

**Efeitos psicopatológicos  
do consumo de *cannabis*  
Revisão de literatura**

**Rui Jorge Gomes Simões**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Dra. Vânia Maria Martins Gaspar Gonçalves

**abril de 2022**



## Agradecimentos

Ainda me recordo, quando decidia o que iria fazer depois do ensino secundário, de pensar que não iria querer fazer um mestrado, pois isso implicaria escrever uma dissertação. Mas o interesse pela Psiquiatria motivou-me a vir para Medicina e a partir para enfrentar este Cabo das Tormentas. Tal como Bartolomeu Dias, não estive sozinho nesta jornada, pelo que são devidos alguns agradecimentos:

- à Dra. Vânia Gonçalves, pela orientação e ajuda na realização deste trabalho;
- à Família Não Oficial (Alexandra Lopes, Carla Marty, Francisco Duarte, Inês Rodrigues, Inês Santos, Joana Queirós, Margarida Cortes e Ricardo Lopes), por me aturarem constantemente – não é tarefa fácil;
- à minha madrinha de praxe, Rita Cagigal, que desde o início me motivou a sair da minha zona de conforto e dar mais de mim;
- aos meus pais e à minha irmã, que construíram o barco para eu poder partir em viagem;
- e, finalmente, a todos aqueles que estiveram presentes nos portos por onde parei – familiares, amigos, colegas do mundo do associativismo, ou uma mistura dos anteriores.

A realização deste trabalho não foi tarefa fácil, tal como toda a jornada até aqui. Mas foi graças a vocês que este Cabo das Tormentas virou Cabo da Boa Esperança.



## **Prefácio**

*Now this is not the end. It is not even  
the beginning of the end. But it is,  
perhaps, the end of the beginning.*

-Winston Churchill



## Resumo

A *cannabis* é a droga mais usada a nível mundial. O seu consumo está associado a vários efeitos psicopatológicos, que têm sido estudados pelo menos desde o século XIX. As prevalências de consumo têm vindo a aumentar em Portugal e no resto do mundo, observando-se também um aumento do rácio THC/CBD.

Tendo em conta a tendência para o aumento do consumo de *cannabis* que se tem observado, a par do aumento de países que legalizam esse consumo para fins médicos e/ou recreativos, considerou-se pertinente rever de que forma a *cannabis* poderia afetar os seus consumidores.

Foram recolhidos artigos de revisão publicados nos últimos 10 anos na base de dados PubMed, bem como relatórios relativos ao consumo de *cannabis*.

Foi encontrada evidência que estabelece uma relação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de efeitos psicopatológicos, como intoxicação por *cannabis*, perturbação psicótica aguda e transitória, esquizofrenia, estando também associado a depressão, ansiedade, síndrome amotivacional dos canabinoides e efeitos cognitivos. Estes efeitos são modificados por vários fatores, nomeadamente fatores genéticos, dose de exposição, idade de início do consumo e fatores ambientais.

Ainda que o consumo de *cannabis* não seja suficiente nem necessário para o desenvolvimento de perturbações psicopatológicas, é evidente que há uma relação. Apesar de a maioria dos consumidores não sofrer efeitos adversos graves, há uma minoria que acaba por necessitar de cuidados hospitalares que consomem bastantes recursos. É, então, importante reter que esta não é uma substância segura e investir em ações de saúde pública que promovam o conhecimento destes riscos.

## Palavras-chave

Cannabis; Psicose; Esquizofrenia



## **Abstract**

Cannabis is the most widely used drug worldwide. Its use has been associated with several psychopathological effects, which have been studied at least since the XIX century. The prevalence of use has been rising both in Portugal and worldwide, simultaneously to a rise in the THC/CBD ratio.

Given the observed tendency to increase the use of cannabis, as well as the rise in the number of countries that have legalized its use for medical or recreative purposes, it seemed relevant to review in what way cannabis could affect its users.

Review articles published on the PubMed database in the last ten years were used, as well as reports regarding cannabis use.

Evidence was found supporting a relationship between cannabis use and the development of psychopathological effects, such as cannabis intoxication, acute and transient psychotic disorder, schizophrenia, as well as an association to depression, anxiety, cannabinoid amotivational syndrome and cognitive effects. These effects are modified by several factors, such as genetics, dose of exposure, age of onset of use and environmental factors.

Even though cannabis use is not sufficient or necessary to develop psychopathological disorders, the existence of a relationship is clear. Although most users don't suffer severe adverse effects, a minority will need intense medical care. It is, therefore, important to note that this is not a safe drug and to invest in public health campaigns that ensure awareness of these risks.

## **Keywords**

Cannabis;Psychosis;Schizophrenia



# Índice

Agradecimentos	iii
Prefácio	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Lista de Figuras	xii
Lista de Acrónimos	xv
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Tendências mundiais	5
4. A realidade em Portugal	9
5. Tetrahydrocannabinol vs. Canabidiol	13
6. Efeitos psicopatológicos	15
6.1. Intoxicação por <i>cannabis</i>	15
6.2. Perturbação psicótica aguda e transitória	15
6.3. Esquizofrenia	17
6.4. Outros efeitos	18
7. Fatores modificadores de doença	21
7.1. Genética	22
7.2. Relação com a dose de exposição	22
7.3. Relação com a idade de início	22
7.4. Fatores ambientais	23
8. Conclusão	25
9. Referências bibliográficas	27



## Lista de Figuras

Figura 1 - Hipóteses de relação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de perturbação psicótica.



## Lista de Acrónimos

CBD	Canabidiol
COMT	Catecol-O-Metiltransferase
ICD-11	<i>International Classification of Diseases, 11<sup>th</sup> Revision</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P.
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
THC	Tetrahydrocannabinol



## 1. Introdução

A *cannabis* é a droga mais usada a nível mundial, com cerca de 4% da população mundial entre os 15 e os 64 anos, aproximadamente 200 milhões de pessoas, a referir ter consumido pelo menos uma vez em 2019 (1).

A *cannabis* induz sintomas psicóticos, como suspeita, paranoia e alterações da perceção, sendo estes efeitos dose-dependentes e dependentes também da via de administração, com picos de efeito até 30 minutos por via inalatória ou intravenosa e 1 a 2 horas por via oral (2). A intensidade dos efeitos pode também depender da via de administração, com efeitos mais pronunciados na administração intravenosa em comparação com a inalação, ainda que esta associação possa ser enviesada por outros fatores como a dose ou velocidade de administração (3). O consumo por via inalatória geralmente faz-se com folhas secas de *cannabis*, enroladas como cigarros. Recentemente, o uso de vaporizadores tem crescido, numa tentativa de evitar os potenciais riscos resultantes da inalação de produtos da combustão da *cannabis* (4).

Um dos primeiros estudos sobre os efeitos psicomiméticos desta substância foi publicado pelo psiquiatra francês Jacques-Joseph Moreau em 1845, no livro “Haxixe e doença mental”. Nesse livro, reportou que o haxixe (resina de *cannabis*) poderia precipitar reações psicóticas agudas, geralmente durando algumas horas, mas, ocasionalmente, até uma semana, parecendo as reações ser dose-dependentes e apresentando-se como ideias paranoides, ilusões, alucinações, despersonalização, confusão, inquietação e excitação (5).

A *cannabis* é composta por mais de 100 canabinoides, muitos dos quais demonstraram ter propriedades psicoativas. Os dois compostos mais estudados são o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), que atuam através do sistema endocanabinoide (6).

Dadas as previsões de aumento do consumo de *cannabis*, o aumento da sua potência e dos seus derivados e o interesse no potencial terapêutico dos canabinoides, torna-se pertinente avaliar os efeitos psicopatológicos dos seus compostos e o seu potencial como fator de risco para o desenvolvimento de doença mental (3).



## 2. Metodologia

Foram selecionados artigos da base de dados PubMed, publicados nos últimos 10 anos, em língua inglesa. Na pesquisa, foram usadas as palavras-chave “*cannabis*”, “*mental disorder*”, “*psychiatry*” e “*psychosis*”. Foram considerados apenas artigos de revisão e revisões sistemáticas. Esta pesquisa resultou num total de 139 artigos.

Após análise dos títulos e *abstracts*, foram excluídos 68 artigos por não abordarem psicose ou *cannabis*, não relacionarem psicose com o uso de *cannabis*, artigos focados no uso de *cannabis* como tratamento de doenças psiquiátricas/neurológicas, canabinoides sintéticos, estudos feitos em populações muito específicas e estudos em modelos animais.

Os restantes 71 artigos foram lidos integralmente para seleção de informação pertinente para esta revisão, sendo excluídos artigos focados em genética, imagiologia e biologia molecular, bem como outros artigos não relevantes, finalizando com uma seleção de 46 artigos.

Foram ainda incluídos outros documentos relevantes para o tema, nomeadamente relatórios sobre o consumo de *cannabis* em Portugal e no mundo.



### 3. Tendências mundiais

A erva, folhas e flores de *cannabis* secas, é produzida em quase todos os países. Já a resina, extrato concentrado da planta e das flores de *cannabis*, tem a sua produção concentrada nalguns países do Norte de África, Médio-Oriente e Sudoeste Asiático (1).

Nas duas últimas décadas, houve grandes avanços nas técnicas de plantação de *cannabis*, particularmente na Europa e América do Norte, com o objetivo de atingir maiores concentrações de THC (1). O uso de *cannabis* com rácios elevados de THC/CBD está em crescimento a nível mundial (7). Há cerca de 60 anos, a maioria das espécies de *cannabis* apresentava concentrações semelhantes desses dois compostos, tendo a potência e a concentração de THC aumentado drasticamente nos últimos anos (8). Aponta-se que, nos anos 60, a concentração de THC geralmente iria até aos 3%; no entanto, no início do século XXI, esse valor tinha subido para 16% em Inglaterra e 20% na Holanda (2). O conteúdo de THC em produtos comestíveis pode ultrapassar a dose obtida por via inalatória, o que resulta em elevadas taxas de hospitalização por consumo de *cannabis* por via oral, apesar de esta via de administração ser muito menos frequente (9). Enquanto por via inalatória ou intravenosa os efeitos se fazem sentir relativamente rápido, o que permite ao utilizador interromper ou reduzir o consumo quando surgem efeitos, por via oral os efeitos são mais demorados e levam a picos mais baixos e irregulares de THC no plasma em comparação com a via inalatória, prolongando a sua ação e, conseqüentemente, dificultando o controlo dos efeitos (4).

Observa-se uma tendência global para a descriminalização e legalização do consumo de *cannabis*, não só para uso medicinal como também recreativo (3). Estas medidas legais podem apresentar-se como uma oportunidade para investigar formas de reduzir as consequências do consumo desta substância, por exemplo através do controlo do rácio THC/CBD (10). No entanto, por exemplo nos EUA, esta legalização ocorre através de voto popular ou por decisão dos responsáveis políticos, sem que haja controlo de segurança pela *US Food and Drug Administration*, equivalente à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P. (INFARMED) em Portugal (4). Nos países ocidentais, independentemente do estado legal, a perceção de risco associado ao consumo de *cannabis* aproxima-se mais da tida em relação ao álcool ou ao tabaco do que em relação a drogas ilícitas como cocaína ou heroína. Também a prevalência de consumo se aproxima mais da das substâncias legais (11). Cada vez mais a *cannabis* é vista como uma droga leve e, em 2017, um estudo feito com estudantes do ensino secundário indicou que 70% considerava que o seu consumo regular não era muito prejudicial, valor que estava apenas nos 20% em 1990(12). Mas as alterações não se limitam às camadas mais jovens: no Canadá, após a

legalização, verificaram-se aumentos marcados na utilização por pessoas entre os 45 e os 64 anos (9). O impacto da legalização do consumo de *cannabis* na saúde pública continua controverso, com os seus defensores a referir que isso permite maior controlo e segurança, que poderá levar a uma redução do consumo por adolescentes e do consumo de drogas mais pesadas, enquanto os opositores chamam a atenção para os problemas de saúde causados pelo consumo e temem que a legalização vá aumentar o consumo e, conseqüentemente, os problemas de saúde a ele associados, (4) bem como levar ao consumo de outras drogas (13,14).

Mesmo em estados americanos onde o consumo de *cannabis* não foi legalizado, há já medicamentos aprovados, formulados a partir de compostos isolados, como o THC e o CBD, utilizados por exemplo para o tratamento de náuseas associadas a quimioterapia, caquexia por Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou espasticidade na esclerose múltipla (4).

Até abril de 2021, o consumo recreativo de *cannabis* era legal no Uruguai, Canadá e em 20 jurisdições dos Estados Unidos da América. Nos dois últimos, a produção e venda estão ao encargo de entidades privadas e o controlo varia localmente. No Canadá, é permitida a posse, em público, de até 30g de erva ou equivalente (está prevista também a posse de plantas, concentrados, produtos comestíveis, etc.), a maiores de 18 anos. Está ainda definida a aplicação anual de um questionário, com o intuito de avaliar as repercussões desta alteração à lei (que permite verificar uma tendência crescente no consumo desde que foi implementada). Os produtos comestíveis aparecem em segundo lugar nas preferências dos consumidores, com quase 50% a referir ter consumido em 2020, seguido da erva, com mais de 70%. No Uruguai, foi aprovada em 2013 a lei que permite aos maiores de 18 anos a compra em estabelecimentos autorizados ou cultivo, mediante registo no Instituto Nacional de Regulação e Controlo da *Cannabis*, num máximo de 480g por ano. Inicialmente o Governo estabeleceu uma concentração máxima de 2% de THC e de 6-7% de CBD e, em 2017, introduziu novas variedades, com concentrações de THC até 9% de 3% de CBD. O único produto autorizado é a erva e, até janeiro de 2021, apenas 5 empresas tinham licença para cultivar e distribuir. Nos Estados Unidos, tal como o álcool, a idade mínima para consumo é de 21 anos. Numa nota positiva, há restrições à publicidade a produtos de *cannabis*: por exemplo, restrições etárias nos anúncios, rótulos não apelativos a crianças e proibição de publicitar falsos benefícios de saúde. Além disso, em vários estados, há programas de educação semelhantes àqueles que são dirigidos ao álcool e ao tabaco (1).

Alguns estudos sugerem que, ainda que depois da legalização possam não se sentir grandes alterações na prevalência de consumo, houve um aumento do recurso a cuidados de saúde

por reações adversas ao consumo de *cannabis*, com um aumento significativo junto dos adolescentes, o que se pode dever também ao aumento das concentrações de THC. Mesmo em países onde ainda não é legal, tem-se verificado um aumento do recurso a cuidados de saúde, o que pode refletir uma mudança da atitude da sociedade em relação ao consumo desta substância (9).



## 4. A realidade em Portugal

À semelhança dos dados mundiais, também em Portugal a *cannabis* é a substância psicoativa ilícita mais utilizada. Segundo o *Inquérito nacional ao consumo de substâncias psicoativas na população geral*, realizado entre 2016 e 2017 a portugueses entre os 15 e os 74 anos, 10,4% da população refere já ter consumido, em algum ponto da sua vida, substâncias ilícitas. A maioria (9,7%) aponta como substância consumida a *cannabis* e 4,5% refere ter consumido nos 12 meses anteriores ao inquérito. Todos estes valores refletem um aumento em relação à população inquirida em 2012 (15). Também num estudo realizado em 2019 com jovens entre os 13 e os 18 anos, onde 15% já experimentou alguma droga ilícita, a *cannabis* é a substância ilícita líder, com 13,4% a referir já ter experimentado e 12,2% a referir consumos nos 12 meses anteriores, observando-se um decréscimo face a 2015 (16). Já um estudo realizado com jovens de 18 anos apresenta valores ainda mais preocupantes: 35% refere o consumo de substâncias ilícitas nalgum ponto da sua vida, 33% refere já ter consumido *cannabis* e 26,9% refere que esse consumo foi nos 12 meses anteriores, valor que tem crescido anualmente desde 2015 (17). 13,5% dos jovens consumidores referem ter iniciado o consumo com 13 anos ou menos (16).

O consumo é maior no género masculino para a maioria das faixas etárias e frequências de consumo, à exceção da população entre os 15 e os 24 anos que consome diariamente ou quase diariamente, onde se verifica uma prevalência de 2,3% no género feminino vs. 1,8% no género masculino. No entanto, analisando as frequências de consumo da população que consumiu nos 12 meses anteriores à aplicação do inquérito, verifica-se que o género feminino tem mais peso em consumos superiores a 3 vezes por semana, enquanto o género masculino apresenta consumos geralmente mais espaçados, até 3 vezes por semana, inclusive (15). Nos jovens de 18 anos, o aumento do consumo de *cannabis* sentido nos últimos anos é mais evidente na população do género feminino (17).

A 1 de julho de 2001, entrou em vigor a lei que descriminaliza o consumo de drogas ilícitas, constituindo como contraordenação o consumo, a aquisição e a detenção para consumo próprio de plantas, substâncias ou preparações em quantidade que não exceda a necessária para o consumo médio individual durante o período de 10 dias. A aquisição ou detenção em quantidades superiores, bem como o cultivo, continuam a constituir crime (18). É definida como dose média diária, 2,5 g de folhas de *cannabis* (a uma concentração média de 2% de THC), 0,5 g de resina de *cannabis* (a uma concentração média de 10% de THC) e 0,25 g de óleo de *cannabis* (a uma concentração média de 20%) (19). Estas concentrações diferem bastante, no entanto, das concentrações médias dos produtos em circulação em Portugal (20).

A 18 de julho de 2018, foi aprovada a lei que estabelece o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da *cannabis* para fins medicinais (21). Atualmente, é então possível, para um grupo selecionado de utentes, consumir produtos de *cannabis* para fins medicinais, com dispensa em farmácia mediante prescrição médica e sendo todo o processo sujeito a controlo pela INFARMED. A prescrição apenas é admitida nos casos em que se determine que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes, cabendo à INFARMED definir a lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas (22). À data da redação, a lista inclui as seguintes condições: a) Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; b) Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C); c) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; d) Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster); e) Síndrome de Gilles de la Tourette; f) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut; g) Glaucoma resistente à terapêutica (23).

Na população de consumidores ao longo da vida, 31,6% consideram fácil e 29,8% consideram muito fácil ter acesso a *cannabis* em 24 horas, com o género feminino a considerar o acesso mais difícil (15). Nota-se, no entanto, um decréscimo em 2017 face a 2012, quando 85% dos consumidores considerava fácil ou muito fácil obter *cannabis* (24). Também junto dos adolescentes é possível notar uma diminuição da facilidade de acesso à *cannabis* (16). Em comparação com a média europeia, os adolescentes de 16 anos têm mais dificuldade em ter acesso a esta substância, com apenas 25% a considerar o acesso fácil ou muito fácil vs. 32% (25). A substância ilícita mais vezes apreendida em 2019 foi o haxixe (3 235 kg), seguido da cocaína e da erva (492 kg). Foram também apreendidas plantas (12 077) e ainda outras formas de *cannabis*, como óleo (5 l e 9 g), folhas (4,4 kg), sementes (4,5 kg e 3 212 sementes) e, pelo segundo ano consecutivo gomas (110 g) e rebuçados (67 g) de *cannabis* (24).

Relativamente a contextos de consumo, 50,2% dos consumidores nega alguma vez ter consumido sozinho, com 24,4% a referir consumir frequentemente na noite de passagem de ano e 23,5% em concertos ou festivais. Ao analisar as razões de consumos, as três mais consideradas como “muito importantes” são “sentir-se *high*, com *moca*, com *ganza*” (24,3%), “ver como é, para experimentar, por curiosidade” (19,5%) e “ajudar a relaxar” (18,4%) (15).

Inquiridos sobre consequências associadas ao consumo, 13% refere sentir menor efeito do produto, e 12,7% refere sentir desejo forte pelo produto e não resistência. Apenas 4,3% dos consumidores referiram ter problemas de saúde decorrentes do consumo de *cannabis*, com três quartos a manter o consumo apesar disso. No que toca à avaliação da dependência, realizada através do *Cannabis Abuse Screening Test*, apenas 0,4% apresenta um risco elevado de dependência e 0,3% risco moderado. Também segundo o *Severity of Dependence Scale*, 0,8% dos inquiridos apresenta sintomas de dependência. Em ambos os testes, a prevalência é maior no género masculino em comparação com o género feminino. A faixa etária com maior dependência é entre os 15 e os 24 anos, com uma prevalência de 1,5% (15), o que aponta para a necessidade do reforço das medidas preventivas em idades precoces (24).

Em 2019, 53% dos novos utentes inscritos na rede pública de tratamento dos comportamentos aditivos e dependências (em regime ambulatorio) apontam como principal substância de consumo a *cannabis*, pelo oitavo ano consecutivo, bem como 22% dos utentes readmitidos (embora não seja a principal substância neste grupo, a sua prevalência tem vindo a aumentar) (24). Apesar disso, os jovens portugueses entre os 15 e os 24 anos atribuíam um menor risco associado ao consumo de *cannabis* em relação a outras drogas ilícitas, com 34% a considerar risco elevado para consumo ocasional e 74% para consumo regular. Ainda assim, o risco atribuído pelos jovens portugueses foi superior em 2014 face a 2011, tendo sido ainda superior à média europeia em ambos os anos (24).



## 5. Tetrahidrocanabinol vs. Canabidiol

Como referido anteriormente, tem-se observado uma tendência para o aumento do rácio THC/CBD nos produtos de *cannabis* comercializados (7). A venda destes produtos com maiores concentrações de THC baseia-se na preferência dos consumidores. No entanto, os consumidores não entendem o significado das percentagens de THC e CBD presentes nos produtos vendidos legalmente (9).

O THC é o principal constituinte psicoativo da *cannabis*, atuando como agonista dos recetores canabinoides do tipo 1 (6). Por outro lado, o CBD, segundo maior constituinte (26), tem baixa afinidade para os recetores canabinoides e o seu funcionamento, ainda pouco percebido, poderá passar pela inibição da hidrólise e da recaptação dos endocanabinoides, impedindo a interação do THC com os recetores (6,27).

O rácio THC/CBD é a propriedade mais importante para avaliar o potencial psicotomimético de uma variedade de *cannabis* (28) com alguns estudos a associar um rácio mais elevado a maior gravidade dos sintomas psicóticos já desde 1982 (10,12,27). Não se deve desconsiderar, no entanto, o risco de consumir *cannabis* com rácios THC/CBD mais baixos (29), ainda que isto esteja associado a um menor risco de desenvolvimento de psicose ou ao seu aparecimento mais tardio, em comparação com consumidores de *cannabis* com rácios THC/CBD elevados (7).

Das análises feitas às apreensões policiais em 2019, verificou-se uma concentração média de 6,9% de THC (vs. 5,2% em 2010) na erva e 14,3% (vs. 9,1%) no haxixe, mostrando que Portugal não é imune a esta tendência (24).

Pessoas com predisposição para doenças psicóticas estão mais vulneráveis aos efeitos psicotomiméticos da *cannabis* e, mais especificamente, do THC (28), como alterações da percepção, paranoia e euforia (2,6,26,30). A administração aguda de THC simula os sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia em pessoas sem psicose e agrava os sintomas psicóticos e função cognitiva de doentes esquizofrénicos, levando a recaídas e hospitalizações (28), com efeito principalmente nos sintomas positivos (3). Em modelos animais, foi demonstrado que a administração de THC em baixas doses pode reduzir a ansiedade, mas, em doses elevadas, tem o efeito contrário (6).

O CBD produz efeitos distintos do THC, não apresentando impactos negativos a nível motor ou cognitivo na intoxicação por *cannabis* (6). O consumo de *cannabis* com maior proporção de CBD foi associado a menos efeitos psicóticos (3,7), com alguns estudos a sugerir que este constituinte terá propriedades ansiolíticas (5,6,8,26) e que poderá até ser usada para tratar

sintomas específicos de esquizofrenia ou no tratamento de esquizofrenia resistente ao tratamento convencional, com menos efeitos adversos (7,8,28,31,32). Os estudos são, no entanto, pouco consistentes no que toca a estes efeitos e ainda é necessária mais investigação para comprovar as possíveis propriedades antipsicóticas do CBD (3,32). É também importante notar que as formas de administração usadas nos ensaios clínicos permitem obter concentrações sanguíneas de CBD que não são atingíveis ao fumar *cannabis*, não se podendo cair na falácia de extrapolar os eventuais benefícios de um só constituinte da *cannabis* para o seu consumo no todo (27).

A administração conjunta de THC e CBD pode diminuir os efeitos psicotomiméticos desencadeados pelo THC (6,7,10,12,28,30).

## 6. Efeitos psicopatológicos

O consumo de *cannabis* está associado a vários efeitos psicopatológicos. No entanto, há algumas divergências quanto ao tipo de associação que pode ser feito. A relação temporal do consumo com o aparecimento dos efeitos (o consumo nem sempre precede), viés (p. ex. na seleção da amostra) e outros fatores (como o consumo associado de álcool ou outras drogas) dificultam o estabelecimento de uma relação causal (29).

Em seguida, são analisados alguns dos efeitos psicopatológicos que têm sido associados a este consumo e alvo de estudo pela comunidade científica.

### 6.1. Intoxicação por *cannabis*

De acordo com a *International Classification of Diseases, 11<sup>th</sup> Revision* (ICD-11), a intoxicação por *cannabis* é um estado passageiro, mas clinicamente significativo, que se desenvolve durante ou pouco após o consumo desta substância, caracterizado por perturbações de consciência, cognição, percepção, estado emocional, comportamento ou funções motoras. Estes efeitos são provocados pelos efeitos psicotrópicos da *cannabis* e são dose-dependentes, diminuindo com o tempo, à medida que a *cannabis* é eliminada do corpo. Pode apresentar-se com euforia inapropriada, défices de atenção e de discernimento, alterações da percepção (como por exemplo sensação de estar a flutuar ou modificação da percepção do tempo), alterações na socialização, aumento do apetite, ansiedade, intensificação de experiências comuns, afetação da memória de curto-prazo e lentificação. Fisicamente, pode apresentar-se com taquicardia e hiperemia conjuntival (33). Os sintomas devem resolver em 24 horas (34).

Estes efeitos da intoxicação por *cannabis* são referidos na literatura (2,4–6,9,12,26,29,30,34,35). Muitas pessoas referem consumir *cannabis* com o objetivo de ficarem mais relaxadas (12) e até mesmo para “tratar” ansiedade ou depressão (9). No entanto, os efeitos sentidos na intoxicação variam consoante a composição da preparação de *cannabis*, a dose, a frequência de consumo, a via de consumo, as circunstâncias e a disposição do indivíduo (35), levando por vezes a experiências menos desejáveis, como aumento da ansiedade ou até alucinações (12).

### 6.2. Perturbação psicótica aguda e transitória

Segundo a ICD-11, a perturbação psicótica aguda e transitória é caracterizada pelo aparecimento agudo de sintomas psicóticos que surgem sem pródromo e atingem intensidade máxima em até duas semanas. Esses sintomas incluem ilusões, alucinações, desorganização do pensamento, confusão e perturbações do humor. Podem estar presentes

distúrbios motores catatônicos. Os sintomas alteram-se rapidamente, em natureza e intensidade, podendo variar de dia para dia ou dentro do mesmo dia. O episódio, geralmente, dura entre uns dias a um mês, não excedendo os três meses. Os sintomas não podem ser explicados por outra condição médica, nem pelo efeito de outras substâncias ou medicações que atuem no sistema nervoso central ou pela sua abstinência (33).

Já a perturbação psicótica induzida por *cannabis* é caracterizada por sintomas psicóticos que se desenvolvem durante ou pouco após a intoxicação por *cannabis* ou a sua abstinência, sendo os sintomas mais intensos e/ou duradouros do que nestas entidades. A quantidade de *cannabis* consumida e a duração do consumo devem ser suficientes para desencadear sintomas psicóticos. Os sintomas não podem ser explicados por perturbações mentais primárias (p. ex. esquizofrenia ou perturbações do humor com sintomas psicóticos), o que poderá ser o caso se os sintomas precederem o consumo de *cannabis*, se os sintomas persistirem por um longo período após a interrupção do consumo ou abstinência, ou se houver evidência de perturbação mental primária com sintomas psicóticos pré-existente (p. ex. história de episódios prévios não associados ao consumo de *cannabis*) (33). O DSM-5 sugere que, caso a duração do episódio seja superior a um mês, devem ser considerados outros diagnósticos e é essencial o retorno ao estado normal para estabelecer o diagnóstico (34). No entanto, caso os doentes mantenham o consumo, os sintomas podem também manter-se (36). Os sintomas, tanto positivos como negativos, parecem ser menos intensos na perturbação psicótica induzida por *cannabis* do que em perturbações psicóticas primárias (36).

Vários estudos relacionam o consumo de *cannabis* com o desenvolvimento de perturbações psicóticas, agudas e/ou crônicas (2,3,5,6,9,11,12,14,34,36–48). O consumo de *cannabis* pelo menos uma vez ao longo da vida está associado a um risco 1,4 vezes maior de desenvolvimento de perturbações psicóticas, valor que sobe para 3,4 vezes no caso de pessoas com dependência (38). Em média, estas perturbações manifestam-se cerca de 3 anos mais cedo em consumidores e cerca de 6 anos após o início do consumo (12,42,47). Um estudo estabelece que, em doentes com história passada de consumo de *cannabis*, os doentes estão mais tempo sem receber tratamento e têm piores *outcomes* no seu primeiro episódio psicótico, enquanto doentes com consumo atual ou recente de *cannabis* são tratados mais precocemente e têm melhor prognóstico, com predomínio de sintomas positivos (46).

O consumo de *cannabis* parece ser mais prevalente na população de alto risco para o desenvolvimento de perturbações psicóticas em comparação com indivíduos saudáveis (37). No entanto, os resultados são inconclusivos no que toca à associação do consumo de

*cannabis* com a transição para perturbação psicótica ou o aparecimento de sintomas positivos ou negativos nessa população. Isso pode ser justificado pelo facto de o consumo de *cannabis* predispor ao desenvolvimento de sintomas de alto risco, mas não diferenciar, dentro desta população, quem acaba por de facto desenvolver uma perturbação psicótica (37,44).

Um estudo realizado em indivíduos com risco muito elevado para o desenvolvimento de perturbações psicóticas concluiu que o consumo de *cannabis* só tem impacto no caso de haver consumo atual ou dependência, sendo apontado, no entanto, que os indivíduos em estudo poderiam estar medicados preventivamente, afetando os resultados (41).

Alguns investigadores tentaram estabelecer também uma relação de causalidade reversa, que apoia que doentes com perturbações psicóticas têm maior tendência para o consumo de *cannabis*. No entanto, esta relação não é estatisticamente significativa (13,14,29).

Tendo em conta que uma percentagem significativa dos doentes que tem um episódio psicótico acaba por desenvolver perturbações psicóticas crónicas, é aconselhável que estes doentes sejam observados no serviço de psiquiatria após terem alta do serviço de urgência (9). A interrupção do consumo é essencial após o primeiro episódio, estando associada a mais benefícios a nível de sintomas positivos, humor e funções sociais, em comparação com interrupção mais tardia (42). Comparando com doentes psicóticos que nunca consumiram, observa-se que ex-consumidores que desenvolvem uma perturbação psicótica apresentam sintomatologia e função global semelhantes, enquanto os que mantenham o seu consumo apresentam piores resultados (45).

Vários estudos sugerem que, quando reavaliados a longo prazo, doentes que foram admitidos por perturbações psicóticas induzidas por *cannabis* acabam por ser diagnosticados com esquizofrenia (5,12,48).

### **6.3. Esquizofrenia**

De acordo com a ICD-11, a esquizofrenia é caracterizada por perturbações em várias funções mentais, incluindo pensamento (p. ex. ilusões, desorganização do pensamento), percepção (p. ex. alucinações), auto-percepção (p. ex. a sensação de que os seus sentimentos, impulsos, pensamentos ou comportamentos são controlados por uma entidade externa), cognição (p. ex. perturbações da atenção, memória verbal e cognição social), vontade (p. ex. falta de motivação), afetos (p. ex. expressão emocional diminuída) e comportamento (p. ex. comportamento que parece bizarro, despropositado ou imprevisível, ou respostas emocionais inapropriadas que interferem com a organização do pensamento). Podem estar

presentes perturbações psicomotoras, como catatonia. Ilusões persistentes, alucinações persistentes, desorganização do pensamento e experiências de influência, passividade ou controlo são considerados sintomas essenciais. Para ser feito o diagnóstico, os sintomas têm de estar presentes há pelo menos um mês e não podem ser atribuíveis a outros problemas de saúde, ao efeito de medicamentos ou outras substâncias no sistema nervoso central ou à sua abstinência (33).

São também vários os estudos que relacionam o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de esquizofrenia (5,8,12,28,31,34,42,43,49–52). A associação é, no entanto, menos clara do que nas perturbações psicóticas, havendo mais dúvidas sobre uma possível vulnerabilidade partilhada que predisponha tanto ao consumo de *cannabis* como ao desenvolvimento de esquizofrenia (31,34,37,40,53). Há ainda a hipótese da causalidade reversa, menos apoiada, em que o consumo de *cannabis* sucede o desenvolvimento da doença, numa tentativa de mitigar os sintomas (31).

Alguns estudos sugerem que os doentes que consumiram *cannabis* têm geralmente melhor função cognitiva do que os que nunca consumiram (5,12), uma vez que pessoas que inevitavelmente teriam a doença apresentam uma disfunção cerebral mais generalizada enquanto pessoas que precisam de juntar o consumo à sua predisposição genética têm defeitos cognitivos e efeitos psicóticos mais seletos (28). A manutenção do consumo após o diagnóstico está associada a pior prognóstico e a mais recaídas (8,10,42,50) enquanto a interrupção se associa a melhoria do humor, sintomas psicóticos, ansiedade e funcionamento social (10).

Um argumento contra a associação do consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de esquizofrenia é o facto de o grande aumento do consumo que se fez sentir desde 1960 não se ter repercutido num aumento da incidência desta doença (29).

#### **6.4. Outros efeitos**

No início do século XIX, já se associava o consumo pesado de *cannabis* a apatia e redução da motivação. No entanto, só depois do aumento marcado no consumo de *cannabis* que se fez sentir depois de 1960 é que se estabeleceu também relação com dificuldades de aprendizagem e concentração. Surgiu, então, o conceito de síndrome amotivacional dos canabinoides, caracterizada por apatia, dificuldades de concentração, de aprendizagem e em seguir rotinas (40). Atualmente, vários artigos comparam os sintomas desta síndrome aos sintomas negativos da esquizofrenia, como apatia, falta de motivação e interesse, diminuição das emoções e afetos, dificuldades de concentração, falhas de memória, lentificação psicomotora, falta de espontaneidade e dificuldades de relacionamento

(2,5,26,40,54). Esta síndrome também se assemelha à síndrome de diminuição de recompensa que se observa em alcoólicos e dependentes de drogas estimulantes (54).

A falta de motivação nos consumidores de *cannabis* poderá ser explicada por alterações na síntese de dopamina, com consequentes alterações no processamento de recompensa (40,54). Além disso, a própria *cannabis* pode ter-se tornado um fator de motivação para estes consumidores, pelo que outras atividades podem ser vistas como tendo menor recompensa (40). Acredita-se que tanto o próprio consumo como também o ambiente com ele relacionado contribuirão para estes sintomas (54).

São necessários mais estudos, para estabelecer com certeza uma relação entre o consumo de *cannabis* e estes efeitos (35,40), no entanto estudos recentes apontam para uma relação dose-dependente (6).

Alguns estudos apontam ainda para uma associação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de perturbações depressivas, bipolares ou de ansiedade (6,11,36).

É também consensual que os canabinoides têm efeitos, agudos e/ou crónicos, ao nível da memória, funções executivas, pensamento abstrato, capacidade de decisão e atenção (2,5,6).

O consumo de *cannabis* está negativamente relacionado com memória verbal, de trabalho e episódica, relação dose-dependente, mas não com a memória visuoespacial. Também a atenção parece ser prejudicada pelo consumo, de forma aguda e crónica. Ainda nas funções executivas é possível estabelecer esta relação (6).

Há uma forte relação negativa e dose-dependente entre o consumo de *cannabis* e o funcionamento psicossocial, com consequências a nível escolar e profissional, sendo os consumidores suscetíveis a dificuldades económicas e sociais ao longo da sua vida (6).

Alguns estudos apontam também para consequências negativas ao nível da velocidade de processamento e inteligência, mas estas relações não são consensuais. Relativamente ao controlo de impulsos, é inegável a sua afetação na intoxicação por *cannabis*, mas não há consenso relativamente a efeitos a longo prazo (6).

Um estudo aponta que o quociente de inteligência de pessoas que iniciaram o consumo antes da idade adulta seria 8 pontos mais baixo aos 38 anos do que era aos 13 anos, diferença que não se verifica naqueles que iniciaram o consumo mais tarde (35). No entanto, doentes com esquizofrenia que consomem *cannabis* parecem ter um quociente de inteligência mais

alto do que aqueles que nunca consumiram, que já seria mais alto antes da instalação da doença, comprovado pela sua habilidade para escapar à lei e adquirir *cannabis* (5).

Estes efeitos estão presentes mesmo em consumidores pesados, não intoxicados no momento em que são realizados os testes neuropsicológicos (40). Parecem, no entanto, ser reversíveis com a abstinência (35,40), podendo manter-se após as 4 semanas em pessoas que iniciaram os seus consumos na adolescência (35). Há ainda estudos a apontar que poderão ser necessárias abstinências mais longas (2 anos) para a reversão dos sintomas (5).

Por fim, mas não menos importante, temos a questão da dependência. Na Europa, o consumo de *cannabis* é a razão mais comum para tratamentos de dependência de substâncias ilegais (35). Também em Portugal, como referido anteriormente, uma grande parte dos utentes inscritos para tratamento dos comportamentos aditivos e dependências apontam como principal substância de consumo a *cannabis* (24).

Num inquérito realizado a jovens portugueses, a quase totalidade dos participantes que referiu já ter consumido alguma substância ilícita indica a *cannabis* como uma dessas substâncias (apenas 1% refere consumos recentes exclusivos de outras substâncias ilícitas) (17). Isto é coincidente com uma teoria já defendida pelo menos desde 1975, a hipótese *gateway*, que sugere que o consumo de *cannabis* abriria portas ao consumo de outras substâncias ilícitas (13,14). No entanto, alguns estudos referem que não há dados que comprovem que o consumo de *cannabis* leve diretamente ao consumo de outras substâncias (35).

## 7. Fatores modificadores de doença

O consumo de *cannabis* está associado a um risco aumentado do desenvolvimento de perturbações psicóticas, incluindo esquizofrenia, estando esta associação dependente da interação de fatores genéticos e ambientais (28,38,39).

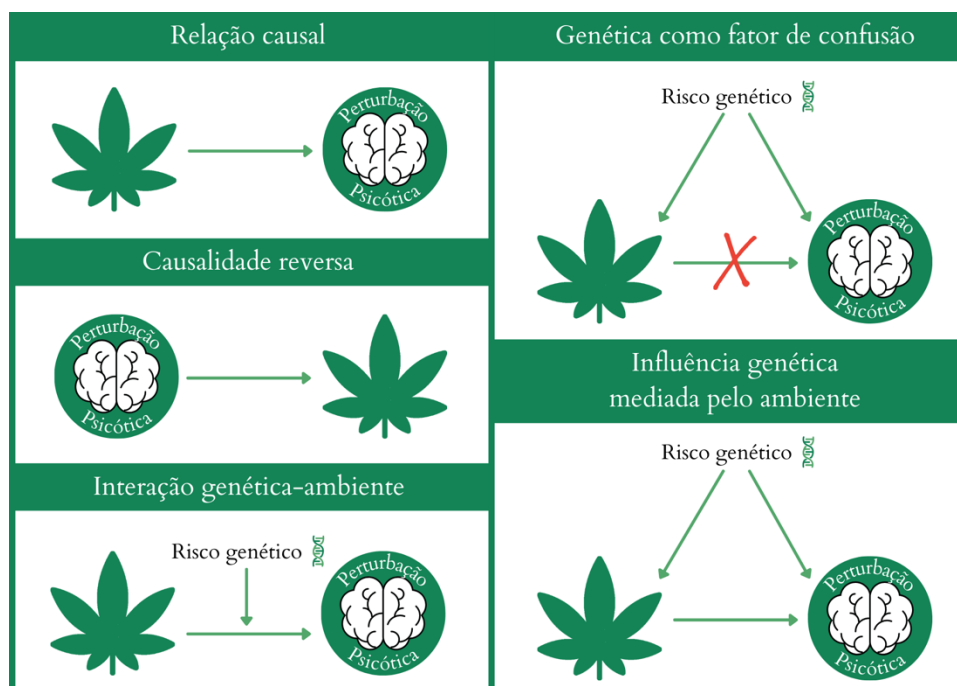


Figura 1 - Hipóteses de relação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de perturbação psicótica; adaptado de van Winkel (30).

Apesar de alguns estudos encontrarem evidência a favor da automedicação com *cannabis*, essa conclusão é menos consistente e há evidência mais forte e consistente a favor de uma relação temporal em que o consumo precede o início dos sintomas (30).

Devemos, no entanto, ter em atenção que o facto de um evento ocorrer antes de outro não implica, necessariamente, uma relação de causalidade. O modelo de relação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de perturbação psicótica é então um modelo de vulnerabilidade partilhada: existe uma vulnerabilidade genética que predispõe tanto ao uso de *cannabis* como ao desenvolvimento de perturbação psicótica (53). Não obstante a predisposição genética para ambos os acontecimentos, o consumo de *cannabis* deverá favorecer o desenvolvimento de perturbação psicótica (30).

Em seguida são explorados outros fatores que têm também influência nesta relação.

## 7.1. Genética

Indivíduos com história familiar de esquizofrenia parecem ser mais sensíveis aos efeitos psicomiméticos da *cannabis* e os sintomas positivos resultantes de intoxicação foram 15 vezes mais intensos em irmãos saudáveis em comparação com controlos. Ainda estão por esclarecer as alterações genéticas por detrás desta sensibilidade, mas parece estar relacionada com polimorfismos do gene da catecol-o-metiltransferase (COMT) (39).

Num estudo realizado com irmãos, foi concluído que, ainda que a componente genética tenha um peso importante no desenvolvimento de perturbações psicóticas, estas também dependem de fatores individuais, nomeadamente o consumo de *cannabis* (48). Sabe-se também que, em indivíduos com história familiar de esquizofrenia, há maior risco de desenvolver perturbação psicótica associada ao consumo de *cannabis* (10).

## 7.2. Relação com a dose de exposição

É bastante defendido, ainda que não consensual (3), que os efeitos psicopatológicos/psicóticos do consumo de *cannabis* são dose-dependentes (5,14,28,38–41,49,50,55,56). Rácios THC/CBD mais elevados estão associados a maior risco de desenvolvimento de perturbações psicóticas e/ou esquizofrenia (2,7,8,12,40,41,48,50) e consumos mais frequentes favorecem também essa associação (28,40,48,50,57).

Estima-se que o consumo diário de *cannabis* com rácios elevados de THC/CBD aumenta a incidência de perturbações psicóticas em 4,8 vezes, em comparação com não consumidores, e, se estas variedades não estivessem disponíveis, haveria uma redução de 12 a 50% na incidência de primeiros episódios psicóticos (48).

No entanto, consumos mais elevados (e mais precoces) de *cannabis* são mais prováveis em indivíduos vulneráveis a uma série de outros problemas comportamentais, tais como consumo intenso de tabaco ou álcool, uso de outras drogas ilícitas, mau aproveitamento escolar, estando estes fatores também possivelmente relacionados com um risco aumentado para perturbações psicóticas e podendo, portanto, enviesar os resultados (53).

## 7.3. Relação com a idade de início

Apesar de, em média, a duração do consumo de *cannabis* ser superior em pessoas que iniciam o consumo em idades mais precoces, há evidência de que a duração do consumo em si não é responsável pelos efeitos associados ao consumo na adolescência (30). Vários estudos apoiam que o consumo de *cannabis* na adolescência tenha impacto na incidência de perturbações psicóticas e de esquizofrenia (2,5,11,12,28,30,39,40,50,57–60). Verifica-se particular vulnerabilidade neste grupo devido às alterações do neurodesenvolvimento e

processos de maturação que ocorrem no cérebro adolescente (5,30,39), podendo levar a alterações permanentes no sistema endocanabinoide (2,5). Um estudo indica que esta associação apenas é válida em adolescentes com mutação da COMT (58). O consumo em idades precoces está também associado a insucesso escolar (menores taxas de finalização do ensino secundário, entrada na universidade e finalização do ensino universitário), bem como a desemprego e dependência económica (14). Há também um estudo onde o consumo iniciado após os 18 anos mostrou apenas um pequeno aumento no risco de desenvolver perturbações psicóticas até aos 26 anos, enquanto na população que iniciou o consumo até aos 15 anos o risco era quatro vezes superior (2).

Ainda que o consumo possa ter sido descontinuado muito antes do desenvolvimento de perturbações psicóticas, a idade de início do consumo parece estar relacionada com a idade de desenvolvimento da patologia, sugerindo uma relação causal independente do consumo atual (40). No entanto, há também estudos que defendem que a idade de início, por si só, não é um fator suficiente para precipitar perturbações psicóticas, sendo necessários outros fatores genéticos e ambientais em combinação (60).

Por outro lado, há quem defenda que a idade do primeiro consumo não tem influência no desenvolvimento de esquizofrenia (29).

#### **7.4. Fatores ambientais**

Nascer e crescer num ambiente urbano favorece a associação entre o consumo de *cannabis* e o desenvolvimento de perturbações psicóticas (10,30,50,59). A exposição a adversidades, abuso, negligência ou trauma na infância também parece ser um fator a ter em conta (10,30,49,50,59). O risco associado à combinação destes fatores com o consumo de *cannabis* é bastante superior à soma dos seus riscos individuais (59).

No que toca ao género, comparando indivíduos com consumos semelhantes, não parece haver diferença na incidência de perturbações psicóticas. No entanto, o prognóstico é pior para mulheres, uma vez que, apesar de terem menor incidência de dependência de *cannabis*, o seu tratamento é mais difícil (61).



## 8. Conclusão

O consumo de *cannabis* não é necessário nem suficiente para causar perturbações psicóticas, incluindo esquizofrenia, mas é evidente que está associado ao seu aparecimento (29,48,50,52). Ainda assim, o estabelecimento de uma relação causal ainda não é consensual (10,12). Em períodos de aumento do consumo de *cannabis*, a incidência de perturbações psicóticas tem-se mantido relativamente constante quando, a admitir uma relação causal, também deveria ter aumentado (13).

Ainda que a maioria dos consumidores não sofra efeitos adversos graves, há uma minoria que acaba por necessitar de cuidados hospitalares que consomem bastantes recursos (9). Assim, é importante reter a ideia de que a *cannabis* não é uma droga segura. Dependendo da frequência de uso, idade de início de consumo, a potência da substância usada e da sensibilidade individual, o uso recreativo de *cannabis* pode causar distúrbios psicopatológicos permanentes (27).

Uma conclusão clara é que indivíduos com perturbações psicóticas estabelecidas ou com risco para tal poderão ser mais sensíveis aos efeitos dos canabinoides. No entanto, a maioria dos estudos laboratoriais excluem sujeitos com risco óbvio para o desenvolvimento de doença (26). O estudos dos efeitos crónicos do consumo de *cannabis*, ao contrário dos agudos, não é ético, sendo a alternativa comparar populações de consumidores crónicos a controlos (5). Há algumas limitações nos estudos disponíveis, nomeadamente o facto de nem sempre serem controlados potenciais fatores modificadores dos efeitos da *cannabis*, nomeadamente a dose, consumo prévio, via de administração, idade, sexo, consumo de tabaco e concentração de THC (3). O facto de, em muitos estudos, o consumo ser auto-relatado é também um fator de viés (12).

Uma alteração progressiva da lei poderia ser uma alternativa viável, na medida em que permitiria uma avaliação dos efeitos positivos e negativos dessa alteração. No entanto, estas avaliações raramente são feitas. Portugal é apontado como um exemplo positivo uma vez que, depois da descriminalização do consumo de drogas, foram estudadas alterações na prevalência dos consumos (14). Além dos potenciais efeitos psicopatológicos (nomeadamente perturbações psicóticas e dependência), é também importante pensar no impacto da legalização do consumo desta substância na incidência de patologia respiratória, na afetação da capacidade de conduzir durante a intoxicação, no consumo acidental de produtos comestíveis de *cannabis* por crianças e no uso associado de outras drogas (4).

Nos estados americanos em que o consumo foi legalizado, verificam-se consumos mais elevados em relação àqueles onde ainda é ilegal, sendo difícil, no entanto, perceber se isso

se deverá à legalização ou a variações regionais da percepção dos riscos associados ao consumo, até porque, geralmente, esses estados já tinham taxas de consumo elevadas antes da legalização (4). Ainda assim, há estudos que indicam um maior aumento na prevalência do consumo ilegal e de perturbações associadas ao consumo de *cannabis*, bem como uma diminuição da percepção de risco em estados onde o consumo medicinal foi legalizado (34). Outra preocupação relativamente à legalização é a facilitação do acesso a adolescentes, que podem obter *cannabis* junto de adultos que adquirem legalmente. Adolescentes que a obtêm por este meio referem mais facilidade de acesso e consumos mais regulares, bem como maior necessidade de tratamento por dependência (4).

Ao contrário dos medicamentos, a *cannabis* não é um composto único mas uma combinação de mais de 100 químicos, que podem modificar os efeitos do THC e cujas concentrações variam, o que dificulta a caracterização de sintomas específicos em estudos epidemiológicos e não controlados (4). Além disso, sendo o THC o principal agente dos efeitos da *cannabis* e tendo a sua concentração aumentado drasticamente nos últimos anos, estabelecer conclusões com base em estudos antigos poderá ser errado. É importante ainda notar que, tendo em conta o efeito cruzado dos compostos da *cannabis*, não se poderão extrapolar conclusões sobre o efeito isolado de alguns compostos para o efeito do consumo da planta (4).

Apesar do eventual potencial terapêutico do CBD, o consumo de *cannabis* está associado a mais malefícios do que benefícios e o seu uso, principalmente em adolescentes, deve ser desencorajado a todo o custo (28). Ainda que não seja possível estabelecer uma relação causal, há já evidência suficiente para alertar os jovens que o consumo de *cannabis* pode aumentar o risco de vir a desenvolver uma perturbação psicótica mais tarde e garantir intervenções de saúde pública, como campanhas educativas, para alertar as pessoas destes riscos (50).

## 9. Referências bibliográficas

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2021. Booklet 3 - Drug market trends: Opioids, Cannabis [Internet]. Viena; 2021. Disponível em: [https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21\\_Booklet\\_3.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf)
2. Murray RM, Englund A, Abi-Dargham A, Lewis DA, Di Forti M, Davies C, et al. Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology* [Internet]. 15 de Setembro de 2017;124:89–104. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390817302915>
3. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 1 de Abril de 2020;7(4):344–53. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036620300742>
4. Wilkinson ST, Yarnell S, Radhakrishnan R, Ball SA, D'Souza DC. Marijuana Legalization: Impact on Physicians and Public Health. *Annu Rev Med* [Internet]. 14 de Janeiro de 2016;67(1):453–66. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-050214-013454>
5. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry* [Internet]. 22 de Maio de 2014;5. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2014.00054/abstract>
6. Sorkhou M, Bedder RH, George TP. The Behavioral Sequelae of Cannabis Use in Healthy People: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 16 de Fevereiro de 2021;12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2021.630247/full>
7. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* [Internet]. 1 de Março de 2015;162(1–3):153–61. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996415000638>
8. Hudson R, Rushlow W, Laviolette SR. Phytocannabinoids modulate emotional memory processing through interactions with the ventral hippocampus and mesolimbic dopamine system: implications for neuropsychiatric pathology. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 24 de Fevereiro de 2018;235(2):447–58. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-017-4766-7>

9. Crocker CE, Carter AJE, Emsley JG, Magee K, Atkinson P, Tibbo PG. When Cannabis Use Goes Wrong: Mental Health Side Effects of Cannabis Use That Present to Emergency Services. *Front Psychiatry* [Internet]. 15 de Fevereiro de 2021;12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2021.640222/full>
10. Manseau MW, Goff DC. Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics* [Internet]. 27 de Outubro de 2015;12(4):816–24. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-015-0382-6>
11. Campeny E, López-Pelayo H, Nutt D, Blithikioti C, Oliveras C, Nuño L, et al. The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1 de Abril de 2020;33:1–35. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X20300626>
12. Hanna RC, Perez JM, Ghose S. Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 4 de Julho de 2017;43(4):442–55. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00952990.2016.1213273>
13. Agrawal A, Lynskey MT. Cannabis controversies: how genetics can inform the study of comorbidity. *Addiction* [Internet]. Março de 2014;109(3):360–70. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.12436>
14. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 26 de Setembro de 2015;50(9):1317–26. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-015-1070-x>
15. Balsa C, Vital C, Urbano C. IV Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, Portugal 2016/17 [Internet]. Lisboa: SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências; 2018. 162 p. Disponível em: [http://www.sicad.pt/PT/Documents/2017/INPG\\_2016\\_2017\\_I\\_relatorio\\_final\\_dados\\_provisorios.pdf](http://www.sicad.pt/PT/Documents/2017/INPG_2016_2017_I_relatorio_final_dados_provisorios.pdf)

16. Lavado E, Calado V. ECATD-CAD 2019. Estudo sobre os Comportamentos de Consumo de Álcool, Tabaco, Drogas e outros Comportamentos Aditivos e Dependências: Portugal 2019. Relatório Nacional. [Internet]. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências; 2020. Disponível em:  
[https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD\\_ESTUDOS/Attachments/221/ECATD19\\_nacional.pdf](https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachments/221/ECATD19_nacional.pdf)
17. Carapinha L, Calado V, Neto H. Comportamentos Aditivos aos 18 anos. Inquérito aos jovens participantes no Dia da Defesa Nacional - 2019 [Internet]. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências; 2020. Disponível em:  
[https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD\\_ESTUDOS/Attachments/208/DDN2019\\_InqCAD\\_RelatorioNacional.pdf](https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachments/208/DDN2019_InqCAD_RelatorioNacional.pdf)
18. Lei n.º 30/2000 de 29 de Novembro [Internet]. Diário da República: I Série-A, n.º 276 2000. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/30-2000-599720>
19. Portaria n.º 94/96 de 26 de Março [Internet]. Diário da República: I Série-B, n.º 73 1996. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/94-1996-545980>
20. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Sinopse Estatística 2019 - Substâncias Ilícitas [Internet]. 2021. Disponível em: [https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/Documents/2021/SinopseEstatistica19\\_substanciasIllicitas\\_PT.pdf](https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/Documents/2021/SinopseEstatistica19_substanciasIllicitas_PT.pdf)
21. Lei n.º 33/2018 de 18 de julho [Internet]. Diário da República: I Série, n.º 137 2018. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/33-2018-115712242>
22. Decreto-Lei n.º 8/2019 [Internet]. Diário da República: I Série, n.º 10 2019. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/8-2019-117821810>
23. INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P. Deliberação N.º 11/CD/2019 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>

24. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Relatório Anual • 2019 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências [Internet]. Lisboa; 2020. Disponível em: [https://www.sicad.pt/BK/Publicacoes/Lists/SICAD\\_PUBLICACOES/Attachments/169/Relatorio\\_Anual\\_2019\\_A\\_SituacaoDoPaisEmMateriaDeDrogas\\_e\\_Toxicodependencias.pdf](https://www.sicad.pt/BK/Publicacoes/Lists/SICAD_PUBLICACOES/Attachments/169/Relatorio_Anual_2019_A_SituacaoDoPaisEmMateriaDeDrogas_e_Toxicodependencias.pdf)
25. ESPAD Group. ESPAD Report 2019: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs [Internet]. Luxembourg: EMCDDA Joint Publications, Publications Office of the European Union; 2020. Disponível em: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13398/2020.3878\\_EN\\_04.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13398/2020.3878_EN_04.pdf)
26. Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Ranganathan M. Human Laboratory Studies on Cannabinoids and Psychosis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1 de Abril de 2016;79(7):526–38. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322316000822>
27. Niesink RJM, van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry* [Internet]. 2013;4. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2013.00130/abstract>
28. Patel SJ, Khan S, M S, Hamid P. The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 21 de Julho de 2020;12(7). Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/36042-the-association-between-cannabis-use-and-schizophrenia-causative-or-curative-a-systematic-review>
29. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1 de Abril de 2016;79(7):549–56. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322315006472>
30. van Winkel R, Kuepper R. Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 28 de Março de 2014;10(1):767–91. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153631>
31. Hamilton I, Monaghan M. Cannabis and Psychosis: Are We any Closer to Understanding the Relationship? *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 4 de Julho de 2019;21(7):48. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-019-1044-x>

32. Schubart CD, Sommer IEC, Fusar-Poli P, de Witte L, Kahn RS, Boks MPM. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. Janeiro de 2014;24(1):51–64. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X13003325>
33. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. 2021 [citado 22 de Dezembro de 2021]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
34. Pearson NT, Berry JH. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 28 de Outubro de 2019;16(21):4149. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/21/4149>
35. Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW. Risks Associated With the Non-Medicinal Use of Cannabis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 17 de Abril de 2015;112(16):271–8. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0271>
36. Wilson L, Szigeti A, Kearney A, Clarke M. Clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: A systematic review. *Schizophr Res* [Internet]. 1 de Julho de 2018;197:78–86. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417306813>
37. Farris MS, Shakeel MK, Addington J. Cannabis use in individuals at clinical high-risk for psychosis: a comprehensive review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 3 de Maio de 2020;55(5):527–37. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-019-01810-x>
38. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 28 de Junho de 2020;270(4):403–12. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00406-019-01068-z>
39. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 16 de Novembro de 2018;64(7):690–704. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020764018801690>

40. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA psychiatry* [Internet]. 1 de Março de 2016;73(3):292–7. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>
41. Kraan T, Velthorst E, Koenders L, Zwaart K, Ising HK, van den Berg D, et al. Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 16 de Março de 2016;46(4):673–81. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291715002329/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291715002329/type/journal_article)
42. Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 18 de Março de 2016;50(3):208–19. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867415599846>
43. Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielssen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 3 de Maio de 2014;48(5):418–32. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867414525838>
44. Addington J, Case N, Saleem MM, Auther AM, Cornblatt BA, Cadenhead KS. Substance use in clinical high risk for psychosis: a review of the literature. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. Maio de 2014;8(2):104–12. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eip.12100>
45. Gupta P, Mullin K, Nielssen O, Harris A, Large M. Do former substance users with psychosis differ in their symptoms or function from non-substance users? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 22 de Junho de 2013;47(6):524–37. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867412474071>
46. Burns J. Cannabis use and Duration of Untreated Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des* [Internet]. 12 de Setembro de 2012;18(32):5093–104. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&iissn=1381-6128&volume=18&issue=32&spage=5093>

47. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 6 de Junho de 2011;68(6):555. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>
48. Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, Hallak J. Proneness, urbanicity, trauma, and cannabis triggering psychotic states in large urban centers. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. Maio de 2020;33(3):250–4. Disponível em: <http://journals.lww.com/10.1097/YCO.0000000000000592>
49. Belbasis L, Köhler CA, Stefanis N, Stubbs B, van Os J, Vieta E, et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2018;137(2):88–97. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.12847>
50. Parakh P, Basu D. Cannabis and psychosis: have we found the missing links? *Asian J Psychiatr* [Internet]. Agosto de 2013;6(4):281–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201813000944>
51. Sara GE, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, Hall WC. The Impact of Cannabis and Stimulant Disorders on Diagnostic Stability in Psychosis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 15 de Abril de 2014;75(04):349–56. Disponível em: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10008622>
52. Szoke A, Galliot AM, Richard JR, Ferchiou A, Baudin G, Leboyer M, et al. Association between cannabis use and schizotypal dimensions--a meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Res* [Internet]. 30 de Setembro de 2014;219(1):58–66. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178114003771>
53. Ksir C, Hart CL. Cannabis and Psychosis: a Critical Overview of the Relationship. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 19 de Fevereiro de 2016;18(2):12. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-015-0657-y>
54. Rovai L, Maremmani AGI, Pacini M, Pani PP, Rugani F, Lamanna F, et al. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Riv Psichiatr* [Internet]. 2013;48(1):1–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438696>

55. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 1 de Setembro de 2016;42(5):1262–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbw003>
56. Shrivastava A, Johnston M, Terpstra K, Bureau Y. Pathways to Psychosis in Cannabis Abuse. *Clin Schizophr Relat Psychoses* [Internet]. Abril de 2015;9(1):30–5. Disponível em: <http://clinicalschizophrenia.org/doi/abs/.10.3371/CSRP.SHJO.030813>
57. Ragazzi TCC, Shuhama R, Menezes PR, Del-Ben CM. Cannabis use as a risk factor for psychotic-like experiences: A systematic review of non-clinical populations evaluated with the Community Assessment of Psychic Experiences. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 1 de Dezembro de 2018;12(6):1013–23. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eip.12693>
58. Misiak B, Stramecki F, Gawęda Ł, Prochwicz K, Sąsiadek MM, Moustafa AA, et al. Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Mol Neurobiol* [Internet]. 18 de Junho de 2018;55(6):5075–100. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-017-0708-y>
59. O’Tuathaigh CMP, Gantois I, Waddington JL. Genetic dissection of the psychotomimetic effects of cannabinoid exposure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 3 de Julho de 2014;52:33–40. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584613002455>
60. Hosseini S, Oremus M. The Effect of Age of Initiation of Cannabis Use on Psychosis, Depression, and Anxiety among Youth under 25 Years. *Can J Psychiatry* [Internet]. 29 de Maio de 2019;64(5):304–12. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743718809339>
61. Crocker CE, Tibbo PG. The interaction of gender and cannabis in early phase psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 1 de Abril de 2018;194:18–25. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417302554>