

# Maconha e depressão

Lisia von Diemen, Flavio Pechansky e Felix Henrique Paim Kessler

## Introdução

A maconha é a droga ilícita mais utilizada no Brasil (1) e uma das mais consumidas no mundo (2). No Brasil, o I Levantamento Domiciliar de uso de substâncias psicoativas (1) mostrou um uso de 6,9% na vida e 1% de dependência de maconha na população; o uso na vida chega a 14% entre homens de 18 a 34 anos. Da mesma forma, um estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica no Brasil (3) detectou uma prevalência de depressão na vida, através do questionário MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), variando entre 2 a 10% dependendo do Estado brasileiro onde foi efetuada a coleta.

Como é possível observar através do exemplo acima, trata-se de elementos epidemiológicos prevalentes, que têm grande impacto no desenvolvimento do indivíduo e podem ser – em parte – preveníveis. Desta forma, o objetivo principal deste artigo é revisar se há evidências de associação entre consumo de maconha e depressão, bem como sobre a direção desta associação. Outro objetivo é revisar ensaios clínicos com tratamento farmacológico para esta comorbidade.

## Método

As referências foram buscadas através das bases de dados MEDLINE, SCIELO e PSYCHINFO com artigos das línguas inglês, português e espanhol através dos seguintes unitermos: (cannabis OR marijuana OR marihuana) AND depress\* em todos os campos. Foram excluídos os artigos em outra língua que não as citadas acima, e selecionados todos os estudos de coorte, todos os estudos transversais com amostras comunitárias ou representativas de uma determinada população não clínica (estudantes, por exemplo), e todos os estudos transversais com usuários de maconha ou deprimidos. Outras referências também foram obtidas através das citações dos artigos selecionados, principalmente do artigo de revisão mais recente sobre o tema (14).

## Associação entre consumo de maconha e depressão

Essa associação tem sido abordada na literatura sob diferentes formatos: em amostras clínicas, em amostras comunitárias e em amostras representativas da população.

### Amostras clínicas:

Em amostras clínicas há poucos estudos avaliando esse assunto específico. Arendt et al. (4) avaliaram 1439 usuários de maconha encaminhados para tratamento por problemas com esta substância, e os compararam com 9122 usuários de outras drogas na mesma situação. Os autores encontraram que os primeiros tinham maior taxa de diagnóstico de depressão (4,3% x 2,4%, respectivamente). Em indivíduos deprimidos, Alpert et al (5) encontraram 13% de abuso ou dependência de maconha, sendo que dois terços dos respondentes referiam ter iniciado o consumo de maconha após o início dos sintomas depressivos.

### Amostras comunitárias:

Observa-se que apenas um estudo não encontrou relação entre maconha e depressão. Entretanto, a generalização desses resultados é limitada, considerando que a maioria dos estudos foram realizados com amostras pequenas (6-9), e o consumo de maconha foi avaliado de maneiras distintas: a) algum consumo (10); b) frequência de consumo (6-8) e c) abuso ou dependência pelo DSM III- R (9). Da mesma forma, a depressão foi avaliada como sintomas depressivos (6-9) ou diagnóstico de depressão pelo DSM III-R (10). Além disso, as amostras são de populações específicas (estudantes, pacientes de atenção primária e soldados). Conforme ver-se-á abaixo, para avaliar melhor essa associação, estudos com amostras representativas da população são os mais indicados.

Amostras representativas da população: Foram encontrados 5 estudos com estas características: 3 com adolescentes (11;12) e 2 com adultos (13-15). Os estudos com adolescentes são sub-análises do National Survey of Mental Health and Well-being realizado em 1998 na Austrália, utilizando uma amostra de 1490 adolescentes de 13 a 17 anos. O primeiro (11) focou no diagnóstico de depressão e avaliou fatores associados; os autores encontraram 5,2 % ( IC 95% 4,0 – 6,4%) de depressão na amostra. Um consumo de maconha na frequência de 10 vezes ou mais no ano anterior esteve associado com chance maior de depressão no presente (OR 2,88 (IC 95% 1,25 – 6,64); no outro estudo em que o consumo de maconha era o objetivo principal (12) foi descrito que 2 a 5 % da amostra apresentou algum tipo de consumo de maconha no ano anterior; este consumo, após controlar para outros fatores, demonstrou estar associado com depressão (OR 1,89 (IC 95% 1,07 – 3,34). Dois estudos conduzidos com adultos foram realizados em população norte-americana (14;15), e um foi realizado com australianos (13). Grant (14) utilizou os dados do National Longitudinal Alcohol Survey com 42.862 participantes com 18 anos ou mais, tendo encontrado depressão maior pelo DSM-IV associada tanto com abuso ((OR 4,95

(IC 95% 3,68-6,57)) quanto com dependência de maconha (OR 12,15 (IC 95% 7,72 – 19,12). Chen et al. (15) realizaram o estudo com dados secundários do National Comorbidity Survey realizado na população norte-americana no período de 1990 a 1992 com 8.098 indivíduos, e avaliaram também a relação entre a idade de início do consumo de maconha com o primeiro episódio depressivo. A chance de apresentar um episódio depressivo maior foi de 1,61 (IC 95% 1,14 – 1,27) vezes maior em usuários não dependentes de maconha e 2,10 (IC 95% 1,18 – 2,75) vezes maior quando estes foram comparados a quem nunca usou. Degenhardt et al (16) no estudo australiano, também realizaram sub-análises do National Survey of Mental Health and Well-being em 10.641 adultos maiores de 18 anos e encontraram associação em análises bivariadas, com a chance maior de depressão em abusadores de maconha (OR) quando comparados com não usuários. Entretanto, quando foi realizada análise multivariada controlando para variáveis demográficas e consumo de outras drogas, esta associação deixou de ser significativa. Dessa forma, os estudos com amostras representativas da população sugerem uma associação entre abuso/dependência de maconha e depressão, principalmente em adolescentes, mas todos os estudos apontam para a necessidade de avaliar melhor essa questão em estudos de seguimento.

#### Etiologia da associação

Segundo Degenhardt (17), a associação entre maconha e depressão poderia se dar através de:

- Uso de maconha ocasionando ou precipitando sintomas depressivos
- Sintomas depressivos levando ao uso de maconha
- Fatores de risco em comum para uso de maconha e sintomas depressivos.

#### Uso de maconha ocasionando ou precipitando sintomas depressivos:

Há duas teorias principais para explicar o surgimento de depressão em usuários de maconha. Do ângulo biológico, o THC ocasionaria uma deficiência de serotonina e outros neurotransmissores (18;19), mas ainda não há um modelo animal que suporte esta hipótese (17). Uma outra possível explicação é a de que o uso de maconha ocasionaria uma seqüência de eventos desencadeadores de estresse na vida que predisporiam a depressão, como evasão escolar e dificuldades cognitivas(17). Há vários estudos de coorte (18;20-22) corroborando essa hipótese. Brook et al. (20), em uma amostra populacional aleatória com jovens de 14 anos acompanhados até 27 anos, encontraram que o uso de maconha, após controlar para outros fatores de risco, elevava o risco de depressão (RR=1,18 IC(95%): 1,04-1,33); o risco foi maior naqueles que iniciaram o consumo antes dos 14 anos. Em outra amostra da população, Bovasso (18) utilizou os dados do ECA da cidade de Baltimore, EUA, e acompanhou 1.920 indivíduos adultos com e sem abuso de maconha e com e sem depressão; nos indivíduos sem depressão, o abuso de maconha apresentou um RR para depressão de 4,00 (IC 95%1,23-12,97). Patton et al (21) realizaram um estudo de coorte com 1.601 estudantes australianos seguidos por 7 anos, tendo o uso semanal ou mais freqüente de maconha elevado o risco relativo de depressão para 1,9 (IC 95% 1,1-3,3): o risco se apresentou em meninas com uso diário (RR=5,6 (IC 95%): 2,6-12). Fergusson et al (22), em uma coorte de 1.265 crianças seguidas por 21 anos desde o nascimento, encontrou maior risco de depressão em usuários de maconha (qualquer consumo); o uso precoce de maconha esteve associado a eventos como crime, uso de outras drogas ilícitas e comportamento suicida, mas não aumentou o risco de depressão.

#### Depressão levando ao uso de maconha:

A teoria da auto-medicação de Khantzian (23) é a mais conhecida dentre os modelos psicodinâmicos utilizados para tentar explicar a relação entre consumo de drogas e depressão. Conseqüentemente, também se aplicaria à hipótese de depressão levar ao uso de maconha. Entretanto, apesar de estudos transversais com pacientes deprimidos sugerirem um risco maior de consumo de maconha (6), os estudos de coorte não demonstraram essa associação. Bovasso (18) seguiu 1.837 indivíduos sem abuso de maconha e os sintomas depressivos no início do estudo não aumentaram o risco de abuso de maconha ao final de 15 anos. Patton, no estudo já citado (21) com amostra de estudantes, reportou que indivíduos com sintomas ansiosos ou depressivos na avaliação inicial não apresentaram risco aumentado de uso semanal ou diário de maconha. Em uma coorte de gêmeos monozigóticos e dizigóticos (24), 699 meninas e 665 meninos, foram seguidos entre os 11 e os 14 anos; o diagnóstico de transtorno depressivo maior aos 11anos não foi associado com consumo de maconha nas análises finais do estudo. Em outros estudos de coorte com amostras comunitárias (25) de estudantes (26) e jovens do sexo feminino (27) os resultados foram semelhantes.

#### Fatores de risco comuns para uso de maconha e sintomas depressivos:

A associação entre o uso de maconha e depressão pode surgir de uma predisposição mútua a ambos os fatores. Estes riscos em comum seriam originários de fatores genéticos, sociais e ambientais, além de características de personalidade (17). Alguns fatores de risco foram identificados como comuns para os dois transtornos, como: divórcio, ser solteiro, disfunção

familiar e doença psiquiátrica parental (6;28;29). Não foi encontrado nenhum estudo longitudinal que avaliasse a hipótese de que fatores de risco em comum pudessem explicar a associação entre depressão e consumo de maconha. O melhor suporte para essa teoria advém de um estudo com gêmeos monozigóticos e dizigóticos discordantes para depressão e para dependência de maconha (30). Nos gêmeos discordantes para dependência de maconha, o risco de depressão foi maior nos dependentes de maconha entre os pares dizigóticos, mas foi semelhante nos gêmeos monozigóticos. Por outro lado, entre os gêmeos discordantes para depressão maior, o risco de dependência de maconha foi maior nos indivíduos deprimidos dos pares dizigóticos, mas não nos monozigóticos. Ou seja, esses resultados apontam para que vulnerabilidades genéticas compartilhadas entre dependência de maconha e depressão contribuam de forma importante para essa comorbidade.

As diferenças nos achados entre os estudos podem ser atribuídas a fatores como tipo de população estudada, tempo de seguimento, critérios usados para definir "uso de maconha" (uso sistemático, abuso, dependência), e os instrumentos para avaliar depressão ou sintomas depressivos. Entretanto, há evidências suficientes de associação entre consumo de maconha e depressão, e os achados são no sentido de que o uso da maconha precede os sintomas depressivos.

Contrastando com a razoável quantidade de estudos sobre a possível associação causal entre uso de maconha e depressão, há um número pequeno de estudos que busquem identificar resultados apropriados para o tratamento da comorbidade entre uso de maconha e sintomatologia depressiva. É possível que isso seja uma expressão da razoável pobreza de opções relacionadas ao tratamento deste tipo de combinação sindrômica, conforme ver-se-á a seguir.

#### Tratamento:

Há uma carência de ensaios clínicos avaliando a efetividade de medicações no tratamento de depressão em usuários de maconha. Na prática clínica utiliza-se inibidores da recaptação da serotonina (IRS), considerando que existe alguma evidência de pequena melhora nos sintomas depressivos em indivíduos ativamente abusadores de maconha (31). O lítio deve ser prescrito com cautela nestes casos, uma vez que há um aumento do risco de toxicidade deste fármaco quando de sua interação com maconha (32). Recente metanálise (33) avaliou a eficácia de antidepressivos para tratamento de depressão e abuso de substâncias, demonstrando um efeito pequeno de melhora em alcoolistas e falta de efeito em dependentes de outras drogas. Entretanto, a maioria dos estudos foi conduzida com dependentes de álcool ou opióides, e não havia nenhum estudo específico com abusadores ou dependentes exclusivamente de maconha. No momento de optar quanto ao uso ou não de medicação, deve-se levar em conta fatores como gravidade dos sintomas, história prévia de depressão, história familiar de transtornos do humor, relação temporal dos sintomas com o uso de maconha, ou gravidade do abuso ou dependência.

#### Conclusão:

Embora alguns estudos tenham resultados controversos, a revisão da literatura demonstra uma clara associação entre consumo de maconha e sintomatologia depressiva. Quanto à relação de causa-efeito, é possível dizer que: a) não há evidências de que os sintomas depressivos predisponham a consumir maconha; b) há fortes evidências de que o consumo de maconha seja um risco para consumo de maconha, não estando claro se a maconha causaria sintomas depressivos ou desencadearia depressão em indivíduos vulneráveis; c) o estudo com gêmeos aponta para uma vulnerabilidade genética em comum para os dois transtornos. Há uma necessidade de estudos futuros tentando esclarecer melhor de que forma o consumo de maconha leva a sintomas depressivos e, principalmente, ensaios clínicos que visem o tratamento dessa comorbidade.

#### Referências Bibliográficas

- (1) Galduroz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Household survey on drug abuse in Brazil: study involving the 107 major cities of the country--2001. *Addict Behav* 2005; 30(3):545-556.
- (2) NIDA InfoFacts: National Trends. <http://www.nida.nih.gov/infofacts/nationtrends.html> . 2004. 15-6-2005.
- Ref Type: Electronic Citation
- (3) Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 1997; 171:524-529.
- (4) Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39(2):97-105.
- (5) Alpert JE, Maddocks A, Rosenbaum JF, Fava M. Childhood psychopathology retrospectively assessed among adults with early onset major depression. *J Affect Disord* 1994; 31(3):165-171.
- (6) Field T, Diego M, Sanders C. Adolescent depression and risk factors. *Adolescence* 2001; 36(143):491-498.
- (7) Galaif ER, Chou CP, Sussman S, Dent CW. Depression, Suicidal Ideation, and Substance Use Among Continuation High School Students. *Journal of Youth and Adolescence* 1998; 27(3):275-299.

- (8) Musty RE, Kaback L. Relationships between motivation and depression in chronic marijuana users. *Life Sci* 1995; 56(23-24):2151-2158.
- (9) Troisi A, Pasini A, Saracco M, Spalletta G. Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction* 1998; 93(4):487-492.
- (10) Rowe MG, Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Kropp S. Correlates of depression in primary care  
337. *J Fam Pract* 1995; 41(6):551-558.
- (11) Rey JM, Sawyer MG, Clark JJ, Baghurst PA. Depression among Australian adolescents  
207. *Med J Aust* 2001; 175(1):19-23.
- (12) Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M. Mental health of teenagers who use cannabis. Results of an Australian survey. *Br J Psychiatry* 2002; 180:216-221.
- (13) Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36(5):219-227.
- (14) Grant BF. Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *J Subst Abuse* 1995; 7(4):481-497.
- (15) Chen CY, Wagner FA, Anthony JC. Marijuana use and the risk of Major Depressive Episode. Epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37(5):199-206.
- (16) Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36(5):219-227.
- (17) Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 2003; 98(11):1493-1504.
- (18) Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158(12):2033-2037.
- (19) Holden RJ, Pakula I. Marijuana, stress and suicide: a neuroimmunological explanation. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32(3):465-466.
- (20) Brook DW, Brook JS, Zhang C, Cohen P, Whiteman M. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(11):1039-1044.
- (21) Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002; 325(7374):1195-1198.
- (22) Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood  
1. *Addiction* 2002; 97(9):1123-1135.
- (23) Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4(5):231-244.
- (24) King SM, Iacono WG, McGue M. Childhood externalizing and internalizing psychopathology in the prediction of early substance use. *Addiction* 2004; 99(12):1548-1559.
- (25) Hofstra MB, van der EJ, Verhulst FC. Child and adolescent problems predict DSM-IV disorders in adulthood: a 14-year follow-up of a Dutch epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(2):182-189.
- (26) Miller-Johnson S, Lochman JE, Coie JD, Terry R, Hyman C. Comorbidity of Conduct and Depressive Problems at Sixth Grade: Substance Use Outcomes Across Adolescence  
301. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1998; 26(3):221-232.
- (27) Bardone AM, Moffitt TE, Caspi A, Dickson N, Stanton WR, Silva PA. Adult physical health outcomes of adolescent girls with conduct disorder, depression, and anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(6):594-601.
- (28) Rey JM, Martin A, Krabman P. Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(10):1194-1205.
- (29) Schwartz RH. Marijuana: a decade and a half later, still a crude drug with underappreciated toxicity. *Pediatrics* 2002; 109(2):284-289.
- (30) Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA et al. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(10):1026-1032.
- (31) Cornelius JR SIHR. Fluoxetine versus placebo for the marijuana use of depressed alcoholics. *Addict Behav* 1999; 24(1):111-114.
- (32) Dennison SJ. Substance use disorders in individuals with co-occurring psychiatric disorders. In: Lowinson JH Ruiz P Milman RB and Langrod JG., editor. *Substance abuse – A comprehensive testbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 904-912.
- (33) Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis  
1. *JAMA* 2004; 291(15):1887-1896.