

Abuso e Dependência de Maconha

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria
Sociedade Brasileira de Cardiologia*

Elaboração Final: 30 de outubro de 2012

Participantes: Juruena MF, Oliveira HP, Ferreira PE, Santos UP,
Almeida EB, Précoma DB, Marques ACPR,
Ribeiro M, Laranjeira RR, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Cannabis, Marijuana Smoking, Marijuana Abuse, Substance-Related Disorders, Street Drugs, Psychotropic Drugs, Substance Withdrawal Syndrome, Disease Progression, Prevalence, Age of onset, Risk, Social Facilitation, Cannabinoids, Endocannabinoids, Receptors, Drug; Receptors, Cannabinoid; Receptor, Cannabinoid, CB1; tetrahydrocannabinol, physician-patient relations, drug effects, brain/drug effects, adverse effects, abnormalities, drug-induced, time factors, complications, toxicity, comorbidity, mental disorders, psychoses, substance-induced; cognition, cognition disorders, cognition disorders/chemically induced*; psychotic disorders, bipolar disorder, schizophrenia, attention deficit disorders with hyperactivity, alcoholism, alcohol drinking, ethanol/adverse effects, depressive disorder, depression, depression/chemically induced, anxiety disorders, adolescent behavior, ethanol/adverse effects, lung diseases, respiratory system, respiratory tract diseases, cardiovascular diseases, heart rate, myocardial infarction, central nervous system, memory, cephalometry, cerebral cortex, cerebral ventricles, regional blood flow, tomography, emission-computed; magnetic resonance imaging, brain mapping, brain chemistry/drug effects, neoplasm/chemically induced, pregnancy, maternal exposure, lactation, prenatal exposure delayed effects, embryonic and fetal development, infant, newborn; concept formation/drug effects, congenital abnormalities, brain/growth & development, psychomotor performance, verbal learning/drug effects, attention/drug effects, intelligence/drug effects, violence, accidents, traffic; automobile driving, diagnostic, genetic predisposition to disease, gene expression, gene frequency, genotype, genome-wide association study*, behavior, addictive/genetics*; diseases in twins, twins, dizygotic; twins, monozygotic; marijuana abuse/therapy*; therapeutic use, buspirone, narcotic antagonists, tiazoles, tetrahydrocannabinol/therapeutic use, neuropsychological tests, intelligence tests, cognitive therapy, psychotherapy, brief; family therapy, interview, psychological, reinforcement (psychology); reinforcement, social; motivation, reward*, combined modality therapy, prevention & control, rehabilitation, substance abuse treatment centers*. Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto, em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

- Revisão sistemática de estudos experimentais e observacionais realizada;
- Revisão de trabalhos observacionais e experimentais, sobretudo Ensaios Clínicos Randomizados Duplo-cego;
- Revisão de estudos de meta-análise (diretrizes internacionais sobre tratamento de cada dependência, revisões Cochrane) e,
- Em todas as revisões, foram identificados os estudos com evidência A, para estabelecer a melhor conduta a ser traçada em relação ao tratamento do tabagismo.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Auxiliar o médico que faz atendimento geral ou primário a reconhecer, orientar, tratar ou encaminhar ao serviço especializado o usuário com potencial de desenvolver, ou que já apresenta abuso ou dependência da maconha.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 23.

INTRODUÇÃO

A maconha, nome comum da *Cannabis sativa*, é a droga ilícita mais usada em todo mundo, o que justifica o aumento das pesquisas em relação ao sistema canabinoide, nos últimos 15 anos. O uso da maconha geralmente é intermitente e limitado; no entanto, estima-se que 10% dos que experimentaram maconha tornam-se usuários diários e 20% a 30% a consomem semanalmente. Alguns autores sugerem que os danos causados pela maconha, por seus efeitos nocivos não serem tão óbvios como o de outras drogas, são em alguns casos subestimados¹(D). Alguns estudos demonstram que os indivíduos têm iniciado o uso bem mais cedo e a concentração de delta9-tetrahidrocannabinol (THC), principal substância psicoativa presente na maconha, está 30% maior do que há 20 anos^{1,2}(D). No entanto, nos últimos anos, começou-se a investir em pesquisas, buscando avaliar a amplitude dos efeitos do uso dessa droga. Esse tema é particularmente importante para profissionais de saúde mental, pois os maiores prejuízos relacionados ao uso da maconha são os transtornos mentais que acabam sendo relacionados com o consumo, abuso e dependência dessa droga²(D). Inúmeros estudos têm associado o uso crônico de maconha com o aumento das taxas de ansiedade, depressão, bipolaridade e esquizofrenia. Alguns desses estudos demonstram que o início do uso é um importante fator de risco. Quanto mais cedo, frequente e prolongado o uso, maior é a vulnerabilidade para posteriores problemas (Quadro 1). Entre os transtornos psiquiátricos mais comumente associados destacam-se os transtornos psicóticos, transtornos do humor, transtornos de ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade³(D).

O uso crônico da maconha provoca déficits de aprendizagem, diminuição das habilidades mentais, especialmente da atenção e memória, diminuição da capacidade motora e diminuição progressiva da motivação. Usuários frequentes de maconha têm prejuízos sensíveis em relação à concentração e à memória de curto prazo e tendem a desenvolver problemas com a memória recente, além de poderem apresentar um prejuízo da capacidade de desempenhar tarefas com etapas múltiplas. Há piora de distúrbios pré-existentes, bronquites e infertilidade (reduz a quantidade

de testosterona, além de alterações de secreção de hormônios sexuais que poderiam ser associadas à maior dificuldade de implantação embrionária)⁴(D). A adolescência é um momento da vida de maior vulnerabilidade e que pode favorecer a experimentação e a manutenção do uso de maconha. Fatores, como, por exemplo, baixo rendimento escolar, uso de outras substâncias psicoativas como álcool e o tabaco, por parte do próprio adolescente ou de amigos seus, delinquência, e desestrutura familiar contribuem para a manutenção do comportamento do uso de substâncias⁵(C).

A maconha é um componente causal que interage com outros componentes causais, tais como uma vulnerabilidade genética, condições ambientais e de neurodesenvolvimento. Com o avanço das técnicas exploratórias do cérebro humano, vemos um caminho a seguir. Acreditamos que a combinação de diversas abordagens que permitam avaliar os indivíduos sob diferentes aspectos, tais como clínica, psicossocial, terapêutica, neuropsicológica, neuroimagem (estrutural, funcional e molecular), psiconeuroendocrinologia e genética, poderemos ter dados mais precisos sobre as consequências prejudiciais do uso agudo e crônico da maconha⁶(A).

Quadro 1

Algumas definições.

Usuários pesados ou regulares: os que fumam todo dia ou quase todos os dias.

Estimativa da carga: números de cigarros de cannabis fumado por dia x número de anos que fuma. Ex 1 cigarro/dia, durante 5 anos= 5 cigarros-ano. Para o tabaco a carga tabágica é estimada por: número de cigarros fumado por dia x número de anos/20. Ex: 20 cigarros/dia x 30 anos/20= 30 anos-maço.

1. COMO INCIDE O USO DE MACONHA E QUAL É A PREVALÊNCIA DE DEPENDÊNCIA?

A maconha é a droga ilícita mais usada no mundo. E a terceira mais popular se considerarmos o uso recreacional, depois do tabaco e do álcool. Relatório da Organização das Nações Unidas (ONU) estimou, para 2009, uma prevalência anual de usuários de maconha entre 125 a 203 milhões, em todo o mundo (2,8% a 4,5% da população entre 15 e 64 anos), evidenciando discreta elevação nos últimos 15 anos. Para o Brasil, estimou-se prevalência anual de cerca de 2,6% da população entre 15 a 64 anos, sendo 6,3% nos jovens (15-16 anos) e 2,3% nos adultos⁷(D).

Estudo realizado no Brasil, em 2001, por meio de pesquisa domiciliar, envolvendo 107 cidades com mais de 200 mil habitantes, encontrou prevalência de 6,9% (IC95%: 5,2-8,6) para a faixa etária entre 12 e 65 anos. Repetido em 2005, a prevalência passou para 8,8% (IC95%: 6,0-11,6), confirmando crescimento do número de usuários observado em levantamentos anteriores⁸(B).

O uso da maconha geralmente é intermitente e limitado; no entanto, estima-se que 10% dos que experimentaram maconha tornam-se usuários diários e 20% a 30% a consomem semanalmente. Apesar do aumento dos estudos, principalmente em humanos, em torno das propriedades de abuso da maconha, ainda não são bem conhecidos seus efeitos psicotrópicos responsáveis por desenvolverem uma síndrome de dependência. Alguns estudos demonstram que os indivíduos têm iniciado o uso bem mais cedo e a concentração de THC está 30% maior do que há 20 anos^{1,2}(D).

Amplio estudo realizado nos Estados Unidos encontrou um risco de dependência de 9% para usuários de cannabis, atingindo até 16% entre os com iniciação durante a adolescência. O mesmo estudo encontrou risco de 32% para tabagismo, 23% para heroína, 17% para cocaína e 15% para álcool. Taxas semelhantes foram obtidas em estudo posteriores⁹(A).

Em estudo realizado com 1586 estudantes em 14 escolas públicas e privadas do ensino médio e fundamental de Porto Alegre, verificou-se que o uso de maconha teve seu pico de experimentação na faixa etária dos 14 aos 16 anos (72,5%), sendo a prevalência de uso na vida (uso experimental) de 21% nessa população¹⁰(D).

Recomendação

A maconha é a droga ilícita mais usada em todo mundo, o que justifica o aumento das pesquisas em relação ao sistema canabinoide, nos últimos 15 anos. É a terceira droga mais popular, se considerarmos o uso recreacional, depois do tabaco e do álcool. Estudo nacional de 2005 definiu aumento da prevalência entre os usuários de maconha para 8,8%. Amplio estudo realizado nos Estados Unidos encontrou um risco de dependência de 9% para usuários de cannabis, atingindo até 16% entre os com iniciação durante a adolescência. Apesar de seu uso geralmente ser intermitente e limitado, de 20% a 30% dos usuários farão uso frequente.

2. QUAIS SÃO OS SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA DE MACONHA E COMO INICIAR O TRATAMENTO?

Evidências a respeito da existência de uma síndrome de dependência da maconha, que

provoca grande polêmica na população leiga e principalmente entre os usuários de cannabis, vêm se acumulando nos últimos anos. O reconhecimento da existência dessa síndrome é importante, pois seu desenvolvimento pode aumentar o risco de transtornos psiquiátricos graves, como psicoses, bipolaridade afetiva, depressão, ansiedade e psicopatologias da personalidade¹¹(A).

Pesquisa feita pelo National Comorbidity Survey, com amostra representativa da população americana, demonstrou que 4% dos indivíduos entrevistados com idade entre 15 e 54 anos preencheram critérios para dependência de maconha na data da avaliação⁹(A). Além disso, mostrou que de cada 11 indivíduos que usaram cannabis pelo menos uma vez na vida, um usuário desenvolveu síndrome de dependência de maconha de acordo com os critérios da DSM IV¹²(D), num período de 10 anos após o seu primeiro uso⁹(A). Observou-se, também, que há um risco maior de desenvolvimento de dependência entre 1 e 3 anos após a primeira experiência¹¹(A). Estudo prospectivo com acompanhamento por 12 anos demonstrou que 1 em cada 4 usuários de maconha desenvolveram síndrome de dependência no período compreendido entre a adolescência e a idade adulta jovem. Se esse risco fosse distribuído igualmente ao longo desses 12 anos, cerca de 4% dos usuários se tornariam dependentes a cada 2 anos¹³(A). Há diferenças significativas entre o gênero, sendo mais frequente o abuso e a dependência de maconha entre os homens do que em mulheres (22% *versus* 15%, com $p=0,03$), sendo frequente a associação com o tabagismo¹⁴(B).

Quadro 2

Efeitos agudos, crônicos e efeitos adversos da maconha.

Efeitos Agudos	• Ansiedade e pânico, especialmente em usuários iniciais • Prejuízos em atenção, memória e no desempenho psicomotor durante a intoxicação • Possível aumento do risco de acidente se a pessoa dirige um automóvel sob efeito da maconha, especialmente se a maconha for associada a álcool • Risco aumentado para sintomas psicóticos entre indivíduos vulneráveis, pela história pessoal ou familiar
Efeitos Crônicos	• Bronquite crônica e alterações histopatológicas que podem ser precursores para o desenvolvimento de doença maligna (câncer) • Síndrome de Dependência de Maconha, caracterizada por incapacidade de parar ou controlar o uso da cannabis • Prejuízos de memória e atenção que permanecem enquanto o usuário fica cronicamente intoxicado, e que podem ou não ser reversíveis após abstinência prolongada
Possíveis Efeitos Adversos (a serem confirmados)	• Aumento do risco de cânceres na cavidade oral, faringe e esôfago. Leucemia entre recém-nascidos expostos no útero • Problemas no desempenho escolar em adolescentes e baixa produtividade em adultos em profissões que requerem alto nível de desempenho cognitivo
Grupo com maior risco para apresentação de efeitos adversos	• Adolescentes com história de baixo rendimento escolar, que começaram a usar maconha no início da puberdade, apresentam maior risco de usar outras drogas ilícitas ou de se tornarem dependentes de maconha • Mulheres que continuam a usar maconha durante a gravidez podem aumentar o risco de dar à luz a um bebê com baixo peso • Indivíduos com asma, bronquite, enfisema, esquizofrenia e dependência de álcool ou de outras drogas, cujas doenças podem ser exacerbadas pelo uso de maconha

Adaptado de Hall & Solowij, 1998¹(D)

O Quadro 2 sintetiza os efeitos agudos e crônicos do abuso de maconha, com seus efeitos adversos.

Em estudo avaliando não somente a progressão como a prevalência do uso de maconha entre os anos de 1991-1992 e 2001-2002 em uma amostra de 42.862 e 43.093 pessoas, respectivamente, observou que não houve aumento significativo dos resultados na população geral, onde a prevalência de uso foi de 4% em ambos os períodos. Entretanto, houve aumento significativo das taxas de abusadores ou dependentes entre os usuários de maconha entre os anos de 1991-1992 e 2001-2002 (30,2% e 35,6%, respectivamente). Esse aumento pode

estar relacionado, em parte, ao aumento do potencial adictivo da maconha, ou seja, houve aumento de 66% no teor de THC na amostra de maconha analisada em 2001-2002 (5,11%) comparativamente a de 1991-1992 (3,01% de THC)¹¹(A).

Acumulam-se também evidências de que o uso eventual de maconha tende a evoluir para o uso regular e daí para a dependência. Um estudo retrospectivo do grupo de trabalho de Transtornos por Uso de Substâncias da DSM-IV mostrou resultados consistentes com uma progressão para dependência nos abusadores de álcool e cannabis, mas não nos de cocaína e de opiáceos¹⁵(B).

Pesquisas com animais foram importantes para comprovar um dos critérios que compõem a síndrome de dependência, que é o aumento da tolerância, ou seja, a necessidade de doses maiores de maconha para obter os mesmos efeitos outrora atingidos com doses menores¹⁶(D). Em relação aos seres humanos, os sinais de aumento de tolerância são bem documentados e em regra gerais, aparecem com doses acima de 3 mg/kg/dia¹⁷⁻¹⁹(D).

Dados de 2008 a respeito de tratamento demonstram 17% de internações nos EUA ocorrem por dependência a opioides. A tendência atual é rever a importância do papel da maconha como fator de agravamento à saúde, principalmente de adolescentes no impacto de sua vida escolar e comportamental. Como opções de tratamento encontram-se as intervenções comportamentais, incluindo a terapia cognitivo-comportamental, incentivo-motivacional (*Contingency Management*)²⁰(A). Ainda não existem medicações específicas para o tratamento de maconha²¹(A), apesar das várias tentativas que já foram feitas, como dronabinol, nefazodona, bupropiona, mitrazapina, divalproato de sódio, mas todas elas não são melhores que o placebo^{22,23}(A)²⁴(D); os estudos dos receptores canabinoides continuam pesquisando os bloqueadores desses receptores²¹(A). Os princípios de tratamento da toxicodependência combinam os tratamentos disponíveis às necessidades do paciente, atendendo às múltiplas necessidades, sendo baseados nas melhores evidências disponíveis até o momento²⁴(D).

Ensaios clínicos randomizados com jovens usuários de maconha, avaliando a eficácia da intervenção breve, demonstraram redução

significativamente maior, em 3 meses de seguimento²⁵(A).

A Terapia Multidimensional Familiar-MDFT (*Multidimensional Family Therapy*) é programa de tratamento ambulatorial para adolescentes com problemas de comportamento baseado na abordagem familiar. MDFT foi considerada eficaz em adolescentes com diferentes configurações de gravidade do abuso e dependência de maconha e tratamento²⁶(B)²⁷(D). Ao comparar a MDFT com a terapia de grupo e intervenção educacional multifamiliar, as três modalidades de terapias demonstram benefício, sendo a primeira superior em relação às duas citadas ao avaliar o desempenho escolar/acadêmico, social e familiar, além de manutenção do benefício no seguimento de até 1 ano²⁸(A). Em 2003, os governos da Bélgica, França, Alemanha, Holanda e Suíça concordaram que havia uma necessidade na Europa para um programa de tratamento para adolescentes com abuso e dependência de cannabis associado a outros problemas comportamentais, iniciando um estudo randomizado controlado chamado INCANT (*INternational Cannabis Need for Treatment*). O INCANT é um ensaio randomizado controlado que compara a MDFT com tratamento usual (TAU), ou seja, intervenções-comportamentais, incluindo a terapia cognitivo-comportamental e incentivo-motivacional (*Contingency Management*) e, em várias cidades, como em Bruxelas, Berlim, Paris, Haia e Genebra. Avaliações foram feitas no início e aos 3, 6, 9 e 12 meses após a randomização. Um mínimo de 450 casos, no total está sendo avaliado na Bélgica, Suíça, França, Alemanha e Holanda. Foram incluídos adolescentes de 13 a 18 anos de idade, com transtorno por uso de cannabis (dependência ou abuso), com pelo menos um genitor disposto a participar

do tratamento. Randomização foi estratificada quanto a gênero, idade e nível de consumo de cannabis. Avaliações tinham foco no uso de substâncias, função mental, problemas comportamentais, e funcionamento em relação a família, escola, colegas e tempo de lazer²⁹(A). Até recentemente, distúrbios relacionados ao uso de cannabis em adolescentes não eram vistos na Europa como necessitando de tratamento, e a co-ocorrência de tais distúrbios com outros problemas mentais e comportamentais foi subestimada. Isso mudou recentemente, pois os dados preliminares estão sendo analisados e diferenças entre os centros em relação à amostra foram encontradas, sendo fundamental a fonte de referência e encaminhamento do usuário de maconha para tratamento ser considerada como uma covariável nas análises seguintes³⁰(A).

Recomendação

O uso constante de maconha pode levar à dependência química, com procura compulsiva pela droga e abuso, apesar dos efeitos nocivos à saúde. O funcionamento social, familiar e educacional fica prejudicado. Estudos indicam que aproximadamente 9% dos que abusam da maconha tornam-se dependentes. Esse número aumenta para 17% se o início for na adolescência e aumenta para 25% a 50% para usuários diários. Dependentes e abusadores desenvolvem tolerância e os que tentam parar com o uso relatam diversos sintomas na retirada da droga: irritabilidade, insônia, diminuição do apetite, necessidade de usar e fissura pela droga. O tratamento deve iniciar-se diante do diagnóstico de abuso e/ou dependência de maconha, que deve ser sistematicamente investigado durante as consultas médicas, principalmente em homens que fazem uso de tabaco.

3. A SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA É DETECTÁVEL?

A abstinência é uma alteração comportamental mal adaptativa, com elementos fisiológicos e cognitivos, que ocorre quando a concentração de uma substância no sangue e tecidos declinam em um indivíduo que manteve uso pesado e prolongado de uma substância. Com desenvolvimento dos sintomas desagradáveis de abstinência, a pessoa tende a consumir a substância para aliviar ou para evitar esses sintomas, tipicamente utilizando a substância durante o dia inteiro, começando logo após o despertar¹²(D).

Durante anos, a comunidade científica negou a existência de uma dependência física da nicotina, uma vez que os sintomas da abstinência eram mais subjetivos, tais como ansiedade, depressão, irritabilidade e inquietação. Entendiam, por isso, que o tabagismo levava tão somente à dependência “psicológica”. Atualmente não há dúvidas da existência de uma abstinência da nicotina, mas o consenso ainda não ocorre com a maconha, apesar de vários estudos já evidenciarem a existência da síndrome de abstinência em usuários de maconha. Estudo comparativo recente demonstrou que ambas as abstinências, de nicotina e de maconha, são similares tanto em magnitude como no curso do tempo³¹(B).

Os usuários diários de maconha desenvolvem sintomatologia mais intensa que os usuários esporádicos. Apesar de não ser consenso, os sintomas como ansiedade, fissura, insônia e inapetência são relatados durante a síndrome de abstinência da maconha, e considerados pelos usuários dependentes muito semelhantes àqueles da síndrome de abstinência do tabaco³¹(B)³²(C).

A revisão do conceito de síndrome de abstinência da maconha deixou clara a existência dessa síndrome, porém ressaltou a importância do desenvolvimento de mais estudos, uma vez que alguns fatores podem interferir no aparecimento dos sintomas de abstinência, tais como uso concomitante de outras drogas, ambiente social em que vive e personalidade do usuário³³(D).

Um estudo feito em uma população de 72 adolescentes, com idades entre 14 e 19 anos, demonstrou que o tipo de sintomas de abstinência nessa população é praticamente igual aos sintomas em uma população de adultos na mesma situação, diferindo, somente, em incidência e magnitude, uma vez que são mais brandos na adolescência. Isso indica que o tempo de uso e a frequência aumentam as chances e a intensidade da abstinência e, provavelmente, da dependência³⁴(B).

Estudos realizados em macacos, nos quais o THC foi administrado pelas vias intravenosas, intramuscular e oral, observaram-se sintomas de abstinência após a interrupção da administração da substância, tais como agressividade, anorexia, bruxismo e irritabilidade, que são também observados em humanos durante a síndrome de abstinência^{35,36}(D). Em seres humanos foram feitos estudos com pacientes internados e em tratamento ambulatorial. Um estudo controlado randomizado, com usuários de maconha em regime de internação, administrou placebo, 20 mg de THC oral e 30 mg de THC oral³⁷(A). Ao término desse estudo, verificou-se que os sintomas apresentados durante a fase de uso do placebo estavam associados à abstinência de THC: aumento da ansiedade, depressão e irritabilidade, e diminuição da qualidade e da quantidade de sono³⁷(A).

Uma pesquisa realizada observou, durante 28 dias, a agressividade em pacientes que tinham interrompido (comprovado por testes toxicológicos de urina diários) o uso de maconha desde o início do estudo. Esse resultado de aumento da agressividade é observado do terceiro ao sétimo dia de abstinência. Os pacientes que faziam uso de maconha diariamente ficaram visivelmente mais agressivos do que os que fumavam eventualmente³⁸(C). Em estudo com 209 adolescentes (165 homens e 64 mulheres), com idades entre 13 e 19 anos, para determinar a síndrome de abstinência da maconha, foram diagnosticados dependentes, sendo 78,6% só com dependência de maconha³⁹(A). Todos descreveram que a progressão do uso inicial para o regular foi rápida e, se associada ao álcool, foi mais rápida ainda. Destes, 82,1% apresentavam transtorno de conduta, 17,5%, depressão maior e 14,8%, transtorno de hiperatividade e deficiência de atenção. Dois terços deles relataram a síndrome de abstinência. Nesse estudo com jovens americanos, 35% afirmaram sentir vontade de parar de usar maconha, mesmo tendo história de tentativas anteriores frustradas. Esse dado revelou que aproximadamente 1/3 da amostra admite não ter controle sobre seu consumo³⁹(A). Já em estudo com a população alemã, 27,3% da amostra, que compreendia jovens entre 14 e 17 anos, afirmaram ter vivenciado algumas tentativas frustradas de interrupção do uso⁴⁰(A).

Recomendação

A abstinência é uma alteração comportamental mal adaptativa, quando a concentração da maconha no sangue e tecidos declina em um indivíduo que manteve uso pesado e prolongado. O usuário crônico de maconha apresenta sintomas de abstinência após a interrupção da administração da substância, tais como agressividade, anorexia, bruxismo e irritabilidade. Com

o desenvolvimento dos sintomas desagradáveis de abstinência, a pessoa tende a consumir a substância para aliviar ou evitar esses sintomas.

4. QUAIS SÃO AS MORBIDADES MAIS COMUNS, CLÍNICAS E PSIQUIÁTRICAS, RELACIONADAS AO USO AGUDO E CRÔNICO DA MACONHA?

A relação entre o uso da maconha e comorbidades vem despertando crescente interesse ao longo da última década. O estudo da extensão e das repercussões dessa relação tem grande importância para a prática clínica, considerando-se a prevalência de consumo de maconha na população, especialmente na faixa etária entre 15 e 35 anos. A discussão sobre dependência de maconha e comorbidades tem grande importância no contexto atual de tratamento, já que a presença de outros transtornos psiquiátricos poderia ser associada a um benefício evidente de intervenções farmacológicas, que, potencialmente, poderiam impactar o uso da maconha ou ser por ele impactadas.

A percepção sobre esses prejuízos ficou mais evidente na última década, a partir do aumento da procura por serviços de saúde para tratamento. Estima-se que, nos Estados Unidos, entre os anos de 1993 e 2005, o número de admissões decorrentes de problemas relacionados ao uso da maconha praticamente dobrou⁴¹(A). Outros estudos produziram evidências consistentes de que a exposição à maconha em determinado momento da vida pode ser associada a maior probabilidade de ocorrência de transtornos mentais diversos.

Entre as possíveis consequências do uso continuado de maconha, destacam-se (Tabela 1):

- sintomas e alterações funcionais respiratórias - hiperinsuflação, e aumento de resistência de vias aéreas - e risco de infecções;
- risco de doenças cardiovasculares. Estudo envolvendo cerca de 4000 pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio IAM encontrou risco 4,8 vezes maior (IC95%: 2,4 a 9,5) de IAM até 1 hora após o consumo da maconha, que caiu para 1,7 vezes (IC95%: 0,6-5,1) entre 1 e 2 horas após o consumo, quando comparado a não-usuários⁴²(B). Baseado no risco e na prevalência de fumantes de maconha no mundo estima-se em 0,8% a fração atribuível à maconha de todos os IAM que ocorrem no mundo⁴³(B). O desencadeamento do IAM decorre do aumento da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio, levando ao aumento do débito cardíaco. Os níveis de carboxihemoglobina se elevam a valores superiores ao do cigarro comum⁴⁴(C). Está descrita, também, a presença de insuficiência coronária e IAM por fluxo lento das artérias coronárias em pacientes com estudo hemodinâmico normal⁴⁵(C).
- morbidades psiquiátricas. Entre os transtornos psiquiátricos mais comumente associados destacam-se os transtornos psicóticos, transtornos do humor, transtornos de ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade.

Outro efeito provável é a diminuição da fertilidade. Há evidências de que espermatogênese poderia ser afetada, além de alterações de secreção de hormônios sexuais que poderiam ser

Tabela 1

Principais efeitos adversos agudos e crônicos associados ao uso da cannabis.

Agudos

Ansiedade, reação de pânico e sintomas psicóticos, mais frequentes em usuários recentes/iniciantes ou pesados
Redução do tempo de reação, processamento de informação, coordenação perceptivo-motora, redução da performance motora e da atenção
Alucinações visuais e auditivas
Aumento da incidência de acidentes em motoristas em uso da droga (dose-dependente)
Aumento da frequência cardíaca, do risco de angina e de infarto agudo do miocárdio
Hiperemia conjuntival, aumento do apetite, midríase
Risco de pneumotórax em usuários com enfisema

Crônicos

Dependência
Maior risco de recém-nascido com baixo peso
Maior frequência de sintomas respiratórios como tosse, expectoração e sibilância
Redução de defesas pulmonares e maior risco de infecções respiratórias
Aumento da incidência de sintomas e distúrbios psicóticos e de precipitação de esquizofrenia em indivíduos suscetíveis
Aumento do risco de angina e infarto
Piora da função cognitiva e déficit de aprendizado, da memória e da atenção, em usuários pesados
Maior incidência de infecções respiratórias

associadas à maior dificuldade de implantação embrionária.

Diversos estudos têm demonstrado risco aumentado 2 a 3 vezes de acidentes com veículos em indivíduos que dirigem sob ação da droga, chegando a ser 6 vezes maior na primeira hora após o consumo e 2 vezes após 2 horas, comparado a não-usuários.

Recomendação

A relação entre dependência de maconha e comorbidades tem grande importância no contexto atual de tratamento, pois outros transtornos psiquiátricos podem ser associados a um benefício evidente de intervenções farmacológicas que, potencialmente, podem impactar o uso da maconha ou ser por ele impactadas.

Há evidências consistentes de que a exposição à maconha em determinado momento da vida pode ser associada a maior probabilidade de ocorrência de transtornos mentais diversos.

5. PODE EXISTIR PREJUÍZO COGNITIVO IRREVERSÍVEL EM USUÁRIOS PESADOS DE MACONHA?

Evidências clínicas e experimentais apontam para prejuízos, decorrentes da intoxicação aguda por maconha nas funções cognitivas superiores, particularmente na memória, atenção e organização, assim como na integração de informações complexas⁴⁶(A).

Um recente estudo encontrou significativa diminuição nas medidas de atenção, além

das envolvendo memória entre usuários de maconha⁴⁷(B). A gravidade desses déficits cognitivos está diretamente relacionada com a precocidade do envolvimento com essa droga e ao tempo de exposição à mesma⁴⁸(D). Ainda que claramente essas alterações cognitivas estejam relacionadas a graves dificuldades na adaptação psicossocial e dificultem a prevenção a recaídas, poucos estudos têm se dedicado a esclarecer se tais prejuízos cognitivos são irreversíveis ou não. Nesse sentido, encontramos um estudo prospectivo envolvendo 70 jovens canadenses que foram acompanhados dos 17 aos 20 anos, objetivando a avaliação do impacto do consumo de maconha sobre o quociente de inteligência (QI). Esse estudo concluiu que o consumo recente de cinco ou mais cigarros de maconha por semana produziu um efeito negativo sobre QI global. No entanto, esse mesmo efeito negativo não foi observado entre os indivíduos que tinham sido previamente usuários pesados, mas já não estavam usando a substância nos últimos meses. Concluíram que a maconha não tem impacto negativo a longo prazo sobre a inteligência global em indivíduos que se tornaram abstinidos dessa droga⁴⁹(B).

Outro estudo foi desenvolvido para avaliar os efeitos do uso regular da maconha sobre a neurocognição. Verificaram que os atuais usuários pesados, comparados aos não-usuários de maconha, apresentaram, como esperado, pior desempenho cognitivo, incluindo QI geral, memória, velocidade de processamento, vocabulário, atenção e raciocínio abstrato. Essa diferença se manteve significativa mesmo após a contabilização de potenciais fatores de confusão. Em contraste, os ex-fumantes de maconha não apresentaram essas alterações cognitivas, podendo-se

concluir que esses déficits cognitivos são reversíveis após um período prolongado de abstinência da droga⁵⁰(B). No entanto, esses resultados diferem de outros estudos recentes, envolvendo adolescentes usuários pesados de maconha e que se tornaram abstinentes, que avaliaram o funcionamento neuropsicológico e o padrão geral de resultados sugerindo que, mesmo após um mês de abstinência monitorada, os usuários de maconha na adolescência ainda demonstram sutis déficits neuropsicológicos em comparação aos não-usuários, particularmente alterações cognitivas envolvendo a atenção e a memória de curto prazo, assim como diminuição na velocidade psicomotora. O uso da maconha durante a adolescência pode influenciar negativamente a neuromaturação e, consequentemente, o desenvolvimento neurocognitivo, resultando em mais graves consequências cognitivas futuras em comparação ao uso dessa droga iniciado na vida adulta. Uma das possíveis consequências do uso da maconha durante a adolescência seria a interrupção da poda da massa cinzenta ou interrupção de mielinização da substância branca, especialmente no córtex pré-frontal, principal sede das funções executivas superiores⁵(C). Essas descobertas são consistentes com estudos em animais que encontraram mais graves alterações cognitivas, induzindo a dificuldades de aprendizagem entre adolescentes que se desenvolveram sob a ação da maconha em comparação a adultos que não receberam essa droga durante sua neuromaturação⁵¹(D). Outros estudos também reafirmam a hipótese que o uso precoce de maconha está associado ao aumento de anomalias morfológicas, eletrofisiológicas e cognitivas entre usuários de maconha adultos⁵²(B)^{53,54}(C). Não há definição clara de que a abstinência continuada da maconha, a partir dos resultados a longo prazo, possa levar a completa recupera-

ção cognitiva ou a desenvolvimento neurológico saudável subsequente entre os adolescentes.

Por outro lado, poucos estudos têm investigado diferenças entre os sexos quanto aos efeitos da maconha sobre a cognição. Com o objetivo de responder a essa questão, um estudo recente examinou as diferenças sexuais em relação aos efeitos agudos da maconha sobre a cognição em usuários ocasionais de maconha (que fumavam uma vez ao mês)⁵⁵(B). As tarefas incluíram atenção, flexibilidade cognitiva, estimativa de tempo e processamento visuoespacial. Como esperado, o uso agudo de maconha causou prejuízo no desempenho da atenção seletiva e dividida, a estimativa de tempo e na flexibilidade cognitiva, em ambos os sexos. Ainda que não tenham surgido diferenças entre os sexos quanto aos efeitos da maconha sobre a cognição, as mulheres pediram para interromper a sessão de fumar com mais frequência do que os homens, provavelmente levando à subestimação das diferenças quanto às respostas individuais destas às vivências subjetivas de desprazer frente às alterações cognitivas.

É necessário psicoeducação destinada a informar os adolescentes e seus pais ou responsáveis quanto aos riscos potenciais a longo prazo decorrentes do uso de maconha. É importante enfatizar as consequências das possíveis alterações cognitivas decorrentes do uso pesado dessa droga e sua repercussão no desenvolvimento do indivíduo, particularmente no campo acadêmico e sócio-ocupacional. Por outro lado, estudos longitudinais são fundamentais para ajudar a descartar as influências pré-mórbidas na função cognitiva e avaliar a trajetória de desenvolvimento de funcionamento neuropsicológico entre os adolescentes usuários de maconha ao longo do

tempo. O uso da maconha e outros derivados da *Cannabis sativa* está associado a prejuízos cognitivos importantes, principalmente em funções executivas, memória e concentração.

Recomendação

Há alguns prejuízos nas funções cognitivas superiores de memória, atenção e organização, e a integração de informações complexas naqueles usuários pesados de maconha por longo tempo. A maconha pode produzir alterações cognitivas; usuários crônicos apresentam déficits em várias áreas, incluindo aprendizado verbal, memória de curto prazo, atenção e funções executivas. O impacto cognitivo é maior quanto mais precoce e maior a duração do uso.

6. QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS MAIS GRAVES RELACIONADAS AO CONSUMO DA MACONHA?

O consumo de maconha está consistentemente associado a transtornos mentais⁵⁶(D), sendo que os transtornos psicóticos são os mais graves⁵⁷(B). Recentemente, alguns estudos passaram a investigar a relação do consumo de maconha com a precipitação ou agravamento de episódios de transtornos do humor^{58,59}(A)^{60,61}(B). Esses transtornos do humor com característica bipolar, quando desencadeados por consumo de maconha, costumam apresentar uma série de características negativas, como dificuldade na recuperação dos sintomas afetivos, maior número de internações, piora na adesão ao tratamento, risco aumentado de suicídio, maior agressividade e pobre resposta ao lítio⁶²(B). Também existe associação entre excessivo consumo de maconha e primeiro episódio bipolar mais precoce, segundo achados de estudos recentes, que encontraram associação

entre uso de maconha e pacientes bipolares com características de cicladores rápidos e elevado grau de ansiedade presente, com $OR=2,43$ (IC 95% 1,10-4,32)⁶³(A)⁶⁴(B). Há associação frequente entre excessivo consumo de maconha em pacientes que fazem abuso ou dependência de cocaína, com $OR=2,39$ (IC95% 1,02-5,58) para abuso e $OR=4,87$ (IC95% 2,32-10,22) para dependência. Pacientes portadores de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) têm 3 vezes mais chance de utilizar maconha, com $OR=3,36$ (IC95% 1,64-6,85)⁶⁴(B). Esses aspectos são melhor esclarecidos em um importante estudo onde encontraram elevado grau de depressão e ansiedade, principalmente entre mulheres jovens que utilizaram cannabis. O uso frequente de cannabis entre os jovens aumenta em 5 vezes a chance de depressão e ansiedade mais tarde ao longo da vida ($OR=5,6$ com IC 95% 2,6-12,0). Esses sintomas podem, além da ação direta da maconha, estar associados a eventos psicossociais, por exemplo, a adoção de um estilo de vida baseado na contracultura e eventos circunstanciais: fracasso ou abandono escolar, desemprego e crime; todos são fatores que podem levar a taxas mais elevadas de transtornos mentais⁶⁵(A).

Receptores de canabinoides (CB1) encontram-se amplamente distribuídos no sistema nervoso central, com uma distribuição que é consistente com efeitos sobre ampla gama de funções cerebrais, incluindo memória, emoção, cognição e movimento. Uma das possíveis relações causais entre consumo de maconha e episódios psicóticos pode residir nas mudanças genéticas introduzidas no cultivo dessa droga nos últimos anos, que resultou em maior concentração do princípio ativo tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), segundo os achados de estudo⁶⁶(C), envolvendo pacientes que apresentavam pri-

meiro episódio de psicose decorrente do uso diário de maconha. Esse estudo concluiu que esses pacientes, ao consumirem maconha com altas taxas do princípio ativo $\Delta 9$ -THC, que lhe conferia alta potência, tornavam-se mais suscetíveis a desenvolverem surto psicótico. Essa maconha é conhecida, também, como *sinsemilla*, sem semente (skunk). No sudeste de Londres, onde foi realizado esse estudo, esse tipo de maconha continha entre 12% e 18% de $\Delta 9$ -THC, o princípio ativo relacionado a estados psicóticos, e menos de 1,5% canabidiol, que, além de não induzir alucinações ou delírios, parece antagonizar o comprometimento cognitivo e psicotizante causado pelo $\Delta 9$ -THC. Uma das possíveis explicações para o aumento de psicose em abusadores de maconha com altas concentrações de $\Delta 9$ -THC poderia residir na capacidade desse princípio ativo aumentar a concentração de dopamina nessas regiões cerebrais. Esse neurotransmissor tem sido associado a estados psicóticos⁶⁶(C). O uso esporádico de maconha não aumenta a chance de psicoses ($OR=0,8$ com IC95 0,6-1,5), mas há 6 vezes mais chances para os usuários frequentes ($OR=6,4$ com IC95% 3,2-28,6) ou para quem faz uso por mais de 5 anos ($OR=2,1$ com IC 95% 0,9-8,4)⁵⁹(A). Ainda há trabalhos questionando a relação entre o aumento de dopamina estimulado pelo $\Delta 9$ -THC e o surgimento de psicose⁶⁷(D).

Os efeitos adversos desagradáveis mais comuns decorrentes do consumo de cannabis são as reações de ansiedade e pânico e normalmente são relatados por pessoas que experimentaram a droga pela primeira vez e isso costuma servir de desencorajamento para prosseguir no uso⁴(D). Entretanto, alguns indivíduos também podem experimentar um quadro de confusão, amnésia, delírios, alucinações, ansiedade, agitação e hipomania (sem muita mudança no comporta-

mento). Uma das explicações para esses quadros psiquiátricos vem de observações clínicas de sintomas psicóticos em usuários de cannabis pesados, que ocorrem após o consumo da droga e costumam desaparecer rapidamente após a abstinência da mesma^{61(B)}. Um estudo constatou que houve aumento do risco de episódio psicótico em indivíduos que já consumiram cannabis; particularmente com a maconha sintética, esses riscos de desenvolvimento de psicose tornam-se mais evidentes^{59(A)}. Trata-se de um composto, intencionalmente adulterado com canabinoides sintéticos, tais como JWH-018, a fim de conferir semelhança com a maconha. Também é conhecido como “aroma”, “spice” ou “sonho”. Esse composto não é detectado nos testes para drogas. Trata-se de um potente agonista do receptor de canabinoides. Pouco se sabe sobre sua farmacologia e toxicologia em seres humanos. O primeiro estudo que temos conhecimento foi desenvolvido em 2010^{68(D)}. Esse estudo examina os efeitos do JWH-018 em uma população psiquiátrica e sua relação com sintomas psicóticos. Segundo seus achados, foram frequentes os relatos de episódios de ansiedade e reagudizações de perturbações psicóticas, após o uso. Entre pacientes com história de doença psicótica, 69% dos que fumaram essa droga reagudizaram. No entanto, ainda que esses efeitos psicológicos sejam desagradáveis, nenhum desses pacientes relatou a persistência por longo tempo dos sintomas. É possível que fumar JWH-018 possa precipitar psicose em indivíduos vulneráveis e que as pessoas com fatores de risco para psicose devem ser aconselhadas a não usarem canabinoides sintéticos.

Recentemente, alguns estudos passaram a investigar a relação do consumo de maconha com a precipitação ou agravamento de episódios

de transtornos do humor^{59(A)}^{61(B)}. O consumo de maconha afeta a expressão sintomatológica de mania e subsequente risco de desenvolver transtorno bipolar^{61(B)}. De fato, observam-se elevados índices de comorbidade entre abuso/dependência de maconha e transtornos afetivos bipolares em estudos transversais e em amostras clínicas. Estudos longitudinais confirmam a hipótese que o uso prolongado e intenso de cannabis está relacionado a risco maior de desenvolvimento de doença bipolar e depressão maior unipolar, em indivíduos inicialmente sem quadros afetivos^{69(B)}. Outra importante observação é que o uso de substâncias psicoativas por indivíduos com transtornos bipolares pode estar associado a uma série de características negativas, como dificuldade na recuperação dos sintomas afetivos, maior número de internações, piora na adesão ao tratamento, risco aumentado de suicídio, agressividade e a pobre resposta ao lítio^{61(B)}.

Recomendação

Já existem evidências suficientes para alertar os jovens que o uso de maconha pode aumentar o risco de desenvolver uma doença psicótica, afetiva bipolar, depressiva e ansiosa se houver vulnerabilidade individual e/ou familiar.

7. EXISTE UMA RELAÇÃO CIENTIFICAMENTE COMPROVADA ENTRE O CONSUMO DE MACONHA E O DESENVOLVIMENTO DE PSICOSE?

A associação entre o uso da maconha e sintomas psicóticos é longamente descrita na literatura, com descrição da ocorrência desses fenômenos ainda no século XIX^{70(D)}. Esse autor trabalhou com a perspectiva da utilização da maconha ou haxixe na exploração de modelos de gênese de sintomas psicóticos. Nos últimos

anos, principalmente a partir da década de 1980, surgiram registros sólidos da associação entre o uso da maconha e sintomas psicóticos.

Há associação entre o uso da maconha e o desencadeamento de esquizofrenia. O estudo avaliou 45570 militares, ao longo de 15 anos de acompanhamento, e apresentou como resultado a descrição de que o uso “pesado” da droga (definido no estudo como mais que 50 ocasiões nesse período) foi relacionado a risco relativo 6 vezes maior de desencadeamento de esquizofrenia em relação aos não-usuários ($RR=6,0$ com $IC\ 95\% \ 4,0-8,9$). Esse estudo apontou o uso da droga como um provável fator independente relacionado à esquizofrenia⁷¹(A). Outro estudo analisou 50087 indivíduos e o uso de maconha foi associado a risco maior de desenvolvimento de esquizofrenia, tanto em usuários apenas de maconha como em usuários de maconha e outras drogas. Além disso, para “usuários pesados” (mais de 50 vezes no período), o risco relativo associado foi de 6,7 ($RR=6,7$ com $IC95\% \ 2,1-21,7$). Concluiu-se que o uso da droga pode ser associado ao desencadeamento da esquizofrenia com a possibilidade de uma relação causal⁷²(B).

Após a realização dos estudos descritos acima, havia ainda a necessidade de avaliar se o uso de maconha levaria à ocorrência de sintomas psicóticos, ou se pessoas com predisposição e até manifestações de sintomas psicóticos seriam mais propensas a usar maconha para alívio de sintomas relacionados ao transtorno psicótico. Um estudo acompanhou 1037 indivíduos nascidos entre 1972 e 1973 até os 26 anos, com avaliações de sintomas psicóticos e uso de drogas aos 11 anos, aos 15 anos, aos 18 anos e aos 26 anos de idade, por meio de relatos próprios, além da avaliação de sintomas psiquiátricos pelo DSM

IV. O estudo concluiu, por meio de modelos de regressão, que o uso de maconha aos 15 e 18 anos foi associado à ocorrência de sintomas psicóticos aos 26 anos, mesmo quando a ocorrência de sintomas psicóticos foi controlada para efeitos confundidores. Esse efeito foi descrito como cada vez mais forte à medida que a droga era utilizada em idades mais precoces. Esse estudo descreveu que 10% dos participantes que usaram a droga aos 15 e 18 anos tiveram o diagnóstico de psicose com características esquizofreniformes aos 26 anos, em comparação a apenas 3% do grupo controle⁷³(A). A consistência desses achados conduziu pesquisadores a buscar a replicação dos resultados descritos acima. A fim de alcançar esse objetivo, estudo longitudinal com 4045 indivíduos sem evidências de sintomas psicóticos e 59 indivíduos com sintomas psicóticos, na Holanda, confirmou que o uso de maconha aumenta o risco de psicose e piora o prognóstico do quadro apresentado. O uso da maconha foi avaliado ao longo dos 3 anos do estudo e houve 2,76 vezes maior chance de ocorrência de sintomas psicóticos ($OR=2,76$ com $IC95\% \ 1,18-6,47$); considerando-se sintomas psicóticos graves com necessidade de cuidados médicos a chance aumenta para 24 vezes ($OR=24,17$ com $IC95\% \ 5,44-107,46$). Mais de 50% dos casos de psicose observados nesse período foram atribuídos ao abuso ou à dependência de maconha. O uso da maconha também foi relacionado a pior prognóstico em termos de reincidência de sintomas entre os indivíduos previamente diagnosticados com transtornos psicóticos⁷⁴(A).

As investigações epidemiológicas recentes têm produzido evidências consistentes, por meio de estudos de caso-controle, estudos transversais e prospectivos, de que existe associação entre o uso de maconha e desenvolvimento

de psicoses, entre elas, a esquizofrenia⁷⁵(B). Foram selecionados os estudos prospectivos que tenham avaliado a sequência temporal entre o uso de cannabis e aparecimento de sintomas psicóticos. Apenas um estudo dos sete não apresentou associação significativa entre o consumo de cannabis e o aumento do risco de desenvolvimento de psicose. No entanto, esse estudo apresentou vieses, como baixo nível de consumo de cannabis e falta de avaliação do uso de maconha após a inclusão. Para os seis outros estudos, os dados demonstram a existência de associação significativa entre o uso de cannabis e transtornos psicóticos (com um risco aumentado entre 1,2 e 2,8), particularmente entre os indivíduos vulneráveis à psicose no momento da inclusão⁷⁶(A).

Ainda seguindo estudos de coorte, metodologia indicada para a avaliação da correlação entre exposição a fatores ambientais e determinado desfecho no futuro, um estudo realizado na Nova Zelândia acompanhou 1265 crianças desde o nascimento até os 25 anos. Os participantes foram avaliados em relação ao uso de maconha e sintomas psicóticos aos 18, 21 e 25 anos. Modelos de regressão possibilitaram a observação de que os usuários diários de maconha apresentaram probabilidade de 1,6 a 1,8 vezes maior de manifestar sintomas psicóticos em relação aos não-usuários. Esse estudo sugere que há relação entre o uso da droga e sintomas psicóticos, mesmo controlando-se possíveis fatores de confusão, e que a relação causal provavelmente é no sentido de que o uso da maconha desencadearia fenômenos psicóticos e não o inverso⁷⁶(A).

Essa relação entre o uso de maconha e a ocorrência de sintomas psicóticos também foi

ressaltada em estudos de revisão sistemática e meta-análise. Estudo de meta-análise⁷⁶(A) descreveu risco de 2,1 (IC95% 1,7-2,5) no sentido de que o uso de maconha pode desencadear sintomas psicóticos em pessoas vulneráveis e essa predisposição não poderia ser explicada por nenhuma outra variável. Em estudo de revisão narrativa, foram ressaltadas as evidências da associação entre uso da maconha e sintomas psicóticos, bem como prováveis fatores genéticos associados ao desencadeamento de sintomas psicóticos³(D).

Existem evidências que reforçam a hipótese de que o consumo de cannabis agrava os sintomas da esquizofrenia. Essa hipótese é, também, plausível, uma vez que transtornos psicóticos envolvem desequilíbrio no sistema dopaminérgico e canabinoides, como o THC, aumentam a liberação de dopamina^{77,78}(D). Esses achados são confirmados por estudo desenvolvido para identificar se o uso de maconha aumenta risco de resultados psicóticos de forma independente dos efeitos da intoxicação aguda⁵⁹(A).

Da mesma forma, concluíram que o desenvolvimento de psicose era dose-dependente, mais consistente para os indivíduos vulneráveis e para aqueles que tiveram o início precoce de maconha durante a adolescência. Reforçando essa hipótese de vulnerabilidade, encontramos trabalho em que foram analisados dados de um estudo de coorte populacional realizado na Nova Zelândia, concluindo que o uso da maconha estava associado à emergência de psicose em usuários portadores de uma variação alélica do gene da enzima COMT (catechol-O-methyltransferase)⁷⁶(A). Esses achados evidenciam a interação entre predisposição genética e exposição ambiental à maconha no

desenvolvimento dos quadros psiquiátricos, já que os indivíduos portadores de genes relacionados com a esquizofrenia têm chance muito maior de desenvolver a doença quando usam maconha do que os que não têm o gene e que isso pode representar um estressor ambiental que interage com uma predisposição genética, induzindo o transtorno psicótico.

Recomendação

A associação entre sintomas psicóticos e o consumo dos derivados da *Cannabis sativa* é longamente conhecida. No entanto, nos últimos 30 anos, diversos estudos têm estabelecido uma relação de causa e efeito, sendo que o uso de maconha pode desencadear sintomas psicóticos. Esses sintomas podem variar em intensidade e duração, de acordo com fatores como vulnerabilidade do indivíduo, idade de início do abuso, quantidade e tipo de droga consumida.

8. AS COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS ASSOCIADAS AO CONSUMO DE MACONHA SÃO SEMELHANTES ÀS OBSERVADAS EM OUTRAS DROGAS FUMADAS?

Apesar da fumaça da maconha apresentar uma composição química muito parecida com a do tabaco, exceto a nicotina, presente no tabaco, e os cerca de 60 canabíoides, presentes na cannabis, os efeitos do consumo da cannabis diferem do tabaco⁷⁹(B). O fato de haver menor número de estudos e com menor número de envolvidos, decorrentes da menor prevalência do uso, da droga ser proscrita na grande maioria dos países, da elevada concomitância do consumo de maconha e tabaco, da menor duração média do consumo ao longo dos anos e da forma de fumar, pode justificar as diferenças observadas e certamente exerce influência na existência de muitos

dados serem inconclusivos, apesar do emprego de métodos de pesquisa bem controlados.

O consumo de cannabis está associado a maior risco de sintomas respiratórios, como tosse e expectoração, mas os estudos não conseguiram evidenciar declínio da função pulmonar ou obstrução ao fluxo aéreo, como ocorre com o consumo do tabaco. Encontrou-se aumento da resistência das vias aéreas e hiperinsuflação com o abuso ou dependência da maconha, mas sem obstrução ao fluxo aéreo e sem alteração da difusão de gases, indicando predomínio das alterações nas vias aéreas mais calibrosas, centrais, e não nas pequenas vias aéreas, e nem redução das trocas de gases, como ocorre nos tabagistas⁸⁰(B). Outros estudos, com uso de exames de imagem, também não evidenciaram a presença de enfisema. Especula-se se o modo de fumar do usuário de cannabis, maiores volume por tragada (30% a 60% maior), inspiração profunda e pausa inspiratória, poderiam explicar o achado de hiperinsuflação, uma vez que não se deve à doença obstrutiva.

Apesar de sobrerem razões para supormos que a cannabis queimada seja cancerígena para o homem (presença de quantidades semelhantes de cancerígenos, os fumantes de maconha inalam mais profundamente, retêm mais alcatrão e material particulado do que os consumidores de tabaco e, de estudos demonstrarem mutagenicidade em animais), os estudos, até o momento, são inconclusivos. Com relação ao câncer de pulmão, alguns estudos demonstraram associação^{81,82}(C) e outros não⁸³(D), necessitando, assim, de mais estudos para confirmação. Também, diferentemente do tabaco, o aumento da incidência de cânceres em outros órgãos, como esôfago, pâncreas, rim e colo de útero, não

foi comprovado até o momento. O uso misto cannabis e tabaco tem sido o grande obstáculo para resultados mais consistentes. Até o presente, a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC/WHO) não classifica a maconha como cancerígena para o homem⁸⁴(D).

Recomendação

O consumo de cannabis está associado a maior risco de sintomas respiratórios, como tosse e expectoração, mas os estudos não conseguiram evidenciar declínio da função pulmonar ou obstrução ao fluxo aéreo, como ocorre com o consumo do tabaco. O fato de haver menor número de estudos e com menor número de envolvidos, decorrentes da menor prevalência do uso, da droga ser proscrita na grande maioria dos países, da elevada concomitância do consumo de maconha e tabaco, da menor duração média do consumo ao longo dos anos e da forma de fumar, pode justificar as diferenças observadas e certamente exerce influência na existência de muitos dados inconclusivos.

9. QUAIS SÃO AS REPERCUSSÕES DO USO DA MACONHA NA GRAVIDEZ E NO RECÉM-NASCIDO?

A maconha é a substância ilícita mais consumida, depois de álcool e tabaco, durante a gravidez⁸⁵(B). Prever os efeitos do uso abusivo de maconha durante a gestação, e as repercussões sobre o desenvolvimento do cérebro e comportamento do filho ao longo da vida, se constitui em um desafio. Diversas variáveis devem ser levadas em conta: tempo de exposição, dose, via de administração da droga e uso concomitante de outras substâncias psicoativas⁸⁰(B). A essas dificuldades em documentar padrões de consumo e suas consequências, se somam as

influências de fatores sociais e genéticos, na condução de estudos prospectivos longitudinais.

Um estudo realizado em roedores constatou que a exposição maternal, mesmo a baixas doses de compostos canabinoides, resultou em alterações na prole, particularmente na atividade locomotora atípica, assim como em alterações cognitivas, comportamentais e emocionais⁸⁶(D). Algumas das anormalidades comportamentais observadas podem estar relacionadas a alterações nos níveis de hormônio do estresse induzidas pela exposição maternal à maconha. Dessa forma, esses autores concluíram que há crescente evidência, baseada em estudos animais, demonstrando que as drogas canabinoides são neuroteratogênicas, induzindo a anormalidades duradouras, predominantemente neurocomportamentais, na prole exposta. Esses diversos achados pré-clínicos se alinham com os de outros estudos clínicos que relatam alterações na prole de gestantes usuárias de maconha, principalmente hiperatividade, deficiência cognitiva e emocional⁸⁷(B). Um estudo interessante foi desenvolvido avaliando o risco de consumo de maconha durante a gravidez e problemas ou malformações nos recém-nascidos na ilha do Hawaii (EUA), entre os anos de 1986 e 2002⁸⁷(B). Foi observado que 39% das crianças malformações congênicas eram filhos de mães que haviam consumido maconha na gravidez. Houve predomínio de defeitos congênicos associados ao sistema nervoso central, sistema cardiovascular, fissuras orais, membros e sistema gastrointestinal⁸⁷(B).

Uma das possíveis explicações para essas alterações centra-se em um grande corpo de evidências que sugere que a exposição aos canabinoides, os componentes psicoativos da planta

Cannabis sativa (maconha) e os seus homólogos endógenos, age por meio do acoplamento aos receptores da proteína G, em CB1 e CB2⁸⁸(B). Pesquisas anteriores já haviam descrito o impacto do consumo de cannabis na gravidez e os papéis potenciais dos endocanabinoides nas anormalidades de expressão da enzima que metaboliza os endocanabinoides (hidrolase do amido do ácido graxo = FAAH) em aborto espontâneo recorrente. Estudo encontrou a localização dos receptores CB1 presentes em todas as camadas da membrana, com expressão particularmente forte no epitélio amniótico, células reticulares e células da camada decídua materna⁸⁸(B). Isso torna a placenta humana um alvo provável para a ação do metabolismo, fato que pode estar associado a alterações na maturação cerebral da criança; corroborando essa hipótese existem achados recentes que associam consumo de cannabis periconcepcional a risco aumentado de anencefalia (OR = 1,7; IC95% 0,9-3,4)⁸⁹(B). Outros estudos também colaboram com esse entendimento do modo de ação dos canabinoides sobre o sistema nervoso central da criança. Uma das maneiras de entendermos esse fenômeno é avaliando o modo de ação dos canabinoides sobre o desenvolvimento de vários sistemas de neurotransmissores. Em particular, vários estudos têm demonstrado efeitos de canabinoides sobre a maturação catecolaminérgica⁹⁰(D), serotoninérgica^{91,92}(D), gabaérgica⁹²(D) e glutamatérgica⁹³(D).

Dois recentes estudos desenvolvidos reforçam essa hipótese glutamatérgica, ao estudar população de roedores prenhes sob a ação de canabinoides, onde demonstraram que a ativação crônica do receptor CB1 durante a gravidez prejudica a neurotransmissão glutamatérgica cortical na prole^{94,95}(D).

Em conjunto, esses resultados sugerem a existência de uma interação neuroquímica entre CB1 e receptores NMDA. Em particular, os resultados apresentados nesse estudo indicam que estimulação prolongada pré-natal do receptor CB1 pode levar a uma resposta reduzida do receptor NMDA cortical e também sobre os sistemas opióides⁹⁶(D). Tudo isso reforça a ideia que endocanabinoides desempenham um papel crítico no desenvolvimento cerebral, e que a segmentação do sistema endocanabinoide por exposição maternal a drogas canabinoides pode levar à permanente mudança no desenvolvimento neurocomportamental da prole exposta⁸⁶(D). Esses achados reforçam os de outro estudo que encontrou alterações meso-corticolímbicas, regiões cerebrais responsáveis pelo comportamento emocional, em fetos de mulheres que consumiram maconha durante a gravidez⁸⁵(B). No entanto, outros autores, após extensa revisão sobre as possíveis ações teratogênicas da maconha, afirmam que não há evidências claras de que o uso de cannabis durante a gravidez humana aumente o risco de defeitos congênitos, como resultado da exposição do feto à cannabis no útero⁹⁷(D). Há algumas evidências de que crianças expostas à maconha no útero podem apresentar alterações comportamentais e no desenvolvimento, que são transitórias e desaparecem nos primeiros meses pós-puerpério e esses efeitos são pequenos em comparação àqueles causados pelo uso do tabaco durante a gravidez e não foram observados em todos os estudos⁹⁷(D). Estudo de neuroimagem, envolvendo prole que esteve exposta à ação da maconha utilizada pela mãe durante a gravidez, constatou que essas crianças apresentavam mais erros em relação aos participantes não expostos. Esses resultados sugerem que a exposição pré-natal à maconha está relacionada a mudanças na atividade neural⁹⁸(B).

Por outro lado, fatores genéticos, ambientais e sociais também poderiam influenciar os efeitos neurobiológicos da exposição à cannabis intraútero em seres humanos.

Recomendação

O consumo de maconha durante a gestação pode ser associado a uma série de problemas obstétricos. Esse consumo também pode influenciar o desenvolvimento do feto, sendo associado à redução do peso e da altura no recém-nascido. Estudos apontam que crianças expostas ao THC durante a gestação podem apresentar problemas de desenvolvimento e prejuízos cognitivos em relação às funções executivas.

10. EXISTEM PREJUÍZOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E COGNITIVO NOS FILHOS DE USUÁRIAS CRÔNICAS DE MACONHA?

Atualmente, está claro que a maconha é mais prejudicial quanto mais cedo ocorrer o início de seu consumo, quanto mais anos de uso, quanto maior a concentração de THC e se houver exposição intrauterina⁹⁹(D).

A maconha é a droga ilícita mais usada por grávidas e estudos com animais e fetos humanos abortados evidenciam efeitos deletérios cerebrais decorrentes da exposição intrauterina à maconha que podem determinar alterações na vida adulta, inclusive na predisposição para o consumo da droga⁹⁸(B). Vários estudos demonstram que a maconha pode produzir alterações cognitivas; usuários crônicos apresentam déficits em várias áreas, incluindo aprendizado verbal, memória de curto prazo, atenção e funções executivas¹⁰⁰(B). O impacto cognitivo é maior quanto mais precoce e maior a duração do uso. Ainda não está

claro se as alterações cognitivas melhoram com a abstinência prolongada e estudos maiores, investigando a irreversibilidade dos déficits neuropsicológicos associados ao uso prolongado dessa substância, são necessários¹⁰¹(D). Observações a partir de estudos em que os animais foram expostos, no pré-natal ou durante o período da puberdade/adolescência, evidenciaram efeitos adversos imediatos sobre cognição e comportamento em comparação a animais expostos durante a vida adulta, assim como tais efeitos persistiram na idade adulta sem reexposição aos canabinoides¹⁰²(D).

Apesar de a maconha ser a droga ilícita mais usada pelas mulheres em idade reprodutiva, há relativa escassez de literatura sobre as consequências neurocomportamentais na prole e, particularmente, os efeitos intraútero na idade adulta¹⁰³(B). No entanto, há um grau de consistência nos dados limitados, tanto em estudos transversais como longitudinais, onde filhos de usuárias foram seguidos por alguns anos. Dois estudos de coorte se enquadram nessa categoria, um envolvendo uma amostra de baixo risco e, outro, uma amostra de alto risco^{104,105}(B).

O QI global não é afetado pela exposição pré-natal à maconha, mas os aspectos da função executiva no comportamento, em especial na análise, atenção e cognição visual e interpretação abstratas, estão negativamente associados com a exposição *in utero* à cannabis em crianças na adolescência e na idade adulta. Essa hipótese da influência do uso de maconha pré-natal nas funções executivas é examinada e discutida em relação aos efeitos (ou ausência de efeitos) em diferentes idades na prole, nos receptores de canabinoides e no pré-frontal^{104,105}(B).

As consequências da exposição pré-natal à maconha são sutis. Além disso, a pesquisa que forma a base da maior parte das observações relatadas nessa revisão suscita questões interpretativas que devem ser reconhecidas como a incapacidade de manipular o conjunto de fatores complexos que potencialmente influenciam os resultados dos estudos^{103(B)}^{106(D)}. Os dados disponíveis sugerem impactos negativos no curso da gravidez e sobre os neonatos.

Recomendação

Durante a fase inicial de desenvolvimento criança, há pouca evidência quanto ao efeito de maconha pré-natal no crescimento ou comportamento. No entanto, para além da idade de 3 anos, há uma confluência de resultados das diferentes coortes muito sugestiva de uma associação entre a exposição à maconha no pré-natal e os aspectos de comportamento cognitivo e funções executivas mediadas principalmente pela região pré-frontal. Cognições, como atenção / impulsividade, e resolução de problemas, situações que exigem a integração de habilidades básicas visuoperceptivas parecem particularmente afetadas. Embora haja um grau de consistência na literatura pré-natal, o número muito limitado de estudos, que têm seguido crianças para além da idade de 3 anos, enfatiza a necessidade de novas investigações bem controladas nessa área.

11. HÁ EVIDÊNCIAS QUE OS FATORES GENÉTICOS TENHAM PAPEL NO USO CRÔNICO DA MACONHA?

Há tentativas de identificar genes em nível molecular para explicar o consumo e abuso de cannabis. De um modo geral, os estudos com gêmeos apresentando abuso de maconha tentam

investigar em que medida a vulnerabilidade ao consumo dessa droga se deve a influências genéticas e/ou ambientais e os resultados têm sido inconsistentes. A primeira meta-análise de estudo com gêmeos usuários de maconha concluiu que a vulnerabilidade, tanto para o início do consumo de cannabis como para o uso abusivo, é substancialmente hereditária^{107(B)}. Esse estudo afirma que a vulnerabilidade para iniciar o uso de cannabis é, em parte, devido ao mesmo conjunto de genes que induzem ao progresso no uso da droga. A iniciação ao consumo tem 48% (IC 95% 38,8-56,4%) de vulnerabilidade relacionada com a hereditariedade para homens e 40% (IC 95% 30,0-49,2%) para mulheres, enquanto que o consumo e abuso de cannabis está relacionado com hereditariedade em 51% (IC 95% 37,9-64,9%) dos homens e 59% (IC 95% 44,3-72,71) das mulheres^{107(B)}.

Para as mulheres, há controvérsias, pois há trabalhos demonstrando que a contribuição genética relativa foi menor, e a contribuição ambiental superior, para a iniciação do consumo de cannabis em comparação ao uso problemático^{108(B)}. Isso pode ocorrer porque os estágios iniciais do processo de consumo de cannabis são mais sensíveis a fatores ambientais, como a disponibilidade de drogas e uso por pares, ao passo que a probabilidade de dependência é mais influenciada por fatores biológicos, tais como diferenças individuais na resposta física à droga.

Fatores genéticos que influenciam o consumo de maconha podem se sobrepor à influência de outros. A vulnerabilidade genética geral ao uso de drogas pode ser relacionada com genes subjacentes a características de personalidade como a busca da novidade, para

atributos bioquímicos ou para a vulnerabilidade psiquiátrica¹⁰⁸(B).

No entanto, em relação aos transtornos de abuso de droga em geral, estudos de associação ampla de genoma têm encontrado dezenas de genes que podem contribuir para a vulnerabilidade. Muitas dessas variantes genéticas são susceptíveis a alterar a especificação e manutenção de conexões neuronais¹⁰⁸(B)⁹⁶(D). Também constataram que a percepção do uso da substância entre irmãos, amigos e colegas da escola está fortemente associada com abuso/dependência de cannabis em adultos jovens. Influências ambientais são mais importantes no que refere ao início de uso de maconha para mulheres do que para os homens e sugerem que estas podem ser mais sensíveis aos programas de prevenção e intervenção.

Estudos realizados em famílias, gêmeos, envolvendo adotivos, sugerem relevância do fator hereditário no uso e dependência da cannabis, muito embora os fatores socioeconômicos e ambientais parecem ser mais relevantes^{109,110}(D).

Diversos estudos recentes têm encontrado associação da dependência com polimorfismo

associado ao gene ANKFN1, do cromossoma 17 e ao gene ABCB1, que alterariam a distribuição, degradação e o efeito do Delta 9 THC em indivíduos mais vulneráveis, tornando-os usuários crônicos ou dependentes. Entretanto, os estudos determinísticos nessa área ainda são incipientes¹¹¹(B)^{109,110}(D).

Recomendação

A vulnerabilidade, tanto para a iniciação ao consumo de cannabis como para o uso abusivo, é substancialmente hereditária, em parte devido ao mesmo conjunto de genes que induzem ao progresso no uso de cannabis. Para as mulheres, a contribuição genética relativa foi menor, e a contribuição ambiental superior, para a iniciação do consumo de cannabis. Influências ambientais são mais importantes no que refere ao início de uso de maconha para mulheres do que para os homens e sugerem que estas podem ser mais sensíveis aos programas de prevenção e intervenção.

CONFLITO DE INTERESSE

Ferreira PEMS: Recebeu reembolso para participação em congressos patrocinados pela empresa Pfizer.

REFERÊNCIAS

1. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352:1611-6.
2. Castle DJ, Murray R. Marijuana and madness: psychiatry and neurobiology. New York: Cambridge University Press; 2004. 218p.
3. Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:885-95.
4. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374:1383-91.
5. Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:807-20.
6. Elkashef A, Vocci F, Huestis M, Haney M, Budney A, Gruber A, et al. Marijuana neurobiology and treatment. *Subst Abus* 2008;29:17-29.
7. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2011.
8. Fonseca AM, Galduróz JC, Noto AR, Carlini EL. Comparison between two household surveys on psychotropic drug use in Brazil: 2001 and 2004. *Cien Saude Colet* 2010;15:663-70.
9. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994;2:244-68.
10. Saibro P, Ramos S. Consumo de substâncias psicoativas em estudantes de ensino médio e fundamental de escola pública e privada de Porto Alegre. In: XV Congresso da Associação Brasileira de Estudos sobre Álcool e Drogas; setembro 2003; São Paulo. p.32.
11. Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA* 2004;291:2114-21.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
13. Newcomb MD, Felix-Ortiz M. Multiple protective and risk factors for drug use and abuse: cross-sectional and prospective findings. *J Pers Soc Psychol* 1992;63:280-96.
14. Back SE, Payne RL, Wahlquist AH, Carter RE, Stroud Z, Haynes L, et al. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011;37:313-23.
15. Ridenour TA, Cottler LB, Compton WM,

- Spitznagel EL, Cunningham-Williams RM. Is there a progression from abuse disorders to dependence disorders? *Addiction* 2003;98:635-44.
16. Justinova Z, Goldberg SR, Heishman SJ, Tanda G. Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:285-99.
17. Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, Martin BR. Cannabinoid precipitated withdrawal by the selective cannabinoid receptor antagonist, SR 141716A. *Eur J Pharmacol* 1995;282:R1-2.
18. Rodríguez de Fonseca F, Carrera MR, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997;276:2050-4.
19. Abood ME, Sauss C, Fan F, Tilton CL, Martin BR. Development of behavioral tolerance to delta 9-THC without alteration of cannabinoid receptor binding or mRNA levels in whole brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;46:575-9.
20. Dennis M, Godley SH, Diamond G, Tims FM, Babor T, Donaldson J, et al. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. *J Subst Abuse Treat* 2004;27:197-213.
21. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011;116:142-50.
22. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng WY, Levin FR. A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. *Am J Addict* 2009;18:53-64.
23. Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S, et al. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict* 2004;13:21-32.
24. Pearson FS, Prendergast ML, Podus D, Vazan P, Greenwell L, Hamilton Z. Meta-analyses of seven of the National Institute on Drug Abuse's principles of drug addiction treatment. *J Subst Abuse Treat* 2012;43:1-11.
25. Martin G, Copeland J. The adolescent cannabis check-up: randomized trial of a brief intervention for young cannabis users. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:407-14.
26. Liddle HA, Rowe CL, Quille TJ, Dakof GA, Mills DS, Sakran E, et al. Transporting a research-based adolescent drug treatment into practice. *J Subst Abuse Treat* 2002;22:231-43.
27. Liddle HA. Treating adolescent substance abuse using multidimensional family therapy. In: Weisz JR, Kazdin AE, eds. *Evidence-based psychotherapies for chil-*

- dren and adolescents. 2nd ed. New York: Guilford; 2010.
28. Liddle HA, Dakof GA, Parker K, Diamond GS, Barrett K, Tejeda M. Multi-dimensional family therapy for adolescent drug abuse: results of a randomized clinical trial. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2001;27:651-88.
29. Rigter H, Pelc I, Tossmann P, Phan O, Grichting E, Hendriks V, et al. INCANT: a transnational randomized trial of multidimensional family therapy versus treatment as usual for adolescents with cannabis use disorder. *BMC Psychiatry* 2010;10:28.
30. Phan O, Henderson CE, Angelidis T, Weil P, van Toorn M, Rigter R, et al. European youth care sites serve different populations of adolescents with cannabis use disorder. Baseline and referral data from the INCANT trial. *BMC Psychiatry* 2011;11:110.
31. Vandrey RG, Budney AJ, Moore BA, Hughes JR. A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am J Addict* 2005;14:54-63.
32. Gruber AJ, Pope HG, Hudson JI, Yurgelun-Todd D. Attributes of long-term heavy cannabis users: a case-control study. *Psychol Med* 2003;33:1415-22.
33. Smith NT. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction* 2002;97:621-32.
34. Vandrey R, Budney AJ, Kamon JL, Stanger C. Cannabis withdrawal in adolescent treatment seekers. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:205-10.
35. Beardsley PM, Balster RL, Harris LS. Dependence on tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;239:311-9.
36. Fredericks AB, Benowitz NL. An abstinence syndrome following chronic administration of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1980;71:201-2.
37. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 1999;141:385-94.
38. Kouri EM, Pope HG Jr, Lukas SE. Changes in aggressive behavior during withdrawal from long-term marijuana use. *Psychopharmacology* 1999;143:302-8.
39. Crowley TJ, MacDonald MJ, Whitmore EA, Mikulich SK. Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:27-37.
40. Perkonig A, Lieb R, Höfler M, Schuster P, Sonntag H, Wittchen HU. Patterns of cannabis use, abuse and dependence over time: incidence, progression and stability in a sample of 1228 adolescents. *Addiction* 1999;94:1663-78.

41. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) 2006. Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Office of Applied Studies, Substance Abuse and Mental Health Services, Rockville, MD. Disponível em: <http://www.oas.samhsa.gov/nsduh/2k5nsduh/2k5results.pdf>. Acesso em: 4/1/2012.
42. Mittleman MA, Lewis RA, MacLure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
43. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;377:732-40.
44. Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML. Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breath hold duration. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:560-9.
45. Karabulut A, Cakmak M. ST segment elevation myocardial infarction due to slow coronary flow occurring after cannabis consumption. *Kardiol Pol* 2010;68:1266-8.
46. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Nata-
rajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:679-89.
47. Indlekofer F, Piechatek M, Daamen M, Glasmacher C, Lieb R, Pfister H, et al. Reduced memory and attention performance in a population-based sample of young adults with a moderate lifetime use of cannabis, ecstasy and alcohol. *J Psychopharmacol* 2009;23:495-509.
48. Jungerman FS, Laranjeira R, Bressan RA. Cannabis: what is the extent of its harmful effects? *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:5-6.
49. Fried P, Watkinson B, James D, Gray R. Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *CMAJ* 2002;166:887-91.
50. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marijuana: a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27:231-9.
51. Cha YM, White AM, Kuhn CM, Wilson WA, Swartzwelder HS. Differential effects of delta9-THC on learning in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;83:448-55.
52. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JL, Cohan G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003;69:303-10.
53. Kempel P, Lampe K, Parnefjord R, Hennig J, Kunert HJ. Auditory-evoked potentials and selective attention: different ways of information processing in cannabis users and controls. *Neuropsychobiology* 2003;48:95-101.

54. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* 2000;19:1-22.
55. Anderson BM, Rizzo M, Block RI, Pearlson GD, O'Leary DS. Sex, drugs, and cognition: effects of marijuana. *J Psychoactive Drugs* 2010;42:413-24.
56. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:849-63.
57. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Höfler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011;342:d738.
58. Tijssen MJ, Van Os J, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo K, Wichers M. Risk factors predicting onset and persistence of sub threshold expression of bipolar psychopathology among youth from the community. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:255-66.
59. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
60. Agrawal A, Nurnberger JI Jr, Lynskey MT; Bipolar Genome Study. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011;185:459-61.
61. Henquet C, Krabbendam L, Graaf R, ten Have M, van Os J. Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord* 2006;95:103-10.
62. De Pradier M, Gorwood P, Beaufils B, Adès J, Dubertret C. Influence of the serotonin transporter gene polymorphism, cannabis and childhood sexual abuse on phenotype of bipolar disorder: a preliminary study. *Eur Psychiatry* 2010;25:323-7.
63. Lagerberg TV, Sundet K, Aminoff SR, Berg AO, Ringen PA, Andreassen OA, et al. Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:397-405.
64. Gao K, Chan PK, Verduin ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, et al. Independent predictors for lifetime and recent substance use disorders in patients with rapid-cycling bipolar disorder: focus on anxiety disorders. *Am J Addict* 2010;19:440-9.
65. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degehardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002;325:1195-8.
66. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariente C, Mondelli V, Marques TR, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195:488-91.
67. Double DB. Cannabis and psychosis:

- let's start from the null hypothesis. *BMJ* 2006;332:303.
68. Every-Palmer S. Warning: legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 2010;105:1859-60.
69. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 2001;158:2033-7.
70. Moreau JJ. Du hachisch et de l'alienation mentale: etudes psychologiques. Paris: Librairie de Fortin Mason; 1845.
71. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-6.
72. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.
73. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.
74. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
75. Núñez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:173-8.
76. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.
77. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996;91:1585-614.
78. O'Tuathaigh CM, Hryniewiecka M, Behan A, Tighe O, Coughlan C, Desbonnet L, et al. Chronic adolescent exposure to Δ -9-tetrahydrocannabinol in COMT mutant mice: impact on psychosis-related and other phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2262-73.
79. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2008;21:494-502.
80. Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, et al. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2010;35:42-7.
81. Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, et al. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 2008;3:1398-403.

82. Aldington S, Harwood M, Cox B, Wetherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008;31:280-6.
83. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 2005;35:265-75.
84. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/index.php>.
85. Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL. In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. *Biol Psychiatry* 2004;56:909-15.
86. Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V. Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology* 2011;214:5-15.
87. Forrester MB, Merz RD. Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986-2002. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70:7-18.
88. Park B, Gibbons HM, Mitchell MD, Glass M. Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. *Placenta* 2003;24:990-5.
89. van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, Werler MM, Druschel CM, Roeleveld N, et al. Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2009;20:60-6.
90. Fernández-Ruiz J, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci* 2000;23:14-20.
91. Molina-Holgado F, Alvarez FJ, Gonzalez I, Antonio MT, Leret ML. Maternal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) alters indolamine levels and turnover in adult male and female rat brain regions. *Brain Res Bull* 1997;43:173-8.
92. Garcia-Gil L, de Miguel R, Romero J, Perez A, Ramos JA, Fernández-Ruiz JJ. Perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure augmented the magnitude of motor inhibition caused by GABA(B), but not GABA(A), receptor agonists in adult rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:277-83.
93. Suárez I, Bodega G, Fernández-Ruiz J, Ramos JA, Rubio M, Fernández B. Down-regulation of the AMPA glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2/3 in the rat cerebellum following pre- and perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure. *Cerebellum* 2004;3:66-74.
94. Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Tanganelli S, Finetti S, et al. Prenatal exposure to the CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 causes learning disruption associated with impaired cortical NMDA receptor function and emotional

- reactivity changes in rat offspring. *Cereb Cortex* 2005;15:2013-20.
95. Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Finetti S, Mazzoni E, et al. Prenatal exposure to the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 and carbon monoxide reduces extracellular glutamate levels in primary rat cerebral cortex cell cultures. *Neurochem Int* 2006;49:568-76.
96. Fernández-Ruiz J, Gómez M, Hernández M, Miguel R, Ramos JA. Cannabinoids and gene expression during brain development. *Neurotox Res* 2004;6:389-401.
97. Hall WD, Degenhardt L, Linskey MT. The health and psychological effects of cannabis use. Monograph Series No. 44. 2nd ed. Canberra. Commonwealth Department of Health and Aged Care; 2001.
98. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:533-42.
99. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:1-11.
100. Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:521-32.
101. Dalterio SL, Fried PA. The effects of marijuana use on offspring. In: Sondegger TB, ed. Perinatal substance abuse. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992. p.161-83.
102. Solowij N. Long-term effects of cannabis on the central nervous system, in: Kalant H, Corrigal W, Hall W, Smart R. (Eds.) *The Health Effects of Cannabis*, Addiction Research Foundation, Toronto, 1999, p. 195-265.
103. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:427-36.
104. Fried PA, Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1988;10:305-13.
105. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1998;20:293-306.
106. Fried PA. Behavioral evaluation of the older infant and child. *Handbook of Developmental neurotoxicology*. San Diego: Academic Press; 1998.
107. Verweij KJ, Zietsch BP, Lynskey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, et al. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problema-

- tic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* 2010;105:417-30.
108. Agrawal A, Lynskey MT, Hinrichs A, Grucza R, Saccone SF, Krueger R, et al. A genome-wide association study of DSM-IV cannabis dependence. *Addict Biol* 2011;16:514-8.
109. Agrawal A, Lynskey MT. The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction* 2006;101:801-12.
110. Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction* 2008;103:1069-81.
111. Benyamina A, Bonhomme-Faivre L, Picard V, Sabbagh A, Richard D, Blecha L, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and increased risk of cannabis dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1270-4.