



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA-TRABALHO FINAL

ANA RITA MESQUITA FACÃO

***USO DE CANABINÓIDES COMO FACTOR DE RISCO
PARA PSICOSE: QUE REALIDADE E DIMENSÃO?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF^a DOUTORA HELENA MARIA TEIXEIRA

PROF. DOUTOR JOAQUIM MANUEL CEREJEIRA

MARÇO 2017

Uso de canabinóides como factor de risco para a psicose: que realidade e dimensão?

Artigo de Revisão

Ana Rita Mesquita Facão¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(ritafacao@gmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Medicina Legal

Orientador: Helena Maria de Sousa Ferreira e Teixeira, Professora Auxiliar convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Co-orientador: Joaquim Manuel Soares Cerejeira, Professor Auxiliar de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Coimbra. Março de 2017

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Agradecimentos | 4 |
| Lista de Abreviaturas | 5 |
| Lista de Tabelas e Figuras | 7 |
| I – Resumo/Abstract | 8 |
| II – Introdução | 10 |
| III – Objectivo | 12 |
| IV – Contribuição Pessoal/Revisão | 14 |
| IV.1 – Os Canabinóides e a sua relevância actual numa perspectiva forense | 14 |
| 1) Canabinóides Clássicos..... | 14 |
| 2) Canabinóides Sintéticos..... | 16 |
| 3) Receptores CB1 e CB2 e vias endocanabinóides..... | 19 |
| 4) Mecanismo de acção e efeitos..... | 22 |
| 5) Epidemiologia..... | 23 |
| 6) Legislação portuguesa..... | 25 |
| IV.2 – Os Canabinóides e a sua relevância numa perspectiva psiquiátrica | 27 |
| IV.2.1 – Canabinóides <i>versus</i> Esquizofrenia | 27 |
| IV.2.2 – Estudo das alterações neuroestruturais em doentes com patologia psicótica e consumo concomitante de canabinóides <i>versus</i> doentes com esta patologia sem consumo associado | 29 |
| VI – Conclusão | 35 |
| VII – Referências Bibliográficas | 37 |

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Helena Teixeira, pela sua disponibilidade e apreço pelo rigor científico. Também pelo seu lado humano, não só de orientadora, mas também de mentora paciente e criteriosa.

Ao Professor Doutor Joaquim Cerejeira, igualmente pela disponibilidade e tempo despendido na concretização deste trabalho, assim como pelo apreço pelo rigor científico.

Aos meus pais, ao meu irmão e aos meus amigos, pelo apoio constante ao longo de todo o meu percurso académico que vai findando.

LISTA DE ABREVIATURAS

Δ^9 -THC: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

CB1 e CB2: receptores canabinóides 1 e 2

JWH: prefixo utilizado para designar um grupo de mais de 450 canabinóides sintetizados pelo grupo de investigação John W. Huffman da Universidade de Clemson, que ficaram conhecidos por esta sigla

CP: prefixo utilizado para designar um grupo de canabinóides sintetizados por Pfizer entre 1970 e 1980

HU: prefixo utilizado para designar um grupo de canabinóides sintetizados por Mechoulam na Universidade Hebrew

AEA: N-araquidoniletanolamina ou anandamida

2-AG: 2- araquidonoilglicerol

cAMP: adenosina monofosfato cíclica

GABA: ácido γ -aminobutírico

FAAH: amida hidrolase de ácidos gordos

MAG lipase: lípase do monoacilglicerol

EEG: electroencefalograma

DSM-IV: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais edição IV

EIR: esquizofrenia de início recente

PEE: primeiro episódio de esquizofrenia

PEP: primeiro episódio de psicose

EIA: esquizofrenia de início na adolescência

E: esquizofrenia

C+: consumo de canabinóides concomitante

C-: ausência de consumo de canabinóides

RM: ressonância magnética

VBM: voxel-based morphometry

DTI: diffusion tensor imaging

ROI: region of interest

SC: substância cinzenta

SB: substância branca

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 – Ilustração da interacção entre factores de risco cumulativos que podem precipitar psicose. (*Adaptado de Parakh e col.*) (1)

Tabela 1 – Resumo dos resultados obtidos por Ressonância Magnética na investigação dos efeitos cerebrais do consumo de canabinóides em doentes com psicose

I – RESUMO

Os canabinóides constituem, actualmente, um dos grupos de substâncias psicoactivas ilegais mais procurados, notando-se um aumento na incidência do seu consumo. Múltiplos estudos têm vindo a afirmar uma associação entre a exposição crónica a canabinóides e o desenvolvimento de esquizofrenia. Este artigo de revisão pretende analisar sob uma perspectiva geral o panorama forense actual no contexto do consumo de canabinóides, bem como fazer uma abordagem específica àquilo que são as potenciais consequências deste abuso a nível neuroestrutural, no sentido de determinar se o consumo de canabinóides está associado a alterações neuroanatómicas específicas nos doentes com esquizofrenia.

Foram seleccionados artigos de revisão e artigos científicos, sendo que o estudo neuroestrutural se baseou em estudos de ressonância magnética do cérebro de doentes com diagnóstico de psicose, com e sem consumo concomitante de canabinóides.

A literatura actual permite dar-nos conta de um ritmo impressionante de introdução de novas substâncias psicoactivas no mercado, o qual exige vigilância constante e actualização frequente da legislação.

Apesar de não serem totalmente conclusivos, os resultados de neuroimagem apontam para uma perda de volume global e em estruturas específicas, em particular em regiões ricas em receptores CB1 como o cingulum, o córtex pré-frontal e o cerebelo, revelando os doentes com psicose alguma vulnerabilidade no que diz respeito à perda de volume cerebral mediante exposição crónica a substâncias canabinóides.

O consumo abusivo crónico de canabinóides está associado a redução do volume cerebral nos doentes com psicose.

Palavras-chave: canabinóides, classificação, epidemiologia, mecanismo de acção, esquizofrenia, psicose, neuroimagem, ressonância magnética

I – ABSTRACT

Nowadays, cannabinoids are among the most sought illegal psychoactive substances, and their use is still increasing. Multiple studies have pointed out a link between chronic cannabinoid exposure and the onset of schizophrenia. This review aims to, in a general perspective, explore the current forensic scenery related to chronic cannabinoid exposure, as well as to make a specific approach to the potential consequences of this abuse on a neurostructural level, in order to determine whether cannabinoid use is associated with specific neuroanatomical abnormalities in psychotic patients.

There were selected review articles as well as scientific articles, and the analysis of the neurostructures was based on magnetic resonance imaging studies of the brain of patients who had been diagnosed with psychosis, with and without parallel use of cannabinoid substances.

Current studies make us aware of the impressive rhythm through which new psychoactive substances are introduced in the market, which demands constant vigilance and frequent legislation updates.

Despite not being absolutely conclusive, results suggest a global volume loss as well as in specific structures, mainly brain areas with high density of cannabinoid receptor 1, such as the cingulum, the prefrontal cortex and the cerebellum. This indicates that patients with psychosis might have some vulnerability in terms of cerebral volume loss when chronically exposed to cannabinoid substances.

Chronic cannabinoid abuse is associated with cerebral volume reduction in patients with psychosis.

Keywords: cannabinoids, classification, epidemiology, mechanism of action, schizophrenia, psychosis, neuroimaging, magnetic resonance imaging

II – INTRODUÇÃO

Os canabinóides constituem um dos grupos de substâncias psicoactivas ilegais mais procurados pelos jovens hoje em dia. (2) Incluídos neste grupo encontramos os compostos naturais e os sintéticos, sendo que ambos possuem em comum um composto chave, responsável pelos efeitos que os tornam numa substância com elevada demanda, o Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Este composto exógeno partilha com os seus análogos endógenos a capacidade de activar ambos os receptores canabinóides, com afinidade semelhante ou superior. (3) De entre os seus efeitos imediatos e experienciados de forma aguda pelo consumidor destacam-se euforia ligeira, relaxamento e tendência ao devaneio. (4)

No entanto, este consumo levado a cabo de forma exuberante e persistente não é desprovido de consequência, e uma questão mais pertinente se levanta: haverá efeitos deletérios permanentes a longo prazo? Múltiplos estudos têm vindo a confirmar na população geral uma associação entre o consumo regular de canabinóides e a ocorrência de distúrbios psicóticos como a esquizofrenia, (5–10) sendo que os consumidores de abuso representam uma parte substancial dos novos casos da patologia. (1,11,12)

A esquizofrenia é uma entidade clínica cuja fisiopatologia consensualmente aceite assenta na existência de anomalias na actividade de diferentes regiões cerebrais ou circuitos. (13) Entre estes destacam-se os sistemas de neurotransmissores como a dopamina, o glutamato, a serotonina, e também o GABA, a noradrenalina e a acetilcolina, (13) os quais estão igualmente implicados nas vias endocannabinóides. (14)

Na base etiopatogénica deste distúrbio surge o modelo diátese-stress, o qual refere que o surgimento de sintomas psicopatológicos é o resultado da interacção entre factores de vulnerabilidade e factores ambientais a que o indivíduo é exposto. (15)

Assim, trata-se de uma doença com base poligénica e hereditária, mas para cuja expressão fenotípica contribuem interacções complexas entre alelos de risco e factores de risco

ambientais, pré e pós-natais, idade paterna e consumo de canabinóides. Factores epigenéticos, como a metilação do DNA, modificação de histonas pós-transcrição e subsequente regulação da estrutura de cromatina e regulação microRNA de vias de sinalização detêm papéis importantes no neurodesenvolvimento e são capazes de regular um grande número de genes. Assim, é provável que mecanismos epigenéticos na esquizofrenia mediem a interacção entre alelos de risco e factores ambientais, por modificação dinâmica do genoma em resposta a estímulos ambientais. (15)

O stress de suficiente magnitude altera permanentemente a modulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, ficando a libertação de corticosteróides aumentada e os receptores de glicocorticóides no hipocampo alterados. (16) Esta hipersecreção de corticosteróides pode levar a um aumento de receptores de dopamina, assim como da libertação de dopamina, circuitos envolvidos na patofisiologia da esquizofrenia, considerando-se que esta deficiência ocorre devido a um fracasso da modulação cortical normal da actividade dopaminérgica subcortical. (17)

No sentido de melhor perceber esta dinâmica, surgem estudos que pretendem avaliar a ocorrência de alterações estruturais nos cérebros de doentes com psicose, (13) sendo que algumas têm sido apontadas, nomeadamente a nível do volume cerebral. (13)

Aliando estes dados à realidade que nos é revelada pelos dados estatísticos de consumo de canabinóides, o qual se mantém acentuado e mesmo crescente junto de certas populações, (2) torna-se crucial a análise dos efeitos reais que advêm do abuso, de modo a poder objectivar e alertar as populações para o perigo de lesão cerebral. Para isso, este trabalho propõe-se a determinar se o consumo de Δ^9 -Tetrahydrocannabinol está associado a alterações neuroanatómicas específicas nos doentes com psicose.

III – OBJECTIVO

Este trabalho pretende fazer uma revisão sob uma perspectiva geral daquilo que é o panorama forense actual a nível do consumo do canabinóides, bem como uma abordagem específica àquilo que são as potenciais consequências deste abuso a nível neuroestrutural. Foram consultados artigos científicos e artigos de revisão, obtidos com recurso à plataforma *PubMed*, bem como Decretos-Lei e normas legislativas.

Para atingir o primeiro fim, procedeu-se ao levantamento de 41 referências bibliográficas no sentido de obter uma visão geral sobre aquilo que são os compostos canabinóides, no que diz respeito à sua estrutura e classificação, legislação em Portugal, epidemiologia e mecanismo de acção, bem como à sua relação com a psicose. Na pesquisa pela plataforma *PubMed* foram utilizados termos como “cannabis”, “spice”, “psychosis”, “effects” e “mechanism of action”, sendo que as referências bibliográficas dos artigos encontrados redireccionaram para outros igualmente pertinentes. Para além disso, foi levantada a legislação referente ao regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas a partir do Diário da República.

Quanto ao segundo ponto a que o trabalho se propõe, foram seleccionadas 15 referências bibliográficas, no sentido de determinar se o consumo de Δ^9 -Tetrahydrocannabinol está associado a alterações neurobiológicas específicas nos doentes com psicose. Para esta pesquisa utilizaram-se os termos “psychosis”, “schizophrenia”, “neuroimag*”, “MRI” e “cannabis”. Restringiu-se a pesquisa a artigos em língua inglesa.

Para a escolha destes 15 artigos, foram tidos em conta alguns critérios: i) estudos que abordassem doentes com primeiro episódio de psicose ou com psicose de início recente, sendo esta classificada com base na definição DMS-IV; ii) estudos de neuroimagem; iii) estudos que comparassem um grupo de doentes com psicose e consumo concomitante de canabinóides com um grupo de doentes com psicose e sem consumo relevante de canabinóides.

Após análise cuidada e crítica das referências seleccionadas, elaborou-se esta revisão da literatura.

IV – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL/REVISÃO

IV.1 – Os Canabinóides e a sua relevância actual numa perspectiva forense

1) Canabinóides “Clássicos”

Os chamados canabinóides “clássicos” constituem uma classe de compostos naturais, extraídos do fenótipo feminino da planta *Cannabis sativa* madura, mais concretamente da resina amarela que recobre as suas folhas e flores (14). Na sua ocorrência natural, são produzidos e armazenados sob a forma de ácidos, os quais são descarboxilados gradualmente até formas neutras quando a planta é submetida a secagem, armazenamento ou aquecimento (18).

Falamos de uma espécie herbácea originária da Ásia Central, cujo interesse tem sido imenso, devido ao vasto leque de aplicações industriais dos seus compostos, desde a construção à farmacêutica. Dos elementos que dela é possível extrair, os mais estudados são os canabinóides, alguns dos quais capazes de produzir no ser humano efeitos psicotrópicos. (19) Hoje, mais de 90 canabinóides diferentes estão descritos na literatura, sendo possível classificá-los em 10 subclasses segundo a sua estrutura química. (20)

O primeiro composto a ser identificado, isolado da resina da planta, foi o canabigerol ou CBG, dando nome à primeira subclasse, cujos elementos pertencentes se assemelham estruturalmente a este, (20) apresentando no seu conjunto actividade antibacteriana. (21) Mais tarde foi descrito o canabicromeno ou CBC, que representa a segunda subclasse. Já em 1940 foi isolado o canabidiol ou CBD, tendo a sua estrutura sido descrita em 1963 por Mechoulam e Shvo. O Δ^9 -THC foi isolado pela primeira vez da *C. sativa* na sua forma pura em 1964 por Gaoni e Mechoulam, que elucidaram a sua estrutura. Trata-se do princípio psicoactivo mais proeminente, (20) motivo pelo qual vai ser o componente canabinóide explorado na presente revisão. São conhecidos e integrados nesta subclasse nove canabinóides com cadeias laterais C1-C5. O seu precursor biogénico *major* é o THC-ácido A, enquanto que o THC-ácido B está

presente em muito menor proporção. Estes ácidos precursores não possuem potencial psicoactivo. (20)

Trata-se, pois, de um composto altamente hidrofóbico, com grande afinidade para membranas lipídicas, facto que *ab initio* sugeria erroneamente que o seu primordial efeito seria modificar a fluidez das membranas citoplasmáticas de modo não selectivo, em vez da activação de um receptor selectivo de superfície. Esta premissa veio posteriormente ser contrariada graças à pesquisa e síntese experimentais massivas que tiveram lugar por parte de laboratórios académicos e farmacêuticos. Estes, motivados pelo potencial terapêutico das moléculas canabimiméticas, vieram demonstrar efeitos farmacológicos semelhantes, mas com maior potência e estereoselectividade, constituindo esta a primeira prova da existência de um receptor específico conferidor de selectividade, (14) estando assim aberta a porta para a exploração directa da existência de receptores canabinóides.

Para além destas, surgem outras subclasses à medida que são isolados outros compostos. Assim, temos ainda a classe do Δ^8 -THC, considerado um artefacto do Δ^9 -THC com 20% menos actividade; a do CBL, considerado artefacto do CBC gerado pelo calor; a do CBE, considerado artefacto do CBD; a do CBN e CBND, artefactos de oxidação do Δ^9 -THC e do CBD respectivamente; a subclasse do CBT, cujos compostos pertencentes são caracterizados por substituição adicional de um grupo OH. A décima subclasse inclui uma miscelânea de compostos com estruturas menos usuais (20).

À medida que surge novo conhecimento sobre os equivalentes endógenos destes compostos (endocanabinóides), bem como a sua reprodução sintética laboratorial, estes compostos naturais extraídos da planta passam a adquirir a designação de fitocanabinóides. Estes compostos exercem a sua função em dois tipos de receptores proteína-G dependentes, os CB1 e os CB2, sendo que os primeiros têm a sua mais relevante expressão no sistema nervoso

central, produzindo no organismo humano efeitos do foro psíquico que os tornam nos narcóticos mais consumidos a nível mundial. (22)

2) Canabinóides Sintéticos

Em reacção às novas leis instituídas no controlo do consumo de canabinóides, a procura aliou-se ao conhecimento sobre receptores canabinóides, permitindo o surgimento de uma era de produção de canabinóides sintéticos para comercialização e consumo. (22)

Inicialmente, os análogos canabinóides sintetizados possuíam uma estrutura química muito semelhante à do Δ^9 THC. À medida que o conhecimento avançou no que diz respeito à morfologia e fisiologia do sistema endocanabinóide, foi-se tornando possível identificar tipos estruturalmente muito diferentes e com ligações muito potentes aos receptores. (22)

Até 2008, muito poucos consumidores experimentais tinham acesso a estes agonistas sintéticos, sendo que não eram utilizados como drogas recreativas em larga escala, até ter início a sua abundante comercialização. Começaram a ser vendidos sob o pretexto de se tratarem de produtos de beleza, sob a forma de folhas secas ou resinas, tendo mais recentemente surgido em pó. (23)

Com toda a aparência de um incenso, os constituintes ervais listados nas embalagens de Spice encontram-se deliberadamente contaminados com canabinóides sintéticos (maioritariamente JWH-018) para induzir efeitos canabimiméticos, (24) pelo que se concluiu da análise química das misturas. (25) Existe uma notória falta de informação no que diz respeito à composição química, sendo que pouco é divulgado sobre a toxicologia dos materiais ervais que alegadamente são comercializados. Assim, torna-se impossível responder a questões que digam respeito aos potenciais riscos para a saúde, no seu todo e concretamente os relacionados com os efeitos psicoactivos. (2)

As primeiras substâncias deste tipo a ser comercializadas na Europa receberam o nome de “Spice”, designação que passou a ser genérica para este tipo de produtos. (22) Ao contrário da planta canábica, os produtos Spice não contêm fitocanabinóides, mas sim canabinóides sintetizados, os quais têm origem em quatro grupos quimicamente distintos: JWH, CP, HU e benzoindoles. (26) As ligações aos receptores CB1 e/ou CB2 são lipossolúveis e apolares, com 22-26 átomos de carbonos, o que explica porque se volatilizam tão facilmente quando fumados. (26)

A sua actividade agonista no receptor CB1 é responsável por elevar o humor e induzir uma sensação de bem-estar, tendo alguns consumidores reportado efeitos semelhantes ou mesmo mais exuberantes do que os obtidos ao fumar fitocanabinóides, como relaxamento físico, alterações da percepção e leve euforia. (26)

No entanto, a farmacocinética deste tipo de compostos mantém-se desconhecida. Pôde concluir-se, através de uma sondagem anónima online, que a “canábica sintética” demorava menos tempo a atingir o pico (até 5 minutos) em comparação com a “canábica natural” (6-10 minutos), mas uma duração inferior dos efeitos. (22)

A farmacodinâmica dos agonistas é semelhante à dos naturais e à dos endógenos, uma vez que a acção é exercida sobre os mesmos receptores, apesar de a sua afinidade para o CB1 ter sido registada como bastante superior à do Δ^9 -THC, por se tratarem de agonistas completos e não parciais. Isto vai levar a uma sobre estimulação dos receptores, a qual presumivelmente justifica a toxicidade aguda experimentada neste contexto, e que, para além de efeitos como taquicardia, sedação, défices cognitivos, experiências psicóticas, ansiedade, ataques de pânico e eritema ocular, conta também com sintomas considerados atípicos em relação ao consumo classicamente associado aos fitocanabinóides, nomeadamente agitação, convulsões, hipertensão, náusea e vómitos incoercíveis. (22)

Quanto às motivações que impelem ao consumo, argumentos como o preço, a potência do efeito, a disponibilidade legal e a inexistência de testes rápidos para detectar estas substâncias juntam-se aos motivos já usuais como a curiosidade e a intenção de “get high”. (22)

Já em termos de toxicidade aguda, dados obtidos a partir de sondagens e inquéritos online, bem como de estudos em centros de reabilitação, conseguiram apurar um número de efeitos não desejados pelos consumidores, de entre os quais podemos destacar a taquicardia, a irritabilidade e ansiedade, psicose e alterações de memória, alucinações, zumbidos, náuseas e vômitos. Estes estudos sugerem também que o consumo de agonistas sintéticos dos receptores canabinóides por parte de indivíduos susceptíveis à psicose pode precipitar ou piorar a psicose de base. (22)

Foi igualmente sugerido que a utilização repetida do mesmo produto levava à ocorrência varável e imprevisível destes efeitos, o que leva a crer que haverá alguma variabilidade no conteúdo dos produtos usados. (22)

Quanto ao potencial de dependência e abuso, foram registados alguns casos de tolerância e síndrome de abstinência, apesar de serem supostamente raros. (22)

Mas o que faz com que estes produtos sejam tão populares e procurados? Para além dos efeitos *canabinóide-like* poderosos, falamos de uma alta disponibilidade e fácil acesso através da internet, sendo legais em muitos países, por serem publicitados e vendidos como substâncias seguras, dificilmente detectáveis através de testes convencionais em amostras de urina ou sangue. (22)

Para além disso, o que dificulta o controlo da compra, venda e consumo deste tipo de produtos é o facto de ser facilmente possível alterar a estrutura química dos seus compostos, sendo que, do ponto de vista legal, deixam de ter as mesmas características, apesar de, na prática, o seu mecanismo de acção e efeitos serem em tudo semelhantes. (2,27)

Ilustrativamente, há estudos que comprovam que apenas quatro semanas após a identificação e proibição de determinado composto, o mercado foi subitamente invadido por produtos de segunda geração. A velocidade de introdução de novos produtos e a substituição imediata de um produto (por exemplo JWH-018) por um seu semelhante (JWH-073) demonstram não só o conhecimento por parte dos produtores do contexto legal (no que diz respeito à actualização das listas de substâncias proibidas), como também a prontidão com que reagem à alteração da lei, com um leque de produtos para substituição dos que são banidos. (27) Para além disso, todos os compostos detectados neste estudo são canabinóides sintéticos não tradicionais, apontando para a ideia de que a estratégia de marketing incide na produção de alternativas “legais” aos fitocannabinóides. O design das embalagens é muito conspícuo e profissional, tornando-se assim aparente que estes produtos têm como alvo as idades mais jovens, ansiosas por experimentar canabinóides mas com receio das consequências judiciais e/ou a reputação do cenário dos narcóticos. (27)

Apesar de os efeitos *canabinóide-like* dos produtos Spice fumados serem provavelmente mediados pela activação do receptor CB1, o papel potencial dos receptores CB2 em tais efeitos carece ainda de investigação. De facto, acredita-se que os canabinóides identificados até agora nos produtos Spice sejam apenas a ponta de um *iceberg*. (26)

3) Receptores CB1 e CB2 e vias endocannabinóides

No início dos anos 90, os receptores canabinóides foram determinados geneticamente, tendo sido feito o seu mapeamento no cérebro com recurso à hibridização *in situ* e análise e ligação de radioligandos. (28) Foi descoberto que este receptor, baptizado de CB1, apresenta localização pré-sináptica e a sua activação inibe a libertação de neurotransmissores do terminal axonal, devido à sua capacidade de acoplamento a proteínas G_i e G_o . (28)

A sua distribuição no organismo é maioritariamente cerebral, com densidade mais acentuada no striatum, hipocampo e cerebelo, com densidades também apreciáveis na amígdala, mesencéfalo e córtex cerebral. Estudos imunohistoquímicos, farmacológicos e electrofisiológicos demonstraram que, nestas regiões, os receptores CB1 estão situados em terminais libertadores de ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, serotonina, dopamina e acetilcolina. (14) Sabe-se também serem expressos em níveis mais baixos dentro de populações microgliais, sendo que a sua activação a este nível afecta funções das células gliais tais como a migração para locais agredidos. (28)

Alguns anos após a caracterização dos receptores CB1 foram clonados os CB2, inicialmente associados a células de origem imune em órgãos como o baço e o fígado, sendo que hoje em dia acredita-se que são expressos em neurónios periféricos e possivelmente centrais. (28)

Este conhecimento sobre os receptores canabinóides levou a que passado pouco tempo fossem descobertos os seus ligandos endógenos, os quais logo foram caracterizados como lípidos neuroactivos derivados do ácido araquidónico, sendo gerados a partir de precursores fosfolipídicos das membranas plasmáticas. Assim, os primeiros e mais bem conhecidos endocannabinóides são a N-araquidoniletanolamina, ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), (28) que são sintetizados de acordo com a necessidade e demanda, em resposta a elevações do cálcio intracelular. (29)

Deste modo, no caso da AEA, considera-se que a sua síntese pode ocorrer por vias bioquímicas diversas, apesar de não estar perfeitamente determinada a que ocorre a nível do sistema nervoso central. Quanto ao seu metabolismo, a AEA sofre a acção da amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH), com geração de ácido araquidónico e etanolamina. Já no que concerne o 2-AG, sabe-se que é sintetizado primariamente a partir da activação da fosfolipase

C, com a subsequente produção de diacilglicerol, que é rapidamente convertido a 2-AG pela respectiva lipase; (30) sendo o seu metabolismo primariamente responsabilidade da lipase do monoacilglicerol (MAG lipase), com formação de ácido araquidónico e glicerol. (14)

A arquitectura molecular desta sinalização não manifesta um comportamento semelhante aos demais sistemas de neurotransmissão. A justificação para esta afirmação pode ser encontrada no facto de os endocanabinóides serem libertados por células pós-sinápticas, funcionando como sinais retrógrados e atravessando de novo a sinapse, onde vão activar receptores CB1 de localização pré-sináptica, deste modo limitando a libertação sináptica de outros neurotransmissores. (14) Deste modo, podemos dizer que este sistema detém um papel crítico na determinação e manutenção da plasticidade sináptica. (14)

No caso do doente esquizofrénico, ensaios clínicos sugerem que, para além de alteração da função dos receptores CB1, o doente apresenta também alterações nos níveis de endocanabinóides, em particular da AEA. De facto, os níveis desta molécula são mais elevados no fluido cérebro-espinhal de doentes com esquizofrenia paranóide não tratada do que em indivíduos saudáveis, independentemente do consumo de canabinóides. (31,32)

Por outro lado, outras moléculas lipídicas (nomeadamente oleoyletanolamida e palmitoyetanolamida) não demonstram elevação nestes doentes, excluindo a probabilidade de alterações generalizadas da sinalização lipídica associadas à esquizofrenia. (32) O tratamento de doentes esquizofrénicos com antipsicóticos clássicos (antagonistas do receptor dopaminérgico D2) induz uma diminuição dos níveis de AEA até valores normais. Uma vez que a esquizofrenia paranóide é caracterizada primariamente por sintomas positivos predominantes devido a neurotransmissão hiperdopaminérgica, (31) foi sugerido um papel adaptativo da AEA, de modo a contrariar as anomalias dopaminérgicas na esquizofrenia, assim reafirmando a existência de sinalização desregulada de AEA nesta patologia. Outro estudo pelo

mesmo grupo de trabalho determinou que o consumo frequente de canabinóides provoca uma diminuição dos níveis de AEA no fluido cérebro-espinhal dos doentes esquizofrénicos, mas não em indivíduos saudáveis usados como grupo controlo. (31) Estes resultados indicam que a exposição frequente a canabinóides pode resultar em regulação decrescente da sinalização da AEA (por diminuição da sua biossíntese ou aumento da sua degradação) no sistema nervoso central de doentes esquizofrénicos, mas não em indivíduos saudáveis. Esta regulação decrescente pode exercer um papel disruptivo no controlo da AEA sobre a neurotransmissão dopaminérgica, precipitando, deste modo, a psicose. Neste sentido, alterações na sinalização da AEA podem constituir um componente importante do mecanismo putativo através do qual a canábica precipita sintomas psicóticos. (31)

4) Mecanismo de acção e efeitos

O receptor activado está acoplado à inibição da adenil-ciclase, levando a uma diminuição dos níveis de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e desta forma diminuindo a libertação vesicular dos neurotransmissores. Uma potencial explicação para esta diminuição passa pela activação de corrente de potássio com diminuição da duração dos potenciais de acção pré-sinápticos. (33)

O Δ^9 -THC partilha com a AEA e o 2-AG a capacidade de activar ambos os receptores, CB1 e CB2, com afinidade semelhante ou superior. Tal como os canabinóides endogenamente produzidos, os agonistas CB1 exógenos podem actuar através dos receptores de localização pré-sináptica inibindo a libertação *ongoing* de neurotransmissores. De facto, é genericamente aceite que esta acção é responsável por vários dos efeitos CB1-mediados produzidos pelo Δ^9 -THC quando administrado *in vivo*. (3)

Os efeitos agudos que em geral representam a motivação do consumo são euforia ligeira, relaxamento e tendência ao devaneio, (4) sendo que aqueles classicamente relacionados com o

consumo de canabinóides a curto prazo incluem o defeito de memória (de curto prazo), tornando difícil a aprendizagem e a retenção de nova informação; défice de coordenação motora, que interfere com a capacidade de condução, aumentando assim o risco de trauma; alteração da capacidade de julgamento, o que aumenta o risco de comportamentos de risco, nomeadamente a nível sexual; em altas doses, o consumo agudo encontra-se também associado a episódios de paranóia e psicose. (34)

Já a longo prazo, de entre os resultados do consumo elevado contam-se a dependência (9% em geral; 17% se consumo iniciado na adolescência; 25-30% em consumidores diários); alterações do desenvolvimento cerebral, nomeadamente podendo ocorrer défices cognitivos e baixo QI, também em associação com maus resultados no contexto académico, com maior probabilidade de desistir da escola; bronquite crónica e aumento do risco de distúrbios psicóticos, incluindo esquizofrenia, principalmente em doentes com predisposição para este tipo de patologia. (34)

5) Epidemiologia (2)

Segundo as estimativas nacionais de consumo do último ano apresentadas no Relatório Europeu sobre Drogas referente a 2016, o consumo de canabinóides mantém-se o mais acentuado dentre os demais. (2)

O combate ao consumo de canabinóides continua a ser um grande desafio para as políticas europeias de luta contra a droga, visto que o consumo global não parece estar a diminuir, dando antes sinais de estar a começar a aumentar junto de certas populações. (2)

Novas estimativas revelam que a canábis é responsável pela maior quota, em termos de valor, do mercado europeu de drogas ilícitas. É a droga com maior número de apreensões, correspondendo a mais de três quartos das apreensões efetuadas na Europa (78%) o que reflecte

a prevalência relativamente elevada do seu consumo. Estima-se até em cerca de 1% os adultos europeus que consomem cannabis diária ou quase diariamente. (2)

Por outro lado, os canabinóides sintéticos são os responsáveis pelo maior número de apreensões de novas substâncias psicoativas, sendo que em 2014 representaram mais de 60% do número total de apreensões e quase 50% das quantidades apreendidas. 24/98 novas substâncias psicoativas do sistema de alerta precoce da EU correspondiam a canabinóides sintéticos. (2)

Actualmente a maioria das pessoas que iniciam pela primeira vez um tratamento da toxicodependência fá-lo devido ao consumo desta droga. (2)

Outra questão igualmente problemática para as políticas internacional e europeia de luta contra a droga consiste em definir a melhor forma de responder ao dinamismo e à constante mutação do mercado de novas drogas, sendo que a produção de canabinóides sintéticos transformou-se numa grande fonte de receitas para o crime organizado. A sua importação a partir de vários países e o aumento da produção na Europa dificultam consideravelmente a aplicação da lei. (2)

Para além disso, um dos mais importantes desafios das políticas de luta contra a droga consiste em responder ao papel da Internet enquanto meio de comunicação e fonte emergente de fornecimento de drogas, devido ao desenvolvimento de novas tecnologias de pagamento, às inovações na tecnologia de encriptação e às novas opções de distribuição de mercados em linha.

A análise das tendências indexadas entre os países que comunicam dados revela sistematicamente grandes aumentos na potência (teor de Δ^9 -THC) da cannabis herbácea e da resina de cannabis, entre 2006 e 2014. (2)

Todos os países são obrigados a tratar o tráfico de droga como crime, mas a moldura penal varia de país para país. Em certos países, Portugal incluído, a oferta de drogas está sujeita

a uma ampla e única moldura penal, enquanto outros fazem corresponder a pena à dimensão da oferta, a qual consubstancia a gravidade da infracção. (2)

Para além disso, a canábis é a droga ilícita mais susceptível de ser experimentada em todas as faixas etárias. Um estudo internacional recente (OMS) analisou os factos em torno dos danos causados pela canábis, tendo-se verificado ainda que o consumo regular de canábis durante a adolescência aumenta o risco de diagnóstico de esquizofrenia, parecendo também causar alguma deficiência do foro intelectual, se continuado pela vida adulta. (2)

Todo este conjunto de dados vem dar-nos conta da relevância que os compostos em questão detêm na sociedade actual, quer em termos da sua utilização em larga escala, que tem vindo a ganhar força, quer no impacte na saúde das populações. (2)

6) Legislação portuguesa

Na legislação portuguesa, o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas é regulado pela Lei n.º 30/2000 de 29 de Novembro, (35) que veio descriminalizar o consumo face ao Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro. (36) Segundo este, *“Quem consumir ou, para o seu consumo, cultivar, adquirir ou detiver plantas, substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas I a IV é punido com pena de prisão até 3 meses ou com pena de multa até 30 dias.”*, sendo que nestas tabelas se incluem o tetrahydrocannabinol e seus isómeros. Note-se que o consumo é percebido como a toma destas substâncias sem que para tal exista indicação médica.

Esta legislação veio colocar à prova a tendência crescente de consumo de canabinóides, estimulando a busca por compostos que proporcionassem os mesmos efeitos ou mesmo que os potenciasses ainda mais, sem que o seu consumo ou detenção constituísse uma ilegalidade. Daqui surge a produção de um leque altamente variado de compostos canabinóides sintéticos, vendidos em locais vulgarmente chamados de “smart-shops”, as quais se mantêm rentáveis através da venda de substâncias não enquadradas nas tabelas que determinam proibição.

Neste contexto, surge a necessidade de um controlo mais apertado com fim a evitar esta comercialização. Assim, em 2013, a partir do conhecimento deste facto e no sentido de combater a manutenção desta prática, é emitido o Decreto-Lei n.º 54/2013 de 17 de Abril, (37) que define o regime jurídico da prevenção e protecção contra a publicidade e comércio das novas substâncias psicoactivas. Considera-se na definição de “novas substâncias psicoactivas” todas aquelas não especificamente enquadradas e controladas ao abrigo da legislação própria que, em estado puro ou numa preparação, podem constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias previstas no Decreto-Lei n.º 15/93. (36) Segundo a Portaria n.º 154/2013 de 17 de Abril, (37) esta lista engloba 159 substâncias, divididas em 8 grupos: feniletilaminas e derivados; triptaminas e derivados; piperazinas e derivados; derivados da catinona; canabinóides sintéticos; derivados/análogos da cocaína; plantas e respetivos constituintes ativos; outras substâncias.

Face à necessidade de sujeitar estas novas substâncias a medidas de controlo e sanções penais, de forma a minimizar os riscos de abuso e utilização ilícita, em 2017 é aprovada a vigésima segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro. A lei n.º 7/2017, de 2 de Março, vem aditar as substâncias 3,4-metilenodioxipirovalerona (MDPV), 4-iodo-2,5-dimetoxi-N-(2-metoxibenzil) fenetilamina (25I-NBOMe), 3,4-dicloro-N-[[1-(dimetilamino)ciclo-hexil] metil]benzamida (AH-7921), 2-(3-metoxifenil)-2-(etilamino)ciclo-hexanona(metoxetamina), JWH-018, AM - 2201 e metilona (beta-ceto-MDMA) às tabelas de substâncias em vigor definida pelo Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro.

IV.2 – Os Canabinóides e a sua relevância actual numa perspectiva psiquiátrica

IV.2.1 – Canabinóides *versus* Esquizofrenia

Múltiplos estudos e revisões (5–10) têm vindo a confirmar na população geral uma associação entre o consumo regular de canabinóides e distúrbios psicóticos, como a esquizofrenia, sendo que os consumidores de abuso representam uma parte substancial dos novos casos da patologia (1,11,12).

Os primeiros estudos longitudinais que demonstraram a associação foram conduzidos em sujeitos suecos jovens e saudáveis, sendo que aqueles com registo de consumo prévio de canábise revelaram seis vezes maior probabilidade de serem diagnosticados com esquizofrenia nos 15 anos seguintes. Estes achados foram posteriormente replicados em múltiplos estudos com ênfase na relação reprodutível entre o consumo de canábise durante a adolescência e sintomas do espectro esquizofrénico na idade adulta. (31,39,40)

Moore e col. (9) publicaram uma meta-análise com sete estudos longitudinais sobre a relação entre o consumo de canabinóides e psicose, tendo registado um risco elevado de um qualquer evento psicótico em indivíduos com história de consumo. (9)

O consumo abusivo de canabinóides, especialmente durante a adolescência, aumenta o risco de desenvolvimento de distúrbios psicóticos mais tarde, não sendo, no entanto, isoladamente um factor causador necessário nem suficiente. É por isso que muitos consumidores nunca chegam a desenvolver psicose. Apenas algumas pessoas, com vulnerabilidade genética elevada e com exposição a determinados factores de stress ambiental, nomeadamente trauma emocional infantil ou educação em ambiente urbano, são indivíduos altamente vulneráveis aos efeitos psicogénicos dos canabinóides, em especial após consumo elevado em idades precoces. Deste modo, o consumo de canabinóides leva à psicose apenas na presença de outros factores e de forma dependente de várias outras vias causais, constituindo

assim um factor causal (Figura 1). Enquanto alguns destes factores que interagem com os canabinóides estão já descritos, outros poderão existir sem que deles se tenha ainda conhecimento. (1)

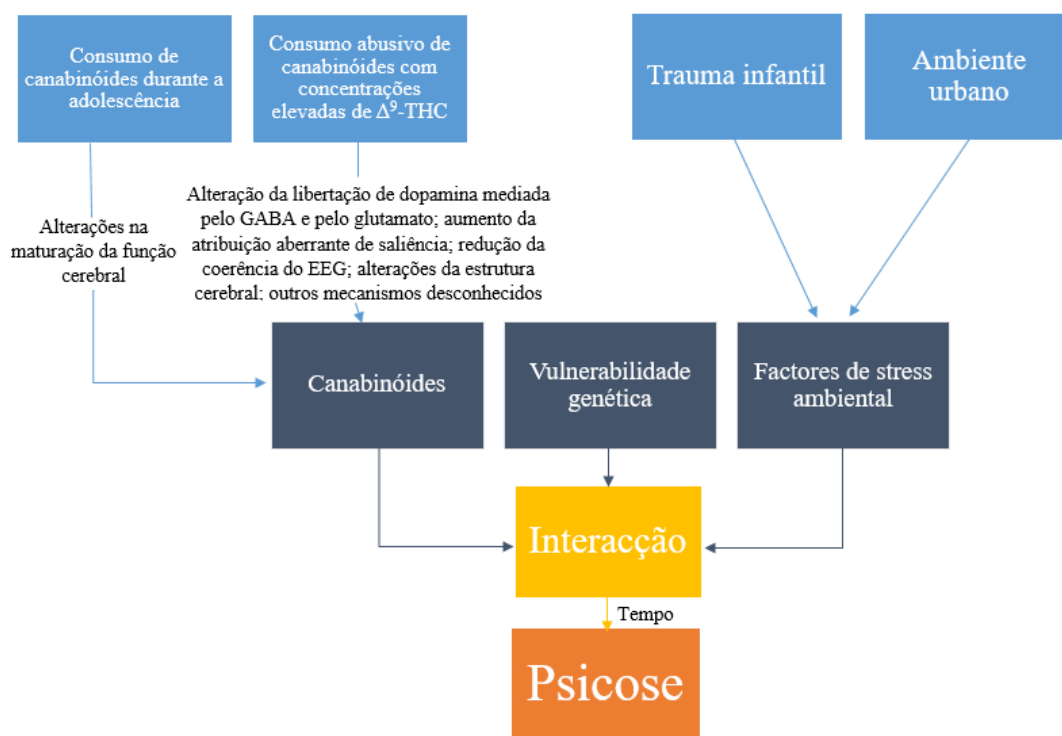


Figura 1 – Ilustração da interacção entre factores de risco cumulativos que podem precipitar psicose. (Adaptado de Parakh e col.) (1)

IV.2.2 – Estudo das alterações neuroestruturais em doentes com patologia psicótica e consumo concomitante de canabinóides *versus* doentes com esta patologia sem consumo associado

De acordo com o objectivo desta revisão, foram seleccionados 15 estudos de neuroimagem que permitiram fazer uma comparação entre doentes com patologia psicótica e consumo concomitante de canabinóides doentes com esta patologia sem consumo associado no que diz respeito a características estruturais cerebrais.

Na Tabela 1 estão representados os resultados reunidos.

Tabela 1 – Resumo dos resultados obtidos por Ressonância Magnética na investigação dos efeitos cerebrais do consumo de canabinóides em doentes com psicose

| Autor/Ano de publicação | Tipo de estudo | Amostra | Método de imagem/ Análise | Estruturas examinadas/ROI | Resultados |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|---|---|---|
| Cahn e col. 2004 (41) | Transversal | 27 EIR C+ /20 EIR C- | RM | Volumes do crânio, substâncias branca e cinzenta globais do cérebro, cerebelo e núcleo caudado e terceiro ventrículo e ventrículos laterais | <i>Grupo EIR C+ não difere do grupo EIR C- em termos de volume cerebral global nem do núcleo caudado</i> |
| Potvin e col. 2007 (42) | Transversal | 12 E C+ /11 E C- | High resolution T1-weighted-3D volume acquisition VBM | | Encontrada maior densidade de SC no grupo E C+ em relação ao grupo E C- (resultado que manteve o significado após ajuste para utilização de antipsicóticos) |
| Szeszko e col. 2007 (43) | Transversal | 20 PEP C+ /31 PEP C- | RM ROI | Giro frontal superior, córtex cingulado anterior, lobo frontal orbital | PEP C+ apresentam significativamente menos SC no córtex cingulado anterior em relação aos PEP C- |

Tabela 1 (continuação)

| | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------------|---|--------------|---|---|
| Rais e col. 2008 (44) | Longitudinal Prospectivo | 19 EIR C+ /32 EIR C- | RM | Volumes cerebrais: total, intracraniano, SB e SC cerebrais, ventrículos laterais e terceiro ventrículo | EIR C+ apresentam uma redução do volume cerebral mais pronunciada num follow-up de 5 anos em relação aos doentes EIR C- - perda de volume de SC significativamente mais pronunciada no grupo ROS C+ do que no ROS C- - alargamento do ventrículo lateral e do terceiro ventrículo mais pronunciado ao longo do tempo no grupo ROS C+ do que no ROS C- |
| Bangalore e col. 2008 (45) | Transversal | 15 PEE C+ /24 PEE C- | RM VBM | Substância cinzenta. DLPFC; Hipocampo; Cingulado Posterior; Cerebelo; Vol Intracraniano | O córtex cingulado posterior direito demonstrou tendência para diminuição da substância cinzenta no grupo PEE C+ em comparação com o PEE C- |
| Peters e col. 2009 (46) | Transversal | 24 E C+ /11 E C- | DTI VBM ROI | Esplénio do corpo caloso, SB frontal e occipital, porção anterior da cápsula interna, fascículo uncinato, fascículo arqueado, cingulum dorsal | Grupo E C+ demonstrou coerência direcional aumentada nos fascículos uncinos bilateralmente, bem como na cápsula interna anterior e na SB frontal em comparação com o grupo E C- |
| Rais e col. 2010 (47) | Longitudinal Prospectivo (5 anos) | 19 EIR C+ /32 EIR C- | RM VBM | Volume cerebral total, substância cinzenta e substância branca Volume do terceiro ventrículo e dos ventrículos laterais | No grupo EIR C+ foi encontrada diminuição excessiva da espessura no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, no córtex cingulado anterior esquerdo e no lobo occipital esquerdo, comparativamente aos doentes em abstinência do consumo no intervalo entre exames |
| Dekker e col. 2010 (48) | Transversal | 10 EIR C+ <15A /8 EIR C+ >17A /8 EIR C- | RM - DTI VBM | Substância branca e FA. Corpo caloso, lobos occipitais e temporais | Grupo EIR C- demonstrou valores inferiores de FA e de densidade de SB no corpo caloso posterior (esplénio) esquerdo bem como nos lobos occipital direito e temporal (límbico) esquerdo comparativamente a ROS C+ <15 |

Tabela 1 (continuação)

| | | | | | |
|--------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|--|--|
| Solowij e col. 2011 (49) | Transversal | 8 E C+ /9 E C- | RM VBM | Substância cinzenta cerebelar, substância branca e volumes totais | Diminuição da SB cerebelar em E C+ comparativamente a S C- |
| Habets e col. 2011 (50) | Transversal | 14+38 E C+ /28 E C- | RM VBM | Espessura cortical. Córtex cerebral; 68 regiões cerebrais | Doentes C+ demonstraram associação significativa com valores inferiores de espessura cortical |
| Ho e col. 2011 (51) | Transversal | 52 EIR C+ /183 EIR C- | RM VBM | Volume de substâncias branca e cinzenta totais e lobares Volume dos ventrículos laterais | Grupo EIR C+ demonstrou volumes de SB inferiores ao nível dos lobos frontais e temporais em relação ao grupo EIR C- |
| James e col. 2011 (52) | Transversal | 16 EIA C+ /16 EIA C- | DTI- RM VBM ROI | Estruturas cinzentas subcorticais, incluindo amígdala, hipocampo, caudado, putamen, pálido, accumbens e tálamo | Grupo EIA C+ demonstrou perda da densidade de SC ao nível dos giros temporal fusiforme, parahipocampal, striatum ventral, temporal médio direito, do córtex insular, pré-cúneo, giro paracingulado direito, córtex pré-frontal dorsolateral, giro pós-central esquerdo, córtex occipital lateral e cerebelo comparativamente ao grupo EIA C- Grupo EIA C+ demonstrou também diminuição da FA no tronco cerebral, cápsula interna, coroa radiada e fascículos longitudinais superior e inferior comparativamente ao grupo EIA C- |
| Schnell e col. 2012 (53) | Transversal | 30 PEP C+ /24 PEP C- | RM VBM | Substância cinzenta | Grupo PEP C+ demonstrou maior densidade de SC no giro frontal médio esquerdo e no cortex pré-frontal dorsolateral esquerdo em comparação com os PEP C- |
| Cohen e col. 2012 (54) | Transversal | 6 EIR C+ /13 EIR C- | RM VBM | Cerebelo | <i>Sem diferenças registadas entre doentes EIR C+ e EIR C-</i> |

Tabela 1 (continuação)

| | | | | | |
|------------------------|-------------|----------------------|------------|--|--|
| Cunha e col. 2013 (55) | Transversal | 28 PEP C+ /78 PEP C- | RM VBM ROI | Volumes de SC e VL Regiões neocorticais frontal, temporal, parietal e occipital neocortical, estruturas mediais temporais (hipocampo, amígdala e giro parahipocampal), e núcleos subcorticais (caudado, putamen e tálamo) | Grupo PEP C- apresentam significativamente menos substância cinzenta no giro médio-frontal esquerdo e no giro parahipocampal e hipocampo esquerdos em relação aos PEP C+ |
|------------------------|-------------|----------------------|------------|--|--|

EIR: Esquizofrenia de Início Recente; PEE: Primeiro Episódio de Esquizofrenia; PEP: Primeiro Episódio de Psicose; EIA: Esquizofrenia de Início na Adolescência; E: Esquizofrenia; C+: Consumo de canabinóides concomitante; C-: Ausência de consumo de canabinóides; RM: Ressonância Magnética; VBM: Voxel-Based Morphometry; DTI: Diffusion Tensor Imaging; ROI: Region of Interest; SC: Substância Cinzenta; SB: Substância Branca

Os métodos utilizados para estudo e análise da imagem foram maioritariamente a Ressonância Magnética (RM), Diffusion Tensor Imaging (DTI), Voxel-Based Morphometry (VBM) e ROI (Region of Interest), tendo sido registadas alterações maioritariamente no cíngulo, córtex pré-frontal e cerebelo, regiões ricas em receptores CB1.

Desde já alguns factores devem ser tidos em conta ao analisar o conjunto de resultados obtido, uma vez que estes podem justificar em parte a heterogeneidade encontrada. O critério de incluir apenas estudos em que os doentes com psicose fossem avaliados e seleccionados de acordo com a definição da DSM-IV (56) teve como objectivo a uniformização da amostra.

Já no que diz respeito à medição objectiva do consumo/abuso de canabinóides (a discriminação entre C+ e C-), os estudos pecam por haver variabilidade mais significativa, sendo fonte de heterogeneidade nas amostras. É uma variável difícil de definir com precisão, não só por se tratarem de dados recolhidos a partir da entrevista aos doentes, como também devido ao facto de a concentração de canabinóides presente em cada cigarro ser altamente variável, e, como previamente referido, essa concentração ter tendência para aumentar à medida que vão sendo fabricadas novas substâncias canabinóides. Para além disso, o consumo

concomitante de outras substâncias psicoactivas pode também ter tido algum grau de influência nos resultados.

Outro ponto a ter em consideração prende-se com a heterogeneidade dos métodos de recolha de imagem e medição dos volumes, nomeadamente ao utilizar o método VBM ou o ROI, dificultando a comparação das medições volumétricas.

Para além destes, é ainda importante mencionar o potencial da medicação antipsicótica nas alterações de volume das neuroestruturas. Trata-se de uma variável que não é corrigida em todos os estudos, sendo que pode tornar-se relevante no que diz respeito ao volume cerebral fazer a distinção não só entre a duração da psicose de cada doente, mas também a aplicação e duração das intervenções terapêuticas que já tivessem sido implementadas.

Deste modo, os resultados dos estudos revistos não são uniformes. No entanto, alguns padrões são assinaláveis. Ao nível da substância cinzenta, Szeszko e col. (43) e Bangalore e col. (45) encontraram nos grupos C+ menor densidade ao nível do córtex cingulado (respectivamente anterior e posterior) comparativamente aos grupos C-, enquanto que James e col. (52) se deparou com um padrão semelhante ao nível dos giros temporal fusiforme, parahipocampal, striatum ventral, temporal médio direito, do córtex insular, pré-cúneo, giro paracingulate direito, córtex pré-frontal dorsolateral, giro pós-central esquerdo, córtex occipital lateral e cerebelo. Os dois estudos longitudinais desta revisão, efectuados por Rais e col., (44,47) albergam a vantagem de fornecer dados que permitem o seguimento dos doentes com registo das alterações após o período de tempo designado, sendo que nos dão conta de uma perda de volume ao longo do tempo em grupos C+, nomeadamente em regiões como córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e córtex cingulado anterior esquerdo. Já os estudos de Potvin e col., Schnell e col. e Cunha e col. (42,53,55) sugerem uma densidade de substância cinzenta superior nos grupos C+ comparativamente aos grupos C-. No que diz respeito à substância

branca, Dekker e col. (48) indica-nos valores superiores de densidade no esplénio do corpo caloso esquerdo, bem como nos lobos occipital direito e temporal (límbico) esquerdo no grupo C+, enquanto que Solowij e col. (49) e Ho e col. (51) identificaram valores inferiores no grupo correspondente, ao nível do cerebelo e nos lobos frontais e temporais, respectivamente.

Dois estudos (41,54) não registaram diferenças significativas entre os grupos com e sem consumo de canabinóides.

Assim, conseguimos aperceber-nos de um padrão de atingimento de certas regiões ricas em receptores CB1, nomeadamente o cingulum (43,45,47), o córtex pré-frontal (53) e o cerebelo (49,52).

Tenhamos em conta que a exposição crónica e marcada a canabinóides exógenos pode provocar alterações nas vias endocanabinóides. Estas podem estar envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia, na medida em que desregulam circuitos como os dopaminérgicos (14) (para além dos relacionados com o glutamato, GABA, noradrenalina, serotonina e acetilcolina) os quais se considera estarem na base fisiopatológica desta perturbação. (13)

Perante estes resultados, podemos pensar que alterações como a diminuição da densidade de receptores CB1 possa ter influência nas alterações encontradas ao nível do volume dos tecidos ricos em receptores canabinóides.

V – CONCLUSÃO

Este trabalho faz uma revisão sob uma perspectiva geral daquilo que é o panorama forense actual a nível do consumo do canabinóides, bem como uma abordagem específica àquilo que são as potenciais consequências deste abuso a nível neuroestrutural.

Apesar de serem considerados aos olhos do público uma substância psicoactiva menos tóxica do que o álcool ou o tabaco, os canabinóides constituem indubitavelmente um factor contributivo para a fisiopatologia de distúrbios psicóticos do espectro da esquizofrenia.

Com a crescente banalização do seu consumo à escala mundial, o interesse nos potenciais efeitos desta prática a longo prazo cresce à mesma velocidade. As novas substâncias psicoactivas têm vindo a desenvolver-se a um ritmo alucinante, sendo introduzidas no mercado a uma velocidade que exige vigilância constante e actualização frequente da legislação. Para além das ponderações legais, é necessário ter em conta a integridade clínica e cerebral do consumidor de canabinóides. Neste âmbito e sob o ponto de vista médico, é importante realçar um papel interventivo no que diz respeito ao cuidado da população, de modo a ser alertada para os riscos e tratada atempadamente.

Apesar de os resultados não serem absolutamente concordantes, esta revisão permitiu concluir a existência de alguma influência do consumo de canabinóides nas estruturas cerebrais no âmbito da perturbação psicótica. Esta influência manifesta-se sob uma perda de volume global e em estruturas específicas, em particular em regiões ricas em receptores CB1 como o cíngulum, o córtex pré-frontal e o cerebelo, revelando os doentes com psicose alguma vulnerabilidade no que diz respeito à perda de volume cerebral mediante exposição crónica a substâncias canabinóides.

Assim sendo, conclui-se que o consumo abusivo de canabinóides está associado a alterações neurobiológicas específicas nos doentes com psicose.

De modo a estudar esta problemática com maior nível de precisão, é necessário conseguir maiores amostras de participantes, dentro das quais as variáveis sejam objectivadas mais estreitamente, nomeadamente no que diz respeito ao surgimento da psicose e à quantificação do consumo de canabinóides. Para além disso, importa estudar outros factores contributivos, nomeadamente parâmetros genéticos e do ambiente no surgimento da psicopatologia, de modo a melhor elucidar as interacções complexas que conjugam o consumo de canabinóides, a cognição e a morfologia no contexto de psicose.

VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parakh P, Basu D. Cannabis and psychosis : Have we found the missing links ? Asian J Psychiatr [Internet]. 2018;6(4):281–7.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Relatório Europeu sobre Drogas. 2015. 82 p.
3. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol [Internet]. 2008;153(2):199–215.
4. Saraiva, Carlos Braz; Cerejeira J. Perturbações relacionadas com substâncias. In: Psiquiatria fundamental. Lidel. 2014. p. 353–65.
5. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: Epidemiologic evidence. Biol Psychiatry [Internet]. 2016;79(7):549–56.
6. Burns JK. Pathways from Cannabis to Psychosis: A Review of the Evidence. Front psychiatry [Internet]. 2013;4(October):128.
7. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D’Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. Front psychiatry [Internet]. 2014;5(May):54.
8. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study. The Lancet Psychiatry [Internet]. 2015;2(3):233–8.
9. Moore THM, Zammit S, Lingford-hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes : a systematic

- review. *The Lancet Psychiatry* [Internet] 2006; 370(9584):319–28.
10. van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2015;29(3):254–63.
 11. Ujike H, Morita Y. Forum Mini review New Perspectives in the Studies on Endocannabinoid and Cannabis: Cannabinoid Receptors and Schizophrenia. 2004;381:376–81.
 12. Shrivastava A, Johnston M, Terpstra K, Bureau Y. Cannabis and psychosis: Neurobiology. *Indian J Psychiatry*. 2014;56(1):8-16.
 13. Saraiva, Carlos Braz; Cerejeira J. Esquizofrenia. In: *Psiquiatria fundamental*. Lidel. 2014. p. 135–58.
 14. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* [Internet]. 2003;83(3):1017–66.
 15. Shorter, Kimberly R.; Miller BH. Epigenetic Mechanisms in Schizophrenia. *Prog Biophys Mol Biol*. 2015;118(0):1–7.
 16. Walker, EF; Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev*. 1997;104(4):667–85.
 17. Vaz Serra A. *O Stress na Vida de Todos os Dias*. 1999.
 18. De Meijer EPM, Hammond KM, Sutton A. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. (IV): Cannabinoid-free plants. *Euphytica*. 2009;168(1):95–112.
 19. Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. *Cannabis sativa*: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci* [Internet]. 2016;7(February):19.

20. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. *Forensic Sci Med Marijuana Cannabinoids*. 2007;(7):17–49.
21. ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 2005;78(5):539–48.
22. Auwärter, Volker; Dargan, Paul I.; Wood DM. Chapter 13: Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists. In: *Novel Psychoactive Substances*. 2013. p. 317–43.
23. Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Goda Y. Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan. *Leg Med [Internet]*. 2011;13(3):109–15.
24. Mason M. Lethal Highs. *Frontline*. 2013;6(3):12-16.
25. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett [Internet]*. 2010;197(3):157–62.
26. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci [Internet]*. 2011;5(September):60.
27. Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, et al. Spice: A never ending story? *Forensic Sci Int*. 2009;191(1–3):58–63.
28. Malone DT, Hill MN, Rubino T. THEMED ISSUE : CANNABINOIDS REVIEW Adolescent cannabis use and psychosis : epidemiology and neurodevelopmental models. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160;511–22.
29. Howlett AC. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev [Internet]*. 2002;54(2):161–202.
30. Bisogno T. Endogenous cannabinoids: Structure and metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(SUPPL. 1):1–9.

31. Renard J, Krebs M, Pen G Le, Jay TM. Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Frontiers in Neuroscience*. 2014;8(November):1–14.
32. Leweke FM, Giuffrida a, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport [Internet]*. 1999;10(8):1665–9.
33. Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet]*. 2001;356(1407):381–408.
34. Volkow N, Baler R, Compton W, Weiss S. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014;370:2219–27.
35. Lei n.º 30/2000. DR 1ª Série-A. 2000;(276):6829–33.
36. Decreto-Lei n.º 15/93. DR 1ª Série-A.1993;(18):234–52.
37. Decreto-Lei n.º 54/2013. DR 1ª Série-A. 2013;(75):2254–7.
38. Lei n.º 7/2017. DR 1ª Série-A. 2017;(44):1128-9.
39. Chadwick B, Miller ML, Hurd YL, Hemby SE, Forest W. Cannabis use during adolescent development : susceptibility to psychiatric illness. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4(October):1–8.
40. Bechtold J, Simpson T, White HR, Pardini D. HHS Public Access. *Psychol Addict Behav*. 2015;29(3):552–63.
41. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Caspers E, Van Haren NEM, Schnack HG, Kahn RS. Cannabis and brain morphology in recent-onset schizophrenia [3]. *Schizophr Res*. 2004;67(2–3):305–7.

42. Potvin S, Mancini-Marie A, Fahim C, Mensour B, Lévesque J, Karama S, et al. Increased striatal gray matter densities in patients with schizophrenia and substance use disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2007;154(3):275–9.
43. Szeszko PR, Robinson DG, Y SSE V, Kumra S, a K, Rupp CI, et al. AUTHOR ' S PROOF Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia Imaging procedures. *British Journal of Psychiatry*. 2007;190:230–6.
44. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Pol HH, et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2008;165(4):490–6.
45. Bangalore SS, Prasad KMR, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia - A region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr Res*. 2008;99(1–3):1–6.
46. Peters, Bart D.; de Haan, L; Vlieger, EJ; Majoie, CB; den Heeten GJ; Linszen D. Recent-onset schizophrenia and adolescent cannabis use: MRI evidence for structural hyperconnectivity? *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(2):75–88.
47. Rais M, van Haren NEM, Cahn W, Schnack HG, Lepage C, Collins L, et al. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol [Internet]*. 2010;20(12):855–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.08.008>
48. Dekker N, Schmitz N, Peters BD, van Amelsvoort TA, Linszen DH, de Haan L. Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging [Internet]*. 2010;181(1):51–6.

49. Solowij N, Yücel M, Respondek C, Whittle S, Lindsay E, Pantelis C, et al. Cerebellar white-matter changes in cannabis users with and without schizophrenia. *Psychol Med*. 2011;41(11):2349–59.
50. Habets P, Marcelis M, Gronenschild E, Drukker M, Van Os J. Reduced cortical thickness as an outcome of differential sensitivity to environmental risks in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;69(5):487–94.
51. Ho, Beng-Choon; Wassink, Thomas H; Ziebell, Steven; Andreasen NC. Cannabinoid Receptor 1 Gene Polymorphisms And Marijuana Misuse Interactions On White Matter and Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophr Res [Internet]*. 2011;128(1–3):66–75.
52. James A, Hough M, James S, Winmill L, Burge L, Nijhawan S, et al. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophr Res [Internet]*. 2011;128(1–3):91–7.
53. Schnell T, Kleiman A, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Becker B. Increased gray matter density in patients with schizophrenia and cannabis use: A voxel-based morphometric study using DARTEL. *Schizophr Res [Internet]*. 2012;138(2–3):183–7.
54. Cohen M, Rasser PE, Peck G, Carr VJ, Ward PB, Thompson PM, et al. Cerebellar grey-matter deficits, cannabis use and first-episode schizophrenia in adolescents and young adults. *Int J Neuropsychopharmacol [Internet]*. 2012;15(3):297–307.
55. Cunha PJ, Rosa PGP, Ayres A de M, Duran FLS, Santos LC, Scazufca M, et al. Cannabis use, cognition and brain structure in first-episode psychosis. *Schizophr Res [Internet]*. 2013;147(2–3):209–15.
56. Association AP. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. In: *Diagnostic and*

Statistical Manual of Mental Disorders - fourth edition. 1994. p. 273–310.