódio de psicose* e a necessidade de intervenções precoces para um melhor prognóstico. Em ambas as situações, *estados mentais de risco* e *primeiro episódio de psicose*, o uso de substâncias, especialmente da maconha, pode modificar o curso do adoecimento mental e a intensidade dos seus sintomas, sendo a redução ou interrupção do seu consumo um elemento importante para estratégias de prevenção e de tratamento.

A associação frequente dos quadros psicóticos com o uso de maconha permite pensarmos no controle do seu consumo, como forma de intervirmos em um fator de risco controlável e associado a uma maior transição para quadros psicóticos, bem como a uma pior resposta ao tratamento dos quadros iniciais de psicose. (ZAMMIT et al., 2008) Muitas famílias identificam com maior facilidade a necessidade de acesso ao serviço de saúde mental pelas questões de consumo de substâncias psicoativas, mais do que pela identificação dos sinais iniciais da psicose, que são interpretados de forma errônea como relacionados à adolescência e à juventude, ou atribuídos ao uso da droga. Portanto, é possível que os serviços de tratamento de transtornos por uso de substâncias possibilitem um acesso precoce dos casos de estados de risco para psicose ou dos indivíduos em primeiro episódio psicótico, através de uma demanda específica para o tratamento do uso problemático da maconha. Esse acesso pela demanda do uso da droga, ao permitir o diagnóstico mais precoce da psicose, levaria à redução do tempo de psicose não tratada, com repercussões positivas na evolução de uma doença grave como a esquizofrenia, que, com muita frequência, é o diagnóstico relacionado ao quadro inicial de psicose.

Um relato ficcional do que seria a apresentação de um quadro mental de risco para psicose em um usuário de maconha nos ajudará a compreender a importância dos estudos em prevenção, diagnóstico e tratamento dos quadros clínicos, que associam sintomas psicóticos ao uso da maconha.

Nos capítulos seguintes, teremos a oportunidade de aprofundar nosso entendimento sobre o quadro relatado anteriormente e as possibilidades atuais de evitar a sua progressão para uma patologia mental de repercussões importantes para o sujeito, como a esquizofrenia. Uma vez instalado, e em associação com o uso de substâncias – em especial a maconha –, o primeiro episódio psicótico exigirá intervenções específicas, dentro de uma perspectiva de atenção que priorize, em paralelo ao controle dos sintomas, a não interrupção do desenvolvimento acadêmico, laboral e do funcionamento social do jovem acometido. As abordagens devem trabalhar aspectos da sua cognição, do funcionamento interpessoal e familiar e das suas habilidades sociais, que podem apresentar mudanças profundas e limitações persistentes logo no início do processo psicopatológico, mas com potencial para a recuperação funcional nos primeiros cinco anos do adoecimento psíquico.

A ideia da loucura como algo debilitante e asilar foi substituída progressivamente nas últimas três décadas por um modelo da psicose, mais especificamente da esquizofrenia, como uma doença do neurodesenvolvimento, comportando fases na sua evolução clínica, representando diferentes momentos, que agregam riscos específicos, mas também possibilidades específicas para recuperarmos, atenuarmos ou impedirmos por completo a influência do

adoecimento na formação acadêmica, na atividade laboral e no funcionamento social do sujeito.

Discutiremos no primeiro capítulo aspectos importantes da tentativa de adequação do modelo de estadiamento clínico, presente em outras especialidades médicas, à evolução dos quadros psicóticos. Nesse sentido, alguns pacientes apresentariam estágios iniciais de adoecimento, com chance maior de evolução para a psicose, mas com dificuldades na identificação e intervenção pelo caráter pleomórfico desses sintomas. Serão abordados aspectos básicos do tratamento do primeiro episódio de psicose, considerando a sua especificidade e condição de melhor prognóstico, quando nos afastamos de concepções niilistas e asilares relacionadas aos quadros de esquizofrenia.

16

Retornaremos à discussão sobre a psicose como doença estágio-específica no capítulo três, após breve discussão sobre o modelo da esquizofrenia como patologia relacionada ao neurodesenvolvimento, que permite sustentarmos a idéia de que as alterações no pensamento, no afeto e nas funções cognitivas encontradas na esquizofrenia possam preceder a eclosão do primeiro episódio. Nesse caso, antes do início da esquizofrenia, o indivíduo poderia apresentar sintomas atenuados e, em geral, sensíveis a fatores externos que interfeririam na maturação cerebral, como o uso de substâncias psicoativas, especificamente a maconha.

No capítulo quatro, a relação do sistema endocanabinoide e o neurodesenvolvimento será discutida, permitindo uma avaliação mais clara da relação entre o uso de maconha e a associação com transtornos psicóticos, abordada no capítulo cinco. Seguindo essa linha de exposição, dados sobre

as alterações neuropsicológicas da psicose associada ao uso da maconha serão abordados no capítulo seis. No capítulo sete, apresentaremos aspectos importantes e relacionados a nossa experiência no Programa de Psicose e Drogas do CETAD/UFBA, sobre as questões ligadas ao diagnóstico e tratamento dos indivíduos com quadros psicóticos iniciais, associados ao transtorno por uso de maconha. Finalmente, no capítulo oito, teceremos algumas considerações sobre a clínica dos transtornos psicóticos em usuários de cannabis, considerando o novo paradigma na psiquiatria da evolução dos transtornos mentais em fases e da necessidade de adaptarmos as intervenções às diferentes apresentações dos sintomas ao longo da vida do sujeito e às diferenças individuais, tentando um cuidado em saúde mental mais personalizado.

Prevenção e intervenção precoce na psicose

Esdras Cabus Moreira

19

Introdução

A associação do consumo de substâncias com sintomas psiquiátricos é frequente e pode significar um efeito farmacológico direto e limitado da droga ou a presença de uma condição comórbida, desencadeada ou não pela substância, como ansiedade, depressão ou transtorno psicótico. O Programa de Intervenção Precoce em Psicose e Drogas da Faculdade de Medicina da Bahia foi concebido para oferecer atenção multiprofissional a adolescentes e adultos jovens usuários de drogas associados a sintomas psicóticos ou a transtornos do espectro da esquizofrenia. O uso recente e frequente da maconha, por exemplo, pode facilitar a intensificação de quadros psicóticos atenuados

e o desencadeamento da esquizofrenia. A população-alvo do programa envolve jovens de 15 a 29 anos, faixa etária de maior prevalência de início tanto do comportamento de uso de substâncias, como também dos sintomas da psicose. Considerando-se a possibilidade da associação das duas condições e a frequente atribuição da alteração do comportamento ao uso da substância e não às vivências psicóticas, a procura de tratamento para o uso da maconha pode ser uma oportunidade de identificação e tratamento precoces dos quadros de psicose nessa população. Portanto, pela visibilidade maior do comportamento de consumo da droga, um diagnóstico mais precoce das fases prodrômicas da psicose ou do primeiro episódio de psicose poderia ser facilitado por programas que integrem a atenção às duas patologias, que, em geral, acometem o indivíduo jovem.

20

A prevalência no ano do transtorno psicótico é de 4,03 por 1.000 habitantes e a prevalência na vida é de 7,49 por 1.000 habitantes. (MORENO-KÜSTNER; MARTÍN; PASTOR, 2018) Embora de prevalência baixa, os transtornos psicóticos costumam ocorrer no período de estruturação da vida social, educacional e profissional do sujeito, levando-o a sequelas funcionais e cognitivas importantes, principalmente quando o diagnóstico é tardio e o tratamento inadequado. Nesse sentido, uma demanda gerada pelo uso problemático de substâncias entre os jovens – mais prevalente e visível nessa faixa etária (BASTOS et al., 2017) – pode facilitar a identificação mais precoce de um estado mental de risco ou de um primeiro episódio de psicose, definindo uma janela de oportunidade para a intervenção precoce nessas situações clínicas. Considerando que a associação entre a psicose e o

uso problemático da maconha não é infrequente (VOLKOW et al., 2016), os centros especializados no tratamento de transtornos por uso de substâncias devem ser incluídos como serviços estratégicos nos programas de saúde pública direcionados à prevenção e à intervenção precoce na psicose.

O aumento do conhecimento clínico sobre a população de jovens que buscam atendimento para transtornos relacionados ao uso da maconha, mas que apresentam quadros subclínicos ou clínicos de psicose, é de fundamental importância. Não apenas pelas questões etiológicas e diagnósticas que envolvem o tema, mas pela necessidade da construção de práticas de prevenção, de prescrição de psicofármacos e de intervenções psicossociais, que são específicas para a complexidade da apresentação clínica dos sintomas mentais nessa população. Entendemos a psicose como relacionada a fatores de risco que aumentam sua frequência em determinados grupos mais vulneráveis. A incidência de quadros psicóticos é aumentada por determinantes conhecidos, como viver em ambiente urbano, pertencer a determinados grupos sociais (minorias étnicas específicas), fatores de risco genéticos e do neurodesenvolvimento. (HOWES; MCCUTCHEON; REIS MARQUES, 2020) É importante destacar dois fatores com amplo potencial de controle para estratégias de prevenção: as adversidades na infância e o uso de maconha. Todos esses fatores interagem de forma complexa, aumentando o risco de transtorno psicótico, pelos efeitos no sistema dopaminérgico, cuja desregulação seria a base para as experiências psicóticas. (GAYER-ANDERSON et al., 2020)

Os serviços psiquiátricos não estão organizados para atender a especificidade do primeiro episódio psicótico, que, em geral, significa a fase inicial da esquizofrenia. O modelo tradicional de atenção, baseado nos pacientes em fases crônicas do adoecimento, não fortalece intervenções que visem manter a funcionalidade global do sujeito e a continuidade dos seus projetos de vida, apesar das limitações dos sintomas. O modelo asilar da esquizofrenia fortalece condutas niilistas em relação à evolução da doença e retarda as intervenções que visam recuperar ou evitar os prejuízos cognitivos, a psicoeducação do paciente e da sua família e as práticas psicoterápicas com evidência de efetividade nessa população. Há o risco adicional, considerando as limitações desses serviços no conhecimento do modelo de desenvolvimento em fases dos transtornos mentais, de avaliar estágios iniciais do adoecimento psíquico como respostas psicológicas normais ao contexto de vida do jovem, quando, na realidade, representam sintomas atenuados de transtornos mentais graves.

Portanto, neste capítulo abordaremos o modelo de intervenção precoce ao primeiro episódio de psicose, incluindo os estágios que antecedem a eclosão do quadro psicótico pleno, denominado *estado mental de risco para psicose* (ver capítulo dois). Esse quadro, que pode anteceder a psicose, é, em parte, contemplado na quinta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*), da Associação Psiquiátrica Americana (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), como Síndrome de psicose atenuada. Entretanto, o DSM-5 não incluiu, como pertencentes a essa categoria, os

indivíduos com episódios psicóticos breves ou com perda do funcionamento social associado à história familiar de psicose, dois grupos distintos que integram o conceito atual ampliado de estados mentais de risco. (FUSAR-POLI et al., 2016a) Nos estágios iniciais do adoecimento, conhecidos como pródromo da psicose no passado, abordaremos aspectos relacionados à sua epidemiologia, diagnóstico e possíveis intervenções clínicas, no sentido de evitarmos a transição para a psicose. É importante a distinção entre o estado mental de risco, que retrospectivamente será entendido como pródromo da esquizofrenia, que termina por ser o seu desfecho, e o estado mental de risco para a psicose, que não evoluirá para um primeiro episódio de psicose e, conseqüentemente, não será considerado como pródromo. (MCGORRY; YUNG, 1996) Na presença de um primeiro episódio psicótico, abordaremos a especificidade do seu tratamento e o modelo de prevenção terciário, considerando que a intervenção precoce previne queda importante no funcionamento global do indivíduo e uma evolução mais danosa da doença. Em ambas as fases do adoecimento, manteremos a atenção das especificidades relacionadas ao consumo de substâncias por essa população, principalmente ao consumo da maconha.

A palavra “pródromo”, que inicialmente na literatura definia os estados mentais de risco para psicose, também era utilizada para identificar quadros clínicos que antecediam uma recaída na psicose. Ademais, quando se referia ao quadro clínico que antecedia a transição para o primeiro episódio de psicose, falsamente levava à ideia de uma inexorável evolução para a psicose, o que não ocorria em muitos

casos, justificando a preferência atual pela denominação “síndrome de risco para psicose”, que traz maior clareza e especificidade a esses quadros encontrados na clínica. (MCGLASHAN; WALSH; WOODS, 2010) Na realidade, esses quadros anteriormente entendidos como pródromo da psicose seriam inespecíficos mesmo para psicose, o que nos leva ainda mais adiante, conceitualizando-os como “estados mentais de risco”, considerando que, em estágios iniciais do adoecimento psíquico, principalmente na adolescência e no adulto jovem, possa haver dificuldade na delimitação de síndromes específicas e no estabelecimento de um prognóstico. A síndrome mental de risco, pela sua baixa especificidade, pode incluir pessoas que não desenvolverão esquizofrenia e, sim, outro transtorno mental e pessoas que não desenvolverão transtorno mental algum. (MCGLASHAN; WALSH; WOODS, 2010)

24

Em 1908, em um breve artigo publicado no *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, “Die prognose der dementia praecox (Schizophreniegruppe)”, Eugen Bleuler introduziu o neologismo “esquizofrenia”. Mas foi com a publicação, em 1911, do “Dementia praecox oder gruppe der schizophrenien” que esse neologismo passou a representar, com correções teóricas, o que era concebido por Emil Kraepelin como demência precoce. (BLEULER, 2008) Entretanto, mais importante que as diferenças na ênfase dada aos sintomas por um e por outro autor seria a crítica que Bleuler faria ao pessimismo terapêutico de Kraepelin, que considerava ser o curso da doença semelhante à evolução da demência. Na realidade, embora reconhecendo a impossibilidade de um retorno completo à integralidade mental anterior ao adoecimento

do sujeito com esquizofrenia, Bleuler entendia que um diagnóstico precoce e uma intervenção imediata poderiam modificar o curso da doença e melhorar o prognóstico da patologia. (BLEULER, 2008) Esse pensamento retornaria com força nas últimas décadas, em relação à psicose, mas também em relação a outros transtornos mentais, possibilitando uma percepção da doença mental como passível de ser prevenida no seu curso, modificando seu impacto no funcionamento do sujeito e introduzindo uma visão da doença mental como tendo, à semelhança das doenças ditas somáticas, um desenvolvimento em fases, com intervenções específicas para cada estágio do adoecimento psíquico.

Ao falarmos em desenvolvimento em fases do transtorno mental, psicótico ou não, é importante nos referirmos aos dados sobre a relação entre experiência psicótica (EP) nas crianças e adolescentes, mais prevalentes que em adultos, e transtornos mentais na idade adulta. A experiência psicótica está relacionada a risco aumentado de adoecimento no sentido dos transtornos do espectro da esquizofrenia, mas também está associada a uma maior prevalência de outras patologias mentais na idade adulta. Os estudos realizados em população de jovens com menos de 18 anos, que não buscavam tratamento específico para transtornos mentais, mostraram um risco maior para psicose, transtorno afetivo, ansiedade, transtornos comportamentais e por uso de substâncias na idade adulta. A prevalência de EP foi de 9,3% no conjunto da amostra de 14 estudos considerados pela revisão sistemática e a sua presença aumentou em três vezes a ocorrência de transtornos mentais psicóticos e não psicóticos na idade adulta. Um quarto dos transtornos

psicóticos diagnosticados no seguimento da amostra foi atribuído à presença de EPs na infância e adolescência. (HEALY et al., 2019) Os transtornos psicóticos primários, como a esquizofrenia, são processos patológicos relacionados ao neurodesenvolvimento, podendo, com base em tal modelo, apresentar manifestações pré-mórbidas (DONOVAN; HOUSE; TYSON, 2020), entre elas sintomas psicóticos, déficits cognitivos (como na atenção) e sintomas obsessivo-compulsivos. Entretanto, vale salientar que as EPs, na sua maioria, não representam ou evoluem para uma patologia mental e são frequentemente autolimitadas.

Um segundo elemento que fortalece o modelo da doença mental se desenvolvendo em fases está relacionado aos estudos que associam a síndrome de psicose atenuada (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) e outros estados mentais de risco, que incluem episódios psicóticos intermitentes breves e história familiar de psicose associada à perda na funcionalidade, à transição para o primeiro episódio psicótico. Na sua origem, há quase três décadas, o conceito de “estados mentais de risco” ou “síndrome de risco para psicose” estabeleceu um grupo de sintomas positivos da psicose, que estariam associados a uma maior chance de transição para um primeiro episódio psicótico. Como nem sempre tais quadros evoluem para transtorno do espectro da esquizofrenia, o termo pródromo deixou de ser utilizado para defini-los, sendo melhor caracterizados como estados de risco com transição ou não para a esquizofrenia. (YUNG et al., 2005) A clínica PRIME de Yale estabeleceu cinco critérios, que representariam esses quadros subclínicos, atenuados, da psicose: alterações no conteúdo do

pensamento, desconfiança ou suspeição, grandiosidade, alterações perceptivas e comunicação desorganizada, todos eles presentes dentro de um quadro em que o reconhecimento da estranheza dos sintomas pelo paciente ainda se evidenciaria, o que deixaria de ocorrer caso houvesse uma transição completa para o primeiro episódio psicótico. Esses cinco critérios descrevem um subgrupo, o dos sintomas psicóticos atenuados, dos três descritos que compõem o estado clínico de alto risco para psicose.

A ideia de pródromo para a psicose foi primeiramente colocada por Mayer-Gross em 1932, o que influenciou a descrição dos seus sintomas básicos 30 anos depois e sua avaliação em população de pacientes em primeiro episódio psicótico, em 1989, por Häfner e seus colegas. (FUSAR-POLI et al., 2013) Nos anos seguintes, novos grupos de investigadores desenvolveram instrumentos psicométricos para avaliação dos critérios para estados de risco para psicose. O mais utilizado pelos estudos até o momento foi o Critério para o Estado Clínico de Alto Risco para Psicose (ECARP). A inclusão nesse critério requer um ou mais dos seguintes subgrupos de sintomas: 1) sintomas atenuados de psicose; 2) episódio psicótico intermitente breve e limitado; e 3) traços de vulnerabilidade somado a declínio marcante do funcionamento psicossocial (risco genético e síndrome de deterioração). Nos sintomas atenuados de psicose teríamos a presença de sintomas psicóticos positivos iniciados no último ano e com a frequência de pelo menos uma vez na semana no último mês, mas sem a presença de convicção sobre a sua realidade. Tais sintomas seriam: ideias de referência, pensamento mágico, distúrbios perceptivos, ideação paranoica,

pensamento ilógico, associados à perda no funcionamento geral. No episódio psicótico intermitente breve teríamos sintomas psicóticos transitórios, como ideias bizarras, pensamento com alteração de conteúdo, anormalidades na percepção, fala desorganizada, com início dos episódios no último ano, duração menor que uma semana e com remissão espontânea. Finalmente, o risco genético e a síndrome de deterioração envolveria história familiar de transtorno psicótico em parentes de primeiro grau ou o indivíduo teria um transtorno da personalidade esquizotípica e um declínio no funcionamento no último mês, comparado ao último ano. Esses critérios compreendem, de forma aproximativa, os critérios de dois instrumentos utilizados amplamente pelas pesquisas na área: o SIPS (*Structured Interview for Prodromal Syndromes*) e o CAARMS (*Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*). (FUSAR-POLI et al., 2013)

28

Nesse sentido, a evolução desses sintomas para um primeiro episódio de psicose significaria a possível transição para a esquizofrenia. Entretanto, não só isso não ocorre em dois terços dos casos diagnosticados como estado mental de risco para psicose pelos instrumentos citados acima, como nem todos os casos que fazem a transição de sintomas atenuados para episódio psicótico pleno recebem, no seguimento clínico, o diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme. O que passa a ser considerado, portanto, analisando tais padrões, é a heterogeneidade dos sintomas iniciais do adoecimento psíquico na população jovem, em que, em alguns casos, o primeiro episódio de psicose seria precedido por sintomas de humor e não sintomas psicóticos subclínicos e os sintomas psicóticos atenuados poderiam

persistir, sem nunca atingir a gravidade para um diagnóstico de psicose.

Diante desses achados consistentes da literatura referentes aos estados mentais de risco para psicose, a prevenção do adoecimento mental com base nas características transdiagnósticas iniciais (CATALAN et al., 2020), entende-se que a evolução possa ocorrer no sentido dos transtornos de humor, dos transtornos de personalidade, dos transtorno por uso de substâncias ou para a esquizofrenia, apenas citando alguns exemplos. Identificamos o conceito básico da psicopatologia do desenvolvimento, a multifinalidade, em que os mesmo fatores de risco e de proteção podem levar a resultados nosológicos múltiplos. (CICCHETTI; TOTH, 2009) Fica claro, portanto, que a intervenção precoce em quadros subclínicos deve considerar o fato de que sintomas de uma categoria nosológica podem evoluir para outra categoria nosológica, o que nos leva a fortalecer não apenas o trabalho de prevenção para esse ou aquele quadro, mas priorizar as intervenções que permitam a manutenção da funcionalidade e recuperação dessa funcionalidade, quando inicialmente já se mostra comprometida (FUSAR-POLI et al., 2013; MCGORRY et al., 2018), independentemente da suspeita diagnóstica. Essa perspectiva de prevenção é justificada pela idade de início do adoecimento mental, que, na sua maioria, ocorre na infância e adolescência. (JONES, 2013; KESSLER et al., 2007)

Sintomas ansiosos e depressivos são, com frequência, os primeiros sintomas que levam pessoas com síndrome de risco para psicose a procurar tratamento (MCAUSLAND et al., 2017), relatados como gerando mais desconforto

que os próprios sintomas subclínicos da psicose. Dentre os transtornos de ansiedade, a fobia social é o diagnóstico mais frequente entre os indivíduos em risco para psicose. Podemos fazer uma distinção entre aqueles em risco sem história de uso de maconha, nos quais os sintomas da fobia social parecem mais definidos, quando presentes, e aqueles com uso frequente de maconha, nos quais podem ocorrer sintomas de ansiedade menos específicos. A apresentação inicial dos sintomas ansiosos no primeiro episódio de psicose nos usuários e não usuários de maconha pode ser um elemento de distinção entre as duas situações clínicas. Há relato de sintomas obsessivo-compulsivos em grupos com risco elevado para psicose, com probabilidade maior de transição para a psicose naqueles que apresentam tais sintomas. (MCAUSLAND et al., 2017) A presença de transtorno obsessivo-compulsivo e sintomas obsessivo-compulsivos é frequentemente relatada na esquizofrenia e representa critério de maior severidade de sintomas positivos e negativos, adoecimento precoce, maior hospitalização e prejuízo no funcionamento social e laboral. (POYUROVSKY et al., 2012) É importante a pesquisa de sintomas psicóticos atenuados ou mesmo da existência de quadro psicótico em adolescentes e adultos jovens que buscam tratamento psiquiátrico com sintomatologia obsessiva ou fóbica.

O NAPLS 2 (*North American Prodrome Longitudinal Study 2*), estudo americano longitudinal para avaliar preditores e mecanismo de conversão para psicose, envolveu 765 participantes com risco clínico aumentado para psicose, sendo 436 homens e 329 mulheres. Foram comparados a 280 controles saudáveis. Mais da metade do grupo com

risco para psicose apresenta transtorno ansioso, sendo a fobia social o mais comum. Os indivíduos com sintomas obsessivo-compulsivos tiveram uma pontuação maior para a presença de sintomas atenuados. Não houve diferença na transição para psicose entre os indivíduos em risco, com ou sem ansiedade, mesmo para aqueles com diagnóstico inicial de transtorno obsessivo-compulsivo. Houve maior sintoma de suspeição no grupo em risco para psicose quando houve um diagnóstico associado de transtorno de ansiedade, de depressão ou de ambos. (MCAUSLAND et al., 2017)

Os transtornos formais do pensamento, com alteração do processo e fluxo do pensamento, são inferidos por desorganizações na fala e são muito frequentes na esquizofrenia de início na infância, como também na idade adulta. Sua presença aumenta o risco de transição para transtorno do espectro da esquizofrenia. A análise da fala de parentes de primeiro grau de pacientes com esquizofrenia também revela alterações na linguagem, como perda na clareza, conteúdo vago, superinclusão de referências na fala e significado ambíguo dado às palavras e suas escolhas. Um problema específico de comunicação chamado “referência à informação esquecida”, quando a pessoa faz referência a informações que não foram ditas anteriormente, pode distinguir se um irmão gêmeo de uma pessoa com esquizofrenia é gêmeo idêntico ou não idêntico. A utilização crescente de conectores linguísticos no desenvolvimento da criança está prejudicada nas crianças com esquizofrenia, sugerindo que a doença possa dificultar as habilidades de comunicação. Em conjunto, esses dados mostram que os distúrbios do pensamento e linguagem podem indicar vulnerabilidade para o desenvolvimento da

psicose. (BEARDEN et al., 2011) Um estudo de seguimento de 59 pacientes de 12 a 21 anos, com risco alto para psicose, avaliou se pensamentos ilógicos, perda de associação, conteúdo da fala empobrecido, incoerência e déficits de coesão na linguagem poderiam prever uma maior taxa de conversão para a psicose nessa população. A possibilidade de predição chegou a 70% de acerto, considerada alta, quando comparada aos 35% de acerto na utilização apenas dos critérios da SIPS. (BEARDEN et al., 2011)

Nas últimas duas décadas, acumularam-se evidências sobre aspectos positivos da prevenção indicada a casos de risco alto de psicose. As intervenções nesses indivíduos podem resultar em prevenção da transição para o quadro completo de primeiro episódio de psicose (prevenção primária) ou retardar essa transição (prevenção secundária). Podem também reduzir a duração do tempo de psicose não tratada (período entre o desenvolvimento do quadro e o diagnóstico e tratamento), com detecção mais precoce do quadro, o que possivelmente significaria uma diminuição da severidade do quadro e redução dos internamentos involuntários no primeiro episódio de esquizofrenia. (FUSAR-POLI, 2017) Apesar dessas vantagens, a detecção desses indivíduos é muito baixa, principalmente, se realizada na população em geral.

O CAARMS é um instrumento desenvolvido desde a década de 1990, para identificar populações em risco para psicose. Entretanto, como a incidência de transtorno psicótico na população geral é muito baixa, a capacidade de predição de transição para psicose depende da população estudada. Se a população apresentar elevada incidência de transtornos psicóticos (como aqueles que procuram clínicas

especializadas em primeiro episódio psicótico), um CAARMS positivo significa uma possibilidade de transição para psicose em até 42%, em 12 meses. Em populações que procuram tratamento por outras razões, essa possibilidade de transição para psicose na presença de critérios para estado mental de risco chegaria a 11,6% no período de seguimento, por um ano. (YUNG et al., 2005) O CAARMS foi o primeiro instrumento desenvolvido para acessar estados mentais de risco para psicose.

Em geral, a detecção dos quadros de risco para psicose é maior quando os indivíduos são encaminhados com algum grau de comprometimento mental e comportamental para serviços especializados na sua detecção, inexistentes entre nós. Entretanto, podemos considerar que um serviço que atenda a uma população jovem com transtornos por uso de substâncias, com comorbidades associadas, teria uma posição privilegiada na rede de assistência psicossocial para a detecção de quadros de alto risco, uma vez que esses elementos aumentam a sua detecção e a probabilidade de transição para o primeiro episódio de psicose e esquizofrenia. O Centro de Estudos e Terapia do Abuso de Drogas, programa de extensão da Universidade Federal da Bahia, e o Programa de Intervenção Precoce em Psicose e Drogas oferecem uma oportunidade de detecção precoce dos estados de risco e do primeiro episódio de psicose. A importância do desenvolvimento de estratégias para a prevenção e tratamento desses quadros deve ser uma prioridade também para outras unidades de atenção dentro da rede com características semelhantes, como os Centros de Atenção Psicossocial para Álcool e Drogas (CAPS AD). Esses centros, ao contrário

das unidades de atenção básica, atendem a uma população com uma maior chance de agregar fatores de risco para psicose (centros de atenção em saúde mental secundários) (FUSAR-POLI, 2017), seguidos pelos usuários dos CAPS, sendo, do ponto de vista de saúde pública, mais viável o treinamento da equipe para a detecção desses quadros sub-sindrômicos e a prevenção e intervenção precoce.

Os sintomas de isolamento e queda no rendimento social e escolar são, na maioria das vezes, somente percebidos para além dos processos normais de desenvolvimento psicológico e comportamental da adolescência, quando surgem os sintomas positivos da psicose. Nos pacientes cuja demanda para atendimento é motivada pela descoberta do uso de substâncias psicoativas pelos pais ou pelo comportamento relacionado ao transtorno por uso de determinada substância, é possível observamos a presença mais atenuada de sintomas negativos e um aumento de relato de conduta mais agressiva, desorganizada e paranóica, que modifica um comportamento habitualmente considerado adequado pelos familiares, meses antes do contato inicial com o serviço de saúde. Embora o uso de psicoestimulantes, como a metanfetamina e a cocaína, pareça ser mais potente para precipitar sintomas psicóticos do que a maconha (SARA et al., 2015), em geral, tais sintomas são mais responsivos à interrupção da droga e a doses iniciais pequenas de antipsicóticos, com maior preservação do *insight*, do que os observados em pacientes com história de uso problemático de maconha e quadro psicótico, que exploraremos a seguir.

Em relação ao uso da maconha e psicose, podemos considerar a possibilidade da existência de dois grupos

distintos, com comportamentos “prodrômicos” diferentes, embora sobrepostos em alguns casos. Um primeiro grupo compreenderia adolescentes e adultos jovens com funcionamento pré-mórbido mais adequado e baixo déficit cognitivo (cognição preservada antes do adoecimento), com quebra no funcionamento escolar e social, mais relacionado ao uso da substância do que a questões de diátese para a psicose. Um segundo grupo englobaria indivíduos com mesmo perfil de idade, mas apresentando, associado ao uso da substância, um estado mental de risco para a psicose em que preponderam sintomas negativos desde o início do adoecimento e maior prejuízo funcional e cognitivo. (ADAN et al., 2017)

Essa observação para o clínico que não lida diretamente com essas populações é de importância fundamental, porque os adolescentes e adultos jovens do primeiro grupo apresentarão um *insight* e organização mental durante e logo após o controle do episódio psicótico, que tendem a diminuir a percepção do médico do risco de novos episódios ou de evolução para psicose crônica. De forma contrária, o grupo com quadro pré-mórbido de risco para psicose (estado mental de risco para psicose), geralmente presente nos meses que antecedem a procura de atendimento médico, são vistos como apresentando maior possibilidade para a evolução para a esquizofrenia, ao se apresentarem sintomáticos ao serviço de saúde mental. Como se estivéssemos diante de uma “psicose exógena” induzida pela droga e de fácil remissão, no primeiro grupo, e diante de uma “psicose funcional” e indicativo de esquizofrenia, no segundo grupo. Entretanto, mesmo aqueles que apresentam maior preservação cognitiva e do *insight* e remissão rápida e completa dos sintomas,

apresentarão, no acompanhamento longitudinal e quando comparados à população em geral, risco mais elevado de novo episódio psicótico (NIEMI-PYNTTÄRI et al., 2013), independentemente do uso posterior da maconha, o que indicaria uma diátese para o transtorno psicótico. Ou seja, mesmo mais próximo do modelo exógeno, com remissão imediata e completa com a retirada da droga (no caso mais específico, da maconha), o fato de ter apresentado sintomas precipitados pela droga funcionaria como preditor de novos episódios e a necessidade de observação mais frequente desse paciente ao longo de meses ou anos.

A informação sobre o estado mental de risco e a possibilidade de transição para psicose pode não ser muito bem recebida e assustadora. Essa informação pode carregar seus próprios riscos, como aumento da ansiedade (no paciente e na família), depressão, desmoralização, pânico ou autoestigma, resultando em afastamento e isolamento social. (MCGLASHAN; WALSH; WOODS, 2010) A avaliação para quadros de risco para psicose ou pródromo, incluindo ou não a necessidade de tratamento, favorece o monitoramento e avaliação contínua do sujeito para o estado da sua saúde mental, como também pode esclarecer aos familiares noções básicas sobre os sintomas mentais, a possibilidade de gradientes de severidade e de comprometimento do funcionamento e a necessidade de respeitarmos as limitações cognitivas e afetivas do jovem, temporárias ou não. Se houver transição para psicose, o tratamento pode ser iniciado precocemente, aproximando o tempo de psicose não tratada a zero. Na experiência do grupo PRIME (no estudo *New Haven clinical trial*), na amostra de pacientes em risco que

converteram para esquizofrenia, nenhum paciente necessitou de hospitalização, apenas um não continuou seu esquema diário de trabalho ou estudo, a adesão ao tratamento foi de 93% e as relações sociais e familiares foram mantidas. (MCGLASHAN; WALSH; WOODS, 2010)

Algumas experiências na prevenção da transição para quadro psicótico com indivíduos em alto risco são descritas na literatura nas últimas três décadas. Em Buckingham, Inglaterra, 13 de 16 pacientes com sintomas de pródrômo de psicose evoluíram com recuperação completa após intervenção integrada (psicoeducação para a família, baixa dose de antipsicótico e acompanhamento pelo médico generalista). (FALLOON et al., 1996) Um estudo clínico comparativo em Manchester avaliou a efetividade da psicoterapia cognitiva em 58 pacientes em risco de transição para psicose (utilizando os critérios do SIPS e CAARMS). Do total, 37 pacientes foram encaminhados para a terapia cognitiva (com média de 11 sessões) e 23 pacientes foram apenas monitorados. Toda a amostra foi avaliada mensalmente para sintomas negativos e positivos de psicose por 12 meses, e a cada seis meses, por mais dois anos. Não houve prescrição de antipsicótico como parte do protocolo. Na evolução em três anos, houve redução da necessidade de antipsicótico naqueles que receberam terapia cognitiva, mas não afetou a transição para a psicose quando utilizados critérios da escala PANSS (escala das síndromes negativa e positiva para esquizofrenia) ou *DSM-IV (Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais – quarta edição)*. Contudo, quando usado critério mais restritos com a PANSS, houve redução da transição para psicose. (MORRISON et al., 2007)

Os estudos realizados com objetivo de responder à pergunta sobre o impacto dos antipsicóticos nos indivíduos com alto risco de conversão para um primeiro episódio de psicose não mostraram resultados importantes na taxa de transição e não são recomendados. Um estudo realizado recentemente na China acompanhou, por período de três anos, 517 indivíduos identificados pelo SIPS como de risco elevado para psicose. Com idade entre 13 e 45 anos, 450 completaram a avaliação no segundo e terceiro anos do estudo. Os resultados apontam para ausência de diferença na taxa de conversão entre os que usaram e não usaram antipsicótico, com aumento da taxa de conversão para os que utilizaram doses elevadas de antipsicóticos. Houve uma recomendação dos autores, considerando uma possível indicação de antipsicótico para aqueles em risco elevado de transição com sintomas positivos severos e leves sintomas negativos. Em geral, entretanto, os antipsicóticos devem ser evitados, já que parecem tratar o episódio psicótico, mas não serem eficazes na sua prevenção. (ZHANG et al., 2020)

38

A possibilidade de identificarmos os indivíduos com maior risco de transição para o primeiro episódio de psicose significa a possibilidade de prevenção, mas também de intervenção na psicose, caso ela esteja presente na avaliação inicial do paciente ou venha a ocorrer no seu acompanhamento longitudinal. A possibilidade de reduzirmos o tempo de psicose não tratada possibilita uma melhor evolução do quadro, com melhores resultados no funcionamento geral do paciente e na recuperação das suas atividades acadêmicas e laborais. O cuidado tradicional desses pacientes, sem a atenção à especificidade associadas ao primeiro episódio

de psicose, pode significar pior controle dos sintomas e um maior comprometimento do funcionamento social.

Os programas específicos para o primeiro episódio priorizam baixas doses de antipsicóticos, psicoterapia cognitivo-comportamental, suporte e psicoeducação dos familiares e intervenções que favoreçam a continuidade ou incrementem as atividades vocacionais e educativas do indivíduo. (KANE et al., 2016) Esses programas específicos têm sido implementados em vários países da Europa, América do Norte e Austrália, com resultados importantes para a evolução de uma doença que pode ser muito debilitante e limitante para o sujeito, caso não abordada adequadamente nos primeiros anos do seu desenvolvimento.

No final dos anos oitenta e início da década de noventa do século passado, começaram a surgir estudos que tentavam sistematizar as evidências científicas de estudos clínicos relevantes e traduzi-las em recomendações para o tratamento de populações específicas; os estudos PORT (*Patient Outcomes Research Teams*). O primeiro PORT endereçado aos transtornos mentais partiu de investigadores da Universidade de Maryland e Johns Hopkins, focado na esquizofrenia. (DIXON et al., 2018) Recomendava doses mais baixas de antipsicótico no primeiro episódio de psicose, o que é hoje uma recomendação básica no tratamento dos quadros iniciais, e, em relação aos tratamentos psicológicos e psicossociais, prescrevia reabilitação vocacional, suporte familiar, psicoterapia individual e em grupo visando psicoeducação e treinamento de habilidades comportamentais e cognitivas, além de tratamento comunitário com equipes

multiprofissionais. Tais recomendações são válidas ainda hoje e compõem o cuidado integrado desses indivíduos.

As recomendações do PORT, publicadas em 2010, mantiveram a indicação de doses baixas para o primeiro episódio de psicose. Acrescentaram a necessidade de ser evitada a prescrição de clozapina e olanzapina como primeira linha para o tratamento desses jovens em quadro inicial de esquizofrenia. Esses medicamentos estão associados a ganho de peso e alterações metabólicas que dificultam a adesão do paciente e acrescentam mais morbidade e perda funcional a esses indivíduos. É importante relatarmos que os dados mais recentes do PORT para esquizofrenia não conseguiram demonstrar a superioridade clara das intervenções cognitivo-comportamentais, comparadas ao tratamento psiquiátrico padrão, em relação ao controle dos sintomas, recaídas e hospitalização. Entretanto, quando se passou a considerar modelos de intervenção que abarcavam as diferentes necessidades do sujeito de forma integrada (tratamento farmacológico adequado, acompanhamento e psicoeducação da família, terapia cognitivo-comportamental para o paciente, por exemplo), as diferenças positivas em relação ao tratamento habitual começaram a ser percebidas nos dois primeiros anos de acompanhamento. (DIXON et al., 2018)

Um estudo multicêntrico com seguimento por dois anos dos indivíduos em primeiro episódio de psicose foi realizado nos Estados Unidos, comparando o tratamento específico para primeiro episódio com o tratamento comunitário habitual. Foi avaliada também a influência do tempo de psicose não tratada na evolução do quadro patológico. Os pacientes foram randomizados para uma das

duas modalidades. O programa específico utilizado é parte do Programa RAISE (*Recovery After an Initial Schizophrenia Episode*), desenvolvido pelo Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) americano, com objetivo de desenvolver, testar e implementar tratamentos integrados centrados na pessoa, que promovam recuperação sintomática e funcional. (KANE et al., 2015)

Esse estudo utilizou o tratamento experimental específico para o primeiro episódio de psicose em 223 participantes entre 15 e 40 anos, envolvendo um manejo personalizado do medicamento, psicoeducação para a família, terapia individual focada na resiliência e um programa de suporte do trabalho e educação. A segunda intervenção foi implementada em um grupo de 181 pacientes, com mesma variação etária, que recebeu tratamento comunitário, guiado pelas escolhas do clínico e disponibilidade dos recursos na comunidade. O seguimento ocorreu entre julho de 2010 e julho de 2012. Os pacientes do grupo experimental permaneceram mais tempo em tratamento (média de 23 meses) do que o grupo controle (17 meses, em média). Em relação à qualidade de vida, o grupo experimental apresentou melhora significativamente maior que o grupo controle (melhora da participação no trabalho e na escola), com melhora mais acentuada dos sintomas psicóticos ao longo do acompanhamento. Os resultados positivos foram influenciados pelo tempo de psicose não tratada, sendo os resultados piores quando a duração era superior a 74 semanas.

Em estudo clínico recente sobre o tratamento do primeiro episódio psicótico em adolescentes entre 14 e 18 anos, foram testadas três intervenções de forma aleatória

nos indivíduos participantes. Um grupo recebeu medicação antipsicótica, conforme orientação do psiquiatra, pelo mínimo de três meses, mas preferencialmente por seis meses ou mais. Um segundo grupo recebeu psicoterapia cognitivo-comportamental (26 sessões semanais) e intervenção familiar opcional (sessões mensais), e o terceiro grupo submeteu-se simultaneamente aos dois modelos de intervenção. Dos 61 pacientes recrutados pelo estudo, 21 receberam antipsicóticos, 18 receberam intervenção psicológica e 21 foram submetidos a ambas abordagens. Os resultados mostraram benefícios em todas as três modalidades, não havendo resposta prejudicial no grupo submetido apenas às intervenções psicoterápicas. (MORRISON et al., 2020)

42

Um aspecto importante na condução de um primeiro episódio de psicose é o conhecimento dos fatores que aumentariam a necessidade de internamento em clínica psiquiátrica. Isso se deve às dificuldades geradas pelo internamento na funcionalidade do jovem e aspectos do estigma relacionado ao internamento psiquiátrico. O reconhecimento dos fatores de risco para o internamento em um primeiro episódio seria um alerta importante para melhora da atenção e intensificação do cuidado, melhora na integração dos serviços, menor custo para os programas de tratamento do primeiro episódio e manutenção dos laços interpessoais, sem interrupções que possam ser traumáticas para o sujeito. Para avaliar tais fatores, foram utilizados os dados de um programa de tratamento precoce para um episódio inicial de esquizofrenia (RAISE-ETP – *Recovery After an Initial Schizophrenia Episode – Early Treatment Program*), envolvendo pacientes de 15 a 40 anos, atendidos em centros de saúde mental comunitários

de 21 estados americanos. O programa utiliza abordagens integradas e multidisciplinares a esses pacientes (manejo do medicamento, psicoeducação da família, terapia individual focada na resiliência e suporte para a educação e trabalho), comparando-as ao tratamento clínico habitual direcionado pela disponibilidade do serviço e escolha do paciente. Os fatores preditores de hospitalização foram: história anterior de hospitalização, presença de sintomas psicóticos e de agitação, uso de drogas ilícitas e baixa adesão ao tratamento proposto. (ROBINSON et al., 2019) Esses dados mostram a importância do desenvolvimento de intervenções que reduzam o consumo de substância nessa população e o papel importante dos serviços que atendem a uma demanda com a associação de psicose e uso de substâncias psicoativas.

Os serviços para a atenção ao primeiro episódio de psicose têm sido criados nos países centrais, com o objetivo de detecção precoce e recuperação dos jovens acometidos por patologia tão debilitante, se não tratada de forma adequada e prontamente. Nos Estados Unidos, foi desenvolvido um programa, o NAVIGATE, para operacionalizar as intervenções nesses serviços, levando consistência ao funcionamento dos programas através de protocolos orientados por manual, utilizando quatro componentes-chave: manejo individualizado da medicação, treinamento de resiliência individual consistindo de psicoeducação e psicoterapia, suporte ao trabalho e educação e programa de educação da família. Onde foi implementado, o NAVIGATE gerou melhora importante dos sintomas e do funcionamento dos indivíduos acometidos, com aumento do engajamento em treinamento educacional e vocacional. Esse programa será avaliado no

Canadá, considerando as especificidades do sistema de saúde de atenção universal, em 400 pacientes entre 14 e 35 anos, com diagnóstico de primeiro episódio de psicose, representado por sete categorias diagnósticas do *DSM-V*: esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno esquizofreniforme, transtorno bipolar tipo I com características psicóticas, transtorno psicótico induzido por substâncias e transtorno psicótico não especificado. O objetivo é que a implementação do NAVIGATE nos programas canadenses melhore a fidedignidade desses serviços ao modelo de atenção ao primeiro episódio de psicose, levando a melhores resultados no tratamento e funcionalidade desses pacientes. (KOZLOFF et al., 2020)

44

Na prática clínica, o trabalho com pacientes jovens em primeiro episódio de psicose envolve muitos desafios. Alguns estão relacionados às possibilidades diagnósticas e a uma evolução que pode se dar no sentido de um outro transtorno mental, como já foi visto. Um outro desafio é o conhecimento do prognóstico das diferentes formas em que se apresenta um episódio psicótico inicial. Em muitas ocasiões, os pacientes já se apresentam em remissão sintomatológica, após a história de um episódio psicótico de duração muito breve, e nos questionamos se devemos intervir ou não e sobre o risco de recorrência. As dúvidas são ainda maiores quando há consumo associado de substâncias como a maconha (ver também capítulo três). Mesmo com a recuperação completa, haveria risco de recorrência semelhante ao episódio psicótico inicial já estabelecido e de duração maior do que três meses? Ou seja, seria necessário sabermos se o transtorno psicótico breve (TPB), que

apresenta remissão em um período menor que um mês (para o *DSM-V*) e o transtorno psicótico agudo e transitório (TPAT) do *CID-10*, com duração de até três meses, teriam um prognóstico melhor quando comparados ao primeiro episódio psicótico estabelecido.

As duas variantes clínicas do TPB são: o quadro de “sintomas psicóticos intermitentes limitados e breves” (SPILB), com duração de até sete dias e o quadro de “sintomas psicóticos intermitentes breves” (SPIB), cuja duração se estende até três meses. Portanto, em termos dos quadros mais breves de sintomas psicóticos, com melhora mais rápida e recuperação completa, teríamos, em ordem decrescente de duração, o TPAT, o TPB, o SPILB e o SPIB. Considerando a duração dos sintomas, o episódio com maior duração (TPAT) teria um risco maior de recorrência após a remissão do que os episódios mais breves, atendendo a um gradiente, sendo o menor risco de recorrência para o SPIB. E todos eles teriam uma probabilidade de recorrência menor que o episódio psicótico estabelecido.

O questionamento seria se uma intensificação na duração dos sintomas do episódio psicótico corresponderia a uma doença com maior recorrência dos seus episódios. Para responder a essa pergunta, foi realizada uma metanálise, em 2016, envolvendo 11.113 pacientes, comparando os indivíduos com quadros de episódio psicótico breve em remissão com aqueles em remissão do primeiro episódio psicótico. Entre as formas breves, não houve diferença na taxa de recorrência ao longo de 24 meses de acompanhamento, considerando a duração dos sintomas. Quando comparadas em termos de chance de recorrência com o primeiro episódio

de esquizofrenia, apresentaram um prognóstico melhor, no seguimento de dois anos após remissão. (FUSAR-POLI et al., 2016b)

Não só o tempo de apresentação dos sintomas psíquicos teriam peso na determinação da possibilidade de recorrência do episódio psicótico, mas aspectos ambientais, como o viver em ambiente urbano, que está associado a uma maior risco de psicose e intensificação dos seus sintomas. Os dados mostram de forma consistente a associação de nível maiores de urbanidade e aumento da incidência de esquizofrenia (VASSOS et al., 2012), embora necessitemos de estudos para elucidar os mecanismos que ligam aspectos físicos e sociais das cidades ao adoecimento mental, como também formas de remediar a psicose através de intervenções nesses ambientes, o que começa a ser conceitualizado com base nos achados atuais. (BAUMANN et al., 2020) O transtorno psicótico, mais especificamente a esquizofrenia, e os transtornos por uso de substâncias têm início na juventude e a maioria dos indivíduos jovens vive ou viverá no futuro em grandes centros urbanos.

Portanto, o estudo da relação entre os sintomas psíquicos com o ambiente físico da cidade, com a mobilidade do sujeito e suas interações sociais no ambiente urbano, poderá contribuir para o desenvolvimento de intervenções psicossociais com foco em aspectos da urbanidade, possibilitando um controle mais adequado dos sintomas e um melhor prognóstico da psicose. Esses aspectos que relacionam urbanidade aos transtornos mentais e ao primeiro episódio de psicose, criam novas perspectivas de práticas para a psiquiatria comunitária (representada no nosso contexto

pelo modelo de atenção dos CAPS), que podem ajudar na abordagem da relação do sujeito com fatores potencialmente estressantes na sua relação com a cidade.

Traduzir os achados dos estudos clínicos em intervenções reais, principalmente em equipes de psiquiatria comunitária, é um desafio e uma oportunidade de gerar conhecimento clínico e refinar as intervenções nessa população. A iniciativa americana RAISE avaliou a intervenção chamada NAVIGATE, uma forma de cuidados especiais coordenados, em centros de saúde mental comunitários, envolvendo a articulação de quatro intervenções com diretrizes organizadas em manual: 1) terapia psicofarmacológica, 2) terapia de resiliência individual (treinamento de habilidades sociais), 3) terapia familiar/psicoeducação e 4) suporte para as atividades laborais e educacionais. Os pacientes randomizados para o NAVIGATE, no seguimento de dois anos, mostraram melhora na escala de qualidade de vida, nas escalas de sintomas positivos e negativos e na melhora da vinculação à escola e trabalho. (DIXON et al., 2018; KANE et al., 2016; KLINE; KESHAVAN, 2017)

Em relação ao uso de antipsicóticos e necessidade de nova hospitalização, os estudos realizados, em geral, excluem pacientes com uso de substâncias, comorbidades físicas e mentais e comportamento suicida ou antissocial. Dessa forma, as amostras estudadas não representam o paciente normalmente atendido, nos quais a presença dos critérios de exclusão são a regra e não a exceção. Considerando tais limitações, um estudo na Suécia acompanhou, de 2006 a 2013, 29.823 pessoas com idades entre 16 e 64 anos e com diagnóstico de esquizofrenia, para a avaliação da

efetividade do tratamento com antipsicótico. A análise do subgrupo de pacientes que apresentou o primeiro episódio de esquizofrenia mostrou melhores resultados com o uso da clozapina e antipsicóticos de ação prolongada (antipsicóticos de depósito), o que pareceu reforçar o papel da adesão ao tratamento farmacológico nos resultados mais positivos (no caso da clozapina, o controle hematológico frequente foi considerado como fator de melhora da adesão ao tratamento). O estudo mostrou os piores resultados para a quetiapina e os melhores para a paliperidona de depósito, zuclopentixol de depósito, clozapina, olanzapina e risperidona, nessa ordem. (TIIHONEN et al., 2017)

48

As evidências mostram um prognóstico melhor para os jovens em primeiro episódio de psicose quando o diagnóstico e tratamento específico são realizados precocemente, e que a maioria das patologias mentais se iniciam na juventude, entre elas, os transtornos por uso de substâncias. A chance de comorbidade entre o transtorno psicótico e o uso problemático de drogas, bem como com ansiedade e depressão, é grande. Portanto, para reduzirmos o tempo de psicose não tratada e oferecermos tratamento mais específico para o primeiro episódio de psicose, haveria a necessidade de criarmos uma rede de atenção capacitada para uma percepção do transtorno psicótico como estágio-específico e que pudesse desenvolver estratégias baseadas nas necessidades do indivíduo em cada fase do desenvolvimento do processo psicótico, desde os estados mentais de risco até o primeiro episódio psicótico estabelecido. Os CAPS AD e centros como o CETAD/UFBA devem ser a base dessa iniciativa, mas que deveria se estender para a atenção básica e para

os centros sociais e de saúde que recebem adolescentes e adultos jovens, em um esforço para o estabelecimento de práticas de intervenção precoce nos transtornos mentais e na psicose em toda a rede de atenção psicossocial.

Dessa forma, seria fundamental, embora complexo, que os profissionais da atenção básica estivessem mais capacitados para a identificação de estados mentais de risco e primeiro episódio, facilitando um encaminhamento mais rápido para serviços especializados. No entanto, nos deparamos com dois obstáculos. O primeiro, como vimos anteriormente, o sofrimento mental no adolescente e adulto jovem tem uma maior probabilidade de ser inespecífico ou apontar para uma evolução e acabar evoluindo para uma outra síndrome psiquiátrica (multifinalidade). Tal sofrimento muito facilmente é visto como normal para a fase da vida, o que torna o médico menos atento a sintomas claramente disfuncionais e de risco. Alguns profissionais da atenção básica temem que estejam medicalizando comportamentos normais do jovem (SCHAFFALITZKY et al., 2015) ao pensarem no encaminhamento para serviço especializado em saúde mental, e a família nem sempre aceita a avaliação do profissional, por considerar que tal conduta possa estigmatizar o indivíduo.

Entretanto, um obstáculo ainda maior é a ausência de centros específicos para o atendimento de um primeiro episódio, sem que o indivíduo seja conduzido de forma tradicional, que significa doses desnecessariamente elevadas de antipsicótico, niilismo terapêutico diante do diagnóstico de esquizofrenia, baixas intervenções psicoeducativas e de suporte à família, ausência de acompanhamento psicoterápico

de modelo adequado a um primeiro episódio de psicose (terapia cognitivo-comportamental) e a inexistência de programas que deem suporte à manutenção da funcionalidade do jovem nas suas atividades educativas e de trabalho. A ausência de serviços específicos e mesmo o difícil acesso aos serviços tradicionais aumentam ainda mais a dificuldade do encaminhamento do médico da atenção básica do jovem em sofrimento, tendendo a alongar o tempo de psicose não tratada, que, como comentado anteriormente, significa pior prognóstico para a esquizofrenia.

Pontos importantes

- Os sintomas descritos como pródromo de um primeiro episódio de psicose são inespecíficos e definem melhor um estado mental de risco que pode evoluir para quadros distintos da psicose, como, por exemplo, depressão, transtorno bipolar do humor ou transtorno de personalidade.
- A psicose pode ser entendida como evoluindo em fases clínicas específicas, necessitando de instrumentos diagnósticos adequados aos diferentes estágios, incluindo os estágios subsindrômicos.
- Os serviços especializados na atenção aos quadros mentais de risco para psicose podem aumentar a identificação e intervenção nos quadros com maior risco de transição para o primeiro episódio psicótico.
- O modelo clínico de evolução em fases para a psicose possibilita um diagnóstico mais precoce do primeiro episódio de psicose e a redução do tempo de psicose não tratada.
- Os estados de risco elevado para psicose (estados mentais de risco) envolvem: a) Sintomas psicóticos atenuados; b) Episódios psicóticos breves limitados; e c)

Traços de vulnerabilidade somado ao declínio marcante do funcionamento social recente.

- Os usuários de maconha que evoluem para quadro psicótico, sem história clínica de estados mentais de risco anteriores ao adoecimento, apresentam funcionamento cognitivo e *insight* mais preservados do que os usuários de maconha com história de estados mentais de risco que antecederam a eclosão do transtorno psicótico.
- Os indivíduos com remissão mais completa de quadros psicóticos associados ao uso da maconha, sem história de pródromo, representam um grupo de maior risco de novo episódio psicótico, independentemente do uso da maconha.
- Recomenda-se doses baixas de antipsicótico no tratamento do primeiro episódio de psicose, evitando-se a prescrição de olanzapina e clozapina, por causa da associação desses medicamentos com ganho de peso e alterações metabólicas.
- A intervenção nos quadros iniciais de psicose deve estar sustentada em quatro pilares: 1) Tratamento farmacológico individualizado; 2) Terapia de resiliência individual (psicoeducação, terapia cognitivo-comportamental e treinamento de habilidades sociais); 3) Terapia familiar/psicoeducação; e 4) Suporte para as atividades laborais e educativas.

Psicose e neurodesenvolvimento

Tábata Juliana Silva Mascarenhas

53

Introdução

A despeito da esquizofrenia – o principal modelo para psicose – atingir 1% da população e ser uma das principais causas de incapacidade no mundo, a patogênese da psicose não está completamente esclarecida. Por esse motivo, ao longo dos anos, hipóteses procuram integrar as evidências em torno de um modelo explicativo. As teorias mais aceitas atualmente são a dopaminérgica e do neurodesenvolvimento, que não só não são mutuamente exclusivas, como, de certo modo, complementares. (MILLAN et al., 2016)

Atualmente, entende-se a esquizofrenia como uma doença crônica heterogênea e incapacitante, ocasionada pela interação de fatores genéticos, epigenéticos, do desenvolvimento e ambientais, que resultam em prejuízo

da maturação e desenvolvimento cerebral. (MILLAN et al., 2016) Estudos sinalizam sobre a importância do período pré-natal como momento crítico para expressão de fatores de risco para esquizofrenia. (WEINBERGER, 2017) Neste capítulo, focaremos a hipótese do neurodesenvolvimento.

Modelos explicativos para esquizofrenia

A teoria e prática psicanalítica, explicando os fenômenos mentais como decorrentes de conflitos intrapsíquicos, foram hegemônicas nas três décadas seguintes à Segunda Guerra Mundial. Os sintomas psicopatológicos seriam o resultado da tensão constante entre forças inconscientes e forças que se contrapõem à sua expressão. A psicose, por exemplo, era considerada por Freud como resultante do conflito do *ego* com o mundo externo, contrário à neurose, vista como um conflito entre o *ego* e o *id*. (GABBARD, 2016) Na esquizofrenia, por extensão, teríamos uma reconstrução de aspectos do real, conseqüente a distorções de elementos dessa realidade. Entretanto, ao longo de décadas de predomínio de explicações etiológicas psicanalíticas baseadas no conflito e, principalmente, em decorrência do papel patológico atribuído à família (por exemplo, o conceito da “mãe esquizofrenogênica”, de From-Reichman, que gerava culpa nas mães pelo suposto desenvolvimento da esquizofrenia nos seus filhos), muito sofrimento foi imposto às famílias e aos pacientes por esses pressupostos, que se revelaram sem nenhuma evidência empírica. (HARRISON et al., 2018)

Atualmente, com a ampliação do conceito da psiquiatria psicodinâmica para o modelo deficitário de doença, é possível compreendermos que, para além da visão equivocada do conflito psicanalítico na etiologia da esquizofrenia, os indivíduos apresentariam estruturas psíquicas debilitadas ou ausentes, de base neurobiológica, que cedo definiriam o funcionamento mental e comportamental desses pacientes. As configurações psicológicas refletiriam a interface entre o psicológico e o neurobiológico. Um exemplo dessa interface observamos na presença de déficits cognitivos na atenção e concentração nesses pacientes, associados a hipersensibilidade aos estímulos, que cedo tornam difícil às crianças que desenvolverão psicose filtrar os estímulos irrelevantes, tendendo à superinclusão. Tais características criariam demandas específicas e complexas aos cuidadores e educadores. (GABBARD, 2016)

55

Dessa forma, o papel da psicodinâmica seria regular essas relações, torná-las mais compreensíveis para a família e o paciente e permitir diminuição da ansiedade gerada nas relações interpessoais. Do mesmo modo, com base no modelo deficitário, dar sentido ao sofrimento psicológico do paciente, esclarecer limitações vivenciadas pelo paciente nas suas relações interpessoais e possibilitar a compreensão dos seus sintomas e a influência deles na sua vida. Reforçaríamos, nessa perspectiva, o estabelecimento de vínculo terapêutico com base na experiência do sujeito que sofre com a psicose e quer encontrar um significado para as suas experiências cotidianas. Compreende-se, portanto, a interface desse modelo com os modelos que predominam atualmente de compreensão da psicose, particularmente, da esquizofrenia.

Hipótese dopaminérgica

A hipótese talvez mais bem estabelecida para os sintomas psicopatológicos da esquizofrenia é a dopaminérgica, resultante da eficácia dos antagonistas do receptor de dopamina D2 em atuarem em quadros psicóticos (por isso mesmo, classicamente chamados de “antipsicóticos”). Achado consistente com tal hipótese é a disfunção dopaminérgica encontrada em outras condições associadas a sintomas psicóticos, como epilepsia do lobo temporal e transtorno de personalidade esquizotípica, e o aumento na capacidade de síntese da dopamina na progressão de estágio prodrômico para o primeiro episódio psicótico. Essa hipótese, contudo, não parece explicar os esquizofrênicos “super-refratários”, que não respondem inclusive à clozapina, última linha de monoterapia entre os antipsicóticos, bem como não explicam por que os sintomas negativos, déficits neurocognitivos e cognição e processamento social não respondem aos antipsicóticos. Nesses casos, são aventadas outras vias neurobiológicas, por exemplo, a via glutamatérgica e o N-metil-D-aspartato (NMDA). (HOWES; MURRAY, 2014)

56

Hipótese do neurodesenvolvimento

Outra hipótese, que vem ganhando corpo mais recentemente e que é o escopo deste capítulo, tenta explicar a esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento. Essa hipótese é, talvez, o modelo patogênico mais aceito atualmente para a esquizofrenia. Entretanto, ela não é tão recente assim, remontando ao século XIX, mais precisamente 1891, quando foi sugerida pela primeira vez pelo psiquiatra escocês Thomas Clouston. Essa hipótese caiu no ostracismo diante

do conceito de “demência precoce”, de Kraepelin, para só ser retomada na segunda metade do século XX, em 1981, quando estudos anatômicos do cérebro de pacientes com esquizofrenia descreveram diferenças que não pareciam ser neurodegenerativas, mas, talvez, (WEINBERGER, 2017) anteriores à psicose. (MURRAY et al., 2017a)

Quando se trata da distinção do cérebro humano frente a outros animais, é estimada a evolução do neocórtex, particularmente do córtex pré-frontal. Tanto a expansão da área, como a complexidade da citoarquitetura dessa estrutura convergiram para uma migração neuronal sincronizada, e envolvem complexa regularização da proliferação celular, vias de transcrição e sinalização. (GULSUNER et al., 2013)

Nesse modelo, acredita-se que o surgimento de um quadro psicótico na juventude não represente uma alteração psicopatológica nova, e sim uma interação entre alterações prévias do neurodesenvolvimento com fatores de risco para a esquizofrenia, proximais e distais, além de modificações cerebrais e exigências funcionais normais da adolescência.

Considerar a esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento implica que: (1) seja um transtorno da maturação do córtex cerebral, ou seja, o processo precede a doença, em vez de iniciar em paralelo, (2) os determinantes ambientais ocorram primariamente *in utero* e na infância e (3) não seja desordem neurodegenerativa. (HARRISON, 1997) A propósito, na última edição do *DSM (V)*, a esquizofrenia foi situada em proximidade aos distúrbios do neurodesenvolvimento na metaestrutura dos transtornos mentais. (PARELLADA et al., 2017)

Algumas evidências fortalecem a hipótese da psicose como um transtorno do neurodesenvolvimento:

- 1) Por exemplo, crianças que virão a desenvolver esquizofrenia apresentam marcadores de distúrbios do neurodesenvolvimento (como problemas de linguagem, prejuízo motor e de coordenação), problemas cognitivos e neurológicos. (HOWES; MURRAY, 2014; PARELLADA et al., 2017; PETRUZZELLI et al., 2015) Ademais, nos pacientes com aparecimento precoce de quadros psicóticos, o prejuízo do desenvolvimento de habilidades sociais e significativas dificuldades no aprendizado escolar, em idade inferior a seis anos, é um dos comemorativos pré-mórbidos mais específicos de adoecimento quando comparados a população sem psicose. (PETRUZZELLI et al., 2015) Esses prejuízos podem estar presentes em pacientes no primeiro episódio psicótico, em indivíduos com alto risco e até mesmo na infância precoce em paciente sem alto risco aparente. (HOWES; MURRAY, 2014; PARELLADA et al., 2017; PETRUZZELLI et al., 2015) Esses déficits anteriormente citados acontecem antes da psicose, pois esta requer um amadurecimento do circuito córtico-límbico em um estado posterior de maturação cerebral para se manifestar. (WEINBERGER, 2017)
- 2) Outrossim, alterações cerebrais (de estrutura, neuroquímica e conectividade) que provavelmente estão presentes antes do início da esquizofrenia não parecem ser progressivas após o início da psicose. Sugere-se que seja um processo patológico que antecede e está praticamente completo quando do início da psicose. (HOWES; MURRAY, 2014; MILLAN et al., 2016; PARELLADA et al., 2017) Visto que o desenvolvimento cerebral acontece de forma contínua, outra luz vem de estudos genéticos. Dados revelam de forma consistente que genes envolvidos na esquizofrenia apresentam uma expressão maior durante a vida fetal, em contraste

com o período pós-natal. (HARRISON, 1997) É sabida a alta herdabilidade da esquizofrenia, que parece se dever, ao menos em parte, à herdabilidade genética. Interessantemente, várias sequências gênicas associadas à esquizofrenia parecem estar envolvidas em processos do neurodesenvolvimento – por exemplo, neuregulina-1 (NRG1), DISC1, TCF4, mir137, neurogranina, neurexina-1. Além disso, alterações semelhantes se observam entre a esquizofrenia e outros transtornos do neurodesenvolvimento, como autismo. Adicionalmente, alguns desses genes podem ter associação com alteração na atividade dopaminérgica, e entre eles podemos destacar a ação da enzima Catecol O-metiltransferase (COMT). Apesar disso, nenhum marcador genético do risco de transição ainda foi descoberto. (HOWES; MURRAY, 2014; MILLAN et al., 2016; MURRAY; LAPPIN; DI FORTI, 2008)

- 3) Em amostras clínicas, adversidades precoces (como abuso e perda parental) foram associadas ao desenvolvimento da esquizofrenia, postulando-se que talvez tais estressores interfiram no neurodesenvolvimento. Outros achados reforçam essa hipótese, ao passo que se observa que, em modelos animais, insultos precoces ao desenvolvimento estão associados a disfunção dopaminérgica futura. Modelos animais *in utero* e perinatais associam intervenções precoces a disfunção dopaminérgica, que parecem ser independentes da adoção da cria por outra mãe. Essas disfunções parecem ocorrer tanto para a capacidade aumentada de síntese de dopamina, como para a liberação e também ao aumento da responsividade ao estresse do sistema dopaminérgico. (HOWES; MURRAY, 2014; MURRAY et al., 2017a)
- 4) Adicionalmente, alguns estudos mostram que indivíduos com exposição precoce a determinados insultos no período pré-natal, a exemplo de infecções, ou complicações obstétricas, tal como a hipóxia, são mais comuns em pacientes portadores de esquizofrenia quando

comparado à população geral. (MURRAY; LAPPIN; DI FORTI, 2008) Nesse contexto, podemos sinalizar a existência de uma associação entre a expressão de genes identificados como preditores de risco para esquizofrenia em placentas de indivíduos vítimas de adversidades obstétricas. São observadas alterações mais importantes em placentas de gestações de homens do que de mulheres, algo que pode sinalizar a maior prevalência de esquizofrenia, e de outras desordens do desenvolvimento, em homens, quando comparado ao sexo oposto. (WEINBERGER, 2017)

Transtorno bipolar e hipótese do neurodesenvolvimento

60

Apesar da grande semelhança entre o transtorno bipolar e a esquizofrenia, tanto em termos de apresentação clínica (a primeira pode evoluir com psicose), como em resposta medicamentosa (ambas respondem a bloqueadores dopaminérgicos D2, os “antipsicóticos”), parece que tais alterações do neurodesenvolvimento acontecem mais frequentemente na esquizofrenia. Contudo, várias limitações metodológicas nos estudos feitos impossibilitam conclusões. Não está claro se as alterações do neurodesenvolvimento são mais frequentes ou mais graves em indivíduos com esquizofrenia. Além disso, há poucos estudos comparando esquizofrenia a transtorno bipolar sem psicose, e muitos estudos sequer separam transtorno bipolar com psicose e sem psicose. (PARELLADA et al., 2017)

Cannabis e neurodesenvolvimento

A despeito da hipótese do modelo do neurodesenvolvimento e a psicose, tentaremos abordar o papel do uso de cannabis como fator de risco e suas possíveis contribuições na saúde mental da população em suas diferentes faixas etárias. Sabemos que o consumo de cannabis apresentou um aumento nos últimos anos, o que torna relevante a discussão do uso de cannabis, especialmente entre adolescentes e adultos jovens, grupos em fases nas quais o neurodesenvolvimento ainda está acontecendo. Ademais, um quadro psicótico, sendo a adolescência um período neurobiologicamente dinâmico e de aquisições de habilidade cognitivas, prejuízos na memória episódica, atenção e função executivas podem se perpetuar ao longo do envelhecimento do indivíduo. (SCOTT et al., 2018)

É sabida a suscetibilidade cerebral acerca do uso dos canabinoides exógenos, desde o período intraútero até a juventude. Evidências apontam uma relação entre o uso precoce de cannabis e o aumento do risco de psicose e esquizofrenia. Entretanto, devemos sinalizar a vulnerabilidade individual, visto que a maioria dos usuários não evolui para quadro de psicose crônica. (MURRAY; LAPPIN; DI FORTI, 2008) É importante que possamos entender o papel dos canabinoides no neurodesenvolvimento.

O desenvolvimento do cérebro se inicia nas primeiras semanas do embrião e se estende pelo menos até a adolescência tardia. (STILES; JERNIGAN, 2010) O processo envolve a expressão gênica e os estímulos do ambiente, e a desregulação de qualquer um deles pode significar alteração na atividade normal do sistema nervoso central. O sistema

endocanabinoide parece ter uma função central no processo de diferenciação e migração neuronal, tendo papel na gênese das sinapses e na definição dos alvos do crescimento do cone axonal. Os endocanabinoides são como moléculas que guiam o axônio para que navegue e se posicione adequadamente, como também contribuem para o seu crescimento inicial.

Os receptores de canabinoides (CB1Rs) são o alvo dos fitocanabinoides, como também de moléculas endógenas que se ligam aos receptores pré-sinápticos CB1, os endocanabinoides, representados pela Anandamine e pelo 2-aracondonoilglicerol (2-AG). (BERGHUIS et al., 2007) Considerando tais informações e o entendimento de que fatores ambientes possam modificar os complexos processos de diferenciação do cérebro, o consumo dos fitocanabinoides e dos canabinoides sintéticos (em geral, com capacidade psicoativa bem maior do que os derivados da *Cannabis sativa*) pode significar modificações no sistema endocanabinoide e da sua função no desenvolvimento neuronal.

O sistema endocanabinoide é um sistema regulatório homeostático de vários processos fisiológicos, através da sua ação inibitória retrógrada em receptores CB1 pré-sinápticos, modificando a liberação de neurotransmissores. O aporte de substâncias exógenas a esses receptores, como quando ocorre o consumo de cannabis, pode resultar em quebra no funcionamento desses receptores por dessensibilização ou regulação negativa. Ademais, os canabinoides podem, pela inibição da atividade inibitória do GABA (Ácido Gama-Aminobutírico), aumentar a atividade excitatória e tóxica do glutamato, ao qual o cérebro do adolescente é mais sensível. As evidências pré-clínicas dos processos de

neurodesenvolvimento na adolescência revelam aumento de CB1 em regiões corticais e redução no estriato; esse mesmo padrão oposto é observado na síntese de dopamina nessas regiões. (BLEST-HOPLEY et al., 2020) Esses achados podem sugerir possível direção da desregulação funcional do circuito córticoestriatal pelo uso de cannabis, com alterações na síntese de dopamina em estriato e maior propensão ao desenvolvimento de psicose.

Em 1964, o primeiro canabinoide sintético foi produzido, mostrando-se com atividades biológica e terapêutica semelhantes aos endocanabinoides e fitocanabinoides. Desde então, o número de substâncias psicoativas novas com propriedade de atuar nos mesmos receptores dos fitocanabinoides tem crescido e representado grande parte dos novos produtos sintéticos consumidos, sem a possibilidade de uma regulação adequada da sua circulação pelos poderes públicos. Não só agem à semelhança da cannabis, mas produzem efeitos mais intensos no humor, no relaxamento e no apetite. Entretanto, são também mais frequentes os efeitos adversos como sintomas psicóticos, ideação suicida e saliência maior ao ambiente circundante. (ALEXANDRE et al., 2020a) Há evidências fortes da possibilidade dessas substâncias alterarem o desenvolvimento cerebral, como mostram estudos pré-clínicos.

O uso de cannabis na adolescência pode levar a alterações histológicas, estruturais e funcionais no cérebro, considerando que essa fase da vida é de vulnerabilidade a alterações nos processos normais de neurodesenvolvimento. (BLEST-HOPLEY et al., 2020) A necessidade de estudos clínicos longitudinais nessa área, para o esclarecimento,

em humanos, da natureza e persistência dessas alterações, observadas em estudos clínicos e pré-clínicos, apontam para a necessidade dos cuidados com o consumo de fitocanabinoides e canabinoides sintéticos, principalmente pelos adolescentes. A legalização da cannabis para uso recreativo em países como Uruguai, Canadá e em 12 estados dos Estados Unidos mantém a proibição do consumo para adolescentes. A percepção do risco dessa substância deve considerar uma possível diferença entre o potencial de dano entre adolescentes e indivíduos adultos.

64 Durante os primeiros anos de vida, o desenvolvimento do cérebro está direcionado para o aumento do volume de substância cinzenta e de sinapses neuronais. Na adolescência há um refinamento dessa estrutura, levando à seleção de neurônios, dendritos e sinapses que, preservados, tornarão os circuitos cerebrais mais eficientes e funcionais, sendo eliminados aqueles não selecionados. O volume de substância branca também aumenta em todo o cérebro até pouco depois dos 20 anos. A redução da substância cinzenta ocorre em paralelo com a maturação cognitiva. Esse processo de reorganização que ocorre na adolescência representa um período de vulnerabilidade à influência de fatores externos, sendo o uso de substâncias psicoativas um desses fatores. Mas nem todas com o mesmo potencial de interferirem nesse processo. Aquelas que agem no sistema endocanabinoide podem levar a um dano maior, pela função desse sistema no processo de maturação cerebral. (BLEST-HOPLEY et al., 2020) A relação entre o uso de maconha e alterações cognitivas será abordada no capítulo quatro, e sua influência no neurodesenvolvimento, no capítulo cinco deste livro.

Limitações e perspectivas para a hipótese do neurodesenvolvimento

Ao longo dos anos, críticas surgiram à hipótese do neurodesenvolvimento. A primeira é metodológica. Apesar do corpo de evidências, faltam estudos maiores que determinem a causalidade dos diversos fatores de risco e a proporção com que eles contribuem para o início da esquizofrenia. A hipótese também não explica, por exemplo, por que alterações estruturais do cérebro continuam a acontecer no curso da esquizofrenia. A outra é de que seria reducionista pensar a esquizofrenia como apenas um transtorno do neurodesenvolvimento, tendo em vista que existe muita informação reunida em torno de fatores de risco “mais tardios” para a esquizofrenia. Por isso, a hipótese do neurodesenvolvimento tem paulatinamente se tornado um “Modelo de fator de risco do desenvolvimento”, segundo o qual a esquizofrenia seria a ponta de um espectro mais amplo de psicose multidimensional. (MURRAY et al., 2017a)

Por outro lado, a hipótese gera questionamentos. Por exemplo, se seria possível estabelecer uma história natural que predissesse o início da psicose e, nesse caso, se haveria estratégia ideal para identificar essas pessoas em risco de desenvolver a esquizofrenia. Além disso, indaga-se se seria possível, uma vez identificada a progressão dos problemas de neurodesenvolvimento até a psicose, intervir, impedindo sua ocorrência, e em qual estágio. Ressalte-se que, até o momento, não conseguimos prever a transição para psicose em indivíduos de alto risco em nível individual, bem como sequer dispomos de informação prognóstica para estratificá-los. Além disso, estudos com pacientes de ultra alto risco

não parecem ser conclusivos para consolidar estratégias de prevenção. (MILLAN et al., 2016; MURRAY et al., 2017a)

Conclusão

Embora ainda estejamos longe de um modelo de intervenção precoce para prevenção da esquizofrenia, ele é imperioso, tendo em vista que as intervenções após o primeiro episódio de psicose não necessariamente resultam em melhora de sintomas negativos, cognitivos e recuperação da funcionalidade, gerando custos diretos, nos momentos de descompensação da doença, e indiretos, através de absenteísmo, desemprego, prejuízo sociais para o indivíduo e da qualidade de vida. Por esses motivos, a hipótese do neurodesenvolvimento parece ser promissora, pois oferece a perspectiva de interromper a ocorrência de esquizofrenia pela identificação de marcadores precoces de progressão. Estudos ainda são necessários para confirmar sua validade e utilidade clínica.

66

Pontos importantes

- Novos modelos explicativos sobre a patogênese da psicose ganharam espaço nos últimos anos. Além da hipótese dopaminérgica, estudos sobre o neurodesenvolvimento tentam esclarecer a patogênese da psicose.
- A hipótese dopaminérgica é a melhor estabelecida, mas não explica todas as condições envolvidas no adoecimento, tais como os pacientes refratários, sintomas negativos, déficits neurocognitivos, processamento social.
- Além da via dopaminérgica, a glutamatérgica e N-metil-D-aspartato são aventadas no surgimento de psicose, o que corrobora a pluralidade da doença.

- Na hipótese do neurodesenvolvimento, sobrevém que transtornos da maturação do córtex cerebral antecedem o aparecimento da doença. Também no período pré-mórbido, identificam-se fatores de risco ambientais, especialmente no período intraútero ou infância, associados com adoecimento.
- Marcadores do desenvolvimento em crianças, alterações cerebrais (estrutura, neuroquímica e conectividade), além de dados genéticos corroboram com a hipótese do neurodesenvolvimento.
- Alterações do neurodesenvolvimento parecem ser mais comuns em pacientes com esquizofrenia do que aqueles com transtorno bipolar com ou sem sintomas psicóticos.
- O uso precoce de cannabis na adolescência guarda relação com prováveis alterações do neurodesenvolvimento e um risco maior para psicose e esquizofrenia.

Estados mentais de risco e transição para psicose

Leonardo Almeida Gonçalves Araújo

Esdras Cabus Moreira

69

Introdução

Há muito que se reconhece uma fase prodrômica para psicose, que se caracteriza por sinais de alteração do padrão do sono, humor deprimido e ansiedade. Os sintomas costumam ser pouco específicos e comuns a fases iniciais de outros transtornos mentais, como transtorno depressivo, transtorno bipolar do humor e transtornos ansiosos. Portanto, pela baixa especificidade, a caracterização do pródromo se daria retrospectivamente, porque, na avaliação clínica em um momento do tempo, conseguiríamos definir um estado psíquico de maior risco de adoecimento, mas não necessariamente levando a um desfecho psicótico.

(MCHUGH et al., 2018; SIMON et al., 2011; TSUANG et al., 2013; YUNG; NELSON, 2011) A curiosidade que envolve essa fase proporcionou estudos mais elaborados, possibilitando hoje, em alguns casos, o reconhecimento e intervenções precoces que podem atuar nos estados psicóticos ainda incipientes, sendo capazes, inclusive, de retardar ou possivelmente impedir a transição para um transtorno psicótico. (MCHUGH et al., 2018; SIMON et al., 2011) A intervenção precoce pode ser definida pelas práticas clínicas que envolvem um diagnóstico tão cedo quanto possível, mesmo pré-sintomático, seguido por intervenções estágio-específicas e proporcionais aos sintomas, sustentadas pelo tempo que forem necessárias e permanecerem efetivas. Essas práticas em relação ao transtorno psicótico deveriam ser o padrão básico para todo cuidado em saúde mental. Dessa forma, poderíamos reduzir o tempo de adoecimento sem tratamento, intervindo em fases específicas do adoecimento, respeitando as práticas evidenciadas como eficazes para cada fase, através do cuidado adequado e sustentado. (MCGORRY; RATHEESH; O'DONOGHUE, 2018)

70

Com o aprimoramento dos trabalhos voltados à fase prodrômica da psicose, podemos elaborar critérios visando identificar indivíduos mais susceptíveis ao transtorno psicótico anteriormente a esse estágio da doença, indivíduos os quais podem ser denominados como portadores de estados mentais de risco ou de risco ultra elevado para desenvolvimento de psicose. (MCHUGH et al., 2018; SIMON et al., 2011; TSUANG et al., 2013) Como nem todos os quadros que envolvem risco de uma evolução para psicose resultam em um primeiro episódio psicótico, o termo “estado mental

de risco para psicose” é preferível ao uso do termo “pródromo”, que sugere uma evolução inevitável para a doença.

Nas últimas três décadas, houve um crescimento no número de serviços de saúde destinados à avaliação e acompanhamento de indivíduos com apresentação recente de sintomas psicóticos subsindrômicos e declínio social no último ano, com ou sem tais sintomas subclínicos. Centros de detecção e intervenção precoces, como o *Personal Assessment and Crisis Evaluation* (PACE), na Austrália, o *Prevention through Risk Identification, Management and Education* (PRIME), nos Estados Unidos, e a clínica *Outreach and Support in South-London* (OASIS), na Inglaterra, objetivam o manejo de casos e tratamento dos indivíduos, respeitando os estágios específicos da patologia. (ZAROGIANNI et al., 2019)

Os pacientes identificados nos três grupos que compõem o estado mental de risco (ver descrição abaixo) tiveram riscos diferentes de transição para psicose em acompanhamento de três anos. Em geral, o risco acumulado foi de 22%. Para o subgrupo com sintomas psicóticos atenuados, o risco foi de aproximadamente 20%. No subgrupo que apresentou sintomas psicóticos intermitentes limitados e breves (duração dos sintomas psicóticos menor que uma semana), o risco acumulado de transição para psicose em 36 meses foi de 38%. Nos indivíduos com risco genético e deterioração funcional, a taxa de transição foi a mais baixa, chegando a 5%. (FUSAR-POLI et al., 2020) Os estudos dos indivíduos que apresentavam sintomas subclínicos e transitaram para um primeiro episódio de psicose identificaram alguns possíveis fatores de risco: faixa etária específica (adolescência e início da fase adulta), grupos minoritários ou migrantes,

pobreza, menor escolaridade, desemprego e subempregos, estado civil, uso de álcool e maconha, urbanidade, histórico familiar de doença mental e abuso infantil. Este último fator pode direcionar o desenvolvimento da personalidade para uma organização psicótica. (VAN DER GAAG et al., 2019) Além disso, a conversão para a psicose nesses indivíduos pode estar associada à redução do volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal e temporal, como a alterações subcorticais. Estudo recente evidenciou, nessa população, redução do volume do córtex temporal superior e ínsula. (ZAROGIANNI et al., 2019)

Os achados clínicos da evolução desses indivíduos começaram a delinear, como já observado acima, a necessidade de ampliar o conceito de pródromo para englobar aqueles que não evoluíam para um quadro psicótico, o que poderia estar implícito nesse conceito, ou seja, o pródromo como estágio anterior de uma doença inevitável. Como os dados contradiziam essa noção, os termos “risco ultra alto” (UHR, *ultra high risk* em inglês) ou “estado mental de risco” para psicose passaram a ser usados para identificar não só uma vulnerabilidade genética com quebra no funcionamento social, mas também aqueles com sintomas atenuados de psicose ou quadros psicóticos breves autolimitados, todos eles não necessariamente levando ao episódio psicótico pleno. A análise dos fatores de risco, além dos genéticos, e sintomas específicos, passou a compor instrumentos de triagem daqueles mais vulneráveis à transição para psicose e esquizofrenia. (SIMON et al., 2011; TSUANG et al., 2013)

Importante ressaltar que, a despeito do esforço para aumentar o nível de especificidade dos critérios UHR, nem

sempre eles são capazes de antever a evolução para transtornos psicóticos (verdadeiros positivos). Com isso, gera-se uma população considerável que não evolui para psicose, compondo o que se denomina como falsos positivos. O grande desafio ainda é conseguir maior clareza nos fatores preditores de transição para psicose, nessa população com vulnerabilidade e apresentação clínica específica, tentando intervenções que possam evitar a transição para psicose. Um candidato muito frequente seria a utilização de substâncias psicoativas, principalmente a maconha, cuja interrupção é pensada como forma de prevenir evolução para um quadro psicótico crônico. O entendimento desses fatores pode também esclarecer o papel de intervenções que visam a redução do estresse nesses jovens, como forma de alterar a trajetória da doença. (YUNG; PHILLIPS; MCGORRY, 2010; YUNG et al., 2003; YUNG; NELSON, 2011)

73

Dois métodos principais para definir esse estado prodrômico putativo foram desenvolvidos. O primeiro envolve o uso da Avaliação Abrangente do Estado Mental de Risco (CAARMS) ou da Entrevista Estruturada para Síndromes Prodrômicas (SIPS) e Escala de Sintomas Prodrômicos (SOPS). Tanto o CAARMS quanto o SIPS/SOPS identificam três grupos de UHR. Os critérios identificam os indivíduos pela faixa etária de maior incidência de transtornos psicóticos (de 14 a 25 anos – antes de 30 anos) e combinam com sinais clínicos de declínio funcional, risco genético e sintomas prodrômicos atenuados e isolados para categorizar o estado mental de risco da seguinte forma (MCHUGH et al., 2018; SIMON et al., 2011; YUNG; NELSON, 2011):

- 1) Grupo com sintomas psicóticos atenuados (APS): aqueles que vivenciaram sintomas psicóticos positivos subclínicos e atenuados, no último ano;
- 2) Grupo com sintomas psicóticos breves e limitados intermitentes (BLIPS): aqueles que vivenciaram episódios de sintomas psicóticos clínicos que não duraram mais do que uma semana e que foram espontaneamente mitigados (isto é, sem tratamento);
- 3) Grupo com fator de risco genético e deterioração funcional: aqueles com um parente de primeiro grau com um transtorno psicótico ou em que o paciente identificado possui um transtorno de personalidade esquizotípica, além de um decréscimo significativo no funcionamento ou apresente um pobre funcionamento crônico no ano anterior.

74

Vale ressaltar alguns preditores de curto prazo do início de psicose em amostras de indivíduos com risco ultra elevado, como: abuso de substâncias, alucinações visuais e auditivas, conteúdo do pensamento delirante bizarro e autorreferente, atitude suspicaz; sintomas negativos, incluindo concentração e atenção prejudicadas, anergia, prejuízo funcional do papel social, afeto embotado, isolamento social, traços de personalidade esquizotípica e humor rebaixado. (YUNG; NELSON, 2011)

As intervenções no estado mental de risco visam evitar, retardar ou reduzir a gravidade do início da psicose e tratar os problemas atuais, tais como sintomas ou síndromes depressivas ou de ansiedade comórbidas. Também devem assegurar o bom engajamento do indivíduo em um serviço de primeiro episódio de psicose, caso ocorra a transição para esse estado, de forma a minimizar as sequelas advindas de

uma psicose prolongada. (MCHUGH et al., 2018; NELSON et al., 2016; YUNG; NELSON, 2011)

As entrevistas semiestruturadas que são utilizadas para avaliação de risco para psicose têm uma efetividade boa para populações que buscam clínicas ou serviços de triagem de estados mentais de risco para psicose. Elas têm efetividade baixa para a população geral. Isso porque, clinicamente, os sintomas mentais iniciais na adolescência e início da idade adulta tendem a ser pleomórficos, e, psicóticos ou não, os sintomas podem levar a formas variadas de adoecimento, como transtornos de humor, transtornos de ansiedade, transtornos de personalidade e formas de psicose, ou a transtorno algum. (MCGORRY et al., 2018) Isso dificulta um diagnóstico adequado e intervenções mais específicas, ao mesmo tempo que nos leva a pensar em medidas mais gerais de intervenção como forma de prevenção.

Os ensaios clínicos controlados que testam a eficácia de várias intervenções são escassos e de pequeno tamanho de amostra. As intervenções são das mais diversas, como o uso de antipsicóticos em baixa dose (risperidona) ou a suplementação de ômega 3 e terapia cognitivo-comportamental (TCC). Embora os estudos iniciais parecessem mostrar um retardo no início da psicose em 12 meses, além de benefícios outros, como uma redução dos sintomas negativos e positivos, melhora do funcionamento global e redução de outros sintomas psiquiátricos gerais (MCHUGH et al., 2018; YUNG; NELSON, 2011), estudos recentes não confirmaram os achados anteriores. O uso de antipsicótico não é recomendado nos estados mentais de risco para psicose e as intervenções

com ômega 3 não são efetivas, conforme evidências mais recentes. (FUSAR-POLI; DAVIES; BONOLDI, 2018)

Ao longo dos anos, as evidências apontaram variabilidade entre os grupos definidos pelos critérios de risco ultra elevado para psicose, em relação ao risco de transição para um transtorno psicótico. Uma história de episódios psicóticos breves e intermitentes, quando comparados àqueles que apresentaram sintomas psicóticos atenuados ou com personalidade esquizotípica e queda da funcionalidade, está mais consistentemente associada a um maior risco de transição para um distúrbio psicótico. A vulnerabilidade genética presumida isoladamente (personalidade esquizotípica) confere o menor risco de transição, enquanto que as evidências mais recentes sugerem trajetórias de risco semelhantes para indivíduos com risco genético e sintomas psicóticos atenuados e indivíduos que apresentam apenas os sintomas atenuados de psicose. (MCHUGH et al., 2018; NELSON et al., 2016; YUNG et al., 2003)

76

A noção de que os estados mentais de risco para psicose representariam formas atenuadas da psicose, merecendo um diagnóstico específico nos sistemas classificatórios, permanece gerando divergência entre os especialistas. O *DSM-V* apresentou um conjunto de critérios para encorajar pesquisas futuras sob a denominação de Síndrome de psicose atenuada. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014) Os sintomas seriam do espectro da psicose, mas abaixo do limiar para o diagnóstico de transtorno psicótico completo. A prevalência dessa síndrome seria de 0,3% na população geral, 3,5% em estudantes universitários e maior em populações que buscariam serviços de saúde mental,

embora possam existir casos de primeiro episódio de psicose sem antecedentes de estado mental de risco. Uma revisão sistemática recente sustentou a validade desses critérios, observando que essa população apresentaria um tempo prolongado de sintomas atenuados à época da primeira avaliação (em torno de 710 dias), maior frequência de sintomas de desrealização, crenças supervalorizadas e anormalidades auditivas simples (alucinações simples). A maioria dos indivíduos apresentaria ideação suicida, e um terço, história de tentativa de suicídio, além de alterações neurocognitivas, na cognição social e nas funções metacognitivas. (SALAZAR DE PABLO; CATALAN; FUSAR-POLI, 2019)

Ao passo em que alguns defendem a aceitação dos estados mentais de risco para psicose, por ser um meio de facilitar uma atenção clínica apropriada, que vise fornecer alívio atual e possivelmente impedir futuros resultados psiquiátricos adversos – além de alinhar a psiquiatria com outros campos da medicina que identificam fatores de risco, a fim de instituir intervenções preventivas –, muitos outros questionam a especificidade desses critérios e expõem os possíveis prejuízos do estigma inerente ao adoecimento mental e o fato de submeterem-se a intervenções desnecessárias, uma vez que, em muitos casos, não há transição para estado psicótico ou o mesmo se resolve espontaneamente, configurando-se como episódio único, a despeito do preenchimento dos critérios para estados mentais de risco para psicose expostos. (MCHUGH et al., 2018; NELSON et al., 2016; YUNG; NELSON, 2011)

Embora não tenhamos consenso quanto a necessidade de definirmos uma síndrome específica de psicose atenuada,

a estruturação dos cuidados em saúde mental baseados na multidisciplinariedade e no entendimento da evolução em fases dos sintomas facilitaria uma intervenção mais precoce no primeiro episódio de psicose, assim que houvesse a transição de estágios subclínicos para os que mais claramente exigiriam uma intervenção clínica. A intervenção específica para o primeiro episódio produziria melhores resultados clínicos nos primeiros dois anos de acompanhamento, quando comparada às intervenções tradicionais e não direcionadas às especificidades do primeiro episódio. Esses resultados melhores envolveriam uma redução na descontinuação do tratamento, redução dos sintomas, aumento do funcionamento global, redução do risco de hospitalização, diminuição do tempo de internamento, melhora no desempenho escolar e no trabalho, uma melhor qualidade de vida e redução de quatro vezes nas taxas de mortalidade. (CORRELL et al., 2018; MCGORRY; RATHEESH; O'DONOGHUE, 2018)

78

Risco de transição para psicose entre os indivíduos em estados mentais de risco usuários de cannabis

A cannabis é uma das drogas ilícitas mais consumidas no mundo e entre os indivíduos com psicose. A prevalência na vida do seu consumo entre adultos com esquizofrenia é de aproximadamente 27%, sendo de 8% na população em geral. Esse consumo elevado é ainda mais preocupante entre adolescentes e adultos jovens em fases prodrômicas da psicose, considerando seu potencial para desenvolver e tornar os transtornos mentais mais graves. O uso de formas

mais potentes da maconha, como o *skunk*, aumenta significativamente o risco de o usuário desenvolver um distúrbio psicótico, sobretudo entre os que possuem predisposição genética. Nos que apresentam o consumo de maconha como situação comórbida com a esquizofrenia, a evolução da psicose é mais difícil, com recaídas mais frequentes, aumento do número de suicídios, problemas médicos, como infecções pelo HIV, hepatite B e C e obesidade e mortalidade prematura. (CARNEY et al., 2017; SHAHZADE et al., 2018)

Diante disso, os estudos têm dado maior enfoque à suscetibilidade à esquizofrenia entre os pacientes com um estado mental de risco (UHR) e entre aqueles que, porventura, façam uso da cannabis. Essa substância é considerada fator de risco para transtornos do espectro da esquizofrenia, levando ao início mais precoce do primeiro episódio psicótico e a um prognóstico menos favorável. (SHAHZADE et al., 2018) Não apenas os estudos clínicos longitudinais associam o uso da maconha ao risco maior de sintomas e doença psicótica na idade adulta (ARSENEAULT et al., 2004), mas crescem os dados sobre mecanismos neurobiológicos que esclarecem a influência dos fitocanabinoides e canabinoides sintéticos nos processos de neurodesenvolvimento cerebral na adolescência, levando a modificações no equilíbrio entre áreas corticais (córtex pré-frontal) e subcorticais (gânglios da base) que se relacionam ao desenvolvimento da esquizofrenia. (BLEST-HOPLEY et al., 2020; DE ALMEIDA; MARTINS-DE-SOUZA, 2018; RENARD; RUSHLOW; LAVIOLETTE, 2018; THORPE et al., 2020)

O córtex pré-frontal (CPF) é uma das últimas áreas a atingir a maturação durante a adolescência, com processo

de seleção e remodelação das sinapses e estabelecimento dos circuitos cerebrais que relacionam as estruturas corticais com as subcorticais. Nesse processo, os receptores canabinoides CB1, especialmente presentes nos circuitos gabaérgicos do CPF, são fundamentais para a manutenção do balanço da atividade excitatória e inibitória dos neurônios do CPF, mantendo a homeostase da atividade neuronal, permitindo um processo de maturação normal. A ação do $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) nos receptores CB1 pode modificar os neurônios gabaérgicos e o funcionamento dos processos inibitórios e excitatórios dentro do CPF, resultando em modificações no desenvolvimento cerebral. Estudos *post mortem* do tecido cerebral de pessoas com esquizofrenia mostram uma redução da função do GABA em região do CPF. Essa redução da função gabaérgica pode modificar a sincronia entre a atividade do CPF com a atividade dopaminérgica subcortical, favorecendo sintomas encontrados na esquizofrenia, como alucinações, bem como alterações no afeto e na cognição. (RENARD; RUSHLOW; LAVIOLETTE, 2018) A diminuição da função gabaérgica é uma alteração patológica fundamental na esquizofrenia e parece representar o mecanismo pelo qual o THC utilizado na adolescência induz as alterações no comportamento e neuronais que antecedem e levam aos quadros do espectro da esquizofrenia.

Um outro mecanismo que pode explicar a relação entre exposição ao THC e maior risco de sintomatologia psicótica é a modulação da estrutura e funcionamento gabaérgico cortical e estrutura e funcionamento dopaminérgico mesocortical pela exposição ao THC, associada a genótipos da COMT

(catecol-O-metil Transferase). (RENARD; RUSHLOW; LAVIOLETTE, 2018) Isso se deve à descoberta do polimorfismo da COMT, Val158Met, que interage com a cannabis de maneira a catalisar a transição para a psicose nos indivíduos que compõem UHR. (KRAAN et al., 2016; NIEMAN et al., 2016) O gene COMT codifica a enzima catecol-O-metil transferase, está localizado na região cromossômica 22q11.2 e tem a função de catabolizar a dopamina, desempenha um papel crucial na modulação dos níveis de dopamina nas regiões cortical e límbica do cérebro, sendo associada à esquizofrenia. Descobriu-se que indivíduos com o genótipo Val/Val têm uma atividade enzimática COMT 40% maior no cérebro e, posteriormente, níveis mais baixos de dopamina no pré-frontal, diferentemente do grupo com genótipo Met/Met ou heterozigóticos, que, por sua vez, apresentam atividade intermediária da enzima. (KRAAN et al., 2016)

81

Embora apenas fracamente associado ao risco de doença psicótica, pode-se hipotetizar que a alta atividade do alelo Val ligeiramente aumenta o risco de esquizofrenia, através do seu efeito no processamento de informações na região pré-frontal, mediado por dopamina. Como um *loop de feedback* para um estado hipodopaminérgico pré-frontal, acredita-se que a atividade dopaminérgica secundária aumentada nas regiões mesolímbicas esteja associada a sintomas psicóticos positivos (subclínicos), principalmente entre os usuários crônicos de cannabis, que, por sua vez, aumenta os níveis de dopamina nas regiões mesolímbicas do cérebro e diminui os níveis de dopamina no córtex pré-frontal, imitando o estado neuroquímico observado na esquizofrenia. (CARNEY et al., 2017; KRAAN et al., 2016; MCHUGH et al., 2017)

Isso foi observado pela primeira vez em um estudo epidemiológico de Caspi e demais autores (2005), no qual foi descoberto que o uso de maconha na adolescência estava associado a um risco aumentado de apresentação de sintomas psicóticos e de desenvolver transtorno esquizofreniforme durante a vida adulta entre indivíduos Val/Val, em menor grau entre indivíduos Val/Met, mas não entre Met/Met indivíduos. (CASPI et al., 2005; KRAAN et al., 2016)

É importante frisar que um efeito não uniforme para sintomas específicos é um lembrete importante da complexidade e heterogeneidade dos transtornos psiquiátricos. Portanto, também investigar pacientes com UHR em uma escala mais dimensional (gravidade de sintomas específicos) e não em uma dicotomia (transição para psicose ou não) pode ser um paradigma produtivo para entender os mecanismos biológicos subjacentes às dimensões dos sintomas, em vez das categorias do *DSM-5*, por exemplo. (KRAAN et al., 2016)

82

Existem outros fatores de risco estabelecidos para transtornos psicóticos que podem ser fatores de confusão potenciais na associação entre o uso de maconha e o risco de desenvolver um transtorno psicótico na população UHR, lembrando que a cannabis pode funcionar como um fator de confusão para os outros fatores associados à psicose, como: privação social, *status* de migrante, adversidade infantil, e distúrbios médicos, como epilepsia ou histórico TCE. (O'DONOGHUE et al., 2018)

Outro caminho possível na etiologia dos transtornos psicóticos nas pesquisas em UHR seria o questionamento de como vários desses fatores interagem entre si. Para ilustrar o que foi mencionado, alguns se embasam no obscurantismo

ainda vigente de como os fatores genéticos ou ambientais interrompem o desenvolvimento precoce do sistema nervoso central, o que, por sua vez, pode levar a vulnerabilidades (de longo prazo) a um “segundo golpe” capaz de desencadear um distúrbio psicótico. Isso tem particular relevância para o vínculo entre cannabis e psicose, pois o seu uso está associado a uma idade mais precoce no início da psicose, em aproximadamente dois a três anos. De fato, o uso de cannabis na presença de outros fatores de risco ambiental, como complicações obstétricas, urbanidade ou *status* do migrante, está associado a uma idade ainda mais precoce no início da psicose, em torno de dez anos. (O’DONOGHUE et al., 2018; STEPNIAK et al., 2014) Isso torna particularmente importante o que é apontado por outros estudos, cuja população UHR estudada era mais jovem no primeiro uso de maconha e tinha maior prevalência ao longo da vida de uso de maconha quando comparado a controles saudáveis. (O’DONOGHUE et al., 2018)

83

Metanálises proporcionais descobriram que 52,8% dos indivíduos em UHR e entre aqueles que cursaram em UHR e os que cursaram com primeiro episódio psicótico usaram cannabis em algum momento da vida e possuem maior chance de usá-la novamente durante a vida, quando se compara com indivíduos não usuários. Revelaram, também, que aproximadamente 25% de todos os indivíduos em UHR encontra-se utilizando cannabis no momento. Além disso, esses estudos apontam que a taxa de prevalência indicou que 12,8% dos indivíduos em UHR possuíam distúrbio por uso de cannabis, sendo esse índice um pouco menor

do que o encontrado em pessoas com esquizofrenia (16%). (CARNEY et al., 2017)

Para além do uso de cannabis, uma revisão anterior e uma metanálise constataram que os indivíduos em UHR têm uma probabilidade significativamente maior de usar tabaco, abusar de álcool e ter níveis mais baixos de atividade física do que seus pares. Logo, é suposto que é um fator de risco adicional à saúde física e mental. Vale ressaltar que a principal motivação para o uso de cannabis nesse grupo UHR é a percepção da melhora do humor, mas também como maneira de reduzir a irritação e a ansiedade. (CARNEY et al., 2017) É importante salientar que o uso da maconha pode resultar em sintomas psicóticos atenuados transitórios em indivíduos não psicóticos, bem como um risco aumentado de desenvolver um distúrbio psicótico na população em geral. Os sintomas psicóticos atenuados transitórios induzidos por cannabis (APS) surgem em 20–50% dos usuários e geralmente não se sustentam por mais que algumas horas. (MCHUGH et al., 2017)

84

Conclusão

As evidências da associação entre uso de maconha e risco aumentado de transição para transtornos do espectro da esquizofrenia nos indivíduos que apresentam estados mentais de risco se acumulam, fortalecidas por dados pré-clínicos e clínicos que esclarecem os possíveis mecanismos dessa associação. O estabelecimento das diferenças de taxa de transição entre os indivíduos com UHR que usam maconha, quando comparados com os que não usam, pode ser

prejudicado pela alta prevalência do uso da substância nessa população, que pode chegar a 70%. Essa alta prevalência dificultaria a possibilidade de comparação dos grupos para o risco específico relacionado ao uso de cannabis. Outro fato interessante relaciona-se ao risco elevado de transição para psicose em usuários de maconha que apresentam sintomas psicóticos atenuados ou episódios psicóticos intermitentes breves, quando comparados à população de jovens que usa a maconha, mas não apresenta tais sintomas. Tal achado sinaliza para a associação do uso com uma genética específica, que aumentaria a função dopaminérgica em núcleo estriado. (O'DONOGHUE et al., 2018) Portanto, é possível que os fitocanabinoide e canabinoides sintéticos possam alterar ainda mais os processos de maturação cerebral na adolescência, em um cenário em que já exista uma predisposição para uma maturação anormal, por uma genética específica para o desfecho psicótico. O uso dessas substâncias seria um fator agravante em indivíduos vulneráveis. O achado de que o transtorno por uso de maconha possa estar associado com o aumento da transição para psicose em indivíduos com estado mental de risco para psicose possibilita a formulação e avaliação de intervenções com o objetivo de reduzir o consumo da substância nessa população específica, o que representa um campo de conhecimento ainda inexplorado.

85

Pontos importantes

- A intervenção precoce na psicose é estágio-específica e proporcional aos sintomas, atendendo ao pressuposto da presença de sintomas atenuados que antecedem a eclosão do primeiro episódio da doença.

- A fase prodrômica da esquizofrenia é melhor caracterizada como um estado mental de risco, considerando que nem sempre ocorre a transição para o episódio psicótico.
- Os serviços especializados na atenção aos indivíduos em estado mental de risco possibilitam uma predição maior do risco de transição para a psicose.
- A presença de sintomas psicóticos intermitentes e breves e de sintomas psicóticos atenuados aumenta o risco de transição para a psicose.
- A intervenção precoce não só tenta reduzir a chance de transição para a psicose, mas possibilita atenção especializada ao primeiro episódio de psicose, melhorando seu prognóstico.
- O uso de antipsicótico ou ômega 3 para o tratamento dos estados mentais de risco não se mostra efetivo.
- O *DSM-V* lista critérios para a Síndrome da psicose atenuada, estimulando estudos futuros que corroborem a sua existência como categoria nosológica.
- Os estudos longitudinais associam o uso de maconha na adolescência a um maior risco de evento psicótico no adulto.
- O uso de cannabis aumenta o risco de transição para a psicose nos pacientes com estado mental de risco.
- É possível que o uso de maconha eleve o risco de transição para a psicose nos indivíduos com genética específica para o aumento da função dopaminérgica em núcleo estriado.

Sistema endocanabinoide e psicose

José Lucas Sena da Silva

87

Introdução

Segundo dados do relatório das Nações Unidas de 2020 sobre uso de substância, estima-se que, em 2018, o número de pessoas com história de uso de maconha nos últimos 12 meses teria sido de 192 milhões, globalmente. O mesmo relatório mostra uma tendência de crescimento maior entre os que usaram no último mês, o que pode significar um aumento dos consumidores regulares da substância, nos últimos anos. Em todo o mundo, o número de adolescentes entre 15–16 anos com relato de uso no último ano foi de 11,6 milhões, em 2018, significando uma prevalência de uso de 4,7% nesse grupo. Na população em geral, esse número é de 3,9%. (WORLD DRUG REPORT 2020, 2020)

A cannabis age no cérebro através do sistema endocanabinoide (SEC), sistema de sinalização biológico endógeno, que tem sido implicado na fisiopatologia de diversos transtornos psiquiátricos, como transtornos psicóticos, de humor, ansiosos e de uso de substâncias. A importância dos dados sobre uso de cannabis cresce, portanto, por entendermos que o aumento da prevalência e regularidade do consumo de maconha na adolescência possa significar maior vulnerabilidade, inclusive nos processos de desenvolvimento cerebral, sensíveis às influências ambientais nesse período da vida. Como a cannabis é a substância psicoativa mais utilizada entre os jovens, é importante que exploremos a função do SEC no desenvolvimento do cérebro humano e a possível influência dos fitocanabinoides e canabinoides sintéticos no funcionamento adequado desse sistema, que faz parte dos processos de regulação da plasticidade cerebral. (MINICHINO et al., 2019; SLOAN et al., 2019)

88

O que é o sistema endocanabinoide?

O SEC é um sistema de sinalização biológico endógeno, composto por moléculas baseadas em lipídios, suas enzimas de síntese e de degradação e dois receptores principais (receptores canabinoides tipo 1 e 2), envolvidos na comunicação intercelular e no metabolismo intracelular. Ele é amplamente distribuído no cérebro humano, já tendo sido associado a diversas funções, como cognição, sono, metabolismo de energia e temperatura, dor e inflamação, e na modulação de diversos sistemas de neurotransmissores, como dopamina, glutamato, GABA. Outrossim, já é reconhecida

sua implicação em diferentes etapas do neurodesenvolvimento, como discutiremos adiante. (ALEXANDRE et al., 2020b; MINICHINO et al., 2019)

Receptores endocanabinoides

Estudos com cannabis levaram a identificação do primeiro dos receptores endocanabinoides, o receptor endocanabinoide tipo 1 (CB_1), um receptor de membrana acoplado à proteína G. Posteriormente, viria a ser identificado o receptor endocanabinoide tipo 2 (CB_2). Ambos os receptores (CB_1 e CB_2) estão distribuídos em muitos tecidos, com o primeiro mais presente no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), e o segundo no sistema imune. Ambos agem através do estímulo da adenilato ciclase e do AMP cíclico (AMP_c), porém apenas o CB_1 modula os canais de cálcio e potássio. (ALEXANDRE et al., 2020b)

Receptores CB_1 . Foram encontrados em áreas associadas a funções cognitivas superiores, movimento, controle sensorial, motor e do sistema nervoso autônomo, como o córtex, gânglios da base, hipocampo, amígdala basolateral, hipotálamo, mesencéfalo e cerebelo. O CB_1 é predominantemente pré-sináptico e seu estímulo por canabinoides está associado à inibição da liberação de diversos neurotransmissores, como GABA, glutamato, acetilcolina e noradrenalina. (ALEXANDRE et al., 2020b; LEWEKE et al., 2018)

Receptores CB_2 . São encontrados em vários órgãos, principalmente no sistema imune, onde age em sua regulação, mas também está presente no SNC (micróglia e neurônios; principalmente pós-sinápticos), onde sua função ainda não foi esclarecida. Os receptores CB_2 , por outro lado, são

encontrados principalmente na micróglia e estruturas vasculares. (ALEXANDRE et al., 2020b; LEWEKE et al., 2018)

Canabinoides

Em geral, os canabinoides podem ser classificados como endocanabinoides, fitocanabinoides e canabinoides sintéticos. Os endocanabinoides são neurotransmissores, ácidos graxos poli-insaturados de produção intracelular, sintetizados sob demanda. Um deles, a anandamida (ou N-araquidonil-etanolamina), resulta da hidrólise do N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina (NAPE) pela enzima fosfolipase D-símile (NAPE-PLD). Já o 2-araquidonil-glicerol (2-Ara-Gl) é produzido pela ação de lipases sn-1-diacilglicerol (DGL) em diacilgliceróis contendo sn-2-araconato. A síntese de ambos é mediada por fosfolípidios, num processo dependente de cálcio. (ALEXANDRE et al., 2020b; LEWEKE et al., 2018)

90

A afinidade dos canabinoides aos receptores é peculiar. A anandamida é um agonista parcial com maior afinidade pelo CB₁, tal qual o fitocanabinoide Δ_9 -tetrahydrocannabinol (Δ_9 -THC; o principal composto psicoativo da cannabis). Já o 2-Ara-Gl é agonista completo, mas também com preferência pelo CB₁, como o canabinoide sintético WIN55,212-2. Os canabinoides sintéticos, por sua vez, costumam apresentar afinidade maior para ambos e alguns são agonistas específicos para cada. (ALEXANDRE et al., 2020b; LEWEKE et al., 2018)

Diferentemente dos canabinoides exógenos, que se ligam aos receptores canabinoides cerebrais indiscriminadamente, os endógenos agem localmente, próximo ao local de síntese, sendo pouco tempo após degradados. As

enzimas de degradação são a monoacilglicerol lipase (MGLL), α - β -hidrolase domínio 6 (ABHD6) e a hidrolase amido de ácido graxo (FAAH). (ALEXANDRE et al., 2020b; LEWEKE et al., 2018)

Sistema endocanabinoide e neurodesenvolvimento

O neurodesenvolvimento se inicia na terceira semana de gestação e termina no fim da adolescência. O adequado neurodesenvolvimento envolve a coordenação e regulação de processos como diferenciação neuronal, neurogênese, crescimento axonal e padronização. (ALEXANDRE et al., 2020b) Esses processos requerem a expressão genética e um adequado sistema de sinalização extracelular. (GALVE-ROPERH et al., 2009)

91

Sabe-se que o SEC é fundamental na sobrevivência neuronal, proliferação, migração e diferenciação, tanto em estágios precoces do desenvolvimento, como na vida adulta, sendo o CB₁ encontrado em momento tão precoce quanto o décimo-primeiro dia embrionário. (CHADWICK; MILLER; HURD, 2013)

Evidências em murinos sugerem papel da ativação dos CB₁ e CB₂ na proliferação, morfologia, migração e diferenciação dos precursores neuronais, inclusive no processo de crescimento axonal e posicionamento cerebral. Estudos em humanos apontam para níveis aumentados de RNA mensageiro (RNAm) e densidade de receptores canabinoides durante o neurodesenvolvimento. (ALEXANDRE et al., 2020b)

Outras evidências resultam do uso de cannabis durante a gravidez. Uso pré-natal de cannabis está associado a prejuízo do crescimento do cérebro fetal e de adolescentes, resultando em alterações comportamentais e de atenção. (GALVE-ROPERH et al., 2009)

Também já foi evidenciada associação entre uso pré-natal de cannabis e efeitos persistentes na memória de trabalho e função executiva na vida adulta. (BLOOMFIELD et al., 2019)

Sabe-se que o Δ_9 -THC atravessa a placenta e interfere no neurodesenvolvimento do feto. Estudos com exposição fetal e *in vitro* a canabinoides sintéticos reforçam estes achados de prejuízo no neurodesenvolvimento. Apontam também para o papel do SEC na morfologia, função, diferenciação, plasticidade sináptica, proliferação, migração, arborização dendrítica e na regulação da apoptose. O papel do SEC também é sugerido na manutenção e sobrevivência das células neuronais diferenciadas. (GALVE-ROPERH et al., 2009)

Na adolescência, o SEC está envolvido na neuroplasticidade e função sináptica. Estudos mostram níveis flutuantes de receptores CB₁ e de seu gene correspondente, de anadamida, 2-AG e da atividade enzimática da FAAH, sugerindo uma sensibilidade diferenciada à exposição a cannabis. Contudo, ainda não se tem a compreensão do seu papel no desenvolvimento e poda neural que ocorre durante a adolescência. (CHADWICK; MILLER; HURD, 2013)

Esses achados ainda requerem confirmação por estudos prospectivos mais longos, visando estabelecer elo causal e possibilitando o devido esclarecimento da força de efeito da exposição.

Sistema endocanabinoide e neurodesenvolvimento na adolescência

O papel do SEC no desenvolvimento neural na adolescência é deduzido, dentre outras fontes, dos estudos de neuroimagem dos efeitos do uso da cannabis nesta fase. Achado comum a vários estudos é o de alterações na conectividade entre áreas cerebrais em adolescentes usuários pesados de cannabis. Existem evidências de comprometimento desses indivíduos no que diz respeito à conectividade estrutural da região frontotemporal (via fascículo arqueado), estriatofrontal, córtex orbitofrontal, dorsolateral e cíngulo anterior, como também alterações na conectividade funcional para as redes auditivas e de controle executivo e influência na rede de modo padrão (*default mode network*). Para algumas dessas regiões, os estudos avaliaram o comprometimento clínico associado. Contudo, uma revisão sistemática não mostrou claramente a correlação dessas alterações funcionais das redes cerebrais com os sintomas clínicos dos pacientes, avaliados por testagens cognitivas. Seriam necessários estudos longitudinais e controlados para se avaliar o significado clínico e prognóstico destas alterações, especialmente quando se considera a evidência pré-clínica e neuropsicológica de que o uso de cannabis na adolescência está associado a prejuízos cognitivos. (BLOOMFIELD et al., 2019)

93

O sistema endocanabinoide e os transtornos psiquiátricos

A exposição a cannabis durante o desenvolvimento neural está associado a uma variedade de transtornos psiquiátricos,

apontando para o papel do SEC na fisiopatologia dessas condições. Os dados até o momento sugerem que a exposição de cannabis durante a adolescência, por exemplo, está associada a maior vulnerabilidade à dependência de substâncias psicoativas e esquizofrenia, bem como efeitos de longo prazo em transtornos de humor e ansiedade. (CHADWICK; MILLER; HURD, 2013)

Sistema endocanabinoide e dependência de substâncias psicoativas

Estudos longitudinais sugerem que uso de cannabis na adolescência está associado a uso e dependência de outras substâncias mais tardiamente. Estudos com gêmeos, que controla para confundidores genéticos e ambientais, tiveram o mesmo achado. Esse achado também foi confirmado em outro estudo, uma coorte de 25 anos desde o nascimento, na Nova Zelândia, e parece ser independente de fatores confundidores, como nível socioeconômico, uso de outra substância ilícita, funcionamento familiar, abuso infantil e traços de personalidade. Esse estudo envolveu não apenas relato pessoal, como também da família, professores, registros médicos e avaliações psicométricas. (CHADWICK; MILLER; HURD, 2013)

Achados em estudos animais sugerem o mesmo, o que favorece a hipótese de que a associação encontrada nos estudos epidemiológicos seja causal e não apenas associativa de outra natureza. Há de se ponderar que a complexidade dos transtornos psiquiátricos nunca será adequadamente avaliada em estudos animais. Modelos animais de dependência usam o paradigma da autoadministração das drogas pelos animais.

Alguns desses estudos mostram que animais expostos precocemente a Δ_9 -THC tendem a se autoadministrar mais heroína. Menos estudos foram feitos com outras drogas, como cocaína, mas os achados desses estudos são os mesmos. Outros estudos apontam para a influência do uso precoce de canabinoides em aumento da dopamina mesolímbica, da função do receptor opioide e de um neuropeptídeo opioide no *nucleus accumbens*, locais associados a comportamentos de motivação e recompensa. Também foi observada disfunção da ligação do transportador de dopamina estriatal, fenótipo implicado em comportamentos relacionados a dependência. (CHADWICK; MILLER; HURD, 2013)

Sistema endocanabinoide, ansiedade e depressão

Diversos estudos longitudinais sugerem que o uso de cannabis na adolescência está associado a depressão e a ansiedade em adultos jovens, o que não parece ser relacionado a diferenças pré-mórbidas. O mesmo foi observado para ideação suicida e tentativas de suicídio. Outros estudos sugerem que é necessário o uso também na vida adulta para esses desfechos, de modo que a interrupção do uso poderia evitá-los. Muito embora ainda seja necessário elucidar o elo causal entre cannabis e transtornos de humor e ansiedade, favorecem hipótese do efeito no neurodesenvolvimento achados, de neuroimagem em humanos, de alterações estruturais em hipocampo e amígdala em usuários precoces de cannabis. Estudos em animais sugerem que exposição a canabinoides em adolescentes favorece a ocorrência de fenótipos semelhantes à depressão humana, bem como de

ansiedade. Chama atenção que os achados de ansiedade não foram encontrados em exposição tardia na adolescência e na vida adulta. (CHADWICK; MILLER; HURD, 2013)

Sistema endocanabinoide e esquizofrenia

96 Esquizofrenia é uma condição crônica e incapacitante que afeta 1% da população mundial, iniciando-se em adolescentes e adultos jovens. É caracterizada pela presença de sintomas positivos (alucinações, delírios e comportamento desorganizado/disruptivo), negativos (alteração do afeto, da vontade, do prazer) e cognitivos (prejuízo da atenção, memória de trabalho e funções executivas). (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) A hipótese mais aceita para a explicação da esquizofrenia é a da disfunção dopaminérgica, resultante, dentre outras evidências, da resposta da psicose a antagonistas dopaminérgicos. Todavia, mais informações têm se agregado em torno do envolvimento de outros sistemas de neurotransmissores na psicose, como o serotoninérgico, glutamatérgico, GABAérgico e endocanabinoide. Sua fisiopatologia não está esclarecida, mas se acredita que seja um transtorno do neurodesenvolvimento, com possível implicação do SEC.

As evidências que apontam para o envolvimento do SEC na psicose vêm, dentre outros, do aumento de risco de psicose pelo efeito negativo da cannabis no funcionamento do SEC, do aparente efeito protetor para psicose do canabidiol (CBD; canabinoide presente na maconha, sem efeito psicoativo) nesse mesmo sistema. Acredita-se,

portanto, que o entendimento do SEC e a sua sensibilidade aos canabinoides externos possa levar à compreensão mais acurada da sua importância para a vulnerabilidade à psicose, permitindo medidas preventivas para a eclosão da psicose em populações vulneráveis que utilizem a maconha e formas de tratamento que considerem tais elementos fisiopatológicos.

Cannabis e esquizofrenia

Conforme discutido no capítulo correspondente, uma das hipóteses mais aceitas para a fisiopatologia da esquizofrenia é a de que se trata de um transtorno do neurodesenvolvimento, implicando que seria um transtorno de maturação do córtex cerebral, resultante de suscetibilidade genética e “golpes” ao longo da vida, dentre os quais, o uso da cannabis.

Existem dados abundantes de estudos epidemiológicos sugerindo que uso de cannabis está associado à ocorrência aumentada e mais precoce de sintomas psicóticos e transtornos psicóticos quando em comparação a não usuários, e que esse efeito parece ser dose-dependente, bem como tipos mais potentes de cannabis parecem representar maior risco. (DI FORTI et al., 2015; MARCONI et al., 2016) Sabe-se também que, quanto mais precoce a exposição à cannabis, maior o risco de psicose, favorecendo a hipótese do comprometimento precoce do SEC no neurodesenvolvimento. (LARGE et al., 2011) Pacientes psicóticos usuários de cannabis também parecem ter mais taxas de recaída, maior tempo de internamento e mais sintomas positivos. (MURRAY et al., 2017b) O Δ_9 -THC pode também, transitoriamente, aumentar sintomas positivos, negativos e cognitivos em pessoas com esquizofrenia. Esses sintomas

parecem ser mais pronunciados com canabinoides sintéticos que derivados de plantas, mas dados epidemiológicos ainda não incipientes, especialmente quando se considera a dificuldade em avaliar desfechos, já que há mudança frequente dos compostos vendidos. (LEWEKE et al., 2018)

Ainda não se sabe, contudo, se a associação entre cannabis e esquizofrenia é causal. A maioria dos usuários de cannabis não desenvolve esquizofrenia, bem como a maioria dos esquizofrênicos parece não ter usado cannabis, de modo que a hipótese aceita é de que a cannabis contribua para o desenvolvimento de psicose em vulneráveis. Modelos animais de exposição a canabinoides reproduzem fenótipo tipo esquizoafetivo, como um portão sensorio-motor prejudicado e inibição pré-pulso reduzida, sintomas que são resolvidos quando são administrados antipsicóticos a esses animais. Postula-se que o efeito indutor de psicose da cannabis resultaria da sua interação em portadores de uma variação funcional da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), que cataboliza neurotransmissores, como a dopamina, mais rapidamente que a variante normal. Camundongos transgênicos para a COMT apresentam fenótipo tipo esquizofrenia quando submetidos, na adolescência, à cannabis. Esses achados são reproduzidos em estudos laboratoriais com humanos, nos quais se observa a indução de sintomas psicóticos com a administração de canabinoides. (MURRAY et al., 2017b)

Diversos estudos de neuroimagem evidenciaram que o uso regular de cannabis está relacionado a redução em volume da área cinzenta em regiões implicadas na psicose, como hipocampo, amígdala, putâmen e córtex pré-frontal, muito embora outros não tenham evidenciado o mesmo.

Alterações na massa branca, similares às regiões alteradas na psicose, também são vistas em usuários de cannabis, como no trato longitudinal superior, fascículo uncinado, corpo caloso, fórnix e radiação talâmica. Uso precoce de cannabis na adolescência resulta em redução em volume da área cinzenta dos lobos frontais e parahipocampal, bem como alteração da massa branca. (MURRAY et al., 2017b)

Sistema endocanabinoide e o sistema dopaminérgico

Acredita-se que a atuação do SEC na esquizofrenia aconteça pela modulação do sistema dopaminérgico por aquele sistema. Por exemplo, foi observada a presença de anandamina em níveis elevados no líquido de pacientes em primeiro episódio psicótico, virgens de tratamento, e em pacientes com sintomas prodrômicos de psicose. (GIUFFRIDA et al., 2004; KOETHE et al., 2009) Os níveis de anandamida do líquido também parecem ser influenciados pelo tratamento antipsicótico, como evidenciou estudo comparando tratamento com antipsicóticos de primeira, segunda geração e placebo. Pacientes tratados com antipsicóticos de segunda geração tiveram níveis mais elevados de anandamida no líquido, porém não comparáveis ao de pacientes virgens de tratamento. (GIUFFRIDA et al., 2004) Também foram observados níveis altos no sangue de indivíduos com esquizofrenia que interromperam antipsicótico; não se sabe como isso se relaciona com os níveis cerebrais. (DE MARCHI et al., 2003) A injeção minimamente invasiva de agonista do receptor D_2 no estriato dorsal foi capaz de liberar anandamida, enquanto a injeção de antagonista do receptor D_2 foi capaz de prevenir

esse resultado. (GIUFFRIDA et al., 1999) Além disso, antagonistas dos receptores CB_1 aumentaram os efeitos de agonistas do receptor D_2 na atividade motora de murinos, enquanto a inibição do transportador de anandamida teve o efeito contrário. (GIUFFRIDA et al., 1999)

Uma metanálise de 2019 analisou 18 estudos envolvendo a dosagem no sangue e líquido de marcadores do SEC, como a anandamida e a expressão de receptores CB_1 , em pacientes com esquizofrenia e em controles saudáveis. Seus achados confirmam que há maiores concentrações de anandamida no líquido e sangue de pacientes que em controles, bem como parece haver também maior expressão de receptores CB_1 em pacientes. Os níveis foram diretamente proporcionais à gravidade de doença em pacientes virgens de tratamento e foram normalizados após tratamento. (MINICHINO et al., 2019)

Estudos neuroquímicos, por outro lado, mostram que quanto mais precoce a exposição à cannabis, menor a liberação de dopamina, especialmente no estriado associativo. Estudos com tomografia por emissão de pósitrons também evidenciaram prejuízos na síntese e liberação de dopamina associados ao uso de cannabis (PET e SPECT). (MURRAY et al., 2017b)

A validade e significado desses achados, tanto para explicação da fisiopatologia, diagnóstico, como prognóstico ainda são incertos, sendo necessários mais estudos com amostras maiores, maior representatividade de amostra e homogeneidade das avaliações. Os estudos avaliando a concentração cerebral de enzimas, RNA e receptores até o momento têm achados conflitantes. De todo modo, muito

embora esses achados levantem questionamentos sobre como se daria a disfunção do SEC na esquizofrenia, reforçam a hipótese de seu papel na psicose. (MURRAY et al., 2017b)

Sistema endocanabinoide como alvo de intervenções farmacológicas

O tratamento da esquizofrenia consiste no uso de antagonistas da dopamina-serotonina, comumente chamados de antipsicóticos, que têm benefício para os sintomas positivos, mas não para os negativos e cognitivos, que também contribuem para prejuízos funcionais importantes aos portadores do transtorno. Além disso, essas drogas são associadas a muitos efeitos colaterais indesejáveis, que contribuem para a não adesão medicamentosa e altas taxas de resistência. (ALMEIDA et al., 2019)

A evidência de que o SEC possa ter efeito na fisiopatologia da esquizofrenia possibilita a busca por novas intervenções farmacológicas que contribuam para suprir as faltas do antagonismo dopaminérgico. Agir em um novo mecanismo de ação implica possivelmente em evitar efeitos adversos, na esperança de maior eficácia e principalmente de possibilitar novos tipos de tratamento em monoterapia e adjuvantes. Algumas drogas já foram testadas desse sentido.

Antagonista e agonista reverso dos receptores CB₁. O antagonista e agonista reverso dos receptores CB₁, rimonabant, teve resultados promissores em modelos animais, mas, nos ensaios clínicos, não teve efeitos significativos em psicopatologia e cognição. Aventa-se que isso tenha se devido ao bloqueio também dos efeitos protetores da anandamida. (BOGGS et al., 2012; KELLY et al., 2011; MELTZER et al., 2004)

Agonista dos receptores CB₁. Conforme discutimos previamente, estudos com o agonista dos receptores CB₁, Δ₉-THC, haviam mostrado exacerbação de sintomas psicóticos. Porém, a evidência de que alguns portadores de esquizofrenia (refratários, crônicos e violentos) pudessem se beneficiar do uso de cannabis no alívio dos sintomas psicóticos levou ao teste do dronabinol (um agonista dos receptores CB₁) em um estudo. Seus resultados favoreciam a droga, porém de modo inconsistente com a literatura pregressa. (SCHWARCZ; KARAJGI; MCCARTHY, 2009)

Canabidiol. O CBD, por sua vez, segundo principal componente da cannabis, ainda não tem seu mecanismo esclarecido, sendo levantadas hipóteses, como: ação sobre a atividade da enzima FAAH, modulação alostérica dos receptores CB₁, ação nos receptores 5-HT_{1A}, agonismo parcial de D₂ etc. (LEWEKE et al., 2018) O CBD tem potencial efeito ansiolítico, anticonvulsivante e antipsicótico. Este último foi resultante da observação de que aparentemente essa substância não só contrapõe os efeitos do Δ₉-THC, como parece bloquear alguns efeitos adversos. (BHATTACHARYYA et al., 2010)

Alguns ensaios clínicos testaram o efeito do CBD, tanto como monoterapia, em que teve eficácia comparável a amissulprida, com melhor perfil de efeito adverso (LEWEKE et al., 2012), assim como na adição a outro antipsicótico, em que foi superior ao placebo. (MCGUIRE et al., 2018)

O achado de menos efeitos adversos é particularmente importante, tendo em vista que não adesão medicamentosa em esquizofrenia está associada a pior prognóstico e desfechos funcionais ruins. (DAVIES; BHATTACHARYYA, 2019)

Nesse primeiro estudo, os autores dosaram anandamida, tanto no grupo da amissulprida, como no grupo do CBD, e os níveis daquele endocanabinoide foram maiores no segundo grupo, favorecendo a hipótese de que pelo menos um dos mecanismos farmacológicos do CBD seja a inibição da degradação da anandamida. (LEWEKE et al., 2012) O CBD pode ser eficaz na redução de sintomas positivos e negativos e talvez também para sintomas cognitivos, contudo os achados dos estudos são conflitantes entre estudos, o que pode se dever, inclusive, a diferenças sociodemográficas, perfil dos pacientes, droga de tratamento de adjuvante e dose de CBD utilizada, portanto, ainda são necessários estudos prospectivos para esclarecimento sobre a eficácia do CBD. (BOGGS et al., 2012)

Modulador alostérico negativo dos receptores CB₁. Outra droga em teste é a pregnenolona, um esteroide endógeno que parece ser um modulador alostérico negativo dos receptores CB₁, e que se sugere ser efetiva para sintomas negativos e cognitivos em esquizofrenia, em tratamento adjuvante com antipsicóticos. (MARX et al., 2009; RITSNER; BAWAKNY; KREININ, 2014) Mais estudos ainda são necessários para confirmação desses achados.

Prevenção de psicose. Nenhuma droga até o momento mostrou ter benefício na prevenção do primeiro episódio psicótico em indivíduos de ultra alto risco, por isso a intervenção via SEC surge como potencial estratégia. Até o momento, não existem ensaios clínicos de longa duração publicados para avaliar a eficácia da intervenção. Existem estudos em execução testando o CBD, ainda sem resultados. (DAVIES; BHATTACHARYYA, 2019)

Conclusão

Conforme discutido no capítulo, a cannabis tem sido implicada na fisiopatologia de diversos transtornos psiquiátricos, particularmente a esquizofrenia, uma doença complexa e incapacitante. Apesar de o sistema dopaminérgico parecer ser a via final da fisiopatologia dessa doença, o SEC parece estar envolvido no processo, o que é sugerido por inúmeros achados. Além disso, também é sugerido seu papel no neurodesenvolvimento, conforme resumido nos achados de estudos genéticos, de neuroimagem, *in vitro* e populacionais. Os períodos pré-natal e a adolescência parecem particularmente importantes. Em relação à adolescência, é possível que haja uma janela de particular vulnerabilidade à ocorrência de transtornos psiquiátricos. Contudo, as evidências apresentadas ainda não estabelecem completamente a causalidade dos eventos, tampouco estabelece até que ponto o comprometimento do SEC tem papel na ocorrência destes transtornos, especialmente quando se considera a complexidade dos transtornos psiquiátricos, bem como os múltiplos fatores que podem precipitar e predispor sua ocorrência. O SEC também desponta como possível alvo para tratamento farmacológico na esquizofrenia, para o qual atualmente só dispomos de uma estratégia farmacológica, o antagonismo dopaminérgico, que amarga resultados ruins para sintomas negativos e cognitivos. Mais estudos são necessários no sentido de esclarecer o papel do SEC no neurodesenvolvimento, sua importância na ocorrência dos transtornos psiquiátricos e se ele é um alvo promissor para o tratamento e talvez prevenção dessas condições.

Pontos importantes

- A prevalência do uso de cannabis no mundo é alta, especialmente entre adolescentes, grupo etário no qual é a substância psicoativa mais usada, e parece estar aumentando.
- A cannabis age no cérebro através do sistema endocanabinoide (SEC), sistema de sinalização biológico endógeno, que tem sido implicado na fisiopatologia de diversos transtornos psiquiátricos, como transtornos psicóticos, de humor, ansiosos e de uso de substâncias.
- O SEC é amplamente distribuído no cérebro humano, já tendo sido associado a diversas funções, como cognição, sono, metabolismo de energia e temperatura, dor e inflamação, e na modulação de diversos sistemas de neurotransmissores, como dopamina, glutamato, GABA.
- O SEC é fundamental na sobrevivência neuronal, proliferação, migração, diferenciação, plasticidade cerebral e função sináptica, tanto em estágios precoces do desenvolvimento, como na vida adulta.
- Sugere-se que uso pré-natal de cannabis está associado a prejuízo do crescimento do cérebro fetal e de adolescentes, resultando em alterações comportamentais e de atenção, além de efeitos persistentes na memória de trabalho e função executiva na vida adulta.
- Postula-se que uso de cannabis na adolescência está associado a comprometimento da conectividade estrutural e funcional de diversas áreas cerebrais.
- A exposição de cannabis durante a adolescência está associada a maior vulnerabilidade à dependência de substâncias psicoativas e esquizofrenia, bem como efeitos de longo prazo em transtornos de humor e ansiedade.
- O envolvimento do SEC na psicose é sugerido através de estudos epidemiológicos com cannabis, estudos genéticos e em animais.
- Existem dados abundantes de estudos epidemiológicos sugerindo que uso de cannabis está associado

a ocorrência aumentada e mais precoce de sintomas psicóticos e transtornos psicóticos, mais que em não usuários, que esse efeito parece ser dose-dependente e que tipos mais potentes de cannabis parecem representar maior risco. Também se sabe que, quanto mais precoce a exposição à cannabis, maior o risco de psicose. Pacientes psicóticos usuários de cannabis também parecem ter mais taxas de recaída, maior tempo de internamento e mais sintomas positivos. Ainda não se sabe, contudo, se a associação entre cannabis e esquizofrenia é causal.

- A evidência de que o SEC possa ter efeito na fisiopatologia da esquizofrenia possibilita a busca por novas intervenções farmacológicas que contribuam para suprir as faltas do antagonismo dopaminérgico. Agir em um novo mecanismo de ação implica possivelmente em evitar efeitos adversos, na esperança de maior eficácia e principalmente de possibilitar novos tipos de tratamento em monoterapia e adjuvantes.
- Algumas drogas que têm como alvo o SEC já foram testadas para tratamento da esquizofrenia, como o canabidiol (CBD). Muito embora alguns estudos mostrem resultados promissores, os achados são conflitantes com outras pesquisas, o que pode se dever, inclusive, a diferenças sociodemográficas, perfil dos pacientes, droga de tratamento de adjuvante e dose de CBD utilizada, portanto, ainda são necessários estudos prospectivos para esclarecimento sobre a eficácia do CBD.
- Até o momento, não existem ensaios clínicos de longa duração publicados para avaliar a eficácia da intervenção farmacológica com alvo no SEC, para prevenção de psicose em populações de risco. Existem estudos em execução testando o CBD, ainda sem resultados.
- Mais estudos são necessários no sentido de esclarecer o papel do SEC no neurodesenvolvimento, sua importância na ocorrência dos transtornos psiquiátricos e se ele é um alvo promissor para o tratamento e quiçá prevenção dessas condições.

Uso de maconha e risco de psicose

Mariana de Alencar Fontes

107

Introdução

Neste capítulo abordaremos alguns aspectos da relação do uso da maconha e risco do desenvolvimento de sintomas e transtornos psicóticos, com base nos mais recentes estudos. A maconha já foi legalizada para uso recreativo no Uruguai, no Canadá e em alguns estados dos Estados Unidos. (CERDÁ et al., 2020a; HALL et al., 2019) No Brasil, a discussão sobre a sua legalização sempre levanta argumentos contrários, considerando a relação entre o uso da substância e uma incidência maior de psicose. A percepção pública e a mídia geralmente trazem essa associação como de causalidade, embora tenhamos que abordar o tema considerando a distinção entre associação e causalidade. Independentemente dos posicionamentos

em relação à política de controle do seu uso no Brasil, o aprofundamento desse conhecimento é importante para as medidas de prevenção e intervenção precoce nos transtornos psicóticos, principalmente quando seu uso ocorre em populações de maior risco para o desenvolvimento da esquizofrenia e pela relação com a evolução menos favorável do episódio psicótico, uma vez instalado. Portanto, estamos diante de uma necessidade clínica de evitarmos transição para quadros de psicose, como também da necessidade de um melhor conhecimento dessa relação, para a construção de medidas de saúde pública que possam ter impacto nos padrões de consumo da maconha e na prevenção e tratamento dos transtornos mentais associados.

Conceito de psicose

O conceito clínico de psicose descreve uma síndrome caracterizada pela presença de alterações psicopatológicas na sensopercepção (alucinações), no pensamento (delírios) e desorganização importante do pensamento e comportamento. (DALGALARRONDO, 2019) A psicose é entendida como um *continuum*, que envolve desde fenômenos ou sintomas não patológicos, passando por episódios psicóticos breves, até distúrbios do espectro da esquizofrenia. A experiência psicótica, como descrita acima, pode se manifestar sob vários domínios mentais, levando ou não a prejuízos na percepção, no pensamento, no comportamento, no afeto, nas funções cognitivas e no funcionamento psicomotor. É um desafio diagnóstico importante a diferenciação entre psicose induzida por substância e um transtorno psicótico

primário. A psicose induzida por substância é definida no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, quinta edição (DSM-5), pela presença de delírios e/ou alucinações que surgem e persistem no contexto de intoxicação aguda ou retirada da substância e não são exclusivamente atribuíveis a alteração orgânica (delirium). Um diagnóstico de Psicose induzida por substância também requer do paciente a remissão dos sintomas dentro de um mês após a abstinência sustentada. (DONOVAN; HOUSE; TYSON, 2020)

Embora observemos uma objetividade nessa definição, o que tornaria o exercício diagnóstico mais direto na prática clínica, torna-se prudente a observação de aspectos como história familiar para psicose, funcionamento pré-mórbido do indivíduo ou presença de quadros subsindrômicos, como formas de risco para a transição para quadro primário, mesmo que os critérios atendam aos descritos para psicose secundária ao uso da substância.

109

Associação ou causalidade

Os estudos iniciais sobre essa associação foram realizados há mais de três décadas e levantaram questionamentos importantes. O estudo observacional de Andreasson e colegas foi um dos primeiros relatando que a cannabis era um fator de risco independente para esquizofrenia; no estudo foi observado que 6% dos usuários pesados de cannabis (uso em mais de cinquenta ocasiões) vieram a desenvolver esquizofrenia. Tal estudo foi uma coorte composta de 45.570 recrutas suecos, em que foram obtidos dados por questionário sobre hábitos de uso de drogas, antecedentes

sociais e história psiquiátrica. A coorte foi seguida no registro nacional de atendimento psiquiátrico de 1960 até 1983, com os critérios diagnósticos do *DSM III*. Apesar do estudo conter limitações – por exemplo, não abordar a duração da exposição à cannabis –, trouxe a pauta sobre cannabis ser um fator de risco independente para a esquizofrenia. (ANDREASEN, 1987)

Três hipóteses foram levantadas sobre a relação potencial entre cannabis e esquizofrenia na literatura contemporânea:

- 1) A cannabis pode desencadear esquizofrenia em um indivíduo que não teria desenvolvido a doença se não tivesse exposto à droga;
- 2) A cannabis pode desencadear esquizofrenia em um indivíduo geneticamente susceptível;
- 3) Indivíduos com predisposição para esquizofrenia usam cannabis para mitigar os sintomas prodrômicos da esquizofrenia. (ARSENEAULT et al., 2004)

A causa dos transtornos psicóticos é multifatorial, influenciada por genes, ambiente e pela complexa interação dos dois. Nos últimos anos, tem havido maior atenção ao papel da cannabis como um fator de risco ambiental potencialmente evitável para a psicose. Evidências em apoio a uma relação causal entre maconha e psicose incluem vários fatores, como a plausibilidade do uso da maconha como comprometendo a estrutura e função mental do indivíduo. (EVINS; HANEY, 2016) O desenvolvimento cerebral é um evento altamente dinâmico e adaptável, que começa na terceira semana gestacional, com diferenciação das células progenitoras neuronais, e termina no final da adolescência. Em uma pesquisa recentemente publicada nos Estados Unidos, 3,9% das mulheres

grávidas relataram consumo de cannabis. Considerando a capacidade do delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) de atravessar a barreira placentária e alcançar o feto, é provável que possa causar um desequilíbrio na liberação de neurotransmissores que pode levar ao desenvolvimento defeituoso do cérebro da criança, além de possivelmente produzir sintomas de toxicidade neurocomportamental e patologias (por exemplo, esquizofrenia e distúrbios do espectro do autismo). (ALEXANDRE et al., 2020a)

Tais conclusões são consistentes com as propriedades farmacodinâmicas da maconha, atribuídas ao seu principal canabinoide, o THC, um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2. É bem definido na literatura que o THC pode causar sintomas psicóticos agudos (MURRAY et al., 2013; SOUZA et al., 2004), e aqueles com quadro de psicose crônica já instalado, que não interrompem o uso, têm um pior prognóstico do que aqueles que o fazem. (TARRICONE et al., 2014) Além disso, uma revisão sistemática trouxe que o canabidiol (CBD, um constituinte ativo da cannabis que, diferentemente do THC, não é componente psicotrópico) foi relatado como um agonista inverso da GPR12. Ambos os receptores canabinoides, mas principalmente o CB1, estão envolvidos no neurodesenvolvimento e processos cognitivos, como aprendizado, memória, recompensa cerebral, coordenação etc., ou seja, tais dados permitem supor que o bloqueio da GPR12 poderia causar um bloqueio no crescimento neuronal. Considerando a importância desses receptores sobre o desenvolvimento, é questionado se o consumo muito precoce de fitocannabinoides poderia alterar o desenvolvimento do arranjo neural desses adolescentes,

no sentido de patologia mental como ansiedade, depressão e também psicose. (ALLENDE et al., 2020; CHADWICK; MILLER; HURD, 2013)¹

Vários estudos fornecem evidências convincentes de que o uso da cannabis precede o aparecimento de doenças psicóticas e sintomas psicóticos, mesmo em pessoas sem sintomas psicóticos relatados ao longo da vida. Em um acompanhamento de 35 anos de um grande estudo de coorte de 50.087 conscritos, os usuários frequentes de maconha tiveram uma incidência 3,7 vezes maior de resultados psicóticos em comparação com os não usuários. Além disso, verificou-se que 28% a 45% dos casos de pessoas inicialmente diagnosticadas com psicose induzida por substância se convertem em esquizofrenia ou transtorno bipolar, sugerindo que sintomas psicóticos francos no contexto do uso de cannabis podem anunciar doenças sindrômicas e justificar a intervenção precoce. Esse estudo também destacou que as pessoas que usam cannabis e desenvolvem esquizofrenia o fazem em uma idade significativamente mais jovem do que aquelas que não usavam cannabis. (EVINS; HANEY, 2016) Em uma amostra nacional sueca, indivíduos com registro de psicoses induzidas por substâncias foram acompanhados, entre 1997 e 2015, por registros médicos nacionais (N = 7.606), por uma média de 84 meses. Foi descoberto que o risco cumulativo de esquizofrenia era maior para uso de cannabis e o tempo médio de conversão para esquizofrenia foi de 39 meses. (KENDLER et al., 2019) Em outro estudo, a exposição à cannabis precedeu o início da psicose por até sete anos. (GIORDANO et al., 2015) Noutro foi observado

1 Para mais informações sobre sistema endocanabinoide, ver capítulo 4.

que um indivíduo que recebeu alta com um diagnóstico de psicose induzida por cannabis tinha 46% de chance de ser diagnosticado com um distúrbio do espectro da esquizofrenia nos oito anos após a admissão. (NIEMI-PYNTTÄRI et al., 2013)

A cannabis é a droga ilícita mais comumente usada em todo o mundo e seu uso aumentou, nas últimas décadas, com 18,4% dos adolescentes e 32,6% dos estudantes universitários da América do Norte. Em estudos de laboratório, uma dose única de THC causou sintomas psicóticos transitórios em uma proporção maior em pessoas com esquizofrenia do que voluntários saudáveis. Em 2017, 12,4% dos jovens de 12 a 17 anos usaram cannabis pelo menos uma vez naquele ano e, para jovens de 18 a 25 anos, esse número aumentou para 35%. Também parece haver um forte efeito dose-resposta, com uso diário e uso de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) de alta potência, carregando o maior risco de psicose. (GIORDANO et al., 2015; STEFANIS et al., 2014) Em um grande estudo, indivíduos que usavam cannabis de alta potência (THC > 10%) diariamente tinham um risco quatro vezes maior de serem diagnosticados com um distúrbio psicótico, em comparação com pessoas que não usam cannabis. Esse estudo forneceu a primeira evidência direta de que o uso de maconha aumentou a incidência de distúrbios psicóticos, sugerindo que a maconha de alta potência é responsável pelo aparecimento de quadros psicóticos em uma porção de indivíduos. (BECKMANN et al., 2020) O aumento observado na incidência de psicose induzida por cannabis pode ter várias explicações. Vários estudos têm indicado que o uso de cannabis contendo

altas concentrações de THC pode colocar as pessoas em risco particular de esquizofrenia. A cannabis utilizada na Dinamarca está entre as que, a nível europeu, apresenta as maiores concentrações de THC, tendo aumentado de cerca de 13% de THC, em 2006, para quase 30% de THC, em 2016. (HJORTHØJ et al., 2019) Estudos recentes reforçaram o argumento de que pelo menos algumas formas de psicose induzida por substância em adolescentes e adultos jovens, como psicose causada pelo uso diário de maconha de alta potência, podem converter-se em um quadro crônico que, de outra forma, não teria se desenvolvido. (DI FORTI et al., 2019) No entanto, a relação entre o uso de substâncias e a psicose é complexo, e quanto da correlação é causal permanece controverso. Os indivíduos predispostos a desenvolver quadros psicóticos primários também podem ter predisposição para o uso de substâncias, podendo acelerar o curso de um distúrbio psicótico subjacente. Assim, embora a etiologia da psicose seja multifatorial, e a maioria das pessoas que usam maconha não desenvolve esquizofrenia, essas descobertas, juntas, apoiam a hipótese de que o uso de cannabis aumenta o risco de desenvolvimento de psicose. (EVINS; HANEY, 2016)

Em pessoas com relato de psicose prévio, o uso de cannabis agravou sintomas psicóticos, agressões e pensamentos suicidas, sugerindo o uso do THC como fator de risco para maus resultados em pessoas com psicose. O uso persistente de cannabis após o primeiro episódio de esquizofrenia foi associado a recaída, aumentando o risco de reincidência, mesmo após o controle de fatores de confusão, incluindo a adesão à medicação. (WRIGHT et al., 2020)

Em alguns países, alterações nas leis que tornaram a cannabis mais disponível para indicações médicas ou uso recreativo levantaram preocupações sobre possíveis consequências negativas. Em um estudo multicêntrico de casos-controle em dez locais na Europa, de 2010 a 2015, foram obtidos dados de 901 pacientes com primeiro episódio de psicose e 1.237 controles populacionais desses mesmos locais. O estudo mostrou forte efeito do uso diário de cannabis de alta potência no aumento nas chances de transtorno psicótico em toda a amostra. Esse efeito foi particularmente visível em Londres e Amsterdã. O uso de maconha de alta potência foi um forte preditor para transtorno psicótico em Amsterdã, Londres e Paris, onde a maconha de alta potência estava amplamente disponível, em contraste em locais como Palermo, onde esse tipo ainda não estava disponível. Na Holanda, o conteúdo de THC chega a 67%; em Londres, o teor de THC médio de 14% representa 94% do mercado de rua, enquanto em países como Itália, França e Espanha, tipos de fitocannabis com conteúdo de THC inferior a 10% ainda eram comumente usados. Se os tipos de cannabis de alta potência não estivessem mais disponíveis, 12% dos casos de primeiro episódio psicótico poderiam ser evitados em toda a Europa. O estudo conclui a importância para a saúde pública de se reconhecer, juntamente com as propriedades medicinais potenciais de alguns constituintes da maconha, os potenciais efeitos adversos associados ao uso diário da maconha. (DI FORTI et al., 2019)

Em países como Estados Unidos, Uruguai e Canadá tem se observado mudança no padrão de uso, e provavelmente influenciará a política global a longo prazo. Pensando nas

consequências negativas, estão sendo propostas estratégias de prevenção familiar. Programas de prevenção baseados na família podem ser mais eficazes do que as campanhas na mídia e, possivelmente, trazer benefícios a longo prazo. Os programas escolares de habilidades para a vida, que combinam abordagens de competência social e influência social, reduzem o uso de cannabis nos 12 meses seguintes. Intervenções que apenas aumentam o conhecimento dos participantes ou tentam aumentar a autoestima não reduzem o uso. Claramente, precisaremos de pesquisas adicionais para ajudar a determinar o impacto da legalização da maconha ou de outras decisões políticas sobre padrões de uso, idade de início e necessidades de tratamento. Com um acesso mais fácil à cannabis, é particularmente crítico educar o público sobre os potenciais efeitos sobre a saúde do uso agudo e regular, no que se refere à juventude. (HALL et al., 2019b; MELCHIOR et al., 2019)

116

Possíveis mecanismos que deflagrem a psicose

Existem evidências de que os adolescentes (entre 15 e 18 anos) estão em um período especialmente sensível de vulnerabilidade neurobiológica, principalmente para alguns jovens com um certo genótipo sujeito à psicose. Pode ser possível que a ocorrência de psicose induzida por cannabis seja um dos sinais desse tipo de vulnerabilidade, alguns estudiosos acreditam que pode ser um sinal precoce de esquizofrenia. (ARENDET; MORTENSEN; ROSENBERG, 2008) Estudo de associação genômica em larga escala de 2018 relatou que o

risco genético para esquizofrenia também está associado a um risco causal positivo para o uso de cannabis, sugerindo uma interação deletéria na qual indivíduos em risco para o distúrbio têm maior probabilidade de começar a usar cannabis durante períodos suscetíveis da vida, como a adolescência. (LEWIS; VOLK, 2019) Os receptores canabinoides CB1 são os receptores de proteínas mais comuns no cérebro, em concentrações dez vezes maiores que os receptores opioides, por exemplo, e os endocanabinoides são um abundante sistema neuromodulador do sistema nervoso central. (PASSIE et al., 2012) Um estudo de revisão ressaltou as principais alterações cerebrais encontradas em usuários de longo prazo de maconha. A maioria deles iniciou o uso entre 15 e 17 anos de idade, por períodos que variou entre 2 e 23 anos. As áreas cerebrais mais afetadas foram aquelas também com maior densidade de receptores canabinoides CB1: ocorreram diminuições volumétricas e de densidade de matéria cinzenta no hipocampo (associado à memória), nas amígdalas, no estriado (região cerebral ligada ao sistema motor e comportamento), no córtex orbitofrontal, no córtex insular e no cerebelo (LORENZETTI; SOLOWIJ; YÜCEL, 2016), os receptores CB1 são presentes no córtex pré-frontal, um local cerebral fortemente afetado pela esquizofrenia. O canabinoide exógeno usado nesse período pode, portanto, impactar de modo negativo e predispor a vulnerabilidade de desenvolver psicose. (HILL, 2014)

Contraponto

Por outro lado, os dados epidemiológicos não apoiam o aumento da incidência esperada de esquizofrenia com o aumento do uso de cannabis ao longo de três décadas de pesquisa na Austrália, como seria previsto se o aumento do uso de cannabis estivesse diretamente relacionado como causa de esquizofrenia. Embora o uso de cannabis tenha sido associado a sintomas de psicose e as pessoas com transtorno psicótico tenham maior probabilidade de usar cannabis do que aquelas sem transtorno psicótico, permanece a questão de saber se essas associações representam uma relação causal entre o uso de cannabis e psicose em indivíduos sem risco subjacente. A evidência mais forte é que a maconha, as anfetaminas e o álcool são substâncias indutoras de psicose. Também foi proposto que a psicose induzida por cannabis poderia ser um sinal precoce de esquizofrenia e não uma entidade clínica distinta. Embora o uso de maconha tenha sido associado a sintomas de psicose e as pessoas com transtorno psicótico sejam mais propensas a usar maconha do que aquelas sem transtorno psicótico, permanece a questão de saber se essas associações representam uma relação causal entre o uso e a psicose em indivíduos sem um risco subjacente. (WRIGHT et al., 2020)

Porém, independentemente do uso de cannabis ter relação de associação ou causalidade, é importante notar que adolescentes que usam maconha são adultos mais propensos a desenvolver dependência; a mostrar comprometimento cognitivo; a abandonar a escola precocemente e a usar outras drogas ilícitas. (HALL et al., 2019b)

Conclusão

Os dados da literatura refletem a associação ou um fator de risco compartilhado para psicose com o uso da maconha. É necessário um estudo mais aprofundado da interação gene-ambiente para melhor compreensão dessa associação. Outra vertente interessante seriam estudos longitudinais e prospectivos, com avaliações iniciadas em jovens antes do início do uso de drogas que incluíssem histórico familiar, avaliação psiquiátrica prospectiva e em andamento, genética e neuroimagem.

Pontos importantes

- A experiência psicótica pode se manifestar sob vários domínios mentais, levando a possíveis prejuízos na percepção, no pensamento, no comportamento, no afeto, nas funções cognitivas e no funcionamento psicomotor. É um desafio diagnóstico importante a diferenciação entre psicose induzida por substância e um transtorno psicótico primário.
- Nos últimos anos, tem havido maior atenção ao papel da cannabis como um fator de risco ambiental potencialmente evitável para a psicose.
- Evidências em apoio a uma relação causal entre maconha e psicose incluem a plausibilidade do uso de cannabis na adolescência estar associado a comprometimento da conectividade estrutural e funcional de diversas áreas cerebrais.
- A exposição de cannabis durante a adolescência está associada a maior vulnerabilidade à dependência de substâncias psicoativas e esquizofrenia, bem como efeitos de longo prazo em transtornos de humor e ansiedade.

- Embora o uso de cannabis tenha sido associado a sintomas de psicose e as pessoas com transtorno psicótico tenham maior probabilidade de usar cannabis do que aquelas sem transtorno psicótico, permanece a questão de saber se essas associações representam uma relação causal entre o uso de cannabis e psicose em indivíduos sem risco subjacente.
- Em pessoas com relato de psicose prévio, o uso de cannabis agravou sintomas psicóticos, agressões e pensamentos suicidas, sugerindo o uso de cannabis como fator de risco para maus resultados em pessoas com psicose.
- Os dados da literatura refletem a associação ou um fator de risco compartilhado para psicose com o uso da maconha. É necessário um estudo mais aprofundado da interação gene-ambiente para melhor compreensão dessa associação.
- Precisa-se de pesquisas adicionais para ajudar a determinar o impacto da legalização da maconha ou de outras decisões políticas sobre padrões de uso, idade de início e necessidades de tratamento. Com um acesso mais fácil à cannabis, é particularmente crítico educar o público sobre os potenciais efeitos sobre a saúde do uso agudo e regular no que se refere à juventude.

Alterações neuropsicológicas do uso de cannabis associado à psicose

Cassio Santos-Lima

121

Introdução

A partir de medidas comportamentais, com base em modelos de funcionamento da cognição, a avaliação neuropsicológica (AN) pode ser considerada um recurso importante para determinar o endofenótipo cognitivo de transtornos mentais. (KAPCZINSKI; PEUKER; NARVAEZ, 2018) A Neuropsicologia é uma neurociência que estuda a relação entre o sistema nervoso central (SNC), a cognição e o comportamento (LEZAK et al., 2012), e o delineamento de perfis neuropsicológicos tem sido de grande valia para direcionar tratamentos mais integrados e específicos em saúde mental. (GODOY et al., 2010)

A partir do teste de hipóteses e da investigação sistemática das funções cognitivas, geralmente com o uso de testes e tarefas de raciocínio neuropsicológico (HAASE, 2017), a AN consegue destacar, em muitos casos, forças e fraquezas do funcionamento cognitivo, assim como aspectos comportamentais e socioafetivos. Nesse caso, levando-se em conta as respostas comportamentais verbais e não verbais, em associação com outros recursos, como exames de imagem e medidas neurofisiológicas, possibilita-se compreender a extensão e gravidade dos sintomas, quando em disfunções, e conseqüentemente o impacto na funcionalidade e na qualidade de vida dos indivíduos.

Aspectos neuropsicológicos dos transtornos psicóticos

Conforme descrito no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, quinta edição (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*), nos transtornos psicóticos estão presentes alterações cognitivas com expressão no comportamento, em função de alterações neuroquímicas do SNC. As manifestações relacionadas aos transtornos psicóticos – delírios, alucinações, desorganização do pensamento/discurso, comportamento motor disfuncional, assim como os sintomas negativos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) – geralmente trazem comprometimento ao funcionamento do indivíduo, com reverberações à sua funcionalidade e capacidade de autodeterminação, além de estigmas sociais associados, os quais dificultam condutas terapêuticas com maior chance de sucesso.

Na décima primeira edição da *Classificação Internacional de Doenças (CID 11)*, assim como no *DSM-5*, a descrição dos transtornos psicóticos envolve alterações expressivas de cognição, comportamento e emoção, destoantes da expressão cultural. Além de definir e classificar condições mais comumente abordadas na literatura (esquizofrenia, transtorno psicótico breve etc.), a *CID 11* especifica por substâncias, como cannabis e cannabis sintética, por exemplo, as manifestações clínicas presentes no transtorno psicótico induzido por substâncias. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018)

Sintomas psicóticos podem surgir em manifestações clínicas no curso do neurodesenvolvimento, desde a infância, sobretudo no final da adolescência e no início da vida adulta. (FATEMI; FOLSOM, 2009) Já no final da adolescência, é detectável o aumento da capacidade de síntese de dopamina no estriado associativo do SNC, aumentando com a proximidade da transição para psicose franca. (MURRAY et al., 2017a) Nesse contexto, déficits neuropsicológicos podem ser identificados. Adolescentes e adultos jovens com sinais prodrômicos da doença, por exemplo, podem apresentar comprometimento cognitivo em diversos domínios, sobretudo na memória episódica verbal, memória operacional e outras funções executivas. (PEGORARO; CEARÁ; FUENTES, 2014; TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009)

Os aspectos neuropsicológicos podem ser mencionados então como endofenótipos mensuráveis dos transtornos psicóticos, neste caso, representando pistas importantes da base genética desse transtorno mental. (LUPERDI et al., 2019) Uma série de alterações cognitivas são descritas na presença de transtornos psicóticos, sobretudo na memória episódica,

fluência verbal, velocidade de processamento, funções executivas e memória operacional. (PEGORARO; CEARÁ; FUENTES, 2014; TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009) No caso de pessoas no primeiro episódio psicótico, os déficits podem ser mais graves também para esse conjunto de funções cognitivas, sobretudo para funções executivas. (KEEFE; EESLEY, 2013)

Um estudo longitudinal avaliou pacientes com episódios psicóticos dois anos e vinte anos após a primeira internação em unidades hospitalares nos Estados Unidos. Foram incluídos pacientes com idade entre 15 e 60 anos e os dados foram coletados em 1996 e 2015. (FETT et al., 2020) Foi identificado declínio para memória verbal e visual declarativa, atenção, velocidade de processamento e funções executivas – flexibilidade cognitiva e controle inibitório –, comparando-se os dois momentos de avaliação ao longo do tempo. Destaca-se ainda que alguns escores, quando ajustados para idade, pioraram além do esperado, indicando que, para pacientes com sintomas psicóticos, o funcionamento neuropsicológico pode ser um marcador de risco e de prejuízo ao longo do tempo.

Comumente estudada em pacientes esquizofrênicos, a cognição social (CS) pode ser verificada com prejuízo em pessoas com esquizofrenia. A CS é um construto multidimensional que está relacionado a uma ampla gama de habilidades cognitivas e metacognitivas, tendo em vista a compreensão de si e dos outros (ADOLPHS, 2001), além da comunicação e interação social. Embora não haja consenso no que diz respeito a um modelo teórico, uma série de processos – identificação/reconhecimento de emoções,

a identificação de pistas sociais no ambiente e a inferência de estados mentais em outras pessoas (Teoria da Mente – ToM) – podem ser definidos como pontos-chaves para o desenvolvimento e manifestação da CS. (HAPPÉ; COOK; BIRD, 2017)

Um estudo de metanálise comparou o desempenho de indivíduos com risco ultra alto de psicose, parentes de primeiro grau de indivíduos com esquizofrenia, indivíduos com primeiro episódio psicótico e controles saudáveis em tarefas que avaliaram teoria da mente. (BORA; PANTELIS, 2013) Os resultados indicam prejuízo significativo nos grupos com sintomas psicóticos e para os parentes de primeiro grau com esquizofrenia. Esses dados sugerem que o comprometimento da ToM pode ser um importante marcador para a compreensão da doença, tanto clinicamente, quanto para outros domínios cognitivos em pacientes com sintomas psicóticos e em familiares próximos. Por sua vez, Lee e demais autores (2015), em uma revisão sistemática com metanálise sobre cognição social em indivíduos com alto risco clínico de psicose, verificaram prejuízos significativos em domínios específicos, como teoria da mente, reconhecimento emocional, dentre outros. Os autores sugerem que esses podem ser marcadores importantes da piora clínica para esse perfil de paciente, sugerindo a necessidade de monitorar tais sintomas.

Desse modo, compreender o perfil neuropsicológico de pessoas com transtornos psicóticos tem grande relevância clínica, dada a sua interferência direta na funcionalidade e na qualidade de vida. Considerar alterações cognitivas enquanto preditoras de sintomas psicóticos e quadros mais graves

pode contribuir para a identificação e manejo dos quadros e da sintomatologia da doença, uma vez que aspectos de psicoeducação e entendimento da condição desenvolvem-se a partir da capacidade cognitiva preservada. (PEGORARO; CEARÁ; FUENTES, 2014)

Uso de cannabis e desfechos neuropsicológicos na manifestação de sintomas psicóticos

Em uso abusivo, a cannabis pode levar o indivíduo ao estado de dependência e tolerância, ocasionando sintomas psicóticos. (LIMA, 2016) Nesse caso, observa-se uma relação importante dos sintomas psicóticos com a quantidade/duração de uso da substância. O transtorno psicótico induzido por cannabis ou canabinoides sintéticos é caracterizado por sintomas psicóticos que se desenvolvem durante ou logo após a sua intoxicação ou abstinência. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018) As alterações cognitivas e comportamentais por esse transtorno psicótico são superiores ao observado na condição de intoxicação pelo uso da substância.

A cannabis atua no sistema de recompensa, aumentando a estimulação de dopamina, neurotransmissor relacionado à sensação de prazer. (PINHO COSTA et al., 2011) O uso abusivo das cannabis, por sua vez, sobrecarrega o sistema endocanabinoide, levando a um aumento na sinalização dopaminérgica do *nucleus accumbens*, e causa as sensações que motivam a ingestão de quantidades cada vez maiores da droga, potencializando a formação de associações mal-adaptativas e gerando os sintomas clínicos, como

abstinência, fissura, vulnerabilidade persistente a recaídas. (GARCIA; MOREIRA; ASSUMPÇÃO, 2014) Nesse contexto, o sistema endocanabinoide pode modular de forma insatisfatória a atividade cortical pré-frontal dopaminérgica e do *nucleus accumbens*, e contribuir para a saliência inapropriada do incentivo aos estímulos irrelevantes, o que pode estar subjacente ao processamento das funções neuropsicológicas relacionadas às regiões corticais. (SOLOWIJ; PESA, 2010)

Alguns fatores de risco podem ser elencados ao se mencionar o risco do uso de cannabis para o funcionamento neuropsicológico, como idade precoce de uso, alta frequência, alta potência e uso sustentado ao longo do tempo, estes que aumentam a probabilidade de deficiências das funções executivas potencialmente graves e persistentes. (COLIZZI; TOSATO; RUGGERI, 2020) Uma revisão sistemática com 105 estudos publicados entre 2004 e 2014 identificou que estão presentes os prejuízos em memória e nos aspectos atencionais no uso agudo e crônico de maconha. (BROYD et al., 2016) Os autores identificaram que, além do aprendizado verbal, relacionado à memória episódica de longo prazo, a função psicomotora, relacionada à velocidade de processamento, é uma das funções mais afetadas durante o efeito agudo/crônico.

Cohen e Weinstein (2018), numa revisão sistemática, reportaram que o uso de cannabis e canabinoides sintéticos esteve relacionado ao prejuízo em funções executivas, tanto no uso agudo, quanto no uso recorrente. Os autores indicam que os déficits dependem do tipo de droga, quantidade e duração de uso da substância, idade dos usuários, dentre outros, mas que entender essas circunstâncias são

importantes em função da recorrência do uso. Os autores estão em acordo com Broyd e demais autores (2016), que sinalizaram prejuízo no planejamento, raciocínio, controle de interferência e resolução de problemas, os quais podem permanecer mesmo em períodos de abstinência. Além disso, destaca-se ainda decréscimo no processamento de emoções (GARCIA; MOREIRA; ASSUMPCÃO, 2014) e no processo de tomada de decisões. (SOLOWIJ; PESA, 2010)

Em um estudo comparativo com usuários crônicos de canabinoides sintéticos, usuários de cannabis em uso recreativo e controles saudáveis (COHEN et al., 2020) foram avaliadas funções executivas e reconhecimento emocional de faces, assim como ansiedade, depressão e sintomas esquizotípicos. Os autores identificaram que usuários crônicos de canabinoides sintéticos apresentaram pior desempenho em medidas de funções executivas avaliadas com o N-back e o Teste de Cartas de Wisconsin. Além disso, esse grupo apresentou maior prevalência de sintomas esquizotípicos quando comparados a usuários que fazem uso recreativo e a não usuários. Foram verificadas ainda associações positivas entre os traços esquizotípicos com os escores das funções cognitivas. Os autores indicam que, apesar das limitações, sobretudo referentes a composição de canabinoides sintéticos, uso de outras substâncias, dentre outros, o uso de canabinoides sintéticos pode afetar negativamente a cognição e aumentar o risco para sintomas psicóticos.

O uso mundial da cannabis e os efeitos sobre o sistema canabinoide cerebral e, conseqüentemente, sobre as funções neuropsicológicas têm aumentado o interesse pela associação entre o uso de cannabis e psicose. (SEWELL et al., 2010)

Uma série de fatores em paralelo devem ser considerados como de risco para a manifestação de sintomas psicóticos e de prejuízos cognitivos no uso de cannabis, como os instrumentos de avaliação neuropsicológica, a presença de comorbidades, outras drogas em uso, quociente de inteligência pré-mórbido, idade de início do uso da droga, tempo de uso. (CUESTA et al., 2017) Apesar disso, tem-se tornado recorrente a preocupação sobre o uso de cannabis como um cofator para psicose, assim como para pior desempenho cognitivo.

De acordo com estudo inglês (MURRAY et al., 2017a), o uso de cannabis, especialmente de alta potência e em formas sintéticas, aumenta o risco de sintomas psicóticos e psicoses semelhantes à esquizofrenia. D'Souza e demais autores (2019) identificaram que usuários de cannabis com início precoce e de forma isolada apresentaram pior desempenho em uma medida de velocidade de processamento e maior prevalência de sintomas psicóticos, quando comparados a controles saudáveis do mesmo contexto de moradia. Nuñez e demais autores (2016), em um estudo com pacientes com primeiro episódio psicótico, usuários de cannabis, compararam o desempenho neuropsicológico entre aqueles que faziam uso “pesado”, “moderado” e não usuários. Os pacientes que faziam uso “pesado” de cannabis apresentaram pior desempenho nas medidas de memória verbal de curto e de longo prazo. Observou-se, ainda, maior número de erros por ação para esse grupo, assim como maior tempo de resposta numa medida de velocidade de processamento. Considerando os demais grupos, sobretudo o grupo de uso “moderado”, os autores sugerem que a

quantidade e intensidade do uso é uma variável importante na compreensão das alterações neuropsicológicas na dinâmica sintomas psicóticos/uso de cannabis.

González-Pinto e demais autores (2016), numa investigação com pacientes com primeiro episódio de psicose, compararam pacientes usuários de cannabis e pacientes não usuários, estratificando-os por histórico de psicose na família. Usuários de cannabis sem histórico familiar de psicose apresentaram pior desempenho cognitivo, ao passo que usuários de cannabis com histórico familiar de psicose tiveram melhor desempenho em memória verbal e funções executivas – medidas de controle inibitório e flexibilidade cognitiva. Apesar das discrepâncias, o uso de cannabis esteve associado a piores escores em memória operacional, independentemente do histórico de psicose na família. Os autores indicam que existe interação entre o uso de cannabis e história familiar de psicose com a cognição, e que estudos adicionais precisam ser realizados para compreender o efeito da cannabis no funcionamento neuropsicológico de pacientes com sintomas psicóticos, considerando histórico familiar.

130

Conclusão

Nos transtornos psicóticos, o início dos delírios e alucinações geralmente define o diagnóstico da doença. A apresentação clínica inicial pode variar de um lento e gradual prejuízo cognitivo até uma crise psicótica abrupta. (MASSUDA, 2013) As alterações neuropsicológicas geralmente anunciam um estado de agravamento do quadro, porém, podem ser observadas de forma precoce, considerando principalmente

disfunções comportamentais e funcionais em atividades nas quais o indivíduo está inserido.

Alterações neuropsicológicas também têm sido reportadas em casos de abuso de cannabis, sobretudo em indivíduos com início precoce e com outros fatores de risco associados. Quando associados, sintomas psicóticos e uso de cannabis, têm-se observado manifestações heterogêneas no que diz respeito à cognição. Evidências indicam prejuízo cognitivo, ao passo que existem relatos de melhora cognitiva em pacientes com psicose após o uso da cannabis. De fato, a compreensão atual é que o uso de cannabis pode ser um fator de risco importante para a manifestação de sintomas psicóticos, sobretudo de canabinoides sintéticos, dada a sua potência. Ademais, o uso dessas substâncias pode oferecer risco para o funcionamento neuropsicológico, o que pode agravar em diversas medidas o curso do neurodesenvolvimento e da funcionalidade, tendo em vista que funções neuropsicológicas mediam a inserção dos indivíduos no meio social, desde as relações com os pares, até a inserção acadêmica/profissional.

131

Pontos importantes

- A avaliação neuropsicológica como recurso importante para identificar endofenótipos de transtornos mentais.
- Alterações em velocidade de processamento, memória episódica, funções executivas e cognição social estão descritas nos transtornos psicóticos.
- As alterações neuropsicológicas podem ser observadas por uso abusivo de cannabis, sobretudo de início precoce e quando associado a cofatores de risco, como canabinoides sintéticos.

- O uso abusivo de cannabis pode ser um fator de risco para a manifestação de transtornos psicóticos.
- O transtorno psicótico por uso de cannabis pode afetar negativamente a cognição de usuários nos aspectos memória episódica de longo prazo, velocidade de processamento e aprendizado verbal.

Primeiro episódio psicótico em usuários de maconha: considerações diagnósticas e terapêuticas

Tiago de Moura Brito

Esdras Cabus Moreira

133

Introdução

Em relação ao primeiro episódio psicótico (PEP), que ocorre com maior frequência entre a adolescência e 30 anos de idade (JONES, 2013), devemos dar atenção a uma associação muito frequente com o uso recente de substâncias psicoativas, em especial a maconha, não só por ser a droga ilícita mais consumida entre os jovens e a terceira substância mais usada no mundo (atrás apenas do álcool e do tabaco) (KATZ et al., 2016; WORLD DRUG

REPORT, 2020) mas pela frequência da sua associação com quadros de PEP. Diante desses dados e das recentes mudanças na regulação do uso da maconha em alguns países como Uruguai, Canadá e vários estados americanos (que poderá significar uma mudança global na percepção de risco da droga e um aumento do transtorno pelo uso da maconha) (CERDÁ et al., 2020b), devemos intensificar nosso cuidado na população de usuários com maior risco para a psicose, no modelo de prevenção indicada primária, como também, na prevenção secundária dos que já apresentam sintomas psicóticos atenuados e têm maior risco de transição para psicose, com o uso da maconha. Isso melhoraria a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoces, com a redução do tempo de psicose não tratada.

134

Os estudos epidemiológicos demonstram que o uso regular e em grande quantidade da maconha, bem como de suas variedades com conteúdo aumentado de tetrahydrocannabinol (THC), ao lado da difusão recente do consumo de canabinoides sintéticos, podem aumentar o risco de psicose, principalmente quando esse uso se inicia nos primeiros anos da adolescência, antes dos 16 anos. (MURRAY et al., 2017b) Ainda há um grande debate na literatura de um modo geral sobre o quadro clínico apresentado durante o PEP relacionado a maconha e aquele que não possui relação com abuso de substâncias psicoativas, pois parece haver diferenças tanto no momento do diagnóstico, como também no prognóstico, embora o tratamento não difira entre os grupos; essas diferenças, entretanto, não são capazes ainda de gerar um diagnóstico à parte, como a psicose por cannabis. (MOCHCOVITCH et al., 2012) Independentemente

do conhecimento limitado sobre a relação entre maconha e psicose, não devemos esquecer que até 60% dos pacientes que apresentam primeiro episódio de psicose fizeram uso de maconha em algum momento nos 12 meses anteriores ao início do tratamento. (MADIGAN et al., 2013)

A associação entre primeiro episódio psicótico e uso de substâncias é frequente. Cerca de 30% dos usuários que procuram os serviços para tratamento do primeiro episódio de psicose referem uso atual de maconha. (OLUWOYE et al., 2019) Uma parte dos indivíduos evolui com interrupção do consumo de drogas por ocasião do início do tratamento. Entretanto, muitos pacientes mantêm o seu uso, que sabemos ser um fator que dificulta a resposta clínica, aumenta o risco de recaídas dos sintomas psicóticos e favorece a não adesão aos medicamentos. Não só os serviços que atendem a pacientes com psicose lidam frequentemente com a comorbidade com os transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas, mas também os serviços especializados no tratamento de problemas com substâncias psicoativas tendem a receber uma população com comorbidade com transtornos mentais severos, como transtornos do espectro da esquizofrenia, ansiedade e depressão. Na presença de comorbidade, o tratamento é mais efetivo quando consegue integrar as intervenções terapêuticas para ambas as categorias de transtornos psiquiátricos. Ademais, os profissionais de saúde mental devem ficar atentos ao fato de que a presença de transtorno psicótico induzido por uma droga pode significar risco aumentado de evolução para quadro psicótico crônico, como a esquizofrenia.

Uma proporção significativa de pessoas com psicose induzida por substâncias psicoativas evolui para o diagnóstico de esquizofrenia, numa taxa geral de 25%. O fator preditor de transição mais importante é o tipo de substância utilizada, sendo maior para a maconha (34%), com taxas intermediárias para anfetamina e alucinógenos e de 10% para álcool e sedativos. (MURRIE et al., 2020) O uso frequente e diário de maconha, com alta concentração de THC e baixa de canabidiol (CBD), está associado a um risco elevado do desenvolvimento de psicose, efeito que seria mediado por genes envolvidos na função dopaminérgica, como o da AKT1 (proteína cinase envolvida na cascata de sinalização do receptor D2 da dopamina). (VAN DER STEUR; BATALLA; BOSSONG, 2020) O crescente uso de canabinoides sintéticos também pode nos trazer novos elementos para a compreensão da relação entre o sistema endocanabinoide e a psicose, já que tais substâncias são agonistas totais dos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e levam a alterações cognitivas semelhantes às encontradas na psicose. (COLIZZI; TOSATO; RUGGERI, 2020)

Com relação aos estados mentais de risco elevado para psicose, sabe-se que o uso de maconha nos indivíduos que apresentam tal condição está associado à intensidade das alterações psicopatológicas encontradas no conteúdo do pensamento e no grau de suspeição. (FUSAR-POLI et al., 2020) A possibilidade de transição desses indivíduos para o transtorno psicótico é maior quando há história de uso recente dessa substância. Como foi visto em maior profundidade no capítulo cinco, o uso da maconha tem influência no risco de abertura de quadros psicóticos, não apenas na

população vulnerável, mas também na população geral. O THC, principal canabinoide com propriedades psicoativas da maconha, é a molécula central ligada a essa relação, e esse risco parece ser dose-dependente. (HASAN et al., 2020)

Uma amostra ampla de pacientes admitidos com diagnóstico de primeiro episódio psicótico recebeu diagnóstico de esquizofrenia após a exclusão da presença de episódio psicótico breve e dos casos relacionados à intoxicação pela maconha. Desses 757 casos de esquizofrenia avaliados, com admissão entre 1965 e 2004 em serviços psiquiátricos em Londres, 182 tinham usado maconha antes da apresentação do primeiro episódio psicótico, 552 não tinha feito uso e 23 não puderam ser classificados em nenhum dos dois grupos. Observaram menor número de mulheres entre os usuários de maconha e uma menor idade de apresentação dos sintomas. Os usuários de maconha apresentavam melhor *insight*, ou seja, reconhecimento do adoecimento, embora sem significância estatística, e redução das alucinações auditivas abusivas em comparação ao grupo de não usuários. Nenhuma diferença foi encontrada em relação a comportamento bizarro, distratibilidade, delírios organizados, transtornos formais do pensamento, catatonia, afeto embotado, deterioração na fase pré-mórbida, delírios de perseguição, sintomas negativos ou sintomas de primeira ordem. Portanto, esse estudo mostrou pouca diferença sintomatológica entre o primeiro episódio de psicose em usuários e não usuários de maconha. Não houve prevalência maior de familiares com esquizofrenia entre os usuários. (BOYDELL et al., 2007)

Considerando a frequência da associação entre o quadro psicótico e o uso problemático da maconha, bem como o fato de serem situações clínicas que interferem no funcionamento cognitivo, devemos considerar como uma prioridade o desenvolvimento de intervenções clínicas adaptadas e com resultados adequados para o controle dos sintomas que envolvem essa complexa comorbidade. Sabemos que o uso de maconha está associado a perturbações agudas nas funções executivas. O sistema endocanabinoide tem um papel importante no neurodesenvolvimento e nos processos de maturação, principalmente na adolescência, levantando o questionamento sobre um possível risco de déficits cognitivos crônicos pelo uso regular de maconha e canabinoides sintéticos nesse período da vida. Os dados na literatura sobre esse ponto são inconsistentes. (COHEN; WEINSTEIN, 2018) Como as funções executivas envolvem a atenção e controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, é esperada nesses pacientes uma maior dificuldade na resposta às intervenções propostas de reabilitação funcional, treinamento de habilidades sociais e controle do comportamento compulsivo de uso da substância. Além das questões relacionadas à adesão ao tratamento, os pacientes em primeiro episódio de psicose que não interrompem o uso de substâncias psicoativas apresentam sintomatologia psicótica positiva mais intensa no seguimento de um a quatro anos, bem como uma maior frequência de sintomas depressivos, principalmente naqueles que mantém o uso da maconha. (TURKINGTON et al., 2009)

Na Austrália, o Centro de Intervenção e Prevenção Precoce de Psicose (*Early Psychosis Prevention and Intervention*

Centre – EPPIC), um programa que atende jovens entre 14 e 29 anos, oferece tratamento direcionado ao primeiro episódio de psicose, compreendendo avaliação e acompanhamento psiquiátrico, terapia cognitivo-comportamental, baixas doses de antipsicóticos, acesso a unidades de internamento em caso de agravamento da crise, equipe comunitária, programa de grupos e suporte familiar. Entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000, esse programa atendeu 661 pacientes em primeiro episódio de psicose antes dos 18 anos. Apresentavam diagnósticos diversos, como esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno esquizofreniforme, transtorno depressivo ou bipolar, transtorno delirante, transtorno psicótico breve ou outros transtornos psicóticos não especificados. Todos foram avaliados em relação ao consumo de maconha. Mais da metade desses adolescentes apresentavam uso de maconha e, dentre eles, mais da metade atendia a critérios para o diagnóstico de dependência de maconha. Entre os usuários de maconha, 40% usavam apenas a maconha, 40% mais outra substância psicoativa e 20% eram poliusuários de substâncias. Um quinto da amostra de usuários interrompeu o uso da maconha antes de iniciar o tratamento e não retornou ao seu consumo ao longo do acompanhamento, o que mostra a motivação para a sua interrupção, diante do quadro de psicose. Aqueles com história de uso atual de maconha na avaliação inicial apresentavam maior gravidade na doença, funcionamento global pior, baixas taxas de emprego e ocupação e menor reconhecimento da patologia. Aproximadamente a metade da amostra em tratamento, acompanhada por 18 meses, reduziu ou interrompeu o uso de maconha. Os resultados

finais do tratamento para a psicose foram piores naqueles que mantiveram seu consumo. (SCHIMMELMANN et al., 2012)

Um estudo longitudinal realizado em Londres avaliou pacientes em primeiro episódio de psicose e usuários de maconha para três desfechos específicos ao longo de período de acompanhamento, que variou de 12 a 60 meses: 1) número de admissões em hospital psiquiátrico; 2) número de admissões compulsórias em hospitais psiquiátricos e 3) número de dias de hospitalização, durante o período de acompanhamento. Dos 2026 pacientes admitidos no estudo, 939 (43%) apresentaram história de uso de cannabis na primeira avaliação nos serviços de intervenção precoce em psicose. Os usuários de cannabis eram mais jovens e menos frequentes entre os diagnosticados com depressão psicótica e outros transtornos psicóticos, mas predominavam entre os diagnosticados com esquizofrenia. O estudo encontrou uma probabilidade maior de internamento em hospital psiquiátrico e de internamentos compulsórios entre os usuários de maconha, bem como um maior número de prescrição de diferentes antipsicóticos, que poderia significar uma frequência maior de falha terapêutica nessa população. Os pacientes usuários também apresentaram um tempo maior de permanência nos hospitais, em comparação aos pacientes em primeiro episódio de psicose, mas sem história de uso de cannabis. (PATEL et al., 2016)

Apesar da importância desses achados, pouco se sabe sobre o que seria o tratamento mais efetivo do primeiro episódio psicótico, quando associado ao uso de substâncias, ou sobre o tratamento daqueles episódios psicóticos, inicialmente pensados como induzidos por uma droga,

mas que evoluem para o diagnóstico de esquizofrenia com manutenção do uso da substância. Como já foi dito, os serviços que atendem ao primeiro episódio de psicose têm maior probabilidade de atenderem a jovens psicóticos com uso concomitante de substâncias psicoativas, o que criaria a necessidade de equipes treinadas no manejo de quadros comórbidos. Por outro lado, é possível que pacientes em primeiro episódio de psicose busquem serviços de dependência química, por valorizarem mais as demandas de tratamento ligadas ao consumo da droga do que aos aspectos prodrômicos ou iniciais do quadro psicótico. Portanto, tais serviços também necessitariam de treinamento para uma atenção integrada à associação da psicose com o uso problemático de substâncias, como também capacitação para a identificação de um possível estado mental de risco para psicose (o que exigiria uma diferenciação dos quadros induzidos pela droga) e para o diagnóstico e tratamento específico de um primeiro episódio de psicose, o que provavelmente levaria à redução do tempo de psicose não tratada e a um melhor prognóstico desse transtorno.

141

Considerações diagnósticas

A identificação de um transtorno psiquiátrico persistente como a causa de um primeiro episódio de psicose deve considerar as implicações iniciais para o sujeito desse diagnóstico. Tal definição pode orientar o tratamento para a necessidade ou não de internamento, os profissionais que devem ser envolvidos, a necessidade de integração dos serviços terapêuticos oferecidos (nos casos da presença de comorbidade)

e se haverá necessidade de intervenções profiláticas, após o controle inicial dos sintomas do PEP. Contudo, também deve considerar a tendência para a manutenção do diagnóstico inicial, que, mesmo quando inadequado, pode ser mantido por anos. (DEL-BEN et al., 2010) Além disso, esse diagnóstico, equivocado ou não, pode ter efeito negativo para os pacientes e os familiares, pelo estigma ainda presente em relação a condições psiquiátricas (GOUVEA et al., 2014), assim como pela precariedade dos serviços aos quais serão expostos, que, na sua maioria, não oferecem tratamentos integrados, multidisciplinares, para esses pacientes.

Há uma carência profunda no acesso a terapias cognitivo-comportamentais e intervenções na melhoria das habilidades sociais dos indivíduos acometidos por quadros psicóticos, como também no acompanhamento das famílias com estratégias de psicoeducação, que melhoram as relações familiares e o entendimento das necessidades dos pacientes. Sem essa estrutura de tratamento, o diagnóstico pode significar intensificação do estigma em relação ao paciente, niilismo terapêutico dos profissionais e dos familiares e aprofundamento do autoestigma. Portanto, quanto menor o acesso a tratamentos integrados e específicos para um primeiro episódio de psicose, com diagnóstico provável de esquizofrenia, maior será o esforço da equipe para suprir essa carência, com informação sobre a condição patológica, sua evolução e condição de resposta ao tratamento, expondo os limites dos serviços existentes, para que essas dificuldades não sejam, de forma equivocada, atribuídas à condição mórbida em si. Tal cuidado pode motivar a família e o paciente

a persistirem no cuidado e na adesão ao tratamento, melhorando o prognóstico da condição patológica de base.

No Brasil, o primeiro contato desses pacientes em primeiro episódio psicótico é em serviços de emergências (70%), como mostrado por estudo realizado em São Paulo. (DEL-BEN et al., 2010) Os usuários de maconha tem abertura de quadro psicótico em média de dois a três anos antes daqueles não usuários (HASAN et al., 2020), sendo que a idade de início do uso da maconha é um dos fatores preditores para a abertura de quadros psiquiátricos no futuro. (FERREIRA et al., 2019) Os estudos longitudinais dos últimos 30 anos, que buscaram avaliar a associação entre o uso precoce de maconha e sintomas psicóticos na idade adulta, tendem a relacionar um risco aumentado de abertura de quadro psicótico entre os usuários regulares da maconha, principalmente quando iniciada no começo da adolescência, sendo também dependente da história familiar de psicose e da quantidade e concentração de THC da maconha consumida. (FERREIRA et al., 2019)

A apresentação sintomatológica num quadro de PEP costuma ser bastante heterogênea (GOUVEA et al., 2014), principalmente pela gama de diagnósticos diferenciais que devem ser levados em consideração, inicialmente. Por isso, uma boa avaliação inicial requer uma entrevista psiquiátrica minuciosa, com caracterização dos sinais e sintomas apresentados. A presença de sintomas prodrômicos, não necessariamente ligados ao uso da maconha, mas intensificados pela regularidade do seu uso, próximo à eclosão do quadro psicótico pleno, torna mais provável uma evolução para esquizofrenia com déficits funcionais mais persistentes. É

importante, portanto, a avaliação dos padrões de consumo e sua relação temporal com o quadro psicótico, observando que os sintomas psicóticos podem surgir tanto no período de intoxicação, como no de abstinência. (MOCHCOVITCH et al., 2012) Alguns fatores sinalizam para uma chance maior da presença do uso de substâncias na avaliação do primeiro episódio psicótico: 1) maior severidade na apresentação inicial dos sintomas positivos, como as alucinações auditivas e os delírios; 2) presença de sintomas depressivos, como anedonia e anergia; 3) precocidade em dois a três anos no início esperado dos sintomas psicóticos; e 4) comportamentos que indiquem uma intensificação do consumo de substâncias, nos períodos que antecederam a eclosão dos sintomas psicóticos. Os sintomas ditos schneiderianos de roubo ou publicação do pensamento (vivências de passividade) não parecem ser comuns nessa população, embora possam ocorrer como consequência direta do uso da maconha.

144

O diagnóstico de “psicose induzida pelo uso de substâncias”, que consta no *DSM-5*, é muitas vezes o diagnóstico inicial firmado para os pacientes (que prioriza a relação causal com o uso da maconha e a remissão dos sintomas, uma vez cessado o efeito da substância, no período menor que 30 dias). Entretanto, estudos mostram que, no acompanhamento por período de até três anos, a maioria desses pacientes terá o diagnóstico convertido para um transtorno psiquiátrico crônico. (DEL-BEN et al., 2010) Assim, a apresentação fenomenológica inicial desses pacientes, mesmo considerada como secundária ao efeito imediato de determinada substância, e mesmo considerando a remissão dos sintomas com a interrupção do consumo da droga, deve

alertar o clínico para uma vulnerabilidade aumentada para quadro psicótico crônico no futuro.

Ao considerarmos o diagnóstico de primeiro episódio psicótico com uso associado de substância, é importante uma avaliação dentro de um modelo de tratamento para comorbidade. (CROCKFORD; ADDINGTON, 2017) Inicialmente, deve-se priorizar a construção do vínculo com o jovem ou adulto com suspeita de transtorno psicótico associado a um transtorno por uso de drogas, criando um ambiente de confiança e respeito, sem julgamentos, utilizando abordagens da entrevista motivacional (MILLER; ROLLNICK, 2003), em uma atmosfera de esperança na mudança de comportamento. O objetivo é reduzir o estigma e facilitar a troca de informações que possam orientar adequadamente o suporte ao paciente. É importante estimular a participação da família e das pessoas próximas ao indivíduo, bem como o acesso a terapia familiar, quando morarem com o paciente. O serviço deve integrar a atenção à psicose e ao uso de substâncias por equipes multiprofissionais e, na ausência do tratamento integrado, encaminhar para serviços especializados no tratamento de transtornos psicóticos.

A avaliação inicial deve incluir a história pessoal, aspectos da saúde física, mental e sexual, situação social, familiar e econômica. Como já foi salientado, deve ser questionado o uso atual e no passado de substâncias psicoativas (padrões de consumo) e o seu impacto na vida do sujeito, bem como a importância da modificação do comportamento de uso naquele momento, valorizando os aspectos positivos e de confiança trazidos pelo paciente como de importância para o processo de mudança. Acrescentar avaliação dos

sintomas psicóticos e sua duração, história familiar de psicose e uso de substâncias, a correlação entre os sintomas psicóticos e o uso de substâncias e a informação sobre os tratamentos anteriores e seus resultados, além de comportamentos agressivos, homicidas, suicidas e risco para a sua vida, como história de overdose, abstinência, convulsão e doenças infecciosas.

Mesmo com os avanços de marcadores bioquímicos em diversas áreas da medicina, ainda não houve a descoberta de um marcador específico patognomônico que possa auxiliar no diagnóstico precoce e na diferenciação de um PEP. (MOCHCOVITCH et al., 2012) Ainda que, após seguir os passos anteriormente citados, o diagnóstico de um primeiro episódio psicótico ligado ao uso de maconha esteja claro, é mandatório que sejam excluídas outras causas. Temos diversas entidades clínicas que podem causar a abertura de quadro psicótico, sendo necessário a solicitação de exames complementares. (GOUVEA et al., 2014) Alguns exames devem ser solicitados na avaliação inicial do paciente: hemograma completo, glicemia de jejum, eletrólitos (sódio, potássio, magnésio e cálcio), função hepática (AST, ALT, tempo de protrombina), função renal, sorologias para hepatite B e C, sorologia para HIV e sífilis, sumário de urina, exame toxicológico, teste de gravidez e perfil tireoidiano. Apesar dos diversos avanços apresentados nos últimos anos, também não há uma diferenciação patognomônica que possa ser útil nos exames de neuroimagem. (MOCHCOVITCH et al., 2012)

Como buscamos reduzir o tempo de psicose não tratada, com um diagnóstico mais precoce dos quadros iniciais e instituição do tratamento farmacológico, na maioria das

vezes, a instituição inicial do tratamento não pode esperar uma definição diagnóstica mais precisa, o que, diante da complexidade da apresentação clínica e do uso continuado da substância, pode exigir mais tempo de acompanhamento. Em muitos casos, a pronta recuperação do paciente, ao iniciar o uso do antipsicótico em doses baixas, ou a remissão dos sintomas após interrupção da substância podem diminuir a percepção de risco de uma evolução futura para psicose crônica ou a dificuldade na atribuição de déficits cognitivos e afetivos residuais a uma patologia psicótica já instalada.

O comportamento de uso da substância tende a confundir as prioridades do sujeito, em parte pela ausência do reconhecimento do paciente de uma patologia mental independente do uso da substância, como também pela maior importância dada pela família ao uso da droga como elemento causal único de toda a mudança de comportamento observada. Entretanto, como visto anteriormente, dentro de um modelo que avalia a psicose induzida pela substância como marcador de vulnerabilidade para uma psicose crônica, independente da plena recuperação do indivíduo ao cessar o consumo da substância psicoativa, seria importante, principalmente na população de jovens, que fosse mantido um grau alto de suspeição de uma possível vulnerabilidade a novos episódios psicóticos, independentes do uso de substâncias, bem como a suspeição de sintomas residuais de psicose, erroneamente atribuídos ao consumo da droga. Isso permitiria aumentar a nossa capacidade de prevenção secundária e terciária da psicose crônica, especificamente da esquizofrenia, evitando prejuízos importantes na funcionalidade global do jovem acometido.

Considerações terapêuticas

O princípio fundamental para o tratamento do primeiro episódio psicótico associado ao uso de substâncias em pacientes jovens é evitar a descontinuidade das atividades acadêmicas e profissionais, reduzir o estigma relacionado ao adoecimento mental e suporte às relações interpessoais e familiares, visando preservar a funcionalidade global do paciente. Esses objetivos devem ser buscados em paralelo ao controle dos sintomas psicóticos, evitando condicioná-los a uma remissão completa do quadro, que pode não ocorrer de imediato. Nos aspectos relacionados ao uso de substância, aqui especificando para o uso de maconha, abordar o seu consumo de forma motivacional e psicoeducativa, para facilitar o processo de redução ou interrupção do seu consumo logo no início do tratamento, considerando o efeito negativo da substância na evolução do quadro psicótico. Como a população atendida em primeiro episódio de psicose tende a ser jovem, a intervenção também precoce no consumo da substância poderá evitar complicações mais tardias relacionadas ao seu uso problemático.

O tratamento convencional do primeiro episódio psicótico pode ser encontrado em manuais especializados. (COMPTON; BROUSSARD, 2009; HARRISON et al., 2018; TAYLOR; BARNES; YOUNG, 2018) Nosso objetivo é discutir aspectos específicos do tratamento da psicose associada ao uso da maconha. Em relação ao tratamento do transtorno por uso de maconha não associado a um primeiro episódio de psicose, uma revisão sistemática mostrou que a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (objetiva a mudança de comportamento pela mudança da maneira de pensar e se

comportar diante da substância), com duração de 4 a 14 sessões, reduz de forma significativa o uso da maconha, a gravidade da dependência e problemas relacionados ao seu uso. Houve resposta favorável, embora inferior à TCC, para a intervenção motivacional de uma a duas sessões (com objetivo de melhorar motivação para mudança e ambivalência em relação à mudança) e para as intervenções de manejo de contingências (objetiva mudança de comportamento através de recompensas monetárias), quando associadas à TCC. Naqueles com outros transtornos psiquiátricos associados, a TCC não mostrou resultados promissores. (CHATTERS et al., 2016)

Uma revisão narrativa recente sobre intervenções psicossociais e farmacológicas para o transtorno por uso de substâncias, que acomete, em geral, um em cada seis usuários de maconha e a metade daqueles que fazem uso diário dessa substância, encontrou melhores resultados na redução do consumo com a combinação de terapia de aprimoramento motivacional e terapia cognitivo-comportamental, com mais efetividade quando associadas a intervenções de manejo de contingências. Não há dados consistentes para a utilização de farmacoterapia. Os dados com gabapentina, agonistas de receptores CB1 e N-acetilcisteína não foram consistentes ou replicados e a revisão não encontrou resultados efetivos com o uso de antipsicóticos e antidepressivos. (SABIONI; LE FOLL, 2018) Resultado semelhante, em relação à efetividade da combinação de TCC com terapia de aprimoramento motivacional para a redução da frequência de uso de maconha e na severidade da dependência à droga, foi observado em revisão sobre o tema da Cochrane Library,

embora nenhuma das intervenções tenha se mostrado efetiva para além de nove meses de acompanhamento desses pacientes. (GATES et al., 2016)

Não foi ainda descrito um método claramente efetivo para a interrupção do uso da maconha nos pacientes em primeiro episódio de psicose. A maioria dos programas de intervenção precoce para o episódio psicótico associado ao uso de maconha utiliza as intervenções cognitivo-comportamentais, na tentativa de redução do consumo de maconha pelo paciente. Entretanto, esse modelo de intervenção não parece efetivo. Na maioria dos serviços, a ideia central seria a tentativa de controle dos sintomas psicóticos, para a obtenção de uma melhor resposta às intervenções para o uso de droga. Alguns preconizam integrar, ao tratamento usual da psicose, o manejo de contingência, que se mostrou efetivo na redução de internamentos em pacientes com esquizofrenia e usuários de substâncias psicoestimulantes. (MCDONELL; OLUWOYE, 2019)

O manejo de contingências, baseado na teoria comportamental, pressupõe que o reforço através de recompensas do comportamento de abstinência facilitaria o tratamento do transtorno por uso de substância. Baseada nos resultados positivos dessa técnica em usuários de tabaco e outras drogas, essa intervenção foi utilizada em estudo clínico multicêntrico com usuários dos serviços de primeiro episódio de psicose, entre 18 e 36 anos, com história de uso de maconha nas últimas 24 semanas. O grupo, que foi selecionado randomicamente para o manejo de contingências, recebia semanalmente quantias que aumentavam a cada 15 dias – e na dependência de exames de urina que confirmassem a abstinência da maconha –, por 12 semanas consecutivas.

Esse grupo, que também recebia atendimento em psicoeducação sobre as vantagens e desvantagens do uso da maconha, foi comparado ao longo de 18 meses com o grupo que apenas recebeu psicoeducação em relação ao controle do consumo de maconha. Dos 551 participantes, um terço recebeu o diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, e a metade, de outros tipos de psicose. A maioria dos participantes estava fazendo uso de maconha por pelo menos três vezes na semana. O estudo não mostrou diferenças em termos de novas admissões psiquiátricas ou redução do consumo de maconha entre os dois grupos, não tendo evidência para a sua implementação nessa população que apresenta comorbidade. (JOHNSON et al., 2019)

Um estudo de seguimento em Dublin acompanhou, por um ano, 88 pacientes em primeiro episódio de psicose e com diagnóstico de transtorno por uso de maconha. Uma parte dos pacientes foi acompanhada com intervenção padrão com uso de antipsicótico e visitas regulares para ajuste e manutenção do tratamento, sendo que nesse grupo apenas cinco pacientes receberam aconselhamento para uso de substâncias (primariamente para o uso de opioides), mas nenhuma intervenção específica para a comorbidade psicose e uso de maconha. Os outros participantes receberam, adicionalmente, acompanhamento em grupo semanal por 18 semanas (12 sessões iniciais e uma sessão de manutenção após 6 semanas), consistindo de sessões de manejo de ansiedade, entrevista motivacional e técnicas de terapia cognitivo-comportamental. Não houve diferenças entre os grupos em termos de *insight*, atitude em relação ao tratamento, sintomas positivos e negativos, depressão e funcionamento

global. Não houve diferenças entre consumo de maconha nos dois grupos. Entretanto, o grupo que recebeu o tratamento específico em grupo apresentou melhora subjetiva na qualidade de vida. (MADIGAN et al., 2013)

Na Inglaterra, uma amostra de pacientes entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou transtorno delirante, associado ao diagnóstico de transtorno de uso de substâncias, foi submetida à terapia cognitivo-comportamental e intervenção motivacional, através de 29 sessões individuais, e seus familiares, a 16 sessões, com o objetivo geral de aumentar a funcionalidade do paciente e da família, reduzindo o impacto da psicose e do comportamento de uso de substâncias. Após o acompanhamento de 37 pacientes e seus familiares, os resultados mostraram que a terapia cognitivo-comportamental e o tratamento integrado da psicose e do transtorno por uso de substâncias melhoraram significativamente o funcionamento desses indivíduos, quando comparados ao tratamento não integrado padrão (manejo do caso e uso de antipsicótico), com persistência da melhora ao longo dos 18 meses do acompanhamento. (HADDOCK et al., 2003)

As intervenções psicossociais com múltiplos componentes, como terapia cognitivo-comportamental, psicoeducação e remediação cognitiva, parecem ser efetivas na melhora da funcionalidade do sujeito e das funções cognitivas e na redução do consumo de substâncias. (BREITBORDE et al., 2015) A psicoeducação é um tratamento baseado em evidências, indicado para os transtornos psicóticos, com resultados importantes, principalmente o protocolo de McFarlane (2016) com a utilização de grupos multifamiliares.

As famílias se reúnem inicialmente com os terapeutas para discussões das histórias clínicas dos pacientes, das experiências familiares com a pessoa com psicose e compreensão da doença. Essa fase inicial dura de uma a três sessões, quando as famílias são direcionadas para sessões quinzenais, com outras famílias ou não, para a discussão dos problemas e soluções, através de atividades de resolução de problemas estruturadas. (BREITBORDE et al., 2015) As diretrizes canadenses preconizam que os tratamentos psicossociais, sempre que disponíveis, devem utilizar terapia cognitivo-comportamental (TCC) com técnicas de prevenção de recaída, entrevista motivacional (EM), combinação de TCC e EM e manejo de contingências. (CROCKFORD; ADDINGTON, 2017)

As intervenções que visam melhorar o funcionamento cognitivo (remediação cognitiva) também são preconizadas no tratamento da psicose, que está associada a déficits cognitivos nas funções da velocidade de processamento, atenção e vigilância, memória de trabalho, aprendizado verbal e visual, resolução de problemas e cognição social. A possibilidade de programas psicossociais com múltiplas intervenções terem resultados positivos nos primeiros meses de tratamento desses pacientes, tanto para os sintomas da psicose, como para os do uso de substâncias, deve direcionar os esforços na formação de equipes multiprofissionais, que possam articular essas múltiplas intervenções em protocolos de atenção a essa população.

Uma revisão sistemática recente questionou se as intervenções psicoterápicas baseadas em tecnologia, ou seja, pela internet e pelo uso de computadores, seria efetiva

na redução do uso de maconha em pacientes com psicose. Foram analisados oito estudos, com um total de 781 participantes, entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de psicose e uso de maconha. Os estudos utilizados não foram limitados ao diagnóstico apenas de psicose, havendo, em alguns deles, pacientes com outras comorbidades e poliusuários de substâncias, não apenas da maconha, o que torna inconclusivo o achado de que tais intervenções de aprimoramento cognitivo, motivacionais e psicoeducativas baseadas na tecnologia teriam efeito mínimo na frequência, abstinência e dependência da maconha. (TATAR et al., 2020)

Em relação ao tratamento farmacológico, não há evidência, conforme as diretrizes canadenses, da superioridade de um antipsicótico sobre um outro nos pacientes com psicose e uso de substância. Não há evidências que comprovem a especificidade de qualquer tratamento farmacológico para esse grupo de pacientes, apesar da frequência alta da associação de transtorno psicótico e uso de maconha. (CROCKFORD; ADDINGTON, 2017) Segundo as diretrizes da Associação Britânica para a Psicofarmacologia (ABP) (LINGFORD-HUGHES et al., 2012), os pacientes com comorbidade do transtorno por uso de substâncias com outro transtorno mental representam um desafio para adesão ao tratamento e têm prognóstico pobre, em geral. Os dois transtornos devem ser tratados ao mesmo tempo, embora a melhora de um deles não signifique a melhora do transtorno comórbido. Não recomendam nenhum antipsicótico específico para o tratamento da esquizofrenia associada ao uso de substâncias, pela ausência de evidência da superioridade de antipsicóticos típicos ou atípicos na

redução do consumo de substâncias. As diretrizes da ABP para o tratamento da esquizofrenia na presença do uso de maconha também não recomendam fármaco específico para esse grupo de pacientes. (BARNES, 2011)

Em revisão de oito ensaios controlados sobre esquizofrenia e transtornos do espectro e uso de canabinoides, envolvendo 530 pacientes, avaliou-se os efeitos de tratamentos específicos na redução do uso de maconha nessa população, o efeito do uso de antipsicótico na redução desse consumo e o efeito dos canabinoides nos sintomas da esquizofrenia. Não foi observada redução do comportamento de uso de maconha e nem melhora dos sintomas da esquizofrenia como resultados das terapias psicológicas específicas para essa comorbidade, comparado ao tratamento convencional. O mesmo foi relatado na comparação com intervenções psicoeducativas. Em outro estudo pequeno, não houve diferença no consumo de maconha entre os pacientes que foram tratados com olanzapina, quando comparados com aqueles que receberam risperidona. Os resultados também foram negativos na comparação entre canabidiol (canabinoide sem ação psicoativa presente na maconha e com efeito ansiolítico e antipsicótico) e amisulprida. Os resultados foram analisados como inconclusivos, considerando o pequeno número de estudos e qualidade dos dados. (MCLOUGHLIN et al., 2014) O reduzido número de estudos também influenciou na consistência dos achados da revisão de 19 ensaios clínicos randomizados, realizados entre 1999 e 2017, envolvendo 1.742 participantes com esquizofrenia e uso de substâncias. A análise mostrou a superioridade da clozapina, comparada a qualquer outro antipsicótico, na

redução do consumo de maconha, e da risperidona, comparada a olanzapina, em termos de redução da fissura para a maconha. Ambos os resultados são baseados em apenas um estudo. (KRAUSE et al., 2019)

Conclusão

No momento, podemos concluir que o uso de maconha pode influir negativamente na evolução do quadro psicótico, não havendo intervenção seguramente efetiva na interrupção do consumo da maconha nesses casos. Os usuários de cannabis são internados em hospitais psiquiátricos com mais frequência e por um tempo maior e excedem na representação dos casos de internações compulsivas, quando comparados aos indivíduos em primeiro episódio de psicose, mas que não fazem uso. Embora sem um arsenal farmacológico específico para essa comorbidade, a utilização de múltiplos componentes psicossociais, como terapia cognitivo-comportamental, psicoeducação, manejo de contingências e remediação cognitiva, podem melhorar a funcionalidade e função cognitiva do paciente e reduzir o seu consumo de substâncias.

156

Pontos importantes

- Cerca de 30% dos indivíduos em primeiros episódios de psicose (PEP) referem uso atual de maconha.
- Na presença de comorbidade, o tratamento é mais efetivo quando consegue integrar as intervenções terapêuticas para ambas as categorias de transtornos psiquiátricos.
- Nos pacientes com quadro de psicose induzida por drogas, o fator preditor de evolução para o diagnóstico de

esquizofrenia é o tipo de droga utilizada, sendo maior para aqueles que usam maconha (34%).

- A ação dos fitocanabinoides na fisiologia do sistema endocanabinoide, relacionado aos processos de neurodesenvolvimento, poderia explicar uma vulnerabilidade maior do usuário de maconha à abertura de quadros psicóticos na adolescência tardia e na idade adulta.
- A abertura do primeiro episódio de psicose tende a ocorrer dois a três anos mais cedo em usuários de maconha, comparados aos indivíduos que não fazem uso.
- Os pacientes com PEP e uso de maconha apresentam evolução clínica menos favorável, com aumento do número de admissões hospitalares e do tempo de permanência no hospital.
- Na avaliação inicial do paciente em primeiro episódio de psicose, realizar entrevista psiquiátrica extensa com atenção para o padrão de consumo de substâncias psicoativas.
- Afastar causas clínicas para o diagnóstico diferencial do PEP.
- A comunicação do diagnóstico ao paciente e à família deve considerar a condição do paciente de elaboração da informação em determinado momento do seu quadro clínico (sempre privilegiar estratégias individuais de melhora do reconhecimento da doença pelo paciente, dentro do processo do acompanhamento psicoterápico) e ser realizado em paralelo ao suporte psicoeducativo da família.
- Na dúvida diagnóstica em relação a ser a psicose induzida ou não pela substância, iniciar o tratamento para a psicose de forma mais precoce possível.
- Utilizar técnicas da entrevista motivacional para a condução do problema pelo uso da substância.
- As intervenções psicossociais integradas (TCC, psicoeducação, remediação cognitiva e manejo de contingências) melhoram a funcionalidade e padrão cognitivo do indivíduo e reduzem seu consumo de substâncias.

- Não há dados que suportem o uso de farmacoterapia específica para cessar o consumo de maconha.
- Mesmo nos pacientes que remitem completamente do PEP associado ao consumo de cannabis, manter suspeição de vulnerabilidade para psicose visando prevenção secundária e terciária.
- A interrupção do uso da maconha no paciente com PEP leva a desfechos mais benignos e menos impactos sociais, familiares e econômicos.
- Devemos, doravante, focar em programas de treinamento multiprofissional, dada a complexidade do problema e a necessidade de protocolos para melhoria da abordagem e do prognóstico dos pacientes com PEP associados ao uso de substâncias.

Prolegômenos para uma clínica da psicose em usuários de maconha

Esdras Cabus Moreira

159

Introdução

Em seu livro *Ensaio sobre os paradigmas da psiquiatria moderna*, o psiquiatra francês Georges Lanteri-Laura (LANTERI-LAURA, 2000) observa que a medicina não se refere senão à *physis*, à natureza, e tudo que se refere a ela pertence à natureza, colocando entre parênteses outras formas de percepção do mundo, como as presentes nas construções sobrenaturais e na ideia da existência de deuses, sem negá-las, ou a suas influências, no adoecimento, mas também sem ocupar-se dessas perspectivas na sua compreensão do humano. Disso, o autor deriva a necessidade da medicina em distinguir as enfermidades, múltiplas e irredutíveis

entre si, não se ocupando do mal, esse único e ligado a concepções culturais e sociais muito além dos limites da medicina. Portanto, nossa abordagem objetiva a discussão dessas enfermidades e daquelas que podem surgir e se diferenciar na associação do sujeito com o uso da maconha. O esforço é de tentarmos identificar, prever a evolução clínica, dar suporte e tratamento e, principalmente, diminuir a repercussão dos sintomas na vida funcional do sujeito.

A questão maior seria como traduzir o conhecimento que temos sobre a relação entre o transtorno psicótico e o uso da maconha em uma clínica que possa identificar os sujeitos com maior risco de transitar para a psicose e como tratá-los de forma a evitar essa transição, ou como intervir quando o primeiro episódio psicótico já se instalou. Há muitas questões sobre essa possibilidade na prática e são questionamentos que abrem o campo para a possibilidade de novos estudos e novas observações e reflexões clínicas, que provavelmente serão decisivas para a construção do conhecimento sobre os jovens que adoecem, a forma como adoecem e como podem se recuperar de quadro psicóticos associados ao uso da cannabis.

Nosso exercício ao longo dos capítulos anteriores foi justamente esse: delimitar um campo de prática clínica e tentar definir da forma mais específica possível as apresentações clínicas que definem um espectro do adoecimento psíquico no sentido da psicose, naqueles que fazem uso de maconha. É importante que a ocorrência do primeiro episódio psicótico ou formas atenuadas da psicose associadas ao uso da cannabis sejam avaliadas nos seus limites sintomatológicos, bem como nas possíveis formas de evolução clínica,

a depender das características iniciais do adoecimento e da história clínica daquele que adocece. Esse exercício nos permitirá prever a evolução menos ou mais danosas das formas de expressão dos sintomas psicóticos observados nessa população.

Um ponto importante para a intensificação da discussão sobre a intervenção precoce nesses quadros será a implementação, em 2022, da 11ª edição da *Classificação Internacional das Doenças (CID-11)*, da Organização Mundial da Saúde (OMS), que trará como especificador de curso para a esquizofrenia a diferenciação entre primeiro episódio, múltiplos episódios (mínimo de dois episódios com pelo menos três meses de remissão parcial ou total) e curso contínuo (sintomas presentes a maior parte do tempo por pelo menos um ano). (GAEBEL; KERST; STRICKER, 2021) Essa mudança provavelmente permitirá a intensificação dos esforços para um melhor entendimento das fases iniciais da psicose e das formas específicas de atenção que devem ser implementadas nos serviços de saúde mental. Atualmente, um primeiro episódio de psicose que evolua para o diagnóstico de esquizofrenia com facilidade é tratado dentro de uma perspectiva asilar, em que, com frequência, a doença é vista nas suas formas mais graves e dentro de uma evolução que não privilegiou a intervenção precoce nos primeiros anos da apresentação da psicose.

O *CID-11* ainda trará mudanças na classificação dos transtornos psicóticos transitórios e agudos, que na versão anterior (*CID-10*) incluía seis subtipos (transtorno psicótico agudo polimórfico sem sintomas de esquizofrenia – TPPA –, transtorno psicótico agudo polimórfico com sintomas de

esquizofrenia, transtorno psicótico agudo de tipo esquizofrênico, outros transtornos psicóticos agudos, essencialmente delirantes, outros transtornos psicóticos agudos e transitórios e transtorno psicótico agudo e transitório não especificado) e, agora, manterá apenas o transtorno psicótico agudo polimórfico sem sintomas psicóticos na categoria, pela sua menor chance de recorrência. (LÓPEZ-DÍAZ et al., 2021) A frequência elevada de recorrência dos outros subtipos e de transição para transtornos mentais severos os aproximam do conceito de sintomas psicóticos breves intermitentes e limitados, dentro do paradigma do risco ultra alto para psicose, discutido nos capítulos anteriores. Dessa forma, tais subtipos de maior risco para esquizofrenia ou doença mental persistente foram classificados no *CID-11* dentro das categorias “Outros transtornos psicóticos primários” e “Transtorno delirante”. A maior ênfase dada ao risco de recorrência dessas formas terá impacto na avaliação de risco para os quadros de psicose associados ao uso de maconha, de acordo com o paradigma do desenvolvimento em fases da esquizofrenia e do conceito de populações com risco ultra alto para a psicose.

A ideia da possibilidade de intervenção em quadros subclínicos que indicariam maior probabilidade de transição para psicose, não só anima o campo para um novo paradigma na psiquiatria que busca tornar mais específica a análise de risco para quadros psiquiátricos graves em populações jovens, como estimula um melhor entendimento da fisiopatologia dos processos de adoecimento mental e o papel dos fatores de risco nas diferentes fases da adolescência e início da idade adulta. Ao estudarmos quadros

iniciais imprecisos de sofrimento mental, com características transdiagnósticas em usuários de cannabis, acrescentamos ainda mais complexidade aos modelos psicopatológicos e clínicos. Entretanto, embora consideremos a sua complexidade, temos ao nosso favor o desenvolvimento de práticas clínicas no campo da psicose e uso de substâncias que ajudam ao desenvolvimento do diálogo entre os constructos teóricos e os achados da evolução clínica, possibilitando um avanço real na compreensão do fenômeno, para além dos modelos de uma psicose induzida pelo uso de determinada substância. Sendo assim, o conjunto que envolve os elementos cognitivos e comportamentais pré-mórbidos, as características dos sintomas psicóticos na transição, sua evolução durante o primeiro episódio de psicose e na fase de resolução ou remissão parcial desses sintomas constroem uma realidade ainda a ser explorada pela clínica psiquiátrica, dentro de um paradigma do desenvolvimento em fases do adoecimento psíquico.

163

Um novo paradigma em relação ao processo de adoecimento psíquico e os esforços para uma clínica direcionada à intervenção precoce na fase inicial de apresentação dos sintomas permitirão a exploração de modelos de prevenção e de práticas clínicas que explorem vulnerabilidades e possibilidades de recuperação funcional para além da concepção categorial do adoecimento mental. Portanto, a clínica do transtorno psicótico em usuários de substâncias que emerge dessa perspectiva afasta-se de forma clara de concepções asilares do adoecimento psíquico, em que a existência dos sintomas definia uma categoria de sujeito e uma impossibilidade funcional cristalizada e perene. Essa nova

clínica se baseia na ideia de uma evolução do adoecimento psíquico em estágios clínicos, permitindo prevenção secundária e terciária do transtorno mental, mas também explora o conceito de *recovery*, que trabalha a funcionalidade global do sujeito, não totalmente dependente da sua recuperação sintomática. Um outro aspecto central dessa clínica envolve a percepção de continuidade entre os quadros sintomáticos da infância e adolescência, com os quadros psiquiátricos mais definidos e cristalizados da vida adulta. Todo o esforço de estender o olhar psiquiátrico para situações subclínicas, para a identificação dos indivíduos em maior risco de adoecimento, ajuda-nos a definir as trajetórias das doenças, a personalizar a predição de risco e a inovarmos os serviços clínicos em psiquiatria. (RABALLO; POLETTI; PRETI, 2020)

164

A avaliação do risco de transição dos quadros subclínicos de sintomas psicóticos para um primeiro episódio de psicose é ainda mais desafiadora, considerando as situações de jovens com sintomas psicóticos de início recente e uso concomitante de cannabis. Muitos desses jovens têm passagem por serviços de emergência, onde são introduzidos antipsicóticos, o que dificulta o discernimento entre quadro atenuados de psicose com risco de transição e um primeiro episódio de psicose, atenuado pelo início do uso de antipsicótico. Uma terceira possibilidade seria um quadro psicótico induzido pelo uso da substância, que teria seus sintomas remitidos com a suspensão da maconha, em período de poucos dias a semanas. Em relação a essa última possibilidade, a história clínica e evolução dos sintomas, além do *insight* sobre a relação entre o uso da substância e os sintomas, permitem uma clareza na avaliação. Geralmente

há um período muito delimitado de vivências psicóticas, com proximidade ao momento de uso, o que é relatado com certa precisão pelo paciente. Nas duas situações iniciais, ou seja, nos sintomas atenuados de psicose associados ao uso de maconha com risco de transição e no primeiro episódio com resposta inicial ao antipsicótico, a avaliação é mais complexa e exige que mantenhamos o tratamento em curso e observemos a evolução do quadro e o grau de recuperação do indivíduo em termos de funcionalidade global, *insight* e modulação afetiva. Acrescentamos que a presença de história familiar para quadros do espectro da esquizofrenia favorece um diagnóstico para além de um quadro psicótico induzido por substância, mesmo sendo clara a remissão imediata, cessado o efeito da substância. Isso porque a história de psicose induzida pela maconha pode ser um marcador de vulnerabilidade à psicose crônica, como já discutido anteriormente. (NIEMI-PYNTTÄRI et al., 2013)

165

As questões diagnósticas levantadas acima, na prática clínica, podem ser traduzidas pela necessidade de orientarmos o jovem em relação ao seu consumo de maconha e aos sintomas agudos e transitórios associados a esse uso, ao mesmo tempo que abrimos o diálogo para a possibilidade desses sintomas serem marcadores de uma vulnerabilidade para a psicose crônica ou um quadro inicial atenuado, que pode transitar para um primeiro episódio de psicose, caso o padrão de consumo da droga seja mantido. A utilização de diferentes modelos para a compreensão dos sintomas psicóticos em usuários de cannabis permite que ampliemos nossa observação tanto para os aspectos sintomáticos, quanto para os aspectos de evolução clínica do quadro. Como clínicos,

devemos exercitar uma escuta e observação dos sintomas com uma ingenuidade disciplinada (colocando entre parênteses nossos constructos teóricos, causa e efeitos) ao mesmo tempo em que utilizamos o pensamento analítico, que é em determinados momentos suspenso para que nos permita uma aproximação do mundo vivido pelo paciente. (SHEA, 2016) Claramente, esse método, fenomenológico na sua essência, nos ajuda na vinculação com o indivíduo e permite a nossa aprendizagem com a evolução clínica de cada caso, caminhando para a construção de uma clínica dos transtornos psicóticos em usuários de maconha.

166 A discussão sobre o impacto das intervenções nos estados mentais de risco para a psicose tem se intensificado na literatura, considerando revisões sistemáticas que ora apontam para uma resposta positiva na redução da transição para psicose com a utilização de terapia cognitivo-comportamental e ômega 3, ora caracterizam os esforços como improdutivos na prevenção ou retardo da transição. Analisando esses dados, McGorry e demais autores (2021) criticam os achados de metanálise recente que não aponta para resultados positivos na prevenção da transição para psicose (BOSNJAK KUHARIC et al., 2019), salientando, na sua crítica, que o estudo não considera que lidamos com uma população com características diversas, cuja abordagem deve ser mais personalizada e com modificações ao longo do processo terapêutico, considerando que os caminhos de evolução desses sintomas sejam pluripotentes, heterotípicos e transdiagnósticos.

Finalizando, o que McGorry (2010) aponta como importante para a análise das práticas de prevenção secundária

e intervenção precoce na psicose aproxima-se da nossa vivência clínica com os pacientes atendidos no Programa de Intervenção Precoce em Psicose e Drogas do Centro de Estudos e Tratamento do Abuso de Drogas da Universidade Federal da Bahia (CETAD/UFBA). Os jovens que procuram atendimento apresentam quadros atenuados de psicose e quadros psicóticos iniciais, concomitante ao uso da cannabis. Muitos representam um desafio diagnóstico, como analisamos acima. Alguns deles já interromperam o uso da maconha por ocasião da primeira avaliação, mas sem tempo suficiente de abstinência para estabelecer um critério temporal entre a presença dos sintomas psicóticos e o uso da substância. Na maioria dos casos, trabalhamos a intervenção dentro dos princípios aventados por McGorry (2010), do desenvolvimento em fases desses processos e da necessidade de ajustes nos processos de intervenção, a depender do momento da evolução clínica. Um outro pilar fundamental do programa é privilegiar a reinserção, de forma mais rápida possível, do jovem nas suas atividades acadêmicas ou profissionais, sem a necessidade de uma remissão completa da sintomatologia, considerando o conceito de *recovery* (BROWNE et al., 2017; CORRIGAN, 2014), evitando ao máximo o comprometimento da funcionalidade do sujeito. Portanto, acreditamos que a identificação precoce de fases iniciais do adoecimento psíquico, em um processo de separar o que é da natureza da enfermidade, das concepções mais históricas, sociais e políticas do que seja o mal representado pela substância, permite atenuarmos o impacto do sofrimento psíquico na vida de um jovem. Essa é a importância central de continuarmos investindo em uma clínica da psicose em usuários de maconha.

Referências

ADAN, A. *et al.* Neurobiological underpinnings and modulating factors in schizophrenia spectrum disorders with a comorbid substance use disorder: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, New York, v. 75, p. 361-377, 2017.

ADOLPHS, R. The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, London, v. 11, p. 231-239, 2001.

ALEXANDRE, J. *et al.* Synthetic cannabinoids and their impact on neurodevelopmental processes. *Addiction Biology*, Hoboken, v. 25, n. 2, p. 1-12, 2020a.

ALEXANDRE, J. *et al.* Synthetic cannabinoids and their impact on neurodevelopmental processes. *Addiction Biology*, Hoboken, v. 25, n. 2, p. 1-12, 2020b.

ALLENDE, G. *et al.* Advances in neurobiology and pharmacology of GPR12. *Frontiers in Pharmacology*, [Lausanne], v. 11, p. 1-10, May 2020.

ALMEIDA, V. *et al.* Role of the endocannabinoid and endovanilloid systems in an animal model of schizophrenia-related emotional processing/cognitive deficit. *Neuropharmacology*, Oxford, v. 155, p. 44-53, 2019.

ANDREASEN, N. C. Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 144, n. 10, p. 1288-1292, 1987.

ARENDDT, M.; MORTENSEN, P. B.; ROSENBERG, R. Familial predisposition for psychiatric disorder. *Archives of General Psychiatry*, Chicago, v. 65, n. 11, p. 1269-1274, 2008.

ARSENEAULT, L. *et al.* Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, London, v. 184, p. 110-117, Feb. 2004.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5*. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5. ed. Arlington: APA, 2013.

BARNES, T. R. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, Thousand Oaks, v. 25, n. 5, p. 567-620, 2011.

BASTOS, F. I. P. *et al.* *III Levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017.

BAUMANN, P. S. *et al.* Urban remediation: a new recovery-oriented strategy to manage urban stress after first-episode psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, [Berlin], v. 55, n. 3, p. 273-283, 2020.

BEARDEN, C. E. *et al.* Thought disorder and communication deviance as predictors of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, [Baltimore], v. 50, n. 7, p. 669-680, 2011.

BECKMANN, D. *et al.* Substance-induced psychosis in youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 131-143, 2020.

BERGHUIS, P. *et al.* Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science*, New York, v. 316, n. 5828, p. 1212-1216, 2007.

BHATTACHARYYA, S. *et al.* Opposite effects of δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, New York, v. 35, n. 3, p. 764-774, 2010.

- BLEST-HOPLEY, G. *et al.* Is the adolescent brain at greater vulnerability to the effects of cannabis? A narrative review of the evidence. *Frontiers in Psychiatry*, Switzerland, v. 11, Aug. 2020.
- BLOOMFIELD, M. A. P. *et al.* The neuropsychopharmacology of cannabis: a review of human imaging studies. *Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 195, p. 132-161, 2019.
- BOGGS, D. L. *et al.* Rimonabant for neurocognition in schizophrenia: a 16-week double blind randomized placebo controlled trial. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 134, n. 2-3, p. 207-210, 2012.
- BORA, E.; PANTELIS, C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 144, n. 1-3, p. 31-36, 2013.
- BOYDELL, J. *et al.* A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 93, n. 1-3, p. 203-210, 2007.
- BOSNJAK KUCHARIC, D. *et al.* Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, v. 2019, n. 11, 2019.
- BROWNE, J. *et al.* Psychological well-being and mental health recovery in the NIMH RAISE early treatment program. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 185, p. 167-172, 2017.
- BREITBORDE, N. J. K. *et al.* The early psychosis intervention center (EPICENTER): development and six-month outcomes of an American first-episode psychosis clinical service. *BMC Psychiatry*, London, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2015.
- BROYD, S. J. *et al.* Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition – a systematic review. *Biological Psychiatry*, New York, v. 79, n. 7, p. 557-567, 2016.

CARNEY, R. *et al.* Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra high risk for psychosis: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Copenhagen, v. 136, n. 1, p. 5-15, 2017.

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. *Biological Psychiatry*, New York, v. 57, n. 10, p. 1117-1127, 2005.

CATALAN, A. *et al.* Annual research review: prevention of psychosis in adolescents – systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, Oxford, v. 62, n. 5, p. 657-673, 2020.

CERDÁ, M. *et al.* Association between recreational marijuana legalization in the United States and changes in marijuana use and cannabis use disorder from 2008 to 2016. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 77, n. 2, p. 165-171, 2020a.

CERDÁ, M. *et al.* Association between recreational marijuana legalization in the United States and changes in marijuana use and cannabis use disorder from 2008 to 2016. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 77, n. 2, p. 165-171, 2020b.

CHADWICK, B.; MILLER, M. L.; HURD, Y. L. Cannabis use during adolescent development: susceptibility to psychiatric illness. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 4, p. 1-8, oct. 2013.

CHATTERS, R. *et al.* Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: a systematic review. *Addiction Research and Theory*, Southampton, v. 24, n. 2, p. 93-110, 2016.

CICCHETTI, D.; TOTH, S. L. The past achievements and future promises of developmental psychopathology: the coming of age

of a discipline. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, Oxford, v. 50, n. 1-2, p. 16-25, 2009.

COHEN, K. *et al.* Chronic use of synthetic cannabinoids is associated with impairment in working memory and mental flexibility. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 11, p. 1-11, jun. 2020.

COHEN, K.; WEINSTEIN, A. The effects of cannabinoids on executive functions: evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—a systematic review. *Brain Sciences*, Basel, v. 8, n. 3, 2018.

COLIZZI, M.; TOSATO, S.; RUGGERI, M. Cannabis and cognition: connecting the dots towards the understanding of the relationship. *Brain Sciences*, Basel, v. 10, n. 3, p. 10-13, 2020.

COMPTON, M. T.; BROUSSARD, B. The first episode of psychosis: A guide for patients and their families. Oxford: Oxford University Press, 2009.

173

CORRIGAN, P. W. Can there be false hope in recovery? *British Journal of Psychiatry*, London, v. 205, n. 6, p. 423-424, 2014.

CORRELL, C. U. *et al.* Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 75, n. 6, p. 555-565, 2018.

CROCKFORD, D.; ADDINGTON, D. Canadian schizophrenia guidelines: schizophrenia and other psychotic disorders with coexisting substance use disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, Thousand Oaks, v. 62, n. 9, p. 624-634, 2017.

CUESTA, M. J. *et al.* *Lifetime cannabis use and cognition in psychosis spectrum disorders*. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017.

D'SOUZA, D. C. *et al.* Characterizing psychosis-relevant phenomena and cognitive function in a unique population

with isolated, chronic and very heavy cannabis exposure.

Psychological Medicine, London, v. 50, n. 14, 2019.

DALGALARRONDO, P. *Psicopatologia e sintomas dos transtornos mentais*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

DAVIES, C.; BHATTACHARYYA, S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, London, v. 9, p. 1-16, 2019.

DE ALMEIDA, V.; MARTINS-DE-SOUZA, D. Cannabinoids and glial cells: possible mechanism to understand schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Berlin, v. 268, n. 7, p. 727-737, 2018.

DE MARCHI, N. *et al.* Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids in Health and Disease*, [London], v. 2, p. 1-9, 2003.

174

DEL-BEN, C. M. *et al.* Diagnóstico diferencial de primeiro episódio psicótico: importância da abordagem otimizada nas emergências psiquiátricas. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 578-586, 2010.

DI FORTI, M. *et al.* Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *The Lancet Psychiatry*, Kidlington, v. 2, n. 3, p. 233-238, 2015.

DI FORTI, M. *et al.* The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, Kidlington, v. 6, n. 5, p. 427-436, 2019.

DIXON, L. B. *et al.* Transforming the treatment of schizophrenia in the United States: the RAISE initiative. *Annual Review of Clinical Psychology*, Palo Alto, v. 14, p. 237-258, 2018.

FALLOON, L. R. H. *et al.* Early detection and intervention for initial episodes of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, Chevy Chase, v. 22, n. 2, p. 271-282, 1996.

- FATEMI, S. H.; FOLSOM, T. D. The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, Cary, v. 35, n. 3, p. 528-548, 2009.
- FERREIRA, P. E. M. *et al.* *Diretrizes da AMB / ABP Uso e Dependência de Maconha*. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Psiquiatria, 2019.
- FETT, A. K. J. *et al.* Long-term changes in cognitive functioning in individuals with psychotic disorders: findings from the suffolk county mental health project. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 77, n. 4, p. 387-396, 2020.
- FUSAR-POLI, P. *et al.* The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *Archives of General Psychiatry*, Chicago, v. 70, n. 1, p. 107-120, 2013.
- FUSAR-POLI, P. *et al.* Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 73, n. 2, p. 113-120, 2016a.
- FUSAR-POLI, P. *et al.* Prognosis of brief psychotic episodes a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 73, n. 3, p. 211-220, 2016b.
- FUSAR-POLI, P. Extending the benefits of indicated prevention to improve outcomes of first-episode psychosis. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 74, n. 7, p. 667-668, 2017.
- FUSAR-POLI, P. *et al.* Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 77, n. 7, p. 1-11, 2020.
- FUSAR-POLI, P.; DAVIES, C.; BONOLDI, I. A case of a college student presenting with mild mental health problems. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, [Chicago], v. 75, n. 12, 2018.

GAEBEL, W.; KERST, A.; STRICKER, J. Classification and diagnosis of schizophrenia or other primary psychotic disorders: changes from icd-10 to icd-11 and implementation in clinical practice. *Psiquiatria Danubina*, Zagreb, v. 32, n. 3-4, p. 320-324, 2021.

GABBARD, G. O. *Psiquiatria Psicodinâmica na Prática Clínica*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

GALVE-ROPERH, I. *et al.* The endocannabinoid system and the regulation of neural development: Potential implications in psychiatric disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Berlin, v. 259, n. 7, p. 371-382, 2009.

GARCIA, F.; MOREIRA, L.; ASSUMPÇÃO, A. Neuropsicologia da dependência química. In: FUENTES, D. *et al.* *Neuropsicologia: teoria e prática*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 241-248.

176

GATES, P. J. *et al.* Psychosocial interventions for cannabis use disorder (Systematic Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, n. 5, p. 1-101, 2016.

GAYER-ANDERSON, C. *et al.* The european network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions (EU-GEI): incidence and first-episode case-control programme. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, [Berlin], v. 55, n. 5, p. 645-657, 2020.

GIORDANO, G. N. *et al.* The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychological Medicine*, London, v. 45, n. 2, p. 407-414, 2015.

GIUFFRIDA, A. *et al.* Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neuroscience*, New York, v. 2, n. 4, p. 358-363, 1999.

GIUFFRIDA, A. *et al.* Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*, London, v. 29, n. 11, p. 2108-2114, 2004.

- GODOY, S. *et al.* Concepções teóricas acerca das funções executivas e das altas habilidades. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 76-85, 2010.
- GONZÁLEZ-PINTO, A. *et al.* Opposite cannabis-cognition associations in psychotic patients depending on family history. *Public Library of Science*, San Francisco, v. 11, n. 8, p. 1-16, 2016.
- GOUVEA, E. S. *et al.* Primeiro episódio psicótico: atendimento de emergência. *Revista Debates em Psiquiatria*, São Paulo, v. 4, n. 6, p. 16-23, 2014.
- GULSUNER, S. *et al.* Spatial and temporal mapping of de novo mutations in schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. *Cell*, Cambridge, v. 154, n. 3, p. 518-529, 2013.
- HAASE, V. G. Cem máximas da anamnese neuropsicológica. In: JÚLIO-COSTA, A.; MOURA, R.; HAASE, V. (ed.). *Compêndio de testes neuropsicológicos: atenção, funções executivas e memória*. São Paulo: Hogrefe, 2017. p. 17-22.
- HADDOCK, G. *et al.* Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse: 18-Month outcomes of a randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, [Cambridge], v. 183, p. 418-426, 2003.
- HALL, W. *et al.* Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. *The Lancet*, London, v. 394, n. 10208, p. 1580-1590, 2019.
- HANEY, M.; EVINS, A. E. Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders an oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology*, London, v. 41, n. 2, p. 393-401, 2016.
- HAPPÉ, F.; COOK, J. L.; BIRD, G. The structure of social cognition: in(ter)dependence of sociocognitive processes. *annual Review of Psychology*, Palo Alto, v. 68, p. 243-267, 2016.

HARRISON, P. *et al.* *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. 7. ed. Oxford: Oxford University Press, 2018.

HARRISON, P. J. Schizophrenia: a disorder of neurodevelopment? *Current Opinion in Neurobiology*, London, v. 7, n. 2, p. 285-289, 1997.

HASAN, A. *et al.* Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Berlin, v. 270, n. 4, p. 403-412, 2020.

HEALY, C. *et al.* Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, London, v. 49, n. 10, p. 1589-1599, 2019.

HILL, M. N. Clearing the smoke: what do we know about adolescent cannabis use and schizophrenia? *Journal Psychiatry Neuroscience*, Ottawa, v. 39, n. 2, p. 75-78, 2014.

HJORTHØJ, C. *et al.* Annual incidence of cannabis-induced psychosis, other substance-induced psychoses and dually diagnosed schizophrenia and cannabis use disorder in Denmark from 1994 to 2016. *Psychological Medicine*, London, v. 51, n. 4, 2019.

HOWES, O. D.; MURRAY, R. M. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, London, v. 383, n. 9929, p. 1677-1687, 2014.

JOHNSON, S. *et al.* A contingency management intervention to reduce cannabis use and time to relapse in early psychosis: the CIRCLE RCT. *Health Technology Assessment*, Southampton, v. 23, n. 45, p. 1-108, 2019.

JONES, P. B. Adult mental health disorders and their age at onset. *British Journal of Psychiatry*, London, v. 202, n. 54, p. 5-10, 2013.

- KANE, J. M. *et al.* The RAISE early treatment program for first-episode psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, Memphis, v. 76, n. 3, 240-246, 2015.
- KANE, J. M. *et al.* Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-Year outcomes from the NIMH RAISE early treatment program. *American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 173, n. 4, p. 362-372, 2016.
- KAPCZINSKI, N. S.; PEUKER, A. C. W. B.; NARVAEZ, J. C. M. Aplicações do exame neuropsicológico à psiquiatria. In: MALLOY-DINIZ, L. *et al.* *Avaliação neuropsicológica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. p. 270-283.
- KATZ, G. *et al.* Cannabis and alcohol abuse among first psychotic episode inpatients. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, Jerusalem, v. 53, n. 3, p. 10-16, 2016.
- KEEFE, R. S.; EESLEY, C. Déficits neurocognitivos. In: LIEBERMAN, J.; STROUP, T.; PERKINS, D. (ed.). *Fundamentos da esquizofrenia*. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 89-108.
- KELLY, D. L. *et al.* Effects of the cannabinoid-1 receptor antagonist rimonabant on psychiatric symptoms in overweight people with schizophrenia: a randomized, double-blind, pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Baltimore, v. 31, n. 1, p. 86-91, 2011.
- KENDLER, K. S. *et al.* Prediction of onset of substance-induced psychotic disorder and its progression to schizophrenia in a Swedish national sample. *American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 176, n. 9, p. 711-719, 2019.
- KESSLER, R. C. *et al.* Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry*, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 359-364, 2007.
- KLINE, E.; KESHAVAN, M. Innovations in first episode psychosis interventions: the case for a 'RAISE-Plus' approach. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 182, p. 2-3, 2017.

KOETHE, D. *et al.* Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, London, v. 194, n. 4, p. 371-372, 2009.

KOZLOFF, N. *et al.* Early psychosis intervention-spreading evidence-based treatment (EPI-SET): protocol for an effectiveness-implementation study of a structured model of care for psychosis in youth and emerging adults. *BMJ Open*, [London], v. 10, n. 6, p. 1-11, 2020.

KRAAN, T. *et al.* Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, London, v. 46, n. 4, p. 673-681, 2016.

KRAUSE, M. *et al.* Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, Amsterdam, v. 29, n. 1, p. 32-45, 2019.

LANTERI-LAURA, G. *Ensayo sobre los paradigmas de la psiquiatría moderna*. 5. ed. Madrid: Editorial Triacastela, 2000.

LARGE, M. *et al.* Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, Chicago, v. 68, n. 6, p. 555-561, 2011.

LEE, T. Y. *et al.* Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 164, n. 1-3, p. 28-34, 2015.

LEWEKE, F. M. *et al.* Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, New York, v. 2, n. 3, 2012.

LEWEKE, F. M. *et al.* Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia: implications for pharmacological intervention. *CNS Drugs*, Auckland, v. 32, n. 7, p. 605-619, 2018.

- LEZAK, M. *et al.* *Neuropsychological Assessment*. 5. ed. New York: Oxford University Press, 2012.
- LIMA, A. C. B. *Uso de Cannabis e Vulnerabilidade Psicótica*. 2016. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2016.
- LINGFORD-HUGHES, A. R. *et al.* BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *Journal of Psychopharmacology*, Thousand Oaks, v. 26, n. 7, p. 899-952, 2012.
- LÓPEZ-DÍAZ, Á. *et al.* Prognostic significance of psychotic relapse in patients with first-episode acute and transient psychosis: new empirical support for ICD-11. *Journal of Psychiatric Research*, Oxford, v. 137, p. 486-490, 2021.
- LORENZETTI, V.; SOLOWIJ, N.; YÜCEL, M. Review the role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users characteristics of samples included in structural. *Biological Psychiatry*, New York, v. 79, n. 7, p. 17-31, 2016.
- LUPERDI, S. C. *et al.* Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review of longitudinal family studies. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 210, p. 21-29, 2019.
- 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 of illness. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 143, n. 1, p. 138-142, 2013.
- MARCONI, A. *et al.* Meta-Analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, Cary, v. 42, n. 5, p. 1262-1269, 2016.
- MARX, C. E. *et al.* Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in

schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, London, v. 34, n. 8, p. 1885-1903, 2009.

MASSUDA, R. *Estresse oxidativo e cognição como endofenótipos de esquizofrenia*. 2013. 97 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas: Psiquiatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

MCAUSLAND, L. *et al.* Anxiety in youth at clinical high risk for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, Carlton, v. 11, n. 6, p. 480-487, 2017.

MCCUTCHEON, R. A.; REIS MARQUES, T.; HOWES, O. D. Schizophrenia – an overview. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 77, n. 2, p. 201-210, 2020.

MCDONELL, M. G.; OLUWOYE, O. Cannabis use in first episode psychosis: what we have tried and why it hasn't worked. *BMC Medicine*, [London], v. 17, n. 1, p. 1-2, 2019.

MCFARLANE, W. R. Family interventions for schizophrenia and the psychoses: a review. *Family Process*, Baltimore, v. 55, n. 3, p. 460-482, 2016.

MCGLASHAN, T.; WALSH, B.; WOODS, S. *The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up*. Oxford: Oxford University Press, 2010.

MCGORRY, P. D. *et al.* Beyond the 'at risk mental state' concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry*, Milan, v. 17, n. 2, p. 133-142, 2018.

MCGORRY, P. D.; RATHEESH, A.; O'DONOGHUE, B. Early intervention-an implementation challenge for 21st century mental health care. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 75, n. 6, p. 545-546, 2018.

MCGUIRE, P. *et al.* Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 175, n. 3, p. 225-231, 2018.

- MCGORRY, P. D. Risk syndromes, clinical staging and DSM V: new diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 120, n. 1-3, p. 49-53, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.016>. Acesso em: 26 fev. 2014.
- MCGORRY, P. D. *et al.* Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 228, p. 344-356, 2021.
- MCHUGH, M. J. *et al.* Cannabis-induced attenuated psychotic symptoms: implications for prognosis in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, London, 47, n. 4, p. 616-626, 2017.
- MCHUGH, M. J. *et al.* The ultra-high-risk for psychosis groups: evidence to maintain the status quo. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 195, p. 543-548, 2018.
- MCLOUGHLIN, B. *et al.* Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Oxford, n. 10, 2014.
- MELCHIOR, M. *et al.* Does liberalisation of cannabis policy influence levels of use in adolescents and young adults? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, [London], v. 9, n. 7, 2019.
- MELTZER, H. Y. *et al.* Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 161, n. 6, p. 975-984, 2004.
- MILLAN, M. J. *et al.* Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, London, v. 15, n. 7, p. 485-515, 2016.
- MILLER, W.; ROLLNICK, S. Motivational interviewing: preparing people for change. 2. ed. [New York]: Journal For Healthcare Quality, 2003.

MINICHINO, A. *et al.* Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 76, n. 9, p. 914-923, 2019.

MOCHCOVITCH, M. *et al.* Primeiro episódio psicótico (PEP): diagnóstico e diagnóstico diferencial. *Projeto Diretrizes*, São Paulo: Associação Médica Brasileira, 2012.

MORENO-KÜSTNER, B.; MARTÍN, C.; PASTOR, L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues: a systematic review and meta-analyses. *Public Library of Science*, San Francisco, v. 13, n. 4, p. 1-25, 2018.

MORRISON, A. P. *et al.* Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophrenia Bulletin*, [Chevy Chase], v. 33, n. 3, p. 682-687, 2007.

184

MORRISON, A. P. *et al.* Antipsychotic medication versus psychological intervention versus a combination of both in adolescents with first-episode psychosis (MAPS): a multicentre, three-arm, randomised controlled pilot and feasibility study. *The lancet. Psychiatry*, Kidlington, v. 7, n. 9, p. 1-13, 2020.

MURRAY, R. M. *et al.* What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet Part*, Hoboken, v. 162, n. 7, p. 661-670, 2013.

MURRAY, R. M. *et al.* 30 Years on: how the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, [Chevy Chase], v. 43, n. 6, p. 1190-1196, 2017a.

MURRAY, R. M. *et al.* Cannabis-associated psychosis: neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*, [Rockville], v. 124, p. 89-104, 2017b.

MURRAY, R. M.; LAPPIN, J.; DI FORTI, M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation.

European Neuropsychopharmacology, Amsterdam, v. 18, n. suppl. 3, p. 2-7, 2008.

MURRIE, B. *et al.* Transition of substance-induced, brief, and atypical psychoses to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, Cary, v. 46, n. 3, p. 505-516, 2020.

NELSON, B. *et al.* Further examination of the reducing transition rate in ultra high risk for psychosis samples: the possible role of earlier intervention. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 174, n. 1-3, p. 43-49, 2016.

NIEMAN, D. H. *et al.* COMT Val158Met genotype and cannabis use in people with an at risk mental state for psychosis: exploring gene x environment interactions. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 174, n. 1-3, p. 24-28, 2016.

NIEMI-PYNTTÄRI, J. A. *et al.* Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 finnish inpatient cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, Memphis, v. 74, n. 1, 2013.

185

NÚÑEZ, C. *et al.* Cannabis use and cognitive function in first episode psychosis: differential effect of heavy use. *Psychopharmacology*, Berlin, v. 233, n. 5, p. 809-821, 2016.

O'DONOGHUE, B. *et al.* Effects of cannabis use in those at ultra-high risk for psychosis. *The Complex Connection Between Cannabis and Schizophrenia*, [s. l.], n. 3, p. 167-181, 2018.

OLUWOYE, O. *et al.* Impact of tobacco, alcohol and cannabis use on treatment outcomes among patients experiencing first episode psychosis: data from the national RAISE-ETP study. *Early Intervention in Psychiatry*, Carlton, v. 13, n. 1, p. 142-146, 2019.

PARELLADA, M. *et al.* Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, Cary, v. 43, n. 6, p. 1176-1189, 2017.

PASSIE, T. *et al.* Mitigation of post-traumatic stress symptoms by Cannabis resin: a review of the clinical and neurobiological evidence, *Drug Testing and Analysis*, Chichester, v. 4, n. 7-8, p. 649-659, 2012.

PATEL, R. *et al.* Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: an observational study. *BMJ Open*, [London], v. 6, n. 3, p. 1-9, 2016.

PEGORARO, L. F.; CEARÁ, A.; FUENTES, D. Neuropsicologia das psicoses. In: FUENTES, D. *et al.* Neuropsicologia: teoria e prática. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 215-222.

PETRUZZELLI, M. G. *et al.* Markers of neurodevelopmental impairments in early-onset psychosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Albany, v. 11, p. 1793-1798, 2015.

PINHO COSTA, J. L. G. *et al.* Neurobiology of Cannabis: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorders. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 110-122, 2011.

POYUROVSKY, M. *et al.* Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: implications for future psychiatric classifications. *Comprehensive Psychiatry*, Philadelphia, v. 53, n. 5, p. 480-483, 2012.

RABALLO, A.; POLETTI, M.; PRETI, A. Attenuated psychosis syndrome or pharmacologically attenuated first-episode psychosis? an undesirably widespread confounder. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 77, n. 12, p. 1213-1214, 2020.

RENARD, J.; RUSHLOW, W. J.; LAVIOLETTE, S. R. Effects of adolescent THC exposure on the prefrontal GABAergic system: implications for schizophrenia-related psychopathology. *Frontiers in Psychiatry*, Switzerland, v. 9, p. 1-13, 2018.

RITSNER, M. S.; BAWAKNY, H.; KREININ, A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in

- recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, Carlton, v. 68, n. 6, p. 432-440, 2014.
- ROBINSON, D. G. *et al.* Predictors of hospitalization with individuals with first-episode psychosis: data from a two-year follow-up in the RAISE-ETP study. *Psychiatry services*, Washington, DC, v. 70, n. 7, p. 569-577, 2019.
- SABIONI, P.; LE FOLL, B. Psychosocial and pharmacological interventions for the treatment of cannabis use disorder. *F1000Research*, London, v. 7, p. 1-8, 2018.
- SALAZAR DE PABLO, G.; CATALAN, A.; FUSAR-POLI, P. Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 77, n. 3, p. 1-10, 2019.
- SARA, G. E. *et al.* Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, London, v. 49, n. 2, p. 106-117, 2015.
- SCHAFFALITZKY, E. *et al.* Youth mental health in deprived urban areas: a Delphi study on the role of the GP in early intervention. *Irish Journal of Medical Science*, Dublin, v. 184, n. 4, p. 831-843, 2015.
- SCHIMMELMANN, B. G. *et al.* Prevalence and impact of cannabis use disorders in adolescents with early onset first episode psychosis. *European Psychiatry*, Paris, v. 27, n. 6, p. 463-469, 2012.
- SCHWARCZ, G.; KARAJGI, B.; MCCARTHY, R. Synthetic Δ -9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Baltimore, v. 29, n. 3, p. 255-258, 2009.
- SCOTT, J. C. *et al.* Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults a systematic

- review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 75, n. 6, p. 585-595, 2018.
- SEWELL, R. A. *et al.* Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos de canabinóides: Relevância para a psicose e esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 32, suppl. 1, 2010.
- SHAHZADE, C. *et al.* Patterns in adolescent cannabis use predict the onset and symptom structure of schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 197, p. 539-543, 2018.
- SHEA, S. C. *Psychiatric Interviewing: the art of understanding*. 3. ed. Oxford: Elsevier, 2016.
- SIMON, A. E. *et al.* Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 132, n. 1, p. 8-17, 2011.
- SLOAN, M. E. *et al.* Endocannabinoid signaling in psychiatric disorders: a review of positron emission tomography studies. *Acta Pharmacologica Sinica*, New York, v. 40, n. 3, p. 342-350, 2019.
- SOLOWIJ, N.; PESA, N. Anormalidades cognitivas no uso da cannabis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 32, suppl. 1, p. 31-40, 2010.
- SOUZA, D. C. D. *et al.* The psychotomimetic effects of intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, London, v. 29, n. 8, p. 1558-1572, 2004.
- STEFANIS, N. C. *et al.* The effect of drug use on the age at onset of psychotic disorders in an Australian cohort. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 156, n. 2-3, p. 6-11, 2014.
- STEPNIAK, B. *et al.* Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep

phenotyping-based study. *The Lancet Psychiatry*, Kidlington, v. 1, n. 6, p. 444-453, 2014.

STILES, J.; JERNIGAN, T. L. The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, New York, v. 20, n. 4, p. 327-348, 2010.

TANDON, R.; NASRALLAH, H. A.; KESHAVAN, M. S. Schizophrenia, 'just the facts' 4. clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 110, n. 1-3, p. 1-23, 2009.

TARRICONE, I. *et al.* The impact of substance use at psychosis onset on First Episode Psychosis course: results from a 1 year follow-up study in Bologna. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 153, n. 1-3, p. 60-63, 2014.

TATAR, O. *et al.* A systematic review of technology-based psychotherapeutic interventions for decreasing cannabis use in patients with psychosis. *Psychiatry Research*, Amsterdam, v. 288, n. 1-3, abr. 2020.

189

TAYLOR, D. M.; BARNES, T. R. E.; YOUNG, A. H. *The maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13. ed. West Sussex: Wiley Blackwell, 2018.

THORPE, H. H. A. *et al.* Adolescent neurodevelopment and substance use: receptor expression and behavioral consequences. *Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 206, p. 107431, 2020.

TIIHONEN, J. *et al.* Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 74, n. 7, p. 686-693, 2017.

TSUANG, M. T. *et al.* Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 150, n. 1, p. 31-35, 2013.

TURKINGTON, A. *et al.* Impact of persistent substance misuse on 1-year outcome in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, Cambridge, v. 195, n. 3, p. 242-248, 2009.

TYSON, J. W.; HOUSE, E. M.; DONOVAN, A. L. Assessing youth with psychotic experiences: a phenomenological approach. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 1-13, 2020.

VAN DER GAAG, M. *et al.* Ultrahigh risk for developing psychosis and psychotic personality organization. *Early Intervention in Psychiatry*, Carlton, v. 13, n. 3, p. 673-676, 2019.

VAN DER STEUR, S. J.; BATALLA, A.; BOSSONG, M. G. Factors moderating the association between cannabis use and psychosis risk: a systematic review. *Brain Sciences*, Basel, v. 10, n. 2, 2020.

VASSOS, E. *et al.* Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, [Chevy Chase], v. 38, n. 6, p. 1118-1123, 2012.

VOLK, D. W.; LEWIS, D. A. Insights into the pathophysiology of endocannabinoid signaling in schizophrenia. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 76, n. 9, p. 887-888, set. 2019.

VOLKOW, N. D. *et al.* Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *Journal of the American Medical Association psychiatry*, Chicago, v. 73, n. 3, p. 292-297, 2016.

WEINBERGER, D. R. Future of days past: neurodevelopment and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, [Chevy Chase], v. 43, n. 6, p. 1164-1168, 2017.

WORLD DRUG REPORT 2020. *Drug use and health consequences 2020*. New York: United Nations publication, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. WHO, 2018. Disponível em: <https://>

icd.who.int/browse11/1-m/en#/?view=G0. Acesso em: 29 mar. 2022.

WRIGHT, A. *et al.* The changing legal landscape of cannabis use and its role in youth-onset psychosis. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 145-156, 2020.

YUNG, A.; PHILLIPS, L.; MCGORRY, P. D. Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase. *Current topics in behavioral neurosciences*, Heidelberg, v. 4, n. 97-121, 2010.

YUNG, A. R. *et al.* Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 60, n. 1, p. 21-32, 2003.

YUNG, A. R. *et al.* Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, [Carlton South, VIC], v. 39, n. 11-12, p. 964-971, 2005.

191

YUNG, A. R.; MCGORRY, P. D. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, [Carlton South, VIC], v. 30, n. 5, p. 587-599, 1996.

YUNG, A. R.; NELSON, B. Young people at ultra high risk for psychosis: a research update. *Early Intervention in Psychiatry*, Carlton, v. 5, suppl. 1, p. 52-57, 2011.

ZAMMIT, S. *et al.* Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, London, v. 193, n. 5, p. 357-363, 2008.

ZAROGIANNI, E. *et al.* Individualized prediction of psychosis in subjects with an at-risk mental state. *Schizophrenia Research*, Amsterdam, v. 214, p. 18-23, 2019.

ZHANG, T. H. *et al.* Real-world effectiveness of antipsychotic treatment in psychosis prevention in a 3-year cohort of 517 individuals at clinical high risk from the SHARP (ShangHai

At Risk for Psychosis). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, [Carlton South, VIC], v. 54, n. 7, p. 696-706, 2020.

Sobre os autores

Cassio Santos-Lima

Neuropsicólogo. Professor de Psicologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

Esdras Cabus Moreira

Professor de Psiquiatria na Universidade Federal da Bahia (UFBA).

José Lucas Sena da Silva

Médico psiquiatra pelo Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Leonardo Almeida Gonçalves Araújo

Médico psiquiatra pelo Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

193

Mariana de Alencar Fontes

Médica psiquiatra pelo Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Tábata Juliana Silva Mascarenhas

Médica psiquiatra pelo Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Tiago de Moura Brito

Médico psiquiatra pelo Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Formato: 15 x 22 cm
Fontes: Iowan OldSt BT, Adobe Clean
Miolo: Papel Off-Set 75 g/m²
Capa: Cartão Supremo 300 g/m²
Impressão: Gráfica 3
Tiragem: 300 exemplares