

Diretrizes da AMB/ABP Uso e Dependência de Maconha

Pedro Eugenio M. S. Ferreira^ψ, Carlos Alberto I. Salgado ^α,

José Miguel Chatkin^β, Gustavo Chatkin^Δ, Mario Francisco Juruena ^Ω

Ana Cecilia Petta Roselli Marques

^ψ Psiquiatra, Mestre e Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde- PUCRS- Área de Concentração em Neurociências, Professor Doutor do Núcleo de Formação Específica em Neurociências da Escola de Medicina/ PUCRS; Coordenador do Ambulatório em Dependências Químicas/ADEQUI do Hospital São Lucas da PUCRS, Presidente do Centro de Estudo de Psiquiatria Integrada/CENESPI.

^α Psiquiatra. Especialização em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo. Mestrado em Psiquiatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pesquisador do ProDAH - Programa de Déficit de atenção/hiperatividade do HCPA/UFRGS. Diretor da Direção da Villa Janus - Tratamento das Adicções de Porto Alegre - RS. Membro do Conselho Consultivo da ABEAD.

^β Pneumologista. Mestre e Doutor em Medicina Interna/Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pós-Doutorado pela University of Toronto. Professor Titular de Clínica Médica da Escola de Medicina- PUCRS

^Δ Pneumologista do Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas-PUCRS. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde- PUCRS- Professor de Clínica Médica da Escola de Medicina da PUCRS.

^Ω Psiquiatra, Mestre pelo Depto. de Psicobiologia da UNIFESP/EPM, Mestre em Affective Neuroscience, na Universiteit Maastricht- Holanda, Doutorado na Universidade de Londres, Pós-doutorado na USP e no King's College London. Professor de Psiquiatria no Depto. Psychological Medicine do Instituto de Psiquiatria, Psicologia e Neurociências - King's College London. UK.

Psiquiatra, Doutora em Ciências pelo Depto. de Psicobiologia da UNIFESP/EPM, Membro do Conselho Consultivo da ABEAD e da Comissão de Drgas da ABP. Supervisora do Programa Periscópio, a Política de Drogas do município de Tarumã, SP.

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. Estes 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.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

- 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

1. Auxiliar o médico que faz atendimento no Sistema Único de Saúde em todos os outros níveis a detectar precocemente, orientar, tratar ou encaminhar ao serviço especializado o usuário problemático de substâncias, as diretrizes assistenciais baseadas em evidências científicas.
2. Fundamentar as políticas preventivas e as medidas de controle da oferta desta substância, em especial.

INTRODUÇÃO

Décadas de desinformação, adoção de medidas para controle da oferta de drogas sem respaldo científico, vem produzindo cada vez mais confusão, contradição e ambivalência na sociedade brasileira. A exposição à queima do tabaco para aqueles que não fumam, e o uso de álcool por motoristas na condução de veículos, são eventos já registrados como danosos no imaginário coletivo. As consequências do uso crônico da maconha e outras drogas, ainda carecem de divulgação sobre os estudos realizados nas últimas duas décadas e carregam o estigma de “droga leve, natural, que não faz mal”, principalmente entre os adolescentes, tornando a prevenção uma política distante.

A influência da justiça criminal na "guerra às drogas", os atuais esforços dos ativistas para flexibilizar o uso e a engenhosidade farmacológica visando o lucro privado, vem agindo na contramão das evidências científicas. O Uruguai foi o primeiro país latinoamericano a legalizar a produção, a distribuição, a comercialização e o uso desta substância. Contemporaneamente, vários estados norte-americanos o fizeram ou estão em processo de fazê-lo. O impacto destas ações e conseqüentemente, o aumento do acesso, da disponibilidade e do uso da substância e suas conseqüências, vem sendo acompanhados pela epidemiologia mundial (UNODC, UNGASS), pela Organização Mundial de Saúde e pelas instituições não governamentais que estudam o tema. Os resultados das pesquisas são preocupantes, pois modificam o desenvolvimento humano, desde o feto até o adulto, muitos dos quais são citados nesta revisão.

EPIDEMIOLOGIA

A maconha, nome popular da *Cannabis sativa*, é a droga ilícita mais usada no mundo, a terceira mais conhecida e usada recreacionalmente, depois do tabaco e do álcool. Amplo estudo realizado nos Estados Unidos encontrou um risco de dependência de 9% para usuários de maconha, atingindo até 16% entre aqueles com iniciação mais precoce na adolescência; 32% para tabaco, 23% para heroína, 17% para cocaína e 15% para álcool. Taxas semelhantes foram obtidas em estudos posteriores⁹(A)¹⁸(A).

A pesquisa sobre comorbidade nos Estados Unidos (*National Comorbidity Survey*) analisou uma amostra representativa da população americana e encontrou que 4% dos entrevistados (15 e 54 anos) preencheram critérios para dependência de maconha, com um risco maior de desenvolvimento de dependência entre 1 e 3 anos após a primeira experiência^{21,22}(A). 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 um 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). Este aumento pode estar relacionado, em parte, ao aumento do potencial aditivo da maconha, ou seja, houve um aumento de 66% no teor de Δ^9 -THC na amostra analisada em 2001-2002 (5,11%) comparativamente a de 1991-1992 (3,01%)²²(**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 anos²³(**A**). Há diferenças significativas entre o gênero, sendo mais frequente entre os homens do que em mulheres (22% versus 15%), e sendo frequente a associação com o tabagismo²⁴(**A**).

A Associação Psiquiátrica Americana realizou um estudo retrospectivo do grupo de trabalho sobre Transtornos por Uso de Substâncias para elaborar a 4ª versão do Manual Diagnóstico de Transtornos Mentais, e constatou uma progressão para dependência nos abusadores de álcool e cannabis, mas não nos de cocaína e de opiáceos²⁵(**B**). Outro estudo apontou que de cada 11 indivíduos que usaram maconha no mínimo, uma vez na vida, pelo menos 1 desenvolveu dependência em 10 anos pelos critérios da DSM IV-TR¹⁹(**D**). O uso eventual de maconha tende a evoluir para o uso regular e daí para a dependência.

O relatório da World Drug Survey (2016) mostrou que em 2014 cerca de 4% da população mundial consumia maconha, taxa aparentemente estável desde o ano de 1998¹⁵(**D**). O uso é intermitente e limitado, no entanto, estima-se que 20 a 30% a consomem semanalmente e 10% diariamente (**+ 2 refs**)

Hassin DS, Sarvet A, Cerdá M, Keves KM, Stohl M, Galea S, Wall MM. US Adult Illicit Cannabis Use, Cannabis Use Disorder and Medical Marijuana Laws. JAMA Psychiatry. 2017 Jun; 74(6): 579-610, (A);

Cailkins JP, Kilmer B, Reuter PH, Midgette G. Cocaine's fall and marijuana's rise: questions and insights based on new estimates of consumption and expenditures in US drug markets. Addiction. 2015 May;110(5):728-36) (B).

No Brasil o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas (CEBRID) em 2005 encontrou nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, 5% de uso na vida, e no Sudeste, 8,4% **(refs)**. Em 2012 foi realizado o 2º Levantamento Nacional sobre Drogas (LENAD II) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), financiado pela Secretaria Nacional sobre Drogas (SENAD), envolvendo 4.200 domicílios de 14 municípios com mais de 1.000.000 de habitantes, representativos da população brasileira. Cerca de 3,4% dos adolescentes e 2,5% dos adultos usaram nos últimos 12 meses, 5,8% dos adultos e 4,3% dos adolescente referiram já terem usado esta substância pelo menos uma vez na vida¹⁶(A). A prevalência de consumo de maconha no Brasil se manteve estável, quando comparou-se com o levantamento anterior realizado em 2006¹⁷(B).

A DEPENDÊNCIA

Pesquisas com animais comprovaram um dos critérios que compõem a Síndrome de Dependência, o desenvolvimento da tolerância, ou seja, a necessidade de doses maiores de maconha para obter os mesmos efeitos antes atingidos com doses menores²⁶(B). Em relação aos seres humanos os sinais de tolerância são bem documentados, e em regra gerais aparecem com doses acima de 3mg/kg/dia²⁷⁻²⁹(D). Apesar do aumento das pesquisas, poucos são os estudos randomizados e longitudinais. Consequentemente, os danos causados pela maconha são subestimados, pois não são tão facilmente detectados¹(D).

Quadro 1 – Tipos de Usuários (refs)

Usuários regulares/pesados: os que fumam diariamente ou quase todos os dias.

Estimativa da carga: números de cigarros de maconha fumado por dia x número de anos que fuma. Ex: 1 cigarro/dia, durante 5 anos

Para o tabaco a carga tabágica é estimada pelo número de cigarros fumado por dia x número de anos/20. Ex: 20 cigarros/dia x 30 anos/20

PADRÃO

A adolescência é um momento de maior vulnerabilidade e que pode favorecer a experimentação e a manutenção do uso de substâncias. Fatores de risco como o baixo rendimento escolar, uso de álcool e o tabaco, ou o grupo de amigos usuários, o envolvimento em atos de delinquência, a desestrutura familiar, entre outros, contribuem para a iniciação e manutenção do uso de maconha, assim como de escalada para outras substâncias⁵(C).

A maconha é um componente causal de patologia mental que interage com outros, tais como vulnerabilidade genética, condições ambientais e de neurodesenvolvimento^{8(A)}. 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, proporcionará dados mais precisos sobre as conseqüências do uso agudo e crônico da maconha^{11(A);12(A);13(A);14(A)}.

Estudos mostram que os indivíduos têm iniciado o uso bem mais cedo e a concentração de delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), principal substância com poder dependógeno, aumentou muito^{8(A)}. Há apresentações com concentração 30% maior do que há 20 anos^{2(D)}^{3(D)}. Quanto mais cedo, frequente e prolongado o uso, maior a vulnerabilidade para posteriores problemas.

Embora grande parte da investigação sobre a maconha e saúde mental incidiu sobre a sua relação com a Psicose, a dependência é o problema mais comum. Estima-se que 9% das pessoas que experimentem esta droga desenvolvam dependência^{18(A)}. A dependência de maconha, um transtorno mental adquirido, com características de cronicidade e recorrência, caracterizado por compulsão, impulsividade, envolve áreas responsáveis pelo aprendizado e memória, resultando em consumo repetitivo da substância, em detrimento das conseqüências negativas, critérios estes, presentes no Manual de Transtornos Mentais, quarta edição, texto revisado (DSM-IV-TR)¹⁹. No DSM V²⁰, abuso e dependência foram reunidos em um único diagnóstico: "transtorno de uso de cannabis" (TUC) (APA, 2013). Na atual classificação, os problemas relacionados à maconha variam em um continuum, iniciando pelo uso recreativo, regular e evoluindo para o uso dependente, quando se instala a Síndrome de Dependência, o que causa polêmica até hoje^{18(A)}. O reconhecimento da existência dessa síndrome é importante, pois seu desenvolvimento pode aumentar o risco de transtornos psiquiátricos graves como psicoses, bipolaridade, depressão, ansiedade e transtornos da personalidade^{21(A)}. **A rápida progressão do primeiro ao consumo de maconha para uso regular e para uso dependente entre os adolescentes, diminuiu a chance de se aplicar a prevenção.**

A Síndrome de Abstinência ocorre quando a concentração desta substância no sangue e outros tecidos declina, em um indivíduo que manteve um uso pesado e prolongado, evidenciada por um conjunto de alterações fisiológicas, comportamentais e cognitivas desagradáveis, que levam ao reinício do uso para seu alívio^{14(A)}. Frequentemente, nesses períodos, passa utilizando a substância

durante o dia inteiro, começando logo após o despertar²⁰(**D**). Os estudos sugerem que a abstinência é mais prevalente entre os adolescentes usuários de maconha que procuram por tratamento (84,4%), apesar de uma frequência relativamente baixa de reconhecimento do problema (37,8%) por parte dos profissionais da saúde e dos próprios pacientes⁵¹(**B**). A presença da síndrome geralmente ocorre em pacientes com um perfil psiquiátrico pré-morbido grave (bipolares e depressivos) (+ 1 ref). Não perceber os sintomas e sinais da abstinência reforça a crença sobre o “baixo risco da maconha” e pode, minimizar as consequências.

Bonnet U, Preuss U. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* 2017; 8: 9–37) (**A**).

Estudo recente comparou a abstinência de nicotina com a de maconha: são semelhantes em magnitude e curso do tempo⁵³(**B**)⁵⁴(**B**). Os critérios de classificação da Síndrome de Abstinência da Maconha no DSM V são: A. a cessação do uso intenso e prolongado de maconha; B. 3 ou mais dos seguintes sintomas surgidos dentro de vários dias após a interrupção: 1. irritabilidade; 2. nervosismo; 3. alteração do sono; 4. diminuição do apetite; 5. inquietação; 6. humor deprimido; 7. sintomas físicos e desconforto²⁰(**D**). Os usuários diários desenvolvem sintomatologia mais intensa que os usuários esporádicos. Os sintomas de privação mostram um pico de gravidade 10 dias após a última utilização, seguido por um declínio gradual ao longo dos 20 dias seguintes.

A revisão do conceito de Síndrome de Abstinência da maconha deixou clara sua existência, como fator de recidiva e a alteração de bem estar do dependente⁵⁵(**D**),⁵⁶(**A**),¹⁴(**A**),⁵⁷(**A**),⁵⁸(**A**). Existem fatores já estudados que podem interferir no seu aparecimento: uso concomitante de outras drogas, ambiente social e personalidade do usuário⁵⁴(**B**).

Um estudo feito em uma população de 72 adolescentes (14 a 19 anos), mostrou que o tipo de sintomas de abstinência neles é semelhante aos encontrados em adultos na mesma situação, com exceção da magnitude (mais brandos na adolescência). O tempo de uso e a frequência aumentam a intensidade da abstinência e, provavelmente, a gravidade da dependência⁵³(**B**).

O Δ 9-THC foi administrado pelas vias intravenosa de macacos, intramuscular e oral observaram-se sintomas de abstinência, após a interrupção da administração da substância, tais como, agressividade, anorexia, bruxismo, irritabilidade, observados em humanos^{59,60}(**D**). Usuários de maconha internados receberam placebo, 20 e 30 mg de Δ 9-THC oral e 30 mg. Aqueles com placebo

apresentaram muitos sintomas (ansiedade, depressão, irritabilidade, diminuição da qualidade e da quantidade de sono)⁶¹(**A**).

Uma pesquisa conduzida por 28 dias evidenciou agressividade em pacientes que tinham interrompido o uso de maconha desde o início do estudo (comprovado por testes toxicológicos de urina diários). Este resultado de um aumento da agressividade é observado do terceiro ao sétimo dia de abstinência. Os pacientes que faziam uso diário de maconha ficaram visivelmente mais agressivos do que os que fumavam eventualmente⁶²(**C**).

A progressão rápida do uso inicial para o regular de maconha foi descrita por 78,6% dos adolescentes americanos (165 homens e 64 mulheres) entre 13-19 anos, mais rápida ainda se associada ao álcool. Destes, 82,1% apresentavam transtorno de conduta; 17,5%, depressão maior e 14,8% transtorno com déficit de atenção/hiperatividade. Aproximadamente, 1/3 da amostra admitiu não ter controle sobre seu consumo⁶³(**A**). Dois terços deles relataram abstinência, 35% afirmaram sentir vontade de parar de usar maconha, mesmo tendo história de tentativas anteriores frustradas. Estudo com a população alemã, 27,3% da amostra (14 a 17 anos), afirmaram ter vivenciado algumas tentativas frustradas de interrupção do uso⁶⁴(**A**).

Um dos motivos que dificulta a assimilação dos conceitos científicos é o contexto sociocultural e a dinâmica legislativa, que flexibiliza as leis, diminuindo a percepção de risco e aumentando a aceitação social do uso⁵²(**B**). A tendência atual é rever a importância do papel da maconha como fator de agravamento à saúde, principalmente, entre os adolescentes na vida escolar e social. Estudar a influência da mídia quando divulga uma pesquisa sobre alguns dos canabinóides para uso médico sem esclarecer o suficiente sobre a questão³⁰(**B**). E registrar que existem poucas pesquisas sobre as consequências associadas ao uso, quando comparadas com outras drogas, que diminui a adesão ao tratamento baseado em abstinência³⁰(**B**).

TRATAMENTO

O tratamento é composto por intervenções psicossociais como a terapia Cognitivo Comportamental; a Entrevista Motivacional e o Manejo de Contingência (Contingency Management)^{32,33}(**D,A**), as Terapias de Família e de Suporte e as psicofarmacológicas^{30,31}(**B,D**). A Terapia Multidimensional Familiar (Multidimensional Family Therapy), a MDFT é um programa de tratamento ambulatorial para adolescentes com problemas de comportamento baseado na

abordagem familiar, que foi eficaz em adolescentes com diferentes gravidades do abuso e dependência de maconha^{43(B)}^{44(D)}. Ao comparar a MDFT com a terapia de grupo e a intervenção educacional multifamiliar, as três mostraram benefício. A primeira foi superior em relação às duas citadas, ao avaliar o desempenho acadêmico, social e familiar, além de manutenção do benefício, no seguimento de até 1 ano^{45(A)}.

Em 2003, os governos da Bélgica, França, Alemanha, Holanda e Suíça concordaram que havia necessidade de um programa de tratamento para adolescentes dependentes de maconha por meio de um estudo transnacional chamado INternational CAnnabis Need for Treatment, o INCANT, ensaio randomizado controlado que comparou a MDFT com tratamento convencional (TAU) ou seja, intervenções comportamentais, incluindo a Psicoterapia Individual, a Terapia Cognitivo Comportamental e a Incentivo-motivacional (Contingency Management). As avaliações foram feitas no início e aos 3, 6, 9 e 12 meses, após a randomização. Um total de 450 casos (13 a 18 anos) foram avaliados, na Bélgica, Suíça, França, Alemanha e Holanda (Bruxelas, Berlim, Paris, Haia e Genebra). O estudo incluiu adolescentes com TUC e pelo menos um pai disposto a participar. A randomização foi estratificada quanto ao gênero, idade e nível de consumo. As entrevistas foram aplicadas para o estudo do padrão de consumo, funções mentais, problemas comportamentais e de funcionamento em relação à família, escola, colegas e tempo de lazer. A MDFT e a Terapia Individual (TI) reduziram as taxas de comportamentos externalizantes e internalizantes e melhoraram o funcionamento familiar dos adolescentes, sendo que a MDFT foi superior à TI quanto ao decréscimo nas taxas de sintomas externalizantes^{46,47(A)}.

A Terapia Cognitivo-Comportamental com Entrevista Motivacional mostrou-se efetiva em outro estudo^{32(A)}. O Programa de Doze Passos são parte integrante do tratamento da dependência de substâncias, pois melhoram a efetividade dos tratamentos^{50(D)}. Para tratar dependentes de maconha não foi utilizado. Ensaios clínicos randomizados com jovens usuários de maconha, avaliando a eficácia da intervenção breve, demonstraram reduções significativamente maior em 3 meses de seguimento^{42(A)}.

Ainda não existem medicações específicas para o tratamento de dependência de maconha, apesar das pesquisas com dronabinol, nefazodona, bupropiona, mitrazapina, divalproato de sódio, que não se mostraram melhores que o placebo^{34(A)},^{35(A)},^{36(A)},^{37(D)}.

Os estudos dos receptores canabinóides continuam utilizando os bloqueadores desses receptores³¹(**A**). Gorelick sugere que o propranolol possa ser eficaz para alguns sintomas de intoxicação; os antipsicóticos para psicose induzida por maconha, e gabapentina para a síndrome de abstinência da maconha, sendo que as medicações que não se mostraram eficazes foram: dronabinol e vários antidepressivos, anticonvulsivantes e ansiolíticos³¹(**D**). Mason e cols (2012) empregando a gabapentina demonstraram eficácia no tratamento com redução significativa de detecção de metabólitos de maconha nos testes toxicológicos urinários em relação ao placebo ($p=0,004$), assim como significativa redução da sintomatologia da Abstinência ($p<0.001$) e melhora das funções executivas ($p=0,029$)³⁸(**B**).

O Baclofeno, um agonista seletivo de GABA-B foi estudado para tratamento da síndrome de abstinência e prevenção de recaída em álcool e cocaína³⁹(**C**). Um estudo de Imbert e cols (2014) fornece suporte preliminar para a utilização de baclofeno no tratamento da dependência de maconha, especialmente para consumidores pesados⁴⁰(**C**). No entanto, são necessários mais estudos.

De um modo geral, os princípios de tratamento dos Transtornos por Uso de Substâncias (TUS) combinam os tratamentos disponíveis às necessidades do paciente, sendo baseados nas melhores evidências disponíveis até o momento⁴¹(**D**).

Na Europa, até recentemente, os transtornos relacionados ao uso de maconha entre adolescentes, como transtornos mentais e comportamentais, não eram vistos como necessitando de tratamento. Isso mudou consideravelmente⁴⁸(**A**). O risco que a maconha representa para a saúde do adolescente não pode ser mais negligenciado, uma vez que estes são mais vulneráveis ao uso desta substância, podendo comprometer o seu estágio de desenvolvimento mental e causar significativos prejuízos à cognição, nos jovens que apresentam uma diátese para a psicose. As medidas de política de saúde pública devem usar uma perspectiva multifacetada e estratégica, a fim de evitar que adolescentes consumam esta droga⁴⁹(**B**).

COMORBIDADES

A relação entre o uso da maconha e as morbidades psiquiátricas entre 15 e 35 anos vem causando interesse ao longo da última década, especialmente, na faixa etária em função de aspectos do tratamento. Estima-se que, nos Estados Unidos, entre 2004 e 2011, o número de admissões de pacientes adolescentes

entre 12 e 17 anos com problemas decorrentes da maconha nas Emergências hospitalares aumentou, significativamente, passando de 80 para 100 visitas por por 100.000 habitantes ($p < 0,001$)⁶⁵(A). A exposição precoce à maconha pode ser associada a uma maior probabilidade de ocorrência de transtornos mentais necessitando atendimento médico⁶⁶(D). No entanto, somente parte destes pacientes com estes problemas de saúde decorrentes do consumo de maconha são vistos por profissionais da saúde^{32,67}(A).

Nos últimos anos, investiu-se em pesquisas visando avaliar a amplitude dos efeitos do uso desta droga, pois os maiores prejuízos relacionados ao uso são os transtornos mentais, cognitivos e estruturais do sistema nervoso central³(D). O uso crônico de maconha tem sido associado com o aumento das taxas de ansiedade, depressão, bipolaridade e esquizofrenia⁴(D);⁵(A);⁶(A);⁷(A)⁷⁶(A).

Outro transtorno comórbido associado ao é a dependência de outras substâncias, provavelmente intermediado, por um ‘*overlapping* genético’ que, quando associado ao início precoce de uso de maconha, predispõe ao uso de outras substâncias psicoativas, depressão e suicídio⁷⁷(B).

PSICOSE

A utilização de maconha tem sido, consistentemente, associada com desencadeamento, agravamento e manutenção de transtornos mentais, sendo que os transtornos psicóticos são os mais graves e com maiores evidências¹⁰⁶(D)¹⁰⁷(B). Alguns estudos investigaram a relação do consumo de maconha com a precipitação ou agravamento de episódios de depressão e bipolaridade^{108,109}(A)^{110,111}(B). A 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 lítio estão associados a consumo⁷⁸(A),¹¹²(B)¹¹³(A).

A associação entre o uso da maconha e sintomas psicóticos é descrita na literatura desde o século XIX ¹²⁴(D). A partir da década de 1980, houve vários registros sólidos da associação entre o uso da maconha e sintomas psicóticos, incluindo a associação entre o uso da maconha e o desencadeamento de esquizofrenia. Estudo de seguimento avaliou 45.570 militares ao longo de 15 anos e descreveu que indivíduos em uso “pesado” da droga (mais que 50 ocasiões neste período) mostraram um risco 6 vezes maior para o desencadeamento de esquizofrenia em relação aos não usuários (RR=6,0). Apontou o uso da droga como um provável fator independente relacionado à esquizofrenia¹²⁵(A). Outro

estudo analisou 50.087 indivíduos e o uso de maconha foi associado a um risco maior de desenvolvimento de esquizofrenia tanto para usuários apenas de maconha como para 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). Portanto, o uso da droga pode ser associado ao desencadeamento da esquizofrenia com a possibilidade de uma relação causal¹²⁶(A).

A idade de início do uso de maconha é um dos fatores preditivos para o aparecimento de transtornos psiquiátricos, posteriormente¹⁰²(D). Investigações longitudinais demonstram uma associação consistente entre o uso de maconha na adolescência e psicose, e portanto, evitável¹⁰³(D). O alerta em saúde pública de que o consumo de maconha pode aumentar o risco de psicoses¹⁰⁴(A). A ligação entre o consumo e esquizofrenia pode decorrer de causalidade direta, interações gene-ambiente, etiologia, ou auto-medicação compartilhada para os sintomas pré-mórbidos¹⁰⁵(A).

Atualmente, observa-se que houve um aumento de consumidores no início da adolescência com padrão mais intenso de consumo, e o aumento da taxa de primeiro episódio psicótico precoce (PEP) foi encontrada¹¹³(A),¹¹⁴(B).

Uma das possíveis relações causais entre consumo de maconha e episódios psicóticos pode residir nas mudanças genéticas introduzidas no cultivo desta droga, hoje com uma maior concentração do $\Delta 9$ -tetra-hidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC), quando pacientes com primeiro episódio de psicose faziam uso diário de maconha¹¹⁷(B). Este estudo concluiu que estes pacientes, ao consumirem maconha de alta potência (*sinsemilla*, sem semente ou *skunk*), tornavam-se mais suscetíveis a desenvolverem surto psicótico. No sudeste de Londres, onde foi realizado este estudo, continha entre 12% e 18% de $\Delta 9$ -THC. Uma das possíveis explicações para o aumento de psicose em usuários de maconha de alta potência pode residir na capacidade deste princípio ativo aumentar a concentração de dopamina em regiões cerebrais. Multiplica-se por 6 a chance de desenvolver psicose para os usuários frequentes de maconha (OR=6,4) e por 2 para quem faz uso por mais de 5 anos (OR=2,1)¹⁰⁹(A). Uma série de estudos sobre o aumento de dopamina estimulado pelo $\Delta 9$ -THC e o surgimento de psicose precoce foram desenvolvidos¹¹⁸(D). A potência da cannabis e padrão de uso foram investigados e associados à mudanças no corpo caloso (CC) (sua organização microestrutural) e o aparecimento do PEP em indivíduos sem psicose, comparando usuários e não-usuários¹¹⁹(A). Os CC de 56 pacientes consumidores em PEP (37) e 43 indivíduos sem psicose (22) por meio de tractografia (ressonância magnética que avalia fibras

nervosas por tensor de difusão de imagem): na amostra total, os usuários de maconha de alta potência apresentaram maior média de difusão no CC, sendo que os usuários diários com ou sem psicose tiveram alteração maior na organização microestrutural do CC¹¹⁹(A).

A maconha sintética (composto adulterado com canabinóides sintéticos, agonista do receptor de canabinóides, como o JWH-018) mostra riscos de desenvolvimento de psicose e overdose¹⁰⁹(A). O primeiro estudo foi desenvolvido em 2010¹²⁰(D). Este estudo examina os efeitos do JWH-018 em uma população psiquiátrica, onde os relatos de episódios de ansiedade e reagudizações de perturbações psicóticas, associadas ao uso foram frequentes: com doença psicótica, 69% dos que fumaram esta droga, reagudizaram e depois melhoraram. O JWH-018 pode precipitar psicose em indivíduos vulneráveis, que devem evitar o uso.

Existe consenso na literatura de que a maconha pode causar sintomas psicóticos agudos, tais como paranóia, dependente da dose¹²²(A). Aqueles com uma doença psicótica que não cessam têm um prognóstico pior, do que aqueles que param¹²³(A).

Estudo recente examinou 410 pacientes com PEP e 370 controles populacionais. O risco de ter um episódio agudo de psicose aumenta 3 vezes naqueles com transtorno esquizotípico se usar skunk (Δ 9-THC sete vezes maior que na maconha), em comparação com aqueles que nunca consumiram maconha (OR 2.92, $p=0.001$). O uso diário de skunk induziu a um maior risco de psicose quando comparado aqueles que não usam (OR ajustado 5.4; $p=0.002$)¹²⁷(A).

Um estudo de coorte, acompanhando 1037 indivíduos, desde o nascimento até os 26 anos, com avaliações de sintomas psicóticos e o uso de drogas, aos 11, aos 15, aos 18 anos e aos 26 anos de idade, por meio de relatos próprios e avaliação de sintomas psiquiátricos concluiu que o uso de maconha aos 15 e 18 anos foi associado à ocorrência de sintomas psicóticos aos 26 anos em 10%, em comparação com 3% do grupo controle, mesmo quando a ocorrência de sintomas psicóticos (com características esquizofreniformes)¹²⁸(A). Replicando o estudo, uma pesquisa longitudinal foi realizada na Holanda com 4.045 indivíduos sem evidências de sintomas psicóticos e 59 indivíduos com sintomas psicóticos confirmou que o uso de maconha aumenta o risco de psicose e piora o prognóstico do quadro naqueles com psicose primária¹²⁹(A). O uso da maconha foi avaliado ao longo dos 3 anos do estudo e multiplicou-se por 2,76 vezes a chance (OR=2,76) de ocorrência de sintomas psicóticos; considerando-se sintomas psicóticos graves

com necessidade de cuidados médicos a chance aumenta para 24 vezes (OR=24,17). Mais de 50% dos casos de psicoses foram atribuídos ao abuso e dependência de maconha.

Foram selecionados estudos prospectivos que avaliaram a sequência temporal entre o uso de maconha e o aparecimento de sintomas psicóticos. Em 6, os dados mostram a existência de uma associação significativa entre o uso de e transtornos psicóticos, risco aumentado entre 1,2 e 2,8), particularmente entre os indivíduos vulneráveis à psicose no momento da inclusão¹³¹(D). Existe uma associação entre o uso de maconha e desenvolvimento de psicoses, entre elas, a esquizofrenia¹³⁰(B).

Na Nova Zelândia, um estudo de coorte com 1.265 crianças (desde nascimento até os 25 anos) os sujeitos foram avaliados quanto ao uso de maconha e sintomas psicóticos aos 18, 21 e 25 anos: usuários diários de maconha apresentaram uma probabilidade multiplicada por 1,6 a 1,8 de manifestar sintomas psicóticos em relação aos não usuários. Este estudo sugere que a relação causal, provavelmente, é no sentido de que o uso da maconha desencadearia fenômenos psicóticos e não o inverso¹³¹(D).

Estes achados são confirmados no estudo desenvolvido para avaliar se o uso de maconha aumenta risco de resultados psicóticos de forma independente dos efeitos da intoxicação aguda¹⁰⁹(A). O Δ 9-THC (particularmente, em alta doses) pode causar psicose transitória, dependente da dose aguda (sintomas positivos e negativos da esquizofrenia). Além disso, estudo epidemiológico prospectivo, longitudinal, relata consistentemente uma associação independente entre o uso e esquizofrenia em que o consumo de maconha precede psicose, principalmente aquela com alta potência e alto teor de Δ 9-THC¹³⁴(A).

TRANSTORNO DE HUMOR

A associação entre uso de maconha em pacientes bipolares com características de cicladores rápidos e elevado grau de ansiedade presente também foi observada. Há associação frequente entre consumo elevado de maconha em pacientes que fazem abuso ou dependência de cocaína, com OR=2,39 para abuso e OR=4,87 para dependência, podendo também, nestes casos, predispor à depressão e ao suicídio⁷⁷(B). Uso pode ser responsável pelo desencadeamento de transtornos do humor bipolar e tentativa de suicídio⁷⁸(A),⁷⁹(A).

Metanálise recente mostrou que existe a associação entre o uso de maconha e a exacerbação dos sintomas maníacos em pacientes com transtorno bipolar primário, um aumento de 3 vezes no aparecimento das crises¹¹⁵(**D**). Estudos passaram a investigar a relação do consumo de maconha com a precipitação ou agravamento de episódios de transtornos do humor¹⁰⁹(**A**)¹¹²(**B**). O consumo de maconha afeta à expressão sintomatológica de mania e subsequente risco de desenvolver transtorno bipolar¹¹²(**B**). O uso de substâncias em bipolares pode estar associado a uma série de características negativas, como dificuldade na reabilitação, maior número de internações, piora na adesão ao tratamento, risco aumentado de suicídio, agressividade e a uma pobre resposta ao lítio¹¹¹(**B**).

Estudos longitudinais confirmam a hipótese que o uso prolongado e intenso de maconha esteja relacionado com um risco maior de desenvolvimento de doença bipolar e depressão maior em indivíduos inicialmente sem esses quadros¹²¹(**B**).

ANSIEDADE

Apesar de que a direção causal entre uso de maconha, ansiedade e medo não esteja bem estabelecida, é um dos quadros observados, frequentemente. Segundo metanálise recente, os Transtornos de Ansiedade podem ocorrer entre usuários infrequentes de maconha, como também, após o primeiro uso, e o desencorajamento⁸⁰(**D**),¹⁰(**D**). Alguns indivíduos podem experimentar um quadro mais grave com confusão, amnésia, delírios, alucinações, ansiedade, agitação e hipomania, sem muita mudança no comportamento, e que desaparecem após a abstinência, e cuja observação clínica associa a presença de transtornos mentais primários em usuários pesados¹¹⁷(**B**).

O uso frequente de maconha entre os jovens multiplica por cinco vezes a chance de depressão e ansiedade ao longo da vida (OR=5,6) e estes sintomas podem, além da ação direta da maconha, estar associados a eventos psicossociais, por exemplo, à 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 mentais¹¹⁶(**A**).

TRANSTORNOS MENTAIS PRIMÁRIOS E MACONHA

Entre os transtornos psiquiátricos primários mais frequentes destacam-se os transtornos psicóticos, transtornos do humor, transtornos de ansiedade e o déficit de atenção e hiperatividade⁹(**D**). Em uma amostra de canadenses adultos

com Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), encontrou-se uma robusta associação entre este transtorno e uso problemático de álcool e maconha, relevantes entre homens impulsivos e mulheres desatentas⁸²(A).

Pacientes portadores de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) têm três vezes mais chance de utilizar maconha (OR=3,36)¹¹⁴(B). Estes aspectos são melhores esclarecidos em um estudo evidenciando um elevado grau de depressão e ansiedade, principalmente entre mulheres jovens que utilizaram.

Da mesma forma, há evidência de que o desenvolvimento de psicose é dose-dependente, mais consistente para os indivíduos vulneráveis e para aqueles que tiveram o início precoce de maconha durante a adolescência¹³¹(D). Um estudo de coorte populacional realizado na Nova Zelândia encontrou 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). A interação entre predisposição genética e a exposição ambiental à maconha no desenvolvimento dos quadros psiquiátricos, já que os indivíduos portadores de genes relacionados com a esquizofrenia têm uma chance muito maior de desenvolver a doença quando usam maconha do que os que não têm o gene e que isto pode representar um estressor ambiental que interage com uma predisposição genética induzindo o transtorno psicótico¹³⁵(A) .

Usuários crônicos de maconha ou com alta potência e alto teor de $\Delta 9$ -THC e esquizofrênicos mostram volumes reduzidos na amígdala e hipocampo. Este achado pode explicar a pior evolução clínica nos indivíduos com esquizofrenia com uso de maconha, porque essas alterações morfológicas são susceptíveis de contribuir à exacerbação dos sintomas observados em esquizofrenia¹³⁶(A) . Estudo de metanálise descreveu um risco de 2,1 no sentido de que o uso de maconha pode desencadear sintomas psicóticos em pessoas vulneráveis e esta predisposição não poderia ser explicada por nenhuma outra variável¹¹¹(D).

Em estudo de revisão narrativa mostra a associação entre uso da maconha e sintomas psicóticos, descrevendo prováveis fatores genéticos associados ao desencadeamento de sintomas psicóticos⁹(D). A hipótese de que o consumo de maconha ($\Delta 9$ -THC) agrava os sintomas da esquizofrenia, porque envolvem desequilíbrio nos sistemas dopaminérgico e canabinoide com o aumento da liberação de dopamina^{132,133}(D). Quando a associação entre o uso de maconha e transtornos psiquiátricos é observada, geralmente ocorre a piora do transtorno psiquiátrico¹⁰²(D).

COGNIÇÃO

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 complexas^{86(A);87 (A);18(A);88 (A);89 (A) 90(A)91(B)}.

O uso crônico da maconha provoca déficits de aprendizagem, diminuição das habilidades mentais, especialmente, da atenção e memória, prejuízo da capacidade motora e diminuição progressiva da motivação. Usuários frequentes de maconha têm alterações sensíveis em relação à concentração e tendem a desenvolver problemas com a memória recente, além do prejuízo no desempenho de tarefas com etapas múltiplas^{4(D)}. A gravidade destes déficits cognitivos está diretamente relacionada à precocidade do envolvimento com esta droga e ao tempo de exposição à mesma^{92(D)}. Estudo prospectivo envolvendo 70 jovens canadenses, acompanhados dos 17 aos 20 anos, para a avaliação do impacto do consumo de maconha sobre o quociente de inteligência (QI) concluiu que o consumo recente de 5 ou mais cigarros de maconha por semana produziu um efeito negativo sobre QI global. Entre os usuários pesados que já não estavam usando a substância nos últimos meses, o efeito não foi observado. Portanto, a maconha não tem um impacto negativo a longo prazo sobre a inteligência global, em indivíduos que se tornaram abstêmios desta droga^{93(B)}.

Na Nova Zelândia, estudo de coorte de nascimento de 1.037 indivíduos de 38 anos de idade, nascidos entre 1972 e 1973, e uso persistente de maconha foi associada com uma redução de até 6 pontos de QI quando medidos à idade de 7-13 anos, com declínio evidente para aqueles que desenvolveram dependência de maconha na adolescência, e também entre aqueles que, com 38 anos, consumiram esta droga menos do que uma vez por semana^{94(A)}.

Outro estudo foi desenvolvido para avaliar os efeitos do uso regular da maconha sobre a neurocognição: usuários atuais pesados quando comparados aos não usuários de maconha, apresentaram, como esperado, pior desempenho cognitivo, incluindo o QI geral, a memória, a velocidade de processamento, o vocabulário, a atenção e o raciocínio abstrato. Os ex-fumantes de maconha não apresentaram estas alterações cognitivas, podendo levar à conclusão de que estes déficits cognitivos sejam reversíveis, após um período prolongado de abstinência da droga^{95(B)}. No entanto, estes resultados diferem de outros estudos recentes, envolvendo adolescentes usuários pesados de maconha que se tornaram abstinentes: mesmo após um mês de abstinência monitorada, os usuários de

maconha na adolescência ainda demonstraram déficits neuropsicológicos em comparação com os não-usuários, na 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, conseqüentemente, o desenvolvimento cognitivo, resultando em mais graves conseqüências cognitivas futuras, em comparação com o uso desta droga iniciado na vida adulta, possivelmente interrompa a poda da massa cinzenta ou a mielinização da substância branca, especialmente no córtex pré-frontal, principal sede das funções executivas superiores¹¹(C).

Um estudo de neuroimagem volumétrica do encéfalo por ressonância magnética de 4 Tesla detectou uma estrutura anormal (menor) no cortex orbito-frontal mediano (CPOFm) de usuários crônicos (4 anos) de maconha, durante a adolescência, que são consistentes com ruptura dos processos de desenvolvimento neurológico associadas. Esta alteração estrutural se relacionou significativamente com os défices neuropsicológicos sutis: deficiência nas funções executivas relacionada à atenção, pior atenção complexa e maior deficiência na memória de trabalho. A relação era positiva: entre os usuários de maconha havia uma relação entre as variáveis: memória de trabalho mais pobre, menor volume de CPOFm, que não se detectou no grupo de controles saudáveis. Além disso, o córtex orbitofrontal está localizado em estreita proximidade com redes subcorticais envolvidas no sistema de recompensa e emoção e está envolvida na via mesolímbico-dopaminérgica, um circuito chave na dependência de drogas⁹⁰(A). Estudos longitudinais descobriram que a iniciação ao uso de maconha precoce (antes dos 18 anos) está relacionada com cognição mais pobre, incluindo a atenção, capacidade executiva, QI verbal, e uma redução de desvio padrão sobre o QI em larga escala, mesmo após a abstinência prolongada⁹⁵(B).

Alterações cognitivas mais graves como dificuldades de aprendizagem entre adolescentes que se desenvolveram sob a ação da maconha, em comparação com adultos que não receberam esta droga durante sua neuromaturação⁹⁶(D). A hipótese que o uso precoce de maconha está associado ao aumento de anomalias morfométricas, eletrofisiológicas e cognitivas entre usuários de maconha adultos foi confirmada⁹⁷(B)^{98,99}(C). Mas não se sabe se a abstinência continuada da maconha a partir dos resultados a longo prazo, pode levar a uma completa recuperação cognitiva ou a desenvolvimentos neurológicos saudáveis subsequentes, entre os adolescentes usuários.

Crane e cols encontrou diferenças quanto ao sexo, idade de início do uso e funcionamento neuropsicológico: entre mulheres, o início precoce de maconha associou-se a níveis educacionais mais baixos, QI baixo e mães com baixa escolaridade baixa e alterações na memória episódica¹⁰⁰(A). Diferenças sexuais nos efeitos agudos da maconha sobre a cognição (atenção, flexibilidade cognitiva, a estimativa de tempo e processamento viso-espacial) em usuários ocasionais de maconha (que fumavam uma vez ao mês) em ambos os sexos¹⁰¹(B). As mulheres pediram para interromper a sessão de fumar com mais frequência do que os homens, provavelmente levando a uma subestimação das diferenças quanto às respostas individuais destas às vivências subjetivas de desprazer frente às alterações cognitivas.

É necessário informar os adolescentes e seus pais ou responsáveis sobre o potencial de riscos a longo prazo decorrentes do uso de maconha. Cabe enfatizar as consequências das possíveis alterações cognitivas decorrentes do uso pesado desta 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 estão associados a prejuízos cognitivos importantes, principalmente em funções executivas, memória e concentração, sendo que o uso pesado, particularmente nos adolescentes, poderão se apresentar de forma irreversível.

As evidências deixam claro que a maconha é mais prejudicial para o desenvolvimento neuropsicomotor quanto mais cedo ocorrer o início de seu uso, quanto mais anos de uso, quanto maior a concentração de THC e se houver exposição intra-uterina¹⁵⁶(D).

A maconha é a droga ilícita mais usada por grávidas e estudos com animais e fetos humanos abortados evidenciam efeitos deletérios cerebrais devidos à exposição intra-uterina à maconha que podem determinar alterações na vida adulta, inclusive na predisposição para o consumo da droga¹⁵⁴(B). Vários estudos mostram que a maconha pode produzir alterações cognitivas. Usuários crônicos apresentam déficits em várias áreas, incluindo aprendizado verbal, memória de curto prazo, atenção e funções executivas¹⁵⁷(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 desta substância são necessários¹⁵⁸(D). Evidências a partir de estudos em que os animais foram expostos no pré-natal ou durante o período da puberdade e adolescência observaram-se maiores efeitos adversos imediatos sobre cognição e comportamento, em comparação com animais expostos durante a vida adulta, assim como tais efeitos persistiram na idade adulta sem re-exposição aos canabinóides¹⁵⁹(D).

Em um estudo de coorte, o declínio no QI foi particularmente evidente para aqueles que desenvolveram dependência de maconha na adolescência, e manteve-se evidente, mesmo para aqueles que, com a idade de 38 anos, consumiram esta droga menos do que uma vez por semana⁹⁴(A).

Existe uma relativa escassez de literatura sobre as conseqüências neurocomportamentais na prole e particularmente, os efeitos intra-útero que aparecem na idade adulta¹⁶⁰(B). No entanto, há um grau de consistência nos dados, tanto em estudos transversais e longitudinais, onde filhos de usuárias foram seguidos por alguns anos em 2 estudos de coorte, um envolvendo uma amostra de baixo risco e, do outro, uma amostra de alto risco: o QI global não é afetado pela exposição, mas os aspectos da função executiva como a atenção, cognição visual e interpretação abstrata estão negativamente associados com a exposição, efeitos da droga nos receptores de canabinóides, e no pré-frontal^{161,162}(B). Apesar de não ter sido possível evitar a influência de todos os fatores complexos, o impacto durante a gravidez e no período neonatal devem ser considerados¹⁶⁷(D).

TRÂNSITO

Diversos estudos têm demonstrado um 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 com não usuários. Um estudo recente realizado na Noruega concluiu que dirigir sob ação da maconha oferece um risco de baixo a moderado de provocar colisão de trânsito⁸¹(A).

São descritas complicações orgânicas decorrentes do consumo de maconha: há piora de problemas preexistentes, como doenças brônquicas e infertilidade (reduz a quantidade de testosterona, a saúde dos espermatozoides, além de alterações de secreção de hormônios sexuais que poderiam ser associadas à maior dificuldade de implantação embrionária)¹⁰(D). Repercussões no

desenvolvimento do feto pelo consumo no período pré-natal foram encontradas¹(**A**).

SISTEMA RESPIRATÓRIO

A maconha contém 7.000 substâncias tóxicas à saúde e entre elas constam os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e outros carcinógenos em concentrações tão altas quanto as encontradas na folha do tabaco. Quando em combustão, tornam-se responsáveis por: aumento na frequência de processos inflamatórios das vias aéreas, bronquite crônica e doença pulmonar obstrutivo crônica (DPOC), sendo que a associação entre a maconha fumada e o desenvolvimento de câncer de pulmão permanece ainda inconclusivas⁶⁸(**C**),⁶⁹(**A**),⁷⁰(**C**),⁷¹(**A**). Estudos recentes sugerem uma ação broncodilatadora produzida pela maconha nos usuários em fase inicial do consumo⁷¹(**A**). Achados recentes relacionam o Δ 9-THC, justamente como protetor do aumento induzido pelas citocinas na permeabilidade do epitélio das vias aéreas por meio da ativação do receptor CB2, agindo desta forma como agente anti-inflamatório ao inibir as alterações induzidas pela inflamação na permeabilidade das células epiteliais das vias aéreas⁷²(**A**).

As complicações respiratórias da maconha decorrem de a sua fumaça apresentar uma relação de similaridade com a composição química daquela do tabaco¹³⁷(**B**). Exceto pela a nicotina, presente no tabaco, e os cerca de 60 canabinóides, presentes na cannabis, os efeitos do consumo da maconha pouco diferem do tabaco. Provavelmente devido ao fato de haver um menor número de estudos e com menor número de sujeitos, devido a 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, podem todos estes fatores explicar as diferenças observadas e os dados serem inconclusivos, apesar do emprego de métodos de pesquisa bem controlados.

O consumo de maconha está associado a um maior risco de sintomas respiratórios como tosse, sibilância, expectoração, asma e dispnéia⁶⁸(**A**). Contem substâncias tóxicas em concentrações tão altas quanto às encontradas na folha do tabaco e, quando fumada, tornam-se responsáveis por inúmeras consequências, tais como maior frequência de processos inflamatórios e infecciosos das vias aéreas, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC e enfisema com características diferentes de que quando é ocasionado por inalação da fumaça

do tabaco. Isso se deve ao modo de fumar a maconha ser distinto do que fumar tabaco: a inalação é muito mais longa e profunda, seguida de uma apneia prolongada (para que maiores quantidades de $\Delta 9$ -THC sejam absorvidas pela corrente sanguínea levando-o ao sistema nervoso central). Com isso, uma quantidade de alcatrão e da maioria das substâncias tóxicas se acumulam em maior concentrações nos pulmões. Essa fisiologia do fumar maconha leva a grandes bolhas nos pulmões, podendo ocasionar hiperinsuflação, pneumotórax, pneumomediastino e outras situações graves⁶⁸(A). No entanto, os estudos não conseguiram evidenciar declínio da função pulmonar ou obstrução ao fluxo aéreo, como ocorre com o consumo do tabaco, provavelmente em decorrência da ação broncodilatadora da maconha em sua fase de consumo inicial⁷¹(A) assim como à suposta ação antiinflamatória da maconha⁷²(A). Em alguns estudos detectou-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 um 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 tabagistas⁷¹(A)⁹⁷(B). Em outros estudos, com uso de exames de imagem pulmonar, também não evidenciaram a presença de enfisema nos moldes encontrados entre os usuários e tabaco. Especula-se se que o modo de fumar maconha, maiores volume por tragada (30 a 60% maior), a inspiração profunda e pausa inspiratória, poderia explicar o achado de hiperinsuflação, uma vez que não se deve à doença obstrutiva⁶⁸(A).

O consumo de maconha queimada pode ser cancerígena para o homem (presença de quantidades semelhantes de cancerígenos, os fumantes de maconha inalam mais profundamente, retém mais alcatrão e material particulado do que os consumidores de tabaco e, de estudos demonstrarem mutagenicidade em animais) mas os estudos, até o momento, são inconclusivos⁶⁸(A),⁶⁹(A),⁷⁰(C),⁷¹(A). Com relação ao câncer de pulmão e asma alguns demonstraram associação^{138,139}(C) e outros não¹⁴⁰(D), necessitando assim de mais estudos para confirmação. Também, diferentemente do tabaco, o aumento da incidência de cânceres em outros sítios como esôfago, pâncreas, rim e colo de útero, não foram comprovados até o momento. O uso misto maconha e tabaco tem sido o grande obstáculo para resultados mais consistentes.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Estudo envolvendo cerca de 4.000 pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio 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 com não usuários⁷²(**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 mundo⁷³(**B**). A maconha pode desencadear o infarto do miocárdio devido o aumento da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio, levando ao aumento do débito cardíaco. Os níveis de carboxiemoglobina se elevam a valores superiores ao do cigarro comum⁷⁴(**B**). Está descrita também a presença de insuficiência coronária e infarto do miocárdio por fluxo lento das artérias coronárias em pacientes dependentes de maconha⁷⁵(**A**).

FERTILIDADE

Há evidências de que o sistema reprodutivo feminino pode ser afetado pelo sistema endocanabinoide (SEC), particularmente, pelo Δ^9 -THC, que desregula o eixo hipotálamo-pituitário-ovariano, impedindo a liberação hipotalâmica do hormônio gonadotrófico e reduzindo a produção de estrógeno e de progesterona, induzindo a ciclos menstruais anovulatórios, gravidez ectópica e abortos espontâneos⁸³(**A**).

GESTAÇÃO

Uma questão atual diz respeito às consequências do uso de maconha no pré-natal, pois com mais acesso a droga mais mulheres em período fértil consomem. Com a exposição do feto à droga, altera-se seu desenvolvimento neurológico, resultando em hiperatividade, déficits cognitivos e mudanças nos receptores dopaminérgicos. O aumento da concentração de Δ^9 -THC na maconha produz alterações mais graves⁸⁴(**D**).

Um estudo desenvolvido por Warshak e colaboradores não encontrou evidências de aumento de risco de anomalias fetais, ainda que reconheçam que havia uma tendência destes recém-nascidos serem menores para a idade gestacional e necessitarem de cuidados em unidade de tratamento intensivo neonatal ⁸⁵(**B**). Sendo a maconha a substância ilícita mais consumida, durante a gravidez e amamentação¹⁴¹(**A**). Poder prever os efeitos do uso abusivo de maconha durante a gestação e amamentação e suas repercussões sobre o

desenvolvimento do sistema nervoso e comportamento do filho ao longo da vida, se constitui importante desafio e uma necessidade de desenvolvimento de estratégias para tratar o problema. Diversas variáveis devem ser levadas em conta como: o tempo de exposição, a dose e via de consumo da droga, além do uso concomitante de outras substâncias psicoativas¹⁴²(A). A estas dificuldades em documentar padrões de consumo e suas consequências, se somam as influência de fatores sociais e genéticos, na condução de estudos prospectivos.

Estudos utilizando animais roedores¹⁴³(D) constataram que a exposição maternal, mesmo a baixas doses de compostos canabinóides resultou em alterações na prole, particularmente na atividade locomotora atípica, assim como em alterações cognitivas, comportamentais e emocionais. Algumas das anormalidades comportamentais observadas podem estar relacionadas a alterações nos níveis de hormônio do estresse, cortisol, induzidas pela exposição maternal à maconha. Com isto estes autores concluíram que há crescentes evidências, baseadas em estudos animais, mostrando que as drogas canabinóides são neuroteratogênicas, induzindo a anormalidades duradouras predominantemente neurocomportamentais na prole exposta. Estes diversos achados pré-clínicos¹⁴³(D) alinham-se com os de outros estudos clínicos que relatam alterações na prole de gestantes usuárias de maconha, principalmente hiperatividade, deficiência cognitiva e emocional. Um estudo interessante foi desenvolvido avaliando o risco de consumo de maconha durante a gravidez e defeitos nos recém nascidos na ilha do Hawaii (USA) entre os anos de 1986 e 2002¹⁴⁴(A). Neste estudo encontraram, entre as mulheres usuárias de maconha na gravidez, resultados significativamente maiores do que o esperado, 39% de todos o nascidos com defeitos (de nascimento) nesta população estudada, eram filhos de mulheres que haviam consumido maconha na gravidez. E apresentavam-se com predomínio de defeitos congênitos associados ao sistema nervoso central, sistema cardiovascular, fissuras orais, membros e sistema gastrointestinal¹⁴⁴(B).

Em um estudo de coorte de nascimento, a dependência à maconha de uso persistente foi associada com uma redução de até 6 pontos de QI⁹⁴(A). Explicações para estas alterações centram-se em um grande corpo de evidências que sugere que a exposição aos canabinóides, os componentes psicoativos da planta *Cannabis sativa* (maconha) e os seus homólogos endógenos, agem através do acoplamento aos receptores da proteína G, em CB1 e CB2¹⁴⁵(B). Pesquisas anteriores já haviam descrito o impacto do consumo de cannabis na gravidez e os papéis potenciais dos endocanabinóides nas anormalidades de expressão da

enzima que metaboliza os endocanabinóides (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 e células reticulares e células da camada decídua materna¹⁴⁵(**B**). Isto torna a placenta humana um alvo provável para a ação dos canabinóides e seu metabolismo, estando relacionados, pelo menos em parte, com os maus resultados associados ao consumo de cannabis e consequentes patologia no sistema endocanabinóide durante a gravidez e período pós-natal, podendo provocar alterações na maturação do cérebro da criança. Corroborando com esta hipótese existem os achados recentes)que encontraram o consumo de cannabis periconcepcional parecendo estar associado com risco aumentado de anencefalia (OR = 1,7)¹⁴⁶(**B**). Outros estudos também colaboram com este entendimento do modo de ação dos canabinóides sobre, particularmente, o sistema nervosa central da criança. Uma das maneiras de entendermos este fenômeno é avaliando o modo de ação dos canabinóides sobre o desenvolvimento de vários sistemas de neurotransmissores. Em particular, vários estudos têm demonstrado efeitos de canabinóides sobre a maturação catecolaminérgica¹⁴⁷(**D**), serotoninérgica¹⁴⁸⁻¹⁴⁹(**D**), gabaérgica¹⁴⁹(**D**) e glutamatérgica¹⁵⁰(**D**). Dois estudos reforçam esta hipótese glutamatérgica, ao estudar população de roedores prenhes sob a ação de canabinóides, onde demonstraram que a ativação crônica do receptor CB1 durante a gravidez prejudica a neurotransmissão glutamatérgica cortical na prole^{151,152}(**D**).

Em conjunto, estes resultados sugerem a existência de uma interação neuroquímica entre CB1 e receptores NMDA. Em particular, os resultados apresentados indicam que uma estimulação prolongada pré-natal do receptor CB1 pode levar a uma resposta reduzida do receptor NMDA cortical e também no sistema opióide¹⁵³(**D**). Tudo isso reforça a idéia que endocanabinóides desempenham um papel crítico no desenvolvimento cerebral, e que a segmentação do sistema endocanabinóide por exposição a maconha pode levar à permanente mudanças no desenvolvimento neurocomportamental da prole exposta¹⁵³(**D**). Tais achados corroboram as alterações mesocorticolímbicas (comportamento emocional) em fetos de mulheres que consumiram maconha durante a gravidez, que se mantiveram com os ajustes de outras variáveis¹⁴¹(**A**).

Outro estudo de neuroimagem desenvolvido em prole que no pré-natal esteve exposta, constatou que estas crianças apresentavam mais erros em relação aos participantes não expostos,resultados que mostram mudanças na atividade

neural¹⁵⁴(**B**). Por outro lado, fatores genéticos, ambientais e sociais também podem influenciar os efeitos neurobiológicos da exposição à maconha intra-útero em seres humanos¹⁵⁵(**D**).

GENÉTICA

Os estudos com gêmeos, avaliando abuso de maconha, investigam se a vulnerabilidade ao consumo desta droga se deve a influências genéticas ou ambientais e os resultados não têm levado a consenso. A primeira metanálise de estudos com gêmeos usuários de maconha, a fim de obter estimativas mais precisas da magnitude relativa das influências genéticas e ambientais sobre o início da cannabis e o uso problemático concluiu que a vulnerabilidade, tanto para a iniciação ao consumo de cannabis quanto ao uso abusivo é fundamentalmente hereditária. Este estudo afirma que a vulnerabilidade para iniciar o uso de cannabis é, em parte, devida ao mesmo conjunto de genes que induzem ao progresso no uso de cannabis. A iniciação ao consumo tem 48% de vulnerabilidade relacionada com a hereditariedade para homens e 40% para mulheres, enquanto que o consumo e abuso de cannabis está relacionada com hereditariedade em 51% para homens e 59% para mulheres¹⁶⁴(**B**).

Em mulheres, há controvérsias, pois existem trabalhos demonstrando que a contribuição genética relativa foi menor, e a contribuição ambiental superior, para a iniciação do consumo de cannabis em comparação com uso problemático¹⁶⁵(**B**). Isso pode ocorrer porque os estágios iniciais do processo de consumo de cannabis são mais sensíveis a fatores ambientais, como estresse precoce, ambiente familiar adverso, 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.

A vulnerabilidade genética geral ao uso de drogas pode ser relacionada com genes subjacentes e características de personalidade como a busca da novidade, para atributos bioquímicos ou para a vulnerabilidade para desenvolver transtornos psiquiátricos¹⁶⁵(**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 esta vulnerabilidade. Muitas dessas variantes genéticas são susceptíveis de alterar a especificação e manutenção de conexões neuronais¹⁵³(**D**)¹⁶⁵(**B**). Também constataram que a percepção do uso da substância entre irmãos, amigos e colegas da escola estão fortemente associados com o abuso ou 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^{166,167}(**D**), muito embora os fatores sócio-econômicos e ambientais também sejam relevantes. Diversos estudos têm encontrado associação da dependência com polimorfismo associado ao gene ANKFN1, do cromossoma 17 e ao gene ABCB1, alterariam a distribuição, degradação e o efeito do $\Delta 9$ -THC em indivíduos mais vulneráveis tornando-os usuários crônicos ou dependentes^{166,167}(**D**)¹⁶⁸(**B**).

Três vias possíveis de interações entre genótipo, o consumo de cannabis e psicose têm sido exploradas. O genótipo DRD2 (OMIM 126450) influenciou a probabilidade do aparecimento de um transtorno psicótico em indivíduos que usaram maconha: entre os usuários ocasionais e diários, portadores do DRD2, rs1076560 e do T alelo a probabilidade de desenvolver psicose foi de 3 a 5 vezes maior¹⁶⁹(**A**).

Quadro 2: Efeitos agudos, crônicos e efeitos adversos da maconha	
Efeitos Agudos	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ansiedade e pânico, especialmente em usuários iniciais <input type="checkbox"/> Prejuízos em atenção, memória e no desempenho psicomotor durante a intoxicação. <input type="checkbox"/> Possível aumento do risco de acidentes se a pessoa dirige um automóvel sob efeito da maconha, especialmente se a maconha for usada junto com o álcool <input type="checkbox"/> Risco aumentado para sintomas psicóticos entre aqueles indivíduos vulneráveis pela história pessoal ou familiar
Efeitos Crônicos	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Bronquite crônica, possível relação com asma, e alterações histopatológicas que podem ser precursores para o desenvolvimento de cânceres, ainda em discussão dado o casuísmo pequeno após controlar para uso de tabaco e devido a possível viés de informação por ser droga ilícita. <input type="checkbox"/> Síndrome de Dependência de Maconha, caracterizada por incapacidade de parar ou controlar o uso da cannabis <input type="checkbox"/> Prejuízos de memória e atenção que permanecem enquanto o usuário fica cronicamente intoxicado, e que podem ou não ser reversíveis após abstinência prolongada.

<p>Possíveis Efeitos Adversos (a serem confirmados)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 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
<p>Grupo com maior risco para apresentação de efeitos adversos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❑ 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 a luz um bebe 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, 1998²(**D**); Volkow et al 2016⁴ (**D**)

Tabela 1. Principais efeitos adversos agudos e crônicos associados ao uso da maconha

Agudos
Ansiedade, Reação de pânico e sintomas psicóticos, mais frequentes em usuários recentes/iniciantes ou pesados
Redução 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
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-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 deficit de aprendizado, da memória e da atenção, em usuários pesados
Maior incidência de infecções respiratórias

Treinamento dos profissionais da saúde para desenvolvimento de habilidades na comunicação aos usuários sobre os riscos do consumo desta substância. A prevenção passa por uma maior conscientização da população quanto aos riscos decorrentes do consumo abusivo da maconha. Os profissionais da saúde devem estar atentos, também, à possibilidade da existência de comorbidades, tanto as psiquiátricas, quanto às físicas, assim como às possíveis

consequências negativas do consumo desta substância no pré-natal e as ações negativas sobre o desenvolvimento do feto. Por outro lado, levar em conta que existe uma tendência à legalização da maconha, como já está ocorrendo em alguns países e, conseqüentemente, uma minimização dos riscos de seu consumo, tanto por parte dos profissionais da saúde quanto da população em geral.

Existem evidências suficientes para alertar os jovens e a sociedade em geral que o uso de maconha pode aumentar o risco de desenvolver doença psicótica, doença afetiva bipolar, doença depressiva e ansiosa, se o uso de maconha se associar a vulnerabilidade individual ou familiar. Esta associação com cannabis pode desencadear, manter e agravar o curso e a refratariedade ao tratamento destes transtornos psiquiátricos.

A associação entre sintomas psicóticos e o consumo dos derivados da *Cannabis sativa* é longamente conhecida. Nos últimos trinta anos, diversos estudos têm estabelecido uma relação de causa e efeito, sendo evidente que o uso de maconha pode desencadear sintomas psicóticos. Estes 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. Atualmente considera-se o consumo de cannabis um fator de risco evitável para desenvolvimento de psicoses, incluindo a esquizofrenia.

O consumo de cannabis está associado a um maior risco de sintomas respiratórios como tosse e expectoração, mas os estudos ainda não evidenciaram declínio da função pulmonar ou obstrução ao fluxo aéreo, como ocorre com o consumo do tabaco. Os fatores relacionados: menor número de estudos e com pequeno número de sujeitos, desconhecimento da real prevalência do uso desta droga ser proscrita na grande maioria dos países, da elevada concomitância do consumo de maconha e tabaco, da falta de informação precisa da duração média do consumo ao longo dos anos e da forma de fumar, podem estar na raiz das diferenças observadas e certamente exerce influência no fato de muitos dados serem inconclusivos. No entanto é importante que o médico inclua na sua anamnese perguntas sobre consumo de maconha. Da mesma forma recomenda-se que este se mantenha atualizado com os resultados das pesquisas. Desta maneira poderá informar e educar os seus pacientes sobre esses possíveis riscos para a saúde decorrente do consumo desta substância que, mesmo com o uso recreativo, ainda assim confere riscos para saúde em geral e ao sistema respiratório em particular. Por outro lado, se recomenda o desenvolvimento de novos estudos com uma cuidadosa consideração das deficiências mencionadas

acima, incluindo investigações científicas básicas em modelo animal que aprofundem a exploração do impacto do consumo de maconha sobre o aparelho respiratório.

O uso de maconha durante a gestação pode ser associado a uma série de problemas obstétricos. Este consumo também pode influenciar o desenvolvimento do feto, sendo associado à redução do peso e altura do recém nascido. Estudos apontam que crianças, expostas à maconha durante a gestação, pode apresentar problemas de desenvolvimento e prejuízos cognitivos em relação às funções executivas. A exposição maternal durante a gestação a drogas canabinóides pode levar a permanentes mudanças no desenvolvimento neurocomportamental da prole exposta.

Na fase inicial de desenvolvimento infantil existem poucos estudos e poucas evidências para um efeito de maconha pré-natal sobre o crescimento ou comportamento. No entanto, para além da idade de 3 anos, há uma confluência dos resultados das diferentes coortes muito sugestivo de uma associação entre a exposição à maconha no pré-natal induz prejuízo neuropsicológico em diversos aspectos de comportamento cognitivo e funções executivas mediadas principalmente pela região pré-frontal. Funções cognitivas como atenção, impulsividade e resolução de problemas, em situações que exigem a integração de habilidades básicas de visuoperceptivas, parecem particularmente prejudicadas.

Recomendação: A interação da vulnerabilidade hereditária, em parte devida ao mesmo conjunto de genes que induzem ao progresso no uso de cannabis e das influências ambientais relaciona-se tanto a iniciação ao consumo de cannabis quanto ao uso abusivo. Em 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. Transtornos como as psicoses apresentam maiores evidências da influência genética.

Como a maconha é a droga ilícita mais usada em todo mundo, nos últimos 15 anos pesquisas vem aumentando. É a terceira mais popular, depois do tabaco e do álcool, se considerarmos o uso recreacional. Apesar de seu uso geralmente ser intermitente e limitado, de 20-30% dos usuários farão uso frequente e crônico, o

que leva a 9% de dependentes, taxa comparada à dependência de álcool, problema de saúde pública no Brasil e no mundo hoje.

REFERENCIAS

1. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry* 2016;15:195–204. (A)
2. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998 Nov 14;352(9140):1611-6. (D)
3. Castle, DJ and Murray R. Marijuana and madness: psychiatry and neurobiology. 2004, New York: Cambridge University Press. xvi, 218 p. (D)
4. Volkow N, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar;73(3):292-7. (D)
5. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M et al (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2: 233–238 (A)
6. González-Ortega I, Alberich S, Echeburúa E, Aizpuru F, Millán E, Vieta E, et al. (2015) Subclinical Depressive Symptoms and Continued Cannabis Use: Predictors of Negative Outcomes in First Episode Psychosis. *PLoS ONE* 10(4): e0123707 (A)
7. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med* 2006;36:1441-6.) (A)
8. Gage SH, Hickman M, and Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry* April 1, 2016; 79:549–556. (A)
9. Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Nov;8(11):885-95. D
10. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1383-91. (D)
11. 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 Sep;13(5):807-20. (C)

12. Padula CB, McQueeney T, Lisdahl KM, Price JS, Tapert SF. Craving is associated with amygdala volumes in adolescent marijuana users during abstinence. *Am J Drug Abuse*. 2015 Mar; 41(2): 127-132. (A)
13. Gilman JM, Kuster JK, Lee S, Lee MJ, Kim BW, Makris N et al. Cannabis Use Is Quantitatively Associated with Nucleus Accumbens and Amygdala Abnormalities in Young Adult Recreational Users. *J Neurosci* 2014 Apr; 34(16): 5529-5538. (A)
14. Lee D, Schroeder JR, Karschner EL, Goodwin RS, Hirvonen J, Gorelick DA, and Huestis MA. Cannabis Withdrawal in Chronic, Frequent Cannabis Smokers during Sustained Abstinence within a Closed Residential Environment. *Am J Addict*. 2014 May; 23(3): 234-242. (A)
15. [HTTP://WWW.UNODC.ORG/DOC/WDR_CHAPTER_1_CANNABIS.PDF](http://www.unodc.org/doc/wdr_chapter_1_cannabis.pdf). (D)
16. [HTTP://INPAD.ORG.BR/WP-CONTENT/UPLOADS/2014/03/LENAD-II-RELAT%B3RIO.PDF](http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2014/03/lenad-ii-relat%b3rio.pdf) <http://inpad.org.br/lenad/resultados/maconha/resultados-preliminares> (A)
17. 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 May;15(3):663-70. (B)
18. Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJA, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016; 2016 May: 301 (A)
19. American Psychiatric Association. (eds) *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders*. 4th edition, Text Revised (TR). (American Psychiatric Publishing, APA 2000). (D)
20. American Psychiatric Association. (eds) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th ed (American Psychiatric Publishing, APA 2013). (D)
21. Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, Jung J. et al. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec;72(12):1235-42 (A)
22. 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 May 5;291(17):2114-21. (A)
23. 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 Aug;63(2):280-96. (A)
24. Back SE, Payne RL, Wahlquist AH, Carter RE, Stroud Z, Haynes L, Hillhouse M, Brady KT, Ling W. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2011 Sep;37(5):313-23. (A)

25. Ridenour TA, Cottler LB, Compton WM, Spitznagel EL, Cunningham-Williams RM. Is there a progression from abuse disorders to dependence disorders? *Addiction*. 2003 May;98(5):635-44. (B)
26. Justinova Z, Goldberg SR, Heishman SJ, Tanda G. Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jun;81(2):285-99. (B)
27. Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, Martin BR. Cannabinoid precipitated withdrawal by the selective cannabinoid receptor antagonist, SR 141716A. *Eur J Pharmacol*. 1995 Aug 25;282(1-3):R1-2. (D)
28. 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 Jun 27;276(5321):2050-4. (D)
29. 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 Nov;46(3):575-9.(D)
30. Danovitch I, Gorelick DA. State of the Art Treatments for Cannabis Dependence. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Jun; 35(2): 309-326. (B)
31. Gorelick DA. Pharmacological Treatment of Cannabis-Related Disorders: A narrative Review. *Curr Pharm Des*. 2016 Aug 22 (D)
32. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 5;(5):CD005336. (D)
33. Dennis M, Godley SH, Diamond G, Tims FM, Babor T, Donaldson J, Liddle H, Titus JC, Kamner Y, Webb C, Hamilton N, Funk R. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. *J Subst Abuse Treat*. 2004 Oct;27(3):197-213. (A)
34. 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 Jul 1;116 (1-3):142-50. (A)
35. 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 Jan-Feb;18(1):53-64. (A)
36. Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S, Vosburg SK. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict*. 2004 Jan-Feb;13(1):21-32. (A)

37. 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.* 2011 Nov 23. (D)
38. Mason BJ, Crean R, Goodell V, Light JM, Quello S, Shadan F, et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Jun;37(7): 1689-98. (B)
39. Moeley KC, Baillie A, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. *Alcohol Alcohol.* 2014 Nov;49(6):654-60. (C)
40. Imbert B, Labrune N, Lancon C, Simon N. Baclofen in the management of cannabis dependence syndrome. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014 Feb; 4(1):50-52. (C)
41. 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.* 2011 Nov 23. (D)
42. Martin G, Copeland J. The adolescent cannabis check-up: randomized trial of a brief intervention for young cannabis users. *J Subst Abuse Treat.* 2008 Jun;34(4):407-14. (A)
43. Liddle HA, Rowe CL, Quille TJ, Dakof GA, Mills DS, Sakran E, Biaggi H. Transporting a research-based adolescent drug treatment into practice. *J Subst Abuse Treat.* 2002 Jun;22(4):231-43. (B)
44. Liddle, H.A., *Treating adolescent substance abuse using Multidimensional Family Therapy.* 2 edition ed. Evidence-based psychotherapies for children and adolescents, ed. K.A. Edited by: Weisz J. 2010, New York: Guilford. (D)
45. Liddle HA, Dakof GA, Parker K, Diamond GS, Barrett K, Tejada M. Multidimensional family therapy for adolescent drug abuse: results of a randomized clinical trial. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2001 Nov;27(4):651-88. (A)
46. Schaub MP, Henderson CE, Pelc I, Tossmann P, Phan O, Hendriks V, Rowe C, Rigter H. Multidimensional family therapy decreases the rate of externalising behavioural disorder symptoms in cannabis abusing adolescents: outcomes of the INCANT trial. *BMC Psychiatry.* 2014 Jan 31;14:26. (A).
47. Rigter H, Pelc I, Tossmann P, Phan O, Grichting E, Hendriks V, Rowe C. INCANT: a transnational randomized trial of multidimensional family therapy versus treatment as usual for adolescents with cannabis use disorder. *BMC Psychiatry.* 2010 Apr 9;10:28. (A)
48. Phan O, Henderson CE, Angelidis T, Weil P, van Toorn M, Rigter R, Soria C, Rigter H. European youth care sites serve different populations of adolescents

with cannabis use disorder. Baseline and referral data from the INCANT trial. *BMC Psychiatry*. 2011 Jul 12;11:110. (A)

49. Shapiro GK, Buckley-Hunter L. What every adolescent needs to know: cannabis can cause psychosis. *J Psychosom Res*. 2010 Dec; 69(6):533-9. (B)
50. Brigham GS. 12-step participation as a pathway to recovery: the Maryhaven experience and implications for treatment and research. *Sci Pract Perspect*. 2003;2(1):43-51. (D)

(<http://www.marijuana-anonymous.org/how-it-works/twelve-steps>)
51. Greene MC, Kelly JF. The prevalence of cannabis withdrawal and its influence on adolescents' treatment response and outcomes: a 12-month prospective investigation. *J Addict Med*. 2014 Sep-Oct; 8(5): 359-367. (B)
52. Roffman RA. Legalization of marijuana: unraveling quandaries for the addiction professional. *Front Psychiatry*. 2013;4:50. (B)
53. Vandrey RG, Budney AJ, Moore BA, Hughes JR. A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am J Addict*. 2005 Jan-Feb;14(1):54-63. (B)
54. Gruber AJ, Pope HG, Hudson JI, Yurgelun-Todd D. Attributes of long-term heavy cannabis users: a case-control study. *Psychol Med*. 2003 Nov;33(8):1415-22. (B)
55. Smith NT. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction*. 2002 Jun;97(6):621-32. (D)
56. Greene MC, Kelly JF. The prevalence of cannabis withdrawal and its influence on adolescents' treatment response and outcomes: a 12-month prospective investigation. *J Addict Med*. 2015. Sep-Oct; 8(5): 359-67. (A)
57. Allsop DJ, Copeland J, Norberg MM, Fu S, Molnar A, Lewis J, and Budnev AJ. Quantifying the Clinical Significance of Cannabis Withdrawal. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Jun; 35(2): 309-326. (A)
58. Hesse M, Thylstrup B. Time-course of the DSM-5 cannabis withdrawal symptoms in poly-substance abusers. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 258 (A)
59. Beardsley PM, Balster RL, Harris LS. Dependence on tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Nov;239(2):311-9. (D)
60. Fredericks AB, Benowitz NL. An abstinence syndrome following chronic administration of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980;71(2):201-2. (D)
61. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Feb;141(4):385-94. (A)

- 62.**Kouri EM, Pope HG Jr, Lukas SE. Changes in aggressive behavior during withdrawal from long-term marijuana use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Apr;143(3):302-8. (C)
- 63.**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 Mar 1;50(1):27-37. (A)
- 64.**Perkonigg 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 Nov;94(11):1663-78. (A)
- 65.**Zhu H, Wu LT. Trends and Correlates of Cannabis-involved Emergency Department Visits: 2004 to 2011. *Addict Med*. 2016 Aug 29) (A).
- 66.**Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5; 370(23): 2219-2227 (D).
- 67.**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. Available at: <http://www.oas.samhsa.gov/nsduh/2k5nsduh/2k5results.pdf>. Acesso em 04.01.2012. (A)
- 68.**Chatkin JM, Zabert G, Zabert I, Chatkin G, Jiménez-Ruiz CA, de Granda-Orive JI, Buljubasich D, et al. Lung Disease Associated With Marijuana Use. *Arch Bronconeumol*. 2017 Sep;53(9):510-515. (A)
- 69.**Zhang JR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Teare LP, Woll PJ, Orlow I et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015 Feb. 15; 136(4): 894-903. (A)
- 70.**Gates P, Jaffe A, Copeland J. Cannabis smoking and respiratory health: consideration of the literature. *Respirology*. 2014 Jul; 19(5): 655-62. (C)
- 71.**Martinasek MP, McGrogan JB, Maysonet A. A Systematic Review of the Respiratory Effects of Inhalational Marijuana. *Respir Care*. 2016 Aug 9 (A)
- 72.**Shang VC, Kendal DA, Roberts RE. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol reverses TNF α -induced increase in airway epithelial cell permeability through CB2 receptors. *Biochem Pharmacol*. 2016 Nov 15;120:63-71. (A)
- 73.**Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):732-40. (B)

74. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. Impact of Cannabis, Cannabinoids, and Endocannabinoids in the Lungs. *Front Pharmacol*. 2016 Sep 15;7:317 (B).
75. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders. *Am Heart Assoc*. 2014 Apr; 3(2): e000638. (A).
76. Davis GP, Compton MT, Wang S, Levin FR, Blanco C. Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Schizophr Res*. 2013 Dec;151(0):10.1016/j.schres.2013.10.018. (A).
77. Agrawal A, Lynskey MT. Cannabis Controversies: How genetics can inform the study of comorbidity. *Addiction*. 2014 Mar;109(3): 360-370 (B)
78. Lagerberg TV, Kvitland LR, Aminoff SR, et al. Indications of a dose-response relationship between cannabis use and age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2014;215(1):101–104 (A).
79. Leite RT, Nogueira S de O, do Nascimento JP, de Lima LS, da Nóbrega TB, Virgínio Mda S, Moreno LM, et AL. The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plast*. 2015;2015:434127 (A).
80. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population- a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:136 (D)
81. Rogeberg O, Elvik R. The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised. *Addiction*. 2016 Aug;111(8):1348-59 (A)
82. Kolla NJ, van der Maas M, Toplak ME, Erickson PG, Mann RE, Seeley J, Vingilis E. Adult attention deficit hyperactivity disorder symptom profiles and concurrent problems with alcohol and cannabis: sex differences in a representative, population survey. *BMC Psychiatry*. 2016 Feb 27;16:50 (A).
83. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med*. 2016 Jun; 89(2): 175–191 (A).
84. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Dec;213(6):761-78 (D)
85. Warshak CR, Regan J, Moore B, Magner K, Kritzer S, Van Hook J. Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes. *J Perinatol* 2015 Dec;35(12):991-5 (B).
86. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Jul;9(5):679-89. (A)

87. Hall W, Lynskey M. Long-term Marijuana Use and Cognitive Impairment in Middle Age. *JAMA Intern Med.* 2016 Mar;176(3):362-3. (PubMed) (A)
88. Carey SE, Nestor L, Jones J, Garavan H, Hester R. Impaired learning from errors in cannabis users: Dorsal anterior cingulate cortex and hippocampus hypoactivity. *Drug Alcohol Depend.* 2015 Oct 1;155:175-82. (A)
89. Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, Kunzi A, Kertesz SG, Levine DA, et al. Association Between Lifetime Marijuana Use and Cognitive Function in Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med.* 2016 Mar;176(3):352-61. (A)
90. Price JS, McQueeney T, Shollenbarger S, Browning EL, Wieser J, Lisdahl KM. Effects of marijuana use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Aug;232(16):2939-50. (A)
91. Indlekofer F, Piechatzek M, Daamen M, Glasmacher C, Lieb R, Pfister H, Tucha O, Lange KW, Wittchen HU, Schütz CG. 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 Jul;23(5):495-509. (B) ERA 74
92. Jungerman FS, Laranjeira R, Bressan RA. [Cannabis: what is the extent of its harmful effects?]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005 Mar;27(1):5-6. Epub 2005 Apr 18. (D)
93. 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 Apr 2;166(7):887-91. (B)
94. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houst R, Keefe RS, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 Oct 2;109(40): E2657-64. (A)
95. Tamm L, Epstein JN, Lisdahl KM, Molina B, Tapert S, Hinshaw SP, Arnold LE, Velanova K, Abikoff H, Swanson JM; MTA Neuroimaging Group. Impact of ADHD and cannabis use on executive functioning in young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Dec 1;133(2):607-14. (B)
96. 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 Mar;83(3):448-55. (D)
97. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.* 2003 Apr 1;69(3):303-10. (B)
98. 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(2):95-101. (C)

- 99.** 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):1-22. (C)
- 100.** Crane NA, Schuster RM, Mermelstein RJ, Gonzalez R. Neuropsychological Sex Differences Associated with Age of Initiated Use Among Young Adult Cannabis Users. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(4):389-401. (A)
- 101.** Anderson BM, Rizzo M, Block RI, Pearlson GD, O'Leary DS. Sex, drugs, and cognition: effects of marijuana. *J Psychoactive Drugs.* 2010 Dec;42(4):413-24.(B)
- 102.** Hanna RC, Perez JM, Ghose S. Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2016 Sep 9:1-14. (D)
- 103.** Schizophrenia Commission. *The Abandoned Illness: A Report by the Schizophrenia Commission.* London, England: Rethink Mental Illness; November 2012. (D)
- 104.** Kuepper R, van Os, Lieb R, Wittchen HU, Höfler M, Henquet Cécile et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study *BMJ* 2011; 342: d738. (A)
- 105.** Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(6):555-61. (A)
- 106.** Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Aug;28(5):849-63. (D)
- 107.** 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 Mar 1;342:d738. (B)
- 108.** Tijssen MJ, Van Os J, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo K, Wichers M. Risk factors predicting onset and persistence of subthreshold expression of bipolar psychopathology among youth from the community. *Acta Psychiatr Scand.* 2010 Sep;122(3):255-66. (A)
- 109.** Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007 Jul 28;370(9584):319-28. (A)
- 110.** Agrawal A, Nurnberger JI Jr, Lynskey MT; Bipolar Genome Study. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2011 Feb 28;185(3):459-61. Epub 2010 Jul 31. PubMed PMID: 20674039; PubMed Central PMCID: PMC2976789. (B)

111. Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J. Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord.* 2006 Oct;95(1-3):103-10. (B)
112. 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 Oct;25(6):323-7. (B)
113. Lagerberg TV, Sundet K, Aminoff SR, Berg AO, Ringen PA, Andreassen OA, Melle I. Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Sep;261(6):397-405. (A)
114. Gao K, Chan PK, Verduin ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, Bilali S, Brady KT, Findling RL, Calabrese JR. Independent predictors for lifetime and recent substance use disorders in patients with rapid-cycling bipolar disorder: focus on anxiety disorders. *Am J Addict.* 2010 Sep-Oct;19(5):440-9. (B)
115. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015 Jan 15;171:39-47.
116. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ.* 2002 Nov23;325(7374):1195-8. (A)
117. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009 Dec;195(6):488-91. (B)
118. Double DB. Cannabis and psychosis: let's start from the null hypothesis. *BMJ.* 2006 Feb 4;332(7536):303. (D)
119. Rigucci, S., Marques, T. R., Di Forti, M., Taylor, H., Dell'Acqua, F., Mondelli, V.,...Dazzan, P. (2016). Effect of high-potency cannabis on corpus callosum microstructure. *Psychological Medicine*, 46(4),841-54. (A)
120. Every-Palmer S. Warning: legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction.* 2010 Oct;105(10):1859-60. (D)
121. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2001 Dec;158(12):2033-7. (B)
122. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M (2013). What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162B: 661–70. (A)
123. Tarricone I, Boydell J, Panigada S, Allegri F, Marcacci T, Minenna MG et al(2014). The impact of substance use at psychosis onset on First Episode Psychosis

course: Results from a 1 year follow-up study in Bologna. *Schizophr Res* 153: 60–63 (A)

124. Moreau, JJ. *Du Hachisch et de l'Alienation Mentale: Etudes Psychologiques*. 1845, Paris: Librairie de Fortin Mason (English edition: New York, Raven Press; 1972). (D)
125. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987 Dec 26;2(8574):1483–6. (A)
126. 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 Nov 23;325(7374):1199. (A)
127. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M et al (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2: 233–238 (A)
128. 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 Nov 23;325(7374):1212-3. (A)
129. 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 Aug 15;156(4):319-27. (A)
130. Núñez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Mar;105(3):173-8.(B)
131. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2005 Mar;19(2):187-94 (D).
132. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1996 Nov;91(11):1585-614. (D)
133. O'Tuathaigh CM, Hryniewiecka M, Behan A, Tighe O, Coughlan C, Desbonnet L, Cannon M, Karayiorgou M, Gogos JA, Cotter DR, Waddington JL. Chronic adolescent exposure to Δ -9-tetrahydrocannabinol in COMT mutant mice: impact on psychosis-related and other phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Oct;35(11):2262-73. (D)
134. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, et al. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1509-17 (A)
135. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the

catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene × environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57 (10):1117-27. (A)

- 136.** van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium *Molecular Psychiatry* (2016) 21, 547–53
- 137.** Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, Desjardins S. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol*. 2008 Feb;21(2):494-502. (B)
- 138.** Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaim-Luzon V, Ayoub WB, Dari I, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Bartal M, Ayed FB, Sasco AJ. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1398-403. (C)
- 139.** Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-Associated Asthma and Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Sep 18. doi: 10.1007/s12016-017-8644-1 (C).
- 140.** Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*. 2005 Apr;35(3):265-75. (D)
- 141.** 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 Dec 15;56(12):909-15. (A)
- 142.** Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, Greene JM, Moffitt TE, Caspi A, Sears MR. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):42-7. (A)
- 143.** Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V. Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mar;214(1):5-15. (D)
- 144.** Forrester MB, Merz RD. Risk of selected birth defects with prenatal illicit drug use, Hawaii, 1986-2002. *J Toxicol Environ Health A*. 2007 Jan;70(1):7-18.(A)
- 145.** 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 Nov;24(10):990-5. (B)
- 146.** van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR, Werler MM, Druschel CM, Roeleveld N; National Birth Defects Prevention Study. Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2009 Jan;20(1):60-6. (B)

- 147.** Fernández-Ruiz J, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 2000 Jan;23(1):14-20. (D)
- 148.** 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(2):173-8. (D)
- 149.** 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 May-Jun;21(3):277-83. (D)
- 150.** 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(2):66-74. (D)
- 151.** Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Tanganelli S, Finetti S, Mazzoni E, Trabace L, Steardo L, Cuomo V, Ferraro L. 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 Dec;15(12):2013-20.(D)
- 152.** Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Finetti S, Mazzoni E, Trabace L, Carratù MR, Cuomo V, Tanganelli S, Ferraro L. 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 Nov;49(6):568-76. (D)
- 153.** Fernández-Ruiz J, Gómez M, Hernández M, de Miguel R, Ramos JA. Cannabinoids and gene expression during brain development. *Neurotox Res.* 2004;6(5):389-401.(D)
- 154.** Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol.* 2004 Jul-Aug;26(4):533-42. (B)
- 155.** Friedrich J, Khatib D, Parsa K, Santopietro A, Gallicano GI. The grass isn't always greener: The effects of cannabis on embryological development. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016 Sep 29;17(1):45 (D)
- 156.** 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 Jan-Feb;23(1):1-11.(D)
- 157.** Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol.* 2004 Jul-Aug;26(4):521-32. (B)

- 158.**Dalterio SL, Fried PA. The effects of marijuana use on offspring, in: Sonderegger T.B. (Ed.), *Perinatal Substance Abuse*, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1992, pp. 161- 83. (D)
- 159.**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, pp. 195- 265.(D)
- 160.**Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2003 Jul-Aug;25(4):427-36.(B)
- 161.**Fried PA, Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol Teratol.* 1988 Jul-Aug;10(4):305-13. (B)
- 162.**Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol.* 1998 May-Jun;20(3):293-306. (B)
- 163.**Fried, PA. Behavioral evaluation of the older infant and child. *Handbook of Developmental Neurotoxicology*, ed. LWCE. W. Slikker Jr. 1998, San Diego: Academic Press. (D)
- 164.**Verweij KJ, Zietsch BP, Lynskey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, Boomsma DI, Vink JM. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction.* 2010 Mar;105(3):417-30. (B)
- 165.**Agrawal A, Lynskey MT, Hinrichs A, Gruzca R, Saccone SF, Krueger R, Neuman R, Howells W, Fisher S, Fox L, Cloninger R, Dick DM, Doheny KF, Edenberg HJ, Goate AM, Hesselbrock V, Johnson E, Kramer J, Kuperman S, Nurnberger JI Jr, Pugh E, Schuckit M, Tischfield J; GENEVA Consortium, Rice JP, Bucholz KK, Bierut LJ. A genome-wide association study of DSM-IV cannabis dependence. *Addict Biol.* 2011 Jul;16(3):514-8. (B)
- 166.**Agrawal A, Lynskey MT. The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction.* 2006 Jun;101(6):801-12. (D)
- 167.**Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction.* 2008 Jul;103(7):1069-81. (D)
- 168.**Benyamina A, Bonhomme-Faivre L, Picard V, Sabbagh A, Richard D, Blecha L, Rahioui H, Karila L, Lukasiewicz M, Farinotti R, Picard V, Marill C, Reynaud M. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and increased risk of cannabis dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Oct 1;33(7):1270-4. (B)

169.Colizzi M, Iyegbe C, Powell J, et al. Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 2015;41(5):1171-82. (A)