



FACULDADE
DE MEDICINA
DE LISBOA

Mestrado Integrado em Medicina

2015/2016

Artigo de Revisão:

Psicose Induzida por *Cannabis*

Joana Sofia Henriques Teixeira; n°14584

Orientador: Prof. Dr. Pedro Miguel Levy

Clínica Universitária de Psiquiatria

FMMUL

Aos meus pais, Ana e Miguel, omnipresentes em cada degrau de derrota e ascensão, pela sua *animus adjuvandi* e pelo acalantar imperecível *ab initio*.

Agradecimentos:

A elaboração da presente dissertação seria de todo impossível sem o amor ternurento da minha filha e apoio incondicional dos meus pais, a quem devo gratidão eterna.

Agradeço à minha irmã Inês, que com a sua sabedoria, argúcia, sensatez e disponibilidade, me apoiou.

Aos meus avós paternos, Natividade Queiroga da Cunha Teixeira e José Fernandes Teixeira, pela sua infinda fé, conselhos e apoio, um especial agradecimento.

Agradeço ao Exmo. Professor Doutor Daniel Sampaio, Diretor do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria, e Exmo. Professor Doutor Pedro Miguel Levy, orientador da tese de mestrado, a disponibilidade e a oportunidade de realização da tese no “mundo” psiquiátrico, possibilitando assim o aprofundamento dos meus conhecimentos.

Lista de Abreviaturas:

Δ -9-THC – Δ 9-tetrahydrocannabinol

CB1 – Recetor de canabinóide tipo-1

CB2 – Recetor de canabinóide tipo-2

CBD – Canabidiol

DA – Dopamina

ECD – Exame Complementar de Diagnóstico

GABA – Ácido gama-aminobutírico

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

Índice:

Agradecimentos.....	2
Lista de Abreviaturas.....	3
Resumo/ <i>Abstract</i>	5
Introdução.....	6
Metodologia.....	8
Discussão.....	9
Conclusão.....	14
Bibliografia.....	15

Resumo:

A associação entre o consumo de *cannabis* e o despoletar da psicose, apesar de controversa, tem sido alvo de vários estudos que, no geral, mostram uma consistência não negligenciável e que merecem especial atenção.

O objetivo da tese foi o de rever a literatura referente a esta temática, clarificando assim os *outcomes* expectáveis e possível nexo de ligação/ causalidade com a esquizofrenia.

Palavras-chave:

Cannabis, Psicose Induzida por *Cannabis*, Esquizofrenia

Abstract:

The association between *cannabis* use and the onset of psychosis, although controversial, has been the subject of several studies that, overall, show a considerable consistency and deserve special attention.

The aim of the thesis was to review the literature on this subject, thereby clarifying the expected outcomes and possible connecting link/ causality with schizophrenia.

Key Words:

Cannabis, *Cannabis*-Induced Psychotic Disorder, Schizophrenia

Introdução:

Já que é minha intenção, neste estudo, analisar a associação entre a *cannabis* e a psicose, começemos por identificar os vários tipos de canabinóides e respetivas formas e padrões de consumo.

A *cannabis* é uma planta que, na sua essência, contém mais de 100¹⁴ substâncias conhecidas, sendo de destacar o Δ 9-tetrahidrocanabinol (Δ 9-THC), principal canabinóide exógeno psicoativo, e o canabidiol (CBD), descrito como tendo propriedades antipsicóticas e ansiolíticas.

Os estudos mais atualizados¹⁵ são convergentes no que diz respeito ao facto de a *cannabis* continuar a ser a droga ilícita mais consumida mundialmente. A sua maior acessibilidade entre os adolescentes e jovens adultos reflecte-se na elevada prevalência de consumo nesta faixa etária.

Segundo o *Relatório Europeu Sobre Drogas*, de 2015, o consumo de *cannabis* em Portugal tem uma estimativa de prevalência de 9,4% (em adultos, ao longo da vida). Assistimos a uma era de mudança constante, em que a inovação tecnológica tem vindo a permitir novos métodos de produção/manufatura de canabinóides sintéticos, aos quais foram sendo atribuídos, no mercado, vários nomes¹⁵ (*Spice*, *K2*, *JW-018*, *JWH-073*, entre muitos outros). Estes começaram a ser sintetizados por volta dos anos 60⁴ e, até à data, mais de 130⁴ foram descobertos. Em contraste com o Δ 9-THC, que é um agonista parcial dos recetores de canabinóides tipo-1 (CB1), os canabinóides sintéticos, por serem agonistas potentes e totais, exacerbam os efeitos psicotrópicos, tendo já sido descritos vários casos de psicose aguda e persistente associados ao consumo destas substâncias⁶.

Laboratorialmente, têm vindo a ser desenvolvidos, através do aumento da concentração de Δ 9-THC⁴, canabinóides sintéticos cada vez mais potentes⁴. A concentração estimada de Δ 9-THC⁵, que assume valores superiores a 20% em substâncias sintéticas, varia, no material vegetal da *cannabis*, entre 1-15%⁵ e, no haxixe (extrato concentrado da planta), entre 10-20%.

O haxixe tradicional contém⁴ uma proporção semelhante de Δ 9-THC:CBD. Contudo, as novas variedades em ascensão no mercado (como a *Sinsemilla*¹⁵), que já se encontram amplamente acessíveis, possuem, em comparação com os valores elevados de concentração de Δ 9-THC, quantidades vestigiais de CBD. Estas variedades são ainda

desenvolvidas com o intuito de serem indetetáveis nos exames toxicológicos⁴, o que pode dificultar a acuidade diagnóstica.

A *cannabis*, por atuar no sistema endocabinóide, neuromodulador por excelência, é responsável pelo efeito psicotrópico. Este efeito é dose-dependente¹ e proporcional à afinidade dos vários tipos de canabinóides com o CB1, como veremos adiante. O sistema endocanabinóide é constituído por dois recetores, o CB1 e o recetor de canabinóides tipo-2 (CB2), que são codificados pelo gene do recetor canabinóide tipo-1 (CNR1) e estão presentes no sistema nervoso central (SNC) – predominantemente nos gânglios de base, neocórtex, hipocampo, amígdala e cerebelo – e no sistema nervoso periférico (SNP).

A *cannabis*, fabricada e disseminada de forma corrupta, assume diferentes padrões⁵ de consumo, sendo na sua grande maioria fumada, embora possa ser consumida por via oral, misturada com alimentos. Nos últimos tempos, têm-se desenvolvido novos métodos de consumo, à semelhança da vaporização, com o objectivo de, simultaneamente, prolongar o efeito psicotomimético da *cannabis* e reduzir o intervalo de tempo que antecede o início da sua acção nos consumidores.

Adicionalmente, há que destacar o uso controverso de fórmulas orais sintéticas⁵ (cápsulas/comprimidos), com indicação médica aprovada em doenças como o cancro e esclerose múltipla, que pode fazer emergir uma nova prevalência de consumo.

Têm sido descritos, ao longo dos anos, múltiplos efeitos associados ao uso de *cannabis*, desde sintomas físicos⁴ (como taquicardia, aumento do apetite, bronquite, diaforese e descoordenação motora), a psicológicos^{4,8} (como confusão, desorientação, ansiedade, psicose, depressão e perturbações de memória). Neste estudo, serão apenas objeto de análise os sintomas psicológicos. Destes, dar-se-á uma atenção particular à psicose, através da revisão de vários artigos científicos. Tentar-se-á também, como já foi dito, clarificar a relação controversa entre o consumo de *cannabis* e a psicose.

Para concluir, refiram-se ainda alguns aspectos introdutórios da psicose. Esta consiste numa constelação heterogénea de sintomas caracterizada pela alteração da avaliação correta da realidade, associada muitas vezes à perda de *insight*. A psicose induzida por *cannabis* cursa com sintomas esquizofrénicos-*like* que se podem manifestar⁵ de forma aguda, residual, tardia e/ou persistente. Os sintomas são, predominantemente: delírios persecutórios, ansiedade, labilidade emocional e despersonalização. A perturbação psicótica induzida por *cannabis* apresenta, na maioria dos casos, remissão num período de 24^{5,15} horas. Por outro lado, episódios cuja

persistência de sintomatologia é superior ao período de intoxicação suscitam maior dúvida e sugerem correlação com a esquizofrenia e/ou quadros esquizofreniformes.

Metodologia:

Foi indispensável, para a elaboração deste trabalho, a leitura minuciosa de alguns textos de referência no âmbito da psiquiatria, bem como de vários artigos, a que acedi *online* em *pubMed*, *Clinical Key*, *The Lancet* e nos sítios eletrónicos das revistas científicas *British Medical Journal* e *American Journal of Psychiatry*, sobre a associação entre o consumo de *cannabis* e o despoletar de quadros psicóticos. Optei, na medida do possível, por me basear nos textos que apresentavam um maior poder científico, ou seja, nos que obedeciam ao maior número de critérios *standard* de causalidade. Por fim, de forma a conseguir uma perspetiva evolutiva, acabei por concentrar a minha pesquisa nas publicações científicas desenvolvidas nos últimos quatro anos.

Discussão:

A associação entre o consumo de *cannabis* e a psicose tem vindo a ser descrita, ao longo das últimas décadas, em vários artigos de revisão e estudos, por ser imperativa a necessidade de esclarecimento sobre o fato de a *cannabis* poder ser um potencial fator de risco modificável no despoletar da psicose.

De acordo com a mais recente literatura efetuada no âmbito desta temática, o consumo de *cannabis* precede o desenvolvimento de patologia psicótica. Torna-se assim importante diferenciar experiências psicóticas-*like* (efeitos psicotomiméticos) de psicose como síndrome. Os episódios psicóticos/experiências psicóticas-*like* manifestam-se imediatamente ou minutos/horas após exposição a canabinóides, com predomínio de sintomas positivos⁵ (despersonalização, desrealização, delírios paranoides e persecutórios, fuga de ideias, alucinações visuais e auditivas e pensamento desorganizado). Apresentam normalmente uma duração de 3 a 4 horas após evicção da substância, sendo na sua maioria autolimitados, apesar de poderem permanecer no organismo por um período de uma semana, devido à longa semi-vida do $\Delta 9$ -THC.

Por outro lado, quadros psicóticos com uma duração superior ao período de intoxicação (ou seja, superiores a uma semana), e especialmente os que persistem por mais de um mês, segundo a *International Classification of Diseases (ICD-10)*, devem ser classificados como uma manifestação aguda de esquizofrenia. Tem-se assistido a um aumento da conversão da psicose induzida por *cannabis* em perturbações psicóticas, nomeadamente em psicose esquizofreniforme (cujos sintomas permanecem por menos de um mês) e esquizofrenia (cujos sintomas permanecem por mais de 1 mês).

Convém lembrar que a sintomatologia inerente ao consumo de *cannabis* é qualitativamente semelhante à apresentada na esquizofrenia. A psicose engloba um grupo heterogéneo de patologias que cursam com sintomas positivos, negativos e cognitivos. Na psicose induzida por *cannabis*, estão descritos como principais sintomas positivos^{5,15}: desconfiança, confusão, delírios paranoides e de grandeza, fragmentação do pensamento, desorganização e alterações percetivas (alucinações, ilusões e distorções), despersonalização, desrealização e sentimentos de vulnerabilidade. Os consumidores crónicos e “pesados” têm sido associados ao desenvolvimento de uma síndrome amotivacional¹⁴, caracterizada pela predominância de sintomas negativos (apatia, alogia, anedonia, letargia, abulia, isolamento social, comprometimento da memória e da capacidade de julgamento, da tomada de decisões e da função socio-

ocupacional), bem como ao aparecimento de défices cognitivos. Destes últimos, são alguns sintomas: comprometimento da memória (de trabalho e a curto prazo) e das funções executivas, distratibilidade fácil e dificuldade de concentração.

A baixa³ prevalência da psicose nos consumidores crónicos de *cannabis* sugere a hipótese de que existe uma relação de dependência entre certas características e aspectos individuais dos consumidores (e da própria *cannabis*) e o aparecimento de quadros psicóticos. Por isso, têm sido feitos vários estudos com o objetivo de identificar claramente as variáveis que, por influenciarem o grau de vulnerabilidade/suscetibilidade à psicose, podem ser consideradas como fatores de risco. Segundo grande parte dos autores, a sintomatologia esquizofrénica-*like* e patologia psiquiátrica subsequentes ao consumo de *cannabis* vão depender¹⁵: do padrão e da idade de início do consumo, da história familiar, da existência de negligência/abuso na infância e da componente genética. Alguns autores^{11,14} consideram, ainda, o género masculino como possível fator de risco, associando-o ao desenvolvimento precoce de esquizofrenia.

Quanto ao padrão de consumo de *cannabis*, há vários aspetos que podem influenciar o surgimento de perturbações psicóticas: a dose, a forma como é consumida (fumada, vaporizada ou ingerida), a duração e frequência de consumo (ocasional ou crónica), o modo de exposição (individual ou em grupo) e o tipo de *cannabis*. A relação dose-efeito foi demonstrada na maioria dos estudos. Contudo, é importante lembrar que, por ser difícil averiguar a potência, o grau de pureza da amostra consumida e o tipo de *cannabis*, os estudos têm certas limitações.

Recorde-se que a potência dos canabinóides varia em função da concentração de $\Delta 9$ -THC: quanto mais elevados os valores desta substância, maior a potência da *cannabis*. Na última década, têm-se produzido canabinóides sintéticos com quantidades crescentes de $\Delta 9$ -THC, em comparação às de CBD, que têm diminuído. Têm-se, assim, obtido amostras de *cannabis* com um efeito psicogénico maior, mais prolongado e com tempo de início de ação cada vez menor.

Com o intuito de compreender melhor e demonstrar os efeitos antagónicos entre o $\Delta 9$ -THC e o CBD, foram realizados vários estudos imagiológicos, nomeadamente através da utilização da ressonância magnética⁶ funcional. Neste exame complementar de diagnóstico (ECD), observou-se, aquando da administração do $\Delta 9$ -THC, um aumento de sintomas psicóticos e da condutância cutânea. Pelo contrário, aquando da administração de CBD, verificou-se que este tem propriedades ansiolíticas (atenuando, assim, o efeito do THC) e provoca a diminuição da condutância cutânea.

Quanto à idade de início de consumo, há que referir que o contacto de adolescentes e jovens adultos com a *cannabis* é cada vez mais frequente e considerado normal. A evidência epidemiológica sugere que, quanto mais cedo se inicia a exposição a canabinóides, maior é o risco de aparecimento precoce de episódio psicótico. Estudos²² estatísticos revelam, neste sentido, que a probabilidade de desenvolvimento de quadros psicóticos (nomeadamente, de psicose esquizofreniforme) é maior nos consumidores crónicos que iniciaram a exposição na pré-adolescência.

De facto, a adolescência constitui uma fase crítica no desenvolvimento e maturação de diversos órgãos e sistemas (como o sistema endocanabinóide). Por isso, e segundo vários autores^{11,14,15}, este é um período de maior vulnerabilidade à ação dos canabinóides exógenos.

O sistema endocanabinóide, acima referido, tem um papel essencial nos processos de neurodesenvolvimento e neuroplasticidade (génese, maturação e migração neuronal, formação da glia e posicionamento dos interneurónios), que se iniciam *in utero* e completam na idade adulta. Este sistema é constituído por enzimas envolvidas no seu metabolismo, bem como por recetores canabinóides (CB1 e CB2) e canabinóides endógenos (*Anandamide*–AEA e *2-arachidonoylglycerol* –2NAG), sintetizados *on demand* e que cursam com a ativação dos recetores. Faz igualmente parte deste sistema o *endocannabinoid membrane transporter* (EMT). O CB1, com maior distribuição no SNC, medeia os efeitos psicotrópicos dos canabinóides e encontra-se acoplado à proteína G, sendo ativado pelo Δ 9-THC e seus análogos.

A exposição à *cannabis* na adolescência, período em que o sistema endocanabinóide ainda se encontra imaturo, em evolução e com flutuação dos níveis de recetores de CB1²⁴, tem sido apontada por muitos autores como um dos possíveis mecanismos biológicos que levam ao aparecimento de perturbações psicóticas²².

Outro fator de risco associado à psicose induzida por *cannabis*, para além do padrão e idade de início de consumo, é a história familiar. Vários estudos^{14,15} indicam que consumidores de canabinóides com história familiar de esquizofrenia são mais vulneráveis ao surgimento de perturbações psicóticas. A título de exemplo, existem dados estatísticos⁶ que revelam a existência de um risco de desenvolvimento de psicose induzida por *cannabis* 2,5 vezes maior para as crianças cujas mães apresentam esquizofrenia.

Também antecedentes de negligência/abuso na infância¹⁵, associados ao consumo de *cannabis*, favorecem o aparecimento de psicose. Contudo, poucos são os

autores que se dedicaram a este assunto, havendo por isso a necessidade de realização de mais estudos, de forma a identificar este grupo de indivíduos como subpopulação com risco significativo de desenvolvimento de psicose.

No que diz respeito à componente genética, tem sido demonstrado que a interação entre determinados polimorfismos genéticos e certos fatores ambientais confere maior suscetibilidade à psicose. São muitos os polimorfismos genéticos descritos que têm sido associados a perturbações psicóticas, experiências psicóticas-*like*, sintomas esquizomorfos e esquizofrenia^{3,10,15}. Os genes que mais têm sido implicados na patologia psicótica, e que passaremos a descrever, são: AKT1, DAT1, NRG1 e DRD2.

Por volta dos anos 90, o gene *catechol-O-methyltransferase* (COMT) era considerado o mais importante na associação da psicose à exposição de *cannabis* em adolescentes. Um polimorfismo comum deste gene resulta da substituição da *Valine* (Val) pela *Metionine* (Met), o que provoca um aumento da atividade enzimática em cerca de 40%¹⁵ e, conseqüentemente, uma redução dos níveis de dopamina (DA). Em indivíduos homozigóticos para este polimorfismo, observavam-se alterações na *performance* cognitiva e um aumento da suscetibilidade à psicose aguda induzida por *cannabis*. Contudo, nos últimos anos, tem havido uma falha na replicação dos dados que favorecem a relação entre o COMT e o aparecimento de quadros psicóticos. Ultimamente, têm-se destacado os genes AKT1, DAT1, NRG1 e DRD2, que passarei a descrever.

O gene AKT1³ codifica uma enzima do tipo *serine/threonine kinase*, que integra a cascata de sinalização do recetor de dopamina (DA) no corpo estriado. A diminuição dos níveis desta enzima pode exacerbar o aumento da libertação de DA, já induzida pelo Δ 9-THC. Foi demonstrado, *in vitro*, que a administração de Δ 9-THC, por estimulação dos recetores CB1 e CB2, leva à ativação da via AKT1 no hipocampo, corpo estriado e cerebelo. Segundo alguns autores^{3,15}, indivíduos com o genótipo C/C, um polimorfismo do gene AKT1, apresentam, em comparação com os portadores do genótipo T/T, o dobro do risco de serem diagnosticados com perturbação psicótica. Contudo, uma vez que, por vezes, a população-alvo é já portadora de patologia psicótica e/ou tem história familiar de risco, os resultados dos estudos destes autores encontram-se comprometidos. De qualquer forma, pode afirmar-se com certeza que este polimorfismo provoca o aumento de sintomas psicotomiméticos em consumidores saudáveis.

Outro gene implicado no aparecimento de psicose induzida por *cannabis* é o DAT1¹⁵, que codifica um transportador de DA e já foi associado previamente à esquizofrenia. Um polimorfismo deste gene está ligado à diminuição da atividade enzimática e, conseqüentemente, ao aumento dos níveis de DA no corpo estriado e da sensibilidade aos efeitos psicotomiméticos induzidos pelo Δ 9-THC. Demonstrou-se⁶ ainda, nos efeitos psicotrópicos causados pela *cannabis*, um sinergismo entre os polimorfismos dos genes AKT1 e DAT1.

Por último, o gene NRG1, que codifica a proteína *neuregulin-1*, e o gene DRD2¹⁰, que codifica o recetor de DA, estão associados a alterações da *performance* cognitiva e a uma maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de esquizofrenia e de sintomas esquizofrénicos-*like*.

Tendo já sido feita a apresentação clínica da psicose induzida por *cannabis* e a discussão dos seus fatores de risco, passaremos a descrever as teorias¹⁵ propostas na etiopatogenia das perturbações psicóticas. Das várias teorias, destacam-se: a dopaminérgica, a GABAérgica e a glutamatérgica.

A teoria dopaminérgica, maioritariamente aceite pela comunidade científica, postula que a estimulação dos recetores CB1 pelo Δ 9-THC induz um estado de hiperatividade/hiperexcitação dopaminérgica no sistema mesolímbico, que, por sua vez, leva ao desenvolvimento de sintomas positivos da psicose²¹. O aumento acentuado de dopamina, induzido pela *cannabis*, está então associado a delírios e alucinações, bem como à exacerbação de sintomas psicóticos em doentes com esquizofrenia. Estudos imagiológicos¹⁵ *in vivo* revelaram que, após indução pelo Δ 9-THC, a libertação de dopamina no corpo estriado podia ser afetada de acordo com a vulnerabilidade genética à psicose. Deste modo, verificou-se que o uso crónico de *cannabis* estava associado à diminuição da síntese de DA em indivíduos sem vulnerabilidade genética e ao aumento deste neurotransmissor em consumidores com antecedentes familiares de primeiro grau com patologia psicótica. Assim, podemos inferir não só que os consumidores crónicos de *cannabis* apresentam, predominantemente, sintomas negativos, como também que os indivíduos com vulnerabilidade genética têm uma maior probabilidade de desenvolver quadros psicóticos.

Por outro lado, a teoria GABAérgica defende que a ativação dos recetores CB1, distribuídos no hipocampo e neocórtex, reduz a libertação de ácido gama-aminobutírico (GABA), levando à desinibição das células piramidais e ao comprometimento das oscilações corticais. Clinicamente, observam-se repercussões na memória de trabalho,

percepção dos estímulos sensitivos e concentração. Em indivíduos com esquizofrenia, que já apresentam diminuição dos níveis de GABA, assiste-se ao agravamento destes sintomas (e, conseqüentemente, do próprio prognóstico).

Por fim, a teoria glutamatérgica postula que a ativação dos recetores CB1, associados a neurónios glutamatérgicos, provoca uma redução da libertação de glutamato em diversas zonas do SNC. Esta redução, por ser responsável pela diminuição de resposta por parte dos recetores de glutamato (NMDA), leva também à diminuição da atividade GABAérgica.

Analisados os fatores de risco da psicose induzida por *cannabis* e revistas as teorias que mais se destacam na etiopatogenia das perturbações psicóticas, estamos agora em condições de tecer algumas conclusões.

Conclusão:

Temos vindo a aperceber-nos de que a associação entre a *cannabis* e o aparecimento de quadros psicóticos, que foi objecto de análise deste artigo de revisão, é controversa. Não pode afirmar-se com certeza a existência de uma relação de causalidade entre a *cannabis* e a psicose, até porque, dos nove critérios *standard* de causalidade de Hill, esta associação obedece somente a seis¹⁵ (consistência, relação temporal, plausibilidade biológica, coerência, evidência experimental e gradiente biológico).

Contudo, e apesar da baixa prevalência da psicose nos consumidores crónicos de *cannabis*, esta associação não deve ser desvalorizada. Muitos são os estudos que sugerem uma ligação entre o consumo esporádico/crónico de *cannabis* e sintomatologia esquizofrénica-like/patologias psiquiátricas. Para além disso, tem-se assistido ao agravamento do prognóstico (com mais episódios de descompensação da doença) de indivíduos com patologia psicótica que consomem canabinóides. Tem-se observado também, e como referimos anteriormente, um aumento da conversão da psicose induzida por *cannabis* em perturbações psicóticas, nomeadamente em psicose esquizofreniforme e esquizofrenia. Por isso, e tendo em conta os efeitos de que pode ser causa, é urgente a realização de mais estudos sobre o uso de *cannabis*.

Sabe-se que a *cannabis* é a droga ilícita mais consumida mundialmente. Sabe-se, também, que estão a ser produzidos canabinóides cada vez mais potentes. A conjugação destes dois fatores com a vontade crescente, manifestada pela população, de legalização do consumo de *cannabis* faz-nos crer que podemos estar perante um grave problema de saúde pública. Nestas circunstâncias, há que lembrar a importância da tomada de medidas preventivas. Em primeiro lugar, é preciso continuar a investigar até que, pela identificação clara dos vários fatores de risco (ou seja, das variáveis que aumentam a suscetibilidade ao aparecimento de psicoses), se identifiquem também, de forma precisa, os grupos populacionais de risco. É também preciso, de acordo com os estudos que forem sendo realizados, sensibilizar a população. Esclarecida a relação entre o uso de *cannabis* e o surgimento de quadros psicóticos, devem implementar-se programas educacionais. Devem sobretudo alertar-se, para além dos grupos de risco, aqueles que mais consomem (adolescentes e jovens adultos). Afinal, se pretendemos travar o avanço deste problema, precisamos primeiro de mudar mentalidades.

Bibliografia:

- 1-Arianna Marconi¹, Marta Di Forti¹, Cathryn M. Lewis, Robin M. Murray¹, and Evangelos Vassos. Department of Psychosis Studies, King's College London, Institute of Psychiatry Psychology & Neuroscience, London, UK. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. 2016
- 2-Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition:A Systematic Review. 2015
- 3-CJA Morgan¹, TP Freeman, J Powell and HV Curran. (2016) AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry*.
- 4-Daniel Castellanos, Leonard M Gralnik. Synthetic cannabinoids 2015: An update for pediatricians in clinical practice. 2015
- 5- *DSM V. American Psychiatric Association*, artmed
- 6-Gage SH, Hickman M, Zammit S . Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. 2016
- 7-*ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* 10th Revision
- 8-Mohamed Sherif M.D., Rajiv Radhakrishnan M.D., Deepak Cyril D'Souza M.D., Mohini RanganathanM.D. Human laboratory studies on cannabinoids and psychosis. 2016
- 9-Mané A, Fernández-Expósito M, Bergé D, Gómez-Pérez L, Sabaté A, Toll A, Diaz L, Diez-Aja C, Perez V . Relationship between cannabis and psychosis: Reasons for use and associated clinical variables. 2015
- 10- Marco Colizzi, Conrad Iyegbe, John Powell, Gianluca Ursini, Annamaria Porcelli, Aurora Bonvino, Paolo Taurisano,Raffaella Romano, Rita Masellis, Giuseppe Blasi, Craig Morgan, Katherine Aitchison, Valeria Mondelli, Sonija Luzi,Anna Kolliakou, Anthony David, Robin M. Murray, Alessandro Bertolino, and Marta Di Forti. (2015) Interaction Between Functional Genetic Variation of DRD2 and Cannabis Use on Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* 41:1171- 1182.

- 11- Marta Di Forti, Hannah Sallis, Fabio Allegri, Antonella Trotta¹, Laura Ferraro, Simona A. Stilo,¹Arianna Marconi¹, Caterina La Cascia, Tiago Reis Marques, Carmine Pariante, Paola Dazzan, Valeria Mondelli,¹Alessandra Paparelli¹, Anna Kolliakou¹, Diana Prata¹, Fiona Gaughran¹, Anthony S. David, Craig Morgan⁵, Daniel Sthal, Mizanur Khondoker, James H. MacCabe, and Robin M. Murray.(2014) Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophrenia Bulletin*.
- 12- Marta Di Forti, Arianna Marconi, Elena Carra, Sara Fraietta, Antonella Trotta, Matteo Bonomo, Francesca Bianconi, Poonam Gardner-Sood, Jennifer O'Connor, Manuela Russo, Simona A Stilo, Tiago Reis Marques,¹Valeria Mondelli, Paola Dazzan, Carmine Pariante, Anthony S David, Fiona Gaughran, Zerrin Atakan, Conrad Iyegbe, John Powell, Craig Morgan, Michael Lynskey, Robin M Murray(2015) Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*
- 13- Natalie D. Veen, M.D., Jean-Paul Selten, M.D., Ph.D., Ingeborg van der Tweel, Wilma G. Feller, HansW. Hoek, M.D., Ph.D., and René S. Kahn, M.D., Ph.D. Cannabis Use and Age at Onset of Schizophrenia. 2016
- 14- Nora D. Volkow, MD; JamesM. Swanson, PhD; A. Eden Evins, MD; Lynn E. DeLisi, MD; Madeline H. Meier, PhD;Raul Gonzalez, PhD; Michael A. P. Bloomfield, MRCPsych; H. Valerie Curran, PhD; Ruben Baler, PhD. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. 2015
- 15- Rajiv Radhakrishnan, Samuel T. Wilkinson, and Deepak Cyril D'Souza. Gone to Pot – A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. 2016
- 16- R A Power, K J H Verweij, M Zuhair, G W Montgomery, A K Henders, A C Heath, P A F Madden, S E Medland, N R Wray and N G Martin. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. 2014
- 17- Relatório Europeu sobre Drogas, Tendências e evoluções,2015
- 18- Richard J. Schrot and John R. Hubbard. Cannabinoids: Medical implications. 2016
- 19- Robin M. Murray and Marta Di Forti. Cannabis and Psychosis: What Degree of Proof Do We Require? 2016

- 20- Simon Zhornitsky, Andràs Tikász, Élie Rizkallah, Jean-Pierre Chiasson, and Stéphane Potvin . Psychopathology in Substance Use Disorder Patients with and without Substance-Induced Psychosis. 2015
- 21- Suzanne H Gage, Hickman Matthew, Stanley G Zammit. (2016) Association between cannabis and psychosis: epidemiological evidence. Biological Psychiatry.
- 22- Vindenes V, Strand DH, Kristoffersen L, Boix F, Mørland J. Has the intake of Δ 9-THC by cannabis users changed over the last decade? Evidence of increased exposure by analysis of blood Δ 9-THC concentrations in impaired drivers. 2013