

Revista da Associação
Portuguesa de Adictologia
Nº6 • MARÇO 2021

adictologia

O papel do canabidiol no tratamento da psicose em jovens consumidores de canábis e na melhor adesão aos antipsicóticos.

Pedro Mota, Pedro Macedo

Estudo do processamento emocional e da empatia de utentes com perturbações relacionadas com substâncias.

Sónia Rodrigues, Cátia Coutinho, Mónica Amorim, Susana Cardoso, Marco Flora, Ana Tavares, Adelino Ferreira, Alejandro Garcia-Caballero & Adolfo Piñon-Blanco

**“E se eu só conseguir ver esse caminho por aí?”
Funcionamento esquemático, regulação emocional e da satisfação das necessidades psicológicas: um estudo com adultos dependentes do álcool em regime de internamento.**

Sofia Santos Nunes, Ana Catarina Nunes da Silva, Sandra Henriques

Quebra do paradigma aditivo: o submundo do Chemsex.

Rui Moreira de Sousa, Paula Carriço, Nuno Cunha

REVISTA ADICTOLOGIA

Publicação científica editada pela
Associação Portuguesa de Adictologia
Associação para o Estudo das Drogas
e das Dependências

DIRETOR

Nuno Silva Miguel

CONSELHO EDITORIAL

Alice Castro
Carlos Vasconcelos
Catarina Durão
Emídio Rodrigues
Emília Leitão
Graça Vilar
Helena Dias
João Curto
Leonor Madureira
Luiz Gamito
Rocha Almeida

PROPRIEDADE

Associação Portuguesa de Adictologia
Associação para o Estudo das Drogas e das Dependências
Correspondência: Rua Luís Duarte Santos, nº 18 – 4º O
3030-403 Coimbra

www.adictologia.com

geral@adictologia.com

DESENHO E PAGINAÇÃO

Henrique Patrício
henriqpatricio@gmail.com

ISSN – 2183-3168
Publicação Semestral

- 05** Editorial
- 06** O papel do canabidiol no tratamento da psicose em jovens consumidores de canábis e na melhor adesão aos antipsicóticos.
- 22** Estudo do processamento emocional e da empatia de utentes com perturbações relacionadas com substâncias.
- 34** “E se eu só conseguir ver esse caminho por aí?”
Funcionamento esquemático, regulação emocional e da satisfação das necessidades psicológicas: um estudo com adultos dependentes do álcool em regime de internamento.
- 46** Quebra do paradigma aditivo: o submundo do Chemsex.

O PAPEL DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA PSICOSE EM JOVENS CONSUMIDORES DE CANÁBIS E NA MELHOR ADEÇÃO AOS ANTIPSIQUICÓTICOS.

THE ROLE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF PSYCHOSIS IN YOUNG CANNABIS USERS AND IN BETTER ADHERENCE TO ANTIPSYCHOTICS.

AUTORES E AFILIAÇÃO AUTHORS' NAMES AND AFFILIATIONS

PEDRO MOTA (CORRESPONDING AUTHOR)
PSYCHIATRY AND MENTAL HEALTH DEPARTMENT,
TÂMEGA E SOUSA HOSPITAL CENTER
AVENIDA DO HOSPITAL PADRE AMÉRICO 210,
GUILHUFÉ, 4564-007, PORTUGAL;
TEL: +351 910809896; E-MAIL: 74024@CHTS.MIN-SAUDE.PT.

PEDRO MACEDO
PSYCHIATRY AND MENTAL HEALTH DEPARTMENT,
TÂMEGA E SOUSA HOSPITAL CENTER
AVENIDA DO HOSPITAL PADRE AMÉRICO 210,
GUILHUFÉ, 4564-007, PORTUGAL.
SILVÉRIO MACEDO: PSYCHIATRY AND MENTAL HEALTH
DEPARTMENT, TÂMEGA E SOUSA HOSPITAL CENTER -
AVENIDA DO HOSPITAL PADRE AMÉRICO 210, GUILHUFÉ,
4564-007, PORTUGAL.

RESUMO

Objetivos: Avaliar o papel do canabidiol (CBD) como tratamento coadjuvante em doentes com psicose inaugural ou esquizofrenia sob tratamento com antipsicóticos, de forma a melhorar a adesão terapêutica.

Métodos: Revisão da literatura, realizando uma pesquisa no MedLine por artigos subordinados ao tema, escritos em inglês e português, publicados entre 2005 e 2019.

Resultados: A última década apresentou um aumento notável na literatura relativa ao CBD, reconhecidos os seus efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores. Embora exista uma limitada evidência relativamente ao uso do CBD no tratamento de perturbações psiquiátricas, os estudos disponíveis relataram potencial terapêutico nas perturbações por uso de substâncias (PUSs), psicose e ansiedade. O CBD parece ter a capacidade de reduzir os sintomas psicóticos e o comprometimento cognitivo associado ao uso de canábis e diminuir o risco de desenvolver psicose neste contexto. Os primeiros estudos clínicos utilizando CBD como tratamento em pacientes com sintomas psicóticos confirmam o seu potencial como um composto antipsicótico eficaz com efeitos laterais desprezáveis, com excelente perfil de segurança e tolerabilidade. O canabidiol é também capaz de modular os circuitos neuronais envolvidos nas PUSs, apresentando potencial de reduzir a dependência nestes indivíduos. Resultados recentes vieram reforçar que o tratamento com agonistas canabinóides, em combinação com intervenções psicoterapêuticas, permite reduzir o uso ilícito de canábis.

Conclusões: Atualmente, o CBD é um agente terapêutico emergente que demonstrou eficácia potencial no tratamento de distúrbios psicóticos, PUSs e coexistência desses distúrbios, podendo representar um agente terapêutico mais facilmente aceite e tolerável para esta população particularmente vulnerável.

Palavras-Chave: Canabidiol; canábis; psicose; esquizofrenia; perturbações por uso de substâncias.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the use of cannabidiol (CBD) as an adjunctive treatment in patients with inaugural psychosis or schizophrenia under antipsychotic treatment, in order to improve treatment adherence.

Methods: Literature review, performing a research in MedLine for articles on the subject, written in English and Portuguese, published between 2005 and 2019.

Results: The last decade has shown a notable increase in the literature regarding CBD, recognizing its anti-inflammatory and neuroprotective effects. Although there is limited evidence regarding the use of CBD in the treatment of psychiatric disorders, studies so far available have reported therapeutic potential in substance use disorders (SUDs), chronic psychosis and anxiety. CBD appears to have the ability to reduce psychotic symptoms and cognitive impairment associated with cannabis use and decrease the risk of developing psychosis in this context. Early clinical studies using CBD as treatment in patients with psychotic symptoms confirm its potential as an effective antipsychotic compound with negligible side effects, with excellent safety profile and tolerability. Cannabidiol is also capable of modulating the neuronal circuits involved in SUDs, presenting the potential to reduce dependence in these individuals. Recent findings have reinforced that treatment with cannabinoid agonists, in combination with psychotherapeutic interventions, reduces illicit cannabis use.

Conclusions: CBD is currently an emerging therapeutic agent that has shown potential efficacy in the treatment of psychotic disorders, SUDs and coexistence of these disorders, and may represent a more easily accepted and tolerable therapeutic agent for this particularly vulnerable population.

Keywords: Cannabidiol; cannabis; psychosis; schizophrenia; substance use disorders.

INTRODUÇÃO

A canábis (*Cannabis sativa*) é a substância ilícita mais consumida, globalmente mais produzida, mais traficada e mais apreendida a nível mundial, com a prevalência do seu consumo a ser cinco vezes superior à do consumo de outras substâncias. Constitui, também, a droga ilegal mais suscetível de ser experimentada em qualquer uma das faixas etárias, tendo quase 20 % dos indivíduos no grupo etário dos 18 aos 24 anos afirmado ter consumido canábis no último ano. O Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) relata que cerca de 3,9% da população adulta mundial consome canábis, totalizando cerca de 180,6 milhões de usuários em todo o mundo.¹

Constituída por mais de 500 substâncias químicas diferentes, dos 104 canabinóides presentes na canábis, o Δ 9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) têm sido aqueles mais estudados e debatidos.² Ao THC, ativamente psicogénico, é-lhe atribuída a sua particularidade recreativa. Este corresponde a um composto químico que capaz de exercer uma ação agonista sobre os recetores canabinóides, produzindo uma mistura de efeitos psicomiméticos e depressores, para além de vários efeitos autonómicos periféricos, mediados centralmente.² Por outro lado, e mais recentemente, tem sido denotado um interesse crescente relativo ao CBD e às suas propriedades antipsicóticas e ansiolíticas. Pensa-se que este composto possa deter um importante papel neuroprotetor, sendo capaz de atenuar alguns dos efeitos psicoativos do THC, tanto de forma aguda como cronicamente, com vista à preservação cognitiva do usuário.² Desta forma, tem-se renovado o interesse em estudar a percentagem relativa destes dois componentes nas formas consumíveis de canábis e seus derivados, uma vez que a potência (concentração de THC) desta droga tem aumentado dramaticamente ao longo dos últimos anos – de um rácio THC:CBD de 14:1 em 1995 para aproximadamente 80:1 em 2014 – o que se tem revelado ter tido um impacto nocivo na saúde dos seus usuários, com especial impacto nas populações mais jovens.³

Ao longo das últimas décadas, a associação entre o consumo de canábis e o aumento do risco de desenvolver perturbações psicóticas como a esquizofrenia tem vindo a ser reportadas através de vários estudos epidemiológicos transversais e prospetivos, suportados pela evidência biológica.⁴⁻⁷ Nesse sentido, o interesse na relação entre o consumo de canábis e a psicose aumentou drasticamente nos últimos anos, em parte devido a preocupações relacionadas com a crescente disponibilidade de canábis e potenciais riscos para a saúde e o funcionamento humano, mas também pela emergência da legalização e descriminalização do seu uso recreativo em diversos países, nomeadamente na Europa, Canadá e Estados Unidos da América.

As perturbações decorrentes do consumo de canábis são especialmente comuns em pacientes mais jovens, indicando estudos recentes a presença de concomitantes consumos desta substância em um a dois terços dos indivíduos com primeiro episódio psicótico.⁴⁻⁷ Nesta população é particularmente comum o desafio de garantir uma adequada adesão terapêutica, que na maioria dos quadros psicóticos se centra na administração de fármacos antipsicóticos de diferentes classes, incluindo os antipsicóticos injetáveis de longa duração de ação. A manutenção dos consumos regulares de canabinóides está particularmente implicada numa menor adesão terapêutica, maior número de recaídas e de reinternamentos e, conseqüentemente, pior prognóstico nos doentes com psicose esquizofrénica.⁸⁻¹⁰

Com uma ação limitada e muitas vezes de pouco sucesso de intervenções psicoterapêuticas, como a Terapia Cognitivo-Comportamental (CCT), urge a necessidade de serem encontradas novas medidas com vista a melhorar a trajetória clínica destes doentes.

Tendo em conta a descrição epidemiológica da substância, parece contraintuitivo que um derivado da *Cannabis sativa* possa apresentar-se como um potencial agente terapêutico em quadros de psicose. Contudo, vários estudos recentes têm

revelado um promissor e benéfico impacto do uso terapêutico do canabidiol em diferentes patologias psiquiátricas, que tem vindo a ser acompanhado por uma crescente comercialização de produtos contendo este componente um pouco por todo o mundo. O presente artigo representa uma revisão da literatura científica sobre o uso do canabidiol e de canábis com altas concentrações de CBD como tratamento coadjuvante em doentes com psicose inaugural ou psicose esquizofrénica já estabelecida, mediante de uma abordagem neurofisiológica e uma particular contextualização social e legal do uso destas substâncias.

MÉTODOS

Para a revisão da literatura especializada foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados *MedLine/Pubmed*, que decorreu entre Maio e Setembro de 2019. Foram incluídos exclusivamente artigos escritos em português e inglês, publicados até 2019.

Considerando os termos *MeSH Database*, as palavras-chave utilizadas foram *Canabidiol* ou *CBD*; *Cannabis* ou *Medical Cannabis*; *Schizophrenia*; *Substance-Related Disorders*.

Após uma análise inicial, foram selecionados pelos autores os artigos e estudos relacionados com o potencial terapêutico do canabidiol e de canábis medicinal, bem como aqueles em que também se incluíam dados relativos à epidemiologia, fisiologia, tratamento e prognóstico de quadros psicóticos inaugurais ou psicose já estabelecida e sob tratamento, perturbações por uso de substâncias, e co-morbilidade de ambas as perturbações, resultando um total de 108 publicações selecionadas.

RESULTADOS

A associação entre o consumo de canábis e o desenvolvimento de psicose: do sistema endocanabinóide humano à farmacocinética da canábis.

O sistema canabinóide endógeno é um sistema de sinalização lipídica que detém importantes funções reguladoras em todos os vertebrados, tendo sido descoberto e profundamente estudado apenas

após a identificação do primeiro recetor para o principal constituinte psicoativo da *Cannabis sativa*, o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC).¹¹

Do complexo sistema endocanabinóide humano fazem parte diferentes recetores canabinóides - dos quais se destacam os mais bem compreendidos recetores canabinóides do tipo 1 (CB1R) e do tipo 2 (CB2R) -, neurotransmissores endógenos como a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), e as diferentes enzimas responsáveis pela sua biossíntese e degradação, nomeadamente a hidrólase da amida de ácidos gordos (FAAH) e a monoacilglicerol lípase (MAGL). Da interação entre estes diversos componentes resulta a regulação de diversos sistemas de neurotransmissores, nomeadamente os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico, glutamatérgico e gabaérgico.¹²

Os recetores CB1 representam um dos mais comuns recetores acoplados à proteína G no sistema nervoso central, sendo preferencialmente encontrados a nível pré-sináptico nas regiões do neocórtex, cerebelo, estriado, amígdala e hipocampo, onde medeiam diferentes funções com impacto a nível da cognição, memória, humor ou apetite. A sua presença na substância nigra e vias dopaminérgicas mesolímbicas traduz também uma particular implicação nos mecanismos de recompensa humanos. Os CB1R são também expressos em tecidos periféricos, como nas células endoteliais e adipócitos, nos quais a sua ativação pode promover fenómenos de lipogénese.¹² A baixa concentração dos recetores CB1 na espinal medula pode também explicar a baixa toxicidade respiratória e cardiovascular com o uso de canabinóides.¹³

Por outro lado, os recetores CB2 encontram-se maioritariamente expressos ao nível do sistema imunitário, o que pode explicar o efeito inibitório dos canabinóides na função imune apresentando, por isso, um importante papel a nível da imunossupressão, induzindo a apoptose, inibindo a proliferação e suprimindo a produção de citocinas e quimocinas.¹²

Já os endocanabinóides acredita-se que sejam libertados pelas células pós-sinápticas e funcionem como sinais retrógrados, ativando os receptores CB1 localizados pré-sinápticamente, limitando assim a liberação de diferentes neurotransmissores. Como tal, este sistema detém uma importante função na manutenção e determinação da plasticidade sináptica.¹⁴ Através do estudo de modelos celulares e cortes cerebrais, demonstrou-se que os canabinóides tendem a apresentar uma ação bloqueadora da liberação de diversos neurotransmissores, incluindo o GABA, noradrenalina e acetilcolina, podendo assim deter função tanto excitatória como inibitória, dependendo do substrato em que atuarem. Além disso, os canabinóides também aumentam a liberação de dopamina - entre outros locais - no *núcleo accumbens*, particularmente relevante nos processos de adição ou aprendizagem.¹⁵

A associação entre o consumo de canábis e o desenvolvimento de sintomatologia psicótica compreende três eventos cronologicamente distintos: a intoxicação aguda que cursa com respostas psico-fisiológicas diretamente decorrentes dos efeitos farmacológicos da substância e que geralmente se associam a doses e potências mais elevadas, tendo habitualmente resolução rápida e com recuperação completa; a perturbação psicótica induzida pela canábis, que ocorre durante ou após o seu consumo, marcada por quadro de alterações da sensopercepção (na forma de delírios ou alucinações), distúrbios psicomotores e perturbações afetivas; e a perturbação psicótica persistente em que as alterações ao nível da cognição, personalidade, esfera afetiva, ou do comportamento são induzidas pela canábis e persistem além do período durante o qual existe um efeito direto relacionado à substância psicoativa.¹⁶

Este conjunto de efeitos psicoativos e comportamentais provocados pelo consumo de canábis devem-se, essencialmente, à ação do fitocanabinóide THC, o qual representa um agonista parcial

dos CB1R, atuando como inibidor da recaptação de dopamina a nível do núcleo estriado, provocando um incremento na expressão da tirosina hidroxilase de forma seletiva, aumentando a capacidade de síntese e liberação de dopamina.¹⁷ Esta disfunção dopaminérgica acredita-se poder explicar a associação entre o consumo de canábis e o desenvolvimento de quadros psicóticos, particularmente quando combinada com o seu uso na adolescência durante a maturação dos circuitos cerebrais servidos pelo estriado associativo, embora o mecanismo biológico pelo qual a canábis aumenta o risco de psicose permaneça pouco compreendido.¹⁷ Nesse sentido, diversos estudos mostraram que um aumento da capacidade de síntese e liberação de dopamina é encontrado em doentes com psicose já estabelecida, mas que o mesmo aumento também se verifica em indivíduos que apenas posteriormente desenvolveram uma perturbação psicótica franca.¹⁷⁻²¹ Foi, igualmente, demonstrado que substâncias que aumentam a liberação de dopamina são capazes de induzir ou agravar sintomas psicóticos, de novo revelando o papel fundamental deste neurotransmissor na patogénese destas condições, bem como o potencial alvo terapêutico que constitui.^{17,21} Foi, também, sugerido que a hiperatividade dopaminérgica meso-estriatal pode ser causada por disfunção glutamatérgica no lobo temporal medial, e que tanto o aumento do fluxo sanguíneo do hipocampo e do seu metabolismo foram relatados em indivíduos tanto com alto risco de psicose como naqueles com psicose já estabelecida.²²

A fase de adolescência constitui uma etapa crítica no desenvolvimento cerebral, e é essencialmente caracterizada por diferentes processos de maturação e rearranjo neuronal.²³ O sistema endocanabinóide desempenha um importante papel neste processo, dado o seu contributo na proliferação, migração e diferenciação de células neuronais, pelo que durante essa fase específica, alterações a este nível induzidas pelo THC podem conduzir a modificações neurobiológicas que podem afetar

as funções cerebrais e comportamento, através da ativação repetida do sistema dopaminérgico mesolímbico endógeno que, por sua vez, pode levar a uma maior sensibilização deste sistema e ao aumento progressivo da suscetibilidade adquirida à psicose.^{23,24}

Doentes com psicose esquizofrénica apresentam risco aumentado de abuso de canábis;²⁵ além disso, o abuso de esta substância foi também proposto como precipitante de episódios psicóticos em pessoas com esquizofrenia e capaz de antecipar o início do desenvolvimento da doença.²⁶⁻²⁸ Uma revisão da literatura relativa ao impacto do abuso de canabinóides no desenvolvimento de esquizofrenia concluiu que o uso de canábis provoca um aumento do risco relativo de estabelecimento tardio de esquizofrenia; no entanto, os autores também concluíram que este uso “parece não ser uma causa suficiente nem necessária para a psicose”.²⁹ Contudo atualmente está já bem estabelecido que esta substância constitui um importante agente capaz de interagir com outros fatores de risco para o desenvolvimento de doença psicótica, que incluem o genótipo, condições ambientais, sociais e de neurodesenvolvimento.³⁰

A dualidade CBD versus THC

A potência da canábis – expressa pela concentração de $\Delta 9$ -tetra-hidrocanabinol (THC) – e os rácios THC:CBD têm aumentado de forma alarmante ao longo das últimas duas décadas nos Estados Unidos da América e na Europa. Estima-se que tenha ocorrido um aumento nas concentrações de THC de 4% para 20% e de um rácio THC:CBD de 14:1 para 80:1 ao longo das últimas duas décadas, através da análise de amostras apreendidas.³ O uso frequente de estirpes de canábis de alta potência tem sido associado a um aumento de sintomatologia paranoide, maior dependência, maior frequência do recurso aos serviços de urgência, e um risco elevado de perturbação psicótica induzida por canábis entre indivíduos sem história psiquiátrica prévia.³¹⁻³³

Estes dados, deveras preocupantes, sugerem que as propriedades psicoativas da canábis dependem da interação entre os níveis de THC e canabidiol. Na verdade, preparações de canábis com alto teor de THC e, aparentemente, livres de canabidiol mostraram aumentar o risco de psicose.³⁴ Desta forma, torna-se cada vez mais relevante conhecer estes dois fitocanabinóides, aparentemente tão distintos, e perceber o seu respetivo impacto no funcionamento humano.

Os efeitos psicotrópicos do THC são mediados pela sua ação agonista dos recetores CB1R, inibindo a recaptação de dopamina ao nível do núcleo estriado, aumentando a expressão da tirosina hidroxilase seletivamente, traduzindo-se por um aumento da capacidade de síntese e libertação de dopamina.^{35,36} Este aumento da atividade dopaminérgica acaba por constituir uma possível explicação para o aumento da sintomatologia psicótica positiva, nomeadamente, delírio paranoide, desconfiança, desorganização conceptual, fragmentação do pensamento, alterações da sensoperceção e ainda sensação de despersonalização e desrealização. Contudo, serão a euforia ligeira, relaxamento e tendência ao devaneio os principais efeitos desejados de quem consome canábis.³⁷

Em termos agudos, os efeitos do THC a nível central nos humanos podem traduzir-se – segundo um carácter mais subjetivo que nos é transmitido pelo consumidor – numa sensação de relaxamento e de bem-estar geral, sensação de apuramento dos sentidos, alterações da perceção temporal (noção de que o tempo passa mais lentamente), mas também ideação delirante paranoide. De carácter mais objetivo, destacam-se as alterações da memória a curto-prazo, diminuição da coordenação motora, catalepsia, hipotermia, analgesia, efeito antiemético e aumento (por vezes marcado) do apetite. Com estirpes mais potentes ou doses mais elevadas, pode induzir ataques de pânico, *delirium* toxico e psicose. A nível periférico, os principais efeitos mediados pelo THC consistem em taquicardia, vasodilatação (nomeadamente das escleróticas

e conjuntivas), diminuição da pressão intraocular e broncodilatação. Já o uso crônico desta substância, encontra-se associado, entre outros efeitos, a alterações da memória e da aprendizagem, maior irritabilidade, diminuição da motivação, letargia, diminuição da libido e, claro, maior probabilidade de desenvolver uma síndrome de dependência e agravamento de sintomatologia psiquiátrica prévia.³⁸

Por seu lado, o canabidiol (CBD) representa um fitocanabinóide presente na *Cannabis sativa* que atua, entre outros, nos sistemas opióide, serotoninérgico e endocanabinóide, detendo, contudo, efeitos centrais marcadamente diferentes dos do THC. Representa um antagonista não competitivo dos recetores CBR1 (e CBR2), inibindo a sinalização endocanabinóide de uma forma dose-dependente, sendo capaz de alterar a potência de outros ligandos primários, incluindo dos endocanabinóides e do THC, sendo capaz de o fazer em doses relativamente baixas.^{39,40} Este mecanismo também estará envolvido na inibição da captação e metabolismo da anandamida, aumentando assim os níveis de canabinóides endógenos.⁴¹ O agonismo mínimo dos recetores CB1 por parte do canabidiol é provavelmente responsável pela sua psicoatividade insignificante, quando comparado ao THC.⁴² Entre outros mecanismos de ação, destacam-se a antagonismo do recetor GPR55, agonismo dos recetores 5-HT1A, modulação dos recetores vanilóides e NMDA, e regulação de cálcio intracelular.³⁷

Como referido, o CBD, contrariamente ao THC, é desprovido de efeitos psicoativos adversos e o seu interesse clínico advém das suas propriedades anti-convulsivantes, analgésicas, ansiolíticas, anipsicóticas, anti-inflamatórias, anti-eméticas, imunomoduladoras, neuroprotetoras e, potencialmente, anti-tumorais.⁴³

Com o intuito de comprovar o impacto das concentrações relativas de THC e de CBD, um estudo demonstrou que pacientes com primeiro episódio psicótico eram significativamente mais propensos

a usar estirpes de canábis de alta potência, de forma mais frequente e prolongada, quando comparados com um outro grupo controlo com canábis com concentrações semelhantes de THC e CBD (Di Forti et al., 2009). Num estudo posterior dos mesmos autores, foi possível concluir que o consumo regular de estirpes mais potentes também estaria associado ao estabelecimento de psicose numa idade mais precoce (Di Forti et al., 2014). Ao longo da última década, vários estudos que estudaram este impacto dos rácios THC:CBD no desenvolvimento de psicose indicam que o uso de canábis com altas concentrações de CBD (ao invés de THC) está associado a significativamente menos sintomas positivos, nomeadamente delírios e alucinações, melhor função cognitiva e menor risco de desenvolver psicose, bem como uma idade mais tardia do início da doença, quando em comparação com a canábis com baixas concentrações de CBD. Também estudos de neuroimagem sugerem uma correlação entre maior concentração de CBD e maior integridade neuronal ao nível do núcleo estriado.^{27,44}

“Não estou doente e a erva relaxa-me!”: o desafio terapêutico em doentes jovens com psicose e abuso de canábis

Estima-se que as perturbações por uso de substâncias (SUDs) afetem cerca de 30 milhões de pessoas em todo mundo, sendo caracterizadas pelo uso repetido de uma substância que conduz a um comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, tornando-o um sério problema de saúde pública, com elevados custos associados.¹

Cerca de 70 a 80% dos jovens com SUDs apresentam pelo menos uma perturbação psiquiátrica concomitante,⁴⁵ estando a canábis envolvida em aproximadamente 50% dos casos de psicose, esquizofrenia e psicose esquizofreniforme, pelo que existe uma crescente preocupação com as consequências médicas e psiquiátricas deletérias do aumento e da precocidade da iniciação do consumo desta substância.⁴⁶⁻⁴⁸ Schimmelmann et

al (2012) descreveram que jovens cujo consumo de canábis antecedeu o aparecimento de sintomatologia psicótica (e o seu tratamento adequado), demonstraram apresentar maior duração dos sintomas psicóticos e pior funcionamento psicossocial quando comparados com um grupo controlo de não-consumidores, com maior gravidade dos sintomas, maior comprometimento académico/laboral e maior histórico de envolvimento do sistema criminal.⁴⁹

Em resposta ao tratamento com psicofármacos antipsicóticos, a maioria dos pacientes com primeiro episódio psicótico (PEP) alcança remissão clínica da sintomatologia psicótica positiva;^{50,51} contudo, o curso inicial da psicose é caracterizado por recidivas recorrentes, sendo estimado que até 80% dos pacientes com PEP apresentarão uma recidiva da sintomatologia psicótica no período de 5 anos após a remissão do episódio inicial.⁵² Cada recidiva constitui um potencial fator de cronicidade, contribuindo para um maior desgaste dos familiares e cuidadores, além de avultados custos para os sistemas de saúde. Embora as taxas relatadas variem consideravelmente entre diferentes estudos,⁵³ estima-se que cerca de 26% dos pacientes com quadros psicóticos não apresentem adesão ao plano de tratamento estabelecido pelo médico psiquiatra;⁵⁴ porém, especialmente durante as fases inaugurais de perturbações psicóticas, as taxas de não adesão à terapêutica são altas (superiores a 50%), constando-se serem mais elevadas em pacientes mais jovens.^{54,55}

A adesão ao tratamento pode ser comprometida pelo contexto sociocultural e económico, características da doença e pelo perfil dos fármacos, bem como aspetos individuais dos doentes. Embora a ocorrência relativamente frequente de efeitos laterais do tratamento com antipsicóticos e a falta de *insight* pareçam - intuitivamente - os mais importantes contribuidores da não adesão, nem sempre a evidência científica apoia esta associação.⁵⁶⁻⁵⁹ O concomitante uso de substâncias psicoativas como a canábis (mas

também do álcool e outras drogas, e não raras vezes estes indivíduos são policonsumidores) parece também ter particular impacto na adesão à terapêutica nestas populações: diferentes estudos recentes sugerem que o uso de canábis pode contribuir para a falha no tratamento com antipsicóticos, aumentando o risco de não adesão ao tratamento.⁶⁰⁻⁶² Porém, se a canábis também constitui um fator que aumenta, por si só, o risco de resistência aos antipsicóticos ainda carece de evidência científica. Além dos efeitos dependentes da dose ao nível da memória conforme relatado por diferentes estudos experimentais observacionais, certos sintomas positivos demonstram maior suscetibilidade à sensibilização pela canábis, nomeadamente ideação delirante paranoide e de grandiosidade, que certamente constituem um difícil obstáculo à existência de crítica relativa à condição mórbida e à necessidade de tratamento adequado.⁶⁴⁻⁶⁶ Adicionalmente, associado a um uso crónico e de doses elevadas, tem sido descrito o designado síndrome amotivacional da canábis, um termo que se refere à falta de motivação, declínio nos níveis de funcionamento e apatia, um quadro, portanto, com predomínio de sintomas negativos resultante da acumulação da substância no organismo e que culmina num estado de negligência e desinvestimento no próprio e nas suas atividades habituais.^{67,68} Apesar de reversível com a abstinência a longo prazo, constitui também um importante fator que limita uma correta adesão terapêutica. O uso crónico também poderá estar associado a outros sintomas que afetam a esfera social e ocupacional, nomeadamente distratibilidade fácil, diminuição das capacidades de comunicação, introversão, diminuição da capacidade de gestão de relações interpessoais e até sensação de despersonalização.³⁸ Por fim, alguns estudos sugerem ainda uma relação dose-resposta entre a gravidade do uso de substâncias e as taxas de adesão à terapêutica.⁶⁹⁻⁷¹

É também relevante referir que o uso crónico de canábis conduz a uma baixa síntese e libertação de dopamina a nível estriatal, existindo diversos estudos que demonstraram que esses baixos níveis de dopamina estimulam o desejo (“craving”) de consumir drogas novamente.^{17,72} Os antipsicóticos, ao bloquearem a dopamina, diminuem a sua concentração ao nível do estriado, originando um *craving* e anedonia ainda mais marcados, o que também desmotiva os doentes a cumprir essa terapêutica.⁷³

Contudo, é pertinente perceber que o início do uso de canábis pode não só preceder ou ser contemporâneo ao início de um quadro psicótico, mas também sucede-lo.⁷⁴ Neste sentido, vários estudos longitudinais estabeleceram também uma causalidade reversa relativamente à associação entre o consumo de canábis e a psicose, fazendo notar que os indivíduos com patologia psicótica parecem apresentar taxas mais elevadas de consumo de novo de canábis como forma de aliviar os seus sintomas, obviamente ocorrendo manutenção dos consumos pelos mesmos motivos em consumidores prévios.⁷⁵ A interrupção abrupta dos consumos de canábis após o seu uso regular e prolongado está também associada a uma reconhecida síndrome de abstinência, marcada por maior ansiedade, disforia, distúrbios do sono, irritabilidade e anorexia, o que também constitui um particular desafio no tratamento desta população.⁷⁶

DISCUSSÃO

Potencial terapêutico do canabidiol nesta população: um novo olhar sobre a mesma planta

O principal alvo terapêutico no tratamento farmacológico de perturbações psicóticas (incluindo a esquizofrenia) baseia-se no bloqueio dopaminérgico, cujo efeito muitas vezes se limita aos sintomas positivos. Além disso, cerca de dois terços dos pacientes apresentam uma resposta sub-ótima com o tratamento com antipsicóticos, sendo esses resultados ainda agravados quando estão presentes perturbações por uso de substâncias

(SUDs).⁷⁷⁻⁷⁹ Além disso, a literatura mais recente subordinada ao tratamento da dependência de canábis em indivíduos com quadros psicóticos sugere que o tratamento psicossocial pode também reduzir o uso de substância e atenuar a sintomatologia positiva.⁸⁰⁻⁸² No entanto, vários têm sido os estudos realizados que têm mostrado um impacto algo limitado do tratamento psicossocial envolvendo adultos com SUDs e esquizofrenia (ou distúrbios relacionados) concomitantes, sugerindo um limitado benefício da utilização de intervenções psicoterapêuticas como a Terapia Cognitivo-Comportamental (CCT) e a Entrevista Motivacional (MET) nestes indivíduos.⁸³⁻⁸⁵

Embora o uso de psicofármacos direcionados aos sistemas neurotransmissores dopaminérgicos e glutamatérgicos tenham sido exaustivamente investigados e aplicados enquanto agentes terapêuticos para patologia psicótica, recentemente tem emergido uma crescente atenção dirigida ao sistema endocanabinóide enquanto potencial alvo terapêutico destas perturbações.

Atualmente, o CBD constitui um composto canabinóide com uma vasta gama de efeitos farmacológicos e um amplo espectro de potencial uso clínico, sendo a sua regulamentação a nível mundial algo complexa e em constante mudança; contudo, este é um produto que facilmente pode ser adquirido *online*. Desta forma, apesar do uso da canábis para fins medicinais estar-se a tornar bastante popular, a fonte destes produtos é, por vezes, desconhecida e a sua produção não é regulamentada, em parte também alimentada pela disseminação nos mais diversos meios de comunicação social da planta como uma panaceia que parece constituir um bom tratamento para todas as queixas e doenças concebíveis⁸⁶ – o que carece de evidência científica sustentada.

Contudo, a última década apresentou um aumento notável na literatura científica relativa ao CBD, em grande parte devido ao reconhecimento dos seus efeitos anti-inflamatórios e neuroprotectores.⁸⁷ Presentemente, encontram-se já bem

estabelecidos níveis de evidência relacionados à eficácia dos canabinóides no tratamento da dor crônica⁸⁸, náusea induzida por quimioterapia⁸⁹ e sintomas de espasticidade da esclerose múltipla.⁹⁰ Esses estudos alargaram o seu potencial efeito terapêutico a diversas outras patologias, incluindo demências, isquemia cerebral, diabetes, doenças inflamatórias e neurodegenerativas, náuseas e, claro, perturbações psiquiátricas. Atualmente, existe ainda uma limitada evidência relativamente à segurança e eficácia do CBD no tratamento de distúrbios psiquiátricos. No entanto, os estudos disponíveis até à data relataram potenciais efeitos terapêuticos para condições psicopatológicas específicas, nomeadamente SUDs, psicose crônica e ansiedade.⁹¹

O canabidiol parece ostentar a capacidade de reduzir os sintomas psicóticos e o comprometimento cognitivo associado ao uso de canábis, bem como diminuir o risco de desenvolver psicose neste contexto. Tal ação poderá dever-se aos efeitos opostos do CBD e do THC nos padrões de atividade cerebral em regiões-chave implicadas na fisiopatologia da esquizofrenia, nomeadamente o estriado, hipocampo e córtex pré-frontal.⁹² Os primeiros estudos clínicos de pequena escala com tratamento de CBD em pacientes com sintomas psicóticos confirmam ainda mais o potencial do CBD como um composto antipsicótico eficaz com efeitos laterais desprezáveis, com excelente perfil de segurança e tolerabilidade⁹³: doses de até 1280 mg/dia de CBD foram administradas a seres humanos sem toxicidade ou eventos adversos graves.⁹⁴

Num estudo de 4 semanas com 42 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em descompensação psicótica aguda, a administração canabidiol em doses 200-800 mg/dia mostrou eficácia comparável à amisulprida (um antipsicótico atípico) na redução de sintomas positivos e negativos, porém sendo mais bem tolerado. Além disso, os autores atribuíram a melhoria dos sintomas ao aumento do endocanabinóide anandamida, sugerindo que

o canabidiol pode mediar seu efeito via inibição da FAAH.⁹⁵ Relevante também compreender que o comprometimento cognitivo pode preceder o surgimento de outros sintomas na esquizofrenia e está também associado à baixa adesão à terapêutica e a uma maior tendência de recidiva de um primeiro episódio psicótico.⁹⁶ O CBD revela-se particularmente interessante como uma potencial nova abordagem para melhorar a cognição nestes quadros, em parte devido às suas fortes propriedades anti-inflamatórias.⁹⁷

Atualmente, estão a ser desenvolvidos dois estudos clínicos randomizados que procuram avaliar a eficácia do CBD no primeiro episódio psicótico (*Leweke et al., 2018*) e em pacientes nos primeiros 7 anos desde o início da perturbação psicótica (*Ranganathan et al., 2018*): o primeiro estudo procurará estudar a eficácia do CBD *versus* placebo como coadjuvante do tratamento antipsicótico em uma coorte de 180 pacientes com PEP,⁹⁸ enquanto o segundo estudará os efeitos do uso isolado de CBD na população descrita, avaliando sintomas psicóticos e cognitivos, mas também biomarcadores eletrofisiológicos e parâmetros metabólicos.⁹⁹

Por outro lado, o potencial uso do canabidiol no tratamento de SUDs poder-se-á dever a dois mecanismos: primeiro, as atividades agonistas do CBD nos recetores 5-HT_{1A} parecem contribuir para os seus efeitos anti-*craving* e redução de recaídas, regulando o sistema de recompensa, os sintomas de ansiedade e melhorando a gestão do stress emocional;¹⁰⁰ segundo, o CBD atua como um regulador da sinalização glutamatérgica através da modulação dos sistemas serotoninérgico e endocanabinóide. Tal pode representar um papel no tratamento do comportamento aditivo, dado que a desregulação da transmissão glutamatérgica tem sido amplamente relacionada com o comportamento de procura de drogas e à ocorrência de recaídas.¹⁰¹

Assim, estudos pré-clínicos sugeriram que o canabidiol poderia modular os circuitos neuronais envolvidos nas perturbações por uso de substâncias, apresentando o potencial de reduzir a dependência nestes indivíduos.¹⁰⁰ Neste sentido terá surgido um interesse crescente na utilização de produtos derivados de canábis com um rácio 1:1 THC:CBD, designados de *nabiximols* no tratamento da dependência de canábis – os mesmos produtos recentemente aprovados para o tratamento da esclerose múltipla em vários países europeus e no Canadá, administrado sob a forma de *spray* bucal, o que proporciona um início de ação mais rápido e farmacocinética mais favorável.¹⁰²

Recentemente, foram publicados os resultados de um ensaio clínico duplo-cego randomizado, em que foram administrados *nabiximols* (várias doses contendo até 113,4 mg de THC / 105 mg de CBD) ou *placebo* diariamente por 12 semanas a 40 participantes com dependência de canábis e que procuravam tratamento, com concomitante psicoterapia (CBT/MET), concluindo que esta resultou na diminuição do consumo de canábis no grupo em estudo,¹⁰³ reforçando resultados de estudos-piloto anteriores, embora os seus efeitos a nível do *craving* estejam para já comprovados apenas na sua fase aguda.^{102,104} Os participantes do estudo não foram capazes de diferenciar entre a medicação ativa e o tratamento com placebo, sugerindo que a intoxicação ou alterações subjetivas com *nabiximols* não foram percebidas como *significativamente diferentes do placebo*, não constituindo por isso risco de criar abuso ou dependência mesmo em doses altas, tal como previamente descrito.^{103,105} Importa referir que até à data não foram identificados estudos que procuraram avaliar o uso isolado de CBD na dependência de canábis, embora tenha sido descrito um *case-report* de uma mulher de 19 anos cuja dependência terá sido eficazmente tratada apenas com CBD.¹⁰⁶

Um recente estudo holandês concluiu que a utilização sob a forma fumada de variantes de canábis medicinal com baixa concentração de THC (0.4% THC e 9% CBD) pode, por vezes, ser dificilmente aceite e eficaz no tratamento de pacientes com uma perturbação psicótica e SUD concomitante, dada a diferença abrupta nas concentrações de THC utilizadas por estes pacientes, tendo alguns deles interrompido o estudo e retomando os consumos de espécies de canábis de alta potência a que estariam habituados, em busca ora do efeito eufórico, ora da sensação de relaxamento.¹⁰⁷ Posteriormente, um novo ensaio clínico realizado por outros autores holandeses veio concluir que nos pacientes com esquizofrenia sob antipsicóticos e motivados a interromper o consumo de canábis, uma variante mais branda contendo um mínimo de concentração de THC de 4% (e 8% de CBD) pode representar um passo intermédio para cessar estes consumos, tendo esta formulação uma aceitação bastante satisfatória entre os participantes.¹⁰⁸

Foi recentemente publicado um estudo randomizado multicêntrico (fase 3) com 128 participantes com dependência de canábis e que não haviam respondido anteriormente a intervenções psicossociais convencionais, comparando a administração de *nabiximols* (cada pulverização de 0.1 ml contendo 2.7 mg THC e 2.5 mg CBD, com um máximo de 32 pulverizações, divididas em 4 doses) *versus placebo*, em combinação com seis sessões estruturadas de CBT, durante 12 semanas. Os resultados vieram reforçar que o tratamento com agonistas canabinóides, em combinação com intervenções psicossociais, permite reduzir o uso ilícito de canábis, constituindo também uma via de administração mais segura (em comparação com a canábis fumada, associadas a problemas respiratórios crónicos).¹⁰⁹

CONCLUSÃO

Tanto o uso de substâncias como a baixa adesão ao tratamento estão associados a maus *outcomes* em doentes com psicose.

O risco de recaída após um primeiro episódio psicótico é alto, constituindo uma carga substancial para os sistemas de saúde em todo o mundo. Como o uso de canábis constitui um fator de risco potencialmente evitável, as intervenções destinadas a melhorar a adesão terapêutica em quadros psicóticos, tanto inaugurais como já estabelecidos, devem visar especificamente o uso desta substância, uma vez que a redução do seu consumo pode conduzir a um curso mais favorável da doença e a custos menos dispendiosos na abordagem destas patologias.

Devido ao número limitado de ensaios clínicos randomizados disponíveis e à elevada heterogeneidade entre as populações estudadas e as características do tratamento (por exemplo, formulação, dosagem ou duração), uma interpretação geral sobre o papel do CBD nos distúrbios psiquiátricos está longe de ser clara. Ensaios clínicos em larga escala, duplo-cegos, controlados por placebo, em amostras com número adequado de pacientes com diferentes perturbações psicóticas (em diferentes estádios) e uso comórbido de substâncias, são urgentemente necessários de forma a estabelecer sua utilidade clínica.

O canabidiol (CBD) constitui hoje em dia um emergente agente terapêutico que demonstrou potencial eficácia no tratamento de patologia psicótica, perturbações por uso de substâncias, e nos casos de coexistência destas patologias. As fases inaugurais dos quadros psicóticos constituem um período verdadeiramente crítico de tratamento, durante o qual o envolvimento do doente e a sua adesão ao tratamento são essenciais, uma vez que o atraso na instituição de tratamento da psicose se associa a consequências negativas a longo prazo. O canabidiol pode, desta forma, representar um agente terapêutico mais facilmente aceite e tolerável para esta população particularmente vulnerável.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses

REFERÊNCIAS

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction. European Drug Report 2019. Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2019.
2. Elsohly MA, Slade D. (2005) Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78(5):539–48.
3. ElSohly, Mahmoud A., et al. “Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States.” *Biological psychiatry* 79.7 (2016): 613–619.
4. Baeza I, Graell M, Moreno D, et al. Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophr Res*. 2009;113:129–137.
5. Barbeito S, Vega P, Ruiz de Azúa S, et al. Cannabis use and involuntary admission may mediate long-term adherence in first-episode psychosis patients: a prospective longitudinal study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:326.
6. 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*. 2016;50:208–219.
7. Colizzi M, Carra E, Fraietta S, et al. Substance use, medication adherence and outcome one year following a first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2016;170:311–317.
8. Leeson, V.C., Harrison, I., Ron, M.A., Barnes, T.R.E., Joyce, E.M., 2012. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 38, 873–880.
9. Schoeler, T., Monk, A., Sami, M.B., Klamerus, E., Foglia, E., Brown, R., Camuri, G., Altamura, A.C., Murray, R., Bhattacharyya, S., 2016a. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 215–225.
10. Schoeler, T., Petros, N., Di Forti, M., Klamerus, E., Foglia, E., Ajnakina, O., GayerAnderson, C., Colizzi, M., Quattrone, D., Behlke, I., Shetty, S., McGuire, P., David, A.S., Murray, R., Bhattacharyya, S., 2016b. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry* 3, 947–953.
11. Fernandez-Espejo, Emilio, et al. “Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia.” *Psychopharmacology* 206.4 (2009): 531–549.
12. Chye, Y., Christensen, E., Solowij, N., & Yücel, M. (2019). The Endocannabinoid System and Cannabidiol’s Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 10, 63.
13. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale’s Pharmacology 2016. 8th edition, Elsevier Churchill Livingstone; 18:238–243.
14. Zavitsanou K, Wang H, Dalton VS, Nguyen V. Cannabinoid administration increases 5HT1A receptor binding and mRNA expression in the hippocampus of adult but not adolescent rats. *Neuroscience*. 2010;169:315–24.
15. Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). Kaplan & Sadock’s synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry.
16. Wilkinson, Samuel T., Rajiv Radhakrishnan, and Deepak Cyril D’Souza (2014) Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Current addiction reports* 1.2:115–128.
17. Bloomfield, M. A. P., Morgan, C. J. A., Egerton, A., Kapur, S., Curran, H. V., & Howes, O. D. (2014). Dopaminergic Function in Cannabis Users and Its Relationship to Cannabis-Induced Psychotic Symptoms. *Biological Psychiatry*, 75(6), 470–478.
18. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S (2009) Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: Insights from PET and SPECT imaging. *Current Pharmaceutical Design* 15:2550–2559.
19. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R (1999) Increased dopamine transmission in schizophrenia: Relationship to illness phases. *Biological Psychiatry* 46:56–72.
20. Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H, Lieberman JA, Javitch JA, Sulzer D (2011) Presynaptic regulation of dopamine transmission in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37:108–117.
21. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. (2012) The Nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: Meta-analysis of imaging studies. *Archives of General Psychiatry* 69:776–786.
22. Wilson, Robin & Bossong, Matthijs & Appiah-Kusi, Elizabeth & Petros, Natalia & Brammer, Michael & Perez, Jesus & Allen, Paul & McGuire, Philip & Bhattacharyya, Sagnik. (2019). Cannabidiol attenuates insular dysfunction during motivational salience processing in subjects at clinical high risk for psychosis. *Translational Psychiatry*. 9. 203. 10.1038/s41398-019-0534-2.
23. Harkany T, Keimpema E, Barabás K, Mulder J. Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2 Suppl 1):S84–90.
24. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31:371–384.
25. DeQuardo JR, Carpenter CF, Taddon R: Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance. *J Psychiatres* 28:267–570, 2005.
26. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME: Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51:273–279, 1994.
27. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014) Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophrenia Bulletin*. 40(6):1509–17. 42
28. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. (2015) Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2(3):233–8.
29. Arsenault L, Cannon M, Witton J, et al: Cause association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 184:110–117, 2004.

30. Jungerman FS, Laranjeira R, Bressan RA. Maconha: qual a amplitude de seus prejuízos? (2005) *Revista Brasileira de Psiquiatria* 27(1):5-6.
31. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, et al.: Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014; 370(23): 2219-27
32. Hall W: The adverse health effects of cannabis use: what are they, and what are their implications for policy? *Int J Drug Policy.* 2009; 20(6): 458-66.
33. Freeman TP, Winstock AR: Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychol Med.* 2015; 45(15): 3181-9.
34. Rabin RA, George TP (2017) Understanding the Link Between Cannabinoids and Psychosis. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics* 101(2):197-199.
35. Bosier B, Muccioli GG, Mertens B, Sarre S, Michotte Y, Lambert DM, et al. (2012) Differential modulations of striatal tyrosine hydroxylase and dopamine metabolism by cannabinoid agonists as evidence for functional selectivity in vivo. *Neuropharmacology* 62:2328-2336. 65.
36. Navarro M, Fernández-Ruiz JJ, de Miguel R, Hernández ML, Cebeira M, Ramos JA (1995) An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behavior Brain Research* 57:37-46.
37. Radhakrishnan, R, S. Wilkinson, and D.C. D'Souza (2014) Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Frontiers in Psychiatry* 1664-0640.
38. Stahl, S. M. (2008). *Essential psychopharmacology series. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* (3rd ed.). New York, NY, US: Cambridge University Press.
39. Tham M, Yilmaz O, Alaverdashvili M, Kelly MEM, Denovan-wright EM, Laprairie RB. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* (2018).
40. Perez-Reyes M, Timmons MC, Davis KH, Wall ME. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinal and cannabidiol. *Experientia* 1973; 29: 1368-9.
41. Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Klosterkötter, J., Hellmich, M., Koethe, D., 2012. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 2, e94.
42. Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA, Walker LA. Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents. *Pharmacotherapy.* 2016;36(7):781-796.
43. Franco, V., & Perucca, E. (2019). *Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy.* *Drugs.* doi:10.1007/s40265-019-01171-4.
44. Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Marques, T.R., Handley, R., Luzzi, S., Russo, M., Paparelli, A., Butt, A., Stilo, S.A., Wiffen, B., Powell, J., Murray, R.M., 2009. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 195, 488-491.
45. Kaminer Y, Bukstein O, eds. *Adolescent Substance Abuse: Psychiatric Comorbidity and High-Risk Behaviors.* New York, NY: Routledge; 2008.
46. Baldacchino A, Blair H, Scherbaum N, Grosse-Vehne E, Riglietta M, Tidone L, et al. *Drugs and Psychosis Project: A multi-centre European study on comorbidity.* *Drug Alcohol Rev.* 2009;28:379-89.
47. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. *annabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review.* *Lancet.* 2007;370:319-28.
48. Chen CY, Lin KM. Health consequences of illegal drug use. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22:287-92.
49. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton S, Kupferschmid S, McGorry PD, Lambert M. Prevalence and impact of cannabis use disorders in adolescents with early onset first episode psychosis. *Eur Psychiatry.* 2012;27:463-469.
50. Emsley, R., Rabinowitz, J., Medori, R., 2007. Remission in early psychosis: rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr. Res.* 89 (1-3), 129-139.
51. Cassidy, C.M., Norman, R., Manchanda, R., Schmitz, N., Malla, A., 2010. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr. Bull.* 36 (5), 1001-1008.
52. Robinson, D., Woerner, M.G., Alvir, J.M.J., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., Lieberman, J.A., 1999. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 56 (3), 241-247.
53. Sendt, K.-V., Tracy, D. K., Bhattacharyya, S., 2015. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Research* 1-2, 14-30.
54. Nose, M., Barbui, C, Tansella, M., 2003. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychological medicine* 07, 1149-1160.
55. Coldham, E., Addington, J., Addington, D., 2002. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 4, 286-290.
56. Mueser, K. T., Yarnold, P. R., Levinson, D. F., Singh, H., Bellack, A. S., Kee, K., et al., 1990. Prevalence of substance abuse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1, 31-56.
57. Mutsatsa, S., Joyce, E., Hutton, S., Webb, E., Gibbins, H., Paul, S., et al., 2003. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 6, 439-446.
58. Kamali, M., Kelly, B., Clarke, M., Browne, S., Gervin, M., Kinsella, A., et al., 2006. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *European Psychiatry* 1, 29-33
59. De Haan, L., Van Amelsvoort, T., Dingemans, P., Linszen, D., 2007. Risk factors for medication nonadherence in patients with first episode schizophrenia and related disorders; a prospective five year follow-up. *Pharmacopsychiatry* 06, 264-268.

60. Moulin, Valerie, et al. "Cannabis, a significant risk factor for violent behavior in the early phase psychosis. Two patterns of interaction of factors increase the risk of violent behavior: cannabis use disorder and impulsivity; cannabis use disorder, lack of insight and treatment adherence." *Frontiers in psychiatry* 9 (2018): 294.
61. Patel R, Wilson R, Jackson R, Ball M, Shetty H, Broadbent M, et al., 2016. Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: an observational study. *BMJ Open* 3, e009888.
62. Cassidy, C.M., Schmitz, N., Malla, A., 2008. Validation of the alcohol use disorders identification test and the drug abuse screening test in first episode psychosis. *Can. J. Psychiatr.* 53 (1), 26–33.
63. Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., Cadet, J., 2002. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 9, 1337-1343.
64. Curran, V. H., Brignell, C., Fletcher, S., Middleton, P., Henry, J., 2002. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 1, 61-70.
65. González-Pinto, A., González-Ortega, I., Alberich, S., de Azua, S. R., Bernardo, M., Bioque, M., et al., 2016. Opposite Cannabis-Cognition Associations in Psychotic Patients Depending on Family History. *PLoS one* 8, e0160949.
66. Bagot, K. S., Milin, R., & Kaminer, Y. (2015). Adolescent Initiation of Cannabis Use and Early-Onset Psychosis. *Substance Abuse*, 36(4), 524–533.
67. Casadio, P., et al. (2011) Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35(8): 1779-1787.
68. Williams, A. R., & Hill, K. P. (2019). Cannabis and the Current State of Treatment for Cannabis Use Disorder. *FOCUS*, 17(2), 98–103.
69. Dixon, L., 1999. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr. Res.* 35, 93–100.
70. Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., Robinson, D., 2009. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 113 (2–3), 138–144.
71. Wade, D., Harrigan, S., McGorry, P.D., Burgess, P.M., Whelan, G., 2007. Impact of severity of substance use disorder on symptomatic and functional outcome in young individuals with first-episode psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 68 (5), 767–774.
72. Murray, R.M., Mehta, M., Di Forti, M., 2014. Different dopaminergic abnormalities underlie cannabis dependence and cannabis-induced psychosis. *Biol. Psychiatry* 75 (6), 430–431.
73. Colizzi, M., Carra, E., Fraietta, S., Lally, J., Quattrone, D., Bonaccorso, S., ... Di Forti, M. (2016). Substance use, medication adherence and outcome one year following a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 170(2-3), 311–317.
74. Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC (2010) Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 32 Suppl 1:S15-30.
75. Macleod J. (2007) Cannabis use and symptom experience amongst people with mental illness: a commentary on Degenhardt et al. *Psychological Medicine* 37(7):913-6.
76. Sabioni, Pamela, and Bernard Le Foll. "Psychosocial and pharmacological interventions for the treatment of cannabis use disorder." *F1000Research* 7 (2018).
77. Tandon, R. Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2011, 72.
78. Samara, M.T.; Nikolakopoulou, A.; Salanti, G.; Leucht, S. How Many Patients with Schizophrenia Do Not Respond to Antipsychotic Drugs in the Short Term? An Analysis Based on Individual Patient Data from Randomized Controlled Trials. *Schizophr. Bull.* 2019, 45, 639–646.
79. Green, A.I. Schizophrenia and comorbid substance use disorder: Effects of antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 2005, 66 (Suppl. 6), 21–26.
80. Bennett ME, Bradshaw KR, Catalano LT. Treatment of substance use disorders in schizophrenia. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017;43(4):377–90. Epub 2016/10/08. 54.
81. Cooper K, Chatters R, Kaltenthaler E, Wong R. Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: a systematic review short report. *Health Technol Assess (Winchester, England).* 2015;19(56):1–130. Epub 2015/07/24.. 55.
82. Hjorthoj CR, Baker A, Fohlmann A, Nordentoft M. Intervention efficacy in trials targeting cannabis use disorders in patients with comorbid psychosis systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2205–11. Epub 2013/07/09.
83. Hjorthoj CR, Fohlmann A, Larsen AM, Glud C, Arendt M, Nordentoft M. Specialized psychosocial treatment plus treatment as usual (TAU) versus TAU for patients with cannabis use disorder and psychosis: the CapOpus randomized trial. *Psychol Med.* 2013;43(7):1499–510. Epub 2012/10/09.
84. Hjorthoj CR, Orlovska S, Fohlmann A, Nordentoft M. Psychiatric treatment following participation in the CapOpus randomized trial for patients with comorbid cannabis use disorder and psychosis. *Schizophr Res.* 2013;151(1–3):191–6. Epub 2013/11/06.

85. Madigan K, Brennan D, Lawlor E, Turner N, Kinsella A, O'Connor JJ, et al. A multi-center, randomized controlled trial of a group psychological intervention for psychosis with comorbid cannabis dependence over the early course of illness. *Schizophr Res*. 2013;143(1):138–42. Epub 2012/11/29.
86. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018; 3(1):152-61.
87. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30(3): 271- 80.
88. Dzierżanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practice: A Review of the Evidence. *Cancers*. 2019.
89. Mortimer TL, Mabin T, Engelbrecht AM. Cannabinoids: the lows and the highs of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Future Oncol*. 2019 Feb 5.
90. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of efficacy and tolerability of medicinal cannabinoids in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018; 1(6):e183485.
91. Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Zangani, C., Chiappini, S., & Schifano, F. (2019). Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic. *NeuroToxicology*.
92. Iseger, T. A., & Bossong, M. G. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia Research*, 162(1-3), 153–161.
93. Gururajan A, Malone DT. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? *Schizophr Res*. 2016;176:281–290.
94. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*. 2011;6:237–249.
95. Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Klosterkotter, J., Hellmich, M., Koethe, D., 2012. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 2, e94.
96. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Therapeut*. 2011;132(1):96-110.
97. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(7):1377-85.
98. Leweke FM, Rohleder C, Müller JK, Hirjak D, Meyer-Lindenberg A. Cannabidiol zur Verbesserung der Genesung in frühen Stadien einer Schizophrenie. Eine randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung der adjuvanten Gabe zur individuellen antipsychotischen Behandlung. *Nervenheilkunde*. 2018; 37(05):319- 23.
99. Ranganathan M, D'Souza D, Cortes-Briones J, Skosnik P. Efficacy of cannabidiol in the treatment of early psychosis. *Schizophr Bull*. 2018; 44(Suppl 1):S2.
100. Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*. 2015; 9:33-8.
101. Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Merlos M, Garzón-Niño J. Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction. *Oncotarget*. 2016; 7(34):55840-62.
102. Allsop, D.J. et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71, 281–291 (2014).
103. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190768.
104. Trigo JM, Soliman A, Staios G, Quilty L, Fischer B, et al. (2016) Sativex Associated With Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence: A Case Series. *J Addict Med* 10: 274–279.
105. Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, et al. (2016) Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend In press*.
106. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, Bergamaschi M, Chagas MH, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38(2):162-4.
107. Schipper, R., Dekker, M., de Haan, L., & van den Brink, W. (2017). Medicinal cannabis (Bedrolite) substitution therapy in inpatients with a psychotic disorder and a comorbid cannabis use disorder: A case series. *Journal of Psychopharmacology*, 32(3), 353–356.
108. Van Amsterdam, J., Vervloet, J., de Weert, G., Buwalda, V. J. A., Goudriaan, A. E., & van den Brink, W. (2018). Acceptance of pharmaceutical cannabis substitution by cannabis using patients with schizophrenia. *Harm Reduction Journal*, 15(1).
109. Lintzeris, N., Bhardwaj, A., Mills, L., Dunlop, A., Copeland, J., ... McGregor, I. (2019). Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence. *JAMA Internal Medicine*.



adictologia

Associação Portuguesa para o Estudo
das Drogas e das Dependências