

**O PAPEL DO CONSUMO DE CANNABIS NA ETIOPATOGENIA
DA ESQUIZOFRENIA**

INÊS FRÓIS DE SÁ E CUNHA
inesfroiscunha@hotmail.com
Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Índice

| | |
|--|-----------|
| Resumo..... | 4 |
| Abstract | 5 |
| Introdução..... | 6 |
| Lista de Abreviaturas | 6 |
| Materiais e Métodos | 8 |
| Discussão..... | 9 |
| <i>Considerações sobre a Esquizofrenia</i> | <i>9</i> |
| <i>O Consumo de Cannabis</i> | <i>11</i> |
| <i>Prevalência do Consumo de Cannabis nos Esquizofrênicos.....</i> | <i>13</i> |
| <i>Estudos Populacionais sobre a Relação entre o Consumo de Cannabis e a Esquizofrenia</i> | <i>14</i> |
| <i>Hipóteses de Explicação da Relação entre o Consumo de Cannabis e a Esquizofrenia</i> | <i>21</i> |
| <i>Influência da Cannabis nos Neurotransmissores</i> | <i>24</i> |
| <i>Alterações Neuroanatômicas na Esquizofrenia e Consumo de Cannabis</i> | <i>29</i> |
| <i>Impacto da História Familiar no Consumo de Cannabis e no Desenvolvimento de Esquizofrenia</i> | <i>30</i> |
| <i>Impacto do Consumo de Cannabis na Vulnerabilidade Genética associada à Esquizofrenia</i> | <i>33</i> |
| <i>Impacto do Consumo de Cannabis na Idade de Início da Esquizofrenia</i> | <i>38</i> |
| <i>Diferenças entre Gêneros na Esquizofrenia e no Consumo de Cannabis.....</i> | <i>41</i> |
| <i>Impacto de História de Abuso na Infância no Consumo de Cannabis e na Esquizofrenia..</i> | <i>42</i> |
| <i>Impacto do Consumo de Cannabis na Evolução da Esquizofrenia.....</i> | <i>43</i> |
| Conclusão/Discussão..... | 51 |
| Referências Bibliográficas | 53 |

Resumo

A esquizofrenia é uma patologia complexa, que cursa com alterações cognitivas e comportamentais. Hoje, acredita-se que a etiologia seja multifatorial, resultando da interação de fatores genéticos e ambientais, nomeadamente o consumo de *cannabis*.

Vários estudos revelaram que o consumo de *cannabis*, especialmente em faixas etárias jovens, se associou a um aumento do risco de desenvolver esquizofrenia, anos mais tarde.

Os achados são consistentes com um efeito dose-resposta, sendo o risco maior em indivíduos que consumiram *cannabis* mais vezes. Além disso, a idade média do surgimento da esquizofrenia entre consumidores de *cannabis* é mais precoce do que em não consumidores.

A explicação mais aceite para a associação entre a esquizofrenia e o consumo de *cannabis* é a hipótese da “interação” ou “vulnerabilidade”, segundo a qual, o consumo de *cannabis* pode desencadear esquizofrenia, mas apenas em indivíduos já predispostos a tornarem-se esquizofrénicos, nomeadamente aqueles que apresentam vulnerabilidade genética. Vários fatores parecem moderar esta associação, incluindo: a história familiar, a história de abuso na infância e a idade de início do consumo de *cannabis*.

Os jovens são particularmente vulneráveis aos efeitos do consumo da *cannabis*, que parece afetar a maturação normal do cérebro e o desenvolvimento neuropsicomotor.

Os esquizofrénicos consumidores de *cannabis* apresentam um pior prognóstico do que os não consumidores, pelo que parece ser razoável encorajar a abstinência desta droga, particularmente em grupos de risco, como os jovens e os indivíduos com predisposição genética.

Palavras-Chave

Esquizofrenia, Transtornos Psicóticos, *Cannabis*, Canabinóides

Abstract

Schizophrenia is a complex pathology that leads to cognitive and behavioral changes. Today, it is believed that the etiology is multifactorial, resulting from the interaction between genetic and environmental factors, including use of cannabis.

Several studies have shown that cannabis use, particularly among young people, was associated with an increased risk of developing schizophrenia years later.

Findings were consistent with a dose-response effect, with greater risk in people who used cannabis more often. In addition, the average age of onset of schizophrenia among cannabis users was earlier than non-cannabis users.

The most accepted explanation for the association between schizophrenia and cannabis use is the “interaction” or “vulnerability” hypothesis, according to which cannabis use can trigger schizophrenia, but only in individuals already predisposed to become schizophrenic, particularly those with genetic vulnerability. Several factors appear to moderate this association including: family history, history of childhood abuse and age at onset of cannabis use.

Young people are particularly vulnerable to cannabis effects, which seems to affect the normal brain maturation and neurological development.

Schizophrenic cannabis users have a worse prognosis than non-user, so it seems reasonable to encourage cannabis abstinence, particularly in risk groups including young people and those with genetic predispositions.

Keywords

Schizophrenia, Psychotic Disorders, Cannabis, Cannabinoids

Introdução

A esquizofrenia é uma patologia complexa, caracterizada por sintomas positivos e negativos e défices cognitivos e neurofisiológicos, com um elevado impacto na qualidade de vida, nas relações interpessoais e na integração do indivíduo na sociedade.¹ Apesar das contínuas investigações nesta área, não se conhece uma causa específica para esta patologia, considerando-se, atualmente, que terá uma etiologia multifatorial.¹ Julga-se que a predisposição genética do indivíduo para esta doença poderá ser potenciada por fatores ambientais.¹ De acordo com estudos crescentes, baseados em dados epidemiológicos e novos conhecimentos neurobiológicos, um dos potenciais fatores desencadeantes da esquizofrenia será o consumo de *cannabis*, a droga ilícita, atualmente, mais consumida a nível mundial.²⁻⁷

Perceber a relação entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia é particularmente importante, tendo em conta a atual popularidade desta droga nas faixas etárias mais jovens,⁸ a suscetibilidade do cérebro ainda em maturação aos seus efeitos⁹ e o impacto da esquizofrenia na qualidade de vida do indivíduo e na sociedade¹.

Perceber os potenciais efeitos a longo prazo do consumo desta droga na saúde mental é também particularmente relevante no contexto dos atuais debates sobre a sua legalização e uso para fins medicinais.

O objetivo principal deste artigo será a revisão da literatura mais relevante sobre o papel do consumo de *cannabis* na etiopatogenia da esquizofrenia, procurando inferir se de facto, à luz dos múltiplos estudos realizados nesta área, se pode confirmar ou não a existência de uma associação significativa entre o consumo desta droga e a esquizofrenia. Outros objetivos deste artigo foram: procurar compreender os possíveis mecanismos que explicam esta presumida associação e qual a sua relevância na prática clínica e na saúde pública.

Lista de Abreviaturas

DSM-5 - *Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

Δ^9 -THC - delta⁹- tetrahydrocannabinol

ICD - *International Classification of Diseases*

QI - Quociente de inteligência

IC - Intervalo de Confiança

OR - odds ratio

DSM-IV- *Fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

IRR - incidence rate ratio

CB1R - Recetores canabinóide 1

CB2R - Recetores canabinóide 2

NMDA - N-Metil D-Aspartato

GABA - Ácido gama-aminobutírico

CBD - Canabidiol

COMT - Catecol-O-metiltransferase

Met – Metionina

Val – Valina

AKT1 - Proteína quinase B

GSK-3 - Glicogénio sintase quinase 3

DAT1 - Transportador da dopamina

VNTR - Número variável de repetições em tandem

NRG1 - Neuregulina 1

BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro

Gene CNR1 - gene do receptor canabinoide 1

GWA - *genome wide association*

Materiais e Métodos

A metodologia para a realização do presente artigo de revisão consistiu na pesquisa de artigos sobre o tema em bases eletrônicas de referência (*MEDLINE/PubMed*, *SciELO* e *BioMed*), revistas e livros da especialidade.

A consulta de artigos em bases eletrônicas baseou-se na pesquisa das seguintes palavras-chave em diferentes combinações: “*Schizophrenia*”, “*Psychosis*”, “*Psychotic disorders*”, “*Cannabis*”, “*Marijuana*”, “*Hashish*” e “*Cannabinoids*”.

Dos artigos encontrados foram selecionados aqueles que cumpriram os seguintes critérios: ano de publicação compreendido entre 2005 a 2015 (não excluindo contudo, artigos publicados em datas anteriores sempre que estes apresentassem elevado fator de impacto e fossem essenciais para compreender a evolução das pesquisas neste tema) e idioma português ou inglês. Os artigos escolhidos enquadraram-se em duas tipologias: artigos científicos originais e artigos de revisão. Os artigos científicos originais com erros de *design* do estudo foram excluídos.

Dentro destes artigos foram posteriormente escolhidos aqueles cujo resumo/*abstract* revelou que abordavam claramente a temática em estudo e apresentavam informação relevante para a realização deste artigo de revisão. À medida que o estudo foi evoluindo, foram também analisados artigos que constavam como referências dos artigos inicialmente pesquisados, e sempre que se revelaram relevantes e cumpriam os critérios de seleção, foram também incluídos na bibliografia.

Discussão

Considerações sobre a Esquizofrenia

A esquizofrenia consiste numa gama de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais, sendo considerada a causa mais importante de incapacidade psiquiátrica crónica.^{1,11,12}

Segundo a 5ª edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), para ser realizado o diagnóstico de esquizofrenia devem estar presentes dois (ou mais) dos seguintes sintomas (cada um presente numa parcela significativa de tempo durante 1 mês ou menos, se tratados com sucesso), incluindo pelo menos um dos três primeiros: 1) delírios; 2) alucinações; 3) discurso desorganizado; 4) comportamento amplamente desorganizado ou catatónico; 5) sintomas negativos (como embotamento afetivo ou avolição).² Nesta patologia encontram-se ainda comprometidas uma ou mais das seguintes áreas: a capacidade de trabalhar, as relações interpessoais e os autocuidados.¹

Com frequência, os esquizofrénicos podem ainda apresentar um afeto inadequado, despersonalização, desrealização, perturbações do padrão de sono, alterações do apetite, ansiedade e fobias.¹

Os *deficits* cognitivos também são comuns e podem incluir: *deficits* de atenção, memória de trabalho e declarativa, função da linguagem e outras funções executivas, diminuição da velocidade de processamento, anormalidades no processamento sensorial e capacidade inibitória e *deficits* de cognição sociais, incluindo incapacidade de inferir as intenções de terceiros ou valorização de eventos irrelevantes como significativos.¹

A maioria destes doentes não é agressiva.² A agressividade é mais frequente nos doentes mais jovens do sexo masculino, com história prévia de violência, não-adesão ao tratamento, abuso de substâncias e impulsividade.¹

Estes indivíduos podem ainda apresentar sinais neurológicos subtis, como deficiências na integração sensorial e na coordenação motora, desinibição dos movimentos e confusão entre a esquerda e a direita, bem como algumas anomalias físicas *minor* da face e membros.¹

Para ser realizado o diagnóstico de esquizofrenia, os sinais da perturbação devem persistir durante pelo menos 6 meses, incluindo pelo menos 1 mês de sintomas ativos (ou menos, se forem tratados) e podendo incluir períodos prodrômicos e residuais, durante os quais os sintomas negativos são comuns.¹

No estabelecimento deste diagnóstico é ainda necessário descartar as hipóteses de transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar ou depressivo com características psicóticas e os efeitos fisiológicos de substâncias ou outras condições médicas.¹

Atualmente, não há nenhum teste radiológico, laboratorial ou psicométrico que permita comprovar a presença inequívoca desta doença, embora já tenham sido observadas diferenças entre estes indivíduos e controlos saudáveis em várias regiões do cérebro, na arquitetura celular, conectividade da substância branca e volume de substância cinzenta.¹

No que concerne à frequência desta doença, segundo Wright *et al.*, o risco de desenvolver esquizofrenia ao longo da vida é de cerca de 1% e a incidência corresponde a cerca de 20 novos casos por 100.000 habitantes/ano.¹¹ Já segundo Afonso *et al.*, a incidência é de 15 novos casos por 100.000 habitantes/ano e a prevalência é de 4,5 por 100.000 habitantes.¹³ Bijl *et al.* apontaram para valores de incidência da ordem dos 5 novos casos por 10.000 habitantes/ano.¹⁴

O DSM-5 considera que a prevalência global varia entre os 0,3% e os 0,7%, com variações entre os diferentes países e grupos étnicos.² Estudos anteriores realizados em vários países estimaram valores próximos, entre os 0,2% e 1%.¹⁵ As taxas de prevalências mais elevadas foram observadas na Suécia, Irlanda e antiga Jugoslávia (com taxas de aproximadamente 10%).¹⁵

Relativamente à prevalência em Portugal, um estudo realizado, em 2006, pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina do Porto, estimou que a prevalência varie entre 0,6% e 1%, sendo uma das doenças com maior prevalência no país, ao afetar entre 60 a 100 mil portugueses.¹⁶

Apesar de ser uma doença com prevalência acentuada e alvo de diversos estudos, a sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida.² Atualmente, pensa-se que a causa é multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos e agressões ambientais, nomeadamente o consumo de *cannabis*.²

O Consumo de Cannabis

A *Cannabis sativa* é uma planta da família das Canabiáceas.¹⁷ Diferentes partes desta planta são utilizadas para criar preparações (como a marijuana, o haxixe e o óleo de haxixe) consumidas como drogas recreativas, pelas suas propriedades psicotrópicas.¹⁷

A *cannabis* contém mais de 70 canabinóides diferentes, substâncias que atuam no sistema nervoso central através dos recetores endocanabinóides, sendo o delta⁹-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) o principal canabinóide psicoativo, responsável pelos efeitos eufóricos procurados pelos consumidores recreacionais, bem como pelos sintomas psicotomiméticos subsequentes.¹⁷ O teor médio do Δ^9 -THC na *cannabis* comercializada tem vindo a aumentar nos últimos anos.¹⁸

Um dos primeiros estudos sistemáticos sobre os efeitos psicotomiméticas desta droga foi realizado pelo psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau, constando no seu livro de 1845, "Haxixe e Doença Mental".¹⁹ Moreau relatou que o haxixe precipitava "*reações psicóticas agudas, geralmente com duração de poucas horas, mas, ocasionalmente, até uma semana*" e que "*a reação parecia relacionada com a dose e as suas principais características*

incluíam: ideação paranoide, alucinações, delírios, despersonalização, confusão, inquietação e excitação”.¹⁹

Numerosos relatos de casos documentados, desde então, mencionam que os sintomas agudos de intoxicação incluem: despersonalização, desrealização, paranoia, ideias de referência, fuga de ideias, pensamento desorganizado, delírios persecutórios e de grandeza, alucinações auditivas e visuais e *deficits* de atenção e memória.^{20,21}

Atualmente, no mundo ocidental, esta droga é a substância de abuso mais consumida, juntamente com o álcool.⁸ De acordo com o *European Drug Report* de 2014, na União Europeia, 73,6 milhões ou 21,7% dos adultos (considerados os indivíduos entre os 15 e os 64 anos) consumiram *cannabis* pelo menos uma vez na vida, 18,1 milhões ou 5,3 % dos adultos e 14,6 milhões ou 11,2 % dos jovens adultos (dos 15 aos 34 anos) consumiram *cannabis* no último ano.²²

Nos Estados Unidos da América (EUA), 18,1 milhões de indivíduos adultos são consumidores.⁸ Neste país é também a droga ilícita mais consumida por jovens entre os 12 e os 17 anos.⁸ Dos jovens compreendidos nesta faixa etária, 7,9% consomem *cannabis*.⁸ A idade de início do consumo regular de *cannabis* parece ocorrer cada vez mais cedo.⁸ Cerca de 1,3% dos alunos do oitavo ano, dos EUA, consomem esta droga diariamente.⁸

Estudos epidemiológicos portugueses revelaram que a *cannabis* é a droga ilícita cujo consumo é mais prevalente no nosso país.²³ O “III Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoactivas na População Geral” realizado em 2012, revelou que ao longo da vida, 9,4% da população geral portuguesa consome *cannabis*.²³ No ano anterior a este estudo, 2,7% da população havia consumido esta droga.²³

Segundo, a “Sinopse Estatística de Portugal” realizada em 2013 pelo Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, nos 12 meses anteriores,

1,5% dos jovens com 13 anos, 16% dos jovens com 16 anos e 24,9% dos jovens com 18 anos haviam consumido *cannabis*.²⁴

Os estudos nacionais revelaram um aumento do consumo, nas populações escolares, entre 1995 e 2003, seguido de uma diminuição até 2007.^{23,24} Deste ano a 2011 verificou-se um novo aumento.^{23,24}

Uma das possíveis explicações para o aumento do consumo de *cannabis* entre os adolescentes dos países desenvolvidos, nos últimos anos, é a percepção de que se trata de uma “droga leve”, sem muitas consequências para a saúde.¹⁰ Os resultados do *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* de 2003²⁵, 2007²⁶ e 2011²⁷ relativos às percepções do consumo regular de *cannabis*, evidenciaram oscilações da percepção do risco entre os jovens (71%, 82% e 79% dos jovens, em 2003, 2007 e 2011, respectivamente, consideraram ser de “grande risco” o consumo regular de *cannabis*).²⁵⁻²⁷

Prevalência do Consumo de Cannabis nos Esquizofrênicos

A *cannabis* é a substância ilícita mais consumida pelos esquizofrênicos.²⁸⁻³¹ O consumo desta droga nestes doentes é pelo menos duas vezes mais elevado do que na população em geral.³²⁻³³

De acordo com Green *et al.*, 28% dos doentes esquizofrênicos tem história de consumo de *cannabis*.²¹ Segundo Bersani *et al.*, esta percentagem é superior, situando-se nos 43%.³⁴ Chambers *et al.* estimaram que a percentagem de esquizofrênicos consumidores de *cannabis* variasse entre 12% a 42%³⁵ e Mariem *et al.* entre 15 a 40%.³⁶

Um estudo de Lejoyeux *et al.*, numa população de esquizofrênicos franceses, revelou que a prevalência do consumo de *cannabis* entre estes doentes que estavam internados era de 33,6%.³⁷

Quando Faber *et al.*³⁸ e Wobrock *et al.*³⁹ analisaram casos de primeiros internamentos por esquizofrenia, verificaram que cerca de 20% dos indivíduos eram consumidores regulares de *cannabis*.

Veling *et al.*, na Holanda, (onde a venda desta droga em lojas próprias é legal) compararam o consumo de *cannabis* em esquizofrénicos hospitalizados pela primeira vez devido a esta patologia com um grupo de controlo.⁴⁰ O seu consumo revelou-se muito mais comum nos esquizofrénicos (59%) do que nos controlos (21%).⁴⁰

Di Forti *et al.* descobriram, num estudo realizado em Londres, que os esquizofrénicos eram 6,4 vezes mais propensos a terem consumido *cannabis* por mais de cinco anos, quando comparados com a população geral.⁴¹

Uma meta-análise recente de 35 estudos de 16 países indicou uma taxa média de consumo de *cannabis* em esquizofrénicos de 27,1%.⁴²

Outros estudos revelaram, que aproximadamente 50% dos indivíduos, sem qualquer transtorno psiquiátrico pré-existent, que foram hospitalizadas por psicose induzida por *cannabis*, foram mais tarde diagnosticados com um distúrbio do espectro da esquizofrenia.⁴³⁻

48

Estudos Populacionais sobre a Relação entre o Consumo de Cannabis e a Esquizofrenia

Tem sido reconhecido, há já algum tempo, que existe uma relação entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia.^{49,50} Esta associação foi inicialmente especulada através de relatos de casos de esquizofrenia em indivíduos com antecedentes de consumo de *cannabis*, observação de casos de psicose em estudos da população consumidora de *cannabis* e estudos observacionais de psicose em consumidores de *cannabis*.⁵¹

O primeiro estudo a chamar a atenção para esta associação foi um estudo longitudinal, em que Andreasson *et al.* seguiram uma coorte de 50.087 recrutas militares suecos, entre

1969 e 1970.² Todos estes recrutas foram submetidos a um exame médico e responderam a um questionário sobre o consumo de drogas, incluindo a *cannabis*.² No início do estudo, 34 recrutas preencheram os critérios de diagnóstico de psicose da *International Classification of Diseases* (ICD) e foram excluídos.²

De 1970 a 1996, 362 destes indivíduos foram hospitalizados com quadros de psicoses e/ou diagnosticados com esquizofrenia.² Foram estudados os registos médicos destes indivíduos procurando se existia uma relação entre o consumo de *cannabis* e o diagnóstico de esquizofrenia.²

Os pesquisadores observaram uma relação dose-efeito entre o consumo de *cannabis* no início do serviço militar e as hospitalizações por um transtorno psicótico durante os 15 anos subsequentes, com um risco máximo entre os que fumaram *cannabis* mais de 50 vezes.² Recrutas que relataram ter consumido *cannabis* antes dos 18 anos apresentaram uma probabilidade 2,4 vezes superior (IC 95%:1,8-3,3) de desenvolver esquizofrenia num período 15 anos, em comparação com os não consumidores.² Para aqueles que haviam consumido mais de 50 vezes, a probabilidade era 6 vezes superior (IC 95%: 4-8,9) aos controlos.² O risco permaneceu significativamente elevado, quando realizado o ajuste para fatores de confusão, como a existência de doenças psiquiátricas no momento do recrutamento, obtendo-se um risco relativo de 2,3 (IC 95%: 1,0-5,3).²

Num *follow-up*, após 27 anos, deste mesmo grupo, Zammit *et al.*³ replicaram os achados de Andreasson *et al.*², ao demonstrarem que o consumo de *cannabis* se associa a um aumento linear do risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Nesta reanálise dos dados verificou-se que o risco relativo de desenvolver esquizofrenia era 2,2 superior (IC 95%: 1,7-2,8) para aqueles que haviam consumido *cannabis* pelo menos uma vez e 6,7 superior (IC 95%: 4,5-10) para aqueles que tinham consumido *cannabis* mais de 50 vezes.³

Diversos fatores de confusão foram avaliados, nomeadamente o baixo quociente de inteligência (QI), o local de crescimento, o grau de integração social, o consumo concomitante de tabaco, os traços da personalidade pré-mórbida e o diagnóstico psiquiátrico na altura do recrutamento.³ Quando estes fatores de confusão foram incluídos na análise de regressão, o *odds ratio* (OR) ajustado foi de 1,5 (IC 95%: 1,1-2,0; $p < 0,001$), para aqueles que tinham consumido *cannabis* pelo menos uma vez e 3,1 (IC 95%: 1,7-5,5) nos indivíduos que tinham consumido *cannabis* mais de 50 vezes.³ A associação entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia foi significativamente maior no grupo de indivíduos que desenvolveu esquizofrenia no prazo de 5 anos após o recrutamento (OR ajustado=2,1; IC 95%:1,2-3,7), do que naqueles que foram diagnosticados mais tarde (OR ajustado=1,2; IC 95%:0,8-1,8) o que levantou questões sobre a direção da causalidade.³ Por outras palavras, esta análise preliminar não conseguia distinguir se o consumo de *cannabis* levará ao desenvolvimento da esquizofrenia ou se os indivíduos consumiam *cannabis* numa tentativa de automedicar os sintomas incipientes desta doença.³ Numa análise secundária foram excluídos aqueles que desenvolveram esquizofrenia nos primeiros 5 anos após o recrutamento (numa tentativa de controlar a possibilidade de consumo de *cannabis* secundário às manifestações prodrómicas).³ O OR ajustado para aqueles que haviam consumido *cannabis* pelo menos uma vez passou a ser de 1,2 (IC 95%: 0,8-1,2) e para aqueles que tinham consumido mais de 50 vezes foi de 2,5 (IC 95%: 1,2-5,1), ou seja, o risco de desenvolver esquizofrenia conferido pelo consumo de *cannabis* permaneceu elevado.³

Um estudo israelita de Weiser *et al.* seguiu um modelo idêntico.⁴ Nas décadas de 80 e 90 do século XX, 50.413 recrutas militares responderam a um questionário sobre consumo de drogas na altura da admissão ao serviço militar.⁴ Os seus registos médicos foram mais tarde combinados com os dados do *National Psychiatric Case Register*.⁴ No total, 509 indivíduos foram identificados como tendo sido hospitalizados com diagnóstico de esquizofrenia (de

acordo com o ICD-9), no período de 4 a 15 anos após a admissão ao serviço militar.⁴ Neste estudo a associação entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia apresentou um OR de 2,0 (IC 95%: 1,3-3,1).⁴

Outro estudo, realizado por Arseneault *et al.* seguiu uma coorte de 1.037 indivíduos nascidos entre 1972 e 1973, em Dunedin, na Nova Zelândia.⁵ Aos 11 anos, foram examinados, na procura de sintomas psicóticos (de modo a averiguar se a psicose precedia o consumo de *cannabis*) e entre os 15 e os 18 anos, voltaram a ser examinados e questionados sobre o consumo de *cannabis*.⁵ Aos 26 anos, foram submetidos a uma entrevista para avaliar se preenchiam alguns dos critérios diagnósticos de transtorno esquizofreniforme constantes na 4ª edição do DSM (DSM-IV).⁵ Nos indivíduos que haviam revelado consumo de *cannabis* entre os 15 e os 18 anos verificou-se um OR para perturbações esquizofreniformes de 3,1 (IC 95%: 0,7-13,3), após o controlo de sintomas psicóticos precedentes ao consumo.⁵ A associação era mais forte em indivíduos com consumos mais precoces.⁵ Aqueles que consumiram *cannabis* aos 15 anos revelaram-se quatro vezes mais propensos a apresentarem o diagnóstico de transtorno esquizofreniforme.⁵

Num segundo estudo neozelandês, de Fergusson *et al.*, foram estudados 1.025 jovens de 18 anos, na procura de critérios de diagnóstico de dependência de *cannabis* (de acordo com o DSM-IV) e de sintomas psicóticos.⁶ Esta observação foi repetida aos 21 anos, quando 1.011 indivíduos ainda participavam no estudo.⁶ Verificou-se que indivíduos com critérios de dependência para o consumo de *cannabis* apresentavam taxas elevadas de sintomas psicóticos, quer aos 18 anos (Rate Ratio =3,7; IC 95%: 2,8-5,0; $p < 0,0001$), como aos 21 (Rate Ratio=1,8; IC 95%:1,2-2,6; $p < 0,005$).⁶ Quando realizado o ajuste dos fatores de confusão, a relação manteve-se significativa (Rate Ratio=1,8; IC 95%:1,2-2,6; $p < 0,005$).⁶

Um estudo holandês de van Os *et al.* avaliou 4.045 indivíduos sem psicose e 59 indivíduos com sintomatologia psicótica, num *follow-up* de três anos.⁷ Os indivíduos

consumidores de *cannabis* no início do estudo apresentaram uma probabilidade significativamente superior de manifestar qualquer nível de sintoma psicóticos no seguimento (OR=2,76; IC 95%:1,18-6,47), bem como níveis graves de sintomas psicóticos (OR=24,17; IC 95%:5,44-107,46) e necessidade de assistência clínica no tratamento da psicose (OR=12,01; IC 95%:2,24-64,34).⁷ Indivíduos consumidores de *cannabis* com sintomas psicóticos, no início do estudo, apresentaram maior risco de desenvolver esquizofrenia, comparativamente a indivíduos não consumidores.⁷

Um estudo de Miller *et al.* utilizou uma população de indivíduos com história familiar de esquizofrenia e verificou que o consumo de *cannabis* era um fator de risco independente para o aparecimento de sintomas psicóticos, com um possível efeito dose-dependente tanto de consumos passados, como atuais.⁵² Os ORs referentes ao consumo de *cannabis* passado e atual foram de 6,1 e 7,4, respetivamente, o que sugere que o risco significativo de desenvolver sintomas psicóticos está relacionado tanto com o padrão do consumo de *cannabis*, como com a vulnerabilidade para a esquizofrenia.⁵²

O estudo *Early Developmental Stages of Psychopathology* (EDSP), de Kuepper *et al.*, utilizou entrevistas pessoais na avaliação de 923 indivíduos da população em geral (com idade entre os 14 e os 24 anos), num estudo de *follow-up* durante 10 anos.⁵³ Foram avaliados em três momentos: no início do estudo, 3,5 anos depois e 8,4 anos depois.⁵³ Em indivíduos sem sintomas psicóticos, nem história de consumo de *cannabis*, no início do estudo, a iniciação do consumo de *cannabis* até ao 2º momento de avaliação, aos 3,5 anos, associou-se a um aumento do risco de desenvolver sintomas psicótico deste momento até ao 3º momento de avaliação, aos 8,4 anos (OR=1,9; IC 95%:1,1-3,1; p=0,021).⁵³ O consumo contínuo de *cannabis* aumentou o risco de sintomas psicóticos persistentes do 2º ao 3º momento de avaliação (OR=2,2; IC=95%:1,2-4,2; p=0,016).⁵³

Um estudo transversal, realizado por Degenhardt *et al.*, também estudou a relação entre o consumo de *cannabis* e sintomas psicóticos.⁵⁴ Verificaram a existência de um efeito dose-dependente, uma vez que o OR aumentava quando eram tidos em conta os critérios do DSM-IV para dependência de *cannabis* (OR=10,8) em comparação com os critérios de abuso de *cannabis* (OR=4,64).⁵⁴

Um estudo alemão de Henquet *et al.* avaliou, durante 4 anos, 2.437 indivíduos entre os 14 e 24 anos, com e sem fatores de risco de psicose.⁵⁵ Verificou-se que o consumo de *cannabis*, no início do estudo, se associou a um aumento da incidência cumulativa de sintomas psicóticos 4 anos depois (OR=1,67; IC 95%:1,1-2,1).⁵⁵ Verificaram também que a predisposição para psicose não era um fator preditivo para consumo de *cannabis*, o que sugere que o consumo leva a sintomas psicóticos e não o contrário.⁵⁵

Um estudo de Rössler, realizado em Zurique, seguiu um grupo de 591 indivíduos com idades entre os 20 e os 21 anos, ao longo de 20 anos, com realização de várias entrevistas para identificar sintomas psicóticos durante esse tempo.⁵⁶ Os resultados indicaram que o consumo de *cannabis* no início do estudo se associava a taxas mais elevadas de sintomas nucleares da esquizofrenia persistentes e que se verificava uma relação dose-resposta (OR=4,3 em consumidores frequentes *versus* 2.3 em consumidores ocasionais).⁵⁶

Giordano *et al.* utilizaram o banco de dados do Registro Nacional Sueco num estudo de caso-controlo de correlação com irmãos, meios-irmãos e primos de primeiro grau.⁵⁷ Os 5.456 indivíduos com diagnóstico inicial de esquizofrenia, avaliados entre 2000 e 2010, foram combinados cada um com cinco controlos sem esquizofrenia.⁵⁷ Verificaram que dentro da população sueca geral, o consumo de *cannabis* foi fortemente associada com o desenvolvimento de esquizofrenia, com um OR de 10,44 (IC=95%: 8,99-12,11).⁵⁷ Esta associação foi substancialmente atenuada por maiores intervalos de tempo entre o consumo de *cannabis* e o diagnóstico de esquizofrenia e pelo controlo de fatores de confusão familiar.⁵⁷

Estudos com pares de gémeos monozigóticos discordantes quanto ao consumo de *cannabis* sugeriram que o controlo total de fatores de confusão familiares reduz a associação entre o abuso de *cannabis* e o desenvolvimento de esquizofrenia para níveis mais modestos, com OR de aproximadamente 3,3 e 1,6 para 3 e 7 anos de intervalo temporal, respetivamente.⁵⁷

Semple *et al.* analisaram sete estudos que relacionavam o consumo de *cannabis* com a esquizofrenia e determinaram um OR de 2,9 (2,3-3,6, IC=95%).⁵⁸

Por outro lado, uma revisão de Macleod *et al.* não encontrou uma associação consistente, mas foi criticada por não ter realizado uma meta-análise.⁵⁹

Uma meta-análise mais recente de 35 estudos longitudinais, realizada por Moore *et al.*, revelou um aumento de 40% do risco de manifestações psicóticas em indivíduos consumidores *cannabis* (OR=1,41; IC 95%:1,2-1,6) e um efeito dose-dependente, sendo maior este risco em indivíduos que haviam consumido mais *cannabis* (OR=2,09; IC 95%: 1,5-2,8).⁶⁰

Muitos outros estudos populacionais avaliaram a evolução da prevalência da esquizofrenia, com as variações do consumo de *cannabis*, ao longo dos anos.⁶¹⁻⁶⁵

Um estudo de Frisher *et al.* não encontrou evidências do aumento da prevalência de psicose e esquizofrenia, no Reino Unido, entre 1996 e 2005, quando o consumo de *cannabis* aumentou.⁶¹ Isto coincide com outros relatos que revelam que o aumento do consumo de *cannabis* na população não foi seguido de um aumento da incidência de perturbações psicóticas.⁶²⁻⁶⁴

Outro estudo semelhante, também realizado no Reino Unido, sugeriu que pode ainda ser demasiado cedo para se detetar qualquer efeito que o aumento do consumo de *cannabis* tenha sobre a incidência da esquizofrenia, porque o aumento mais acentuado do consumo só se verificou a partir da década de 1990 e, como tal, os aumentos da incidência desta doença só se irão provavelmente manifestar nos próximos anos.⁶⁵

Simple *et al.* sugeriram que o expectável aumento do número de casos de esquizofrenia associado ao aumento do consumo de *cannabis*, não ocorreu, porque foi compensado por melhorias ao nível de outros fatores de risco ambientais, nomeadamente nos cuidados pré e perinatais (há evidência que *deficits* de folatos e a hipóxia fetal se associam à esquizofrenia).⁵⁸

Por outro lado, um estudo recente britânico⁶⁶ e um estudo suíço⁶⁷ já relataram aumentos na incidência de psicoses entre os indivíduos do sexo masculino, em coortes de nascimentos das últimas décadas.

Hipóteses de Explicação da Relação entre o Consumo de Cannabis e a Esquizofrenia

Para explicar a associação entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia, detetada em estudos populacionais, foram colocadas várias hipóteses: 1) a hipótese “etiológica”, 2) a hipótese da “automedicação”, 3) a hipótese do “consumo de outras drogas”, 4) a hipótese de “confusão” ou de “fator comum” e 5) a hipótese da “interação” ou “vulnerabilidade”.⁶⁸

Segundo a hipótese “etiológica”, o consumo de *cannabis* seria a causa exclusiva da esquizofrenia.⁶⁸ Contudo, nem todos os indivíduos esquizofrénicos têm história de consumo de *cannabis*, nem há provas que sustentem a hipótese de que a *cannabis* possa causar por si só esquizofrenia *de novo*.⁶⁹ Embora seja verdade que a administração em doses muito elevadas de Δ^9 -THC, em indivíduos saudáveis, produz sintomas psicóticos transitoriamente, semelhantes a esquizofrenia, estes sintomas desaparecem muito rapidamente, não sendo representativos de uma condição psiquiátrica crónica.⁶⁹

Segundo a hipótese da “automedicação”, a relação causa-efeito seria inversa, ou seja, a esquizofrenia levaria ao consumo de *cannabis*, numa tentativa de lidar com os sintomas negativos, ultrapassar a exclusão social, depressão e ansiedade e suprimir os efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos.^{68,70} Os defensores desta teoria argumentam que as

medicações antipsicóticas não conseguem controlar bem os sintomas negativos e como tal alguns doentes utilizariam a *cannabis* como um complemento para atenuar estes sintomas.⁷⁰

O grande problema desta hipótese é que tanto estudos prospetivos, como retrospectivos verificaram que o consumo de *cannabis*, geralmente, antecede o aparecimento de sintomas de esquizofrenia.⁷⁰

Vários estudos procuraram controlar esta hipótese.²⁻⁷ Como já foi mencionado, no estudo sueco, 34 recrutas foram excluídos inicialmente, porque apresentavam sinais de um transtorno psicótico na altura do recrutamento.² Além disso, uma análise de subgrupo foi realizada no grupo que desenvolveu esquizofrenia 5 anos após o recrutamento.^{2,3} Desta maneira foram excluídos os indivíduos que poderiam consumir *cannabis* como forma de automedicação, por sofrerem de esquizofrenia ou sintomas prodrómicos.^{2,3} A relação entre a esquizofrenia e o consumo de *cannabis* permaneceu significativa nos indivíduos que continuaram no estudo.^{2,3}

Os estudos de Israel⁴ e da Holanda⁷ utilizaram indivíduos sem história de sintomas psicóticos como controlos, enquanto os estudos da Nova Zelândia^{5,6} recorreram a técnicas estatísticas para controlar qualquer história anterior de sintomas de distúrbios mentais. Em todas estas análises, os resultados indicaram que o início dos sintomas do espectro da esquizofrenia foi precedido pelo consumo *cannabis*.²⁻⁷ Esta constatação não significa que as pessoas que sofrem de esquizofrenia não consumam ocasionalmente *cannabis* como uma forma de "automedicação", mas sim que o seu consumo aumenta o risco de esquizofrenia mesmo quando a automedicação é descartada como uma explicação.⁶⁸

Além disso, se esta hipótese fosse verdade, seria previsível que a evolução clínica fosse mais favorável nos consumidores de *cannabis*, o que não se verifica.⁷¹⁻⁷³ De facto, estes indivíduos apresentam um pior prognóstico que os esquizofrénicos não consumidores.⁷³

O consumo de *cannabis* é muitas vezes acompanhado pelo consumo de outras drogas, como anfetaminas, opiáceos e cocaína.⁶⁸ Segundo a hipótese do “consumo de outras drogas”, seriam estas drogas e não a *cannabis*, as responsáveis pelo aparecimento de esquizofrenia.⁶⁸ Contudo, após o controle da influência de outras substâncias, em vários estudos, o efeito do consumo da *cannabis* permaneceu.²⁻⁷ Por exemplo, como já mencionado, no estudo sueco, nos indivíduos que consumiram apenas *cannabis* e não outras drogas, a relação dose-resposta permaneceu significativa, com um OR de 1,5 (IC=95%: 1,1-2,0) para aqueles que haviam consumido *cannabis* pelo menos uma vez e de 3,1 (IC=95%: 1,7-5,5), para aqueles que consumiram mais de 50 vezes na vida.³

Segundo a hipótese de “confusão” ou do “fator comum”, o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia apresentam fatores etiológicos e de risco comuns (como a vulnerabilidade genética, traços da personalidade e baixo nível socioeconômico) pelo que a relação entre eles seria espúria.⁶⁸ Vários estudos tentaram, tanto quanto possível, controlar os fatores de confusão.²⁻⁷ O OR torna-se cada vez menor quando ajustado para mais fatores de confusão.²⁻⁷ No estudo sueco,² o OR diminuiu em 30% após o ajuste de fatores de confusão e no estudo holandês⁷ diminuiu 20%. O maior número de fatores de confusão foi contabilizado no segundo estudo da Nova Zelândia.⁶ Depois de controlar vários fatores o *incidence rate ratio* (IRR), comparável com o OR, foi igual a 1,8.⁶ A hipótese de confusão ainda deixa espaço para mais debate, mas não parece encontrar suporte suficiente em estudos de coorte.^{73,74}

Segundo a hipótese de “interação” ou “vulnerabilidade”, o consumo de *cannabis* pode desencadear esquizofrenia, mas apenas em indivíduos que já estavam predispostos a tornarem-se esquizofrênicos, devido a fatores genéticos e/ou outras agressões ambientais precoces.⁶⁸ Segundo esta hipótese, o consumo de *cannabis* não é suficiente, nem necessário para causar esquizofrenia, mas pode atuar como um fator de risco que aumenta a vulnerabilidade e torna mais precoce o início da doença psicótica.⁵⁸

Esta hipótese tornou-se mais plausível através da eliminação da hipótese de “automedicação” e da hipótese do “consumo de outras drogas”, mas também pela constatação de uma relação dose-efeito, segundo a qual quanto maior é o consumo de *cannabis* maior é o risco de desenvolver esquizofrenia.⁶⁸ Atualmente, esta é a hipótese que reúne mais consenso.⁶⁸

Os problemas mais importantes no estudo da relação entre o consumo de *cannabis* e a psicose são as questões da causalidade reversa e do efeito de intoxicação transitório.⁶⁰ A maioria dos estudos incluídos na meta-análise de Moore *et al.* foram capazes de garantir que os resultados psicóticos associados ao consumo de *cannabis*, não se deveram ao efeito de intoxicação transitória.⁶⁰

A prova definitiva da existência de uma relação entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia seria a realização de um estudo em grande escala randomizado, controlado com placebo, no qual indivíduos jovens seriam expostos a longo prazo a Δ^9 -THC.^{76,77} Tendo em conta que o consumo de *cannabis* é ilegal na maioria dos países e o seu efeito prejudicial na função cognitiva já estar bem comprovado, tal ensaio nunca poderá, provavelmente, ser realizado por razões práticas e éticas.^{76,77}

No entanto, já foram realizados alguns ensaios pequenos, de curto prazo, comparando o consumo de *cannabis* e a administração de placebo, em indivíduos saudáveis e indivíduos com história de psicose, que revelaram que a *cannabis* é responsável pela exacerbação transitória da psicose.^{78,79}

Influência da Cannabis nos Neurotransmissores

O sistema endocanabinóide consiste num sistema neuromodulatório lipídico e nos seus recetores, estando envolvido em vários processos fisiológicos (como o apetite, sensação de dor, humor e memória).⁸⁰ Também desempenha um papel fundamental na neurogénese, crescimento axonal e gliogénese.⁸⁰ A sinalização endocanabinóide contribui para determinar a

densidade e posição final de células piramidais imaturas e influencia a diferenciação de neurónios nos fenótipos glutamatérgico ou GABAérgico.⁸⁰ É também sobre este sistema que atuam os canabinóides exógenos.⁸⁰ Nos últimos 25 anos, verificou-se que muitos dos efeitos da *cannabis* (aumento da fome, sedação, redução da ansiedade e diminuição da pressão arterial) imitam as ações de sinalização endocanabinóide.⁸⁰

A descoberta dos componentes primários do sistema endocanabinóide, os endocanabinóides (a anandamida e o 2-araquidonilglicerol) e os recetores canabinóide 1 e 2 (CB1R e CB2R) no final da década de 80 e início da década de 90 do século XX, permitiu uma melhor compreensão dos efeitos da *cannabis* no cérebro.⁸⁰ O achado de valores elevados de endocanabinóides no líquido cefalorraquidiano de esquizofrénicos levantou a possibilidade do sistema endocabinóide ter um papel etiológico na esquizofrenia.⁸¹

Estudos sobre os efeitos dos canabinóides descobriram semelhanças entre as redes funcionais cerebrais prejudicadas pelo consumo de *cannabis* e aquelas que se conhece estarem implicadas na patogénese da esquizofrenia.⁸² Os agonistas canabinóides, nomeadamente o Δ^9 -THC, demonstraram também afetar vários aspetos da cognição, também comprometidos na esquizofrenia.⁸³

Estudos comprovaram que existe um aumento da expressão dos CB1R na adolescência, com expressão máxima no início desta fase.^{80,84} A elevada densidade destes recetores e, possivelmente, a funcionalidade aumentada dos mesmos, na adolescência, levam a supor que os efeitos da *cannabis* no cérebro neste período da vida podem ser fundamentalmente diferente dos efeitos num cérebro maduro.⁸⁰ Na verdade, foi demonstrado que o consumo precoce de *cannabis* está associado a um maior risco de desenvolver uma perturbação psicótica persistente do que a exposição tardia, sugerindo que o cérebro em desenvolvimento é mais vulnerável aos efeitos desta droga.^{60,85}

O consumo de *cannabis* numa idade jovem parece perturbar o estabelecimento de novas conexões corticais, o crescimento dos axónios e a plasticidade sináptica mediada por endocanabinóides, afetando a maturação normal do cérebro e o desenvolvimento neuropsicomotor.^{9,69}

Enquanto o sistema endocanabinóide é protetor contra a desorganização comportamental induzida pela dopamina, a sua infra-regulação pode resultar na sensibilização para estado de *psicose-like*.⁹ A exposição frequente a *cannabis* parece infra-regular a sinalização endocanabinóides normal, nos doentes esquizofrénicos, mas não em indivíduos saudáveis.⁸¹ Há evidências de que esta desregulação no sistema endocanabinóide em idades jovens está associada com a patogénese da esquizofrenia.^{81,87}

Os CB1R estão presentes em elevada densidade no cerebelo, córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, hipocampo e núcleos da base, regiões cerebrais implicadas no circuito neuronal que se julga estar implicado na psicose.^{88,89} Estes recetores são predominantemente pré-sinápticos e localizam-se maioritariamente nos axónios e terminais nervosos, sendo particularmente abundantes nos terminais de interneurónios GABAérgicos e, a um menor nível, nas células piramidais glutamatérgicas.^{88,89} O principal efeito dos canabinóides é a modulação da libertação de neurotransmissores, via ativação pré-sináptica dos CB1R. Os CB1R e os recetores dopaminérgicos de tipo 2 coexistem em várias regiões cerebrais, havendo convergência na transdução de sinal.^{88,89} A interação entre os dois sistemas sugere que os mecanismos dopaminérgicos intervêm na indução de psicose pelos canabinóides.⁸⁹

Dados experimentais sugerem que a estimulação dos CB1R, nomeadamente a nível do córtex pré-frontal dorsolateral e cingulado posterior, pode levar a uma facilitação da libertação de dopamina no sistema mesolímbico e uma desregulação da atividade dopaminérgica, que é fundamental na fisiopatologia da esquizofrenia.^{9,90} Num estudo de Pistis *et al.*, após a exposição a *cannabis*, ratos jovens desenvolveram alterações neuronais de longo

prazo no sistema dopaminérgico mesolímbico.⁹¹ Esta sensibilização da dopamina pode tornar os indivíduos gradualmente mais sensíveis a anormalidades perceptuais e cognitivas induzidas por este neurotransmissor.⁶⁹

Os canabinóides interferem também com a atividade de neurónios dopaminérgicos no córtex pré-frontal, o que poderá explicar os défices cognitivos e sintomas negativos induzidos pela *cannabis*.⁸⁹ A supressão da neurotransmissão inibitória dopaminérgica, bem como GABAérgica, por activação dos CB1R, pode levar a ativação inespecífica do córtex pré-frontal, com interrupção do processamento de sinal, o que resulta numa integração pobre das transmissões transcorticais.⁸⁹ A estimulação da transmissão meso-pré-frontal de dopamina por ativação dos CB1R parece contribuir para os défices de memória de trabalho associados à exposição a *cannabis*.⁸⁹ A hipótese dopaminérgica defende que estas alterações da atividade dopaminérgica estão na base da etiopatogenia da esquizofrenia, sugerindo que os sintomas positivos se devem a hiperatividade dopaminérgica subcortical e límbica e os sintomas negativos e disfunção cognitiva se devem à hipofrontalidade.⁸⁹ Num estudo de D'Souza *et al.*, a administração de haloperidol (antagonista dos recetores dopaminérgicos de tipo 2) não demonstrou reverter os efeitos psicotomiméticos da Δ^9 -THC, indicando que os recetores da dopamina têm um papel menos importante neste fenómeno que os recetores canabinóides.⁶⁹

Por outro lado, no hipocampo e neocórtex, estão presentes CB1R a nível dos axónios terminais de neurónios inibitórios GABAérgicos, que contêm colecistocinina, e têm como alvo as regiões perisomáticas das células piramidais.^{92,93} Os neurónios GABAérgicos desempenham um papel importante na sincronia das células piramidais num intervalo de frequência *gamma* (40 Hz).^{92,93} As oscilações *gamma* desempenham um importante papel em processos perceptivos, de memória e atenção, também alterados na psicose.^{92,93} Estudos demonstraram que os agonistas dos CB1R interrompem a sincronização neuronal, por diminuição da potência de oscilação.^{92,93} Assim, a ativação dos CB1R localizados nos

neurónios GABAérgicos diminui a libertação de ácido gama-aminobutírico (GABA), havendo desinibição e interrupção da sincronização da atividade das células piramidais.^{92,93} Estas alterações interferem com a consolidação da memória e funções associativas e parecem levar a sintomas psicóticos.^{92,93} Os esquizofrénicos têm défices GABAérgicos preexistentes, logo, a diminuição adicional da libertação de GABA poderá explicar a sensibilidade aumentada destes aos efeitos dos canabinóides.^{92,93}

Os efeitos psicomiméticos do Δ^9 -THC podem ainda ser explicados pela interação entre os CB1R e o sistema glutamatérgico.^{92,93} A hipofunção do recetor glutamatérgico N-Metil D-Aspartato (NMDA) pode também estar na origem dos sintomas positivos e negativos e défices cognitivos.^{92,93} Os principais neurónios glutamatérgicos corticais expressam CB1R, verificando-se uma diminuição da transmissão glutamatérgica em regiões cerebrais envolvidas na regulação de funções de *gating*, nomeadamente o hipocampo, córtex pré-frontal, núcleo accumbens e amígdala.^{92,93} Segundo a chamada hipótese glutamatérgica da etiopatogenia da esquizofrenia, os efeitos psicomiméticos antagonistas dos recetores NMDA seriam secundários à indução de hipofunção do recetor NMDA nas células GABAérgicas, com diminuição da libertação do GABA e desinibição das células piramidais.^{92,93} Coloca-se assim a hipótese da redução da libertação do glutamato secundária aos canabinóides poder constituir um mecanismo de indução de psicose.^{92,93}

Por outro lado, pensa-se que um outro canabinóide presente na *cannabis*, o canabidiol (CBD), terá propriedades antipsicóticas semelhante às dos antipsicóticos atípicos, parecendo atenuar os efeitos psicomiméticos do Δ^9 -THC e de outros canabinóides.⁹⁴ Vários estudos notaram que os efeitos psicóticos desencadeados pela administração de Δ^9 -THC, em indivíduos saudáveis, pareciam ser inibidos pelo CBD.⁹⁵⁻⁹⁷

Se por um lado o Δ^9 -THC ativa os recetores canabinóides, o CBD apresenta uma baixa afinidade para estes.^{94,98} As suas propriedades antipsicóticas parecem estar relacionadas com a

sua capacidade de aumentar a disponibilidade da anandamida, ao inibir a sua recaptação e hidrólise enzimática.⁹⁸

Esquizofrénicos expostos ao CBD apresentam uma considerável melhoria dos sintomas positivos, sugerindo que este canabinóide poderá apresentar algum potencial terapêutico sobre a psicose.⁹⁵⁻⁹⁷ O potencial terapêutico desta substância parece ainda estender-se à depressão e à ansiedade.⁹⁵⁻⁹⁷

Há várias décadas, os produtores de *cannabis* têm vindo a reduzir o teor de CBD da *cannabis*, através de processos de reprodução seletiva, uma vez que a maioria dos compradores prefere consumir *cannabis* com uma percentagem superior de Δ^9 -THC.⁹⁴ Mais recentemente, devido à legalização do uso de *cannabis* para fins médicos, em alguns países, alguns produtores começaram a desenvolver estirpes mais ricas em CBD.⁹⁴

O conteúdo variável de CBD na *cannabis* dificulta a interpretação dos estudos que investigam uma relação dose-efeito entre o consumo de *cannabis* e a psicose.⁹⁴⁻⁹⁷

Alterações Neuroanatômicas na Esquizofrénia e Consumo de Cannabis

Uma revisão sistémica de estudos de ressonância magnética de Lorenzetti *et al.* revelou que a exposição a Δ^9 -THC pode afetar a morfologia cerebral.⁹⁸

Estudos imagiológicos de Rais *et al.* verificaram uma redução do volume do cérebro mais acentuada nos esquizofrénicos consumidores de *cannabis* em comparação com doentes não consumidores, num *follow-up* de 5 anos.⁹⁹

Wilson *et al.* encontraram evidências de que indivíduos que começam a consumir *cannabis* antes dos 17 anos apresentam um menor volume cerebral e menor percentagem de substância cinzenta, em comparação com aqueles que começaram a consumir mais tarde e com os não consumidores, e que tal facto não está relacionado com a duração do consumo desta droga.¹⁰⁰

Diversos estudos de ressonância magnética revelaram que os esquizofrênicos consumidores de *cannabis*, quando comparando com os esquizofrênicos não consumidores, apresentam uma perda mais acentuada da densidade da substância cinzenta nos giros fusiforme, temporal médio direito, parahipocampal, paracingulado direito e pós-central esquerdo, no estriado ventral, no lobo da ínsula, precuneus, córtex pré-frontal dorsolateral, occipital lateral, cingulado anterior e posterior e cerebelo.^{101,102} Estudos de Mitelman¹⁰³ e Pantelis¹⁰⁴ revelaram que esquizofrênicos com dimensões reduzidas do córtex cingulado posterior apresentavam pior prognóstico.

O perfil de expressão dos CB1R evolui ao longo do tempo nas regiões cerebrais, havendo um predomínio de recetores na substância branca durante o período embrionário e um padrão de distribuição definitivo, no adulto, na substância cinzenta.⁹³ O estudo de James *et al.* não só relatou uma perda de densidade da substância cinzenta, como também uma redução da integridade da substância branca em esquizofrênicos consumidores de *cannabis* desde idades precoces.¹⁰⁵ A ativação dos CB1R e CB2R é necessária para aumentar a expressão da proteína básica da mielina da substância branca subcortical, pelo que o consumo de *cannabis* interfere com a integridade da substância branca.⁹³ Anormalidades na conectividade da substância branca têm sido relatadas como um marcador neurobiológico fundamental da esquizofrenia, que se pensa surgir a partir da disfunção da mielina e da oligodendróglia.¹⁰⁶

Impacto da História Familiar no Consumo de Cannabis e no Desenvolvimento de Esquizofrenia

Apenas uma proporção muito pequena da população consumidora de *cannabis* desenvolve esquizofrenia, o que sugere que uma vulnerabilidade genética seja necessária, ao invés de existir uma associação direta.⁶⁹ Calcula-se que a hereditariedade da esquizofrenia

seja de aproximadamente 0,8.¹⁰⁷ Os familiares em primeiro grau de indivíduos esquizofrénicos apresentam um risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida de 10% e a concordância entre gémeos monozigóticos é de 50%.¹⁰⁸

Vários estudos revelaram que indivíduos com história familiar positiva de esquizofrenia apresentam um risco aumentado de desenvolverem transtornos psicóticos induzidos pela *cannabis*.¹⁰⁹⁻¹¹⁴ Um destes estudos descobriu que, entre os doentes internados por a psicose aguda, aqueles que apresentavam testes toxicológicos positivos para canabinóides tinham uma probabilidade 10 vezes superior de apresentarem história familiar de esquizofrenia do que os doentes cujos exames toxicológicos foram negativos (7,1 vs 0,7%).¹⁰⁹

Bersani *et al.* constataram que num grupo de doentes com esquizofrenia, 24% dos consumidores de *cannabis* tinham uma história familiar positiva de transtorno psicótico, que só existia em 10% dos indivíduos no grupo dos não consumidores.¹¹⁰

O estudo de Arendt *et al.*, o maior estudo para investigar esta associação (n=2.276.309), determinou que o risco de desenvolver psicose induzida por *cannabis* era 2,5 vezes superior em filhos de mães com esquizofrenia, embora não se verificasse um aumento do risco de conversão a esquizofrenia.¹¹¹

Boydell *et al.* realizaram um estudo retrospectivo sobre o primeiro episódio de esquizofrenia de 757 doentes, dos quais 24% haviam consumido *cannabis* no ano anterior.¹¹² Não registaram uma diferença significativa em termos de história positiva familiar de esquizofrenia entre os consumidores de *cannabis* e os não consumidores, embora o valor fosse superior no primeiro grupo (15 vs 12%).¹¹²

Num estudo de Proal *et al.* verificou-se um aumento do risco mórbido de esquizofrenia em familiares de doentes consumidores e não consumidores de *cannabis* em comparação com controlos saudáveis (p = 0,002 e p>0,001 respetivamente).¹¹³ Neste mesmo estudo não se

verificou uma diferença significativa no risco de desenvolver esquizofrenia entre parentes de indivíduos esquizofrênicos consumidores *versus* não consumidores ($p = 0,43$).¹¹³

Os investigadores do *Genetic Risk and Outcome of Psychosis* estudaram uma grande amostra de doentes com transtornos psicóticos ($n = 1.120$), bem com os respetivos irmãos ($n = 1.057$), comparando-os com um grupo controlo ($n = 590$).¹¹⁴ Descobriram que a relação entre o consumo atual de *cannabis* e os sintomas positivos e negativos foi significativamente maior em irmãos de doentes com transtorno psicótico, quando comparado ao grupo de controlo.¹¹⁴ Além disso, houve uma associação significativa entre os doentes e os irmãos também consumidores de *cannabis* em termos de sintomas positivos, associação essa que não surgiu com irmãos não consumidores.¹¹⁴

Estes achados sugerem uma predisposição familiar para os transtornos psicóticos persistentes precipitada pelo consumo de *cannabis*.¹¹⁴ Assim, numa subpopulação geneticamente predisposta, a *cannabis* parece conferir um risco significativo para a psicose.¹¹⁴

Apesar da evidência consistente de que existe uma forte contribuição genética/familiar tanto para o desenvolvimento da esquizofrenia, como para o consumo de *cannabis*, levanta-se a questão de alguns casos desta associação terem como base fatores de confusão familiar.¹¹⁵ O declínio dos OR com o aumento da semelhança genética em pares de familiares sugere que os fatores de risco genéticos/familiares compartilhados contribuem substancialmente para a associação entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia.¹¹⁵ Ainda assim, estimativas com gémeos monozigótico sugerem que, se os fatores familiares forem totalmente controlados, a associação positiva entre o consumo de *cannabis* e a esquizofrenia continua a verificar-se ($OR=1,67$).¹¹⁵

Impacto do Consumo de Cannabis na Vulnerabilidade Genética associada à Esquizofrenia

Caspi *et al.* realizaram um dos primeiros estudos sobre a interação entre genes e fatores ambientais na esquizofrenia e concluíram que o gene COMT, que codifica a enzima Catecol-O-metiltransferase (que desempenha um papel fundamental na degradação da dopamina no córtex pré-frontal), moderava o risco de transtorno psicótico associado ao consumo de *cannabis* na adolescência.¹¹⁶ O gene da COMT apresenta um polimorfismo comum, no qual a Valina (Val) é substituída pela metionina (Met) no *locus* de 158/108.¹¹⁶ Tal resulta numa atividade enzimática 40% mais elevada e, portanto, numa mais rápida degradação da dopamina.¹¹⁶ Os indivíduos homozigotos Val/Val apresentam níveis de dopamina mais baixos, enquanto os homozigotos Met/Met apresentam os níveis mais elevados e os heterozigotos níveis intermediários.¹¹⁶

Num estudo prospetivo longitudinal, com 803 indivíduos da coorte de Dunedin, seguido por mais de 25 anos, Caspi *et al.* demonstraram que o risco de desenvolvimento de perturbação psicótica em associação com a exposição a *cannabis* era 10 vezes superior nos indivíduos homozigotos Val/Val.¹¹⁷

Dois estudos demonstraram que os indivíduos com o polimorfismo Val apresentam uma maior probabilidade de desenvolver psicose aguda em resposta à exposição ao Δ^9 -THC.^{118,119}

Um estudo espanhol com 748 esquizofrénicos, dos quais 155 eram consumidores de *cannabis*, encontrou uma associação entre a baixa atividade do alelo Met e o consumo de *cannabis* em transtornos psicóticos.¹²⁰ Contudo, alguns estudos recentes não encontraram nenhuma interação entre os polimorfismos deste gene e o consumo de *cannabis* no desenvolvimento da esquizofrenia.^{121,122}

Por outro lado, Estrada *et al.* demonstraram a existência de uma relação dose-efeito dos polimorfismos do gene COMT sobre a idade de início da psicose entre os consumidores

de *cannabis*: os indivíduos homozigotos para o alelo Val apresentavam uma idade média mais precoce de surgimento de transtornos psicóticos aos 15,4 anos, enquanto os homozigotos para o alelo Met apresentavam uma idade média de 18,8 anos e os heterozigotos com atividade enzimática intermediária tinham como média de idade de surgimento de psicose os 17,1 anos.¹²³ Não obstante, não havia maior risco global de transtorno psicótico entre qualquer um dos grupos de polimorfismos.¹²³

Henquet *et al.* examinaram os efeitos dos polimorfismos do gene COMT e um índice de tendência para psicose sobre o desempenho cognitivo e psicose em 30 indivíduos saudáveis que consumiram Δ^9 -THC (na dose de 0,3 mg/kg).¹¹⁸ Descobriram que os indivíduos com o polimorfismo Val/Val e altos scores de tendência para a psicose tinham mais sintomas psicóticos induzidos pelo Δ^9 -THC.¹¹⁸

Outros estudos examinaram a interação dos polimorfismos do gene COMT com outros fatores ambientais.¹¹⁹ Uma análise transversal com 918 indivíduos encontrou uma interação significativa entre o alelo Val do gene COMT, o consumo de *cannabis* e o abuso infantil na moderação da psicose.¹¹⁹ Indivíduos homozigotos para o polimorfismo Val eram mais propensos a sofrer de psicose em associação com o consumo de *cannabis*, no contexto de uma história de abusos na infância.¹²⁴ Confirmando estes resultados, Alemany *et al.* descobriram que a interação entre o alelo Val do gene COMT, o consumo de *cannabis* e uma história positiva de abuso infantil aumentou significativamente o risco de desenvolvimento de sintomas psicóticos positivos e sintomas negativos.¹²⁵

O gene AKT1 é outro gene que se pensa desempenhar um papel na moderação da associação entre o consumo de *cannabis* e distúrbios psicóticos. A enzima proteína quinase B (AKT) inativa a glicogénio sintase quinase 3 (GSK-3) por fosforilação.¹²⁶ Pensa-se que a interação entre a AKT1 e a GSK-3 desempenha um papel numa série de processos celulares importantes, tais como a proliferação celular, a apoptose e a transcrição.¹²⁷ Estudos *in vitro*¹²⁸

e estudos *in vivo*¹²⁹ com ratinhos têm demonstrado que os canabinóides são capazes de estimular a AKT1 via CB1R e CB2R. Estudos *post-mortem* revelaram uma diminuição dos níveis da enzima AKT1 no córtex pré-frontal de esquizofrênicos.^{130,131}

A partir de uma amostra composta por 801 doentes com psicose, 740 irmãos saudáveis dos doentes e 419 indivíduos no grupo de controlo, van Winkel *et al.* demonstraram que os consumidores de cannabis com o genótipo C/C de um polimorfismo específico (rs2494732) do gene AKT1 apresentavam um risco duas vezes maior de serem diagnosticados com um transtorno psicótico.¹³² Além disso, entre os doentes psicóticos, os homocigotos para o alelo C eram duas vezes mais propensos a ter uma história de consumo diário de *cannabis* em comparação com os indivíduos com genótipos T/T.¹³² A importância da interação entre o gene AKT1 e o consumo de *cannabis* foi testada entre caso únicos ($p = 0,007$), sub-análises de caso-irmão ($p = 0,04$) e sub-análise de caso-controlo ($p = 0,057$).¹³²

Um estudo de Di Forti *et al.* confirmou estes achados e encontrou uma interação ainda mais forte.¹³³ Entre os consumidores diários de *cannabis*, aqueles que apresentavam o alelo C/C tinham em média um risco sete vezes superior de desenvolver psicose em relação aos portadores do alelo T/T.¹³³ Os indivíduos com genótipo C/C revelaram um aumento dos efeitos colaterais cognitivos do consumo de *cannabis*, evidenciado por menor pontuação em testes de atenção sustentada.¹³⁴ A evidência experimental preliminar também considerou que um polimorfismo diferente do gene AKT1 (o genótipo GG do rs1130233) como um moderador de sensibilidade para o efeito indutor de psicose aguda do Δ^9 -THC.¹³⁵

Outro gene implicado na moderação dos efeitos da *cannabis* no desenvolvimento de psicose é o DAT1, que codifica o transportador de dopamina, crítico na remoção desta das sinapses no estriado.¹³⁶ Um polimorfismo de um número variável de repetições em tandem (VNTR) designado SLC6A3 foi descrito neste gene.¹³⁶ Um alelo de nove unidades de

repetição deste polimorfismo associa-se a uma atividade enzimática mais baixa e, portanto, níveis mais elevados de dopamina no estriado.¹³⁶

Bhattacharyya *et al.* relataram que os indivíduos com o alelo de nove repetições apresentavam um aumento da sensibilidade aos efeitos psicotomiméticos induzidos pelo Δ^9 -THC.¹³⁵ Houve também uma tendência de maiores efeitos psicotomiméticos induzidos pelo Δ^9 -THC em indivíduos com o genótipo G/G do polimorfismo rs1130233 do gene AKT1 na mesma amostra.¹³⁵ Além disso, houve uma interação sinérgica entre esses genótipos DAT e AKT1 sobre os efeitos psicotomimético do Δ^9 -THC.¹³⁵ Os indivíduos com o alelo GG no AKT1 e portadores do alelo com nove repetições no DAT1 apresentaram uma ativação aumentada do corpo estriado em resposta ao Δ^9 -THC.¹³⁵ Este estudo mostrou também a interação do genótipo DAT1 e do genótipo AKT1 com o Δ^9 -THC na ativação do estriado e mesencéfalo durante a codificação e recuperação da informação verbal, respetivamente.¹³⁵

O gene neuregulina 1 (NRG1) é outro gene relevante em vários processos de desenvolvimento neurológico relacionados com a esquizofrenia.¹³⁷ A deleção heterozigótica deste gene resulta, em experiências com ratinhos, num aumento da sensibilidade a sintomas esquizofrenia-*like* induzidos pelo Δ^9 -THC.¹³⁷

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um fator de crescimento que modula a neuroplasticidade e processos adaptativos envolvidos na aprendizagem e memória.¹³⁸ Estudos em animais demonstraram que a administração intravenosa de Δ^9 -THC altera a expressão de BDNF.¹³⁸ Suchanek *et al.* estudaram a interação entre o polimorfismo Val66Met deste gene e o consumo de *cannabis* com o risco de desenvolvimento de esquizofrenia.¹³⁹ Não verificaram uma associação com o desenvolvimento ou não da doença, mas sim com o desenvolvimento da doença em idades mais precoces.¹³⁹

Decoster *et al.* relataram interações significativas entre o genótipo BDNF, a exposição a *cannabis* e o género dos indivíduos numa coorte de doentes com esquizofrenia.¹⁴⁰ Apenas

nas doentes do sexo feminino, o consumo de cannabis foi associado a uma idade mais precoce de início da psicose em portadoras do alelo Met no BDNF, quando comparados com os indivíduos com genótipo Val/Val.¹⁴⁰

O gene do recetor canabinóide 1 (CNR1) codifica os CB1R.¹⁴¹ O consumo de cannabis pode interagir com genótipos específicos do CNR1, moderando a disfunção cognitiva em doentes com esquizofrenia, mas não parece existir uma interação significativa entre os polimorfismos deste gene e o consumo de *cannabis* no risco de desenvolvimento de distúrbios psicóticos.¹⁴¹

Grandes deleções são mais frequentemente encontradas em indivíduos com esquizofrenia em comparação com controlos saudáveis.^{142,143} Um estudo de Martin *et al.* investigou a diferença na sintomatologia e na taxa de abuso de substâncias entre esquizofrénicos com deleções e duplicações grandes (>500 kb) e raras (<1% da coorte) e os restantes esquizofrénicos.¹⁴²

Evidências de grandes estudos de *genome wide association* (GWA) sugerem que deleções grandes e raras, mas não as duplicações, surgem em maior número nos esquizofrénicos do que nos controlos e parecem associar-se a um aumento da instabilidade do desenvolvimento neurológico e a uma redução do limiar para o qual fatores de risco ambientais desencadeiam o desenvolvimento de psicose.¹⁴³⁻¹⁴⁴ Os indivíduos do grupo com deleções maiores que 500 KB apresentavam taxas menores de consumo de *cannabis* do que o grupo sem grandes deleções (31,7% v 47,5%, $p = 0,02$).¹⁴²

Tal sugere que indivíduos com uma predisposição genética mais forte para a esquizofrenia podem precisar de pouco ou nenhum insulto ambiental para que a doença se manifeste, ao passo que indivíduos com uma menor vulnerabilidade genética necessitam de um maior insulto ambiental para que ocorram manifestações.¹⁴²

Por outro lado, grandes deleções são frequentemente observadas em indivíduos com deficiência intelectual.¹⁴⁵ Esquizofrênicos com grandes deleções são assim mais propensos a défices cognitivos.¹⁴⁵ É possível que os doentes com funções cognitivas piores, sejam menos expostos a substâncias devido as menores capacidades sociais necessárias para a aquisição de substâncias ilícitas.¹⁴⁵ As taxas de abuso de substâncias mais baixas em esquizofrênicos foram documentadas em doentes com Síndrome da Deleção de 22q11.2, mas o estudo sugere que tal possa ser uma característica comum dos doentes com deleções grandes e raras em geral.¹⁴⁶

A interação entre fatores genéticos e o consumo de *cannabis* também parece interferir com a idade de aparecimento da doença.¹³⁸ Embora, no grupo das deleções a interação entre o abuso de *cannabis* e a idade de início da doença não tenha sido significativa ($p = 0,66$), sugerindo um papel independente para as deleções, no grupo das duplicações a interação foi significativa ($p=0,04$).¹⁴² Nos indivíduos que não apresentavam duplicações grandes e raras, o surgimento da esquizofrenia ocorria em idades mais precoces.¹⁴² Uma pesquisa recente sugere que as duplicações no *locus* 22q11 sejam protetoras contra a esquizofrenia, ao atuarem como fator de proteção contra fatores de risco ambientais, atrasando as manifestações da doença.¹⁴⁷

Impacto do Consumo de Cannabis na Idade de Início da Esquizofrenia

As características psicóticas da esquizofrenia surgem tipicamente entre o final da adolescência e os 35 anos.¹ Vários estudos revelaram que o consumo de *cannabis* durante adolescência pode causar uma idade mais precoce de início da psicose.^{37,142,148-152}

Um estudo de Galvez-Buccollini *et al.* revelou que a idade de início do consumo de *cannabis* foi significativamente associada com a idade de início da psicose ($\beta = 0,4$; IC 95%: 0,1-0,7; $p = 0,004$) e a idade da primeira hospitalização ($\beta = 0,4$; IC 95%: 0,1-0,8; $p = 0,008$). O tempo médio entre o início do consumo de *cannabis* e o início da psicose foi de $7,0 \pm 4,3$ anos.¹⁴⁸

No estudo de Martin *et al.*, os esquizofrénicos não consumidores de *cannabis* apresentavam os primeiros sintomas em média aos 23,4 anos e os indivíduos com história de abuso de *cannabis* aos 21,0 anos.¹⁴²

O estudo de Lejoyeux *et al.* revelou que os indivíduos com esquizofrenia consumidores de *cannabis* eram hospitalizados pela primeira vez, devido a esta doença, em média aos 24,3 anos e os não consumidores aos 31,3 anos ($p = 0,003$).³⁷

No estudo de Sugranyes *et al.* a idade média do início da psicose foi de 27,0 anos nos indivíduos que nunca tinham consumido *cannabis*, 25,7 anos nos consumidores esporádicos/frequentes e 24,5 nos consumidores diários de *cannabis*.¹⁴⁹ Neste estudo, o consumo de *cannabis* foi associado a uma diminuição média de 1,93 anos no início da psicose (IC 95%: 0,17-3,70; $p = 0,033$).¹⁴⁹

Num estudo de De Hert *et al.*, o consumo de *cannabis* associou-se a um aparecimento da doença mais cedo em média 1,5 ano, do que em não consumidores.¹⁵⁰

Já o estudo de Veen *et al.* constatou que os consumidores de *cannabis* apresentavam episódios de psicose, em média 7,5 anos mais cedo que os não consumidores (IC 95%: 4,7-10,4 anos).¹⁵¹

Uma grande meta-análise de 83 estudos descobriu que a idade de início da psicose em consumidores de *cannabis* foi 2,7 anos mais precoce do que em não consumidores.¹⁵²

O estudo de Donoghue *et al.* não só revelou que o consumo de *cannabis* estava associado a uma idade de apresentação mais precoce da doença, como também que existia uma redução da diferença de idades de apresentação entre os dois géneros.¹⁵³ Neste estudo, a idade média de apresentação da doença em não consumidores foi de 27,07 anos nos homens e 30,76 nas mulheres e em consumidores surgiu em média aos 25,52 anos nos homens e aos 26,03 anos nas mulheres.¹⁵³

O estudo da coorte de Dunedin descobriu que os indivíduos que começaram a consumir *cannabis* antes dos 15 anos apresentavam um OR superior para “transtorno esquizofreniforme” aos 26 anos (OR = 4,50; IC 95%: 1,11-18,21) em comparação com aqueles que iniciaram o consumo aos 18 anos (OR = 1,65; IC 95%: 0,65-4,18).⁵

Já de acordo com um estudo de Schimmelmänn *et al.*, o consumo de *cannabis* de início precoce só se associava com um início mais precoce da psicose, quando este consumo se iniciava até aos 14 anos.¹⁵⁴

Os estudos sobre a associação entre a idade de surgimento da esquizofrenia e a idade do início de consumo da *cannabis* apresentam algumas limitações, nomeadamente o facto de utilizarem apenas os sintomas psicóticos positivos como uma indicação do início da doença, embora se saiba que os sintomas negativos e os défices cognitivos precedem o início dos sintomas positivos e permitem prever a conversão para a psicose em indivíduos de alto risco.^{155,156}

A interpretação dos dados também é limitada pelo facto do consumo de *cannabis* em idade precoces poder ser parte de um padrão mais amplo de comportamentos exteriorizados em resposta a circunstâncias familiares difíceis.^{153,154} Indivíduos que iniciam o consumo de *cannabis* em idade precoce podem representar uma subpopulação com aspetos que não foram contabilizados nos estudos citados (como a história de abuso ou o nível socioeconómico familiar).^{157,158}

Estudos em animais demonstraram que a exposição a canabinóides na adolescência tem efeitos mais nocivos do que a exposição na idade adulta.¹⁵⁹⁻¹⁶³ Estes estudos sugerem a hipótese da existência de uma “janela de vulnerabilidade”: um período crítico no início da adolescência, no qual o cérebro está particularmente suscetível aos efeitos de indução de psicose da *cannabis*.¹⁵⁹⁻¹⁶³

A idade de início do aparecimento da esquizofrenia é clinicamente relevante devido à crescente importância em identificar preditores de transição para a psicose manifesta em indivíduos com alto risco.¹⁶⁴

Vários estudos também demonstraram existir uma relação entre a idade de início e o prognóstico tanto na resposta ao tratamento agudo, como no tratamento a longo prazo.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

Um estudo de Dragt *et al.* demonstrou que um início do consumo em idades jovens está associado a sintomas precoces de ansiedade, isolamento social, desrealização, défices de memória e dificuldades de concentração.¹⁶⁸

O surgimento da esquizofrenia em idades mais precoces também se associa a maiores riscos de recaída e re-hospitalização, mais dias passados no hospital por ano e pior resposta à medicação antipsicótica.¹⁵²

Diferenças entre Géneros na Esquizofrenia e no Consumo de Cannabis

A incidência geral de esquizofrenia tende a ser um pouco menor em mulheres, particularmente entre os casos tratados.¹ Além disso, a idade média de início é mais tardia nas mulheres.¹ De acordo com Eranti *et al.*, os primeiros sintomas psicóticos ocorrem nos homens em média 1,63 anos mais cedo do que nas mulheres.¹⁶⁹ Normalmente, os homens manifestam sintomatologia entre os 18 e os 25 anos e as mulheres entre os 25 e os 35 anos.¹¹²

No sexo masculino há uma maior ênfase dos sintomas negativos, maior duração da doença, pior ajustamento pré-mórbido, maior disfunção cognitiva e, em geral, um pior prognóstico.¹

Nas mulheres os sintomas tendem a ser mais relacionados com os afetos, existem mais sintomas psicóticos e verifica-se uma maior tendência para estes agravarem com a idade.¹ Neste género há uma maior preservação das competências sociais e o número de hospitalizações necessárias ao longo da vida é menor.¹⁷⁰

Uma das explicações para a diferença de incidência entre géneros relaciona-se com a maior exposição do sexo masculino a fatores de risco, tais como, drogas, nomeadamente a *cannabis* e, por outro lado, ao facto do sexo feminino apresentar fatores protetores do ponto de vista biológico contra a esquizofrenia.¹⁷⁰

No estudo de Lejoyeux *et al.*, os esquizofrénicos consumidores de *cannabis* eram mais frequentemente do sexo masculino (77% vs. 54%, $p = 0,02$).³⁷

Também em Portugal, os homens apresentaram prevalências de consumo de *cannabis* mais elevadas (prevalências ao longo da vida e nos últimos 12 meses de 14,6% e 4,1% na população total e de 21,7% e 7,5% na população jovem adulta) do que nas mulheres (prevalências ao longo da vida e nos últimos 12 meses de 4,4% e 1,3% na população total e de 7,2% e 2,7% na jovem adulta).¹⁷¹

Impacto de História de Abuso na Infância no Consumo de Cannabis e na Esquizofrenia

Estima-se que 65 a 85% da vulnerabilidade para esquizofrenia possa ser atribuída a alterações genéticas e a restante percentagem atribuída a fatores ambientais que interferem com processos neurodesenvolvimentais.¹⁷² Estes fatores incluem para além do abuso de substâncias, como a *cannabis*, a hipóxia fetal, a deficiência fetal de folatos, a idade paterna avançada, as infeções perinatais, o urbanismo, a imigração e acontecimentos de vida negativos.^{2,173}

Recentemente, tem vindo a ser examinada a associação entre os maus tratos na infância, o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de esquizofrenia.^{174,175} Alguns pesquisadores têm demonstrado uma ligação entre abusos na infância e o consumo de *cannabis* subsequente¹⁷⁴ e outros estudos demonstram uma ligação entre os abusos infantis e a psicose posterior.¹⁷⁵

Um estudo transversal realizado por Harley *et al.* encontrou um efeito interativo significativo entre traumas da infância e o consumo de *cannabis* na potenciação do risco de sintomas psicóticos.¹⁷⁶ O OR de experiências de psicose em adolescentes com história de trauma e consumo de *cannabis* foi de 20,9 (IC 95%: 2,3-173,5).¹⁷⁶

Um estudo longitudinal de Konings *et al.* demonstrou uma interação significativa semelhante entre o consumo de *cannabis* e os maus tratos na infância no desenvolvimento de sintomas psicóticos.¹⁷⁷ Ao contrário de outros estudos, este estudo não revelou nenhuma evidência de que uma história de abuso na infância levasse a um consumo subsequente de *cannabis*.¹⁷⁷

Num estudo de Gearon *et al.*, num grupo de mulheres com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e história de abuso de substâncias, 81% relataram história de abusos físicos.¹⁷⁴

A mediana da pontuação da subescala de abuso do *Childhood Trauma Questionnaire* (combinando as subescalas de abuso emocional, físico e sexuais) entre os dependentes de *cannabis* foi de 35,5, em comparação com uma média de 20,5 entre os não dependentes, indicando que os doentes com transtornos do espectro da esquizofrenia e dependência de *cannabis* apresentam uma taxa significativamente maior de história de abuso infantil comparando com os esquizofrênicos não consumidores.¹⁷⁸

Impacto do Consumo de Cannabis na Evolução da Esquizofrenia

Vários estudos sugeriram que o abuso de substâncias tem um impacto deletério sobre o prognóstico de doentes com esquizofrenia,¹⁷⁹⁻¹⁸³ embora outros tenham relatado que doentes com história de consumo de substâncias ilícitas apresentam uma forma menos grave da doença.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

Vários estudos associaram o consumo de *cannabis* em esquizofrênicos a sintomas positivos mais frequentes e graves.^{181-183,187,188} Contudo, outros estudos não encontraram

nenhuma diferença significativa a nível dos sintomas positivos relacionada com o consumo de *cannabis*.^{189,190}

Soyka *et al.* verificaram que os esquizofrénicos com história de abuso de substâncias, (1/3 consumia *cannabis*, embora este grupo não tenha sido estudado individualmente) apresentavam maior incoerência, mais delírios de referência, menos delírios de culpa, mais alucinações visuais e menos *insight*.¹⁹¹

Outros estudos revelaram que o consumo abusivo de *cannabis* está associado com outros tipos de delírios (p=0,046), nomeadamente delírios de grandiosidade (p=0,018), controlo de impulsos mais reduzido (p=0,008), maior duração de atividade imprudente (p=0,023) e menor necessidade de dormir (p=0,023).¹⁹²

No que diz respeito aos sintomas negativos, alguns dos estudos não revelaram diferenças entre consumidores e não consumidores,^{181,183,192} embora, outros estudos tenham relatado menos sintomas negativos em indivíduos com história de consumo de *cannabis*.¹⁹³⁻¹⁹⁵

De acordo com Dubertret *et al.* indivíduos esquizofrénicos com história de abuso de *cannabis* e sem história de abuso de outras substâncias apresentavam menos sintomas de apatia e avolição do que os não consumidores (OR = 0,37; IC 95%: 0,17-0,76).¹⁹⁶ Com dupla estratificação (analisando o consumo de *cannabis* antes *versus* depois do desenvolvimento de esquizofrenia) verificou-se uma menor frequência de sintomas negativos em doentes com história de abuso de *cannabis* antes do início da doença em comparação com os indivíduos que nunca tinham consumido antes da esquizofrenia se manifestar.¹⁹⁶

Inicialmente, supôs-se que os doentes que sofriam de mais sintomas negativos seriam mais predispostos a começar a consumir *cannabis* para aliviar pelo menos em parte esta sintomatologia negativa (a já mencionada hipótese da “automedicação”).⁶⁸ Contrariamente a esta hipótese, o estudo de Rodríguez-Sánchez *et al.* demonstrou que os esquizofrénicos consumidores de *cannabis*, que pararam de consumir durante o primeiro ano da doença (o que

em teoria levaria ao desaparecimento dos supostos efeitos benéficos da *cannabis* e aumento dos sintomas negativos) apresentavam, na verdade, menos sintomas negativos ao fim deste primeiro ano, que os indivíduos que continuaram a consumir.¹⁹⁷

Na verdade, o consumo crónico e pesado de *cannabis* tem sido associado a uma síndrome caracterizada por um predomínio de sintomas negativos, a designada “síndrome amotivacional”, que se caracteriza por apatia, desmotivação, isolamento social, estreitamento do repertório pessoal de interesses, letargia, défices de memória e concentração, dificuldade de raciocínio e tomada de decisões e incapacidade de realização ocupacional.^{198,199} Todos estes sintomas partilham semelhanças com os sintomas negativos da esquizofrenia.^{198,199} O *status* nosológico da síndrome é, no entanto, discutível.^{198,199} Além disso, os fatores de confusão, como o consumo concomitante de múltiplas de substâncias, o baixo nível socioeconómico ou transtornos psiquiátricos pré-existentes podem explicar esta associação.²⁰⁰ Os dados da literatura sobre esta síndrome contrastam com estudos que afirmam que os consumidores de *cannabis* saudáveis têm menor *scores* de esquizotipia negativa em comparação com indivíduos saudáveis não consumidores e que os doentes com esquizofrenia que consomem *cannabis* têm menos sintomas negativos em comparação com os doentes que não consomem.^{110,193}

Vários estudos laboratoriais foram realizados para clarificar a associação entre o consumo de *cannabis* e a sintomatologia em indivíduos esquizofrénicos.⁶⁹ Num estudo de D'Souza *et al.* foi administrado Δ^9 -THC em esquizofrénicos tratados com antipsicóticos e num grupo de controlo.⁶⁹ Verificou-se uma exacerbação dos sintomas positivos nos doentes e indução sintomas negativos nos controlos.⁶⁹ Ao aplicar a *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS), verificou-se um aumento modesto na subescala de sintomas positivos e um aumento significativo na subescala dos sintomas negativos, em ambos os grupos.⁶⁹

Estudos em indivíduos saudáveis, nos quais se administrou Δ^9 -THC por via intravenosa²⁰¹ ou foram utilizados extratos de *cannabis* contendo quantidades predeterminadas de Δ^9 -THC^{202,203} demonstraram que esta substância produzia transitoriamente uma gama de sintomas positivos, qualitativamente semelhantes aos sintomas da esquizofrenia.

A administração de Δ^9 -THC também produz uma variedade de efeitos semelhantes aos sintomas negativos da esquizofrenia, incluindo afeto embotado, afastamento emocional, retardamento psicomotor e empatia reduzida.⁶⁹

Quanto aos parâmetros afetivos, um estudo de coorte, revelou que os esquizofrênicos consumidores de *cannabis* apresentaram melhores *scores* nestes parâmetros.¹⁹⁴ Numa coorte holandesa, foram relatados efeitos positivos da *cannabis* sobre a ansiedade e sintomas depressivos em doentes esquizofrênicos, que consumiram esta droga menos de uma vez por dia, considerados consumidores leves.¹⁷⁹ Outros autores também relataram menos ansiedade e menos sintomas depressivos em doentes esquizofrênicos que consomem *cannabis*,²⁰⁴ enquanto outros estudos revelaram ausência de diferenças.²⁰⁵ Por outro lado, em estudos laboratoriais a administração de Δ^9 -THC associou-se a alterações de humor, como euforia e ansiedade.⁶⁹

Quanto à função cognitiva, os indivíduos saudáveis com história de abuso de *cannabis* tendem a apresentar danos cognitivos, mas os resultados dos estudos em doentes com esquizofrenia são heterogêneos.^{77,206} Diferentes estudos indicaram que a função cognitiva em esquizofrênicos consumidores se encontra prejudicada,^{78,207} outros que é similar^{194,209} ou mesmo melhor que a dos não consumidores.^{209,210}

Vários estudos sugerem que, o consumo crônico e pesado de *cannabis* prejudica a memória em geral e, em particular, a memória de trabalho, a atenção, a função executiva, o QI, a aprendizagem e as capacidades de abstração e da tomada de decisões.^{96,97}

Uma revisão concluiu que o consumo crónico e pesado de *cannabis* se associa a défices de memória, que persistem para além do período de intoxicação agudo e se relacionavam com a frequência, duração, dose e idade de início do consumo.²¹¹

No estudo laboratorial de D'Souza *et al.*, a administração de Δ^9 -THC prejudicou a memória imediata de modo dose-dependente, quer em indivíduos esquizofrénicos, como no grupo de controlo.⁶⁹ Os esquizofrénicos apresentaram uma maior sensibilidade aos efeitos do Δ^9 -THC sobre a memória imediata.⁶⁹ De modo semelhante, verificou-se uma desregulação significativa da memória a longo prazo, sem diferenças significativas entre os dois grupos.⁶⁹

Os esquizofrénicos consumidores de *cannabis*, em comparação com os doentes não consumidores tendem a cometer mais erros na tarefa de *Spatial Working Memory*, que testa a memória espacial, mas também a impulsividade e detetam menos sequências alvo no teste *Rapid Visual Information Processing*, o que significa que apresentam um prejuízo da atenção sustentada e mais erros por precipitação.²¹² Tal está em sintonia com estudos que revelaram a elevada impulsividade e prejuízo nos processos de tomada de decisão e assunção de riscos dos esquizofrénicos consumidores desta droga.^{213,214}

Estes doentes também apresentam pontuações mais baixas no *Wisconsin Card Sorting Test*, que examina funções executivas, como o planeamento, flexibilidade do pensamento, memória de trabalho, monitoração e inibição de perseverações.^{215,216}

Por outro lado, estes doentes não apresentaram défices da memória verbal em dois dos três estudos que utilizaram *Buschke's Selective Reminding Test*, um teste de memorização de palavras.²¹⁷⁻²¹⁹ Quando os dados do terceiro estudo foram estratificados com base na idade de início do consumo de *cannabis*, foi notado um défice significativamente maior naqueles que começaram a consumir antes dos 17 anos.²²⁰

Quanto ao desempenho em testes de inteligência, alguns estudos sugerem que o consumo crónico de *cannabis* em indivíduos saudáveis se associa a piores resultados^{221,222}

enquanto outros não registaram nenhum prejuízo.^{223,224} Um estudo longitudinal revelou que os indivíduos com história de consumo persistente de *cannabis* eram mais propensos do que os não consumidores a experimentarem uma queda significativa no QI.²²⁵ Aqueles que consumiram desde a adolescência apresentaram em média uma diminuição de oito pontos no QI entre a infância e a idade adulta.²²⁵ Outra constatação importante do estudo foi que o declínio do QI não pareceu reverter após a cessação do consumo de *cannabis*.²²⁵

Contudo, estudos sugeriram que esquizofrénicos com história de abuso de *cannabis* na altura do primeiro episódio psicótico apresentam um melhor desempenho numa vasta gama de testes cognitivos em comparação com os doentes não consumidores.²²⁶⁻²²⁸ De acordo com o estudo de DeRosse *et al.* em comparação com o grupo não consumidor de *cannabis*, o grupo de consumidores demonstrou um desempenho significativamente melhor de velocidade de processamento (*testes Trail Making A e B*), fluência verbal (nomeação animal) e aprendizagem e memória verbal (*California Verbal Learning Test*).²⁰⁹

Os doentes consumidores de *cannabis* parecem ser um subgrupo com um melhor ajustamento pré-mórbido, melhores funções cognitivas frontais pré-mórbidas e um maior QI pré-mórbido.²²⁹ De acordo com o estudo de Rodríguez-Sánchez *et al.* indivíduos com história de consumo de *cannabis* apresentavam, na altura do primeiro episódio melhor desempenho em tarefas relacionadas com o córtex pré-frontal.¹⁹⁷ Portanto, apesar do consumo contínuo de *cannabis* resultar num declínio do desempenho cognitivo individual, quando comparados aos não consumidores, parecem ter um desempenho relativamente melhor, pelo menos na altura do diagnóstico.¹⁹⁷ É provável que os consumidores de *cannabis* tenham um QI pré-mórbido relativamente alto, como evidenciado pela sua capacidade de obter uma substância ilícita, numa idade tão precoce.²³⁰ Além disso, indivíduos com melhores capacidades cognitivas e de interação social podem ser mais propensos ao consumo de *cannabis*, devido a um maior número de contactos sociais.²³¹ Um estudo revelou que indivíduos esquizofrénicos que tinham

consumido *cannabis* antes dos 15 anos apresentavam melhores funções sociais do que os não consumidores ($p=0,02$).²³²

Outra explicação para a melhor função cognitiva destes doentes baseia-se no efeito da *cannabis* na neurotransmissão dopaminérgica.²³³ A administração aguda de agonistas canabinóides aumenta a atividade frontal da dopamina.²³³ Segundo Cohen *et al.*, se a *cannabis* fosse usada esporadicamente ou em doses baixas poderia melhorar a função cognitiva relacionada com o lobo frontal.²³³ Contudo, um consumo repetido ou crónico de *cannabis* pode causar uma redução adaptativa da libertação da dopamina no córtex pré-frontal e, por conseguinte, prejuízo a longo prazo do desempenho cognitivo.^{233,234} Apesar do maior QI pré-mórbido, é de notar que os esquizofrénicos que haviam consumido *cannabis* antes dos 18 anos apresentavam um rendimento académico mais pobre, no final da adolescência ($p<0.001$).²³⁰ Além disso, vários estudos revelaram que a abstinência de *cannabis* está associada a um melhor desempenho cognitivo nos indivíduos com esquizofrenia.^{211,235-237}

Tem-se vindo a demonstrar que o consumo de *cannabis* em esquizofrénicos se associa a desfechos clínicos e sociais piores.^{238,239} Em vários estudos longitudinais, os doentes consumidores de *cannabis* mostram taxas de recaída e exacerbações mais elevadas^{33,179,204} e menor intervalo de tempo entre recaídas.^{240,241}

Os esquizofrénicos consumidores de *cannabis* apresentam uma duração média de hospitalização no primeiro internamento superior aos não consumidores (59 dias vs 30 dias), bem como uma taxa média de novos internamentos mais alta (10 vezes vs 4 vezes).²⁴² O total de número de dias de hospitalização ao longo da vida foi superior em doentes com história de consumo *cannabis* em comparação com os não consumidores (547 dias contra 184 dias).²⁴²

É possível que não seja só o consumo de *cannabis* por si, mas fatores relacionados, como a baixa adesão ao tratamento, que sejam responsáveis pelas recaídas e hospitalizações mais frequentes.^{243,244} O fato da *cannabis* ser uma substância ilícita, associada com uma

subcultura criminal, pode associar-se a uma pior adesão terapêutica e desmotivação para o tratamento.^{243,244}

Coldham *et al.* verificaram que o consumo de *cannabis* se relacionava com um risco 2,4 vezes superior de não adesão terapêutica ($p < 0.001$) e um risco de 6,4 vezes superior de abandono do tratamento ($p = 0,034$), comparado com os doentes não consumidores.²⁴⁴

Um estudo demonstrou que o consumo de *cannabis* influencia negativamente a resposta aos medicamentos antipsicóticos, nas primeiras 12 semanas de tratamento.²⁴⁵ Os indivíduos consumidores apresentaram mais efeitos colaterais dos antipsicóticos ($p = 0,01$).²⁴⁵ Dos esquizofrênicos não consumidores 76,7% realizavam o tratamento regularmente, mas apenas 46,7% de doentes com história de abuso de *cannabis* aderiam à medicação ($p = 0,019$).²⁴⁵

Para além de uma adesão reduzida dos antipsicóticos, estes doentes também apresentam menos acesso a intervenções não-farmacológicas.²⁴⁵

O tratamento da esquizofrenia pode ser mais eficaz se os prestadores de cuidados de saúde abordarem a questão do consumo de *cannabis*.²⁴⁵ Na maioria dos casos, os distúrbios de dependência de substâncias não são reconhecidos e os doentes não recebem tratamento para o seu vício.²⁴⁶ Em casos piores, o consumo de *cannabis* é tolerado pelos departamentos psiquiátricos, que erroneamente consideram esta substância como uma estratégia dos doentes para lidarem com a sua doença e os efeitos colaterais da medicação.²⁴⁶ Quando o diagnóstico de abuso ou dependência de uma substância é estabelecido num doente, vícios e distúrbios psiquiátricos coexistentes devem ser tratados de forma síncrona e não sequencialmente.²⁴⁶ O tempo de internamento em serviços de psiquiatria oferece uma oportunidade única para os esquizofrênicos com comorbilidades de dependências receberem informações e começarem a beneficiar de um tratamento adequado.²⁴⁶

Conclusão/Discussão

Vários estudos revelaram que o consumo de *cannabis*, particularmente nos jovens, se associa a aumentos significativos do risco de desenvolvimento de esquizofrenia e que este risco é tanto mais elevado, quanto maior é o consumo. Foram colocadas várias hipóteses para explicar esta relação, sendo a hipótese da “interação” ou “vulnerabilidade” aquela que, atualmente, reúne maior consenso. Segundo esta hipótese, o consumo de *cannabis* pode desencadear esquizofrenia, mas apenas em indivíduos com uma vulnerabilidade genética de base e/ou sujeitos a outras agressões ambientais precoces. Como tal, o consumo de *cannabis* não parece ser um fator suficiente, nem necessário ao surgimento da esquizofrenia, mas atua como um importante fator risco.

Na verdade, foram descobertas semelhanças entre as redes funcionais cerebrais afetadas pelo consumo da *cannabis* e aquelas que estão implicadas na etiopatologia da esquizofrenia. A elevada expressão de recetores canabinóides no cérebro dos adolescentes, parece tornar os indivíduos desta faixa etária particularmente vulneráveis aos efeitos da *cannabis*. De facto, os indivíduos esquizofrénicos com história de consumo de *cannabis* apresentam, em média, idades mais precoces de surgimento da esquizofrenia, quando comparados com os doentes não consumidores.

Além disso, indivíduos esquizofrénicos consumidores de *cannabis* apresentam menor volume cerebral, uma perda mais acentuada da densidade da substância cinzenta e anormalidades na conectividade da substância branca.

Quanto ao impacto do consumo desta droga na evolução da doença, os resultados dos estudos são muito heterogéneos. Em geral, o consumo de *cannabis* associa-se a um pior prognóstico da esquizofrenia. Estes indivíduos apresentam, em relação aos não consumidores, mais sintomas positivos e défices de memória, menor adesão terapêutica e taxas superiores de recaídas, exacerbações e hospitalizações.

Os resultados dos estudos que relacionam o consumo da *cannabis* com a esquizofrenia têm profundas implicações para a saúde pública.

O controle do consumo de *cannabis*, particularmente em populações vulneráveis é suscetível de ter efeitos benéficos sobre a morbidade psiquiátrica. Iniciativas com o objetivo de reduzir o consumo da *cannabis* entre os jovens poderiam, portanto, ter um impacto positivo na prevenção de futuros casos de esquizofrenia.

A circunstância de se tratar de um fator modificável realça a importância da prevenção primária da esquizofrenia através da educação para a saúde, da intervenção clínica e de medidas de enquadramento social.

Os médicos e os políticos envolvidos na área da saúde têm assim a responsabilidade de incentivar intervenções suscetíveis de reduzir o consumo de *cannabis*, particularmente em populações vulneráveis.

Referências Bibliográficas

- 1.American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- 2.Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987; 2:1483–1486
- 3.Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*. 2002; 325: 1199–1201.
- 4.Weiser M, Knobler HY, Noy S, Kaplan Z. Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2002. 114:949–5510.
- 5.Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002; 325: 1212–1213.
- 6.Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 2003; 33:15–21.
- 7.van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156:319–3271.
- 8.Johnston LD, O'Malley PM, Bachman HG, Schulenberg JE. *Monitoring the Future National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2011*. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2012.
- 9.Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Nunez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*. Berl. 2009; 206:531–49.
- 10.Hill NH. Clearing the smoke: what do we know about adolescent cannabis use and schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci*. 2014; 39:75-77.

11. Wright P. Schizophrenia and related disorders. *Core Psychiatry*. 2000; 259-292.
12. World Health Organisation. (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)*. Geneva: WHO.
13. Afonso P. (2002). *Esquizofrenia conhecer a doença*. Lisboa: Climepsi
14. Bijl RV, De Graaf R, Ravelli A, Smit F, Vollebergh WAM. Gender and age-specific first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2002; 37: 372–379.
15. Vaz Serra A, Pereira M, Leitão JP. (2010) *Qualidade de vida e saúde: Uma abordagem na perspectiva da Organização Mundial de Saúde*. 271-298. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
16. Palha F, Teixeira JM (2009). *Factores Sociais e Culturais da Esquizofrenia em Portugal: situação actual e perspectiva dos profissionais*. Linda-a-Velha: Atlas.
17. Mechoulam R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. *Br J Pharmacol*. 2005;146:913–510.
18. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, et al. Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci*. 2010; 55:1209–1710.
19. Moreau J. *Hashish and Mental Illness*. New York, NY: Raven; (1973).
20. Reilly D, Didcott P, Swift W, Hall W. Long-term cannabis use: characteristics of users in an Australian rural area. *Addiction*. 1998; 93:837–4610.
21. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev*. 2003; 22:453-6010.

22. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), European Drug Report 2014: Trends and Developments, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon, Portugal, 2014.
23. III Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoactivas na População Geral-Portugal 2012, Coleção Estudos-Universidades, Edição Instituto da Droga e Toxicodependência, Lisboa, 2012.
24. Sinopse Estatística. Portugal 2012. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Divisão de Estatística e Investigação. 2014.
25. ESPAD Report 2003. Alcohol and Other Drug Use Among Students in 35 European Countries, Hibell B, Andersson B, Bjarnason T, Ahlström S, Balakireva O, Kokkevi A, Morgan M (2004): The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and the Pompidou Group at the Council of Europe. Stockholm: Sweden.
26. 2007 ESPAD Report - Substance Use Among Students in 35 European Countries, Björn Hibell, Ulf Guttormsson, Salme Ahlström, Olga Balakireva, Thoroddur Bjarnason, Anna Kokkevi, Ludwig Kraus (2009): The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN). Stockholm: Sweden
27. 2011 ESPAD Report - Substance Use Among Students in 36 European Countries, Björn Hibell, Ulf Guttormsson, Salme Ahlström, Olga Balakireva, Thoroddur Bjarnason, Anna Kokkevi, Ludwig Kraus (2011): The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN). Stockholm: Sweden. 390 pages, including graphs and tables.
28. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr. Res.* 1999; 35:93–100
29. Westermeyer, J., 2006. Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *Am. J. Addict.* 2006; 15: 345–355.

30. Barnett J, Werners U, Secher S, Hill K, Brazil R, Masson K, Pernet D, Kirkbride J, Murray G, Bullmore E, Jones P. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry*; 2006; 190 (6): 515–520.
31. van Mastrigt S, Addington J, Addington D. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2004; 39 (1): 69–72.
32. Cantwell R, 2003. Substance use and schizophrenia: effects on symptoms, social functioning and service use. *Br. J. Psychiatry.* 2003; 182: 324–329.
33. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, Miller D, McGee M, Khan A, Canive JM, Davis SM, Hsiao JK, Lieberman JA. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr. Res.* 2008; 100: 39–52.
34. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis G, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 252:86–92.
35. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2001; 50: 71-83.
36. Mariem H, Zalila H, Khelifa E, Ben Assi W, P-10 - Clinical features of schizophrenia in patients with a history of cannabis use. *European Psychiatry.* 2012; 27:1-1
37. Lejoyeux M, Basquin A, Koch M, Embouazza H, Chalvin F, Ilongo M, Cannabis use and dependence among French schizophrenic inpatients. *Frontiers in Psychiatry.* 2014; 82:1-6
38. Faber G, Smid HG, Van Gool AR, Wunderink L, van den Bosch RJ, Wiersma D. Continued cannabis use and outcome in first-episode psychosis: data from a randomized, open-label, controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2012; 73: 632–638.

39. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Galderisi S, Davidson M. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr. Res.* 2013; 147: 132–139.
40. Veling W, Mackenbach J, van Os J, Hoek H. Cannabis use and genetic predisposition for schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med.* 2008; 38(9): 1251-56.
41. Di Forti M. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009; 195(6): 488-91.
42. Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., Miettunen, J., 2009. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* Apr 22. Electronic publication ahead of print.
43. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry.* 2005; 187:510–510
44. Chaudry HR, Moss HB, Bashir A, Suliman T. Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Addict.* 1991; 86:1075–8110.
45. Cohen SI. Cannabis consumption and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1994; 165:410–110.
46. Basu D, Malhotra A, Bhagat A, Varma VK. Cannabis psychosis and acute schizophrenia. a case-control study from India. *Eur Addict Res.* 1999; 5:71–310.
47. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet.* 1998; 352:1611–610.
48. Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H, Vormaa H, Wahlbeck K, Pirkola SP. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:94–910.
49. Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *British Journal of Psychiatry.* 1990; 157: 25–33.

50. Heeler H, Dingemans P, Linszen D. Cannabis and schizophrenia: a review. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*. 1992;34: 699–708.
51. Bowers M, Boutros N, D'Souza D C, Madonick S. Substance abuse as a risk factor for schizophrenia and related disorders. *Int J Mental Health*. 2001; 30: 33–57.
52. Miller P, Lawrie S M, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone E C. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001; 36: 338–342.
53. Kuepper R, Van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011;342:738-1136.
54. Degenhardt L, Hall W. The association between psychosis and problematical drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med*. 2001; 31:659–681.
55. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2005;330(7481):11.
56. Rössler, W. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res*. 2007; 92(1-3): 1-14.
57. Giordano G, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J, Kendler K. The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychological Medicine*. 2015; 45: 407-414.
58. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005; 19: 187–194.

59. Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet*. 2004; 363:1579–8810.
60. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*; 2007; 28;370(9584):319-28.
61. Frisher M, Crome I, Martino O, Croft P. Assessing the impact of cannabis use on trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005. *Schizophrenia Research*. 2009; 113: 123–128.
62. Macleod J, Davey Smith G, Hickman M. Does cannabis cause schizophrenia? *Lancet*. 2006; 367, 1055.
63. Arsenuit L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br. J. Psychiatry*. 2004; 184: 110–117.
64. Rey JM, Tennant CC. Cannabis and mental health. *BMJ*. 2002; 325: 1183–1184.
65. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction*. 2007;102(4):597-606.
66. Boydell J, van Os J, McKenzie K, et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ*. 2001;323:1336–1338.
67. Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I, Haker H, Murray RM, Rossler W. Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophr Res*. 2007;95(1-3):9-18.
68. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*. 2003; 99:425–430

69. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29 :1558-72.
70. Hall W. Is cannabis use psychotogenic? *Lancet*.2006;367:193-5.
71. Realini N, Rubino T, Parolaro D. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacol Res.* 2009;60(2):132-8.
72. Loberg EM, Hugdahl K. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front Hum Neurosci.* 2009;3:53.
73. Schaub M, Fanghaenel K, Stohler R. Reasons for cannabis use: patients with schizophrenia versus matched healthy controls. *Aust N Z J Psychiatry*2008 Dec;42(12):1060-5.
74. Ongur D, Lin L, Cohen BM. Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Compr Psychiatry*.2009;50(1):13-9.
75. Hollis C, Groom MJ, Das D, Calton T, Bates AT, Andrews HK, Jackson GM, Liddle PF. Different psychological effects of cannabis use in adolescents at genetic high risk for schizophrenia and with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Schizophr Res.*2008;105(1-3):216-23.
76. Solowij N, Michie PT. Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci.*2007; 32: 30–52.
77. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA.* 2002; 287: 1123–31.
78. D'Souza DC, Bi-Saab WM, Madonick S, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 594–608.

- 79.Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val¹⁵⁸Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition.
- 80.Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21-47.
- 81.Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich H M, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport.*1999; 10: 1665–1669
- 82.Loeber R, Yurgelun-Todd D. Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: implications for frontocerebellar dysfunction. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1999; 14: 291–304
- 83.Emrich H M, Leweke F M, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997; 56: 803–807
- 84.Uhlhaas PJ, Roux F, Rodriguez E, Rotarska-Jagiela A, Singer W. Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14:72–80
- 85.Kantrowitz JT, Nolan KA, Sen S, Simen AA, Lachman HM, Bowers MB, Jr. Adolescent Cannabis Use, Psychosis and Catechol-O-Methyltransferase Genotype in African Americans and Caucasians. *Psychiatr Q.*2009; 25:213-8.
- 86.Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience.*2001; 103: 9–15
- 87.Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology.*2004;29:2108–14.

- 88.Sundram S. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol*.2006;21(4):245-54.
- 89.Luzi S, Morrison PD, Powell J, di Forti M, Murray RM. What is the mechanism whereby cannabis use increases risk of psychosis? *Neurotox Res*.2008;14(2-3):105-12.
- 90.Pertwee RG. The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids.*AAPS J*.2005;7:E625–54.
- 91.Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Gessa GL, Muntoni AL. Cannabinoids modulate neuronal firing in the rat basolateral amygdala: evidence for CB1- and non-CB1-mediated actions. *Neuropharmacology*. 2004;46:115–125.
- 92.D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.2009;259(7):413-31.
- 93.Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry*.2009;21(2):152-62.
94. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, et al. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des*.2012.18:51
- 95.Karniol IG, Carlini EA. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9 tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*.1973; 33: 53–70.
- 96.Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*.1982; 76: 245-50.
- 97.Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*.2008; 30: 271-80.
- 98.Lorenzetti V. Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst Use Misuse*.2010; 45(11):1787-808.

99. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff PH, Kahn R. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165:490–496.
100. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman R E, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis*. 2009; 19: 1–22
101. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H., Vickers J, James S, Voets N, Watkins K, Matthews PM, James A. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*. 2007. 130, 2375–2386.
102. Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CI, Betensky JD, Lencz T. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*. 2007; 190: 230–236.
103. Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2005; 72: 91–108.
104. Pantelis C , Velakoulis D, McGorry. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003; 361: 281–288.
105. James A, Hough M, James S., reater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophrenia Research*. 2011; 128:91-97.
106. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:443–456.
107. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet*. 2000; 97 (1):12–17.

108. Gejman P, Sanders A, Kendler K. Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet*.2011; 12(1):121-44.
109. McGuire P, Jones P, Harvey I, Williams M, McGuffin P, Murray R. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res*.1995;15:277–811.
110. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis G, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.2002;252:86–92.
111. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*.2008; 65:1269–7410.
112. Boydell J, Dean K, Dutta R, Giouroukou E, Fearon P, Murray R. A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophr Res* (2007) 93:203–1010.
113. Proal A, Fleming J. A controlled family study of cannabis users with and without psychosis. *Schizophrenia Research*. 2014;152(1):283-8
114. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to pot—a review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry*. 2014;5:54.
115. Sullivan, PF, Kendler, KS, Neale, MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry*.2003; 60 (12), 1187–1192.
116. Kantrowitz JT, Nolan KA, Sen S, Simen AA, Lachman HM, Bowers MB., Jr Adolescent cannabis use, psychosis and catechol-O-methyltransferase genotype in African Americans and Caucasians. *Psychiatr Q*.2009;80:213–810.
117. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism

in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*.2005; 57:1117–2710.

118.Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M, et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*.2006; 31:2748–5710.

119.Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananas L, Van Os J, et al. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of “switching on” hallucinations in the flow of daily life.*Acta Psychiatr Scand*.2009;119:156–6010.

120.Costas J, Sanjuan J, Ramos-Rios R, Paz E, Agra S, Tolosa A, et al. Interaction between COMT haplotypes and cannabis in schizophrenia: a case-only study in two samples from Spain. *Schizophr Res*.2011;127:22–710.

121.Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O’Donovan MC, et al. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry*.2007;191:402–710.

122.Zammit S, Owen MJ, Evans J, Heron J, Lewis G. Cannabis, COMT and psychotic experiences. *Br J Psychiatry*.2011;199:380–510.

123.Estrada G, Fatjo-Vilas M, Munoz MJ, Pulido G, Minano MJ, Toledo E, et al. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand*.2011;123:485–9210.

124.Vinkers CH, Van Gastel WA, Schubart CD, Van Eijk KR, Luykx JJ, van Winkel R, et al. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT ValMet polymorphism. *Schizophr Res*.2013; 150(1):303–1110.

125. Alemany S, Arias B, Fatjo-Vilas M, Villa H, Moya J, Ibanez MI, et al. Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 129(1):54–6210.
126. Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature.* 1995; 378:785–910.
127. Scheid MP, Woodgett JR. PKB/AKT: functional insights from genetic models. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:760–810.
128. Sánchez MG, Ruiz-Llorente L, Sánchez AM, Díaz-Laviada I. Activation of phosphoinositide 3-kinase/PKB pathway by CB(1) and CB(2) cannabinoid receptors expressed in prostate PC-3 cells. Involvement in Raf-1 stimulation and NGF induction. *Cell Signal.* 2003;15:851–910.
129. Ozaita A, Puighermanal E, Maldonado R. Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain. *J Neurochem.* 2007;102:1105–1410.
130. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia. *Nat Genet.* 2004;36:131–710.
131. Thiselton DL, Vladimirov VI, Kuo P-H, McClay J, Wormley B, Fanous A, et al. AKT1 is associated with schizophrenia across multiple symptom dimensions in the Irish study of high density schizophrenia families. *Biol Psychiatry.* 2008;63:449–5710.
132. van Winkel R. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68:148–5710.
133. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A, et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry.* 2012; 72:811–610.

- 134.van Winkel R, Van Beveren NJ, Simons C. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology*.2011; 36:2529–3710.
- 135.Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, Crippa JA, Kambeitz J, Prata D, et al. Preliminary report of biological basis of sensitivity to the effects of cannabis on psychosis: AKT1 and DAT1 genotype modulates the effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on midbrain and striatal function. *Mol Psychiatry*.2012; 17:1152–510.
- 136.Talkowski ME, Kirov G, Bamne M, Georgieva L, Torres G, Mansour H, et al. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum Mol Genet*.2008; 17:747–5810.
- 137.Boucher AA, Arnold JC, Duffy L, Schofield PR, Micheau J, Karl T. Heterozygous neuregulin 1 mice are more sensitive to the behavioural effects of Delta9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*.2007;192:325–3610.
- 138.D'Souza DC, Pittman B, Perry E, Simen A. Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. *Psychopharmacology (Berl)*.2009;202(4):569-78.
- 139.Suchanek R, Owczarek A, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Kucia K, Kowalski J. BDNF val66met polymorphism is associated with age at onset and intensity of symptoms of paranoid schizophrenia in a Polish population. *J. Neuropsychiatry Clin.Neurosci*.2013. 25 (1), 88–94.
- 140.Decoster J, Van Os J, Kenis G, Henquet C, Peuskens J, De Hert M, et al. Age at onset of psychotic disorder: cannabis, BDNF Val66Met, and sex-specific models of gene-environment interaction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.2011;156B:363–910.
- 141.Ho BC, Wassink TH, Ziebell S, Andreasen NC. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*.2011; 128:66–7510.

142. Martin A, Robinson G, Reutens D. Cannabis abuse and age at onset in schizophrenia patients with large, rare copy number variants. *Schizophr Res.* 2014 May;155(1-3):21-5.
143. Owen M., Craddock N, O'Donovan MC.. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010;67 (7): 667–673.
144. Levinson DF, Duan J, Oh S. Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am. J. Psychiatry.* 2011 168 (3), 302–316.
145. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet.* 2011. 7 (11)
146. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am. J. Psychiatry.* 2003; 160 (9), 1580–1586.
147. Rees E, Kirov G, Sanders A. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2013. 19 (1), 37–40.
148. Galvez-Buccollini A, Ashely C. Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 2012; 139(1-3): 157–160.
149. Sugranyes G, Flamarique. Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 2009; 24 (5). 282–286.
150. Hert A, Martien A, Tihana B. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):270-6.
151. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS, 2004. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 161 (3), 501–506.
152. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:555–6110.

153. Donoghue K, Gillian A. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data From the ÆSOP study. *Psychological Medicine*. 2013;43:155–167.
154. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, Kupferschmid S, Karow A, Schultze-Lutter F, et al. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis – a study in first-episode patients. *Schizophr Res*. 2011;129:52–610.
155. Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Diwadkar V, Montrose DM, et al. Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci*. 2010;3:62.10.
156. Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005;162:71–810.
157. Rogosch FA, Oshri A, Cicchetti D. From child maltreatment to adolescent cannabis abuse and dependence: a developmental cascade model. *Dev Psychopathol*. 2010;22:883–9710.
158. Griffith-Lendering MF, Huijbregts SC, Mooijaart A, Vollebergh WA, Swaab H. Cannabis use and development of externalizing and internalizing behaviour problems in early adolescence: a TRAILS study. *Drug Alcohol Depend*. 2011;116:11–710.
159. O’Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *J Psychopharmacol*. 2004;18:502–810.
160. Cha YM, White AM, Kuhn CM, Wilson WA, Swartzwelder HS. Differential effects of delta9-THC on learning in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;83:448–5510.
161. Quinn HR, Matsumoto I, Callaghan PD, Long LE, Arnold JC, Gunasekaran N, et al. Adolescent rats find repeated Delta(9)-THC less aversive than adult rats but display greater

residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacology*.2008;33:1113–2610.

162.Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol*.2008;13:253–6310.

163.Schneider M, Schomig E, Leweke FM. Acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. *Addict Biol*.2008;13:345–5710.

164.Compton MT, Kelley ME, Ramsay CE, Pringle M, Goulding SM, Esterberg ML, Stewart T, Walker EF. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am. J. Psychiatry*.2009;166 (11):1251–1257.

165.Crespo-Facorro B, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, Vazquez-Barquero J. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J. Psychiatr. Res*.2007; 41:659–666.

166.McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D.Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch. Gen. Psychiatry*.2010; 67 (5):440–447.

167.Rabinowitz J, Levine S, Hafner H. A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophr. Res*.2006; 88, 96–101.

168.Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, Van Der Meer F, Becker H, De Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*.2012; 125:45–5310.

169.Eranti S, MacCabe J, Bundy H,Murray RM., Gender differences in age of onset of schizophrenia:a meta-analysis.*Psychological Medicine*.2013;43,155–167.

- 170.Castle D, McGrath J, Kulkarni J. Women and Schizophrenia. Cambridge University Press. 2000
- 171.Relatório Anual-2013 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências.Serviço de Intervenção nos Comportamentos e nas Dependências: Divisão de Estatística e Investigação e Divisão de Informação e Comunicação.Lisboa.2014
- 172.Chen C-K, Murray RM. How does drug abuse interact with familial and developmental factors in the etiology of schizophrenia?Neurodevelopment and schizophrenia. Cambridge University Press; 2004. 248-69.
- 173.van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. Schizophr Bull.2008;34(6):1066-82.
- 174.Duncan AE, Sartor CE, Scherrer JF, Grant JD, Heath AC, Nelson EC, et al. The association between cannabis abuse and dependence and childhood physical and sexual abuse: evidence from an offspring of twins design. Addiction.2008;103:990–710.
- 175.Read J, Van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. Acta Psychiatr Scand.2005;112:330–5010.
- 176.Harley M, Kelleher I, Clarke M, Lynch F, Arseneault L, Connor D, et al. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. Psychol Med.2010;40:1627–3410.
- 177.Konings M, Stefanis N, Kuepper R, De Graaf R, Ten Have M, Van Os J, et al. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. Psychol Med.2012;42:149–5910.
- 178.Gearon JS, Kaltman SI, Brown C, Bellack AS.Traumatic life events and PTSD among women with substance use disorders and schizophrenia. Psychiatr. Serv.2003;54:523–528.

- 179.Linszen D.H., Dingemans, P.M., Lenior ME.Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.*1994;51, 273–279.
- 180.Sorbara F, Liraud F, Assens F, Abalan F, Verdoux H.Substance use and the course of early psychosis: a 2-year follow up of first-admitted subjects. *Eur. Psychiatr.*2003; 18, 133–136.
- 181.Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*1999; 249: 45–49.
- 182.Degenhardt L, Tennant C, Gilmour S, Schofield D, Nash L, Hall W, McKay D. The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychol. Med.*2007;37:927–934.
- 183.Grech A, van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur. Psychiatry.*2005;20:349–353.
- 184.Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ.RDrug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am. J. Psychiatry.*1991;148:224–230.
- 185.Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter Jr WT, Tohen M, McGlashan T. Deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophr.Res.*1996. 20, 69–77.
- 186.Salyers MP, Mueser KT. Social functioning, psychopathology and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr. Res.*2001; 48:109–123.
- 187.Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutto SB, Watt HC, Joyce EM, Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.*2006;188: 237-242.
- 188.Gonzalez-Pinto A, Vega P, Ibanez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutierrez M.Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J. Clin. Psychiatry.*2008; 6:1210–1216.

- 189.Arias Horcajadas F, Romero SS, Calo JJP. Relevance of drug use in clinical manifestations of schizophrenia. *Actas. Esp. Psiquiatr.*2002; 30: 65–73.
- 190.Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS, HGDH Research Group. First episode schizophrenia related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr. Res.* 2004;66:125–135.
- 191.Soyka M, Albus M, Immler B, Kathmann N, Hippus H. Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics-are there differences? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.*2001;251:232–238.
- 192.Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr. Res.*2004;67 (2–3):157–166.
- 193.Compton M, Furman A, Kaslow N.Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia -spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophrenia Research.*2004;71 (1):61–74.
- 194.Peralta V, Cuesta MJ.Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology.*Acta Psychiatr. Scand.*1992;85:127–130.
- 195.Addington J, Addington D. Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.*1997; 22: 99–104.
- 196.Dubertret C, Bidard I, Adès J; Gorwood P. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophrenia Research.*2006;86:284–290.
- 197.Rodríguez-Sánchez J. Ayesa-Arriola R. Mata I. Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients.*Schizophr Res.*2010;124(1-3):142-51
- 198.Tennant FS, Jr, Groesbeck CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry.*1972.27:133–610.

- 199.Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*.1998;352:1611–610.
- 200.Hollister LE. Cannabis – 1988. *Acta Psychiatr Scand Suppl* (1988) 345:108–18
- 201.Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, et al. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*.2009;39:1607–1610.
- 202.Juckel G, Roser P, Nadulski T, Stadelmann AM, Gallinat J. Acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory evoked mismatch negativity. *Schizophr Res*.2007;97:109–1710.
- 203.Kaufmann RM, Kraft B, Frey R, Winkler D, Weiszenbichler S, Backer C, et al. Acute psychotropic effects of oral cannabis extract with a defined content of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) in healthy volunteers.*Pharmacopsychiatry*.2010;43:24–3210.
- 204.Johns A.Psychiatric effects of cannabis. *Br. J. Psychiatry*.2001;178: 116–122.
- 205.Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D, 1992. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*.1992; 149: 552–553.
- 206.Yucel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(6):694–701.
- 207.Liraud F, Verdoux H. Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders. *Encephale*.2002;28:160–168.
- 208.Carey KB, Carey MP, Simons JS. Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191(5):300–8.
- 209.DeRosse P, Kaplan A, Burdick KE, Lencz T, Malhotra AK. Cannabis use disorders in schizophrenia: effects on cognition and symptoms. *Schizophr Res*. 2010;120(1–3):95–100.

- 210.Jockers-Scherubl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, GomezCarrillo de Castro A, et al. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(5):1054–63.
- 211.Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Ver*.2008;1:81–9810.
- 212.Dowson JH, Blackwell AD, Turner DC, Harvey E, Malhotra T, Robbins TW, et al. Questionnaire ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults are associated with spatial working memory. *Eur Psychiatry*. 2007;22(4):256–63.
- 213.Dervaux A, Goldberger C, Gourion D, Bourdel MC, Laqueille X, Loo H, et al. Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;123(2–3):278–80.
- 214.Verdejo-Garcia A, Bechara A, Recknor EC, Perez-Garcia M. Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *J Int Neuropsychol Soc*.2006;12:405–1510.
- 215.Pope HG, Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*.2001;58:909–1510.
- 216.Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use.*Neurology*.2002;59:1337–4310.
- 217.Pope HG, Jr, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Curr Psychiatry Rep*.2001;3:507–1210.
- 218.Jager G, Kahn RS, Van Den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology*.2006;185:358–6810.

- 219.Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marihuana – a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol.*2005;27:231–910.
- 220.Pope HG, Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.*2003;69:303–1010.
- 221.Stefanis C, Liakos A, Boulougouris J, Fink M, Freedman AM. Chronic hashish use and mental disorder. *Am J Psychiatry.*1976;133:225–7
- 222.Wig NN, Varma VK. Patterns of long-term heavy cannabis use in north India and its effects on cognitive functions: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend.*1977;2:211–910.
- 223.Culver CM, King FW. Neuropsychological assessment of undergraduate marihuana and LSD users. *Arch Gen Psychiatry.*1974;31:707–1110.
- 224.Carlin AS, Trupin EW. The effect of long-term chronic marijuana use on neuropsychological functioning. *Int J Addict.*1977;12:617–24.
- 225.Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2012;109:E2657–6410.
- 226.Yucel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, BrewerWJ, Cotton SM, Conus P, Takagi MJ, Fornito A, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C.The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr. Bull.*2012 38 (2), 316–330.
- 227.Stirling J, Lewis S, Hopkins R, White C.Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up.*Schizophr. Res.*2005 75 (1), 135–137.
- 228.Ferraro L, Russo M, O’Connor J, Wiffen BD, Falcone MA, Sideli L, et al. Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr Res.*2013;150:129–3510.

- 229.Larsen TK, Melle I, Auestad B, Friis S, Haahr U, Johannessen, JO,Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan, TH,2006. Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr.Res.*2006; 88 (1–3): 55–62.
- 230.Carr, J.A.R., Norman, R.G.M., Manchanda, R., 2009. Sociodemographic and clinical characteristics of patients presenting with first-episode psychosis and concurrent substance misuse. *Early Interv. Psychiatry* 3 (1), 75–79.
- 231.Compton MT, Broussard B, Ramsay CE, Stewart T.Pre-illness cannabis use and the early course of nonaffective psychotic disorders: associations with premorbid functioning, the prodrome, and mode of onset of psychosis. *Schizophr Res.*2011;126(1-3):71-6.
- 232.Verrico CD, Jentsch JD, Roth RH. Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated intermittent cannabinoid administration to rats. *Synapse.*2003; 49,61–66.
- 233.Cohen M, Solowij N, Carr V, Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust. NZJ Psychiatry.*2008;42 (5), 357–368.
- 234.Rabin RA, Zakzanis KK, Daskalakis ZJ, George TP. Effects of cannabis use status on cognitive function, in males with schizophrenia. *Psychiatry Res.*2013;206:158–6510.
- 235.Sanchez-Torres AM, Bastera V, Rosa A, Fananas L, Zarzuela A, Ibanez B, et al. Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*2013;263(8):643–5310.
- 236.Henquet C, Murray R, Linszen D, Van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use.*Schizophr Bull.*2005;31:608–1210.
- 237.Blanchard JJ, Brown SA, Horan WP, Sherwood AR. Substance use disorders in schizophrenia: review. *Integration.*2000;20 (2), 207–234.
- 238.Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management.*Drugs.*2002; 62 (5), 743–755.

239. Wade D. Cannabis use and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162 (2), 401.
240. Wade D, Harrigan S, Edwards J, Burgess PM, Whelan G, McGorry PD. Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *Br. J. Psychiatry.* 2006; 189 (3), 229–234.
241. Allebeck P, Manrique-Garcia E, Hemmingson T. Characteristics of schizophrenia in users and non users of cannabis. *European Psychiatry.* 2013. 28:1
242. Dixon L. 1999. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr. Res.* 1999; 35:93–100.
243. Wilk J, Marcus SC, West J, Countis L, Hall R, Regier DA, Olfson M. Substance abuse and the management of medication nonadherence in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2006; 194:454–457.
244. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta. Psychiatr. Scand.* 2002; 106:286–290.
245. Khelifa E, Zalila H, Ben Meriem H, Ben Assi W, Boussetta A. Cannabis use in patients with schizophrenia. *European Psychiatry.* 2012. 27:1
246. Lejoyeux M, Gastal D, Bergeret A, Casalino E, Lequen V, Guillermet S. Alcohol use disorders among patients examined in emergency departments after a suicide attempt. *Eur Addict Res.* 2012; 18:26–3310.