



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Marta Henriques Carneiro Nunes de Andrade  
O papel da *cannabis* na etiopatogénese da Esquizofrenia

Abril, 2010

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Marta Henriques Carneiro Nunes de Andrade  
O papel da *cannabis* na etiopatogénese da Esquizofrenia

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Psiquiatria e Saúde Mental**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:  
Prof. Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho**

**Trabalho efectuado sob a Co-Orientação de:  
Dra. Maria Celeste de Sousa Silveira**

**Revista: Arquivos de Medicina**

**Abril, 2010**

**FMUP**

**Nome:** Marta Henriques Carneiro Nunes de Andrade

**Endereço electrónico:** med05043@med.up.pt

**Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:**

O papel da *cannabis* na etiopatogénese da Esquizofrenia

**Nome completo do Orientador:**

Rui Manuel Bento de Almeida Coelho

**Nome completo do Co-Orientador:**

Maria Celeste de Sousa Silveira

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:**

Psiquiatria e Saúde Mental

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Marta Henriques Carneiro Nunes de Andrade

Eu, Marta Henriques Carneiro Nunes de Andrade, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801043, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Marta Henriques Carneiro Nunes de Andrade

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Rui Coelho, pela possibilidade de realizar a monografia na área da Psiquiatria e Saúde Mental e orientação.

À Dra. Celeste Silveira, minha co-orientadora, que orientou e acompanhou a monografia, com disponibilidade e profissionalismo.

À minha mãe, pela disponibilidade, espírito crítico e conselhos sábios.

Ao Pedro, Carolina, Ana Oliveira e Ana Afonso, por todo o apoio e paciência infinita.

## Índice

Página do Título .....	2
Lista de Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract .....	5
Introdução.....	6
Esquizofrenia e consumo de <i>cannabis</i> .....	8
Efeitos da <i>cannabis</i> em indivíduos “saudáveis” e doentes com Esquizofrenia.....	10
Mecanismos de psicose transitória .....	13
<i>Cannabis</i> e psicose persistente .....	16
Mecanismos de potenciais de perturbação psicótica persistente .....	19
O papel da <i>cannabis</i> na teoria neurodesenvolvimental da Esquizofrenia .....	21
Conclusão .....	23
Bibliografia.....	24

## **O papel da *cannabis* na etiopatogénese da Esquizofrenia**

Andrade M, Silveira C, Coelho R

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Marta Henriques Carneiro Nunes de Andrade

Praceta Mário Sá Carneiro, Ed. A1, 3º Dto

4460-367 Senhora da Hora

Matosinhos

229384800 / 918474066

[med05043@med.up.pt](mailto:med05043@med.up.pt)

Resumo: 244 palavras

Abstract: 214 palavras

Texto principal: 4910 palavras

## **Lista de abreviaturas**

$\Delta$ -9-THC – (-)- $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol

$\Delta$ -8-THC – (-)- $\Delta$ 8-tetrahidrocanabinol

UNODC – *United Nations Office on Drugs and Crime*

CB1R – Receptor canabinoide de tipo 1

CBD – Canabinodiol

PANSS – *Positive And Negative Syndrome Scale*

CADSS – *Clinician Administered Dissociative States Scale*

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

NMDA – N-Metil D-Aspartato

IC – Intervalo de Confiança

QI – Quociente de Inteligência

OD – *Odds Ratio*

BDNF – *Brain Derived Neurotrophic Factor*

NGF – *Nerve Growth Factor*

NT-3 – Neurotrofina-3

NT-4 – Neurotrofina-4

ERK – *Extracellular signal-Regulated Kinases*

COMT – Catecol-O-Metil Transferase



## **Resumo**

A Esquizofrenia é uma doença complexa, caracterizada por sintomas positivos e negativos, diminuição da função cognitiva e défices neurofisiológicos, cuja etiopatogénese não está totalmente esclarecida. Contudo, acredita-se que seja multifactorial, com a participação de alterações genéticas e factores ambientais precoces e tardios.

A exposição à *cannabis* parece desempenhar um papel de relevo na etiopatogénese da Esquizofrenia. O aumento do consumo mundial, o melhor conhecimento do sistema endocanabinóide e dados epidemiológicos recentes renovaram o interesse pelo esclarecimento da relação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento da perturbação. O objectivo deste trabalho foi o de rever a literatura referente ao papel da *cannabis* na etiopatogénese da Esquizofrenia.

O sistema endocanabinóide desempenha um papel fundamental em diversos processos do desenvolvimento cerebral e as perturbações do mesmo, por estimulação excessiva ou não fisiológica, podem ter consequências a longo prazo. A adolescência e o período de jovem adulto constituem períodos particularmente vulneráveis do neurodesenvolvimento e a exposição a canabinóides exógenos interfere com o desenvolvimento cerebral, através de mecanismos dopaminérgicos, glutamatérgicos e GABAérgicos. Vários estudos revelaram que o consumo de *cannabis* (particularmente em adolescentes e jovens adultos) facilita a manifestação da perturbação em indivíduos vulneráveis. De acordo com a hipótese neurodesenvolvimental, acredita-se que as consequências da exposição à *cannabis* são moduladas pela interacção com outros factores de risco, genéticos e/ou ambientais.

Em conjunto, estes dados realçam a importância de prevenção primária da Esquizofrenia através da educação para a saúde, da intervenção clínica e de medidas de enquadramento social.

**Palavras-chave:** *cannabis*, Esquizofrenia, neurodesenvolvimento

## **Abstract**

Schizophrenia is a complex disease, with positive and negative symptoms, cognitive dysfunction and neurophysiologic deficits, but its etiopathogenesis is not fully understood. However, it is believed to be multifactorial, involving several genetic alterations and early and late environmental factors.

*Cannabis* exposure appears to play an important role in the etiopathogenesis of Schizophrenia. The rise in *cannabis* consumption, advances in the understanding of the endocannabinoid system and recent epidemiological studies have renewed the interest in the association between *cannabis* exposure and the development of Schizophrenia. The aim of this study was to review the literature regarding the role played by *cannabis* in the etiopathogenesis of Schizophrenia.

The endocannabinoid system plays a central role in several processes of brain development and when disturbed, by excessive or non-physiologic stimulation, may have long-lasting consequences. Adolescence and young adulthood are particularly vulnerable phases of neurodevelopment and the exposure to exogenous cannabinoids interferes with brain development, through dopaminergic, glutamatergic and GABAergic mechanisms. Several studies demonstrated that *cannabis* use facilitates the manifestation of Schizophrenia in vulnerable individuals (particularly in adolescents and young adults). According to the neurodevelopmental hypothesis, the consequences of *cannabis* exposure are modulated through an interaction with other factors, genetic and/or environmental.

These data enhance the importance of Schizophrenia's primary prevention through health education, clinical intervention and social support.

**Key-words:** *cannabis*, Schizophrenia, neurodevelopment

## Introdução

A Esquizofrenia é uma doença complexa e heterogénea, caracterizada por sintomas positivos e negativos, diminuição da função cognitiva e défices neurofisiológicos. (1) É uma perturbação psiquiátrica extremamente incapacitante, tanto a nível pessoal, como familiar e social. (2)

A etiopatogénese da Esquizofrenia é multifactorial e não está totalmente esclarecida, apesar de haver diversas teorias propostas. Contudo, a hipótese neurodesenvolvimental é aquela que se tem revelado mais adequada, nomeadamente no que diz respeito ao papel da *cannabis*. De acordo com esta teoria, existe uma interacção entre factores genéticos, que conferem susceptibilidade para a doença e factores ambientais, que actuam precoce ou tardiamente, interferindo, directa ou indirectamente, com o desenvolvimento cerebral, através de mecanismos neuroquímicos e processos psicopatológicos. (3)

A *Cannabis sativa* contém diversas substâncias canabinóides susceptíveis de causar dependência, como o (-)- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e o (-)- $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC). Estes canabinóides exógenos influenciam o sistema nervoso central através de receptores endocannabinóides, induzindo alterações que levam à dependência. (4-6) A *cannabis* continua a dominar os mercados mundiais de drogas ilícitas, em termos de omnipresença de cultivo, volume de produção e número de consumidores. Mais concretamente, a *cannabis* é a droga ilícita mais consumida pelos adolescentes e a maior parte das primeiras experiências ocorre durante a adolescência. (2, 6-10) A UNODC (*United Nations Office on Drugs and Crime*) estima que, em 2007, 142,6 a 190,3 milhões de pessoas (3,3 a 4,4% da população global entre os 15 e os 64 anos) consumiram *cannabis*, sendo o consumo maior nos indivíduos do sexo masculino. Relativamente a Portugal, 3,6% da população entre os 15 e os 64 anos consumiu *cannabis* pelo menos uma vez, sendo a prevalência de consumo de *cannabis* dos 15 aos 16 anos de 13% nesse ano. (11)

A associação entre *cannabis* e Esquizofrenia é conhecida há já longo tempo. (12-14) Apesar da dificuldade em explicar a verdadeira natureza desta associação, estudos recentes sugerem que o consumo regular de *cannabis* (particularmente em adolescentes e jovens adultos) aumenta o risco de desenvolver Esquizofrenia e facilita a manifestação da perturbação em indivíduos vulneráveis. (1, 7, 15-18) Ao longo do tempo, tem-se verificado um aumento do consumo de *cannabis*, expresso no número crescente de consumidores, cada vez mais jovens e com exposição a concentrações mais

elevadas de  $\Delta$ -9-THC, tornando-se crucial entender a relação entre a exposição à *cannabis* e Esquizofrenia. (2, 6, 8-9, 12-13, 19)

O objectivo deste trabalho foi rever a literatura referente ao papel da *cannabis* na etiopatogénese da Esquizofrenia. Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed/MedLine, utilizando os termos Mesh: “*cannabis*”, “schizophrenia” e “neurodevelopment”. De referir que foram consultados estudos não incluídos na pesquisa inicial, citados nos artigos da mesma.

## **Esquizofrenia e consumo de *cannabis***

Estudos longitudinais de coorte sugerem que a exposição à *cannabis* é um factor de risco de desenvolvimento de perturbações psicóticas, constituindo, nomeadamente, um factor de risco independente para o desenvolvimento de Esquizofrenia. (20) O consumo de *cannabis* está, de um modo geral, associado a um aumento do risco para o dobro e reflecte uma relação dose-resposta, sendo mais elevado nos consumidores “pesados” (consumidores de grandes quantidades de *cannabis*) ou de longa duração do que nos consumidores “ligeiros” (consumidores de pequenas quantidades de *cannabis*) ou recentes. (2, 17, 21-23) Com base em revisões sistemáticas actuais, pode concluir-se que a evidência é suficientemente forte para advertir a população geral acerca do potencial risco dos consumidores “pesados” comparativamente a não consumidores. (2, 24-25)

De acordo com estudos epidemiológicos, a perturbação de abuso de substâncias é uma das comorbilidades psiquiátricas mais comuns em doentes com Esquizofrenia, com uma prevalência surpreendentemente elevada (até 60%) relativamente à população geral. (1, 20, 25-31) O álcool é a substância mais frequentemente consumida em excesso, seguido pela *cannabis* (até 45%), habitualmente nos indivíduos mais jovens. (4-5, 26, 28, 31-32) Os doentes com Esquizofrenia apresentam maior probabilidade (cerca do dobro) de consumir ou já ter consumido *cannabis*, relativamente à população geral. (14, 25, 33-34)

Diversas teorias têm sido formuladas na tentativa de explicar a elevada prevalência do consumo de *cannabis* em indivíduos com Esquizofrenia. A teoria da “auto-medicação” defende que os doentes com Esquizofrenia consomem *cannabis* em resposta aos sintomas negativos, numa tentativa de ultrapassar a exclusão social, depressão e ansiedade e de modo a contrariar os efeitos secundários da medicação anti-psicótica. (1, 12, 14-15, 23, 25-26, 30, 33) Contudo, se os efeitos fossem os esperados, seria previsível que a evolução clínica fosse mais favorável, o que não se verifica. (9, 25, 30) Pelo contrário, o consumo de *cannabis* tem um impacto negativo na expressão clínica e curso da Esquizofrenia, acarretando um pior prognóstico. (1, 7-8, 12-13, 17, 25, 30, 35) Os doentes com Esquizofrenia consumidores de *cannabis* apresentam uma manifestação clínica da doença mais severa, com episódios psicóticos mais frequentes e longos, maior número de recaídas e hospitalizações. O consumo está também associado a idade de início mais precoce, pior funcionamento psico-social e

geral, má adesão e maior necessidade de terapêutica farmacológica. (7-9, 14-15, 17, 19-20, 24-25, 27, 29, 32, 34, 36)

A hipótese do “factor comum” sugere que há um conjunto de factores de risco (vulnerabilidade genética, traços da personalidade e baixo nível sócio-económico) que conferem susceptibilidade para ambas as perturbações (abuso de substâncias e Esquizofrenia). Contudo, esta teoria não encontra suporte suficiente em estudos de coorte. (17-18, 23, 26, 37)

A hipótese da “vulnerabilidade” faz apelo à interacção genético-ambiental, tendo o consumo de *cannabis* um papel desencadeante de psicose em indivíduos com predisposição para o desenvolvimento da Esquizofrenia (factores genéticos e/ou agressões ambientais precoces). Esta teoria é apoiada pelo aumento do risco dependente da dose e pelo argumento ordem-efeito. Isto é, o consumo de *cannabis* ocorre frequentemente antes do início da psicose e não ao contrário, afastando a hipótese da “auto-medicação”. (9, 15, 17, 19, 23, 25, 33, 37-39)

## **Efeitos da *cannabis* em indivíduos “saudáveis” e doentes com Esquizofrenia**

Em 1845, Moreau de Tours deu a primeira contribuição autobiográfica acerca dos efeitos da *cannabis*, descrevendo reacções psicóticas agudas e transitórias, dependentes da dose. Estas consistiam em ideias paranóides, delírios, alucinações, ilusões, despersonalização, confusão, desassossego e euforia, podendo haver *delirium*, desorientação e obnubilação da consciência. (12, 21) Posteriormente, diversos estudos revelaram que os canabinóides (naturais e sintéticos) podem induzir transitoriamente uma vasta gama de sintomas psicomiméticos em indivíduos “saudáveis” - sem patologia psiquiátrica conhecida (história pessoal ou familiar) - bem como exacerbar a sintomatologia em indivíduos com Esquizofrenia. A incidência destes efeitos aumenta directamente com o consumo (doses maiores e mais frequentes). (10, 12-13, 25, 37, 40-47)

Os efeitos da *cannabis* resultam da interacção dos mais de 70 compostos canabinóides que a constituem, que podem ter efeitos sinérgicos ou antagónicos aos do  $\Delta$ -9-THC. Este é o constituinte mais abundante da *cannabis* e o seu principal princípio activo, sendo responsável pelos efeitos eufóricos procurados pelos consumidores recreacionais, bem como pelos sintomas psicomiméticos subsequentes. (7, 13, 16, 48-49) Por outro lado, o canabinodiol (CBD), outro constituinte *major* da *cannabis*, não diminui a função cognitiva, nem induz sintomas psicóticos. De acordo com o tipo de *cannabis* variam as concentrações dos seus constituintes, nomeadamente de  $\Delta$ -9-THC e CBD. A exposição à *cannabis* pode, assim, ter efeitos psicomiméticos mais ou menos marcados. O consumo de *cannabis* com concentração de CBD reduzida está associado a um aumento dos sintomas psicóticos, sugerindo que o CBD poderá ter efeitos anti-psicóticos, atenuando parcialmente os efeitos psicomiméticos do  $\Delta$ -9-THC e outros canabinóides. (8, 12-13, 16, 48-49)

Diversos estudos descreveram os efeitos da exposição à *cannabis* em indivíduos “saudáveis” e doentes com Esquizofrenia na indução ou agravamento de sintomas positivos e negativos, défices cognitivos e alterações perceptivas. (10, 40-43) Tendo em consideração que existem outros métodos, a administração intravenosa de  $\Delta$ -9-THC constitui um método rápido e fiável, com baixa variação inter-individual na biodisponibilidade e um perfil farmacocinético que mimetiza eficazmente a inalação de *cannabis*. (42) De modo semelhante, diferentes escalas podem ser utilizadas na avaliação dos efeitos secundários à administração de canabinóides. (10, 40-43)

Estão descritos na literatura variados efeitos positivos, como despersonalização, desrealização, delírios persecutórios, de grandeza, suspeita e paranóia, ideias de referência e alucinações visuais e auditivas. Existe também evidência de que o  $\Delta$ -9-THC induz perturbações do pensamento, como pensamento desorganizado ou fragmentado e fuga ou conflito de ideias, dissociação pensamento-acção, alterações perceptivas auditivas, visuais, cenestésicas, cinestésicas, de tempo e espaço, sensação de perda de controlo, disforia e perturbações do humor. (12-13, 37) Recorrendo à escala PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) para avaliação de sintomas psicóticos, o efeito do  $\Delta$ -9-THC é considerado clinicamente significativo quando há um aumento de três ou mais pontos na escala PANSS. Após administração de  $\Delta$ -9-THC, verificou-se um aumento modesto na subescala de sintomas positivos tanto em indivíduos “saudáveis” como em doentes com Esquizofrenia, com retorno a valores basais no final das observações. Nos doentes com Esquizofrenia, de um modo geral, os sintomas positivos aumentaram de acordo com a condição individual de cada doente, verificando-se sintomas semelhantes aos habitualmente manifestados. A proporção de doentes com Esquizofrenia que manifestou psicose clinicamente significativa foi mais elevada, relativamente ao grupo controlo. O  $\Delta$ -9-THC também aumentou significativamente e de modo dose-dependente as alterações perceptivas manifestadas nos dois grupos, avaliadas através da escala CADSS (*Clinician Administered Dissociative States Scale*). (40-41)

Os efeitos negativos relatados incluem afecto embotado, diminuição da empatia, falta de espontaneidade, lentificação psicomotora e isolamento emocional. (12-13, 37) Está ainda descrita uma síndrome amotivacional associada a consumo crónico de *cannabis*, caracterizada por amotivação, apatia, isolamento social, redução de interesses, défices de concentração e da capacidade de julgamento, letargia, alterações da memória e incapacidade de realização ocupacional. (12-14) A administração de  $\Delta$ -9-THC aumentou significativamente os sintomas negativos avaliados pela subescala de sintomas negativos da PANSS em indivíduos com Esquizofrenia e “saudáveis”. De referir que os efeitos de sedação e catalepsia do  $\Delta$ -9-THC podem confundir a avaliação dos sintomas negativos. (40-41)

Relativamente à função cognitiva, estão descritos défices na memória de trabalho, imediata e a curto prazo e longo prazo, défices de atenção, concentração e aprendizagem e diminuição de funções



executivas, da capacidade de abstracção e da tomada de decisões. (12-13, 40-42, 45, 50) Demonstrou-se que o  $\Delta$ -9-THC diminui a memória imediata em controlos “saudáveis” e em doentes com Esquizofrenia, de modo dose-dependente. Os doentes com Esquizofrenia apresentaram uma maior sensibilidade aos efeitos do  $\Delta$ -9-THC sobre a memória imediata. De modo semelhante, verificou-se uma desregulação significativa da memória a longo prazo, sem diferenças entre indivíduos “saudáveis” e doentes com Esquizofrenia. (40-41) De referir que alguns estudos sugerem uma melhor função cognitiva em indivíduos com Esquizofrenia com consumo crónico de *cannabis*. (25, 44, 46-47) Está ainda descrita a ocorrência de outros sintomas, como euforia, relaxamento, aumento do apetite, aumento ou diminuição da ansiedade, ataques de pânico, intensificação de experiências sensoriais quotidianas, medo, taquicardia e agitação psicomotora. (12-13)

Resumindo, o  $\Delta$ -9-THC pode exacerbar transitoriamente a sintomatologia de doentes com Esquizofrenia e induzir, em controlos “saudáveis”, um espectro de sintomas semelhantes aos da Esquizofrenia. Doentes com Esquizofrenia apresentam maior susceptibilidade aos efeitos canabinóides, com aumento da sintomatologia e efeitos laterais da medicação anti-psicótica, sem efeitos benéficos óbvios. (12-13, 16, 31) O agravamento da psicose é breve e modesto, ocorrendo mesmo em indivíduos clinicamente estáveis, com boa resposta à terapêutica anti-psicótica. (12-13)

## Mecanismos de psicose transitória

Os exocanabinóides, como o  $\Delta$ -9-THC, bem como os endocanabinóides, nomeadamente a anandamida e 2-araquidonodilglicerol, exercem os seus efeitos actuando sobre receptores canabinóides de tipo 1 (CB1R) e tipo 2 (CB2R). Os receptores canabinóides são acoplados a uma proteína  $G_{i/o}$ , através da qual inibem a actividade de adenilcíclicases e estimulam proteínas-cínase activadas pelo mitogénio. Inibem também canais de cálcio activados pela voltagem e estimulam canais de potássio. (1, 7-8, 12)

Os CB1R são codificados pelo gene *cnr1* localizado no cromossoma 6q14-15 e estão amplamente distribuídos no cerebelo e córtex cerebral, particularmente no córtex pré-frontal, hipocampo, núcleos da base e córtex cingulado anterior. Ou seja, a sua densidade é marcada em regiões cerebrais implicadas no circuito neuronal putativo da psicose. (1, 7-8, 12-13, 16, 33) São predominantemente pré-sinápticos e localizam-se maioritariamente nos axónios e terminais nervosos, sendo particularmente abundantes nos terminais de interneurónios em cesto GABAérgicos (produtores de GABA – Ácido Gama-Aminobutírico) que contêm colecistocinina e, a um menor nível, nas células piramidais glutamatérgicas. (7-8, 12, 16)

O  $\Delta$ -9-THC é um agonista parcial dos CB1R, tendo afinidade moderada ( $K_i=35-80$  nmol) e baixa actividade intrínseca. O principal efeito dos canabinóides é a modulação da libertação de neurotransmissores via activação pré-sináptica de CB1R, tendo sido propostos diversos mecanismos mediadores da indução de sintomas positivos, negativos e cognitivos. (12-13, 16)

A hipótese dopaminérgica defende que alterações da actividade dopaminérgica estão na base da etiopatogénese da Esquizofrenia, sugerindo que os sintomas positivos se devem a hiperactividade dopaminérgica subcortical e límbica e os sintomas negativos e disfunção cognitiva a hipofrontalidade. Os CB1R e receptores dopaminérgicos de tipo 2 (D2) coexistem em várias regiões cerebrais, havendo convergência na transdução de sinal. A interacção entre os dois sistemas sugere que os mecanismos dopaminérgicos intervêm na indução de psicose pelos canabinóides. (8, 12-13)

A activação de CB1R aumenta a actividade dopaminérgica mesolímbica, aumentando a transmissão de estímulos da área tegmentar ventral para o núcleo accumbens, com libertação de dopamina no estriado (que apresenta especificidade regional para o estriado ventral e putamen dorsal pré-comissural). (8, 10, 12-13) A hiperactividade dopaminérgica mesolímbica poderá explicar a indução de sintomas positivos

pelo  $\Delta$ -9-THC, verificando-se uma correlação positiva entre o nível de dopamina no estriado e a gravidade dos sintomas psicóticos. Todavia, seria de esperar que os antagonistas dos receptores D2 bloqueassem estes efeitos, o que não se verifica. (12-13) Um estudo em humanos revelou que o haloperidol (antagonista D2) não diminui os efeitos psicomiméticos induzidos pelo  $\Delta$ -9-THC, podendo inclusive piorar os défices cognitivos. (50) Assim, é improvável que os mecanismos do receptor D2 desempenhem um papel *major* na mediação dos efeitos positivos induzidos pelo  $\Delta$ -9-THC. (12-13)

Os canabinóides influenciam, directa ou indirectamente, a actividade de neurónios dopaminérgicos no córtex pré-frontal através de mecanismos pré ou pós-sinápticos, o que poderá explicar os défices cognitivos e sintomas negativos induzidos pela *cannabis*. A supressão da neurotransmissão inibitória dopaminérgica, bem como GABAérgica, por activação de CB1R, poderá levar a activação inespecífica do córtex pré-frontal, com interrupção do processamento de sinal, resultando numa pobre integração das transmissões transcorticais. A estimulação da transmissão meso-pré-frontal de dopamina por activação de CB1R poderá contribuir para os défices de memória de trabalho associados à exposição à *cannabis*. Qualquer alteração da actividade dopaminérgica (tanto um aumento, como uma diminuição) pode levar a défices nas funções cognitivas associadas ao córtex pré-frontal, o que poderá explicar alguns dos efeitos cognitivos dos canabinóides. Na Esquizofrenia, a transmissão dopaminérgica mesocortical encontra-se diminuída e verifica-se uma reduzida densidade do receptor dopaminérgico tipo 1. Os efeitos dos canabinóides sobre a actividade dopaminérgica no córtex pré-frontal poderão exacerbar os efeitos descritos, levando a agravamento dos défices da memória de trabalho e sintomas negativos. (12-13)

A evidência pré-clínica de interacções entre os sistemas endocanabinóide e GABAérgico poderá constituir outra potencial explicação para os efeitos psicomiméticos do  $\Delta$ -9-THC. Considerando a elevada expressão de CB1R em interneurónios GABAérgicos, acredita-se que a modulação da actividade desses interneurónios medeia a maior parte dos efeitos dos canabinóides. Contudo, estudos recentes sugerem que a perda de CB1R dos neurónios GABAérgicos não tem efeito significativo sobre os efeitos *major* dos canabinóides. (12-13)

No hipocampo e neocórtex, existem CB1R nos axónios terminais de neurónios inibitórios GABAérgicos que contêm colecistocinina e têm como alvo as regiões perisomáticas das células piramidais. Estes neurónios GABAérgicos desempenham um papel importante na orquestração da sincronia das células piramidais num intervalo de frequência *gamma* (40 Hz). As oscilações *gamma* são sincronizadas através de longas distâncias pelo cérebro e poderão interligar percepções sensoriais, desempenhando um importante papel em processos perceptivos, de memória e atenção, também alterados na psicose. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que os agonistas CB1R interrompem a sincronização neuronal (por diminuição da potência de oscilação a 40 Hz). Assim, a activação de CB1R localizados nos neurónios GABAérgicos diminui a libertação de GABA, havendo desinibição e interrupção da sincronização da actividade das células piramidais. Estas alterações interferem com a consolidação da memória, funções associativas e mecanismos de *gating* (“teoria da porta”), levando, eventualmente, a sintomas psicóticos. Os doentes com Esquizofrenia têm défices GABAérgicos preexistentes, logo, a diminuição adicional da libertação de GABA poderá explicar a sensibilidade aumentada dos doentes com Esquizofrenia aos efeitos dos canabinóides. (12-13, 51)

Os efeitos psicomiméticos do  $\Delta$ -9-THC poderão ainda ser explicados pela interacção entre os CB1R e o sistema glutamatérgico. A hipofunção do receptor glutamatérgico NMDA (N-Metil D-Aspartato) foi implicada na neurobiologia da Esquizofrenia, originando sintomas positivos e negativos e défices cognitivos. Os principais neurónios glutamatérgicos corticais expressam CB1R, verificando-se uma diminuição da transmissão glutamatérgica em regiões cerebrais envolvidas na regulação de funções *gating* (hipocampo, córtex pré-frontal, núcleo accumbens e amígdala). A hipótese glutamatérgica da etiopatogénese da Esquizofrenia baseava-se em semelhanças com os efeitos da fenciclidina e quetamina, antagonistas dos receptores NMDA, alegando que os efeitos psicomiméticos destes compostos seriam secundários à indução de hipofunção do receptor NMDA nas células em candelabro GABAérgicas, com diminuição da libertação de GABA e desinibição das células piramidais. Assim, a redução da libertação de glutamato secundária aos canabinóides poderá constituir um mecanismo de indução de psicose. (1, 12-13, 33)

### ***Cannabis* e psicose persistente**

Parece haver evidência suficiente para afirmar que os canabinóides podem induzir transitoriamente um espectro de sintomas semelhantes aos da Esquizofrenia em indivíduos “saudáveis” e exacerbar a sintomatologia de doentes com Esquizofrenia. Contudo, permanece controverso se o consumo de *cannabis* pode, de facto, desencadear uma psicose persistente como a Esquizofrenia.

Diversos estudos epidemiológicos contribuíram para a evidência de que o consumo de *cannabis* aumenta o risco de Esquizofrenia. O primeiro estudo a abordar esta problemática foi um estudo longitudinal de coorte abrangendo todos os suecos alistados no exército entre 1969 e 1970, compreendendo 97% da população masculina entre os 18 e os 20 anos. A relação entre o consumo de *cannabis* auto-relatado durante o Serviço Militar e hospitalização psiquiátrica por Esquizofrenia nos 15 anos subsequentes foi analisada, tendo-se observado uma relação dose-resposta. Comparativamente aos não consumidores, os militares com consumo de *cannabis* entre dez a 50 vezes antes dos 18 anos apresentaram uma probabilidade três vezes superior de lhes ser diagnosticada Esquizofrenia durante o seguimento, enquanto os consumidores “pesados” (consumo superior a 50 vezes) tiveram uma probabilidade seis vezes aumentada. O ajuste para outros factores de risco relevantes diminuiu, mas não eliminou o aumento do risco de Esquizofrenia nos consumidores de *cannabis*, verificando-se um risco relativo de 2,3 (Intervalo de Confiança - IC 95%: 1,0-5,3). Dado que somente 3% dos consumidores “pesados” desenvolveram Esquizofrenia, concluiu-se que, apesar do aumento do risco de Esquizofrenia, a *cannabis* pode exercer o seu efeito causal apenas em indivíduos previamente vulneráveis. (52) Uma reanálise e extensão do mesmo estudo demonstrou que os consumidores “pesados” aos 18 anos apresentaram um risco de hospitalização por Esquizofrenia nos 27 anos subsequentes 6,7 vezes superior ao dos não consumidores. Diversos factores confundidores foram avaliados, como baixo QI (quociente de inteligência), urbanismo, baixa integração social, função ocupacional, consumo concomitante de tabaco, estimulantes e outras drogas, traços da personalidade pré-mórbida e consumo de *cannabis* como tentativa de auto-medicação. Excluíram-se ainda os indivíduos que desenvolveram Esquizofrenia nos primeiros cinco anos do estudo, numa tentativa de controlar a possibilidade de consumo de *cannabis* secundário às manifestações prodrómicas da

psicose. O risco de Esquizofrenia conferido pelo consumo de *cannabis* permaneceu elevado (*Odds Ratio* - OR de 2,5 - IC 95%: 1,2-5,1), após o ajuste para confundidores. (53)

Estes dados históricos foram recentemente complementados por estudos prospectivos de coorte. Um estudo neozelandês seguiu 1037 pessoas desde o nascimento até aos 26 anos, verificando que o consumo de *cannabis* conferiu um aumento do risco de Esquizofrenia. Foi pesquisada a presença de sintomas psicóticos aos 11 anos (de modo a averiguar se a psicose precedia o consumo de *cannabis*) e avaliado o consumo de *cannabis* aos 15 e 18 anos. Aos 26 anos realizou-se uma entrevista psiquiátrica para avaliação de sintomas psicóticos e perturbações esquizofreniformes. Comparativamente aos não consumidores, os consumidores de *cannabis* apresentaram taxas superiores de sintomas psicóticos e perturbações esquizofreniformes. Mais concretamente, nos indivíduos com consumo de *cannabis* aos 15 anos, verificou-se um OR para perturbações esquizofreniformes de 3,1 (IC 95%: 0,7-13,3), após o controlo de sintomas psicóticos precedentes ao consumo. (54)

Um estudo holandês seguiu 4045 indivíduos sem psicose e 59 indivíduos com sintomatologia psicótica, avaliados no início do estudo, ao primeiro e terceiro anos. Após ajuste para confundidores, os indivíduos consumidores de *cannabis* no ponto de partida apresentaram uma probabilidade aproximadamente três vezes superior de manifestar sintomas psicóticos no seguimento. Foi verificada uma relação dose-resposta, com um OR de 6,8 (IC 95%: 1,8-25,9) associado ao nível de consumo de *cannabis* mais elevado. A relação entre consumo de *cannabis* e sintomas psicóticos foi mais evidente em casos com sintomatologia mais severa. Indivíduos consumidores de *cannabis* com sintomas psicóticos no início do estudo apresentaram maior risco de desenvolver Esquizofrenia, comparativamente a indivíduos não consumidores. O risco atribuível, ou seja, a percentagem de casos que seria evitável se eliminado o seu consumo, foi estimado em 13% para sintomas psicóticos e 50% para perturbações psicóticas com necessidade de tratamento psiquiátrico. (55)

Um estudo alemão avaliou a relação entre o consumo de *cannabis* e sintomas psicóticos em indivíduos com predisposição para psicose, que consumiram *cannabis* pela primeira vez na adolescência. Foram seguidos 2437 indivíduos da população geral entre os 14 e 24 anos, com e sem factores de risco de psicose, durante quatro anos. Verificou-se um aumento do risco de psicose dependente da dose, em indivíduos expostos à *cannabis*, com um OR de 1,53 (IC 95%:1,1-2,1) em indivíduos com consumo

superior a cinco vezes no início do estudo. Não se verificou que a predisposição para psicose fosse um factor preditivo para consumo de *cannabis*, o que sugere que o consumo leva a sintomas psicóticos e não o contrário. (56)

Diversas revisões recentes (2004-2010) sugerem que o consumo de *cannabis* aumenta o risco de Esquizofrenia e psicose. (2, 5, 23, 38, 57-58) Uma meta-análise de estudos longitudinais sobre consumo de *cannabis* e subsequentes manifestações psicóticas descreveu um aumento de 40% do risco de manifestações psicóticas em indivíduos que já consumiram *cannabis* (OR ajustado de 1,41 – IC 95%: 1,2-1,6). Verificou-se um efeito dose-dependente, com maior risco nos indivíduos com maior consumo de *cannabis* (OR de 2,09 - IC 95%: 1,5-2,8). (2)

## **Mecanismos potenciais de perturbação psicótica persistente**

A modulação da libertação de neurotransmissores poderá explicar alguns dos efeitos transitórios induzidos pelos canabinóides. No entanto, os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de uma perturbação psicótica persistente como a Esquizofrenia permanecem por esclarecer completamente.

O sistema endocanabinóide desempenha um papel fundamental em diversos processos do neurodesenvolvimento, nomeadamente na neurogénese (proliferação, maturação, diferenciação, migração e sinaptogénese de células progenitoras), crescimento axonal e gliogénese. A sinalização endocanabinóide contribui para determinar a densidade e posição final de células piramidais imaturas e influencia a diferenciação de neurónios em desenvolvimento nos fenótipos glutamatérgico ou GABAérgico. Tem também um papel chave na arborização dendrítica, crescimento e retracção neurítica, diferenciação, alongamento, fasciculação e direcção axonal, migração e posicionamento dos interneurónios inibitórios GABAérgicos e neurónios excitatórios glutamatérgicos.

O perfil de expressão dos CB1R evolui ao longo do tempo nas regiões cerebrais, havendo um predomínio de receptores na substância branca durante o período embrionário e um padrão de distribuição definitivo (no adulto) na substância cinzenta. O desenvolvimento cerebral tem início no período embrionário, continuando até ao jovem adulto (25 anos). Qualquer factor que interfira com o neurodesenvolvimento durante este período poderá afectar os processos supra-citados. (8, 51, 59-60)

Como já foi referido, o consumo de *cannabis* é muito frequente durante a adolescência. Tendo em consideração que a adolescência compreende a maturação cognitiva, emocional e social, o cérebro adolescente é um cérebro de transição, que difere anatómica e neuroquimicamente do adulto. Durante este período de elevada plasticidade neuronal, dá-se uma remodelação marcada dos circuitos corticais e límbicos. Há formação e destruição de sinapses, mielinização e alteração da concentração de neurotransmissores e do nível dos seus receptores em áreas cerebrais envolvidas em funções comportamentais e cognitivas. A adolescência e período de jovem adulto são, portanto, fases críticas do desenvolvimento cerebral. (9, 60)

O consumo precoce de *cannabis* está associado a maior risco de desenvolver uma perturbação psicótica persistente do que a exposição tardia, sugerindo que o cérebro em desenvolvimento é mais vulnerável aos efeitos da *cannabis* do que um cérebro maduro. Perturbações do sistema



endocanabinóide no cérebro adolescente, por estimulação excessiva ou não fisiológica, como é o caso da exposição a exocanabinóides, poderão ter consequências a longo prazo. (2, 4, 24-25, 39, 51, 60-61)

A interferência com o sistema endocanabinóide e alteração de processos neurodesenvolvimentais poderão explicar por que razão a exposição à *cannabis* durante a adolescência aumenta o risco de Esquizofrenia. Deste modo, é crucial compreender os mecanismos através dos quais os canabinóides exógenos interrompem os processos neurodesenvolvimentais envolvidos na génese da Esquizofrenia.

Um dos potenciais mecanismos é o seu efeito sobre as neurotrofinas, como o BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), NGF (*Nerve Growth Factor*), NT-3 (Neurotrofina-3) e NT-4 (Neurotrofina-4).

As neurotrofinas são factores de crescimento que promovem a génese, sobrevivência, reparação, diferenciação e crescimento neuronal, estando implicadas na patofisiologia de diversas perturbações neuropsiquiátricas, incluindo a Esquizofrenia. (12, 61)

O BDNF modula a neuroplasticidade e processos adaptativos envolvidos na aprendizagem e memória.

Estudos em animais demonstraram que a administração intravenosa de  $\Delta$ -9-THC altera a expressão de BDNF, ao induzir a transcrição de RNAm, por estimulação de CB1R e activação da via de sinalização ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinases*). Recentemente, verificou-se que uma dose socialmente relevante de  $\Delta$ -9-THC aumenta o nível sérico de BDNF em humanos “saudáveis”. Os consumidores “ligeiros” de *cannabis* apresentam níveis basais de BDNF mais baixos, sugerindo uma supressão da libertação de BDNF secundária a exposição crónica aos canabinóides. (61) No entanto, esta constatação não foi confirmada por outros estudos e o seu impacto sobre o desenvolvimento cerebral não é conhecido. Apesar de ser especulativo, este mecanismo poderá constituir uma explicação para o papel da *cannabis* como factor de risco para desenvolver Esquizofrenia. (12-13)

Relativamente ao NGF, alguns estudos verificaram níveis significativamente reduzidos nos consumidores de *cannabis*, comparativamente a controlos “saudáveis”. Em contraste, outros autores encontraram concentrações elevadas de NGF em doentes com Esquizofrenia consumidores de *cannabis*, em relação a não consumidores, concluindo que o aumento sérico de NGF reflecte uma resposta ao dano neuronal induzido pelo consumo de *cannabis*. Contudo, é necessária mais investigação nesta área. (12-13)

## **O papel da *cannabis* na hipótese neurodesenvolvimental da Esquizofrenia**

Apesar de haver evidência de que o consumo de *cannabis* aumenta o risco de Esquizofrenia (particularmente em adolescentes e jovens adultos), somente uma minoria dos consumidores de *cannabis* desenvolve a perturbação, o que aponta para o envolvimento de outros factores, nomeadamente genéticos e/ou ambientais. Deste modo, será talvez excessivo afirmar que o consumo “pesado” de *cannabis* causa psicose, sendo mais aceite que a *cannabis* constitui um factor de risco entre outros, que actuam de modo complexo e sinérgico. (18, 25, 62-64)

A hipótese neurodesenvolvimental postula uma interacção genético-ambiental, da qual resulta um aumento da susceptibilidade para Esquizofrenia. Estima-se que 65 a 85% da vulnerabilidade para Esquizofrenia possa ser atribuída a alterações genéticas, nomeadamente nos genes *comt*, *dtbnp*, *cnr1* ou *nrg1*. Estudos familiares, em gémeos monozigóticos e dizigóticos e de adopção, demonstram um aumento do risco de Esquizofrenia em familiares de doentes com a perturbação. A elevação do risco é tanto mais pronunciada quanto maior a proximidade de parentesco e não pode ser explicada exclusivamente pela influência de factores psico-sociais ou pelo acaso. (65)

Cerca de 20 a 30% da vulnerabilidade para Esquizofrenia pode ser atribuída a factores ambientais que interferem com processos neurodesenvolvimentais. As agressões ambientais podem ser precoces ou tardias, consoante actuem durante o período peri-natal e primeiros anos de vida ou na adolescência e início da vida adulta, respectivamente. Foram identificados diversos factores passíveis de aumentar o risco de desenvolver Esquizofrenia. (65-66)

No que diz respeito a agressões precoces, está descrito um vasto espectro de factores que aumentam a susceptibilidade para Esquizofrenia, nomeadamente complicações durante a gravidez e parto (particularmente hipóxia fetal e deficiência fetal de folato), idade paternal mais avançada, infecções peri-natais (nomeadamente infecções víricas maternas) e traumas na infância (abuso ou negligência). Outros factores foram sugeridos como factores de risco precoces, contudo não se encontrou evidência que apoie o seu papel na etiopatogénese da Esquizofrenia. (3)

De modo semelhante, estão descritos diversos factores tardios, como urbanismo, imigração, acontecimentos de vida negativos e abuso de substâncias, particularmente de *cannabis*. Estes factores actuam sobre a vulnerabilidade conferida pela interacção entre factores genéticos e agressões

precoces, podendo precipitar um quadro psicótico persistente. Neste contexto, o consumo de *cannabis* por adolescentes e jovens adultos é considerado um factor de risco tardio, sendo o factor ambiental que maior apoio encontra em estudos epidemiológicos. (3, 24)

A relação entre a exposição à *cannabis* e aumento do risco de Esquizofrenia poderá ser geneticamente mediada. A relação entre o consumo de *cannabis* na adolescência e um polimorfismo funcional do gene *comt* constitui um modelo bem estudado de interacção genético-ambiental. O gene *comt* codifica a enzima COMT (Catecol-O-Metil Transferase), que inactiva a dopamina, adrenalina e noradrenalina nas sinapses neuronais. Verificou-se que o polimorfismo funcional em questão, com substituição da metionina por valina no codão 158 (genótipo Val<sup>158</sup>Met), leva a um aumento da degradação enzimática de dopamina, com diminuição da transmissão de dopamina no córtex pré-frontal. (5, 24, 63) Indivíduos homozigóticos para o alelo valina apresentam uma maior probabilidade de desenvolver sintomas psicóticos e Esquizofrenia após consumo de *cannabis* durante a adolescência. O mesmo não se verifica em indivíduos homozigóticos para o alelo metionina. Estes dados apoiam o papel de mecanismos genéticos no aumento da susceptibilidade para factores ambientais. (57, 63, 67-68)

## **Conclusão**

O aumento do consumo mundial de *cannabis*, os avanços no conhecimento do sistema endocanabinóide e dados epidemiológicos recentes renovaram o interesse na relação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de Esquizofrenia.

Vários estudos revelaram que o consumo de *cannabis* (particularmente em adolescentes e jovens adultos) se associa a um aumento do risco de Esquizofrenia de modo dependente da dose. De acordo com a hipótese neurodesenvolvimental, acredita-se que as consequências da exposição à *cannabis* são moduladas pela interacção com outros factores de risco genéticos e/ou ambientais. Contudo, os mecanismos através dos quais a *cannabis* afecta os processos neurodesenvolvimentais não estão totalmente esclarecidos, salientando a necessidade de dar continuidade à investigação neste domínio.

O consumo de *cannabis* é particularmente elevado durante a adolescência e deveria justificar medidas específicas no âmbito de saúde pública e política social. A circunstância de se tratar de um factor modificável realça a importância de prevenção primária da Esquizofrenia através da educação para a saúde, da intervenção clínica (nomeadamente no âmbito dos cuidados primários) e de medidas de enquadramento social.

## **Bibliografia**

1. Spano MS, Fadda P, Frau R, Fattore L, Fratta W. Cannabinoid self-administration attenuates PCP-induced schizophrenia-like symptoms in adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*2010 Jan;20(1):25-36.
2. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*2007 Jul 28;370(9584):319-28.
3. van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull*2008 Nov;34(6):1066-82.
4. Kantrowitz JT, Nolan KA, Sen S, Simen AA, Lachman HM, Bowers MB, Jr. Adolescent Cannabis Use, Psychosis and Catechol-O-Methyltransferase Genotype in African Americans and Caucasians. *Psychiatr Q*2009 Jul 25:213-8.
5. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Nunez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*2009 Nov;206(4):531-49.
6. Cooper ZD, Haney M. Actions of delta-9-tetrahydrocannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. *Int Rev Psychiatry*2009 Apr;21(2):104-12.
7. Sundram S. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol*2006 Jun;21(4):245-54.
8. Luzi S, Morrison PD, Powell J, di Forti M, Murray RM. What is the mechanism whereby cannabis use increases risk of psychosis? *Neurotox Res*2008 Oct;14(2-3):105-12.
9. Realini N, Rubino T, Parolaro D. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacol Res*2009 Aug;60(2):132-8.
10. Stokes PR, Mehta MA, Curran HV, Breen G, Grasby PM. Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? *Neuroimage*2009 Oct 15;48(1):186-90.
11. United Nations Office on Drugs and Crime. *World drug report 2009*. 2009.
12. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2009 Oct;259(7):413-31.

13. Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry*2009 Apr;21(2):152-62.
14. Laqueille X. [Is cannabis a vulnerability factor in schizophrenic disorders]. *Arch Pediatr*2009 Sep;16(9):1302-5.
15. Tucker P. Substance misuse and early psychosis. *Australas Psychiatry*2009 Aug;17(4):291-4.
16. Long LE, Chesworth R, Huang XF, McGregor IS, Arnold JC, Karl T. A behavioural comparison of acute and chronic Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6J Arc mice. *Int J Neuropsychopharmacol*2009 Sep 29:1-16.
17. Ongur D, Lin L, Cohen BM. Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Compr Psychiatry*2009 Jan-Feb;50(1):13-9.
18. Hollis C, Groom MJ, Das D, Calton T, Bates AT, Andrews HK, Jackson GM, Liddle PF. Different psychological effects of cannabis use in adolescents at genetic high risk for schizophrenia and with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Schizophr Res*2008 Oct;105(1-3):216-23.
19. Sugranyes G, Flamarique I, Parellada E, Baeza I, Goti J, Fernandez-Egea E, Bernardo M. Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *Eur Psychiatry*2009 Jun;24(5):282-6.
20. Wobrock T, Hasan A, Malchow B, Wolff-Menzler C, Guse B, Lang N, Schneider-Axmann T, Ecker UK, Falkai P. Increased cortical inhibition deficits in first-episode schizophrenia with comorbid cannabis abuse. *Psychopharmacology (Berl)*2010 Feb;208(3):353-63.
21. Koethe D, Hoyer C, Leweke FM. The endocannabinoid system as a target for modelling psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*2009 Nov;206(4):551-61.
22. Frisher M, Crome I, Martino O, Croft P. Assessing the impact of cannabis use on trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005. *Schizophr Res*2009 Sep;113(2-3):123-8.
23. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*2004 Apr;99(4):425-30.
24. 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*2010 Jan 30;181(1):51-6.

25. Loberg EM, Hugdahl K. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*2009;3:53.
26. Compton MT, Chien VH, Bollini AM. Associations between past alcohol, cannabis, and cocaine use and current schizotypy among first-degree relatives of patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Psychiatr Q*2009 Sep;80(3):143-54.
27. Hjorthoj C, Fohlmann A, Nordentoft M. Reprint of "Treatment of cannabis use disorders in people with schizophrenia spectrum disorders--a systematic review". *Addict Behav*2009 Oct;34(10):846-51.
28. Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P. Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2009 Feb;259(1):28-36.
29. Schaub M, Fanghaenel K, Senn C, Stohler R. Cannabis using schizophrenia patients treated with atypical neuroleptics: do their symptoms differ from those of cannabis abstainers? *Subst Use Misuse*2008 Dec;43(14):2045-52.
30. Schaub M, Fanghaenel K, Stohler R. Reasons for cannabis use: patients with schizophrenia versus matched healthy controls. *Aust N Z J Psychiatry*2008 Dec;42(12):1060-5.
31. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*2009 Apr 22:Epub ahead of print.
32. Crebbin K, Mitford E, Paxton R, Turkington D. First-episode drug-induced psychosis: a medium term follow up study reveals a high-risk group. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*2009 Sep;44(9):710-5.
33. Vigano D, Guidali C, Petrosino S, Realini N, Rubino T, Di Marzo V, Parolaro D. Involvement of the endocannabinoid system in phencyclidine-induced cognitive deficits modelling schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*2009 Jun;12(5):599-614.
34. Roos JL, Pretorius HW, Karayiorgou M. Clinical characteristics of an Afrikaner founder population recruited for a schizophrenia genetic study. *Ann N Y Acad Sci*2009 Jan;1151:85-101.

35. Palomo T, Kostrzewa RM, Beninger RJ, Archer T. Schizopsychotic symptom-profiles and biomarkers: beacons in diagnostic labyrinths. *Neurotox Res*2008 Oct;14(2-3):79-96.
36. Miller R, Ream G, McCormack J, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Robinson D. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*2009 Sep;113(2-3):138-44.
37. Stirling J, Barkus EJ, Nabosi L, Irshad S, Roemer G, Schreudergoidheijt B, Lewis S. Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. Confirmation of preliminary results in a large cohort. *Psychopathology*2008;41(6):371-8.
38. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*2004 Feb;184:110-7.
39. Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, Schobel S, Harkavy-Friedman J, Goetz R, Colibazzi T, Cressman V, Malaspina D. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*2008 Dec;106(2-3):286-93.
40. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, Braley G, Gueorguieva R, Krystal JH. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*2004 Aug;29(8):1558-72.
41. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*2005 Mar 15;57(6):594-608.
42. Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Kapur S, Murray RM. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*2009 Oct;39(10):1607-16.
43. Roser P, Gallinat J, Weinberg G, Juckel G, Gorynia I, Stadelmann AM. Psychomotor performance in relation to acute oral administration of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract in healthy human subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2009 Aug;259(5):284-92.



44. Schnell T, Koethe D, Daumann J, Gouzoulis-Mayfrank E. The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*2009 Jul;205(1):45-52.
45. Pencer A, Addington J. Substance use and cognition in early psychosis. *J Psychiatry Neurosci*2003 Jan;28(1):48-54.
46. Jockers-Scherubl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gomez-Carrillo de Castro A, Kuhl KP. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*2007 Jun 30;31(5):1054-63.
47. Stirling J, Lewis S, Hopkins R, White C. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res*2005 Jun 1;75(1):135-7.
48. Malone DT, Jongejan D, Taylor DA. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacol Biochem Behav*2009 Aug;93(2):91-6.
49. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*2008 Sep;30(3):271-80.
50. D'Souza DC, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B, Ranganathan M, Bhakta S, Zimolo Z, Cooper T, Perry E. Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)*2008 Jul;198(4):587-603.
51. Eggan SM, Mizoguchi Y, Stoyak SR, Lewis DA. Development of Cannabinoid 1 Receptor Protein and Messenger RNA in Monkey Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex*2009 Aug 24;20(5):1164-74.
52. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*1987 Dec 26;2(8574):1483-6.
53. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*2002 Nov 23;325(7374):1199-203.

54. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*2002 Nov 23;325(7374):1212-3.
55. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*2002 Aug 15;156(4):319-27.
56. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*2005 Jan 1;330(7481):11.
57. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*2005 Jul;31(3):608-12.
58. McLaren JA, Silins E, Hutchinson D, Mattick RP, Hall W. Assessing evidence for a causal link between cannabis and psychosis: a review of cohort studies. *Int J Drug Policy*2010 Jan;21(1):10-9.
59. Lutz B. From molecular neurodevelopment to psychiatry: new insights in mechanisms underlying Cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2009 Oct;259(7):369-70.
60. Kumra S. Schizophrenia and cannabis use. *Minn Med*2007 Jan;90(1):36-8.
61. D'Souza DC, Pittman B, Perry E, Simen A. Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. *Psychopharmacology (Berl)*2009 Mar;202(4):569-78.
62. Rubino T, Parolaro D. Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence. *Mol Cell Endocrinol*2008 Apr 16;286(1-2 Suppl 1):108-13.
63. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull*2008 Nov;34(6):1111-21.
64. Degenhardt L, Hall WD, Lynskey M, McGrath J, McLaren J, Calabria B, Whiteford H, Vos T. Should burden of disease estimates include cannabis use as a risk factor for psychosis? *PLoS Med*2009 Sep;6(9):Epub.

65. Chen C-K, Murray RM. How does drug abuse interact with familial and developmental factors in the etiology of schizophrenia? In: Keshavan MS, Kennedy JL, Murray RM, editors. Neurodevelopment and schizophrenia. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p. 248-69.
66. Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, Huttunen MO, Keshavan MS, Seidman LJ, Tsuang MT. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull*2003;29(4):653-69.
67. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananas L, van Os J, Myin-Germeys I. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand*2009 Feb;119(2):156-60.
68. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananas L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*2006 Dec;31(12):2748-57.