

# Abuso de *cannabis* em pacientes com transtornos psiquiátricos: atualização para uma antiga evidência

## *Cannabis abuse in patients with psychiatric disorders: an update to old evidence*

Alessandra Diehl<sup>1</sup>, Daniel Cruz Cordeiro<sup>1</sup>, Ronaldo Laranjeira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas (UNIAD), Instituto Nacional de Políticas Públicas do Álcool e Drogas (INPAD), Departamento de Psiquiatria, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

### Resumo

**Objetivo:** Realizar uma atualização sobre o abuso de *cannabis* em pacientes com transtornos psiquiátricos. **Método:** Busca de artigos nas bases de dados eletrônicas Medline, The Cochrane Library Database, Lilacs, PubMed e SciELO, utilizando os descritores “*marijuana abuse*”, “*cannabis abuse*”, “*psychiatric disorders*” AND “*mental disorders*”; incluindo artigos que avaliaram ambas as exposições para abuso e dependência de *cannabis* e qualquer outro transtorno psiquiátrico. Foi considerado o período até dezembro de 2009. **Resultados:** Observou-se que o abuso frequente de *cannabis* pode aumentar o risco para o desenvolvimento de esquizofrenia e de sintomas psicóticos crônicos, embora estes achados ainda careçam de comprovação. A *cannabis* parece ser uma das drogas de escolha de portadores de transtorno afetivo bipolar, sendo que é descrito que estados maníacos podem ser induzidos pelo seu consumo. O abuso de maconha também frequentemente co-ocorre em indivíduos com transtornos ansiosos, sendo que a relação de cronicidade destas condições e o consumo de maconha ainda é incerta. Para depressão ainda não existem evidências claras que apontem que o consumo de *cannabis* ocorre como forma de automedicação. Em indivíduos com transtornos psiquiátricos, há relatos de que o uso da *cannabis* pode exacerbar sintomas positivos, somar efeitos negativos no curso do transtorno, contribuir para pior adesão ao tratamento e levar a maior número de hospitalizações. **Conclusão:** O abuso de *cannabis* em pacientes com transtornos psiquiátricos como esquizofrenia, transtornos do humor e ansiosos tem impacto negativo tanto na fase aguda quanto em fases mais avançadas destas condições, embora futuros estudos avaliando estas associações ainda sejam necessários.

**Descritores:** Cannabis; Abuso de maconha; Dependência (psicologia); Transtornos mentais

### Abstract

**Objective:** To perform an update on cannabis abuse by patients with psychiatric disorders. **Method:** A search was performed in the electronic databases Medline, The Cochrane Library Database, Lilacs, PubMed, and SciELO, using the keywords ‘*marijuana abuse*’, ‘*cannabis abuse*’, ‘*psychiatric disorders*’, and ‘*mental disorders*’. Articles published until December 2009, dealing with cannabis abuse and dependence in association with other psychiatric disorders were included. **Results:** Cannabis abuse was found to be associated with increased risk for the onset of schizophrenia and chronic psychotic symptoms, although these findings require confirmation from additional research. Cannabis seems to be one of the drugs of choice of individuals with bipolar disorder, despite evidence that manic states can be induced by its use. Cannabis abuse also occurs frequently in individuals with anxiety disorders, but the relationship between the chronic nature of these conditions and the use of marijuana remains uncertain. In respect to depression, there is no clear evidence to date that depressive patients use cannabis as a form of self-medication. In individuals with psychiatric disorders, the use of cannabis has been associated with increased positive symptoms, additional negative symptoms in the course of illness, impaired treatment compliance, and more hospitalizations. **Conclusion:** The abuse of cannabis by patients with psychiatric disorders such as schizophrenia and mood and anxious disorders has a negative impact both in the acute and advanced stages of these conditions, although further investigation on this association is still necessary.

**Descriptors:** Cannabis; Marijuana abuse; Dependency (psychology); Mental disorders

### Introdução

Após a identificação do  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) na década de 60 e com a posterior clonagem do receptor canabinoide

CB<sub>1</sub> e consequente descoberta do sistema endocanabinoide na década de 90, um volume crescente de pesquisas tem emergido

### Correspondência

Alessandra Diehl  
UNIAD  
Rua Botucatu, 394 - Vila Clementino  
04038-001 São Paulo, SP, Brasil  
Tel./Fax: (+55 11) 5579-5643  
E-mail: alediehl@terra.com.br

focalizando o papel deste sistema em transtornos psiquiátricos, tais como esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar (TAB), depressão maior e ansiedade, entre outros<sup>1-4</sup>.

Vários estudos epidemiológicos têm verificado que indivíduos com transtornos mentais graves estão mais propensos a fazer uso, abuso e dependência de substâncias psicoativas - especialmente a *cannabis* - quando comparados à população geral<sup>4-6</sup>. Por exemplo, pacientes com esquizofrenia são mais prováveis de fazerem uso abusivo de *cannabis* do que indivíduos saudáveis, sendo que há descrição de aumento de risco de abuso em 10,1% nesta população<sup>1,2,4</sup>. Nos pacientes em episódio maníaco esta taxa pode chegar a 14,5%, sendo que pode ocorrer em até 4,1% em sujeitos com depressão maior, 4,3% para transtorno do pânico e 2,4% em portadores de fobias<sup>1,2,4</sup>.

A associação entre o abuso de *cannabis* (idade de início, quantidade e duração da exposição) em pacientes com transtornos psiquiátricos vem sendo reconhecida como um possível fator de risco independente para o desencadeamento de episódios psicóticos agudos, prejuízos cognitivos, alterações comportamentais, exacerbação de sintomas e consequências negativas no curso dos transtornos<sup>7-9</sup>. Isto certamente pode ter implicações como fonte de novas linhas de pesquisas e para organização de serviços para pacientes portadores de diagnóstico comórbido<sup>10,11</sup>. Apesar das mudanças ocorridas nos serviços de saúde mental<sup>12</sup>, nota-se que as propostas de tratamento para aqueles pacientes que apresentam transtornos psiquiátricos comórbidos permanecem ainda sem uniformidade e frequentemente são incompatíveis com algumas intervenções psicofarmacológicas. Do mesmo modo, existe deficiência de propostas direcionadas a subgrupos específicos em diferentes *settings* de assistência. Como exemplo, apenas 12% dos pacientes com problemas relacionados à *cannabis* e com outras comorbidades recebem intervenções para os dois transtornos nos Estados Unidos da América (EUA)<sup>11</sup>, sendo que há uma carência de dados empíricos populacionais em países em desenvolvimento<sup>4</sup>.

Assim, o objetivo do presente artigo é conduzir uma atualização sobre o abuso e a dependência de *cannabis* em portadores de transtornos psiquiátricos.

## Método

A busca de artigos foi conduzida nas bases de dados Medline, The Cochrane Library Database, Lilacs, PubMed e SciELO, utilizando os descritores "Marijuana Abuse", "Cannabis Abuse", "Psychiatric Disorders" AND "Mental Disorders".

A seleção de artigos incluiu aqueles sobre abuso e dependência de *cannabis* (maconha) relacionados a transtornos psiquiátricos até dezembro de 2009. Nenhuma limitação de idioma foi imposta. As referências dos artigos foram avaliadas a fim de identificar possíveis títulos não detectados na busca inicial.

## Resultados

### 1. Esquizofrenia e psicoses

Os estudos epidemiológicos têm mostrado alta prevalência de abuso de *cannabis* em indivíduos portadores de psicoses<sup>13-15</sup>. Estas

taxas alcançam 23% para uso corrente, 42,1% para uso na vida e 22,5% para abuso<sup>1</sup>.

Uma possível explicação, baseada principalmente em estudos de autorrelato, associa essas taxas elevadas ao uso da droga como uma forma de automedicação para pacientes com esquizofrenia, de acordo com o modelo de "alívio da disforia" e estados desagradáveis na esquizofrenia. Todavia, as evidências epidemiológicas disponíveis não apoiam esta hipótese.

Revisões recentes reproduzem a associação entre abuso de *cannabis* e desencadeamento de psicoses agudas, relatadas em estudos da década de 30<sup>14-16</sup>. Indicam, também, que o abuso frequente de maconha pode aumentar o risco para o desenvolvimento de esquizofrenia e sintomas psicóticos crônicos<sup>2,7,15</sup>. Este risco parece ser de 1,2 a 2,8 (95% IC, Odds Ratio), particularmente em indivíduos mais vulneráveis, sendo que a *cannabis* pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de psicoses crônicas. Estes resultados são provenientes de estudos longitudinais que controlaram outros fatores de risco e relacionaram temporalidade, causalidade, força da associação, vulnerabilidade biológica e relação dose-efeito (dose, início e duração da exposição)<sup>2,7</sup>. O abuso de *cannabis*, portanto, pode ser considerado um dos elementos que compõem uma constelação causal que leva à esquizofrenia no adulto<sup>7</sup>.

Em indivíduos com esquizofrenia, o uso da *cannabis* pode exacerbar sintomas psicóticos (especialmente os positivos), induzir recaídas, piorar sintomatologia negativa no curso do transtorno e contribuir para pior aderência ao tratamento, levando a mais hospitalizações<sup>9,14,15</sup>.

Os prejuízos acadêmicos (baixo rendimento escolar e de aprendizagem), das habilidades profissionais, do desempenho social, neurocognitivos (motivação, planejamento, função visuoespacial, impulsividade, desatenção e hiperatividade) são observados tanto em indivíduos com transtornos psicóticos quanto em usuários regulares da droga<sup>2</sup>.

Estes prejuízos parecem ter menor chance de melhora quanto mais precoces forem às exposições ao abuso da maconha, particularmente durante a fase de desenvolvimento cerebral<sup>17</sup>. Isto pode ser explicado pelo fato de que, por volta dos 16 anos, o sistema endocanabinoide alcança o ponto mais alto de densidade de receptores<sup>18,19</sup>. Assim, há a hipótese de que uma alteração crônica neste sistema (ex., diminuição da densidade de receptores CB<sub>1</sub>) pode gerar déficits neuropsicológicos e neurocognitivos permanentes<sup>2</sup>.

Um possível mecanismo neurobiológico para explicar o prejuízo do abuso de *cannabis* em portadores de esquizofrenia envolve a alteração da sinalização e funcionamento de canabinoides endógenos, como a anandamida e seus análogos. Outra possível explicação parece estar ligada a uma facilitação do sistema dopaminérgico mesolímbico e o envolvimento de outros neurotransmissores gabaérgicos e glutamatérgicos<sup>14</sup>. Apesar de vários modelos terem sido propostos para explicar a relação etiológica entre abuso de *cannabis* e psicose, até agora nenhuma hipótese conseguiu elucidar todas as associações adequadamente. Dessa forma, os pesquisadores têm atualmente sinalizado para a

integração do sistema canabinoide nas atuais hipóteses etiológicas da esquizofrenia<sup>2,20</sup>.

## 2. Transtornos de ansiedade

Sabe-se que os sintomas ansiosos têm sido relatados como das reações adversas mais frequentemente relacionadas ao consumo de maconha<sup>21,22</sup>. Tal quadro é mais comum na intoxicação de usuários inexperientes e naqueles indivíduos que, após o abuso diário e pesado (pelo menos seis cigarros/dia), interrompem subitamente o uso da droga<sup>22</sup>.

As intoxicações agudas podem causar sintomas de ansiedade devido ao prejuízo no funcionamento cognitivo e alteração da percepção. Igualmente, a abstinência de *cannabis* também pode resultar em sintomas de ansiedade incluindo ataques de pânico, geralmente ocorrendo entre o segundo e sexto dia e com duração de 4 a 14 dias<sup>23</sup>.

O uso de *cannabis* parece contribuir para o surgimento de ataques de pânico precoces, em indivíduos vulneráveis. Isto pode ocorrer especialmente em adolescentes, cujo consumo contínuo pode resultar em sintomas ansiosos independentemente das características genéticas, individuais e do meio<sup>1,2,23</sup>.

A maconha está relacionada com os transtornos ansiosos por meio de possíveis interações entre o  $\Delta^9$ -THC e os neurotransmissores gabaérgicos, glutamatérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos<sup>2,23</sup>. Estudos têm apontado para a existência de uma associação entre transtornos de ansiedade prévios e o consumo de *cannabis*. Esta situação contribui para o surgimento de um ciclo de "automedicação" e eventual piora dos sintomas ansiosos pré-existentes. Indivíduos com transtornos de ansiedade têm maior chance de usar *cannabis* para obter sensações de relaxamento e de redução da ansiedade. Paradoxalmente, o consumo progressivo e exagerado contribui para o aumento dos sintomas ansiosos, possivelmente devido a fatores relacionados à dose do  $\Delta^9$ -THC. Finalmente, a sintomatologia ansiosa pode ser um preditor de maior consumo de *cannabis* e desenvolvimento de dependência à substância<sup>1,23</sup>.

Apesar destas considerações, ainda permanecem dúvidas sobre a cronicidade destes sintomas, uma vez que existe uma carência de estudos longitudinais que avaliem desfechos clínicos em pacientes com transtornos ansiosos consumidores de *cannabis*<sup>2,23</sup>. Aparentemente, em indivíduos predispostos geneticamente a transtornos ansiosos, a *cannabis* poderia gerar alterações do sistema endocanabinoide, causando sintomas ansiosos persistentes<sup>23</sup>.

Os mecanismos pelos quais a maconha interfere com a ansiedade são complexos e ainda não completamente elucidados. Estes incluem possíveis interações entre o  $\Delta^9$ -THC e neurotransmissores não-canabinoides; uma relação dose-dependente do  $\Delta^9$ -THC; concentração de outros canabinoides, como o canabidiol, que apresenta efeitos ansiolíticos; entre outros<sup>2,23</sup>.

## 3. Transtornos do humor

A *cannabis* parece ser uma das principais drogas de abuso em pacientes com TAB. Comparados à população geral, pacientes com TAB parecem ter duas vezes mais chances de usar maconha na vida (34% vs. 64%) e maior risco de desenvolver sintomas de mania<sup>2</sup>.

Três teorias tentam explicar o consumo de maconha por pacientes com TAB<sup>2</sup>. A primeira hipótese refere-se a uma eventual hipersensibilidade às substâncias ilícitas: indivíduos com determinantes genéticos apresentariam maior vulnerabilidade ambiental, psicológica e biológica, de tal forma que mesmo o consumo de pequenas quantidades destas substâncias acarretaria consequências mais danosas a esta população. A segunda teoria é a da "automedicação"; semelhante à "teoria de alívio da disforia" na esquizofrenia. Este consumo aliviaria o quadro disfórico, evoluindo para dependência de *cannabis* com consequente piora da disforia inicial. A terceira hipótese é a teoria dos "múltiplos fatores", na qual baixo rendimento escolar, menores recursos econômicos, comprometimento de habilidades sociais e interpessoais, isolamento social e acolhimento por grupos nos quais o consumo de maconha é facilitado, entre outros, poderiam estar relacionados com o surgimento do transtorno ou serem consequência do consumo da *cannabis*<sup>1,2,24</sup>.

Até aqui, poucas pesquisas investigaram de modo sistemático o envolvimento fisiopatológico da *cannabis* no sistema endocanabinoide em pacientes bipolares. Alguns destes estudos relataram que o sintoma maníaco no início do quadro de TAB não é capaz de prever o uso posterior de *cannabis* nesta população<sup>2</sup>. Alguns autores, baseados em correlações, sugeriram o uso de derivados da *cannabis*, como o canabidiol, para o alívio de sintomas de mania/depressão<sup>2</sup>. Entretanto, estudos iniciais com modelos animais e em humanos não comprovaram a utilidade deste canabinoide nesta condição<sup>25,26</sup>.

Existe menor evidência científica para a associação entre quadros depressivos e o abuso de *cannabis*<sup>2</sup>. Parece não existir um aumento de risco de depressão associado aos usuários infrequentes<sup>4,27</sup>. No entanto, evidências apontam que o uso pesado e regular desta droga co-ocorre com depressão mais frequentemente do que ao acaso. Assim como para outros transtornos psiquiátricos descritos aqui, alguns estudos apontam que o consumo de maconha entre pacientes com transtornos depressivos ocorre como uma forma de "automedicação", apesar de que esta teoria nem sempre se sustenta com as pesquisas disponíveis até agora<sup>4,28</sup>.

Não existem evidências sobre o envolvimento de sistemas neurotransmissores específicos na facilitação de transtornos depressivos. Provavelmente, os efeitos do abuso de *cannabis* relacionados ao aumento do risco de depressão são mediados mais por meio de aspectos sociais do que mecanismos fisiopatológicos característicos, uma vez que o abuso regular e precoce desta substância parece estar relacionado a situações ambientais diversas como desemprego, criminalidade e prejuízos educacionais<sup>1,4</sup>. Além disto, a comorbidade de depressão pode estar sendo subdiagnosticada, uma vez que a dependência de *cannabis* em alguns indivíduos pode mimetizar sintomas depressivos<sup>4</sup>.

## Discussão

De forma geral, os trabalhos abordando o uso de *cannabis* e transtornos mentais ao longo das décadas de 80 e 90 traziam um predomínio de incertezas da relação desta substância com psicose crônicas (principalmente a esquizofrenia); enquanto que os estudos

mais recentes sinalizam para evidências mais consistentes desta relação<sup>2,4,29</sup>, apesar de ainda controverso. Para os transtornos ansiosos e do humor, os achados contrastantes e divergentes levam a ainda maiores incertezas, não permitindo assim generalizações<sup>2,23</sup>.

De qualquer maneira, as evidências disponíveis somam argumentos tanto para políticas de prevenção quanto para aquelas de legalização da *cannabis*. Os indivíduos mais jovens representam um grupo consumidor de maconha vulnerável para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, tendo maior risco de sofrer consequências adversas da exposição precoce a esta substância do que os consumidores adultos, o que pode gerar impacto negativo na vida acadêmica e no desempenho global. Assim, a legalização desta droga produziria maior oferta da mesma, expondo um número maior de pessoas ao consumo e, portanto, possivelmente às suas complicações, entre elas o desenvolvimento e agravamento de psicoses<sup>30-32</sup>.

Os sujeitos portadores de comorbidades psiquiátricas fazem parte de um grupo que leva a grandes desafios em qualquer tipo de tratamento<sup>11</sup>. Idealmente, os modelos de serviços de tratamento mais efetivos deveriam integrar a terapia psiquiátrica tradicional para psicoses e para abuso de substâncias, associando psicofarmacoterapia supervisionada, psicoeducação, terapia cognitivo-comportamental, terapia familiar e motivacional, treinamento de habilidades sociais e grupoterapia com amostras homogêneas quanto aos diagnósticos. Além disto, seria desejável existirem residências terapêuticas para insucessos ambulatoriais<sup>4,10,11</sup>.

O desenvolvimento de diretrizes padronizadas (*guidelines*) para identificação de abuso de *cannabis* em populações psiquiátricas com o intuito de diminuir taxas de não detecção estão entre as principais recomendações para a prática clínica<sup>4,11</sup>.

Apesar de ainda controverso, pode-se dizer que os pesquisadores estão apenas começando a verificar por que o abuso de maconha pode ter efeitos danosos no curso de alguns pacientes com transtornos psiquiátricos, tanto nas fases agudas quanto crônicas<sup>2,33</sup>. Pontos adicionais de interesse de pesquisa clínica são as alterações dos endocanabinoides<sup>34</sup> e a relação destes no aparecimento de sintomas, assim como análises de densidade de receptores CB<sub>1</sub> em portadores de esquizofrenia<sup>2</sup>.

### Conclusão

O abuso de *cannabis* em pacientes com transtornos psiquiátricos como esquizofrenia, transtornos do humor e de ansiedade parece apresentar impacto negativo tanto na fase aguda quanto em fases avançadas destas condições<sup>2,4,35</sup>. Estratégias de prevenção primária, esforços de tratamento integrado e o desenvolvimento de estudos longitudinais devem ser estimulados a fim de ampliar evidências científicas e melhorar prognóstico em longo prazo.

### Agradecimentos

Nossos sinceros agradecimentos pela valiosa colaboração da Escola de Idiomas Madrassy e seus amáveis professores que nos ajudaram na leitura de artigos em vários idiomas.

### Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Alessandra Diehl	UNIFESP	-	-	Cristália Associação Médica Brasileira	-	-	-
Daniel Cruz Cordeiro	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Ronaldo Laranjeira	UNIFESP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	Jansen

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Mais informações consultar as instruções aos autores

### Referências

- Zuardi AW, Crippa JAS, Guimarães FS. *Cannabis e Saúde Mental. Uma revisão sobre a Droga de Abuso e o Medicamento*. São Paulo: FUNPEC Editora; 2008.
- Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biol*. 2008;13(2):264-75.
- Hyman SM, Sinha R. Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2009;36(4):400-13.
- Castle D, Murray R. *Marijuana and Madness*. First edition. United Kingdom: Cambridge University Press; 2004.
- Regier D, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorder with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction*. 2001;96(11):1603-14.
- Le Bec PY, Fatsás M, Denis C, Lavie E, Auriacombe M. Cannabis and psychosis: search of a causal link through a critical and systematic review. *Encephale*. 2009;35(4):377-85.

8. Kawohl W, Rössler W. Cannabis and Schizophrenia: new findings in an old debate. *Neuropsychiatr.* 2008;22(4):223-9.
9. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2008;193(5):357-63.
10. Gouzoulis-Mayfrank E. Dual diagnosis psychosis and substance use disorders: theoretical foundations and treatment. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2008;36(4):245-53.
11. Drake RE, O'Neal EL, Wallach MA. A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *J Subst Abuse Treat.* 2008;34(1):123-38.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. DAPE. Coordenação Geral de Saúde Mental. *Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil.* Documento apresentado à Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. Brasília: OPAS; 2005.
13. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry.* 2005;187:306-13.
14. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(7):413-31.
15. Sewell RA, Ranganathan M, D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(2):152-62.
16. Tucker P. Substance misuse and early psychosis. *Australas Psychiatry.* 2009;17(4):291-4.
17. Gudlowski Y, Lautenschlager M. Impact of cannabis consumption on brain development and the risk of developing psychotic disorders. *Gesundheitswesen.* 2008;70(11):653-7.
18. Crippa JA, Lacerda AL, Amaro E, Busatto Filho G, Zuardi AW, Bressan RA. Brain effects of cannabis--neuroimaging findings. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(1):70-8.
19. Martín-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med.* 2010;40(3):383-98.
20. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Núñez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;206(4):531-49.
21. Laqueille X, Launay C, Kanit M. Induced psychiatric and somatic disorders to cannabis. *Ann Pharm Fr.* 2008;66(4):245-54.
22. Tunving K. Psychiatric effects of cannabis use. *Acta Psychiatr Scand.* 1985;72(3):209-17.
23. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, Fusar-Poli P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(7):515-23.
24. Cahill CM, Malhi GS, Ivanovski B, Lagopoulos J, Cohen M. Cognitive compromise in bipolar disorder with chronic cannabis use: cause or consequence? *Expert Rev Neurother.* 2006;6(4):591-8.
25. Valvassori SS, Elias G, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Trzesniak C, Tumas V, Dursun S, Chagas MH, Hallak JE, Zuardi AW, Quevedo J, Crippa JA. Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychopharmacol.* In press 2009.
26. Zuardi A, Crippa J, Dursun S, Morais S, Vilela J, Sanches R, Hallak J. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol.* 2010;24(1):135-7.
27. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction.* 2003;98(11):1493-504.
28. de Irala J, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Causal relationship between cannabis use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. *Med Sci Monit.* 2005;11(12):355-8.
29. Arias Horcajadas F. A review about cannabis use like as risk factor of schizophrenia. *Adicciones.* 2007;19(2):191-203.
30. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007;370(9584):319-28.
31. Roncero C, Collazos F, Valero S, Casas M. Cannabis consumption and development of psychosis: state of the art. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35(3):182-9.
32. Laranjeira R. IN: Legalização: em busca da racionalidade perdida. [citado 22 Dez 2009]. Disponível em: [http://www.uniad.org.br/images/stories/Capitulo\\_1\\_-\\_Legalizacao\\_-\\_Busca\\_da\\_racionalidade1.pdf](http://www.uniad.org.br/images/stories/Capitulo_1_-_Legalizacao_-_Busca_da_racionalidade1.pdf).
33. Linszen D, van Amelsvoort T. Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanisms. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(2):116-20.
34. Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical evaluation of methodological issues. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41(11):869-84.
35. Di Forti M, Morrison PD, Butt A, Murray RM. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(3):228-34.