



Consequências neuropsiquiátricas do uso de cannabis durante a adolescência

Neuropsychiatric consequences of cannabis use during adolescence

Consecuencias neuropsiquiátricas del consumo de cannabis en la adolescencia

Vitória Xavier Barbieri¹, Lara Sampaio Zaquine Coelho¹, Hécio Serpa de Figueiredo Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os possíveis fatores de risco, motivos, influência e consequência no desenvolvimento neuropsiquiátrico devido ao uso comórbido de cannabis entre os jovens na atualidade. **Métodos:** National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ) foram as bases de dados utilizados para a abordagem metodológica deste estudo. A abordagem metodológica deste trabalho se propôs a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrada da literatura. Os descritores utilizados foram “schizophrenia”, “cannabis” e “development” utilizando o operador booleano “and”. Os critérios de inclusão foram todos os artigos originais, publicados em inglês, português e espanhol. **Resultados:** Dos dezesseis artigos foi abordado as possíveis consequências do uso comórbido de cannabis durante a adolescência, tendo: transtorno esquizofrênico, ideações suicidas, depressão e ansiedade como achados. Sendo a esquizofrenia a comorbidade mais prevalente dentre as possíveis influências do canabidiol no sistema neuropsíquico. **Considerações finais:** Dessa forma, pode-se considerar que o uso de cannabis no período da adolescência realmente possui riscos e uma fisiopatologia a ser estudada em relação a influência do tetra-hidrocarbinol (THC) no Sistema endocanabinóide.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Cannabis, Desenvolvimento.

ABSTRACT

Objective: To analyze the possible risk factors, motives, influence and consequences on neuropsychiatric development due to the comorbid use of cannabis among young people today. **Methods:** National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (VHL) and Directory of Open Access Journals (DOAJ) were the databases used for the methodological approach of this study. The methodological approach through a qualitative approach and literature review character. The descriptors used were “schizophrenia”, “cannabis” and “development” using the Boolean operator “and”. Inclusion criteria were all original articles, published in English, Portuguese and Spanish. **Results:** Of the cases of suicide during adolescence are selected with suicide attempts as combinations of possible consequences of cannabis during adolescence, having: disorder, depression and anxiety as findings. Schizophrenia is the most prevalent comorbidity among the possible neuropsychological influences of cannabidiol. **Final considerations:** Thus, it is concluded that the use of adolescence currently has risks and is related to the influence of tetrahydrocannabinol (THC) on the endobinoid system.

Keywords: Schizophrenia, Cannabis, Development.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los posibles factores de riesgo, motivos, influencia y consecuencias en el desarrollo neuropsiquiátrico del consumo comórbido de cannabis entre los jóvenes de hoy. **Métodos:** National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (BVS) y Directory of Open Access Journals (DOAJ) fueron las bases de datos utilizadas para el abordaje metodológico de este estudio. El abordaje metodológico a través de un enfoque cualitativo y con carácter de revisión bibliográfica. Los descriptores utilizados fueron “esquizofrenia”, “cannabis” y “desarrollo” utilizando el operador booleano “y”. Los criterios de inclusión fueron todos los artículos originales, publicados en inglés, portugués y español. **Resultados:** De los casos de suicidio en la adolescencia se seleccionan los intentos de suicidio como combinaciones de posibles consecuencias del cannabis en la adolescencia, teniendo como hallazgos: trastorno, depresión y ansiedad. La esquizofrenia es la comorbilidad más prevalente entre las posibles influencias neuropsicológicas del cannabidiol. **Consideraciones finales:** Así, se concluye que el uso de la adolescencia actualmente tiene riesgos y está relacionado con la influencia del tetrahidrocannabinol (THC) en el sistema endobinoide.

Palabras clave: Esquizofrenia, Cannabis, Desarrollo.

INTRODUÇÃO

Os transtornos neuropsiquiátricos são doenças decorrentes de uma disfunção neurológica que podem ter origem em qualquer faixa etária, como também, influência do meio em que o indivíduo está inserido. A sociedade hoje é composta por 720 milhões de pessoas acometidas por transtornos mentais de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), ou seja, aproximadamente 10% de toda a população Mundial sofre de algum distúrbio. Devido a esses números, boa parte das pessoas se tornam improdutivas na sociedade atual, além de envolver todo o seu contexto familiar (ANDERSON CG, et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2021).

Dentre os possíveis fatores que colaboram para o desencadeamento dessas doenças o uso comórbido de cannabis tem sido analisado por alguns estudiosos, dentre os quais, quase hegemonicamente, corroboram para o desenvolvimento principal da esquizofrenia, doença caracterizada por presença de um episódio de sintomas psicóticos, audição de vozes, delírio no pensamento e retirada social (KARIS K, et al., 2018). Além do cannabis ser um importante fator de risco para a esquizofrenia, alguns estudos demonstram que existe influência da cannabis no momento em que os sintomas psicóticos serão manifestos pela primeira vez. Contudo, outros fatores também podem ser possíveis desencadeantes da doença, como divórcio dos pais, abuso ou negligência vivenciadas no período da infância, como também, distúrbios fisiológicos que ocasionem o atraso no desenvolvimento infantil (NEILL E, et al., 2020., HAFNER H, et al., 2005).

Alguns estudos demonstraram o risco de psicose decorrente do uso de cannabis sobre o efeito do sistema dopaminérgico, o qual é influenciado por uma interação complexa entre a droga e esse sistema, resultando em um aumento no risco desse transtorno, além de ser uma das possíveis etiologias desse efeito. (GAYER-ANDERSON C, et al., 2020). Com isso, existe uma problemática ao se tratar das consequências do uso do cannabis na adolescência, pois é um fator de risco não só para esquizofrenia, mas tem sua influência no surgimento de ansiedade, afeto negativo a desesperança e depressão, além da personalidade esquizotípica como delírios transitórios e alucinações. Além disso, se tornam pessoas com a qualidade de vida significativamente reduzida, em que há um grande prejuízo funcional dando origem a taxas de suicídio entre esses pacientes alarmantemente altas (KARINA KERIS et al., 2018; MUZAFFAR, et al., 2021). Ademais, é necessário um aprofundamento na temática com o objetivo de analisar os possíveis fatores de risco, motivos, sua influência e consequência no desenvolvimento neuropsiquiátrico devido ao seu uso comórbido entre os jovens na atualidade (ZHORNITSKY S, et al., 2015).

O objetivo do presente estudo é demonstrar as consequências do uso do cannabis no período infanto-juvenil, no que se refere a sua fisiopatologia e influência no surgimento de doenças neuropsiquiátricas. Com a finalidade de, estatisticamente, ver sua real relação com a esquizofrenia, transtornos psicóticos, afetos negativos (desesperança, depressão), ideações suicidas, dentre outros possíveis acometimentos no campo da psiquê.

MÉTODOS

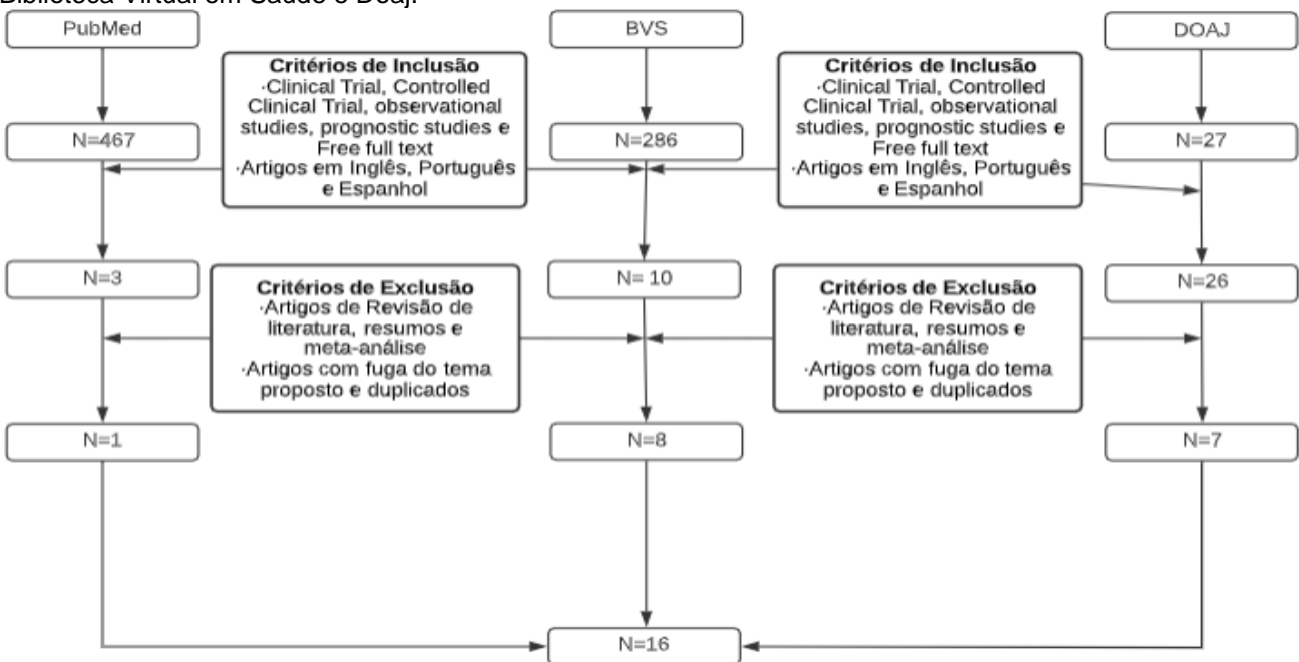
A abordagem metodológica deste trabalho se propôs a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ). A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “schizophrenia”, “cannabis” e “development” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como clinical trial. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português, espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre as consequências neuropsiquiátricas do uso de cannabis durante a adolescência.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 781 artigos. Foram encontrados 468 artigos na base de dados PubMed, 286 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e 27 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados um artigo na base de dados PubMed, 7 artigos no DOAJ e 10 artigos na BVS, sendo que um artigo foi retirado por estar duplicado entre as plataformas PubMed e BVS e um artigo foi retirado por estar em duplicado nas plataformas DOAJ e BVS, resultando em oito artigos dos selecionados na BVS, totalizando para análise completa 16 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Barbieri VX, et al., 2023.

Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é composto pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, principais consequências neuropsiquiátricas por uso de cannabis e faixa etária da população estudada conforme apresentado no **quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principais conclusões das psicopatologias em relação a faixa etária abordada.

Autor e ano	n	Transtornos psiquiátricos relacionados ao uso comórbido de cannabis	Idade
Ouanouche EH, et al. (2022)	95	Aparecimento e/ou agravamento do transtorno esquizofrênico.	<18 anos
Bidzinski KK, et al. (2022)	19	Altas taxas na esquizofrenia.	>18 anos
Cardno AG, et al. (2021)	9.646	Paranóia, alucinações e desorganização cognitiva.	16 anos
Rasmussen JØ, et al. (2021)	130	Desenvolvimento de psicose e acentuação na gravidade dos sintomas psicóticos.	18 e 64 anos
Rentero D, et al. (2021)	307	Sintomas psicóticos.	<41,8
Muzaffar A, et al. (2021)	80	Sintomas neuropsiquiátricos, com prevalência do transtorno esquizofrênico.	18 a 60 anos
Grechuk K, et al. (2021)	1	Esquizofrenia.	24 anos
Neill E, et al. (2020)	622	Esquizofrenia.	16 a 40 anos
Blair Thies M, et al. (2020)	48	Risco 10 vezes maior de desenvolver esquizofrenia.	16 a 40 anos.
Tao R, et al. (2020)	1.356	Fator de risco ambiental para psicose.	-
Gayer-Anderson C. et al (2020).	1.497	Psicose.	22 a 47 anos
Karis K, et al. (2018)	37	Comportamentos suicidas em pacientes psicóticos.	-
Zhornitsky S, et al. (2015)	379	Ansiedade, afeto negativo (desesperança e depressão) e traços de personalidade esquizotípicos.	<18 anos
Uher R, et al. (2012)	245	Desenvolvimento de psicose.	17,3 anos
Rodrico C, et al. (2010)	3.644	Transtornos do espectro esquizofrênico.	21 a 30 anos
Häfner H, et al. (2005)	58.433	Início prematuro da esquizofrenia.	<27 anos

Fonte: Barbieri VX, et al., 2023.

Foi constatado como possíveis consequências do uso comórbido de cannabis durante a adolescência nos presentes artigos: transtorno esquizofrênico, ideações suicidas, depressão e ansiedade. Sendo a esquizofrenia a comorbidade mais prevalente dentre as possíveis influências do canabidiol no sistema neuropsíquico. Além disso, nenhum dos artigos negou a interferência do cannabis sativa no desenvolvimento de patologias psiquiátricas.

DISCUSSÃO

A maconha é um nome popular dado a uma planta cujo nome científico no Brasil é *Cannabis sativa*, a qual possui diversos estudos relacionados, com a finalidade de explicar as alterações fisiológicas e psiquiátricas no indivíduo que faz seu uso. Apesar de ser um dos fatores de risco no desenvolvimento de psicopatologias, existem muitos outros que contribuem para isso na vida adulta, e são consequência de mecanismos genéticos, sociais e familiares decorrentes na infância (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; UHER R, et al., 2012).

Dentre os efeitos consequentes ao uso constante e frequente dessa substância, ela afeta a capacidade de aprender e memorizar, além de poder levar a um estado de amotivação, que se caracteriza por ausência de ânimo para qualquer afazer, onde tudo perde sua importância. Além de ser um fator de risco para o surgimento, pode piorar quadros de doenças neuropsíquicas preexistentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Com isso, dentre os fatores de risco para a esquizofrenia, os principais foram: história familiar, vitimização por bullying, uso de cannabis aos dezesseis anos, presença/ausência de esquizofrenia em parente de primeiro grau ou segundo grau, complicações no parto, desenvolvimento neuropsicomotor mais alentecido, pai com idade mais avançada (UHER R, et al., 2012; CARDNO AG, et al., 2021).

Estudos demonstraram que a cannabis foi um fator de risco não só para o desenvolvimento, mas para a gravidade e cronicidade de psicoses, evidenciado em um estudo, que 50% dos casos que tiveram indução de psicose ocasionada pelo uso de cannabis desenvolverá condições psicóticas crônicas, tendo grande influência do tetrahydrocannabinol (THC) – influência do cannabis, apresentando ser diretamente proporcional ao risco e gravidade do desenvolvimento de psicose na população usuária (RASMUSSEN JØ, et al., 2021; RENTERO D, et al., 2021).

Isso acontece porque a atuação do THC se dá na região mesolímbica, que resulta na potência viciante sobre o Sistema de recompensa, e possui efeitos maléficos no desenvolvimento neurológico, sendo propício ao surgimento de doenças psiquiátricas. O THC atua de formas diferentes de acordo com as doses administradas, e também pode ter função benéfica, ansiolítica e antidepressiva (RASMUSSEN JØ, et al., 2021; HAFNER H, et al., 2005).

No entanto, doses altas tem o efeito reverso, ao invés de auxiliar na diminuição desses sintomas, é o fator desencadeante deles e de outros riscos como: comportamento sexual de risco, desabrigados, acidentes automobilísticos, comportamento promíscuo, aumento da incidência de gravidez indesejada na adolescência, e suicídio. Esse Sistema atua na manifestação do comportamento viciante e terapêutico (HAFNER H, et al., 2005; RASMUSSEN JØ, et al., 2021).

Para entender um pouco mais desse sistema, sabe-se que a função do THC é induzir a produção de dopamina e inibir sua recaptção na fenda sináptica, podendo causar mudanças prolongadas no sistema canabinóide, levando a sensibilização refletida. O local do receptor de dopamina e a psicomimética potência direcionam para a conclusão de que são possíveis fatores causais do uso de cannabis e a esquizofrenia (RASMUSSEN JØ, et al., 2021).

A favor disso, pessoas que adquiriram transtorno psicótico induzido por alguma substância relataram ter mais transtornos de personalidade e pontuações mais altas de sintomas esquizofrênicos do que aqueles com transtorno psicótico primário, fortalecendo a ideia do risco trazido pelo THC no desenvolvimento de psicopatologias (ZHORNITSKY S, et al., 2015).

A fisiopatologia decorrente do uso de cannabis resulta do receptor endocanabinóide cerebral o CB1, que é o principal alvo molecular do tetrahydrocannabinol e do ligante endocanabinóide. A exposição de longo prazo ao cannabis resulta em uma redução de neurotransmissores, como a dopamina, no córtex pré-frontal, tendo a atuação de um gene chamado COMT, cujo a função é de codificar uma enzima que tem a finalidade de degradar a dopamina cortical pré-frontal (GRECHUK K, et al., 2021). O aumento do catabolismo de dopamina do córtex pré-frontal é dado pelo alelo val, resultando em um nível mínimo de dopamina extracelular. Com isso, a indisponibilidade da dopamina pré-frontal eleva o risco de psicose ao se esgotar, aumentando a atividade dopaminérgica mesolímbica em um ciclo de feedback recorrente (GRECHUK K, et al., 2021).

Sabendo disso, é importante salientar o papel que o THC tem, e a fisiopatologia a ser estudada. O principal ingrediente psicoativo da cannabis é o THC, e desencadeia sintomas, funcionando através da alta especificidade de propriedades neurobiológicas. Em que a proteína G (CB-1) é acoplada aos receptores canabinóide e ocorre por meio do Sistema Canabinóide do corpo com rigorosa associação do neurotransmissor dopamina (RASMUSSEN JØ, et al., 2021).

Com isso, há alterações na maturação encefálica do jovem que possui um excessivo estímulo do sistema canabinóide com a cannabis exógena, tendo como principais áreas acometidas a região pré-frontal, pois os eventos maturacionais não são concluídos até o começo da fase adulta, levando a efeitos de longo prazo na função cerebral. Além disso, houveram variantes genéticas no CNR1 que influenciaram a expressão da doença em pacientes expostos a substância. O uso constante do cannabis, apresentou diminuição no volume da substância branca e comprometimento cognitivo dos pacientes com esquizofrenia (TAO R, et al., 2020; RASMUSSEN JØ, et al., 2021).

A relação entre o desenvolvimento da esquizofrenia por uso de cannabis na adolescência pode se dar por alguns resultados apontam a influência do sistema endocanabinóide no desenvolvimento da doença, fornecendo dados sobre como se dá esse aumento do risco. O uso de cannabis nessa faixa etária tem sido associado a um aumento de 2,4 vezes o risco no desenvolvimento da doença, e quanto mais precoce o contato com a droga, esse valor aumenta proporcionalmente, comprovando a relação maléfica de seu uso na adolescência (TAO R, et al., 2020). Ademais, outro estudo encontrou um risco aumentado de esquizofrenia com o uso exacerbado de cannabis na adolescência, onde há predominância da expressão de um alelo específico que resulta no desenvolvimento da doença (TAO R, et al., 2020).

Sabendo disso, existem fatores de risco ambientais que vão além do uso de cannabis no desenvolvimento de psicopatologias: os fatores familiares. Com isso, a ausência paterna, também pode ser um fator ambiental no desenvolvimento desses transtornos. Para tal afirmação, foi feito um estudo de adoção finlandês, que mostrou que a influência genética é tão importante quanto a atuação da construção familiar, ao demonstrar que o número de filhos adotados que teriam mães com doença mental foram comparados aos filhos adotados de mãe biológicas sem transtorno mental, em que ambos tiveram uma paternidade boa que resultou em diminuição do risco de psicose, provando essa direta influência do ambiente familiar (UHER R, et al., 2012; CARDNO AG, et al., 2021). Esses fatores de risco podem não só desencadear a doença, mas influenciar no período de expressão desses transtornos, indicando que o risco de doença mental é mensurável e modificável na fase infanto-juvenil, sendo possível a prevenção e reversão da mesma, demonstrado por uma pesquisa que constatou que o risco de transtorno mental apresenta uma idade prevalente de alterações cerebrais, de 6 a 14 anos que podem retornar à normalidade aos 17 anos. Esse estudo evidenciou uma alteração com anormalidades encefálicas em neuroimagem de indivíduos com risco familiar nessa faixa etária (UHER R, et al., 2012; RASMUSSEN JØ, et al., 2021).

Para concluir essa teoria do ambiente familiar, outros estudos já demonstraram o divórcio parental como uma influência de apresentação mais precoce do quadro esquizofrênico, fortalecendo essa ideia de que a construção da família é fundamental no processo de desenvolvimento de psicopatologias (RASMUSSEN JØ, et al., 2021). Além da influência familiar, e fatores de risco citados acima que influenciam no desencadeamento de doenças neuropsiquiátricas, estudos recentes alegam outros sintomas associados ao desenvolvimento de transtornos mentais graves como a esquizofrenia, ansiedade, depressão e bipolaridade. Esse estudo evidencia a presença de sintomas antecessores ao desenvolvimento do quadro clínico psicopatológico, podendo assim, atuar nos mesmos precocemente ao surgimento das doenças, trabalhando em sua prevenção. (UHER R, et al., 2012; CARDNO AG, et al., 2021)

Dentre eles estão às experiências do tipo psicótica, experimentadas na infância, que incluem alucinações, sendo preditoras de elevada especificidade da doença mental grave na fase adulta. Ademais, sintomas somáticos funcionais, como dores de estômago, problemas visuais e outras queixas físicas de causa médica desconhecida na infância, predizem depressão mais tardiamente. Esses sintomas podem ser direcionados com terapia cognitiva comportamental e intervenções específicas, com a finalidade de prevenir um possível transtorno mental grave no futuro. (UHER R, et al., 2012).

Com isso, esses fatores de risco associados ao desenvolvimento das doenças neuropsiquiátricas denotam que o uso do cannabidiol no período infanto-juvenil não é o fator de exclusividade para o acometimento psicopatológico, mas demonstra que existem diversos desencadeantes associados ao uso de cannabis, dentre eles o ambiente e genética familiar, bullying na infância, complicações no parto, pai com idade mais avançada, e alentecimento do desenvolvimento neuropsicomotor que são precedidos por sintomatologias, passíveis de possível prevenção, que podem ser: sintomas somáticos, episódios de psicoses presentes na infância, atraso cognitivo, problemas de sono (UHER R, et al., 2012; CARDNO AG, et al., 2021).

Contudo, mesmo tendo em vista a maioria dos fatores de risco no presente estudo, e os malefícios do tetrahydrocannabinol (THC) como um importante fator no desencadeamento e agravamento de psicopatologias, o mesmo pode ter efeito amenizador das consequências de seu uso inapropriado. O cannabidiol tem um grande benefício, podendo ser uma relevante alternativa psicofarmacológica antipsicótica devido a divergência de seu mecanismo de ação em comparação aos fármacos usuais. Para concluir, sabe-se que o uso do cannabis possui benefícios e malefícios. Quando usado da maneira incorreta no período da adolescência, acomete o desenvolvimento da área pré-frontal, sendo considerado um importante fator de risco no desenvolvimento de doenças psicopatológicas, mesmo que outros fatores também tenham o seu peso de influência. (RASMUSSEN JØ, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com isso, considera-se que o uso de cannabis no período da adolescência realmente possui riscos e uma fisiopatologia a ser estudada em relação a influência do THC no Sistema endocanabinóide. Sabe-se que esse sistema priva o córtex pré-frontal da dopamina em um feedback constante que pode afetar a substância branca do cérebro, e a maturação do Sistema neurológico. Porém, essa relação maturacional encefálica do efeito do tetrahydrocannabinol e a dopamina continua obscura, com a necessidade de alguns estudos a serem realizados para explicar como essa cascata atua na maturação do cérebro e desenvolvimento de psicopatologias. No mais, além do cannabis, constatou a influência do contexto familiar no desenvolvimento da esquizofrenia e de outras doenças mentais e seus riscos relacionados.

REFERÊNCIAS

1. BLAIR THIES M, et al. Interaction of Cannabis Use Disorder and Striatal Connectivity in Antipsychotic Treatment Response. *Schizophr Bull Open*, 2020; sgaa014–sgaa014.
2. BIDZINSKI KK, et al. Investigating repetitive transcranial magnetic stimulation on cannabis use and cognition in people with schizophrenia. *npj Schizophrenia* 2022; 8(1):1–11.
3. CARDNO AG, et al. Psychotic-Like Experiences in Adolescence Occurring in Combination or Isolation: Associations with Schizophrenia Risk Factors. *Psychiatr res clin pract*, 2021;3(2): 67–75.
4. GAYER-ANDERSON C, et al. The EUropean Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI): Incidence and First-Episode Case-Control Programme. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2020: 645–657.
5. GRECHUK K, et al. Cannabis, Schizophrenia Risk and Genetics: A Case Report of a Patient With Homozygous Valine Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism. *Cureus*, 2021: e15740–e15740.
6. HAFNER H. Psychosis and cannabis. *Archives of Clinical Psychiatry* 2005; 32(2):53–67.
7. KARIS K, et al. Altered Expression Profile of IgLON Family of Neural Cell Adhesion Molecules in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Schizophrenic Patients. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018: 11.
8. MANUAL DO MINISTÉRIO DE SAÚDE. 2020. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/11997>. Acessado em: 3 de abril de 2022.
9. MUZAFFAR A, et al. Clinical Investigation on the Impact of Cannabis Abuse on Thyroid Hormones and Associated Psychiatric Manifestations in the Male Population. *Frontiers in Psychiatry*, 2021: 12.
10. NEILL E, et al. Examining which factors influence age of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2020: 265–270.

11. OUANOUCHE EH, et al. Cannabis and schizophrenia: characterisation of a risk factor in a sample of Moroccan patients hospitalised for psychosis. *Middle East Current Psychiatry*, 2022; 29(1): 1–8.
12. RASMUSSEN JØ, et al. Cannabidiol versus risperidone for treatment of recent-onset psychosis with comorbid cannabis use: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Psychiatry*, 2021; 404–404.
13. RENTERO D, et al. Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use. *Adicciones*, 2021; 95–108.
14. RODRIGO C, et al. A retrospective analysis of cannabis use in a cohort of mentally ill patients in Sri Lanka and its implications on policy development. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 2010; 5(1): 16.
15. TAO R, et al. Cannabinoid receptor CNR1 expression and DNA methylation in human prefrontal cortex, hippocampus and caudate in brain development and schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2020: 158–158.
16. UHER R, et al. A familial risk enriched cohort as a platform for testing early interventions to prevent severe mental illness. *BMC Psychiatry*, 2014; 14(1): 344.
17. ZHORNITSKY S, et al. Psychopathology in Substance Use Disorder Patients with and without Substance-Induced Psychosis. *Journal of Addiction*, 2015; 2015: e843762.