

cannabis

Os efeitos sociais e de saúde do
uso não medicinal de cânabis



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS **Américas**

Os efeitos na saúde e sociais do uso não medicinal de cânabis



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**



**Organização
Mundial da Saúde**
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS **Américas**

Versão oficial em português da obra original em Inglês
The health and social effects of nonmedical cannabis use
© Organização Mundial da Saúde, 2016
ISBN: 978 92 4 151024 0

Os efeitos na saúde e sociais do uso não medicinal de cânabis
ISBN 978-92-75-71992-3

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2018**

Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença de Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>).

Nos termos desta licença, é possível copiar, redistribuir e adaptar o trabalho para fins não comerciais, desde que dele se faça a devida menção, como abaixo se indica. Em nenhuma circunstância, deve este trabalho sugerir que a OPAS aprova uma determinada organização, produtos ou serviços. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado. Para adaptação do trabalho, é preciso obter a mesma licença de Creative Commons ou equivalente. Numa tradução deste trabalho, é necessário acrescentar a seguinte isenção de responsabilidade, juntamente com a citação sugerida: "Esta tradução não foi criada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável nem pelo conteúdo nem pelo rigor desta tradução. A edição original em inglês será a única autêntica e vinculativa".

Qualquer mediação relacionada com litígios resultantes da licença deverá ser conduzida em conformidade com o Regulamento de Mediação da Organização Mundial da Propriedade Intelectual.

Citação sugerida. Os efeitos na saúde e sociais do uso não medicinal de cânabis. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2018. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças. Para comprar as publicações da OPAS, ver www.publications.paho.org. Para apresentar pedidos para uso comercial e esclarecer dúvidas sobre direitos e licenças, consultar www.paho.org/permissions.

Materiais de partes terceiras. Para utilizar materiais desta publicação, tais como quadros, figuras ou imagens, que sejam atribuídos a uma parte terceira, compete ao usuário determinar se é necessária autorização para esse uso e obter a devida autorização do titular dos direitos de autor. O risco de pedidos de indenização resultantes de irregularidades pelo uso de componentes da autoria de uma parte terceira é da responsabilidade exclusiva do utilizador.

Isenção geral de responsabilidade. As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Pan-Americana da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico ou as autoridades de qualquer país, território, cidade ou zona, nem tampouco sobre a demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas e tracejadas nos mapas representam de modo aproximativo fronteiras sobre as quais pode não existir ainda acordo total.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Pan-Americana da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Salvo erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registrada.

A OPAS tomou todas as precauções razoáveis para verificar as informações contidas nesta publicação. No entanto, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, nem expressa nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em nenhum caso se poderá responsabilizar a OPAS por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

SUMÁRIO

Prefácio	v
Agradecimentos	vi
1. Introdução	1
2. Perfil da substância cânabis e seu impacto na saúde	2
2.1 O que sabemos?	2
2.1.1 Cânabis, canabinoides, transtornos por uso de cânabis	2
2.1.2 Preparações de cânabis e modo de administração	2
2.1.3 Mudanças na potência da cânabis	3
2.1.4 Fatores de risco e de proteção	4
2.1.5 Efeitos de curto prazo do uso de cânabis para a saúde	6
2.1.6 Efeitos de longo prazo do uso de cânabis para a saúde	8
2.1.7 Procedimento para inferências causais	8
3. Epidemiologia do uso de cânabis, transtornos e tratamento	10
3.1 O que sabemos?	10
3.1.1 Prevalência do uso de cânabis	10
3.1.2 Prevalência dos transtornos por uso de cânabis	12
3.1.3 Tendências terapêuticas	13
3.1.4 Áreas que demandam mais pesquisa	15
4. Neurobiologia do uso de cânabis	16
4.1 O que sabemos?	16
4.1.1 Os componentes psicoativos e a neurobiologia do uso de cânabis	16
4.1.2 Neurobiologia do uso de longo prazo de cânabis	16
4.1.3 Neurobiologia da exposição pré-natal à cânabis	17
4.1.4 Neurobiologia dos efeitos da cânabis na adolescência	18
4.1.5 Modificadores de risco: interação entre genética e ambiente	19
4.1.6 Áreas que demandam mais pesquisa	19
5. Efeitos de curto prazo da cânabis	20
5.1 O que sabemos?	20
5.1.1 Cognição e coordenação	20
5.1.2 Ansiedade e sintomas psicóticos	20
5.1.3 Toxicidade aguda	20
5.1.4 Efeitos cardiovasculares agudos	20
5.1.5 Efeitos agudos nos pulmões e nas vias respiratórias	21
5.1.6 Lesões e mortes causadas por acidentes de trânsito	21
5.1.7 Outras lesões (não relacionadas com a condução de veículos)	22
5.1.8 Cânabis e local de trabalho	23
5.1.9 Áreas que demandam mais pesquisa	23
6. Desfechos de saúde mental e psicossociais do uso prolongado de cânabis	24
6.1 O que sabemos?	24
6.1.1 Uso prolongado de cânabis e dependência	24

6.1.2	Uso prolongado de cânabis e função cognitiva	25
6.1.3	Consequências psicossociais a longo prazo do uso de cânabis na adolescência	26
6.1.4	Psicose e esquizofrenia	27
6.1.5	Outros transtornos mentais	29
6.1.6	Risco, ideação e tentativa de suicídio	30
6.1.7	Mortalidade por suicídio	30
6.1.8	Áreas que demandam mais pesquisa	31
7.	Uso prolongado de cânabis e doenças não transmissíveis	32
7.1	O que sabemos?	32
7.1.1	Doenças respiratórias	32
7.1.2	Doenças cardiovasculares	33
7.1.3	Câncer	35
7.1.4	Áreas que demandam mais pesquisa	36
8.	Prevenção e tratamento	38
8.1	O que sabemos?	38
8.1.1	Prevenção do uso de cânabis	38
8.1.2	Tratamento dos transtornos por uso de cânabis	39
8.1.3	Áreas que demandam mais pesquisa	41
9.	Conclusões	42
9.1	O que sabemos?	42
9.1.1	O que sabemos sobre a neurobiologia do uso de cânabis?	42
9.1.2	O que sabemos sobre a epidemiologia do uso de cânabis e da dependência de cânabis?	42
9.1.3	O que sabemos sobre os efeitos de curto prazo do uso de cânabis?	42
9.1.4	O que sabemos sobre os efeitos de longo prazo do uso regular de cânabis?	43
9.1.5	O que sabemos sobre prevenção e tratamento?	43
9.2	Áreas prioritárias para futuras pesquisas	44
9.2.1	Teor da substância e prevalência	44
9.2.2	Neurobiologia do uso de cânabis	44
9.2.3	Consequências para a saúde	44
9.2.4	Custos sociais	45
9.2.5	Prevenção	45
9.2.6	Tratamento	45
Referências		46
Capítulo 1		46
Capítulo 2		46
Capítulo 3		48
Capítulo 4		50
Capítulo 5		52
Capítulo 6		54
Capítulo 7		59
Capítulo 8		62

PREFÁCIO

A cânabis é a substância psicoativa sob controle internacional mais usada no mundo. Em 2013, cerca de 181,8 milhões de pessoas de 15 a 64 anos em todo o mundo usaram cânabis sem finalidade medicinal (UNODC, 2015). Há uma demanda crescente por tratamento dos transtornos por uso de cânabis e das condições de saúde associadas em países de alta e média renda.

Quase 20 anos se passaram desde que a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um relatório sobre as consequências para a saúde do uso de cânabis. Desde então, importantes pesquisas foram realizadas sobre os efeitos da cânabis na saúde. Desse modo, tenho o prazer de apresentar esta atualização sobre as consequências para a saúde e sociais do uso não medicinal da cânabis, com destaque especial para os efeitos em jovens e no uso frequente a longo prazo. Este relatório enfoca o uso não medicinal de cânabis, com base nas contribuições de um amplo conjunto de especialistas e pesquisadores de diferentes partes do mundo. O objetivo é apresentar o conhecimento atual sobre o impacto na saúde do uso não medicinal de cânabis, desde os seus efeitos para o desenvolvimento cerebral até sua contribuição para as doenças respiratórias.

A potencial utilidade médica da cânabis – inclusive a farmacologia, a toxicologia e as possíveis aplicações terapêuticas da planta de cânabis – está fora do escopo deste relatório.

Espero que os Estados Membros, as instituições e as organizações possam usar este relatório ao priorizarem áreas para futuras pesquisas internacionais sobre as consequências para a saúde e sociais do uso não medicinal da cânabis.

DR SHEKHAR SAXENA
DIRETOR
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MENTAL E ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

AGRADECIMENTOS

Este relatório foi preparado pela unidade de Manejo do Abuso de Substâncias (MSB, na sigla em inglês) do Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias (MSD, na sigla em inglês) da Organização Mundial da Saúde (OMS), Genebra, Suíça.

Editores executivos: Wayne Hall, Maria Renström e Vladimir Poznyak

Os colaboradores da OMS que participaram da elaboração deste documento, desenvolvido sob a orientação geral de Shekhar Saxena, Diretor do Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias, foram: Vladimir Poznyak, Maria Renström, Elise Gehring, Dag Rekve e Nicolas Clark. Em todos os capítulos, o relatório contou com a contribuição técnica de Lauren Chidsey na qualidade de consultora; Dr. Meleckidzedek Khayesi, Departamento de Manejo de Doenças Não Transmissíveis, Incapacidade e de Prevenção da Violência e dos Traumatismos (NVI, na sigla em inglês); Dra. Eda Lopato, Departamento de Medicamentos e Produtos para a Saúde Essenciais (EMP, na sigla em inglês); e Dr. Lars Moller, Escritório Regional da OMS para a Europa.

A OMS deseja agradecer a contribuição especial de Wayne Hall, do Centro para Pesquisa de Abuso de Substâncias na Juventude, Austrália, como autor e editor principal deste documento. Além disso, impõe-se um agradecimento especial aos membros do grupo de redação, a saber: Louisa Degenhardt, Centro Nacional de Pesquisa de Álcool e Drogas (NDARC, na sigla em inglês), Austrália; Jurgen Rehm, Centro de Adição e Saúde Mental (CAMH, na sigla em inglês), Canadá; e Amy Porath-Waller, Centro Canadense de Abuso de Substâncias (CCSA, na sigla em inglês), Canadá.

A OMS gostaria de agradecer as contribuições das seguintes pessoas na elaboração deste documento: Peter Allebeck, Instituto Karolinska, Suécia; Courtney L. Bagge, Universidade do Centro Médico de Mississipi, EUA; Ruben Baler, Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA, na sigla em inglês), EUA; Vivek Benegal, Instituto Nacional de Saúde Mental e Neurociência, Índia; Guilherme Borges, Instituto de Psiquiatria, México; Bruna Brands, Universidade de Toronto, Canadá; Paul Dargan, Guy's e St. Thomas' NHS Foundation Trust, Reino Unido; Marica Ferri, Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA, na sigla em inglês); Valerei Wolff Galan, Hospital Universitário de Strasbourg, França; Gilberto Gera, Escritório das Nações Unidas contra Drogas e Crimes (UNODC, na sigla em inglês); Paul Griffith, Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA); Hong Xing Hu, Universidade Médica de Xingjian, China; Carlos Imanes Pina, Universidade do Chile, Chile; Emile Guajus, Universidade de Toulouse, França; Berta K. Madras, Escola de Medicina de Harvard, EUA; David Ditei, Fundação Africana de Saúde Mental, Quênia; Raja Ray, Instituto Himalaico de Ciências Médicas, Índia; Jalão Tufic, Hospital Psiquiátrico da Universidade de Arrais e Centro Nacional para Prevenção, Tratamento e Pesquisa do Abuso de Drogas, Marrocos; Roy Robertson, Universidade de Edimburgo, Reino Unido; Camila Silveira, Instituto de Psiquiatria, Escola de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil; Kurt Trai, Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC); Donald Tashkent, Escola de Medicina David Gafem na UCLA, EUA; Nora Volco, Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), EUA.

David Brame editou o relatório com apoio de Lauren Chidsey. Irene R. Langui foi responsável pelo projeto gráfico e diagramação.

Divina Maramba prestou apoio administrativo.

Os estagiários da OMS que contribuíram para o relatório são: Enying Gong, Cessar Leos-Toro, Sharon Lee e Sérgio Scro. A OMS manifesta a sua gratidão pelo apoio financeiro e organizacional prestado a este projeto pelo Ministério da Saúde e Assuntos Sociais da Suécia.

Esta publicação contém a visão coletiva de um grupo internacional de especialistas e não representa necessariamente as decisões ou política declarada da Organização Mundial da Saúde.

1. INTRODUÇÃO

A cânabis é a substância psicoativa sob controle internacional mais usada no mundo. Em 2013, cerca de 181,8 milhões de pessoas de 15 a 64 anos em todo o mundo usaram cânabis sem finalidade medicinal (estimativa de incerteza de 128,5 a 232,1 milhões) (UNODC, 2015). Há uma demanda crescente e preocupante por tratamento dos transtornos por uso de cânabis e das condições de saúde associadas em países de alta e média renda; além disso, em diálogos políticos internacionais, houve um aumento da atenção aos impactos na saúde pública do uso de cânabis e dos transtornos relacionados. A combinação de todas essas circunstâncias levou à decisão de publicar este relatório de atualização sobre os efeitos na saúde e sociais do uso não medicinal de cânabis.

Em 1995, a Organização Mundial da Saúde (OMS) convocou uma reunião de especialistas em cânabis, que resultou na elaboração de um relatório sobre o uso de cânabis para a saúde (OMS, 1997). Desde então, importantes pesquisas foram realizadas sobre os efeitos na saúde do uso de cânabis.

A OMS (por intermédio de seu Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias) organizou uma reunião de especialistas, no período de 21 a 23 de abril de 2015, para examinar e resumir os conhecimentos disponíveis sobre os efeitos do uso não medicinal de cânabis na saúde e no funcionamento psicossocial. A reunião foi organizada pelo Ministério da Saúde e Assuntos Sociais da Suécia. A finalidade foi examinar as últimas evidências sobre o impacto do uso não medicinal de cânabis na saúde – definida pela OMS como um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade¹. A reunião também tratou das respostas dos sistemas de saúde aos transtornos por uso de cânabis e outras condições causadas pelo uso não medicinal de cânabis ou associados a esse uso. O grupo identificou prioridades para a pesquisa internacional nessas áreas. O uso medicinal de cânabis e canabinoides não foi abordado na reunião.

Compareceram à reunião especialistas da comunidade acadêmica, instituições de pesquisa, organizações internacionais e agências nacionais de saúde. Antes da reunião, os especialistas foram convidados a produzir uma série de documentos de base detalhados sobre os temas a serem abordados. Esses documentos orientaram as discussões e o relatório da reunião, que foi posteriormente distribuído a todos os especialistas participantes. Um pequeno grupo de redação (Prof. Wayne Hall, Prof. Louisa Degenhardt, Prof. Jürgen Rehm, Dr. Amy Porath-Waller, Sra. Maria Renström e Sra. Lauren Chidsey) foi criado para elaborar uma versão preliminar do documento, que serviu como base para esta publicação. Essa versão preliminar foi distribuída aos participantes da reunião e a especialistas externos para revisão.

Esta publicação se baseia nas contribuições de um amplo grupo de especialistas e pesquisadores de diferentes partes do mundo. O objetivo é apresentar o conhecimento atual sobre o impacto na saúde do uso não medicinal de cânabis. No processo de finalização do relatório atual, levou-se em conta a atualização sobre cânabis e resina de cânabis (Madras, 2015) encomendada pela Secretaria do Comitê Técnico de OMS em Farmacodependência e apresentada na trigésima sétima reunião desse Comitê Técnico em novembro de 2015 (OMS, 2015).

¹ Preâmbulo à Constituição da Organização Mundial da Saúde, adotada pela Conferência Sanitária Internacional realizada em Nova Iorque, de 19 de junho a 22 de julho de 1946, assinada em 22 de julho de 1946 pelos representantes de 61 Estados (Registro Oficial da OMS 2:100) e vigente desde 7 de abril de 1948. As emendas adotadas pela vigésima sexta, vigésima nona, trigésima nona e quinquagésima primeira Assembleias Mundiais da Saúde (resoluções WHA26.37, WHA29.38, WHA39.6 e WHA51.23) entraram em vigor, respectivamente, em 3 de fevereiro de 1977, 20 de janeiro de 1984, 11 de julho de 1994 e 15 de setembro de 2005 e foram incorporadas ao presente texto.

2. PERFIL DA SUBSTÂNCIA CÂNABIS E SEU IMPACTO NA SAÚDE

2.1 O que sabemos?

2.1.1 Cânabis, canabinoides, transtornos por uso de cânabis

Cânabis. Termo genérico usado para designar as várias preparações psicoativas da planta de cânabis. Cânabis é a designação preferida das plantas *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e, com menor importância, *Cannabis ruderalis* (Gloss, 2015). A resina de cânabis é a “resina separada”, bruta ou purificada, obtida da planta de cânabis.

Este relatório utilizará o termo “cânabis” em vez de maconha ou outros nomes atribuídos por culturas locais. A discussão sobre as consequências do uso de cânabis para a saúde e a sociedade é limitada ao uso não medicinal da planta.

Canabinoides. Os canabinoides constituem uma classe de compostos químicos diversos que agem sobre receptores localizados nas células que modulam a liberação de neurotransmissores no cérebro. A planta de cânabis tem composição, biodisponibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica diferentes dos extratos de canabinoides individuais purificados. Os canabinoides têm basicamente três origens: (a) fitocanabinoides são compostos produzidos pelas plantas *Cannabis sativa* ou *Cannabis indica*; (b) endocanabinoides são neurotransmissores produzidos no cérebro ou em tecidos periféricos que atuam em receptores de canabinoides; e (c) canabinoides sintéticos são sintetizados em laboratório, sendo estruturalmente análogos aos fitocanabinoides ou endocanabinoides, e atuam por mecanismos biológicos semelhantes. Às vezes, os canabinoides são usados terapêuticamente (por exemplo, para tratamento da espasticidade na esclerose múltipla ou das náuseas durante a quimioterapia do câncer). A discussão do impacto na saúde do uso ilícito de canabinoides sintéticos está além do escopo deste documento.

Transtornos por uso de cânabis. Os transtornos por uso de cânabis são um grupo de condições clinicamente importantes, definidos segundo critérios psicológicos, sociais e fisiológicos para documentar consequências adversas, perda de controle sobre o uso e sintomas de abstinência. Os transtornos por uso de cânabis são definidos no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5; APA, 2013) e na *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10; OMS, 1992). A CID-10 distingue entre o uso nocivo e a dependência de cânabis, enquanto o DSM-5 classifica os transtornos por uso de cânabis em leves, moderados e graves de acordo com a intensidade do comprometimento da saúde. As duas classificações também descrevem uma síndrome de abstinência de cânabis específica que pode ocorrer nas 24 horas subsequentes ao consumo. O diagnóstico da síndrome de abstinência de cânabis requer que a pessoa informe pelo menos dois sintomas mentais (por exemplo, irritabilidade, inquietação, ansiedade, depressão, agressividade, perda de apetite, transtornos do sono) e um sintoma físico (por exemplo, dor, tremor, sudorese, temperatura corporal elevada, calafrios). Esses sintomas são mais intensos na primeira semana de abstinência, mas podem persistir por até 1 mês (Hoch et al., 2015; Budney e Hughes, 2006).

2.1.2 Preparações de cânabis e modo de administração

Em geral, as preparações de cânabis são obtidas a partir da planta fêmea de *Cannabis sativa*. A planta contém pelo menos 750 substâncias químicas e cerca de 104 canabinoides distintos (Radwan et al., 2015; Izzo et al., 2009). Os principais canabinoides na planta de cânabis são o delta-9-tetraidrocarbinol (THC), o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN). O THC é o composto psicoativo primário. O CBD, um composto não psicoativo, figura como o segundo canabinoide. Em geral, o THC é encontrado em maiores concentrações que o CBD. A composição química conhecida da *Cannabis sativa* está em constante modificação. Com frequência são descobertos novos constituintes não canabinoides e canabinoides na planta. De 2005 a 2015, o número de canabinoides identificados na planta inteira aumentou de 70 para 104, outros compostos conhecidos na planta aumentaram de cerca de 400 para aproximadamente 650 (Izzo et al., 2009; ElSohly e Slade, 2005; Ahmed et al., 2008).

O THC é o principal responsável pelos efeitos psicoativos buscados pelos usuários de cânabis (Gaoni e Mechoulam, 1964; Martin e Cone, 1999; Iversen, 2007). É encontrado em uma resina que cobre as extremidades floridas e as folhas superiores da planta fêmea. A maioria dos outros canabinoides é inativa ou tem pequena atividade, embora alguns, como o CBD, possam modificar os efeitos psicoativos do THC (Mechoulam e Hanus, 2012).

A preparações mais comuns de cânabis são maconha, haxixe e óleo de haxixe. A maconha é uma erva de cânabis preparada a partir das extremidades floridas e folhas secas da planta. A potência depende das condições de cultivo, das características genéticas da planta, da proporção entre THC e outros canabinoides e da parte da planta usada (Clarke e Watson, 2002). As plantas de cânabis podem ser cultivadas para maximizar a produção de THC pelo método "sinsemilla", no qual só plantas fêmeas são cultivadas juntas (Clarke e Watson, 2002).

Em geral, a cânabis é fumada como maconha em um cigarro ou "baseado", enrolado manualmente, que pode conter também tabaco para ajudar na queima. Um cachimbo de água, ou "bongo", também é outro meio muito comum para consumo de todas as preparações de cânabis (Hall e Degenhardt, 2009). Os fumantes de cânabis costumam inalar profundamente e interromper a respiração para garantir a absorção pulmonar máxima do THC.

Um método cada vez mais popular de administração de cânabis é o uso de vaporizadores. Tem-se afirmado que a vaporização de cânabis em menor temperatura é mais segura que o ato de fumar, pois pode liberar menos componentes de alto peso molecular que a cânabis fumada (Bloor et al., 2008). No entanto, ainda não se sabe ao certo se a vaporização de cânabis é de fato uma opção mais segura do que o ato de fumar, pois é preciso sopesar a redução dos componentes da fumaça tóxica contra os riscos de intoxicação aguda e de consequências encefálicas de longo prazo (Wilsey et al., 2013; Eisenberg et al., 2014).

A inalação pelo ato de fumar ou vaporização libera níveis máximos de THC no sangue em minutos, com auge em 15 a 30 minutos e diminuição em 2 a 3 horas. Mesmo com uma dose fixa de THC em um cigarro de cânabis, a farmacocinética e os efeitos do THC variam de acordo com o peso do cigarro de cânabis, a potência do THC no cigarro, sua preparação, a concentração de outros canabinoides, a taxa de inalação, a profundidade e duração das tragadas, o volume inalado, a duração da interrupção da respiração, a capacidade vital, a fumaça que escapa e o volume da dose (Azorlosa, Greenwald e Stitzer, 1995; Azorlosa et al., 1992).

O haxixe, antigamente um termo genérico para designar a cânabis na Região do Mediterrâneo Oriental, agora atualmente se refere à resina de cânabis (OMS, 1994). O haxixe (derivado da resina das extremidades floridas da planta de cânabis) pode ser misturado ao tabaco e fumado como cigarro ou (geralmente no sul da Ásia) em um cachimbo de argila ou *chillum*, com ou sem tabaco. O haxixe também pode ser cozido com alimentos e ingerido. Na Índia e em outras partes do sul da Ásia, o *bhang*, uma preparação com talos e folhas de cânabis, é tradicionalmente consumido como bebida ou mascado em atos religiosos e rituais.

Os dados da pesquisa sobre padrões de uso de cânabis na maioria dos países de renda alta e média indicam que a maioria dos usuários fuma a cânabis (Hall e Degenhardt, 2009). As propriedades químicas e farmacológicas da cânabis facilitam o controle das doses quando ela é fumada (Iversen, 2007; Martin e Cone, 1999). Dado o predomínio do fumo como meio de administração de cânabis nos países desenvolvidos, no restante deste relatório os leitores devem considerar que a cânabis fumada, salvo indicação em contrário.

2.1.3 Mudanças na potência da cânabis

Houve uma tendência de aumento do teor médio de THC em todas as preparações de cânabis confiscadas nos EUA e em alguns países europeus. O cruzamento de diferentes linhagens produziu plantas e resinas com notável aumento do teor de THC durante a última década, de cerca de 3% para 12% a 16% ou mais (porcentagem do peso de THC por peso seco de cânabis), com variações em diferentes países (Radwan et al., 2008; Niesink et al., 2015; Swift, et al., 2013; Zamengo, et al., 2014; Bruci, et al., 2012).

Nos EUA, o teor de THC da cânabis aumentou de menos de 2% em 1980 para 4,5% em 1997, 8,5% em 2006 (EISOHLY et al., 2000; ONDCP, 2007) e 8,8% em 2008 (Mehmedic et al., 2010). O aumento da potência da cânabis nos EUA se deveu principalmente ao aumento da potência da cânabis importada, não da produzida no país (Mehmedic et al., 2010). Em 2015, segundo vários laboratórios dos EUA, algumas amostras de cânabis

vendidas no varejo e apreendidas pela Administração de Repressão às Drogas (DEA, na sigla em inglês) continham 20% de THC ou mais.

Em 2011, o teor médio de THC na resina de cânabis no varejo europeu variava de 4% (Hungria) a 16% (Países Baixos). De acordo com o relatório de 2015 do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA), o teor de THC da maconha na Europa varia de 3% a 14% (EMCDDA, 2015a). A maconha produzida por métodos intensivos de cultivo em espaço fechado pode ter uma potência média 2 a 3 vezes maior que a maconha importada (EMCDDA, 2004). Mais recentemente, na União Europeia(UE), a potência da resina importada parece estar aumentando – possivelmente como resposta dos produtores de resina à maior disponibilidade de maconha de alta potência produzida domesticamente na UE (EMCDDA, 2015b).

O óleo de haxixe, líquido obtido por extração com solvente, é fumado, vaporizado ou acrescentado aos utilizado como aditivo alimentar. Os usuários relatam mais comportamentos de adição e sintomas de abstinência com os altos níveis de THC no óleo de haxixe. Nos EUA, não houve aumento consistente da potência do haxixe, com variação da potência média anual de 2,5% a 9,2% no período de 1993 a 2003 e de 12,0% a 29,3% no período de 2004 a 2008 (Mehmedic et al., 2010). A potência do óleo de haxixe também variou consideravelmente durante esse período, passando de uma média de 11,6% em 1994 a uma média de 28,6% em 2000 e de 19,4% no ano seguinte (Mehmedic et al., 2010).

2.1.4 Fatores de risco e de proteção

Os termos “fatores de risco” e “fatores de proteção” são muito usados em saúde pública. O termo “fator de risco” descreve fatores individuais ou sociais que predizem maior risco de uma doença ou estado de saúde indesejável. É importante destacar que os fatores de risco não são necessariamente a causa, mas estão associados ao início do uso de cânabis, à transição para o uso de alto risco e frequente de cânabis e ao surgimento de transtornos por uso de cânabis.

A maioria dos estudos sobre fatores de risco e proteção associados ao uso não medicinal da cânabis e outras drogas foi realizada em um pequeno número de países de alta renda, como Austrália, Alemanha, Países Baixos, Nova Zelândia e EUA (Hawkins, Catalano e Miller, 1992; Stone et al., 2012; EMCDDA, 2015b). Os poucos estudos realizados nos países em desenvolvimento sugerem que alguns dos mesmos fatores de risco e proteção também se aplicam a esses países (Hall e Degenhardt, 2007). É necessário realizar mais pesquisas para confirmar a veracidade dos resultados.

Nos países desenvolvidos, os principais fatores sociais e contextuais que aumentam a probabilidade de início do uso de cânabis são a disponibilidade da droga, o uso de tabaco e álcool em idade muito precoce e as normas sociais que toleram o uso de álcool e drogas (Lascales, Friesthler e Gruenwald, 2005; Hawkins et al., 1992; Stone et al., 2012, EMCDDA, 2015). Em termos gerais, as pessoas em desvantagem social são mais propensas a usar drogas ilícitas (Daniel et al., 2009), embora essas drogas possam também ser comumente utilizadas em festas e por subgrupos específicos.

Entre os fatores familiares que aumentam o risco do uso de drogas ilícitas durante a adolescência estão a baixa qualidade da interação e do relacionamento entre pais e filhos, os conflitos entre os pais e o uso de drogas por pais e irmãos (Degenhardt et al., 2010; Fergusson, Boden e Horwood, 2015). Entretanto, essa relação não é absoluta e nem todos os adolescentes criados por famílias com esses fatores de risco se tornam usuários de drogas ilícitas.

Os fatores individuais que aumentam o risco são: sexo masculino (Fergusson, Horwood e Lynskey, 1994; Korhonen et al., 2008), traços de personalidade de busca por novidades (Cannon et al., 1993) e sensações (Lipkus et al., 1994; Pinchevsky et al., 2012), comportamento de oposição precoce em relação aos colegas e transtornos de conduta na infância (Lynskey, Fergusson e Horwood, 1994; Lynskey e Fergusson, 1995; Wymbs et al., 2012; Collins et al., 2011), baixo rendimento escolar, baixo compromisso com a educação e abandono prematuro da escola (Townsend, Flisher e King, 2007; Lynskey e Hall, 2000; Tu, Ratner e Johnson, 2008) e sono insuficiente (Mednick, Christakis e Fowler, 2010). A associação com pares antissociais e usuários de drogas é um forte preditor de uso de álcool e drogas por adolescentes (Fergusson, Boden e Horwood, 2008; Kandel e Andrews, 1987), independente dos fatores de risco individuais e familiares (Lynskey e Hall, 2000; Hawkins, Catalano e Miller, 1992). A Figura 2.1 apresenta os fatores de risco favoráveis ao uso de drogas.

Nos países desenvolvidos, o fator de proteção na infância e adolescência é o ambiente familiar positivo. Adultos jovens que receberam grande apoio dos pais durante a adolescência são menos propensos a ter problemas de uso de drogas (King e Chassin, 2004; Stone et al., 2012). O cuidado parental tem uma função essencial na prevenção do uso de cânabis (Gerra et al., 2004). A boa gestão familiar – que abrange monitoramento efetivo, disciplina, sistemas de recompensa, reforço, etc. – está associada a menores taxas de uso de substâncias por adultos jovens (Stone et al., 2012). A prática religiosa está associada a menor uso de cânabis e a maiores taxas de abstinência entre adolescentes na maioria dos países (Schulenberg et al., 2005). O mesmo estudo (Schulenberg et al., 2005) constatou ainda que o alto aproveitamento acadêmico associou-se a maiores taxas de abstinência do uso de cânabis.

Alguns fatores estão especificamente associados à progressão da dependência. São eles padrões intensivos ou arriscados de uso de cânabis, uso persistente e início em idade muito jovem. Nos indivíduos que experimentaram efeitos positivos do uso precoce de cânabis (14 a 16 anos de idade) houve um aumento do risco de dependência de cânabis em etapas posteriores da vida (Fergusson, Horwood e Beautrais, 2003). Também estão associados à progressão para dependência diversos fatores psicológicos e de saúde mental (inclusive baixa autoestima, baixo autocontrole e baixa capacidade de enfrentamento) bem como fatores socioeconômicos (inclusive baixa condição socioeconômica e dificuldades financeiras) (Coffey et al., 2003; Fergusson, Horwood e Swain-Campbell, 2003; von Sydow et al., 2002).

As taxas da dependência de cânabis são maiores entre indivíduos que relatam algum transtorno psiquiátrico, transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno de conduta, transtorno de personalidade ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ao longo da vida. Antecedentes de transtorno por uso de substâncias (TUS) são preditores do desenvolvimento de outro TUS. A transição para a dependência de cânabis (ou cocaína) é consideravelmente mais rápida que a transição para a dependência de nicotina ou álcool (Lopez-Quintero et al., 2011)

FIGURA 2.1. FATORES DE RISCO PARA USO DE DROGAS

COMUNIDADE/SOCIEDADE

- Leis e normas favoráveis ao uso de drogas
- Disponibilidade
- Acessibilidade
- Pobreza extrema
- Comportamento antissocial na infância

ESCOLA/EDUCAÇÃO E PARES

Infância/adolescência

- Fracasso escolar
- Baixo comprometimento com a escola
- Não ter ensino superior como meta
- Pares com desvio de comportamento
- Atitudes dos pares em relação às drogas
- Associação com pares usuários de drogas
- Agressão a pares
- Alienação interpessoal
- Rejeição dos pares



Jovens adultos

- Frequência à universidade
- Pares usuários de substâncias

FAMÍLIA

Primeira infância

- Comportamento materno frio e indiferente
- Exemplo dos pais de uso de drogas

Infância/adolescência

- Criação permissiva
- Conflito entre pais e filhos
- Pouco afeto dos pais
- Hostilidade dos pais
- Disciplina rígida
- Abuso/maus-tratos infantis
- Exemplo de uso de drogas por pais ou irmãos
- Atitudes dos pais favoráveis às drogas
- Supervisão e monitoramento insatisfatórios
- Baixa participação dos pais
- Baixas aspirações dos pais para a criança
- Disciplina inexistente ou incoerente



Jovens adultos

- Saída de casa

INDIVÍDUO

Pré-concepção

- Predisposição genética
- Exposição pré-natal ao álcool



Primeira infância

- Temperamento difícil

Infância

- Baixo controle de impulsos
- Pouca atenção à prevenção de danos
- Busca de sensações
- Falta de autocontrole comportamental
- Agressividade
- Comportamento antissocial
- Ansiedade, depressão
- TDAH, hiperatividade
- Comportamentos problemáticos precoces persistentes
- Uso precoce de substâncias

Adolescência

- Desengajamento comportamental como estratégia de enfrentamento
- Emotividade negativa
- Transtorno de conduta
- Atitudes favoráveis em relação às drogas
- Comportamento antissocial
- Rebeldia
- Uso precoce de substâncias

Jovens adultos

- Falta de comprometimento com as funções convencionais da fase adulta
- Comportamento antissocial

MEIOS DE COMUNICAÇÃO

- Normas, por exemplo, publicidade favorável às drogas



Fonte: UNODC, 2015, Relatório Mundial sobre Drogas

2.1.5 Efeitos de curto prazo do uso de cânabis para a saúde

Os efeitos de curto prazo do uso de cânabis são aqueles que podem ocorrer logo depois de um único uso. Esses efeitos dependem da dose, da modalidade de administração, da experiência prévia do usuário com cânabis, de qualquer uso concomitante de drogas e do “contexto mental e ambiental” (*set and setting*) – ou seja, expectativas do usuário, atitudes em relação aos efeitos da cânabis, estado de humor e meio social no qual o cânabis é usado (Fehr e Kalant, 1983).

Em termos de efeitos de curto prazo, está implícito que o uso de cânabis precede o efeito, bem como que o uso de cânabis e o efeito ocorrem em momentos próximos. Nas situações permitidas pela ética, esses efeitos podem ser reproduzidos por administração de cânabis em condições controladas – por exemplo, em estudos dos efeitos do uso de cânabis sobre o desempenho cognitivo e as habilidades de condução de veículos. Essas condições se aplicam aos efeitos de euforia e relaxamento a curto prazo buscados por usuários de cânabis e a alguns de seus efeitos disfóricos (por exemplo, sintomas de ansiedade experimentados por alguns usuários).

O efeito mais óbvio da cânabis na saúde a curto prazo é a intoxicação caracterizada por perturbação do nível de consciência, da cognição, da percepção, do afeto ou comportamento e de outras funções e respostas

QUADRO 2.1. INTOXICAÇÃO AGUDA POR CÂNABIS

Definição da CID-10 (OMS, 1993).

F12.0 Intoxicação aguda devida ao uso de canabinoides.

A. Os critérios gerais de intoxicação aguda (F1x0) devem ser atendidos.

B. Deve haver disfunção de comportamento ou anomalia perceptiva evidenciadas por pelo menos um dos seguintes:

1. euforia e desinibição;
2. ansiedade ou agitação;
3. desconfiança ou ideação paranoide;
4. lentidão do tempo (sensação de que o tempo está passando muito devagar ou que a pessoa está experimentando um rápido fluxo de ideias);
5. comprometimento da capacidade de julgamento;
6. comprometimento da atenção;
7. comprometimento do tempo de reação;
8. ilusões auditivas, visuais ou táteis;
9. alucinações com orientação preservada;
10. despersonalização;
11. desrealização;
12. interferência no funcionamento pessoal.

C. Pelo menos um dos seguintes sinais deve estar presente:

1. aumento de apetite;
2. sensação de boca seca;
3. hiperemia conjuntival;
4. taquicardia.

Definição do DSM-5 (APA, 2013)

A intoxicação por cânabis, um transtorno relacionado à cânabis codificado como 292.89, é definido pelo DSM-5 da seguinte maneira:

- Uso recente de cânabis.
- Alterações comportamentais ou psicológicas clinicamente significativas e problemáticas (ou seja, prejuízo na coordenação motora, euforia, ansiedade, sensação de lentidão do tempo, julgamento prejudicado, retraimento social) desenvolvidas durante ou logo após o uso de cânabis.

Dois ou mais dos seguintes sinais ou sintomas, desenvolvidos no período de 2 horas após o uso de cânabis:

- Conjuntivas hiperemiadas.
- Apetite aumentado.
- Boca seca.
- Taquicardia.

Esses sinais ou sintomas não são atribuíveis a uma condição médica geral nem são melhor explicados por outro transtorno mental.

psicofisiológicas. A magnitude desses efeitos depende da dose usada, da via de administração e do contexto ambiental e mental do usuário (Brands et al., 1998). Neste relatório, as evidências são avaliadas no sentido de verificar se os efeitos de intoxicação a curto prazo da cânabis são possíveis causas de lesão, psicose, comportamento suicida e efeitos adversos na saúde física, como acidente vascular cerebral ou síndrome coronariana aguda (ver Quadro 2.1).

2.1.6 Efeitos de longo prazo do uso de cânabis para a saúde

Os efeitos de longo prazo para a saúde são aqueles decorrentes do uso regular de cânabis – sobretudo o uso diário – durante meses, anos ou décadas. O intervalo entre o início do uso regular de cânabis e o surgimento de efeitos de longo prazo para a saúde varia de diversos anos a décadas.

Neste relatório, as evidências são avaliadas para verificar se o uso de cânabis a longo prazo contribui para os seguintes desfechos de saúde: dependência, comprometimento cognitivo, transtornos mentais (psicose, depressão, ansiedade e comportamento suicida) e efeitos adversos na saúde física, como doença cardiovascular (DCV), doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer das vias respiratórias ou de outros tipos. Os capítulos 6 e 7 deste relatório contêm mais informações sobre o assunto.

2.1.7 Procedimento para inferências causais

A avaliação das evidências acerca dos efeitos adversos para a saúde do uso da cânabis no presente relatório baseou-se nos critérios de Hall e Pacula (2010). Também deve ser reconhecida a importante contribuição de Hill (1965) em seu artigo *The environment and disease: association or causation?*

O primeiro critério requer evidências da associação entre o uso de cânabis e o desfecho em saúde. Essas evidências podem ser oriundas de estudos com animais, estudos em laboratório com seres humanos, estudos de caso-controle e estudos epidemiológicos longitudinais prospectivos. À medida que aumenta a consistência das evidências de associação em vários tipos de estudos, aumenta também a confiança na existência dessa associação.

O segundo requisito é a existência de evidências que tornem implausível uma relação causal inversa para a associação. É preciso descartar a possibilidade de que o uso de cânabis seja uma consequência do desfecho em saúde em vez de causa dele. Essa última situação poderia ocorrer, por exemplo, se as pessoas com depressão clínica fossem mais propensas que as pessoas não deprimidas a usar cânabis como forma de automedicação. Esse requisito pode ser satisfeito por evidências de experimentos (quando eticamente aceitáveis) e de estudos prospectivos (quando os experimentos não forem eticamente aceitáveis). Qualquer um desses tipos de estudo pode revelar se houve uso de cânabis antes do desfecho em saúde.

O terceiro requisito é o mais difícil de atender, pois requer evidências de que a associação não é explicada por outros fatores não controlados e não medidos que aumentam tanto a probabilidade de usar cânabis quanto de desenvolver o desfecho em saúde supostamente causado pelo uso de cânabis. Esse desafio decorre do fato de que os usuários de cânabis (sobretudo os usuários regulares) diferem dos não usuários em diversos aspectos (além do uso de cânabis), e essas diferenças aumentam o risco de que os usuários de cânabis apresentem desfechos adversos relativos à saúde e a aspectos sociais não associados à cânabis. Por exemplo, os usuários de cânabis são mais propensos ao uso de álcool, tabaco e outras drogas ilícitas que as pessoas que não usam cânabis (Kandel, 1993). Eles também diferem dos não usuários em comportamentos de risco, impulsividade, capacidade cognitiva e outras características que aumentam o risco de desfechos adversos em saúde, como acidentes, uso de outras drogas ilícitas ou baixo rendimento escolar (Fergusson, Boden e Horwood, 2015). Essas diferenças podem dificultar a certeza de que os desfechos adversos em saúde mais frequentes nos usuários regulares de cânabis sejam causados pela cânabis (Hall, 2015).

O método mais comum de resolver essas dificuldades de inferência tem sido a análise estatística de dados de estudos prospectivos para controlar os efeitos de possíveis variáveis de confusão, como o uso de outra droga e características pessoais dos usuários de cânabis que diferem das características de não usuários (Hall, 2015). As principais limitações desse método são que nem todos os estudos mediram todos os fatores de confusão plausíveis e, quando fizeram isso, essas variáveis foram medidas com erro, impedindo que as análises controlem plenamente os efeitos dessas variáveis. Pode haver também fatores não medidos que desconhecemos e, portanto, não medimos nesses estudos (Costello e Angold, 2011; Richmond et al., 2014).

A randomização mendeliana foi proposta como método para superar essa limitação dos estudos epidemiológicos observacionais (Davy Smith, 2011). Esse método usa informações genóticas para se assemelhar ao delineamento de um estudo randomizado controlado dos efeitos da exposição por uso de cânabis (Richmond et al., 2014). Esse método não foi aplicado ao estudo dos efeitos da cânabis na saúde, pois os estudos genéticos

ainda não identificaram genótipos comuns que estejam associados ao uso de cânabis, mas não associados aos desfechos em saúde analisados (Kendler et al., 2012).

O quarto requisito para a inferência causal é a evidência de que a relação causal entre o uso de cânabis e o desfecho em saúde é biologicamente plausível (Hall e Pacula, 2010). Essa evidência pode ser obtida por experimentos com animais ou seres humanos sobre os efeitos biológicos do uso de cânabis nas funções encefálicas e corporais, bem como por conhecimento detalhado sobre a neurobiologia do sistema canabinoide e a fisiopatologia dos desfechos de saúde em questão. Outros fatores que podem apoiar uma interpretação causal são: força da associação, relações dose-resposta, especificidade da associação e reversibilidade do efeito após a retirada da droga.

3. EPIDEMIOLOGIA DO USO DE CÂNABIS, TRANSTORNOS E TRATAMENTO

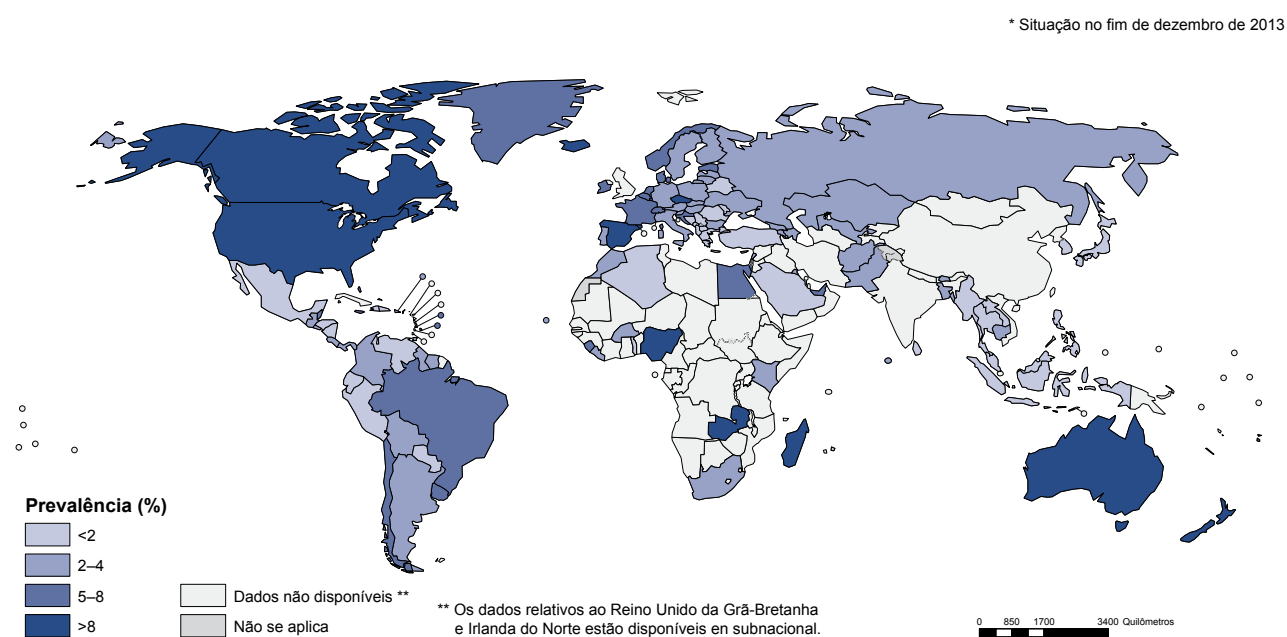
3.1 O que sabemos?

3.1.1 Prevalência do uso de cânabis

3.1.1.1 Dados mundiais e regionais

A cânabis é a droga ilícita mais usada no mundo (UNODC, 2015; OMS, 2010). O Relatório mundial sobre drogas 2015 do UNODC mostra que as maiores taxas de prevalência são encontradas na África Central Ocidental, na América do Norte e na Oceania (ver Figura 3.1). O estudo GLOBAL BURDEN OF DISEASE (Carga Global de Doença) mostra as maiores taxas de uso ajustadas por idade na Australásia e na América do Norte, mas uma proporção considerável dos usuários de cânabis vive no sul e no leste da Ásia, seguidos pela América do Norte. Historicamente, o uso e o cultivo de cânabis são prevalentes na África, no centro da Europa, no sul da Ásia e na China desde épocas pré-históricas.

FIGURA 3.1. PREVALÊNCIA ANUAL DE USO DE CÂNABIS NA POPULAÇÃO DE 15 A 64 ANOS



Fonte: Relatório mundial sobre drogas 2015. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes.

Atualmente, ainda existe grande variação na prevalência registrada de uso de cânabis nas regiões da OMS. Esse fato reflete em parte as dificuldades na coleta de dados comparáveis sobre o uso de drogas ilícitas. Alguns países não fazem levantamentos sobre o uso de drogas, outros fazem levantamentos anuais e outros ainda fazem levantamentos com menor frequência. Nos levantamentos realizados, há variação entre os países na avaliação da frequência de uso e há diferenças na divisão das faixas etárias ou nos locais das pesquisas com adolescentes e adultos jovens (por exemplo, escolas *versus* domicílios).

Contudo, há alguns dados relativamente bons sobre prevalência em certas partes do mundo. Por exemplo, na Região Europeia da OMS, cerca de 14,6 milhões de jovens europeus (idade de 15 a 34 anos), ou 11,7% dessa faixa etária, usaram cânabis nos últimos 12 meses, e 8,8 milhões tinham de 15 a 24 anos (15,2% dessa faixa etária) (EMCDDA, 2015a). Os níveis de uso na vida diferem consideravelmente entre os países, variando

de cerca de um terço dos adultos – na Dinamarca, França e Reino Unido até 8%, ou menos de 1 em 10, na Bulgária, Romênia e Turquia. O uso nos últimos 12 meses nessa faixa etária variou de 0,4% a 22,1%.

A maconha está se tornando mais popular em muitos países da UE – uma tendência impulsionada pela produção doméstica.

Nos EUA, a porcentagem de pessoas a partir de 12 anos de idade que eram usuárias atuais de drogas ilícitas (8,4%) aumentou ano a ano entre 2002 e 2013 (SAMHSA, 2014). A maior porcentagem em 2014 em relação aos anos anteriores parece refletir as tendências de uso de cânabis.

É difícil medir a prevalência do uso de cânabis e é ainda mais difícil medir a quantidade e a potência da cânabis consumida habitualmente por usuários, diários ou não (Hall, 2015). Não há medidas padronizadas da quantidade usada, e o teor médio de THC da cânabis na maioria dos países e das regiões é desconhecido. Estudos epidemiológicos empregaram o uso diário ou quase diário de cânabis como medida aproximada de uso intenso.

Em países de alta renda, como os EUA, o uso de cânabis geralmente começa no meio ou no final da adolescência. O uso mais intenso ocorre pouco depois dos 20 anos e diminui no final da casa dos 20 anos e pouco depois dos 30. Cerca de 10% dos usuários de cânabis passam a fazer uso diário e outros 20% a 30% fazem uso semanal.

3.1.1.2 Exemplos de países

A maioria dos dados sobre os padrões e as consequências para a saúde do uso de cânabis foi coletada em países de alta renda da Europa, América do Norte e Oceania. O primeiro estudo sistemático do uso de cânabis foi o INDIAN HEMP COMMISSION (Comissão Indiana de Drogas do Cânhamo), em 1894, e as primeiras descrições de psicose induzida por cânabis foram realizadas por Chopra (Chopra et al., 1942). Na reunião de especialistas da OMS sobre cânabis realizada em Estocolmo, em abril de 2015, diversos especialistas apresentaram dados sobre as prevalências nacionais e regionais. Os exemplos a seguir são dos países que apresentaram dados sobre a prevalência e os padrões de uso de cânabis na reunião de Estocolmo.

Brasil

A prevalência de uso nos últimos 12 meses no Brasil é de 2,5% em adultos e 3,5% em adolescentes, uma taxa semelhante à de outros países latino-americanos (UNIAD/INPAD, 2012). O uso na vida foi de 4,3% entre adolescentes e 6,8% entre adultos (UNIAD/INPAD, 2012). A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) constatou que 7,3% dos estudantes relataram o uso de drogas ilícitas pelo menos uma vez na vida (Horta et al., 2014). As maiores taxas de uso de cânabis são observadas entre homens jovens solteiros, adultos desempregados, adultos com renda mais elevada residentes em de cidades grandes (Jungerman et al., 2009).

Chile e países vizinhos

O Chile tem uma das maiores taxas de uso de cânabis na América Latina. Até recentemente, a prevalência no Chile era menor que no Uruguai e o uso nos últimos 12 meses nunca havia ultrapassado 6% da população geral. Houve um aumento do uso nos últimos 12 meses para 11,3% na população geral (SENDA, 2015). Desde 2011, houve um aumento significativo da prevalência de uso no Chile, e 30,6% dos estudantes relataram o uso nos últimos 12 meses em levantamentos escolares (Castillo-Carniglia, 2014; SENDA, 2014). Uma tendência semelhante ocorreu no Uruguai, onde o uso de cânabis pela população geral aumentou de 1,4% para 8,3% ao longo de 10 anos. Em contrapartida, o Peru tem a menor prevalência de uso nos últimos 12 meses na região, em torno de 1% (CICAD/OEA, 2015).

No Chile e em outros países da América Latina, a “maconha solta” é a forma mais usual de cânabis. Porém, no Chile, um terço do mercado é de “maconha prensada”. Essa é uma forma seca de folhas de cânabis prensadas com vários componentes não identificados, como cola, mel e tabaco, oriunda principalmente do Paraguai (SENDA, 2013).

Quênia

No Quênia, a cânabis é conhecida como *bhang*, um preparado com folhas e caules. Em geral, é fumada na forma de pó ou consumida como bebida. A planta se desenvolve muito bem na área do Monte Quênia e é obtida

com facilidade (NACADA, 2007). A avaliação rápida da Autoridade Nacional para a Campanha Contra o Abuso de Álcool e Drogas (NACADA, na sigla em inglês) sobre o abuso de substâncias no Quênia (2012) constatou que o uso de *bhang* era mais comum entre moradores das áreas urbanas, desempregados e homens. Desde 2007, o uso pela população geral caiu (a taxa de 6,5% de uso na vida em 2007 caiu para 5,4% em 2012), mas aumentou entre 10 e 14 anos de idade (de 0,3% em 2007 para 1,1% em 2012). Embora os jovens e adultos das áreas urbanas sejam mais propensos a usar *bhang*, o uso vem aumentando nas áreas rurais (NACADA, 2012). Os usuários atuais de *bhang* correspondem a 1,5% na faixa etária de 15 a 24 anos. Como nos países de maior renda, o uso de cânabis no Quênia é mais comum entre 18 e 25 anos de idade e cai drasticamente por volta dos 35 anos (NACADA, 2012).

Marrocos

Levantamentos domiciliares realizados no Marrocos em 2004-2005 constataram uma prevalência de 4% de uso de cânabis nos últimos 30 dias (Kadri et al., 2010). Em 2013, os resultados do MEDSPAD (Projeto Mediterrâneo de Levantamento Escolar sobre Álcool e Outras Drogas) indicaram que, entre estudantes do ensino médio com idade de 15 a 17 anos, o uso na vida de cânabis era de 9,5% entre os meninos e de 2,1% entre as meninas. O uso nos últimos 30 dias foi de 5,8% entre os meninos e de 0,6% entre as meninas. O uso de cânabis aumentou com a idade e foi sistematicamente maior no sexo masculino. A idade média de início de uso na amostra de 2013 do MEDSPAD foi de 14,9 anos (El Omari e Toufiq, 2015).

África do Sul

O Levantamento Nacional sobre Comportamento de Risco dos Jovens indica que 12,8% dos estudantes sul-africanos do 8º ao 10º ano (13 a 15 anos) haviam usado cânabis, e 9,2% haviam usado nos últimos 30 dias (Bhana, 2015). Um estudo com jovens do 8º ao 10º ano na província do Cabo Ocidental, na África do Sul, constatou que o uso na vida era de 23,6%. O Estudo Sul-Africano de Estresse e Saúde (SASH, na sigla em inglês) fez um levantamento domiciliar com mais de 4 mil adultos a partir de 18 anos de idade e constatou um uso na vida de 8,4%. Em todos os estudos resumidos por Bhana (2015), os homens eram mais propensos ao uso que as mulheres, e os residentes em áreas urbanas eram mais propensos ao uso do que seus correspondentes residentes em áreas não urbanas.

3.1.2 Prevalência dos transtornos por uso de cânabis

O uso nocivo e a dependência de cânabis são os transtornos mais comuns por uso de drogas detectados por levantamentos epidemiológicos realizados na Austrália, no Canadá e nos EUA. Estima-se que o transtorno por uso de cânabis afete 1% a 2% dos adultos nos últimos 12 meses e 4% a 8% dos adultos ao longo da vida (Hall e Pacula, 2010; Anthony, 2006). O risco de dependência entre os que usaram cânabis alguma vez foi estimado em 9% nos EUA no início da década de 1990 (Anthony, 2006) em comparação com 32% para a nicotina, 23% para a heroína, 17% para a cocaína, 15% para o álcool e 11% para os estimulantes (Anthony, Warner e Kessler, 1994).

Cerca de 13,1 milhões de pessoas são dependentes de cânabis em todo o mundo (Degenhardt et al., 2013). A prevalência global de dependência de cânabis na população geral é menor que 0,5%, mas há considerável variação, com maior prevalência nos países de alta renda, onde alguns dos estudos mais recentes mostraram taxas maiores, de 1% a 2% (NIH, 2015).

De acordo com o estudo GLOBAL BURDEN OF DISEASE (Carga Global de Doença) (Degenhardt et al., 2013), as taxas de prevalência de dependência de cânabis são maiores nos homens [0,23% (0,20-0,27%)] que nas mulheres [0,14% (0,12-0,16%)]. As mulheres apresentam uma progressão acelerada para o transtorno por uso de cânabis após o primeiro uso, além de mais problemas clínicos adversos que os homens (Cooper e Haney, 2014). A prevalência alcança o auge na faixa etária de 20 a 24 anos: entre 0,4% e 3,4% nos homens e entre 0,2% e 1,9% nas mulheres em todas as regiões. A partir daí, diminui continuamente com a idade. Há indicações de que a prevalência da dependência de cânabis aumentou em todo o mundo entre 2001 e 2010 (Degenhardt et al., 2013).

Os EUA são um dos poucos países a reunir sistematicamente dados epidemiológicos sobre a prevalência de transtornos por uso de cânabis ao longo do tempo. A prevalência de transtornos por uso de cânabis nos EUA aumentou entre 1991-1992 e 2001-2002 (Compton et al., 2004), enquanto a prevalência do uso de cânabis se manteve estável. A prevalência de uso de cânabis mais que duplicou entre 2001-2002 e 2012-2013, com

grande aumento da prevalência dos transtornos por uso de cânabis durante esse período. A prevalência nos últimos 12 meses do transtorno por uso de cânabis, segundo a definição do DSM-IV, foi de 1,5% (0,08) em 2001-2002 e de 2,9% (erro-padrão, 0,13) em 2012-2013 ($P < 0,05$). Embora nem todos os usuários de cânabis tenham problemas, cerca de 3 em cada 10 apresentaram algum transtorno por uso de cânabis em 2012-2013. Dado que o risco de transtornos por uso de cânabis não aumentou entre os usuários, o aumento da prevalência de transtornos por uso de cânabis se deve a um aumento da prevalência de usuários na população adulta dos EUA. Com poucas exceções, os aumentos da prevalência de transtornos por uso de cânabis entre 2001-2002 e 2012-2013 também foram estatisticamente significativos ($P < 0,05$) em todos os subgrupos demográficos (Hasin et al., 2015).

As estimativas combinadas indicam que a taxa de remissão da dependência de cânabis é de 17% ao ano (Calabria et al., 2010).

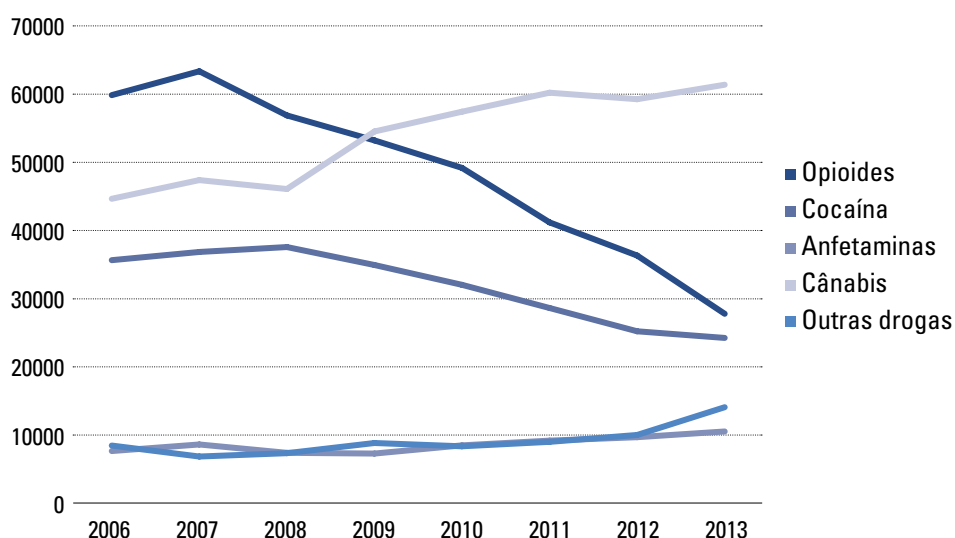
3.1.3 Tendências terapêuticas

De acordo com dados da OMS, 16% dos países incluídos no recente levantamento ATLAS (Atlas 2015, no prelo) informaram que o uso de cânabis é a principal razão de busca de tratamento para abuso de substâncias. Assim, a cânabis está em segundo lugar, atrás somente do álcool, como razão de entrada em tratamento.

O número de pessoas que buscam tratamento para os transtornos por uso de cânabis e condições associadas aumentou desde a década de 1990 em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Atualmente, a cânabis é a droga que causa mais preocupação em uma parcela considerável dos atendimentos nas regiões da África, da Oceania, dos EUA e da UE do UNODC (UNODC, 2015). O número de usuários de cânabis que buscam ajuda aumentou nas duas últimas décadas na Austrália, na Europa e nos EUA (EMCDDA, 2015a; Roxburgh et al., 2010; OMS, 2010).

O uso generalizado de cânabis na UE e o aumento do uso da droga nos últimos anos se refletem no grande número de usuários de cânabis que buscam tratamento atualmente na Europa (Figura 3.2). Em 2012, 110 000 das pessoas inscritas para tratamento especializado na UE relataram que a cânabis era a principal droga que motivadora da busca de tratamento. A cânabis é a segunda droga primária de notificação mais frequente tanto no tratamento em regime de hospitalização (18% dos clientes) quanto no tratamento ambulatorial (26% dos clientes) (EMCDDA, 2015b). Por exemplo, em 2011, a cânabis foi a principal responsável pelos problemas com drogas de 48% das pessoas que entraram em tratamento por uso de drogas e de 58% dos novos inscritos para tratamento nos Países Baixos (EMCDDA, 2014). Não se sabe ao certo que grau de aumento da busca por tratamento pode estar relacionado ao uso de produtos de cânabis com maior teor de THC, por exemplo, nos Países Baixos e nos EUA (Hall, 2015).

FIGURA 3.2. NOVOS CLIENTES INICIANDO TRATAMENTO CONFORME DROGA PRIMÁRIA, 2006-2010



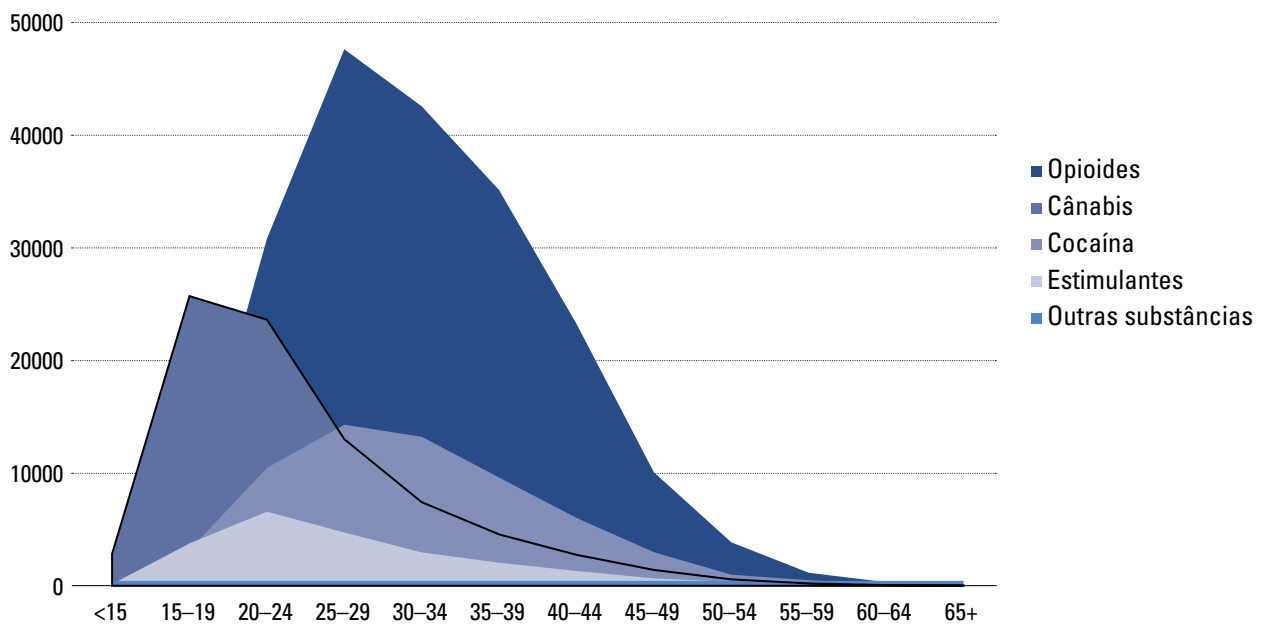
Fonte: EMCDDA (2015c). Statistical bulletin. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível, em inglês, em <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado em 16 de fevereiro de 2016.)

Os serviços de emergência notificaram que, de 2004 a 2011, considerando-se a cânabis isoladamente ou combinada a outras drogas, houve aumento considerável da participação da cânabis nos casos tratados. A cânabis representa, portanto, 36% de todo o uso de drogas ilícitas mencionado nos EUA e 31% dos usos mencionados em um serviço de emergência urbano na Suíça (SAMHSA, 2011; Liakoni et al., 2015). Em um consórcio de 16 centros-sentinela em toda a Europa que notificaram quadros de intoxicação aguda por drogas em serviços de emergência, a cânabis figurou em terceiro lugar entre as drogas, depois da heroína e da cocaína (Dines et al., 2015b). Relatou-se também que a cânabis representa uma carga pequena, mas crescente em serviços de emergência na Austrália (Kaar et al., 2015). Há indicações oriundas dos EUA e da União Europeia de que os sintomas físicos, a ansiedade e, às vezes, os sintomas psicóticos agudos induzidos por cânabis estão entre as razões que levam usuários de drogas ilícitas a procurarem os serviços de emergência dos hospitais (Dines et al., 2015a; Liakoni et al., 2015; SAMHSA, 2009; Davis et al., 2015).

Em alguns países, é provável que a captação do tratamento também tenha sido influenciada pelo aumento da disponibilidade e diversidade de opções terapêuticas para os usuários de cânabis, assim como por maior reconhecimento pelos profissionais da necessidade de abordar problemas relacionados ao consumo dessa droga.

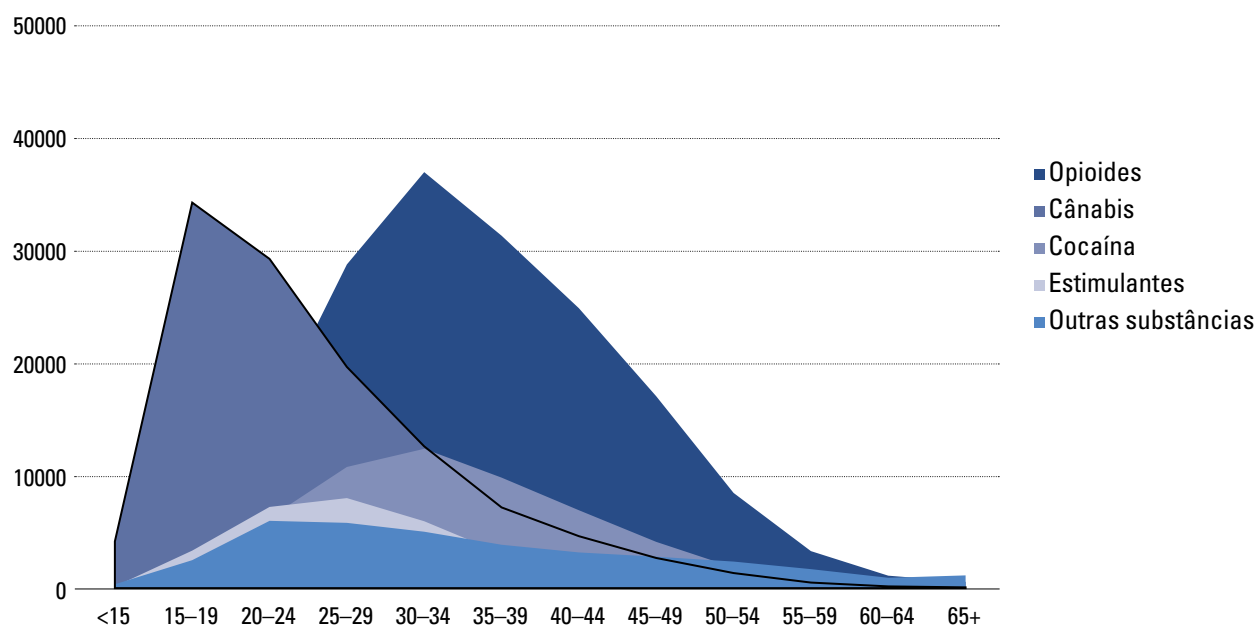
Houve também mudanças na estrutura etária das pessoas que buscam tratamento por droga primária. As Figuras 3.3 e 3.4, baseadas em dados de 26 países europeus, mostram a estrutura etária dos clientes que iniciaram tratamento, conforme a droga primária, em 2006 e 2013.

FIGURA 3.3. ESTRUTURA ETÁRIA DOS CLIENTES QUE INICIARAM TRATAMENTO, CONFORME A DROGA PRIMÁRIA, 2006



Fonte: EMCDDA (2015a), European drug report 2015; e EMCDDA (2015c), Statistical bulletin. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível, em inglês, em <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado em 16 de fevereiro de 2016).

FIGURA 3.4. ESTRUTURA ETÁRIA DOS CLIENTES QUE INICIARAM O TRATAMENTO, CONFORME DROGA PRIMÁRIA, 2013



Fonte: EMCDDA (2015a), European drug report 2015; e EMCDDA (2015c), Statistical bulletin. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível, em inglês, em <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado em 16 de fevereiro de 2016).

As consequências adversas na saúde e sociais do uso de cânabis informadas por usuários que buscam tratamento para a dependência parecem ser menos graves que as informadas por pessoas dependentes de álcool ou opioides (Hall e Pacula, 2010; Degenhardt e Hall, 2012). Entretanto, as taxas de recuperação da dependência de cânabis entre aqueles que buscam tratamento são semelhantes às taxas dos indivíduos tratados para dependência de álcool (Florez-Salamanca et al., 2013).

3.1.4 Áreas que demandam mais pesquisa

- São necessários dados mundiais sobre a frequência de uso de cânabis (mais de uma vez ao dia, diário, quase diário, semanal, etc.) e a prevalência de consequências na saúde e sociais.
- Também são necessários dados sobre as doses típicas de THC e outros canabinoides (por exemplo, canabidiol ou CBD) recebidas pelos usuários nas diferentes modalidades de uso (fumo, vaporização, ingestão). Há dados limitados sobre as tendências da potência de cânabis ao longo do tempo e seu impacto na saúde (por exemplo, cognição, psicose, acidentes, motivação, menções no pronto-socorro, transtornos por uso de cânabis).
- A maioria das pesquisas epidemiológicas sobre cânabis se concentrou nos fumantes em poucos países de alta renda. São necessárias mais pesquisas sobre o uso de cânabis em países de baixa e média renda.
- São necessárias avaliações mundiais da relação entre o uso de cânabis e o uso de outras drogas.
- Com frequência, a cânabis e o tabaco são misturados. Mais dados de estudos bem delineados sobre a prevalência e as consequências na saúde:
 - do uso somente de cânabis fumada;
 - das diferentes vias de administração de cânabis;
 - dos possíveis riscos adicionais para a saúde decorrentes da combinação de cânabis e tabaco;
 - do THC e de outras preparações de cânabis, inclusive a maconha prensada, em diferentes partes do mundo (por exemplo, em países da América Latina, e em diferentes períodos).
- A maioria dos estudos sobre fatores de risco e de proteção para uso de cânabis foi realizada em um número limitado de países de alta renda. Não se sabe ao certo se os mesmos fatores de risco se aplicam em países de baixa e média renda.
- Não há dados mundiais sobre as tendências da prevalência do uso nocivo de cânabis e da dependência de cânabis (transtornos por uso de cânabis).

4. NEUROBIOLOGIA DO USO DE CÂNABIS

4.1 O que sabemos?

4.1.1 Os componentes psicoativos e a neurobiologia do uso de cânabis

O principal componente psicoativo da *Cannabis sativa*, o THC (Iversen, 2012), atua em receptores específicos no cérebro. Esses receptores também respondem aos canabinoides naturais (conhecidos como canabinoides endógenos ou endocanabinoides), como a anandamida (Iversen, 2012). Os endocanabinoides regulam as ações de neurotransmissores que têm um papel na cognição, emoção e memória de seres humanos e animais (Cascio e Pertwee, 2012).

Identificaram-se dois tipos de receptores de canabinoides nos quais o THC atua: tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os receptores CB1 são encontrados principalmente no cérebro, mais concentrados em regiões associadas à memória (hipocampo), às respostas emocionais (amígdala), à cognição (córtex cerebral), à motivação (prosencéfalo límbico) e à coordenação motora (cerebelo) (Hu e Mackie, 2015; Iversen, 2012). Os receptores CB2 são encontrados principalmente no corpo, onde parecem participar da regulação do sistema imune (Iversen, 2012) e desempenhar várias outras funções, inclusive no trato gastrointestinal, no fígado, no coração, no músculo, na pele e nos órgãos reprodutivos (Madras, 2015). Os receptores CB1 têm participação essencial nos efeitos psicoativos da cânabis. Os fármacos que bloqueiam as ações dos receptores CB1 bloqueiam a euforia produzida pela cânabis em seres humanos e interrompem o comportamento de autoadministração de cânabis em animais (Huestis et al., 2001; Iversen, 2012).

A via de recompensa de dopamina no cérebro contém receptores CB1 e CB2. Estudos com animais e seres humanos indicam que esses receptores respondem ao THC por aumento da liberação de dopamina, efeito que provavelmente explica os efeitos eufóricos da cânabis. O THC produz uma menor liberação de dopamina que a cocaína ou as metanfetaminas, mas a liberação de dopamina é mais rápida com a cânabis, porque esta geralmente é fumada (Volkow, 2015). É possível detectar o THC no plasma segundos depois que a pessoa fuma a cânabis e sua meia-vida é de 2 horas. O pico plasmático de THC são, de cerca de 100 µg/L, é atingido depois de serem fumados 10-15 mg de cânabis durante 5 a 7 minutos. O THC é altamente lipofílico e distribuído por todo o corpo (Moffatt, Osselton e Widdop, 2004).

A dopamina participa do controle da cognição, atenção, emotividade e motivação (Bloomfield et al., 2014). A cânabis altera a percepção de tempo e a coordenação pela ação em receptores de canabinoides nos núcleos da base, no córtex frontal e no cerebelo, que são regiões encefálicas implicadas no controle motor e na memória. A cânabis também afeta a função psicomotora. Prejudica o movimento e a coordenação, a manipulação e a destreza, a graciosidade, a força e a velocidade. As evidências sugerem que o uso fumado recente ou a concentração sanguínea de THC de 25 ng/mL estão associados a comprometimento substancial da capacidade de conduzir veículos, sobretudo em fumantes ocasionais (Hartman e Huestis, 2013). Os efeitos no cerebelo provavelmente explicam o comprometimento da capacidade de condução de veículos provocado pela cânabis (Volkow et al., 2014a), que é descrito em detalhes na seção 5.1. Estudos com animais e seres humanos revelam que há comprometimento direto das funções cognitivas e psicomotoras após o uso de cânabis (Iversen, 2012), comprometimento esse que pode persistir por vários dias após o uso (Crean, Guindaste e Pedreiro, 2011; Volkow et al., 2014a).

4.1.2 Neurobiologia do uso de longo prazo de cânabis

O uso diário de cânabis ao longo de anos e décadas parece causar comprometimento persistente da memória e da cognição, sobretudo quando iniciado na adolescência (Meier et al., 2012; Volkow et al., 2014a). A neurobiologia do sistema canabinoide sugere que esses efeitos podem ocorrer porque o uso crônico de THC reduz o número de receptores CB1 (ou seja, causa uma “modulação negativa” desses receptores) em regiões encefálicas implicadas na memória e na cognição (Iversen, 2012). Estudos experimentais sugerem que os animais expostos ao THC durante a puberdade poderiam ser mais suscetíveis a esses efeitos da cânabis (Schneider, 2012).

Estudos baseados em exames de imagem do encéfalo que comparam estudantes que utilizam regularmente a cânabis a longo prazo com estudantes não usuários geralmente detectam pior desempenho cognitivo e grande diminuição da perfusão nos usuários de cânabis em imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (Mena et al., 2013). Essas mudanças poderiam explicar parcialmente o menor nível de escolaridade e as menores notas dos usuários crônicos de cânabis (Volkow et al., 2014a) e são discutidas com mais detalhes na seção 6.1.2.

Estudos com uso de ressonância magnética (RM) constataram diferenças estruturais entre o encéfalo de adultos usuários crônicos de cânabis e o de controles não usuários. É possível ver alterações nas substâncias cinzenta e branca, nas medidas globais do encéfalo (Batalla et al., 2013) e na conectividade (Lopez-Larson, Rogowska e Yurgelun-Todd, 2015). Observam-se anormalidades estruturais do encéfalo em áreas com alta concentração de CB1 implicadas em funções cognitivas. Além disso, observou-se redução do volume do hipocampo em exames de neuroimagem (Ashtari et al., 2011; Cousijn et al., 2012; Matochik et al., 2005; Yücel et al., 2008). Em alguns estudos, essas reduções persistem após a abstinência (Ashtari et al., 2011), sendo associadas a prejuízo da memória (Lorenzetti et al., 2015). Estudos de neuroimagem também constataram redução do volume da amígdala, do cerebelo e do córtex frontal em usuários crônicos de cânabis (Batalla et al., 2013; Yücel et al., 2008). Um grande estudo populacional (1574 participantes), no qual se mediu a espessura cortical por RM, constatou uma associação entre o uso de cânabis no início da adolescência e a redução da espessura cortical em participantes do sexo masculino com alto escore de risco poligênico. Os adultos que fumaram cânabis desde a adolescência apresentam redução da conectividade neuronal nas áreas pré-frontais responsáveis pela função executiva e pelo controle inibitório, bem como nas redes subcorticais responsáveis por hábitos e rotinas (Volkow et al., 2014a). O pré-cúneo – região implicada na integração de várias funções encefálicas, como consciência e alerta, – é particularmente afetado em usuários frequentes de cânabis. O uso de longo prazo de cânabis é perigoso para a substância branca do encéfalo em desenvolvimento, com evidências de danos à conectividade axônica em três tratos de fibras: hipocampo (fímbria direita), esplênio do corpo caloso e fibras comissurais (que conectam as duas metades dos hemisférios cerebrais). Os danos foram maiores com o início do uso regular de cânabis em idade mais jovem (Volkow et al., 2014a).

A fímbria é uma parte do hipocampo implicada no aprendizado e na memória (Zalesky et al., 2012). Esses achados são compatíveis com a observação de que o comprometimento da memória é uma queixa comum dos usuários de cânabis que buscam tratamento (Hall, 2015). Houve relato de recuperação da conectividade hipocampal após abstinência prolongada (Yücel et al., 2016). Observaram-se padrões atípicos de conectividade funcional orbitofrontal nas redes de atenção/executivas, motoras e de recompensa em adolescentes que faziam uso intenso de cânabis. Essas anomalias podem se refletir em capacidade insatisfatória de decisão e aumento da impulsividade (Lopez-Larson, Rogowska e Yurgelun-Todd, 2015). Demonstrou-se também que o uso crônico de cânabis reduziu a capacidade encefálica de síntese ou liberação de dopamina (Bloomfield et al., 2014), o que poderia explicar por que os usuários de cânabis têm escores mais altos de afetividade negativa (Volkow et al., 2014b).

4.1.3 Neurobiologia da exposição pré-natal à cânabis

O policonsumo de drogas dificulta o estudo dos efeitos da cânabis sobre o desenvolvimento infantil, pois os efeitos de outras drogas, tanto ilícitas quanto legais, podem influenciar os resultados. Um amplo estudo multicêntrico com mais de 10 000 gestantes constatou que o policonsumo era comum entre as mulheres usuárias de drogas. Especificamente, constatou-se que 93% das mulheres que usaram, por exemplo, cocaína ou opiáceos durante gravidez também usaram álcool, tabaco ou cânabis (Konijnenberg, 2015).

Contudo, as evidências acumuladas indicam que a exposição pré-natal à cânabis pode interferir no desenvolvimento e na maturação normais do encéfalo. As crianças expostas à cânabis no útero apresentam comprometimento da atenção, da aprendizagem e da memória, impulsividade e problemas comportamentais, além de maior probabilidade de usar cânabis mais tarde (Sonon et al., 2015; Noland et al., 2005; Goldschmidt, Day e Richardson, 2000; Goldschmidt et al., 2004; Goldschmidt et al., 2008; Day, Leech e Goldschmidt, 2011).

Estudos com animais mostram que a exposição pré-natal ao THC pode tornar o sistema de recompensa encefálico mais sensível aos efeitos de outras drogas (DiNieri e Hurd, 2012). As pesquisas com seres humanos indicaram que a exposição intrauterina à cânabis pode alterar a regulação do sistema mesolímbico

dopaminérgico em crianças (DiNieri et al., 2011). As crianças expostas à cânabis antes do nascimento também apresentam maiores taxas de comprometimento neurocomportamental e cognitivo (Tortoriello, 2014), que pode estar relacionado ao comprometimento da formação de conexões axônicas entre neurônios durante o desenvolvimento fetal (Volkow, 2014a). Vale notar que os efeitos negativos da exposição pré-natal a drogas podem ficar evidentes apenas mais tarde no desenvolvimento. É, portanto, essencial o seguimento das crianças expostas à cânabis até a adolescência, e as pesquisas com seres humanos nesse campo ainda são limitadas, ao contrário das pesquisas sobre o uso de nicotina ou álcool.

4.1.4 Neurobiologia dos efeitos da cânabis na adolescência

As evidências acumuladas revelam que o uso regular e intenso de cânabis na adolescência está associado a desfechos negativos mais graves e persistentes que o uso na vida adulta. Como mencionado na seção 3.1.2, estima-se que o risco de dependência seja de 16% nos que iniciaram o uso de cânabis na adolescência (Anthony, 2006) e de 33% a 50% nos usuários diários de cânabis (van der Pol et al., 2013).

O cérebro parece ser mais vulnerável à cânabis na adolescência que na vida adulta, e o início precoce do uso intenso parece interromper a trajetória de desenvolvimento cerebral normal. Os adolescentes que fazem uso intenso ou regular de cânabis apresentam diversos déficits cognitivos, inclusive comprometimento da atenção, da aprendizagem e da memória, além da incapacidade de mudar de ideia ou responder de maneira diferente. Esses déficits são semelhantes nos adultos, porém é mais provável que persistam nos adolescentes e pode só haver recuperação após períodos maiores de abstinência (Fried, Watkinson e Gray, 2005). Os indivíduos que iniciam o uso mais cedo apresentam maior comprometimento nos domínios cognitivos, inclusive aprendizagem e memória, atenção e outras funções executivas (Pope et al., 2003; Gruber et al., 2012). Há correlação entre o declínio da função cognitiva e o início do uso de cânabis na adolescência (Pope et al., 2003).

Um estudo longitudinal recente em grande escala acompanhou uma grande coorte desde a infância até a idade de 38 anos e avaliou o funcionamento neuropsicológico em vários momentos. O estudo revelou que os adolescentes que usavam cânabis semanalmente ou que tinham um transtorno por uso de cânabis antes de completar 18 anos apresentavam maior declínio neuropsicológico e redução do QI que os indivíduos que se tornaram dependentes na vida adulta (Meier et al., 2012). Esses resultados são compatíveis com resultados de estudos transversais em populações adultas e reforçam a conclusão de que a abstinência prolongada pode não permitir a recuperação funcional cognitiva se o uso foi iniciado na adolescência. Uma reanálise subsequente mostrou que as diferenças socioeconômicas não influenciaram a perda permanente do QI (Moffitt et al., 2013; Solowij et al., 2011).

Como indicado na seção 4.1.1, os receptores CB1 e CB2 são expressos no cérebro e nos tecidos periféricos (Mackie, 2005). No cérebro, os receptores CB1 são os mais abundantes entre os receptores acoplados à proteína G e medeiam a maioria dos efeitos psicoativos do THC da cânabis, se não todos eles. Os receptores CB2 no cérebro também modulam a liberação de sinais químicos dedicados principalmente a funções do sistema imune (por exemplo, citocinas). Em geral, as imagens encefálicas mostraram alterações no cérebro de adolescentes ou adultos que iniciaram o uso de cânabis na adolescência (Lorenzetti et al., 2013; Bossong et al., 2014; Jacobus e Tapert, 2014). O uso frequente de cânabis está associado a menor tamanho do hipocampo e do encéfalo como um todo, bem como a redução da espessura da substância cinzenta cortical e do córtex da ínsula, sendo que essas alterações variam de acordo com o nível de uso (Churchwell, Lopez-Larson e Yurgelun-Todd, 2010; Lopez-Larson et al., 2011). Alguns estudos constataram correlações entre alterações encefálicas e déficits de aprendizagem e memória (Ashtari et al., 2011). Aparentemente, a idade de início do uso de cânabis não é tão importante como causa de diminuição do hipocampo quanto a quantidade ou a frequência de uso (Lorenzetti et al., 2014). As alterações de volume cortical podem preceder o uso de cânabis e predispor os indivíduos a esse uso, mas isso é improvável em relação a alterações no hipocampo (Cheetham et al., 2012), que parece vulnerável ao uso intenso de cânabis em qualquer idade.

Estudos com roedores revelaram que a exposição prolongada a canabinoides durante a adolescência reduz a liberação de dopamina nas regiões de recompensa do cérebro (Pistis et al., 2004; Schneider, 2012). Os efeitos do uso precoce de cânabis sobre as vias dopaminérgicas poderia, em conjunto com fatores de risco ambientais, explicar a função da cânabis como aparente “porta de entrada” – ou seja, uma droga cujo uso em idade muito jovem aumenta o risco de uso posterior de outras drogas ilícitas (ver também seção 6.1.3.2). O uso precoce de álcool e nicotina também pode funcionar como porta de entrada para o uso de cânabis ao

preparar o cérebro para produzir respostas dopaminérgicas exacerbadas à cânabis e a outras drogas, embora não se possam descartar outras explicações baseadas na suscetibilidade geral ao comportamento de uso de drogas e na maior acessibilidade da maconha (Volkow, 2014b).

4.1.5 Modificadores de risco: interação entre genética e ambiente

Os efeitos agudos e de longo prazo do uso de cânabis dependem de interações entre predisposição genética e fatores ambientais (Danielsson et al., 2015). Os indivíduos com determinados perfis de personalidade podem ser mais propensos ao uso de cânabis – sobretudo aqueles com escores mais elevados nas escalas de busca de sensações (Muro e Rodríguez, 2015), extroversão e neuroticismo, ou em escalas de agressão para adolescentes, e os que apresentam comportamento antissocial (Hayatbakhsh et al., 2009). Veja também a seção 2.1.4 sobre fatores de risco e proteção.

Uma metanálise de estudos com gêmeos calculou que, entre os homens, 51% dos casos de uso problemático de cânabis poderiam ser atribuídos a genes em comum, 20% ao ambiente compartilhado e 29% ao ambiente não compartilhado. Entre as mulheres, 59% dos casos foram atribuídos à genética, 15% ao ambiente compartilhado e 26% ao ambiente não compartilhado (Verweij et al., 2010).

Uma variante do gene do receptor de canabinoide 1 (CNR1) foi associada a problemas relacionados à cânabis entre usuários frequentes. Essa variante parece moderar a relação entre o traço de impulsividade e os problemas relacionados à cânabis. Indivíduos que usam cânabis com frequência e têm as variantes de risco do CNR1 têm maior traço de impulsividade e correm maior risco de desenvolver problemas relacionados ao uso de cânabis (Bidwell et al., 2013). Gerra e colegas constataram que variantes do gene do transportador de serotonina (5-HTT) estavam relacionadas com o início do uso de cânabis, mas o ambiente teve uma participação maior por meio dos efeitos estressantes da negligência parental percebida, um fator sistematicamente relacionado ao início do uso de cânabis (Gerra et al., 2010). A falta de controle e apoio dos pais aumenta a probabilidade de início de uso de cânabis pela interação com a estabilidade emocional e a extroversão (Creemers et al., 2015).

4.1.6 Áreas que demandam mais pesquisa

Grande parte das pesquisas sobre os efeitos neurobiológicos da cânabis é realizada com pessoas que ainda fazem uso intenso de cânabis ou que só recentemente deixaram de usá-la. Desse modo, é difícil saber se os efeitos neurobiológicos, e especificamente o comprometimento cognitivo, encontrados nesses usuários melhoram após 1 ano ou mais de abstinência. As limitadas evidências disponíveis são heterogêneas. Alguns estudos observaram comprometimento persistente, enquanto outros constataram melhora significativa com abstinência prolongada (Solowij e Pesa, 2012; Meier et al., 2012).

- É necessário fazer estudos melhores para avaliar o grau de recuperação cognitiva nos usuários regulares de cânabis após abstinência prolongada, em função da idade de início do uso, do teor de THC, da frequência de uso e de parâmetros semelhantes.
- É necessário fazer pesquisas “translacionais inversas” para verificar se é possível, em animais, reproduzir, com o uso de cânabis ou THC, as alterações observadas na estrutura ou função (por exemplo, liberação de dopamina) do encéfalo humano.
- Tanto os estudos em seres humanos quanto em animais exigem confirmação por múltiplos grupos, com número suficiente de indivíduos, para obter significância estatística robusta. Na pesquisa sobre os efeitos da exposição pré-natal à cânabis, é essencial acompanhar as crianças expostas por longo tempo até a adolescência.
- É necessário fazer pesquisas longitudinais em grande escala com adolescentes, que sejam iniciadas antes do início do uso da droga e continuem por longo tempo na vida adulta.

5. EFEITOS DE CURTO PRAZO DA CÂNABIS

5.1 O que sabemos?

5.1.1 Cognição e coordenação

Crean, Crane e Mason (2011) examinaram um amplo espectro de funções cognitivas, designadas funções executivas, e identificaram estudos segundo os quais houve comprometimento agudo e dose-dependente da atenção, da concentração, da tomada de decisão, da impulsividade, da inibição (autocontrole de respostas), do tempo de reação, da exposição a riscos, da fluência verbal e da memória de trabalho, embora esses efeitos não tenham sido observados de maneira sistemática.

A cânabis causa comprometimento agudo de vários componentes da função cognitiva, com maiores efeitos sobre a memória episódica de curto prazo e a memória de trabalho, o planejamento e a tomada de decisão, a velocidade de resposta, a exatidão e a latência (Ranganathan e D'Souza, 2006). Alguns estudos também relatam aumento da exposição a riscos e da impulsividade (Crean, Crane e Mason, 2011). Os usuários de cânabis menos experientes sofrem efeitos mais intensos da intoxicação sobre a atenção e a concentração que aqueles já tolerantes à droga. A cânabis também causa comprometimento agudo da coordenação motora, interfere com as habilidades de condução de veículos e aumenta o risco de lesão. As evidências sugerem que o ato recente de fumar cânabis está associado a considerável comprometimento da capacidade de conduzir veículos, sobretudo em fumantes ocasionais, com implicações no trabalho em postos críticos para a segurança ou na operação de meios de transporte, inclusive aeronaves (Hartman e Huestis, 2013). O desempenho do sistema homem-máquina complexo pode ser comprometido por até 24 horas depois de ter sido fumada uma dose moderada de cânabis, e o usuário pode não se dar conta da influência da droga (Leirer, Yesavage e Morrow, 1991).

5.1.2 Ansiedade e sintomas psicóticos

Uma minoria dos que usam cânabis pela primeira vez apresentam ansiedade intensa, ataques de pânico, alucinações e vômito. Esses sintomas podem causar sofrimento suficiente para levar os usuários afetados a buscarem atenção médica (Smith, 1968; Thomas, 1993; Weil, 1970). Os usuários de longo prazo também podem ter experiências negativas se usarem produtos de cânabis com potência maior do que a habitual, ou se usarem cânabis por via não habitual (por exemplo, oral), que não permite obter a dose usual de THC. Alucinações podem ocorrer após o uso de doses muito elevadas de THC, mas também ocorrem com doses menores em indivíduos com vulnerabilidade preexistente à psicose (por exemplo, antecedentes de sintomas psicóticos ou parente de primeiro grau com transtorno psicótico). Com frequência, essas experiências de sofrimento têm duração limitada e são controladas por tranquilização e sedação leve em ambiente seguro (Dines et al., 2015).

5.1.3 Toxicidade aguda

O risco de *overdose* fatal de cânabis é mínimo em comparação com o risco de *overdose* de opioides e drogas estimulantes (Gable, 2004). A dose fatal de THC para roedores é altíssima e a dose fatal equivalente em seres humanos, extrapolada a partir de estudos com animais, varia de 15 g (Gable, 2004) a 70 g (Iversen, 2007; Lachenmeier e Rehm, 2015). Essa dose é muito maior que a quantidade de cânabis que um usuário pesado consumiria em um dia (Gable, 2004). Não há relato de *overdose* fatal na literatura epidemiológica (Calabria et al., 2010b). A ausência de *overdoses* respiratórias é condizente com a ausência de receptores canabinoides em áreas do tronco encefálico que controlam a respiração (Iversen, 2012).

5.1.4 Efeitos cardiovasculares agudos

A exposição aguda à cânabis aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial e, em alguns casos, causa hipotensão ortostática (Pacher e Kunos, 2013; Schmid et al., 2010). Há relatos de complicações cardiovasculares graves, inclusive síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral, em usuários de cânabis (Jouanjus, 2014). Mittleman e colegas constataram que o risco de infarto do miocárdio era quatro vezes maior na primeira hora após o fumo de cânabis em pacientes com infarto do miocárdio recente que em usuários de cânabis sem história de infarto do miocárdio (Mittleman et al., 2001). Depois desse período, o risco caiu rapidamente.

Muitos desses eventos mais graves foram relatados em usuários pesados que fumavam cânabis diariamente e são abordados com mais detalhes na seção 7.1.2.

5.1.5 Efeitos agudos nos pulmões e nas vias respiratórias

Os efeitos brônquicos agudos de fumar tabaco e fumar cânabis são diferentes; o tabagismo provoca broncoconstrição aguda, enquanto o ato de fumar cânabis causa broncodilatação aguda proporcional à dose de THC (Tashkin, 2015). Esse efeito foi descrito nos EUA, onde os usuários costumavam fumar a cânabis. Em muitas partes do mundo, os usuários frequentemente fumam cânabis e tabaco juntos (sobretudo quando se usa a resina de cânabis), e essa combinação tende a provocar efeitos brônquicos agudos diferentes. Os efeitos do fumo prolongado de cânabis sobre a função pulmonar são abordados com mais detalhes na seção 7.1.1.

5.1.6 Lesões e mortes causadas por acidentes de trânsito

Por ocasião do último relatório da OMS sobre cânabis (OMS, 1997), estudos laboratoriais mostraram que a cânabis e o THC causavam comprometimento, relacionado com a dose, do tempo de reação, do processamento de informações, da coordenação perceptomotora, do desempenho motor, da atenção e do comportamento de rastreamento (Moskowitz, 1985; Robbe e O'Hanlon, 1993). Esses resultados sugeriram que a cânabis poderia acarretar colisões de automóveis se os usuários conduzissem intoxicados.

Em 1997, porém, não estava claro se o uso de cânabis aumentava os acidentes de trânsito. Estudos em simuladores de veículos indicaram que os condutores sob efeito de cânabis tinham consciência do comprometimento e compensavam desacelerando e correndo menos riscos. Os resultados foram semelhantes nos poucos estudos dos efeitos do uso de cânabis sobre a condução de veículos em estradas (Smiley, 1999). Em alguns desses estudos, porém, as respostas dos condutores sob o efeito de cânabis a emergências simuladas foram menos efetivas que as dos condutores dos grupos controles (Robbe, 1994).

A maioria dos estudos epidemiológicos das mortes por acidentes de trânsito na década de 1990 só informa sobre a presença de metabólitos de cânabis. Esses estudos indicaram somente que os condutores haviam usado cânabis horas a dias antes do acidente, mas não confirmaram se os condutores estavam sob o efeito de cânabis no momento do acidente. Além disso, uma proporção considerável de condutores com cânabis no sangue também tinha alta concentração sanguínea de álcool (CSA), o que dificultou a distinção entre os efeitos da cânabis e do álcool sobre o risco de acidentes (Hall, Solowij e Lemon, 1994).

Nas duas últimas décadas, estudos epidemiológicos com melhor delineamento constataram duplicação do risco de colisão de usuários de cânabis que conduzem veículos sob o efeito da droga (Asbridge, Hayden e Cartwright, 2012). As evidências sugerem que o ato recente de fumar cânabis está associado a considerável comprometimento da capacidade de conduzir veículos, sobretudo em usuários ocasionais. O aumento do risco de acidentes automobilísticos nesses estudos persistiu após ajuste estatístico para os fatores de confusão. Por exemplo, Mura et al. (2003) constataram um aumento do risco de acidentes em um estudo de caso-controle com 900 pessoas hospitalizadas na França com lesões por acidentes automobilísticos e 900 controles, de idade e sexo equivalentes, admitidos nos mesmos hospitais por outras razões que não o traumatismo. Laumon e colegas (2005) compararam os níveis sanguíneos de THC em 6766 condutores culpáveis e 3006 condutores não culpáveis na França entre outubro de 2001 e setembro de 2003. A culpabilidade foi maior em condutores com níveis de THC acima de 1 ng/mL (RC = 2,87) e houve uma relação dose-resposta entre o THC sanguíneo e a culpabilidade que persistiu após controle para CSA, idade e horário do acidente.

Uma metanálise de nove estudos de caso-controle e de culpabilidade (Asbridge, Hayden e Cartwright, 2012) constatou que o uso recente de cânabis (indicado por THC no sangue ou autorrelato de uso de cânabis) duplicou o risco de colisão de automóvel (RC = 1,92, IC 95%: 1,35 - 2,73). O risco foi maior em estudos com melhor delineamento (2,21 vs. 1,78), estudos de caso-controle em lugar de estudos de culpabilidade (2,79 vs. 1,65) e estudos de acidentes com morte em ao invés de estudos sobre lesões (2,10 vs. 1,74). Resultados muito semelhantes foram descritos em uma metanálise realizada por Li et al. (2012) (que relataram uma estimativa de risco combinado de 2,66) e em uma revisão sistemática de estudos laboratoriais e epidemiológicos (Hartman e Huestis, 2013). O risco de acidente aumenta consideravelmente se os usuários de cânabis também tiverem altos níveis sanguíneos de álcool, como ocorre muitas vezes (Hartman e Huestis, 2013).

Por fim, foi realizada uma metanálise de 72 estimativas do risco de lesão decorrente do uso de cânab a partir de 46 estudos, inclusive alguns dos estudos supracitados, mas também vários outros (Elvik, 2015). Um modelo de efeitos aleatórios produziu estimativas do risco de lesão associado ao uso de cânab (intervalos de confiança de 95% entre parênteses) antes e depois de ajuste para viés de publicação (Tabela 5.1).

TABELA 5.1. ESTIMATIVAS DO RISCO DE LESÃO ASSOCIADO AO USO DE CÂNABIS

	Não ajustado	Ajustado para viés de publicação
Lesão fatal	1,37 (1,24; 1,52)	1,37 (1,24, 1,51)
Lesão grave	1,96 (1,27; 3,02)	1,84 (1,19, 2,85)
Outra lesão (gravidade não especificada)	1,41 (0,97; 2,05)	1,12 (0,78, 1,62)
Somente danos materiais	1,43 (1,26; 1,63)	1,11 (0,93, 1,32)

Um teste para viés de publicação sugeriu viés em todos os níveis de gravidade de lesão, embora insuficiente para ter grande influência nas as estimativas de risco resumidas.

A análise também constatou uma relação entre a prevalência do uso de cânab pelos condutores e o risco de lesão associado ao uso de cânab. Quanto menor o número de condutores usuários de cânab, maior o risco associado a seu uso. Esse padrão provavelmente refletiu o recrutamento seletivo de condutores de risco para uso de cânab.

O estudo *Condução sob a influência de drogas, álcool e medicamentos (DRUID, na sigla em inglês)* foi um estudo populacional do risco de acidentes relacionados ao uso de cânab e outras drogas em nove países da UE (Hels et al., 2012). Uma análise combinada constatou que os condutores com resultado positivo para THC eram de 1 a 3 vezes mais propensos a sofrer em um acidente que os condutores sóbrios. Isso equivale a uma CSA de 0,05 g/dL a < 0,10 g/dL, mas os intervalos de confiança em torno dessas estimativas eram grandes. Um estudo de caso-controle do Departamento de Transporte nos EUA constatou que o risco de colisão por condutores com resultado positivo para THC era 1,25 vez maior que o risco de colisão por condutor sóbrio, mas a associação desapareceu quando se levaram em conta a idade, o sexo, o grupo étnico e a CSA (Berning, Compton e Wochinger, 2015).

As evidências existentes indicam pequeno impacto causal da cânab nas lesões por acidentes de trânsito. Há vias biológicas plausíveis, e a combinação de estudos constatou efeitos consideráveis da cânab. Em termos gerais, embora o efeito seja pequeno comparado aos efeitos do álcool, a lesão por acidente de trânsito pode ser o desfecho adverso em saúde pública mais importante da cânab em termos de mortalidade nos países de alta renda (Fischer et al., 2015).

5.1.7 Outras lesões (não relacionadas com a condução de veículos)

Alguns estudos epidemiológicos recentes sobre o uso de cânab e o risco geral de lesão produziram resultados heterogêneos. Gerberich e colegas (2003) constataram que, entre 64 657 pacientes de um sistema pré-pago de saúde, usuários de cânab apresentaram maiores taxas de hospitalização por lesão por todas as causas que ex-usuários ou não usuários. Uma metanálise de estudos de lesões associadas a usuários de cocaína e cânab constatou que o uso de cânab estava relacionado com lesões intencionais, bem como lesões em geral, em usuários de cânab que utilizavam serviços de tratamento para dependência (Macdonald et al., 2003). Entretanto, os autores alegaram que as evidências não eram conclusivas sobre o risco de lesão entre os usuários de cânab. Um levantamento canadense com 1999 adultos com história de lesão encefálica traumática mostrou maiores chances de relato de tabagismo (razão de chances ajustada, RCA = 2,15), uso de cânab (RCA = 2,80) e uso não medicinal de opioides (RCA = 2,90) diariamente nos últimos 12 meses (Ilie et al., 2015).

Um estudo de casos cruzados com uma amostra de pacientes feridos de ambos os sexos no pronto-socorro em Lausanne, Suíça, constatou que o uso agudo de cânab (em uma janela de 6 horas) foi associado a um

risco reduzido de lesão (Gmel et al., 2009). O uso combinado da cânabis e álcool também não foi associado a aumento do risco de lesão (Gmel et al., 2009). Os autores sugeriram que a incongruência entre seus resultados e os de outros estudos poderia ser explicada pelo fato de que os usuários de cânabis em seu estudo usaram cânabis em casa, enquanto os usuários de álcool geralmente consumiram álcool em bares onde não era frequente fumar cânabis (Gmel et al., 2009). Outro estudo recente com pacientes feridos no pronto-socorro em Vancouver, Canadá, também não constatou aumento do risco de lesão associado ao uso de cânabis. Entretanto, constatou que o uso combinado de álcool e drogas (sendo a cânabis a droga relatada com maior frequência) aumentava o risco de lesão do indivíduo em comparação com grupos controles de não usuários de drogas (Cherpitel et al., 2012). Os dois estudos usaram dados de autorrelato sobre o uso de cânabis antes da lesão e no período de controle.

5.1.8 Cânabis e local de trabalho

São de interesse os efeitos do uso de cânabis sobre a cognição no contexto do trabalho e da vida diária e a possibilidade de o uso externo de cânabis pôr em perigo um trabalhador ou seus colegas durante o trabalho (Phillips et al., 2015, Goldsmith et al., 2015). Esse tema não foi investigado sistematicamente nos últimos anos.

5.1.9 Áreas que demandam mais pesquisa

A. As evidências epidemiológicas dos efeitos da cânabis sobre a condução de veículos estão aumentando, mas ainda são pequenas comparadas às evidências dos efeitos do álcool.

- São necessários estudos maiores e mais bem controlados:
 - para esclarecer a magnitude do risco das lesões causadas por acidentes de trânsito e resolver os resultados incongruentes de estudos recentes (Berning, Compton e Wochinger, 2015);
 - sobre como a tolerância pode afetar o risco de acidentes entre usuários regulares de cânabis. Os alcoolistas pesados crônicos desenvolvem tolerância ao álcool e apresentam menos sinais óbvios de intoxicação mesmo com CSA altíssimas. Muitas vezes, são capazes de conduzir um automóvel com uma CSA com que outros com menor tolerância não conseguiriam conduzir (Chesher, Greeley, e Saunders, 1989).
- É necessário também investigar as diferenças de comprometimento com a mesma dose de THC em usuários iniciantes e experientes (Berning, Compton e Wochinger, 2015).
- São necessários estudos para investigar os efeitos dos altos níveis de THC sobre a condução de veículos.
- São necessários estudos para comparar os efeitos da cânabis fumada e ingerida sobre a condução de veículos.

B. Alguns estudos na literatura sobre condução de veículos usam o autorrelato do uso de cânabis como marcador.

- As futuras pesquisas devem usar apenas amostras biológicas, que são marcadores mais confiáveis do uso de cânabis. Pelo menos um caso constatou incongruências entre o autorrelato do uso de cânabis e amostras biológicas coletadas de vítimas de acidentes (Asbridge et al., 2014), embora todas as medidas tenham mostrado risco elevado.

C. Vários países desenvolvidos introduziram o teste de drogas na estrada para impedir a condução de veículos sob o efeito de cânabis.

- Avaliações da efetividade dessas medidas forneceriam alguma indicação sobre a magnitude do efeito do uso de cânabis no risco de acidentes nas estradas (Hall, 2012).

D. Embora um estudo recente não tenha constatado aumento do risco de lesão associado ao uso de cânabis, sugerindo que o contexto de uso da cânabis pode afetar o risco (Gmel et al., 2009), outros estudos mostram que o uso de cânabis está associado a aumento de lesões em adolescentes e a aumento de queimaduras.

- São necessárias pesquisas para compreender o efeito que o ambiente social de consumo habitual da cânabis tem sobre o risco de lesão.

6. DESFECHOS DE SAÚDE MENTAL E PSICOSSOCIAIS DO USO PROLONGADO DE CÂNABIS

6.1 O que sabemos?

Os desfechos adversos psicossociais e de saúde mental correlacionados com o uso prolongado de cânabis são mais frequentes em usuários diários ou quase diários. A presente seção resume as evidências sobre os mais bem pesquisados desses desfechos em saúde – a saber, dependência, desfechos educacionais, uso de outras drogas ilícitas, comprometimento cognitivo, transtornos mentais (psicoses, depressão e outros transtornos) e suicidalidade (risco, ideação, tentativas e mortalidade).

6.1.1 Uso prolongado de cânabis e dependência

A dependência de cânabis abrange um grupo de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que surgem após o uso repetido de cânabis. O diagnóstico de dependência exige a satisfação de três ou mais dos seguintes critérios nos últimos 12 meses:

- a. forte desejo ou compulsão para consumir a substância;
- b. dificuldade para controlar o comportamento de uso da substância em termos de início, término ou nível de consumo;
- c. estado fisiológico de abstinência (ver F1x.3 e F1x.4) ao cessar ou reduzir o uso da substância, evidenciado pela característica síndrome de abstinência da substância ou pelo uso da mesma substância (ou outra muito semelhante) para aliviar ou evitar sintomas de abstinência;
- d. evidência de tolerância, com necessidade de doses maiores das substâncias psicoativas para alcançar os efeitos originalmente produzidos por doses menores (exemplos claros são encontrados em indivíduos dependentes de álcool e opiáceos, que podem usar doses diárias suficientes para incapacitar ou matar usuários não tolerantes);
- e. abandono progressivo de outros prazeres ou interesses por causa do uso da substância psicoativa, aumento do tempo necessário para obter ou usar a substância ou para se recuperar de seus efeitos;
- f. persistência do uso da substância a despeito das evidências de consequências manifestamente nocivas, como danos ao fígado por consumo excessivo de álcool, estados de humor depressivo consequentes a períodos de consumo intenso da substância ou comprometimento do funcionamento cognitivo por uso de drogas; deve haver esforço para determinar se o usuário realmente estava, ou se seria razoável esperar que estivesse, consciente da natureza e do grau dos danos (OMS, 1992).

O uso nocivo de cânabis e a dependência de cânabis são as formas mais comuns de transtornos por uso de drogas em levantamentos epidemiológicos realizados na Austrália, no Canadá e nos EUA. Esses transtornos afetam de 1% a 2% dos adultos no último ano e de 4% a 8% dos adultos ao longo da vida (Hall e Pacula, 2010; Anthony, 2006). Como mencionado, o risco de dependência foi estimado em 16% nos que iniciaram o uso de cânabis na adolescência (Anthony, 2006) e em 33% a 50% nos usuários diários de cânabis (van der Pol et al., 2013). Não se sabe como essas estimativas de risco do início da década de 1990 podem ter sido afetadas pelas mudanças nos critérios de diagnóstico de dependência no DSM-5 ou pela modificação da potência dos produtos de cânabis. Entretanto, com base no DSM-IV e no amplo e representativo estudo norte-americano NESARC, maiores proporções de usuários na vida parecem ter desenvolvido transtornos por uso de cânabis (Lev-Ran et al., 2013; Fischer et al., 2015), e quase três de cada 10 usuários de cânabis nos EUA apresentaram um transtorno por uso de cânabis em 2012-2013 (Hasin et al., 2015).

O ser humano desenvolve tolerância ao THC (Lichtman e de Martin, 2005) e, com frequência, os usuários de cânabis que buscam ajuda para problemas por uso de cânabis relatam sintomas de abstinência como ansiedade, insônia, perturbação do apetite e depressão (Budney e Hughes, 2006). Esses sintomas têm intensidade suficiente para comprometer o funcionamento diário (Allsop et al., 2012) e são bastante atenuados por doses de um extrato oral de cânabis (Sativex) que contém THC (Allsop et al., 2014).

A dependência de cânabis propriamente dita não é o único problema para os usuários pesados. Ao aumentar a duração do uso regular, a dependência também pode aumentar o risco a longo prazo de problemas de saúde associados à cânabis, que podem ocorrer após décadas de uso, como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e possivelmente cânceres. Esses riscos são abordados no Capítulo 7 deste relatório.

A taxa de mortalidade de pacientes com dependência de cânabis também causa preocupação. Um estudo acompanhou durante 16 anos 46548 indivíduos hospitalizados na Califórnia, entre 1990 e 2005, com diagnósticos de dependência de cânabis e abuso de cânabis segundo os critérios da CID-9. Geraram-se taxas de mortalidade padronizadas (TMP) ajustadas para idade, sexo e raça. Na coorte total de pessoas com diagnóstico de transtorno por uso de cânabis, identificaram-se 1809 mortes ao longo de todos esses anos (Callaghan et al., 2012). Esse é um risco aproximadamente quatro vezes maior de morte comparado ao da população geral. As razões subjacentes das elevadas taxas de mortalidade padronizadas na coorte de cânabis são desconhecidas.

6.1.2 Uso prolongado de cânabis e função cognitiva

Os estudos de caso-controle na década de 1990 constataram que os usuários regulares de cânabis tinham pior desempenho cognitivo que os controles não usuários de cânabis (Hall, Solowij e Lemon, 1994). O desafio foi decidir se o uso de cânabis comprometeu o desempenho cognitivo, se as pessoas com pior funcionamento cognitivo eram mais propensas a se tornarem usuários regulares de cânabis ou se ambas as hipóteses eram verdadeiras (Hall, Solowij e Lemon, 1994). Desde então, estudos de caso-controle melhor controlados (Crane et al., 2013; Solowij e Battisti, 2008; Grant et al., 2003; Schreiner e Dunne, 2012) constataram sistematicamente déficits de aprendizagem verbal, memória e atenção em usuários regulares de cânabis (ver seção 5.1.2). Em geral, esses déficits foram correlacionados com a duração e a frequência de uso de cânabis, a idade de início do uso e a dose acumulativa estimada de THC (Solowij, 2002; Solowij e Pesa, 2012; Solowij et al., 2011). Ainda não está claro se há recuperação plena da função cognitiva após a cessação do uso de cânabis, e os resultados dos estudos são conflitantes (Solowij, 2002; Solowij e Pesa, 2012).

Um estudo longitudinal da coorte de nascidos em Dunedin sugeriu que o uso intenso e contínuo de cânabis durante várias décadas causou declínio substancial do desempenho cognitivo, que pode não ser completamente reversível. Esse estudo avaliou alterações no QI entre a idade de 13 (antes do uso de cânabis) e 38 anos em 1037 neozelandeses nascidos em 1972 ou 1973 (Meier et al., 2012). Os usuários muito jovens e persistentes de cânabis mostraram declínio médio de oito pontos no QI em comparação com pares que não haviam usado cânabis e pares que eram usuários não regulares de cânabis. Rogeberg (2013) afirmou que o aparente efeito do uso contínuo de cânabis sobre o QI poderia ser decorrente da ausência de controle para a condição socioeconômica. A análise complementar dos dados de Dunedin não confirmou a hipótese de Rogeberg (Moffitt et al., 2013). Um estudo recente nos EUA respaldou o estudo de Meier et al. ao encontrar uma associação entre menor memória verbal e uso diário contínuo de cânabis ao longo da vida adulta (Auer et al., 2005).

Como se observa na seção 4.1, os estudos da estrutura e da função encefálica em usuários de cânabis dão algum respaldo a esses resultados epidemiológicos. Estudos com RM descreveram alterações estruturais no hipocampo, no córtex pré-frontal e no cerebelo de usuários crônicos de cânabis (Yücel et al., 2008). Essas alterações eram maiores em pessoas que haviam usado cânabis por mais tempo. Uma revisão sistemática (Lorenzetti et al., 2013) verificou uma redução consistente do volume do hipocampo em usuários diários de longo prazo.

A exclusão da possibilidade de relação causal inversa como explicação desses resultados foi difícil, pois as pessoas mais jovens com pior desempenho cognitivo são mais propensas a se tornar em usuárias regulares de cânabis. Há também fatores de risco em comum para o uso regular de cânabis e o baixo desempenho cognitivo. O papel causal no uso regular de cânabis é plausível do ponto de vista biológico, pois a cânabis causa comprometimento agudo do desempenho cognitivo; e estudos que realizaram exames de neuroimagem

constatarem relações entre frequência e duração do uso de cânabis e alterações estruturais e funcionais em regiões encefálicas implicadas na memória e cognição.

6.1.3 Consequências psicossociais a longo prazo do uso de cânabis na adolescência

6.1.3.1 Desfechos sociais e educacionais

Estudos longitudinais realizados desde a década de 1990 constataram que o uso de cânabis antes de 15 anos de idade é um preditor de abandono prematuro da escola, resultado que persiste após ajuste para fatores de confusão (por exemplo, Ellickson et al., 1998). Uma metanálise de três estudos longitudinais australianos e neozelandeses (Horwood et al., 2010) confirmou esse resultado. Estudos longitudinais também revelaram que o início do uso intenso de cânabis em idade muito jovem está associado a menor renda, menor taxa de conclusão de curso de graduação, maior necessidade de assistência econômica, desemprego e uso de outras drogas (Fergusson et al., 2016; Fergusson e Boden, 2008; Brook et al., 2013).

É plausível que os desfechos educacionais em usuários regulares de cânabis sejam comprometidos por uma combinação de razões: maior risco preexistente de problemas educacionais nos indivíduos que se tornam usuários regulares de cânabis, efeitos adversos do uso regular de cânabis na aprendizagem escolar, aumento da associação de usuários regulares de cânabis com outros usuários de cânabis que rejeitam a escola, além do forte desejo de usuários de cânabis mais jovens de fazer uma transição prematura para a vida adulta mediante o abandono da escola (Lynskey e Hall, 2000).

Um recente estudo australiano com gêmeos levantou dúvidas sobre uma interpretação causal da associação entre uso de cânabis por adolescentes e abandono prematuro da escola (Verweij et al., 2013). O estudo constatou que a associação entre o uso de cânabis em idade muito jovem e o abandono prematuro do sistema escolar foi explicada por fatores de risco genéticos e ambientais em comum. Esses resultados foram respaldados por dois estudos com gêmeos realizados nos EUA (Grant et al., 2012; Bergen et al., 2008), que sugerem que a associação pode ser explicada por maiores níveis de recrutamento para o uso de cânabis entre os adolescentes que correm maior risco de abandonar a escola mais cedo.

Em um estudo australiano anterior, os indivíduos que haviam iniciado o uso muito cedo apresentaram taxas significativamente maiores de ocorrência posterior de uso de substâncias, delinquência juvenil, problemas de saúde mental, desemprego e evasão escolar. As associações entre o início precoce do uso de cânabis e os desfechos subsequentes foram explicadas em grande parte por dois eixos que vincularam o uso de cânabis a ajustes posteriores. Primeiro, os indivíduos que escolheram usar cânabis faziam parte de uma população de alto risco caracterizada por desvantagem social, adversidades na infância, surgimento precoce de dificuldades comportamentais e afiliação adversa a pares. Em segundo lugar, o uso de cânabis de início precoce foi associado a afiliações subsequentes a pares delinquentes e usuários de substâncias, saída de casa e abandono escolar; esses fatores, por sua vez, foram associados a aumento do risco psicossocial (Fergusson et al., 1997). Uma proporção substancial daqueles que se tornam usuários de cânabis continuou a fumar tabaco e a ingerir álcool de maneira nociva ou perigosa e foram mais propensos a usar diversas outras drogas ilícitas (Hasin et al., 2015).

6.1.3.2 Uso de outras drogas ilícitas

Estudos epidemiológicos realizados na Austrália, na Nova Zelândia e nos EUA nas décadas de 1970 e 1980 constataram que os usuários regulares de cânabis eram mais propensos ao uso de heroína e cocaína; além disso, quanto mais precoce o início do uso de cânabis, mais provável era o uso de outras drogas (Kandel, 2002). Três explicações foram oferecidas para esses padrões: (a) os usuários de cânabis tinham mais oportunidade de usar outras drogas ilícitas porque essas eram fornecidas pelo mesmo mercado negro de venda de cânabis; (b) os usuários precoces de cânabis eram mais propensos a usar outras drogas ilícitas por razões não relacionadas com o uso de cânabis (por exemplo, propensão à exposição a riscos, comportamento impulsivo ou busca de sensações); e (c) os efeitos farmacológicos da cânabis aumentavam o interesse do jovem pelo uso de outras drogas ilícitas (Hall e Pacula, 2010).

Padrões de uso de drogas semelhantes aos observados nos EUA foram descritos em vários países por pesquisa epidemiológica (Swift et al., 2012), embora a ordem de uso das drogas varie com a prevalência de diferentes drogas ilícitas entre adultos (Degenhardt et al., 2010). As pesquisas também respaldaram as duas primeiras hipóteses, porque os jovens nos EUA que usaram cânabis relatam ter mais oportunidades de usar cocaína

mais cedo (Wagner e Anthony, 2002). Além disso, os jovens com desvios sociais de comportamento (que também são mais propensos ao uso de cocaína e heroína) começam a usar cânabis mais cedo que seus pares (Fergusson, Boden e Horwood, 2008).

Simulações sugerem que fatores de risco em comum poderiam explicar essas relações entre o uso de cânabis e de outras drogas ilícitas (Morrall, McCaffrey e Paddock, 2002). A hipótese do fator de risco em comum foi testada em estudos longitudinais que avaliaram se os usuários de cânabis são mais propensos a relatar o uso de heroína e cocaína após controle estatístico para fatores de confusão (Lessem et al., 2006; Fergusson, Boden e Horwood, 2006). O ajuste para fatores de confusão reduziu, mas não eliminou a relação (Hall e Lynskey, 2005).

Estudos com gêmeos discordantes para o uso de cânabis (ou seja, um deles usou cânabis e o outro não) foram usados para verificar se a vulnerabilidade genética em comum explica as maiores taxas de uso de drogas ilícitas entre os usuários pesados de cânabis. Lynskey e colegas (2003) constataram que o gêmeo que havia usado cânabis antes de 17 anos de idade era mais propenso a ter usado outras drogas ilícitas que o outro gêmeo do par. Essa relação persistiu após controle para fatores ambientais não compartilhados. Resultados semelhantes foram apresentados em estudos com gêmeos discordantes nos EUA (Grant et al., 2010) e Países Baixos (Lynskey, Vink e Boomsma, 2006).

Estudos pré-clínicos com exposição de roedores no início da adolescência ao THC respaldam esses resultados. Ratos adultos previamente tratados com THC durante a adolescência, que depois amadureceram sem THC até se tornarem adultos, são mais propensos a usar heroína que ratos não expostos à cânabis na adolescência. O sistema opioide endógeno também foi perturbado no encéfalo de adultos expostos ao THC durante a adolescência (Ellgren, Spano e Hurd, 2007; Ellgren, 2008; Tomasiwicz et al., 2012).

6.1.3.3 Uso de tabaco e álcool

No início da década de 1990, em muitos países desenvolvidos, o tabagismo geralmente começava antes do uso de cânabis. O tabagismo regular era um preditor do uso regular de cânabis, considerado porta de entrada para o uso de cânabis. Nos últimos 20 anos, a relação entre cânabis e tabagismo mudou em alguns países desenvolvidos, que apresentam baixa prevalência de tabagismo e alta prevalência de uso de cânabis. Na Austrália e nos EUA, em decorrência das campanhas de saúde pública para prevenir o tabagismo na juventude, cada vez mais os jovens começam a fumar cânabis antes de fumar tabaco (Johnston et al., 2010). Nesses países, o uso de cânabis aumenta o risco de se tornar tabagista, um padrão descrito como “inversão da porta de entrada” (Patton et al., 2005). Os dois padrões de porta de entrada provavelmente refletem a via comum de administração (fumar) (Agrawal e Lynskey, 2009), o fato de que os fumantes de cânabis se associam a fumantes de tabaco e os efeitos da mistura de tabaco e cânabis em cigarros enrolados manualmente.

Dentro do contexto do Projeto Europeu de Inquérito Escolar sobre o Consumo de Álcool e outras Drogas (ESPAD, na sigla em inglês), realizou-se um estudo especial sobre a prevalência do policonsumo de drogas entre estudantes de países europeus que participaram do ESPAD de 2011 (Hibell et al., 2012). O policonsumo foi definido como o uso de mais de uma das seguintes substâncias: tabaco (mais de cinco cigarros por dia nos últimos 30 dias), álcool (consumo em 10 ou mais ocasiões nos últimos 30 dias), cânabis (qualquer uso nos últimos 30 dias), outras drogas ilícitas (qualquer uso na vida) e tranquilizantes ou sedativos sem prescrição (qualquer uso na vida). A prevalência geral de policonsumo (duas substâncias ou mais) na amostra total foi muito próxima de 9% nos 2 anos do inquérito. A combinação tabaco-cânabis foi encontrada em 9,7% do grupo de policonsumo e a combinação álcool-cânabis foi encontrada em 5,7%. A combinação mais comum foi tabaco-álcool, encontrada em 12,4% do grupo (Hibell et al., 2012).

6.1.4 Psicose e esquizofrenia

Para discutir as relações entre uso de cânabis, psicose e esquizofrenia é necessário definir com clareza a psicose e a esquizofrenia. A esquizofrenia é um transtorno mental e comportamental classificado na CID-10. É caracterizada por distorções do pensamento, da percepção, das emoções, da linguagem, do senso de identidade própria e do comportamento. As experiências comuns da esquizofrenia incluem ouvir vozes e delírios (OMS, 1992). Conforme relatado anteriormente, o uso regular de cânabis é mais comum entre pessoas com esquizofrenia (Myles, Myles e Large, 2015). O uso regular de cânabis com maior concentração de THC e menor concentração de CBD pode aumentar o risco de esquizofrenia e reduzir a idade de surgimento da doença (Di Forti et al., 2014, 2015).

Um estudo de acompanhamento da esquizofrenia por 15 anos, com 50465 conscritos suecos do sexo masculino constatou que a probabilidade de diagnóstico de esquizofrenia nos próximos 15 anos era 2,4 vezes maior naqueles que haviam experimentado cânabis aos 18 anos de idade do que nos que não haviam experimentado (Andréasson et al., 1987). Depois do ajuste estatístico para história pessoal de transtorno psiquiátrico aos 18 anos e vários fatores de confusão psicossociais, a probabilidade de diagnóstico de esquizofrenia foi 2,3 vezes maior naqueles que haviam usado cânabis 10 vezes ou mais aos 18 anos do que naqueles que não haviam usado cânabis.

Zammit et al. (2002) relataram um seguimento de 27 anos da mesma coorte sueca. Esses autores também constataram uma relação dose-resposta entre a frequência de uso de cânabis aos 18 anos e o risco de esquizofrenia durante todo o período de acompanhamento (embora a intensidade da relação tenha diminuído com idade). Esse efeito persistiu após controle estatístico para fatores de confusão. Os pesquisadores calcularam que 13% dos casos de esquizofrenia teriam sido evitados se ninguém na coorte houvesse usado cânabis.

Os resultados da coorte sueca foram corroborados por outros estudos longitudinais menores realizados nos Países Baixos (van Os et al., 2002), na Alemanha (Henquet et al., 2004) e na Nova Zelândia (Arseneault et al., 2002; Fergusson, Horwood e Swain-Campbell, 2003; Stefanis et al., 2014). Todos esses estudos constataram uma relação entre o uso de cânabis e transtornos psicóticos ou sintomas psicóticos, e essas relações persistiram após ajuste para fatores de confusão. Uma metanálise desses estudos longitudinais (Moore et al., 2007) relatou que os sintomas psicóticos ou transtornos psicóticos foram maiores em usuários regulares de cânabis que em não usuários [RC 2,09 (IC 95%: 1,54 - 2,84)].

A relação causal inversa é uma explicação possível desses resultados se pessoas com esquizofrenia usarem cânabis para aliviar os sintomas da doença. Essa possibilidade foi considerada até certo ponto em alguns desses estudos longitudinais pela exclusão de casos com relato de sintomas psicóticos no início do estudo ou pelo ajuste estatístico para sintomas psicóticos preexistentes. Entretanto, vários estudos de grande porte mostram que o uso de cânabis precedeu o surgimento de psicose (Andréasson et al., 1987; DiForti et al., 2009; Fergusson et al., 2003).

Uma segunda possibilidade é a hipótese da causa comum – ou seja, que a associação seja explicada por outros fatores (por exemplo, risco genético, maus-tratos na infância) que aumentam o risco de uso de cânabis e a ocorrência de esquizofrenia em jovens. Essa possibilidade foi considerada em alguns estudos pela comparação da taxa de esquizofrenia em pessoas que abusam de diferentes drogas. Em uma coorte nacional de 30547 pacientes em tratamento para transtornos por uso de substâncias no Chile houve aumento do risco de diagnóstico de esquizofrenia entre usuários de cânabis em comparação com pacientes usuários de outras drogas (RR = 2,08, 1,6-2,7), com associação dose-resposta entre o uso de cânabis e o risco de diagnóstico de esquizofrenia (Libuy, Angel e Ibáñez, 2015).

Foi mais difícil excluir a hipótese da causa comum porque a associação entre uso de cânabis e psicose é atenuada após ajuste estatístico para possíveis fatores de confusão em muitos estudos, e nenhum estudo foi capaz de avaliar todos os fatores de confusão plausíveis. Estudos epidemiológicos genéticos avaliaram o grau com que fatores de risco genéticos compartilhados podem explicar a associação entre uso de cânabis e psicose. Foram incluídos estudos de pares de irmãos (McGrath et al., 2010), estudos da intensidade da relação entre cânabis e psicose em pessoas com diferentes relações genéticas (Giordano et al., 2014) e correlações entre pontuações de risco poligênico para esquizofrenia e uso de cânabis em grandes amostras de gêmeos (Power et al., 2014). Esses estudos sugerem que os fatores genéticos em comum podem explicar em parte, mas não totalmente, a associação entre cânabis e psicose.

Os pesquisadores que favorecem uma explicação causal apontam sua plausibilidade biológica (por exemplo, Di Forti et al., 2009). Isso é indicado por estudos duplo-cegos que mostram que o THC provoca aumento, relacionado com a dose, de sintomas positivos e negativos de psicose em pessoas com psicose e sem psicose (D'Souza, 2004; Morrison, 2009; Murray et al., 2013). Síndromes psicóticas também foram descritas em pacientes tratados com o extrato de canabinoide Sativex (Therapeutic Goods Administration, 2013). Comparados a controles pareados, os indivíduos com transtornos psicóticos e seus irmãos são mais sensíveis aos efeitos que originam os sintomas psicóticos da administração aguda de THC (D'Souza et al, 2005; Schizophrenia Working

Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Um estudo de caso-controle, realizado por Di Forti et al. (2009) sugeriu que o uso regular de cânabis com altos níveis de THC e baixos níveis de CBD aumentou de 3 a 5 vezes o risco de esquizofrenia.

Os pesquisadores que se mantêm céticos acerca do papel causal da cânabis (por exemplo, Gage, Zammit e Hickman, 2013) apontam que não houve aumento da incidência de esquizofrenia com o aumento do uso de cânabis por adultos jovens. As evidências são ambíguas. Um estudo de modelagem australiano não constatou aumento acentuado da incidência após grande aumento do uso de cânabis durante as décadas de 1980 e 1990 (Degenhardt, Hall e Lynskey, 2003). Entretanto, um estudo de modelagem semelhante realizado no Reino Unido (Hickman et al., 2007) argumentou que era cedo demais para fazer essa afirmação. Dois estudos com registros da Grã-Bretanha (Boydell et al., 2006) e Suíça (Ajdacic-Gross et al., 2007) relataram aumento da incidência de psicoses nas últimas coortes de nascimento, mas um estudo do Reino Unido com pacientes de clínica médica não constatou esse aumento (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2008).

As evidências disponíveis indicam modesta contribuição da cânabis como causa da esquizofrenia. Vários estudos prospectivos mostraram uma relação dose-resposta uniforme entre o uso de cânabis na adolescência e o risco de sintomas psicóticos ou esquizofrenia. A automedicação enquanto implausível, e a relação causal é biologicamente plausível (ver Evins, em Haney e Evins, 2016). Os pesquisadores que não estão convencidos pelas evidências alegam que esses estudos não excluíram a possibilidade de que a relação seja explicada por fatores de confusão residuais (ver Haney, em Haney e Evins, 2016).

6.1.5 Outros transtornos mentais

A depressão é um problema comum de saúde mental e uma das mais importantes contribuições para a carga global de doença (Ustün et al., 2004; Moussavi et al., 2007). Os achados de alta prevalência de uso de cânabis e depressão concomitantes foram replicados em muitos estudos transversais de larga escala e em levantamentos de saúde mental. As pessoas com transtorno por uso de cânabis têm maiores taxas de transtorno depressivo (Swift, Hall e Teesson, 2001). Em estudos longitudinais, a relação entre uso regular de cânabis e depressão foi muito mais fraca que a relação entre cânabis e psicose (Degenhardt e Hall, 2012; Manrique-Garcia et al., 2012; Fergusson e Horwood, 1997). Metanálises desses estudos (Moore et al., 2007) constataram modestas associações entre o uso regular ou intenso de cânabis e os transtornos depressivos [Moore et al., 2007: RC = 1,49 (IC 95%: 1,15 - 1,94); Lev-Ran et al., 2014: RC = 1,62 (IC 95%: 1,21-2,16)]. Muitos desses estudos não controlaram adequadamente os fatores de confusão ou excluíram a possibilidade de que jovens deprimidos eram mais propensos a usar cânabis (Horwood et al., 2012). Ainda, e alguns estudos as associações desaparecem com introdução de melhor controle (Feingold et al., 2015).

Grande parte disso também se aplica a estudos dos transtornos por uso de cânabis em pessoas com diagnóstico de transtorno bipolar [por exemplo, (Lai e Sitharhan, 2012; Lev-Ran et al., 2013; Silberberg, Castle e Koethe, 2012; Agrawal, Nurnberger & Lynskey, 2011)]. Em um estudo longitudinal, o uso de cânabis no início do estudo foi preditor de aumento do risco de sintomas maníacos em um acompanhamento de 3 anos (Henquet et al., 2006). Entretanto, esses estudos não controlaram adequadamente as variáveis de confusão ou excluíram o nexo causal inverso, com uso de cânabis para elevar o humor deprimido e reduzir a excitação maníaca (Silberberg, Castelo e Koethe, 2012).

As pessoas com transtornos por uso de cânabis também apresentam maiores taxas de ansiedade, transtornos da conduta, transtorno alimentar e transtornos da personalidade (Goodman e George, 2015). As razões desses padrões comuns de comorbidade não foram tão bem investigadas em estudos prospectivos quanto aquelas relativas aos padrões comuns entre transtornos por uso de cânabis e psicose e depressão. Ainda não se sabe se esses transtornos aumentam o risco de uso de cânabis (como é plausível nos transtornos da conduta e da personalidade), se os desfechos são agravados pelos transtornos por uso de cânabis ou em que grau esses transtornos compartilham fatores de risco com os transtornos por uso de cânabis (Hall, Degenhardt e Teesson, 2009).

A alta prevalência de comorbidade entre os transtornos por uso de drogas e outros transtornos mentais não significa que um seja causa do outro. Contudo, é alta a prevalência de comorbidade entre transtornos mentais e por uso de substâncias nos países. Em geral, as pessoas com transtorno por uso de substâncias apresentaram maiores taxas de transtornos mentais comórbidos do que o inverso. Por sua vez, as pessoas com transtornos

por uso de drogas apresentaram as taxas mais elevadas de transtornos mentais comórbidos. Em geral, embora haja associações entre o uso regular de cânabis ou os transtornos por uso de cânabis e a maioria dos transtornos mentais, não se estabeleceu o nexo causal. Não é possível excluir o nexo causal inverso e os fatores de risco em comum como explicações dessas relações.

6.1.6 Risco, ideação e tentativa de suicídio

Bagge e Borges (2015) realizaram um estudo de casos cruzados com 363 pessoas que haviam tentado suicídio recentemente e recebido tratamento para tentativa de suicídio em um hospital de traumatismo nas últimas 24 horas no estado do Mississippi, EUA. Os pesquisadores compararam as taxas de uso de cânabis nas 24 horas que precederam o suicídio (período de caso) às taxas nas 24 horas do dia anterior ao suicídio (período de controle). Eles constataram que 10,2% das pessoas que tentaram suicídio haviam usado cânabis no período de caso, enquanto 13,2% haviam usado cânabis no período de controle.

A Rede de Advertência contra o Abuso de Drogas dos EUA (DAWN, na sigla em inglês) calculou taxas de uso de cânabis entre os atendimentos relacionados com drogas em prontos-socorros hospitalares por tentativa de suicídio em 2011 (SAMHSA, 2013). Considerou-se que havia positividade para cânabis quando o pessoal do hospital percebia que essa era a causa do atendimento de emergência ou que havia contribuído para esse atendimento. A cânabis foi implicada em cerca de 6,5% das tentativas de suicídio relacionadas com drogas. E em 46% das tentativas, a pessoa também havia usado álcool. Nos 23% de tentativas de suicídio relacionadas com drogas que tinham laudos toxicológicos, 16,8% dos testes foram positivos para cânabis, embora o uso de cânabis possa ter ocorrido dias ou até mesmo uma semana antes. Em geral, 9,5% dos laudos toxicológicos das mortes por suicídio (Borges, Bagge e Orozco, 2016) revelam a presença de cânabis. Há evidências preliminares de maior detecção de cânabis entre mortos por suicídio não associado à *overdose* (CDC, 2006) e maior detecção entre homens mortos por suicídio não decorrente de *overdose* que entre mulheres (Darke, Duflou e Torok, 2009; Shields et al., 2006). As taxas de detecção de cânabis por ocasião da morte parecem ser maiores em vítimas de homicídio que em vítimas de suicídio (Darke, Duflou e Torok, 2009; Sheehan et al., 2013).

Em termos gerais, os estudos sobre uso de cânabis e ideação e tentativa de suicídio tiveram resultados heterogêneos. Um estudo de caso-controle com 302 tentativas de suicídio graves na Nova Zelândia e controles da comunidade atendidos no hospital geral (Beautrais, Joyce e Mulder, 1999) constatou uma associação entre uso nocivo de cânabis e tentativa de suicídio. A associação foi consideravelmente reduzida após ajuste estatístico para fatores de confusão. Um pequeno estudo de caso-controle nos EUA não constatou associação (Petronis et al., 1990). Os resultados de estudos longitudinais são mais numerosos e variaram quanto à persistência das associações após ajuste para fatores de confusão. E estudos mais recentes e maiores relataram associações positivas. Fergusson e colegas (Fergusson, Lynskey e Horwood, 1996; Fergusson e Horwood, 1997) constataram que o uso regular de cânabis aos 15 anos foi preditor de ideação e tentativas de suicídio aos 16-17 anos na Nova Zelândia, mas essas associações desapareceram após controle para fatores de confusão (Fergusson e Horwood, 1997). Um seguimento de 30 anos da coorte (van Ours et al., 2013) constatou uma relação dose-resposta entre uso de cânabis e ideação suicida que persistiu após controle para variáveis de confusão. O estudo de uma coorte de nascidos em Dunedin, Nova Zelândia (McGee, Williams e Nada-Raja, 2005), também relatou associação entre uso de cânabis aos 15 anos de idade e ideação suicida aos 18-21 anos de idade, mas houve perda da significância estatística após ajuste para fatores de confusão. Uma análise combinada de estudos de coorte australianos e neozelandeses constataram uma relação dose-resposta entre a frequência de uso de cânabis antes de 17 anos e tentativas de suicídio aos 17-25 anos (Silins et al., 2014).

Estudos longitudinais nos EUA e em outros países constataram associações entre uso de cânabis e suicidalidade durante variados períodos de acompanhamento. Em alguns estudos, as associações variam com a idade e a medida de uso de cânabis (por exemplo, Newcomb, Vargas-Carmona e Galaif, 1999; Newcomb, Scheier e Bentler, 1993). Outros encontraram associações com ideação suicida, mas não com tentativas de suicídio (Juon e Ensminger, 1997). Em alguns estudos, a associação persistiu após controle para variáveis de confusão (por exemplo, Bovasso, 2001; Borowsky, Ireland e Resnick, 2001; Clarke et al, 2014; Pedersen, 2008), enquanto em outros estudos não persistiu ou persistiu somente em subgrupos (por exemplo, Wilcox e Anthony, 2004; Zhang e Wu, 2014; Wichstrom, 2000).

6.1.7 Mortalidade por suicídio

Houve pouquíssimos estudos sobre as associações entre uso regular de cânabis e morte por suicídio. Um estudo de acompanhamento de conscritos suecos (Andréasson e Allebeck, 1990) relatou que os que haviam usado cânabis mais de 50 vezes aos 18 anos de idade correram maior risco de morte por suicídio. A mesma associação foi observada em um seguimento de 33 anos (Price, 2009), mas deixou de ser significativa após ajuste para uso de álcool, tabaco e outras drogas no início do estudo, além de transtornos psiquiátricos.

Um estudo de caso-controle realizado com 108 indivíduos que se suicidaram e 108 que morreram em acidentes, pareados por idade e sexo, em Cáli, Colômbia, constatou um aumento da razão de chances [RC = 2,85 (IC 95%: 1,31-6,24)] entre aqueles com transtornos por uso de cânabis (Palacio et al., 2007). Um grande estudo de caso-controle de 1463 suicídios e 7392 mortes naturais (Kung, 2003; Kung, 2005) constatou associação entre qualquer uso de cânabis e risco de suicídio após ajuste para depressão, álcool e serviços de saúde mental. O mesmo ocorreu com um seguimento de 4 anos de um grande grupo de pacientes com transtornos por uso de cânabis na Dinamarca, que constatou aumento do risco [homens, RC = 2,28 (IC 95%: 1,54-3,37); mulheres, RC = 4,82 (IC 95%: 2,47-9,39)] de suicídio naqueles com transtornos por uso de cânabis (Arendt, 2013).

6.1.8 Áreas que demandam mais pesquisa

Houve relatos recentes de que maiores proporções de usuários na vida parecem ter desenvolvido transtornos por uso de cânabis.

Por conseguinte, são necessários estudos longitudinais atualizados, (inclusive sobre dose-resposta, potência, frequência de uso e idade de início e motivo do uso) para identificar se, e por que, mais usuários parecem desenvolver transtornos por uso de cânabis.

São necessários melhores estudos epidemiológicos e longitudinais para identificar a associação entre uso de cânabis e risco de diferentes tipos de transtorno mental e ideação suicida, tentativa de suicídio e morte por suicídio. Esses estudos devem incluir populações com ampla variação de idade e diversificadas do ponto de vista social e geográfico; além disso, devem medir melhor o uso de cânabis para avaliar as relações dose-resposta.

- As medidas iniciais devem ser escolhidas para descartar onexo causal inverso e, se possível, terceiras causas, como uso concomitante de outras substâncias, transtornos mentais e vulnerabilidade genética.
- São necessários melhores estudos genéticos para investigar a superposição entre genótipo e fenótipo na esquizofrenia e nos transtornos por uso de cânabis.
- As pessoas com transtorno por uso de cânabis apresentam maiores taxas de transtorno depressivo. Muitos desses estudos não foram adequadamente controlados para fatores de confusão nem descartaram a possibilidade de que jovens deprimidos sejam mais propensos a usar cânabis.
- As pessoas com transtorno por uso de cânabis também apresentam maiores taxas de ansiedade, transtorno da conduta, transtorno alimentar e transtorno da personalidade. As razões desses padrões comuns de comorbidade não foram bem investigadas em estudos prospectivos. Essa investigação é necessária.

Embora as evidências tendam a sugerir que o uso de cânabis está associado à ideação e ao comportamento suicida, a heterogeneidade dos estudos no tocante à medição da exposição à cânabis e, em alguns casos, a falta de controle sistemático de fatores de risco conhecidos são claras limitações do conhecimento atual (Borges, Bagge e Orozco, 2016).

- Especificamente para o comportamento suicida, são necessários esforços para distinguir eventuais efeitos do uso regular de cânabis dos efeitos de curto prazo do uso sobre a ideação e o comportamento suicida.

7. USO PROLONGADO DE CÂNABIS E DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

7.1 O que sabemos?

7.1.1 Doenças respiratórias

7.1.1.1 Bronquite crônica

Um considerável conjunto de pesquisas epidemiológicas e clínicas avaliou se fumar cânabis é um fator de risco para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os principais sintomas de DPOC são bronquite crônica, opressão torácica, aumento da tosse e aumento do escarro na maioria 2 dias do ano durante dois ou mais anos. Na maioria desses estudos, fumantes somente de cânabis foram mais propensos a relatar tosse, escarro e sibilos, mas não dispneia em comparação com controles que não fumavam cânabis (Aldington et al., 2007; Bloom et al., 1987; Moore et al., 2005; Tan et al., 2009; Tashkin et al., 1987; Taylor et al., 2000).

Nos estudos de acompanhamento de fumantes habituais de cânabis, aqueles que deixam de fumar apresentam redução de tosse, escarro e sibilos em comparação com os que continuam a fumar cânabis. Por exemplo, uma análise detalhada de uma grande coorte bem caracterizada, de quase 1000 indivíduos acompanhados desde o nascimento até os 38 anos e avaliados em relação a sintomas respiratórios aos 18, 21, 26, 32 e 38 anos, constatou forte associação entre o uso atual de cânabis e a tosse matinal, a produção de escarro e os sibilos em múltiplas avaliações em diferentes idades. Aqueles que deixaram de fumar cânabis ou reduziram muito seu uso tiveram melhora acentuada desses sintomas (Hancox et al., 2015). Resultados semelhantes haviam sido descritos anteriormente (Tashkin, Simmons e Tseng, 2012). Em conjunto, esses e outros resultados sugerem que a bronquite crônica induzida pelo fumo de cânabis é reversível (Hancox et al., 2015; Tashkin, Simmons e Tseng, 2012).

Um achado comum à videobroncoscopia em indivíduos que fumam somente cânabis é a tumefação e o edema que causam bloqueio e oclusão parcial dos brônquios (Roth, 1998). Essas alterações são compatíveis com um discreto aumento da resistência nas vias respiratórias; a importância desse aumento é pouco clara. (Tashkin, 1987; Aldington, 2007; Hancox et al., 2010). As biópsias da mucosa brônquica de indivíduos que fumavam somente cânabis mostraram maior substituição das células ciliadas normais que revestem as vias respiratórias por células secretoras de muco e outras células do que se observa em não fumantes (Roth et al., 1998; Fligiel et al., 1997). A redução das células ciliadas e o subsequente aumento da secreção de muco pelo maior número de células secretoras de muco provavelmente explica a exacerbação dos sintomas de bronquite crônica em fumantes regulares de cânabis (Tashkin, 2015).

7.1.1.2 Doença pulmonar obstrutiva crônica

A DPOC é uma doença progressiva que causa, em fumantes de tabaco, diminuição anual da função pulmonar relacionada com a idade mais rápida que o normal. Os estudos não constataram aumento do risco de DPOC em indivíduos que fumavam somente cânabis. Na maioria dos estudos com fumantes de cânabis, a bronquite crônica ocorre na ausência de DPOC (por exemplo, Hancox et al., 2015; Kempker, Honig e Martin, 2015; Pletcher et al., 2012; Sherrill et al., 1991; Tashkin et al., 1980; Taylor et al., 2000). Não se observou comprometimento da função respiratória em três dos quatro estudos longitudinais da função pulmonar em fumantes habituais de cânabis (Hancox et al., 2010; Pletcher et al., 2012; Tashkin et al., 1997). Embora não pareçam correr maior risco de DPOC, os fumantes de cânabis têm declínio da função pulmonar mais rápido que não fumantes, ainda que seja mais lento que dos fumantes de tabaco.

A única anormalidade encontrada nas provas de função pulmonar foi um discreto aumento na resistência das vias respiratórias (Tashkin et al., 1987; Aldington et al., 2007; Hancox et al., 2010), que provavelmente se deve ao edema das vias respiratórias de fumantes somente de cânabis. Em alguns estudos, os fumantes de cânabis tiveram maior volume pulmonar que os não fumantes de cânabis, provavelmente porque as inalações profundas ao fumar cânabis distendem o pulmão (Tashkin, 2015).

A fumaça do tabaco ativa os macrófagos alveolares, principal tipo de célula imune nos pulmões. As citocinas e quimiocinas liberadas por esses macrófagos estimulam a liberação de produtos que danificam os tecidos e podem causar bronquite crônica e enfisema. Os fumantes de cânabis, ao contrário dos fumantes de tabaco, apresentam redução da atividade dos macrófagos, provavelmente por causa da atividade imunossupressora do THC (Tashkin, 2015).

7.1.1.3 Outras doenças respiratórias

Relataram-se casos de doença pulmonar bolhosa (aumento patológico dos espaços aéreos (> 1 cm) no parênquima pulmonar em fumantes de cânabis que usam quantidades variáveis de tabaco (Johnson, 2000; Phan, Lau e Li, 2005; Hii et al., 2008). Essa doença poderia comprometer a função pulmonar e predispor a pneumotórax, mas a relação causal com a cânabis não está clara (Tan, Hatam e Treasure, 2006).

Vários casos de pneumonia por *Aspergillus* e outras formas de pneumonia também foram descritos em fumantes de cânabis imunocomprometidos (Tashkin, 2015). Fumar cânabis compromete a função dos macrófagos alveolares, principais células imunoefetoras na defesa do pulmão contra infecções (Baldwin et al., 1997). A perda de cílios e o aumento das células secretoras de muco nas vias respiratórias de fumantes habituais de cânabis (Fligiel et al., 1997) podem comprometer a limpeza mucociliar e, assim, aumentar o risco de pneumonia. O uso de cânabis poderia predispor a pneumonia em consequência do comprometimento, relacionado com a cânabis, das defesas pulmonares contra infecção. Também se demonstrou que é frequente a contaminação da cânabis por *Aspergillus fumigatus* (Kagen, 1983) e bactérias gram-negativas potencialmente patogênicas (Ungerleider, 1982). A introdução desses microrganismos no pulmão ao fumar é mais um mecanismo pelo qual a cânabis poderia aumentar o risco de pneumonia. São necessários estudos epidemiológicos bem delineados para investigar esse risco.

7.1.2 Doenças cardiovasculares

Um dos sinais mais fidedignos de intoxicação por cânabis é a taquicardia ou elevação da frequência cardíaca (Chesher e Hall, 1999; Jones, 2002; Sidney, 2002). O sistema cardiovascular contém receptores de canabinoides CB1 e CB2 (Montecucco e Di Marzo, 2012). Em estudos de laboratório, jovens usuários diários de cânabis desenvolvem tolerância a esses efeitos em 2 a 4 semanas (Jones, 2002). Homens de meia-idade com história de infarto do miocárdio que fumam cânabis podem apresentar sintomas agudos de angina; esses casos foram descritos na literatura desde a década de 1970 (Gottschalk, Aronow e Prakash, 1977). Além disso, demonstrou-se que a cânabis desencadeia, mais cedo que o tabaco, a ocorrência de sintomas de angina do peito após esforço físico em pacientes com história de doença coronariana ou angina do peito estável (Aronow e Cassidy, 1974).

Há um número limitado de estudos epidemiológicos de doença cardiovascular (DCV) em fumantes de cânabis (Sidney, 2002). Mittleman et al. (2001) constataram que, em pacientes com infarto do miocárdio recente, o risco de infarto do miocárdio era quatro vezes maior no período de 1 hora após fumar cânabis e, depois, caía rapidamente. Os autores observam que esse risco era muito menor que o risco associado à cocaína (cerca de 24 vezes na primeira hora após o uso) (Mittleman et al., 1999).

Um estudo prospectivo com 1913 adultos constatou uma relação dose-resposta entre o uso de cânabis e a mortalidade cardiovascular em 3,8 anos (Mukamal et al., 2008). O risco foi 2,5 vezes maior naqueles que usaram cânabis com frequência menor que uma vez por semana e 4,2 vezes maior naqueles que a usaram semanalmente ou com maior frequência. Não houve associação significativa entre o uso de cânabis e a mortalidade a longo prazo em pacientes da mesma coorte após 18 anos de seguimento, embora as taxas de mortalidade tenham sido sistematicamente maiores em usuários de cânabis que em não usuários (Frost et al., 2013).

Relatos de casos e séries de casos recentes sugerem que fumar cânabis pode aumentar o risco de DCV em fumantes de cânabis mais jovens sob risco relativamente baixo quanto aos demais aspectos (Arora et al., 2012; Bailly et al., 2010; Basnet, Mander e Nicolas, 2009; Canga et al., 2011; Casier et al., 2014; Deharo, Massoure e Fourcade, 2013; Duchene et al., 2010; Hodcroft, Rossiter e Buch, 2014; Karabulut e Cakmak, 2010; Kocabay et al., 2009; Pratap e Korniyenko, 2012; Renard et al., 2012). Jouanjus et al. (2014) relataram 35 casos de DCV, em franceses usuários de cânabis, notificados por provedores de serviços de saúde à rede nacional Addictovigilance entre 2006 e 2010. Essas complicações ocorreram em pacientes com idade média de 34 anos e, com base em sua história clínica, poderiam ser atribuídas ao uso de cânabis. Os autores usaram medidas de captura-recaptura para calcular a taxa de notificação, que resultou em 0,4% (Jouanjus et al., 2012).

De acordo com esse resultado, a notificação de 35 casos deve ser considerada uma significativa subestimação do número de DCV que poderia ter ocorrido entre jovens usuários de cânabis na França durante o período de estudo. É importante destacar que, ao longo desse período, triplicaram as complicações cardiovasculares relacionadas com cânabis.

Um terço das hospitalizações relacionadas com cânabis em Toulouse, França, foi atribuído a doenças cardiovasculares, que incluíram sete infartos do miocárdio, quatro acidentes vasculares cerebrais e três casos de tromboarterite juvenil (Jouanjus et al., 2011). Em outro estudo de hospitalizações para tratamento de DCV em jovens (15 a 30 anos), a cânabis foi implicada em 18 de 20 casos que incluíam uma droga psicoativa. Muitos desses infartos do miocárdio ocorreram em jovens usuários de cânabis com poucos fatores de risco para DCV. Segundo a literatura, as angiografias coronarianas geralmente mostravam artérias normais, sugerindo que esses eventos poderiam ter sido causados por vasospasmo. Além disso, fumar cânabis aumenta o risco de DCV pelo aumento dos níveis de carboxiemoglobina (Wu et al., 1988). Desse modo, o sinal de aumento do risco de transtornos cardiovasculares graves relacionados com a cânabis foi identificado e confirmado na França. As complicações cardiovasculares observadas em jovens usuários de cânabis foram diferentes daquelas apresentadas por pacientes da mesma idade que não usavam cânabis.

Recentemente, começou-se a discutir e examinar o impacto do fumo passivo de cânabis sobre a função endotelial vascular. Essa pesquisa (Xiaoyin et al., 2014) concluiu que a fumaça de cânabis e a fumaça de tabaco comprometem a função endotelial de modo semelhante em condições de exposição equivalentes. Concluiu também, como vários outros estudos, que o responsável é a fumaça, não o THC.

7.1.2.1 Acidente vascular cerebral

Nas últimas décadas, houve um aumento da incidência de acidente vascular cerebral em adultos jovens, assim como de relatos de casos de acidente vascular cerebral em fumantes de cânabis (Wolff et al., 2013). Em 2013, Wolff encontrou apenas 59 casos de acidente vascular cerebral associados à cânabis na literatura. Esses foram acidentes vasculares cerebrais isquêmicos ou ataques isquêmicos transitórios que ocorreram em pessoas com média de idade de 33 anos. Até 2015, haviam sido notificados cerca de 100 casos de acidente vascular cerebral isquêmico relacionado com cânabis (Wolff et al., 2013; Desbois e Cacoub, 2013; Hackam, 2015; Wolff et al., 2015). Alguns estudos de caso-controle também sugeriram que fumar cânabis era fator de risco para acidente vascular cerebral em adultos jovens (Barber et al., 2013). Pelo menos cinco casos de acidente vascular cerebral isquêmico foram descritos em usuários de canabinoides sintéticos (Benson-Leung, Leung e Kumar, 2013; Freeman et al., 2013; Takematsu et al., 2014).

Wolff (et al., 2011), por exemplo, descreveu o caso de um homem de 21 anos que sofreu um acidente vascular cerebelar isquêmico após fumar cânabis. Segundo o autor, esse acidente vascular cerebelar poderia ser atribuído à estenose arterial intracraniana multifocal porque: (a) o paciente tinha uma angiografia craniana normal 6 meses antes de começar a fumar cânabis; (b) havia estenose das artérias cerebrais no momento do acidente vascular cerebral; e (c) houve reversão das estenoses após 3 meses de abstinência da cânabis. O acidente vascular cerebral associado à cânabis geralmente ocorre em usuários crônicos ou atuais de cânabis que fumam tabaco (Wolff et al., 2013). Com frequência, o acidente vascular cerebral ocorre enquanto o indivíduo está fumando a droga ou minutos depois. Há vários relatos de recorrência de acidente vascular cerebral em pacientes que não deixaram de usar cânabis (Wolff et al., 2013). Os efeitos cardiovasculares da cânabis são possíveis mecanismos desses acidentes vasculares cerebrais – a saber, hipotensão ortostática, alteração da função vasomotora cerebral, hipertensão em decúbito dorsal e oscilações da pressão arterial, embolia cardíaca, vasculopatia, vasospasmo e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (Wolff et al., 2013). Além disso, um estudo francês com adultos jovens (menos de 45 anos) que haviam sofrido um acidente vascular cerebral isquêmico durante um período de 2 anos constatou que 13 de 48 eram usuários de cânabis. Em 10 dos 13, a causa do acidente vascular cerebral foi estenose arterial intracraniana multifocal (Wolff et al., 2011). Houve reversão da vasoconstrição cerebral (comprovada por imagem vascular 3 meses depois do diagnóstico) em todos os pacientes que deixaram de usar cânabis. Isso indica que o uso de cânabis pode causar acidente vascular cerebral isquêmico em adultos jovens por indução de vasoconstrição cerebral reversível.

Um acompanhamento de 5 anos de casos de síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR) em 159 acidentes vasculares cerebrais isquêmicos em pacientes jovens constatou que a SVCR é a causa de 13% desses acidentes vasculares cerebrais, com maior frequência em homens, com idade média de idade de 32

anos. Em 67% desses casos, o fator precipitante foi o ato de fumar a resina de cânabis. A vasoconstrição cerebral se resolveu em 3 a 6 meses nos pacientes que se abstiveram de fumar cânabis (Wolff et al., 2015). A vasoconstrição cerebral induzida por cânabis é um possível mecanismo desses acidentes vasculares cerebrais (Wolff et al., 2015).

7.1.3 Câncer

O THC e outros canabinoides não são carcinogênicos em ensaios microbiológicos (MacPhee, 1999; Marselos e Karamanakis, 1999) nem em testes com ratos e camundongos (Chan, 1996). Entretanto, a fumaça de cânabis é carcinogênica nesses ensaios (MacPhee, 1999; Marselos e Karamanakis, 1999; Leuchtenberger, 1983). Isso sugere que fumar cânabis poderia, assim como fumar cigarro, ser uma causa de câncer de pulmão, do trato aerodigestivo superior (boca, língua, esôfago) e da bexiga (MacPhee, 1999). Essa afirmação pode ser verdade porque há uma forte semelhança qualitativa entre os carcinógenos encontrados na fumaça da cânabis e do tabaco (Institute of Medicine, 1999; Van Hoozen e Cross, 1997). Os relatos de caso existentes levantam suspeita, mas oferecem respaldo limitado à hipótese de que o uso de cânabis pode causar câncer das vias respiratórias superiores. A qualidade dos relatos de caso é insuficiente, pois eles não comparam as taxas de uso de cânabis em casos e controles; em vez disso, avaliam retrospectivamente a exposição à cânabis quando já se sabe que o usuário tem câncer, e não controlam fatores de confusão como consumo de álcool e tabagismo (Hall et al., 2002).

7.1.3.1 Cânceres do trato aerodigestivo superior

As evidências sobre o risco de câncer do trato digestivo superior em fumantes de cânabis não são homogêneas. Dois estudos mostraram aumento do risco (Zhang et al., 1999; Feng et al., 2009), outros dois mostraram diminuição do risco (Liang, 2009; Zhu et al., 2002) e cinco não constataram associação (Aldington et al., 2008a; Hashibe et al., 2006; Llewellyn, Johnson e Warnakulasuriya, 2004; Llewellyn et al., 2004; Rosenblatt et al., 2004). Análises combinadas não encontraram uma associação geral com câncer de cabeça e pescoço (Berthiller et al., 2008), mas é possível que haja aumento do risco de câncer orofaríngeo e diminuição do risco de câncer da cavidade oral e da língua (Marks et al., 2014). Três estudos sobre a relação entre papilomavírus humano (HPV), cânabis e risco de câncer de cabeça e pescoço sugerem que o HPV (que é um forte fator de risco para câncer orofaríngeo) pode ser um fator de risco modificador (Gillison et al., 2008; Liang et al., 2009; Marks et al., 2014). As pesquisas futuras sobre o câncer do trato aerodigestivo superior devem levar em consideração os efeitos do uso concomitante de álcool e tabaco, assim como a infecção pelo HPV.

7.1.3.2 Cânceres respiratórios

O estudo com conscritos suecos (Callaghan, Allebeck e Sidorchuk, 2013) constatou uma duplicação das taxas de câncer de pulmão nos conscritos que haviam fumado cânabis 50 vezes ou mais aos 18 anos. Entretanto, o estudo só pôde controlar o tabagismo inicial. Os estudos de caso-controle de câncer de pulmão no norte da África observaram associações constantes, mas em todos esses estudos o ato de fumar cânabis foi confundido pelo tabagismo (Mehra et al., 2006). Um estudo de caso-controle tunisiano com 110 indivíduos com câncer de pulmão diagnosticado no hospital e 110 controles da comunidade constatou uma associação com o uso de cânabis (RC = 8,2) que persistiu após ajuste para tabagismo. Uma análise combinada de três estudos de caso-controle marroquinos também constatou elevação do risco de câncer de pulmão entre fumantes de cânabis, mas esses usuários de cânabis também fumavam tabaco (Berthiller et al., 2008). Um estudo de caso-controle neozelandês com 79 adultos abaixo de 55 anos com câncer de pulmão e 324 controles da comunidade (Aldington et al., 2008b) constatou uma relação dose-resposta entre a frequência de uso de cânabis e o risco de câncer de pulmão. Ainda, o uma análise combinada colaborativa desses estudos epidemiológicos não constatou associação geral entre fumar cânabis e câncer de pulmão e não encontrou evidências de uma relação dose-resposta (Zhang et al., 2015).

7.1.3.3 Câncer testicular

Três estudos constataram uma associação entre o ato de fumar cânabis e câncer testicular. Todos são estudos realizados nos EUA e publicados a partir de 2009. Um deles (Daling et al., 2009), relatou um estudo de caso-controle do uso de cânabis em 369 homens com diagnóstico de tumor de células germinativas testiculares e 979 controles pareados por idade. Esses estudos constataram uma maior taxa de uso de cânabis entre os casos [RC = 1,7 (IC 95%: 1,1 - 2,5)]. O risco foi maior para não tumor não seminoma [RC = 2,3 (IC 95%: 1,4 - 4,0)] e foi maior nos que usaram cânabis antes de 18 anos e com frequência maior que a semanal. Desde então,

esses resultados foram replicados em dois outros estudos de caso-controle (Lacson et al., 2012; Trabert et al., 2011). Outro estudo de casos publicado pela Universidade do Sul da Califórnia, em Los Angeles, constatou que homens com esses tumores eram cerca de duas vezes mais propensos a ter história de uso de cânabis. Uma metanálise desses estudos (Gurney et al., 2015) constatou uma razão de chances de 1,5 em indivíduos que usavam cânabis com alta frequência e uma razão de chances de 1,5 para os que haviam usado cânabis durante 10 anos ou mais. Essa é uma relação moderada e homogênea e, como o tabagismo não é uma causa de câncer testicular, não há possibilidade de confusão pelo tabagismo. O testículo contém receptores de canabinoides e, portanto, onexo causal não é implausível.

7.1.3.4 Outros cânceres

O uso de cânabis está associado a uma tendência de aumento do câncer de próstata (risco de 3 vezes) e do câncer do colo do útero (risco de 1,4 vez). Relatou-se elevação do risco de câncer de próstata entre fumantes de cânabis em um acompanhamento de 8,6 anos de 64855 membros do *Kaiser Permanente Medical Care Program* (Sidney et al., 1997). Os homens que haviam fumado cânabis tiveram um aumento do risco de câncer de próstata, assim como os homens quem eram fumantes atuais de cânabis (Sidney et al., 1997). A confusão por outros fatores de estilo de vida foi uma explicação possível para o resultado, visto que as mortes relacionadas com a AIDS foram maiores entre usuários de cânabis nesse estudo.

Estudos menores implicaram o uso de cânabis no desenvolvimento de câncer de bexiga e de tumores de células germinativas testiculares. Os motivos da grande heterogeneidade entre estudos epidemiológicos que correlacionaram uso de cânabis e câncer podem estar relacionados a dificuldades para quantificar o uso de cânabis, fatores de confusão não medidos nos casos ou nos controles ou expressão variável de receptores de canabinoides nos tecidos-alvo.

O ato de fumar cânabis durante a gravidez foi associado ao câncer em crianças. Três estudos de caso-controle para diferentes tipos de câncer constataram uma associação (Robinson et al., 1989; Grufferman, 1993; Kuijten, 1992). Cada estudo examinou o uso de cânabis como um de muitos outros fatores de risco para esses cânceres e não havia uma razão *a priori* para esperar uma relação entre uso de cânabis e câncer. Nenhum desses resultados foi replicado. A incidência desses cânceres não aumentou durante o período de 1979-1995 nos EUA, quando o uso de cânabis era comum (Reis et al., 2000; Smith et al., 2000; Gurney et al., 2000).

7.1.4 Áreas que demandam mais pesquisa

Em vista da alta prevalência do uso de cânabis em todo o mundo, a constatação no estudo francês de aumento do risco de distúrbios cardiovasculares graves relacionados com a cânabis deve ser explorada em outros países.

Entre os possíveis rumos para as pesquisas futuras estão: a) identificar os mediadores implicados nos efeitos cardiovasculares dos canabinoides; b) avaliar o papel de fatores de risco como a doença cardiovascular preexistente; e c) avaliar a possível utilidade terapêutica dos canabinoides medicinais na prevenção do infarto do miocárdio.

- Para reunir mais dados sobre o aumento do risco de doenças cardiovasculares, os provedores de serviços de saúde devem ser incentivados a investigar sistematicamente a exposição à cânabis, inclusive o uso passivo, nos pacientes jovens com distúrbios cardiovasculares e nos pacientes em tratamento com preparações farmacêuticas de canabinoides.
- É necessário obter melhores estimativas da taxa de acidente vascular cerebral isquêmico em jovens usuários de cânabis. Os provedores de serviços de saúde devem perguntar sistematicamente sobre uso de cânabis e principalmente sobre uso da resina de cânabis ao tratar pacientes jovens com acidente vascular cerebral isquêmico.
- É necessário fazer mais pesquisas sobre os efeitos da cânabis nas artérias cerebrais em pacientes que sofrem um acidente vascular cerebral. É indispensável que os médicos perguntem aos jovens vítimas de acidente vascular cerebral isquêmico sobre o uso de drogas, solicitem exames de imagem arterial para pesquisa de estenose arterial intracraniana e avaliem a reversibilidade das anormalidades vasculares.
- São necessários estudos de caso-controle com melhor delineamento e coortes maiores para controlar melhor os efeitos do tabagismo e esclarecer os riscos de câncer de pulmão, cabeça e pescoço, próstata e testículo entre fumantes habituais de cânabis a longo prazo.

- As pesquisas futuras sobre câncer do trato aerodigestivo superior devem levar em consideração os efeitos do uso concomitante de álcool e tabaco, assim como da infecção por HPV.
- São necessários estudos para comparar os efeitos do fumo de cânabis aos efeitos da vaporização e ingestão de cânabis sobre a ocorrência de câncer em diversos tecidos, levando também em conta os níveis de THC e outros canabinoides.

Fumar cânabis prejudica a função dos macrófagos alveolares, células efetoras da imunidade que são essenciais na defesa do pulmão contra infecções. A perda de cílios e o aumento das células secretoras de muco nas vias respiratórias de fumantes habituais de cânabis podem comprometer a limpeza mucociliar e, desse modo, aumentar o risco de pneumonia.

- São necessários estudos epidemiológicos bem delineados para investigar esse risco e também o impacto sobre outras pessoas além do fumante (pela fumaça ambiental).

8. PREVENÇÃO E TRATAMENTO

8.1 O que sabemos?

8.1.1 Prevenção do uso de cânabis

Novas pesquisas estão surgindo sobre prevenção baseada em evidências, aumentando o conhecimento sobre medidas efetivas e necessárias para implementar e ampliar intervenções preventivas. A maioria das intervenções comportamentais preventivas (abordagens ambientais, universais, dirigidas e indicadas) tem impacto sobre vários comportamentos problemáticos, inclusive o uso de substâncias (tabaco, álcool, drogas e novas substâncias psicoativas). As intervenções preventivas devem abranger toda a cadeia, desde a prevenção universal e seletiva até a prevenção indicada. Esta seção do documento se restringe a um breve resumo das intervenções comportamentais preventivas que têm impacto benéfico especial ou impacto benéfico provável sobre o uso de cânabis (além de outros desfechos). As intervenções com objetivo de reduzir os danos associados ao uso de cânabis por jovens estão incluídas na seção 8.1.2 sobre tratamento. Este relatório não abrange intervenções adotadas em larga escala sem forte evidência de efetividade, como campanhas de mídia independentes ou informações isoladas para reduzir o uso de drogas pelos jovens (Ferri et al., 2013; Jepson et al, 2010).

8.1.1.1 Intervenções dirigidas à família

As estratégias familiares de prevenção são consideradas “provavelmente benéficas” (EMCDDA, 2013). Um estudo de prevenção familiar integral, que incluía capacitação dos pais, dos filhos e da família em conjunto foi efetivo tanto na redução do uso de cânabis ao longo da vida quanto do uso nos últimos 12 meses por adolescentes (Gates et al., 2006).

Além disso, uma revisão Cochrane sobre prevenção do uso de substâncias constatou que os programas familiares de prevenção foram mais efetivos que os programas voltados somente para os jovens (Foxcroft e Tsertsvadze, 2011). Houve outros resultados encorajadores relativos aos efeitos de longo prazo da intervenção familiar sobre o uso de substâncias por jovens (Foxcroft et al., 2014). Sete de oito programas familiares examinados em estudos controlados randomizados (seis universais, 2 seletivos) mostraram efeitos positivos durante um período mínimo de dois anos (EMCDDA, 2015).

Alguns programas oferecem aos adolescentes ou aos pais serviços específicos para suas necessidades particulares (Medina-Mora, 2005) e, ao mesmo tempo, abordam vários níveis de risco (universal, seletivo e indicado) de problemas individuais e familiares. Vários programas desse tipo foram adaptados e testados, com constatação de bons resultados naqueles que foram avaliados (Sanders, 1999). Pode ser menos estigmatizante alcançar esses adolescentes e famílias por meio de atividades de prevenção universal, dirigidas a toda a população, do que por intervenções mais personalizadas (como “programas para famílias em necessidade”).

8.1.1.2 Intervenções nas escolas

Os programas de habilidades de vida que conjugam um curso de competência social a modelos de influência social reduziram o uso de cânabis durante o seguimento de 12 meses e além em comparação com controles (Faggiano et al., 2005). Esse tipo de intervenção na escola inclui lições de habilidades sociais e ensaios comportamentais, atividades para promover a autoestima, habilidades de recusa, habilidades para reconhecer situações de alto risco e métodos normativos de educação. O uso isolado de intervenções de influência social na escola foi efetivo na redução do uso de cânabis em um ensaio clínico randomizado (Faggiano et al., 2010).

Outra revisão de estudos realizados em escolas constatou que os cursos interativos sobre drogas são mais efetivos que os cursos não interativos com palestras sobre drogas. Mais de 200 desses estudos constataram postergação do início do uso de substâncias e redução de uso de cânabis por jovens (Tobler et al., 2000). Intervenções lideradas por pares, com uso de pares como educadores no ambiente escolar, também foram

efetivas na redução do uso de todas as substâncias em uma revisão sistemática (McGrath et al., 2006). Entretanto, esse efeito foi reduzido nas avaliações de 1 ano e 2 anos.

Uma revisão Cochrane realizada em 2014 concluiu que os programas baseados em uma combinação de modelos de competência social e influência social pareceram ter melhores resultados que outros tipos de abordagem, com resultados efetivos na prevenção do uso de cânabis em seguimento mais longo e na prevenção do uso de qualquer droga. As intervenções com base em conhecimento não mostraram diferença de desfechos, exceto a melhora em si do conhecimento entre os participantes dos programas (Fabbiano et al., 2014).

O manejo efetivo da sala de aula cria um ambiente escolar positivo, que pode ser uma maneira proativa de evitar vários problemas – inclusive o início precoce do uso de cânabis – enquanto, ao mesmo tempo, produz um ambiente positivo de aprendizagem.

8.1.1.3 Intervenções dirigidas a jovens vulneráveis

Os programas sociais interativos dirigidos a jovens vulneráveis foram efetivos na redução do uso de cânabis nos últimos 30 dias. Os programas que abrangem o desenvolvimento de habilidades de vida, a formação de equipes, as habilidades de comunicação interpessoal e a aprendizagem introspectiva, com autorreflexão, foram efetivos na redução do uso de cânabis por jovens de alto risco (Springer et al., 2004).

Outros métodos abrangentes que combinam a participação da comunidade, da escola e da família foram considerados efetivos por uma revisão sistemática (Jones et al., 2006). Esse esforço combinado reduziu, retardou e evitou o uso por adolescentes de alto risco quando comparado a programas exclusivamente comunitários ou exclusivamente escolares (Jones et al., 2006).

8.1.2 Tratamento dos transtornos por uso de cânabis

8.1.2.1 História natural dos transtornos por uso de cânabis

Para muitos jovens, o uso de cânabis tem duração limitada; é mais comum no início da casa dos 20 anos e cessa pouco antes dos 30 anos (Hall e Degenhardt, 2015). Os usuários frequentes de cânabis de longo prazo que tentaram e não conseguiram parar são aqueles mais propensos aos transtornos por uso de cânabis e a buscar ajuda em serviços terapêuticos. Muitas pessoas que satisfazem os critérios para dependência deixam de usar cânabis sem tratamento e já não satisfazem mais os critérios para dependência quando avaliadas no acompanhamento alguns anos mais tarde. Na Austrália, o *Victorian Adolescent Cohort Study*, que acompanhou indivíduos dependentes de cânabis durante 4 anos, constatou que mais da metade daqueles que inicialmente satisfaziam os critérios de dependência deixavam de satisfazê-los depois de 4 anos (Coffey et al., 2003). Em um estudo alemão, mais de 80% dos indivíduos que satisfizeram os critérios para dependência em uma avaliação inicial estavam “em remissão” 10 anos depois (Perkonig et al., 2008).

8.1.2.2 Terapias para transtornos por uso de cânabis

As intervenções psicológicas breves com base nas técnicas de entrevista motivacional aumentaram as taxas de abandono de cânabis em 3 meses [RR 3,33 (IC 95%: 1,99 - 5,56)] e em 8 a 12 meses [RR 2,41 (IC 95%: 1,01 - 5,73)] (NCCMH, 2008). Embora essas evidências tenham sido usadas para promover intervenções estratégicas muito breves (apenas 5 minutos) na atenção primária, os estudos identificados nessa revisão usaram psicólogos capacitados para realizar intervenções com duração de 30 a 60 minutos.

Embora sejam efetivas no uso nocivo de cânabis, as intervenções em sessão única têm utilidade limitada no tratamento da dependência de cânabis. Uma revisão recente, realizada pela OMS, encontrou evidências de estudos clínicos que respaldam o uso de vários métodos no tratamento da dependência de cânabis, inclusive combinações de medidas para aumentar a motivação (terapia de reforço motivacional, ou TRM, terapia cognitivo-comportamental, ou TCC, e manejo de contingências, ou MC, com oferta de recompensas específicas), junto com intervenções de terapia familiar em adolescentes (OMS, 2015).

A TCC, a TRM e uma combinação de TCC, TRM e terapia para a solução de problemas psicossociais (SPP) foram mais efetivas que o controle em lista de espera. A TCC e a TRM produziram uma redução de 50%

das medidas contínuas de uso de cânabis e foram igualmente eficazes nos estudos de comparação direta. Nos adolescentes dependentes de cânabis, as intervenções familiares foram mais efetivas na produção de abstinência que o aconselhamento individual, e as intervenções familiares e sociais foram mais efetivas que a psicoeducação isolada.

Uma revisão sistemática realizada pelo EMCDDA encontrou resultados semelhantes (EMCDDA, 2015). A TCC e a terapia familiar multidimensional, um tipo de terapia familiar, reduziram moderadamente o uso de cânabis por usuários adolescentes. A TRM/TCC combinadas ao MC também melhoraram as taxas de abstinência nesse grupo. Em contraposição à revisão da OMS, a TRM isolada produziu resultados semelhantes em efeito à psicoeducação. De modo similar, na revisão do EMCDDA de tratamentos de usuários adultos, a TCC e a entrevista motivacional (EM) combinadas foram úteis, e a EM isolada produziu um efeito pequeno (EMCDDA, 2015). Em uma revisão de estudos que incluíram pacientes com diferentes transtornos por uso de substâncias, tendo em mente que a cânabis é a droga citada com maior frequência para entrada em tratamento, as intervenções familiares – especificamente terapia familiar estratégica breve, EM e TCC – induziram reduções pequenas, mas significativas do uso (EMCDDA, 2015).

Nenhum medicamento foi efetivo no tratamento da dependência de cânabis. Uma revisão Cochrane publicada em 2014 (Marshall et al., 2014) constatou que os antidepressivos, a bupropiona, a buspirona e a atomoxetina eram ineficazes. Essas evidências não estavam disponíveis para outros medicamentos terapêuticos em potencial, como o THC, a gabapentina e a N-acetilcisteína.

8.1.2.3 Manejo da intoxicação aguda por cânabis e da abstinência de cânabis

Vários medicamentos foram usados no manejo dos efeitos agudos da cânabis, como ansiedade, taquicardia, arritmias e sintomas psicóticos. Esses medicamentos incluem betabloqueadores, agentes antiarrítmicos, antagonistas de receptores CB1 e receptores de GABA-benzodiazepínicos, antipsicóticos e canabidiol. O propranolol, o rimonabanto, a flecainida, a propafenona, o flumazenil, a olanzapina e o haloperidol foram todos usados no manejo da intoxicação por cânabis. Não há dados sobre a efetividade comparativa de diferentes compostos no manejo de muitos quadros agudos de intoxicação por cânabis; entretanto, os betabloqueadores reduzem a taquicardia e a hipertensão associadas à intoxicação. É provável que os benzodiazepínicos reduzam a ansiedade nos transtornos de pânico induzidos por cânabis, embora isso não tenha sido especificamente avaliado (Crippa et al., 2012).

As arritmias na intoxicação por cânabis podem ser normalizadas pelo uso de agentes antiarrítmicos como flecainida, propafenona e digoxina (Rubio et al., 1993; Kosior et al., 2001; Fisher et al., 2005). O flumazenil, um antagonista do complexo receptor de GABA-benzodiazepínicos, foi efetivo no tratamento de estados comatosos induzidos por cânabis, que felizmente são muito raros e em geral ocorrem na ingestão acidental de produtos de cânabis por crianças (Crippa et al., 2012). O haloperidol e a olanzapina foram efetivos na redução de sintomas psicóticos (Berk et al., 1999). O canabidiol, um componente da cânabis sem efeitos psicoativos, reduz os sintomas de ansiedade e psicóticos induzidos pelo THC (Zuardi et al., 1982).

Diferentes medicamentos foram avaliados no tratamento da abstinência de cânabis, inclusive lítio (Winstock et al., 2009), lofexidina (Haney et al., 2008), nefazodona e bupropiona (Carpenter et al., 2009) e, mais recentemente, agonistas de receptores de canabinoides, como dronabinol e nabiximols, com resultados encorajadores (Allsop et al., 2014; Allsop et al., 2015). Entretanto, a efetividade desses medicamentos no manejo da abstinência de cânabis ainda não está bem estabelecida.

8.1.2.4 Prevenção da recaída

Do mesmo modo que em outros transtornos por uso de substância, é comum a recaída após a interrupção do uso de cânabis. Para diminuir as chances de recaída e dependência, a atenção aos fatores de risco e de proteção associados ao uso de drogas pode ser útil. Entre os fatores de risco para adolescentes estão os conflitos familiares e os amigos usuários de cânabis. Os fatores de proteção na adolescência incluem uma relação positiva com os pais, o que propicia estrutura e limites, um ambiente escolar positivo e a participação em atividades que tenham significado para o adolescente (OMS, 2001). Os fatores de proteção na vida adulta incluem emprego, moradia e apoio social. Os fatores de risco incluem condições de saúde mental não tratadas.

8.1.3 Áreas que demandam mais pesquisa

- As consequências adversas na saúde e sociais do uso de cânabis informadas pelos usuários que buscam tratamento para dependência são menos graves que aquelas informadas por dependentes de álcool e de opioides (Hall e Pacula, 2010; Degenhardt, 2012). Entretanto, as taxas de recuperação da dependência de cânabis entre aqueles que buscam tratamento são semelhantes às do alcoolismo (Florez-Salamanca et al., 2013). Os estudos clínicos do uso de terapia cognitivo-comportamental na dependência de cânabis indicam que só uma minoria continua em abstinência 6 a 12 meses após o tratamento. Todavia, o tratamento reduz consideravelmente a gravidade dos problemas relacionados com cânabis e a frequência do uso de cânabis (Roffman, 2006; Danovitch, 2012).
- As evidências sobre a efetividade de intervenções telefônicas e pela Internet são limitadas, embora algumas revisões tenham descrito redução do uso de cânabis. Essa é uma área para pesquisa no futuro. Essas intervenções podem ser particularmente úteis em indivíduos que reconhecem ter um problema com o uso de cânabis, mas não estão prontos para entrar em um programa de tratamento de adição. É também uma opção mais barata para países com recursos limitados.
- Poucos estudos analisam a fidelidade da implementação de diferentes intervenções psicológicas e, portanto, é difícil saber com certeza se as intervenções são as mesmas em diversos países ou mesmo em diversos centros de tratamento do mesmo país.

9. CONCLUSÕES

9.1 O que sabemos?

Em resumo, sabe-se menos sobre os efeitos na saúde e sociais do uso não medicinal de cânabis que sobre o uso de álcool e tabaco. Com base nesta revisão realizada por especialistas, chegamos às conclusões listadas a seguir sobre os efeitos conhecidos e sobre o que precisamos conhecer melhor.

9.1.1 O que sabemos sobre a neurobiologia do uso de cânabis?

Sabemos o seguinte:

- Os receptores CB1 (que respondem ao THC) estão amplamente distribuídos no cérebro, inclusive em áreas que controlam a atenção, a tomada de decisão, a motivação e a memória.
- Esses receptores modulam os efeitos de vários outros sistemas de neurotransmissores.
- O uso de cânabis de curta ou longa duração suprime esses receptores de modos que podem explicar os efeitos de curto e longo prazo da cânabis na memória de trabalho, no planejamento e na tomada de decisão, na velocidade de resposta, na acurácia e latência, na motivação, na coordenação motora, no humor e na cognição.

9.1.2 O que sabemos sobre a epidemiologia do uso de cânabis e da dependência de cânabis?

Sabemos o seguinte:

- A cânabis é a droga ilícita mais usada no mundo. Calcula-se que, em 2013, 181,8 milhões de pessoas de 15 a 64 anos usaram cânabis sem finalidade medicinal no mundo (estimativa de incerteza de 128,5 a 232,1 milhões).
- O uso de cânabis parece ser mais comum nos países desenvolvidos que nos países em desenvolvimento, embora não haja bons dados sobre a prevalência de uso nestes últimos.
- O uso de cânabis por jovens é frequente e o primeiro uso ocorre em meados da adolescência em muitos países desenvolvidos.
- Houve uma tendência de aumento do teor médio de THC em todas as preparações de cânabis confiscadas nos EUA e em alguns países europeus.
- A dependência de cânabis existe e consiste em um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de cânabis. Há indicações de que a prevalência da dependência de cânabis aumentou em todo o mundo entre 2001 e 2010.
- Há uma grande demanda por sistemas de tratamento de dependência para transtornos por uso de cânabis em muitos países de alta renda e em alguns países de baixa e média renda.

9.1.3 O que sabemos sobre os efeitos de curto prazo do uso de cânabis?

Sabemos o seguinte:

O efeito de curto prazo mais óbvio da cânabis na saúde é a intoxicação, caracterizada por distúrbios de consciência, cognição, percepção, afeto ou comportamento, bem como de outras funções e respostas psicofisiológicas.

- Uma minoria de pessoas que utilizam cânabis pela primeira vez apresenta forte ansiedade, ataques de pânico, alucinações e vômitos. Esses sintomas podem ser suficientes para levá-los a buscar atenção médica.
- O uso agudo compromete a capacidade de conduzir veículos e aumenta o risco de lesão por acidentes de trânsito.
- Há evidências de que o uso de cânabis pode desencadear eventos coronarianos. Relatos de casos e séries de casos recentes sugerem que fumar cânabis pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares em fumantes de cânabis mais novos que, à exceção disso, correm risco relativamente baixo.

9.1.4 O que sabemos sobre os efeitos de longo prazo do uso regular de cânabis?

Sabemos o seguinte:

- Os usuários regulares de cânabis podem desenvolver dependência da droga. O risco pode ser de aproximadamente 1 em 10 entre aqueles que usam cânabis alguma vez, 1 em 6 entre usuários adolescentes, e 1 em 3 entre usuários diários.
- A síndrome de abstinência é bem documentada na dependência de cânabis.
- Evidências crescentes revelam que o uso regular e intenso de cânabis durante a adolescência está associado a desfechos negativos mais graves e persistentes que o uso durante a vida adulta.
- Vários estudos prospectivos mostram uma relação dose-resposta consistente entre uso de cânabis na adolescência e risco de sintomas psicóticos ou esquizofrenia.
- A associação entre uso de cânabis e psicose ou esquizofrenia foi reconhecida há mais de duas décadas de pelo menos cinco maneiras:
 1. A cânabis provoca uma grande variedade de sintomas transitórios positivos, negativos e cognitivos semelhantes à esquizofrenia em alguns indivíduos saudáveis.
 2. Nos indivíduos com transtorno psicótico, a cânabis pode exacerbar os sintomas, desencadear uma recaída e ter consequências negativas no curso da doença.
 3. O uso intenso de cânabis leva indivíduos suscetíveis da população geral a desenvolverem uma doença psicótica que está associada à idade de início do uso, ao teor de THC na cânabis, à frequência de uso e à duração de uso.
 4. O uso de cânabis está associado à redução da idade de início da esquizofrenia; é provável que a exposição à cânabis seja uma “causa componente” que interage com outros fatores para precipitar esquizofrenia ou um transtorno psicótico, mas não é necessária nem suficiente para fazer isso sozinha. Os sintomas de esquizofrenia aumentam com o uso e o teor de THC da cânabis. A magnitude dos sintomas está associada à quantidade usada e à frequência de uso.
 5. O uso diário na adolescência e na vida adulta jovem está associado a vários desfechos negativos de saúde e psicológicos. Estes incluem:
 - abandono escolar prematuro;
 - comprometimento cognitivo;
 - aumento do risco de uso de outras drogas ilícitas;
 - aumento do risco de sintomas depressivos;
 - aumento das taxas de ideação e comportamento suicida.

Ainda não se determinou qual dessas associações são causais.

- O hábito de fumar cânabis por longo período produz sintomas de bronquite aguda e crônica, além de lesão microscópica das células do revestimento brônquico, mas não parece causar DPOC.
- O uso pesado, de longo prazo, de cânabis pode desencadear infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em jovens usuários de cânabis.
- O ato de fumar uma mistura de cânabis e tabaco pode aumentar o risco de câncer e outras doenças respiratórias, mas foi difícil definir se os fumantes de cânabis correm um risco maior, para além do risco que correm os tabagistas.
- Há evidências sugestivas de que o câncer testicular está associado ao ato de fumar cânabis, e é preciso investigar mais a fundo essa associação.

9.1.5 O que sabemos sobre prevenção e tratamento?

Sabemos o seguinte:

- As intervenções preventivas baseadas em evidências devem abranger toda a cadeia de prevenção, desde a prevenção universal e seletiva até a indicada.
- A prevenção familiar integral que inclui treinamento para os pais, as crianças e a família como um todo é efetiva na redução tanto do uso de cânabis na vida quanto do uso nos últimos 12 meses em adolescentes.
- Os programas de habilidades de vida que conjugam um curso de competência social e modelos de influência social reduziram o uso de cânabis durante o seguimento de 12 meses e depois desse período.

- Os programas sociais interativos dirigidos a jovens vulneráveis foram efetivos na redução do uso de cânabis nos últimos 30 dias.
- Uma intervenção psicológica breve, em sessão única de 30 a 45 minutos, aumenta as chances de abandono do uso de cânabis se as pessoas não forem dependentes de cânabis.
- Muitas pessoas com transtornos por uso de cânabis abandonam o uso de cânabis sem tratamento.
- Para as pessoas dependentes de cânabis, as intervenções familiares são efetivas em adolescentes, e a TCC, a TRM e a SPP são efetivas em adultos.

9.2 Áreas prioritárias para futuras pesquisas

Um dos objetivos da reunião de especialistas realizada em 2015 foi identificar áreas para futuras pesquisas que nos permitam aprender mais sobre a associação e onexo de causalidade entre o uso de cânabis e as consequências para a saúde e a sociedade. As áreas identificadas pelos especialistas são apresentadas abaixo, nos itens 9.2.1 a 9.2.6.

9.2.1 Teor da substância e prevalência

Precisamos saber mais sobre:

- O teor de THC dos produtos de cânabis consumidos pela maioria dos usuários em diferentes países.
- A dose típica de THC recebida por usuários regulares da cânabis e se os usuários ajustam a dose de THC ao usarem produtos de cânabis mais potentes.
- Se o aumento das taxas de busca por tratamento é influenciado pelo maior teor de THC na cânabis; se os produtos de cânabis com maior teor de THC influenciam os efeitos adversos na saúde do uso de cânabis; e se o aumento do teor de THC foi acompanhado de uma redução do teor de CBD nos produtos de cânabis.
- A prevalência de uso em muitos países de baixa e média renda.
- A extensão de alcance dos usuários de cânabis por levantamentos domiciliares e escolares.
- Os dados globais sobre a prevalência de padrões nocivos de uso de cânabis.
- A prevalência de mudança das vias de administração de cânabis (por exemplo, uso de vaporizadores e produtos de cânabis comestíveis).
- A prevalência global de uso intenso de cânabis e de transtornos por uso de cânabis.

9.2.2 Neurobiologia do uso de cânabis

Precisamos saber mais sobre:

- O grau de reversibilidade das alterações neurobiológicas, sobretudo do comprometimento cognitivo, em usuários pesados de cânabis.
- A duração dos comprometimentos agudos produzidos pela cânabis (tempo de comprometimento do desempenho psicomotor e cognitivo após o uso de cânabis).
- Os possíveis resultados de estudos longitudinais que combinem métodos epidemiológicos e de neuroimagem para estudar os efeitos do uso de cânabis sobre o funcionamento cerebral.
- A possível replicabilidade de exames de neuroimagem de usuários de cânabis por emprego de métodos de imagem padronizados, melhores análises estatísticas e maiores amostras.
- Se a genética explica a observação de que pessoas com escores mais elevados em critérios de busca de sensações, agressão e comportamento antissocial estão sob maior risco de transtorno por uso de cânabis.

9.2.3 Consequências para a saúde

Precisamos saber mais sobre:

- Estudos de caso-controle dos efeitos do uso de cânabis sobre acidentes automobilísticos e a relação entre o uso de cânabis e outros tipos de lesão.
- Como a tolerância à cânabis em usuários regulares afeta a capacidade de conduzir veículos.
- Os efeitos da cânabis no desencadeamento de eventos coronarianos, sobretudo o infarto do miocárdio.
- Os efeitos do uso de cânabis durante a gravidez ou concepção mediante estudos que usem melhores métodos de avaliação do uso de cânabis.
- Os efeitos do uso regular e prolongado de cânabis sobre o risco de vários tipos de câncer, especificamente:

- cânceres do trato aerodigestivo superior, levando em consideração também os efeitos do consumo de álcool e do tabagismo concomitantes;
- cânceres respiratórios, com melhor controle para os efeitos de tabagismo;
- cânceres de cabeça e pescoço, estratificados segundo o resultado do teste de HPV.
- Em países com alta prevalência de uso de cânabis, a associação entre o ato de fumar cânabis e doenças cardiovasculares em adultos jovens, especificamente:
 - síndromes cardíacas e infartos;
 - acidente vascular cerebral e eventos isquêmicos cerebrais.
- Os efeitos possivelmente causais do uso de cânabis a longo prazo sobre os riscos de transtornos mentais, especificamente:
 - psicose e sobretudo esquizofrenia;
 - depressão maior e transtornos bipolares;
 - transtornos de ansiedade.
- Os efeitos do uso agudo e regular de cânabis sobre a ideação suicida, as tentativas de suicídio e a morte por suicídio, com exame das relações dose-resposta e controle para o uso de outras drogas.

9.2.4 Custos sociais

Precisamos saber mais sobre:

- As estimativas epidemiológicas dos custos sociais e econômicos do uso de cânabis.

9.2.5 Prevenção

Precisamos saber mais sobre:

- O efeito de programas preventivos para os filhos em famílias afetadas por cânabis (mediante a realização de mais pesquisas longitudinais).
- Qual é a melhor forma de ampliar a prevenção dirigida a pessoas de diferentes faixas etárias e em diferentes meios.
- O que dá resultado na prevenção indicada.

9.2.6 Tratamento

Precisamos saber mais sobre:

- A efetividade e a custo-efetividade do rastreamento e de intervenções breves no uso perigoso e nocivo de cânabis, inclusive em contextos educacionais.
- A efetividade e a custo-efetividade de intervenções pelo telefone celular e pela Internet em transtornos por uso de cânabis.
- A efetividade e a custo-efetividade de intervenções familiares em transtornos por uso de cânabis.
- A possível farmacoterapia efetiva em transtornos por uso de cânabis.

REFERÊNCIAS

Capítulo 1

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015). Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2013. *Lancet*. 386;9995:743-800.

Madras BK (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO Expert Committee on Drug Dependence (disponível em inglês em: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf?ua=1, consultado em 16 de fevereiro de 2016).

UNODC (2015). World drug report 2015. Viena: Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes.

WHO (1997). Cannabis: a health perspective and research agenda. Genebra: Organização Mundial da Saúde: 46.

WHO (2015). WHO Expert Committee on Drug Dependence: thirty-seventh report. Genebra: Organização Mundial da Saúde (disponível em inglês em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206452/1/WHO_TRS_998_eng.pdf).

Capítulo 2

Ahmed SA, Ross SA, Slade D, Radwan MM, Zulficar F, Matsumoto RR, et al. (2008). Cannabinoid ester constituents from high-potency Cannabis sativa. *J Nat Prod*. 71(4):536-42.

APA (2013). Diagnostic and statistical manual of mental Disorders, fifth edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association.

Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML (1995). Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther*. 272(2):560-9.

Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mahaffey JM (1992). Marijuana smoking: Effect of varying delta-9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther*. 261(1):114-22.

Bloor RN, Wang TS, Spanel P, Smith D (2008). Ammonia release from heated 'street' cannabis leaf and its potential toxic effects on cannabis users. *Addiction*. 103(10):1671-7.

Brands B, Sproule B, Marshman J, editors (1998). *Drugs & drug abuse*, third edition. Toronto: Addiction Research Foundation.

Bruzi Z, Papoutsis I, Athanaselis S, Nikolaou P, Pazari E, Spiliopoulou C, et al. (2012). First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic Sci Int*. 222(1-3):40-6.

Cannon DS, Clark LA, Leeka JK, Keefe CK (1993). A reanalysis of the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) and its relation to Cloninger's Type 2 Alcoholism. *Psychol Assessment*. 5:62-6.

Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC (2003). Adolescent precursors of cannabis dependence: Findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Brit J Psychiat*. 182:330-6.

Collins D, Abadi MH, Johnson K, Shamblen S, Thompson K (2011). Non-medical use of prescription drugs among youth in an Appalachian population: prevalence, predictors, and implications for prevention. *J Drug Educ*. 41(3):309-26

Costello EJ, Angold A (2011). Causal thinking in developmental disorders. In: Shrout PE, Keyes KM, Ornstein K, editors. *Causality and Psychopathology: finding the determinants of disorders and their cures*. Oxford: University Press:279-96.

Daniel JZ, Hickman M, Macleod J, Wiles N, Lingford-Hughes A, Farrell M, et al. (2009). Is socioeconomic status in early life associated with drug use? A systematic review of the evidence. *Drug Alcohol Rev*. 28(2):142-53.

Davy Smith G (2011). Obtaining robust causal evidence from observational studies: Can genetic epidemiology help? In: Shrout PE, Keyes KM, Ornstein K, editors. *Causality and psychopathology: finding the determinants of disorders and their cures*. Oxford: University Press:206-51.

Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora, ME, Neumark Y, Sampson N, et al. (2010). Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug and Alcohol Depen*. 108(1-2):84-97.

Eisenberg E, Ogintz M, Almog S (2014). The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 28(3): 216-25.

ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Ararat R, Yi B, Banahan BF (2000). Potency trends of delta(9)-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci*. 45(1):24-30.

Elsohly MA, Slade D (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 78(5):539-48.

EMCDDA (2004). EMCDDA insights: an overview of cannabis potency in Europe. Luxemburgo: Serviço das Publicações da União Europeia.

EMCDDA (2015a). European drug report 2015: trends and developments. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (disponível em inglês em: <http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, consultado em 8 de agosto de 2015).

- EMCDDA (2015b). EMCDDA perspectives on drugs, new developments in Europe's cannabis market. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência.
- Fehr K, Kalant H, editors (1983). Cannabis and health hazards: proceedings of an ARF/WHO scientific meeting on adverse health and behavioral consequences of cannabis use. Toronto: Addiction Research Foundation. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT (1994). Parental separation, adolescent psychopathology, and problem behaviors. *J Am Acad Child Psy.* 33(8):1122-31.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Beautrais AL (2003). Cannabis and educational achievement. *Addiction.* 98(12):1681-92.
- Fergusson D, Horwood L, Swain-Campbell N (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 33:15-21.
- Fergusson D, Boden J, Horwood L (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 96(1-2):165-77.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2015). Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 50:1317-26.
- Gaoni Y, Mechoulam R (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 86:1646-7.
- Gerra G, Angioni L, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bertacca S, et al. (2004). Substance use among high school students: relationships with temperament, personality traits, and parental care perceptions. *Subst Use Misuse.* 39(2):345-67.
- Gloss D (2015). An overview of products and bias in research. *Neurotherapeutics.* 12(4):731-4.
- Hall WD, Degenhardt L (2007). Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Curr Opin Psychiatry.* 20(4):393-7.
- Hall WD, Degenhardt L, Teesson M (2009). Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: broadening the research base. *Addict Behav.* 34:526-30.
- Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy (reimpressão da primeira edição 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction.* 110:19-35.
- Hawkins J, Catalano R, Miller J (1992). Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: implications for substance abuse prevention. *Psychol Bull.* 112:64-105.
- Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganszer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW (2015). Risks associated with non-medical use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int [German Medical Journal International].* 112:271-8.
- Hill A (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* May; 58(5): 295-300. PMID: PMC1898525
- Iversen L (2007). The science of marijuana, second edition. Oxford: Oxford University Press.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 30(10):515-27.
- Kandel DB, Andrews K (1987). Processes of adolescent socialisation by parents and peers. *Int J Addict.* 22:319-42.
- Kandel D (1993). Social demography of drug use. In: Bayer R, Oppenheimer GM, editors. *Drug policy, illicit drugs in a free society.* Cambridge: Cambridge University Press:24-77.
- Kendler K, Chen X, Dick D, Maes H, Gillespie N, Neale MC, et al. (2012). Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci.* 15:181-9.
- King KM, Chassin L (2004). Mediating and moderated effects of adolescent behavioral under control and parenting in the prediction of drug use disorders in emerging adulthood. *Psychol Addict Behav.* 18:239-49.
- Korhonen T, Huizink AC, Dick DM, Pulkkinen L, Rose RJ, Kapiro J (2008). Role of individual, peer and family factors in the use of cannabis and other illicit drugs: a longitudinal analysis among Finnish adolescent twins. *Drug Alcohol Depend.* 97(1-2):33-43.
- Lascaia E, Friesthler B, Gruenwald PJ (2005). Population ecologies of drug use, drinking and related problems. In: Stockwell T, Gruenwald PJ, Toumbourou JW, et al., editors. *Preventing harmful substance use: the evidence base for policy and practice.* Chichester: John Wiley & Sons.
- Lipkus IM, Barefoot JC, Williams RB, Siegler IC (1994). Personality measures as predictors of smoking initiation and cessation in the UNC Alumni Heart Study. *Health Psychol.* 13(2):149-55.
- Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, et al. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 115(1-2):120-30.
- Lynskey M, Hall W (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction.* 95(11):1621-30.
- Lynskey MT, Fergusson DM, Horwood LJ (1994). The effect of parental alcohol problems on rates of adolescent psychiatric disorders. *Addiction.* 89(10):1277-86.
- Lynskey MT, Fergusson DM (1995). Childhood conduct problems and attention deficit behaviors and adolescent alcohol, tobacco and illicit drug use. *J Abnorm Child Psych.* 23:281-302. Martin B, Cone E (1999). Chemistry and pharmacology of cannabis. In: Kalant H, Corrigal W, Hall W, et al., editors. *The health effects of cannabis.* Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:19-68.

- Mechoulam R, Hanus L (2012). Other cannabinoids. In: Castle D, Murray RM, D'Souza DC, editors. Marijuana and madness, second edition. Cambridge: Cambridge University Press:17-22.
- Mednick SC, Christakis NA, Fowler JH (2010). The spread of sleep loss influences drug use in adolescent social networks. *PLoS One*. 5(3):e9775.
- Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, et al. (2010). Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci*. 55(5):1209-17.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, editors (2004). Clarke's analysis of drugs and poisons, third edition. Volume 2:743. London: Pharmaceutical Press.
- Niesink RJ, Rigter S, Koeter MW, Brunt TM (2015). Potency trends of (9)-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15. *Addiction*. 110(12):1941-50.
- ONDCP (2007). Study finds highest levels of THC in U.S. marijuana to date. News release. Washington (DC): Office of National Drug Control Policy.
- Pinchevsky GM, Arria AM, Caldeira KM, Garnier-Dykstra LM, Vincent KB, O'Grady KE (2012). Marijuana exposure opportunity and initiation during college: parent and peer influences. *Prev Sci*. 13:43-54.
- Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, Ahmed SA, Wilson L, El-Alfy AT, et al. (2008). Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. *Phytochemistry*. 69(14): 2627-33.
- Radwan MM, ElSohly MA, El-Alfy AT, Ahmed SA, Slade D, Husni AS, et al. (2015). Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *J Nat Prod*. 78(6):1271-6.
- Richmond RC, Al-Amin A, Smith GD, Relton CL (2014). Approaches for drawing causal inferences from epidemiological birth cohorts: a review. *Early Hum Dev*. 90(11):769-80.
- Schulenberg JE, Merline AC, Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Laetz VB (2005). Trajectories of marijuana use during the transition to adulthood: the big picture based on national panel data. *J of Drug Issues*. 35:255-80.
- Stone AL, Becker LG, Huber AM, Catalano RF (2012). Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addict Behav*. 37:747-75.
- Swift W, Wong A, Li KM, Arnold JC, McGregor IS (2013). Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One*. 8(7):e70052.
- Townsend L, Flisher AJ, King G (2007). A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 10(4):295-317.
- Tu AW, Ratner PA, Johnson JL (2008). Gender differences in the correlates of adolescents' cannabis use. *Subst Use Misuse*. 43(10):1438-63.
- UNODC (2015). World drug report 2015. Viena: Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes.
- von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Höfler M, Wittchen HU (2002). What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend*. 68(1):49-64.
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H (2013). Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 14(2):136-48.
- WHO (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- WHO (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization.
- Wymbs BT, McCarty CA, King KM, McCauley E, Vander Stoep A, Baer JS, et al. (2012). Callous-unemotional traits as unique prospective risk factors for substance use in early adolescent boys and girls. *J Abnorm Child Psych*. 40(7):1099-110.
- Zamengo L, Frison G, Bettin C, Sciarrone R (2014). Variability of cannabis potency in the Venice area (Italy): a survey over the period 2010-2012. *Drug Test Anal*. 6(1-2):46-51.

Capítulo 3

- Anthony J, Warner L, Kessler R (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp and Clin Psychopharm*. 2(3):244-68.
- Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, editors. Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment. Cambridge: Cambridge University Press:58-105.
- Bhana A (2015). Adolescent cannabis use in Africa [documento de referência apresentado na Reunião Científica da OMS sobre Danos à Saúde Causados por Cânabis (WHO Scientific Meeting on Harms to Health Due to Cannabis), Estocolmo, 21 a 23 de abril de 2015].
- Calabria B, Degenhardt L, Briegleb C, Vos T, Hall W, Lysneky M, et al. (2010). Systematic reviews of prospective studies investigating "remission" from amphetamine, cannabis, cocaine and opioid dependence. *Addict Behav*. 35:741-9.

- Castillo Carniglia A (2015). Large increase in adolescent marijuana use in Chile. *Addiction*. 110(1):185-6.
- Chopra RN, Chopra GS, Chopra IC (1942). Cannabis sativa in relation to mental diseases and crime in India. *Indian J Med Res*. 30:155-71.
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) (Inter-American Drug Abuse Control Commission) (2015). Informe sobre uso de drogas en las Américas 2015. Washington (DC): CICAD (disponível em espanhol em: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?id=3209>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS (2004). Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA*. 291(17):2114-21.
- Cooper ZD, Haney M (2014). Investigation of sex-dependent effects of cannabis in daily cannabis smokers. *Drug Alcohol Depend*. 136:85-91.
- Davis JM, Mendelson B, Berkes JJ, Suleta K, Corsi KF, Booth RE (2015). Public health effects of medical marijuana legalization in Colorado. *Am J Prev Med*. 50(3):373-379. doi:10.1016/j.amepre.2015.06.034.
- Degenhardt L, Hall WD (2012). Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet*. 379(9810):55-70.
- Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD, Norman R, McGrath J, et al. (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 Study. *PLoS One*. 8(10):e76635.
- Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. (2015a). Presentations to the emergency department following cannabis use—a multi-centre case series from ten European countries. *J Med Toxicol*. 11(4):415-21.
- Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, et al. (2015b). Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol*. 53(9):893-900.
- El Omari F, Toufiq J (2015). The Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs in Morocco. *Addicta*. 2:30-9.
- EMCDDA (2014). Relatório Europeu sobre Drogas 2014: tendências e evoluções [publicação *on-line*]. Luxemburgo: Serviço das Publicações da União Europeia (disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/963/TDAT14001PTN.pdf_en, consultado em 5 de setembro de 2015).
- EMCDDA (2015a). Relatório Europeu sobre Drogas 2015: tendências e evoluções [publicação *on-line*]. Luxemburgo: Serviço das Publicações da União Europeia (disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_PT_TDAT15001PTN.pdf, consultado em 5 de setembro de 2015).
- EMCDDA (2015b). EMCDDA Perspectives on Drugs: new developments in Europe's cannabis market. Lisboa, Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência.
- EMCDDA (2015c). Statistical bulletin [publicação *on-line*]. Lisboa, Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível em inglês em: <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy, (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction*. 110:19-35.
- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, et al. (2015). Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*. 72(12):1235-42.
- Horta RL, Horta BL, da Costa AW, do Prado RR, Oliveira-Campos M, Malta DC (2014). Uso na vida de substâncias ilícitas e fatores associados entre escolares brasileiros, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 17:31-45.
- Jungerman FS, Menezes PR, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R, Laranjeira R (2009). Prevalence of cannabis use in Brazil: data from the I Brazilian National Alcohol Survey (BNAS). *Addict Behav*. 35(3):190-3. doi:10.1016/j.addbeh.2009.09.022.
- Kaar SJ, Gao CX, Lloyd B, Smith K, Lubman DI (2015). Trends in cannabis-related ambulance presentations from 2000 to 2013 in Melbourne, Australia. *Drug Alcohol Depend*. 155:24-30.
- Kadri N, Agoub M, Assouab F, Tazi MA, Didouh A, Stewart R, et al. (2010). Moroccan national study on prevalence of mental disorders: a community-based epidemiological study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 122:340.
- Liakoni E, Dolder PC, Rentsch K, Liechti ME (2015). Acute health problems due to recreational drug use in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 145:w14166.
- NACADA (2007). Rapid assessment of drug and substance abuse in Kenya. Nairobi: National Authority for the Campaign Against Drug Abuse (<http://www.nacada.go.ke/wp-content/uploads/2010/06/rapidassessment-web.pdf>, consultado em 6 de setembro de 2015).
- NACADA (2012). Rapid assessment of drug and substance abuse in Kenya. Nairobi: National Authority for the Campaign Against Drug Abuse.
- NIH (2012). National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III (NESARC-III). Bethesda: National Institutes of Health.
- SAMHSA (2012). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2010: national estimates of drug related emergency department visits. HHS publication no. (SMA)12-4733, DAWN series D-38. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

- SAMHSA (2013). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2011: national estimates of drug related emergency department visits. HHS publication no. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SENDA (2013). Décimo estudio nacional de drogas en población general de Chile 2012. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas (disponível em espanhol em: <http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/Decimo%20Estudio%20de%20Drogas%20Pob%20General%202012.pdf>, consultado em 18 de agosto de 2015).
- SENDA (2014). Décimo estudio nacional de drogas en población escolar de Chile 2013. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas.
- SENDA (2015). Décimo primer estudio nacional de drogas en población general de Chile. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas (disponível em espanhol em: <http://www.senda.gob.cl/media/2015/08/Informe-Ejecutivo-ENPG-2014.pdf>, consultado em 18 de agosto de 2015).
- Roxburgh A, Hall WD, Degenhardt L, McLaren J, Black E, Copeland J, et al. (2010). The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993-2007. *Addiction*. 105(6):1071-9.
- Smith DE (1968). Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs*. 2:37-47. Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiat*. 163:141-9.
- UNIAD/INPAD (2012). Unidade de pesquisas em álcool e drogas/Instituto nacional de ciência e tecnologia para políticas públicas do álcool e outras drogas. LENAD II (Levantamento Nacional de Álcool e Drogas II). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (disponível em: <http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2014/03/Lenad-II-Relat%C3%B3rio.pdf>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- UNODC (2015). World drug report 2015. Viena: Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime .
- Weil A (1970). Adverse reactions to marijuana, classification, and suggested treatment. *NEJM*. 282:997-1000.
- WHO (2010). ATLAS on substance use (2010): resources for the preventions and treatment of substance use disorders. Geneva: Organização Mundial da Saúde.

Capítulo 4

- Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, editors. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press:58-105.
- Ashtari M, Avants B, Cyckowski L, Cervellione KL, Roofeh D, Cook P, et al. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiat Res*. 45(8):1055-66.
- Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, et al. (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One*. 8(2):e55821. doi:10.1371/journal.pone.0055821.
- Bidwell LC, Metrik J, McGeary J, Palmer RH, Francazio S, Knopik VS (2013). Impulsivity, variation in the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes, and marijuana-related problems. *J Stud Alcohol Drugs*. 74(6):867-78.
- Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD (2014). Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry*. 75(6):470-8.
- Bosson MG, Jager G, Bhattacharyya S, Allen P (2014). Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: a critical review of neuroimaging studies. *Curr Pharm Des*. 20(13):2114-25.
- Cascio MG, Pertwee RG (2012). The function of the endocannabinoid system. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press:23-34.
- Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons JG, Yücel M, Lubman DI (2012). Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biol Psychiatry*. 71(8):684-92.
- Churchwell JC, Lopez-Larson M, Yurgelun-Todd DA (2010). Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Front Psychol*. 14(1):225.
- Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE (2012). Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage*. 59(4):3845-51.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 5(1):1-8.
- Creemers HE, Buil JM, van Lier PA, Keijsers L, Meeus W, Koot HM, et al. (2015). Early onset of cannabis use: does personality modify the relation with changes in perceived parental involvement? *Drug Alcohol Depend*. 146:61-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.11.004.
- Danielsson AK, Falkstedt D, Hemmingsson T, Allebeck P, Agardh E (2015). Cannabis use among Swedish men in adolescence and the risk of adverse life course outcomes: results from a 20 year-follow-up study. *Addiction*. 10(11):1794-802. doi:10.1111/add.13042.
- Day NL, Leech SL, Goldschmidt L (2011). The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicol Teratol*. 33(1):129-36.
- Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 40(6):1509-17.
- DiNieri JA, Hurd YL (2012). Rat models of prenatal and adolescent cannabis exposure. *Methods Mol Biol*. 829:231-42.

- DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, et al. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biol Psychiatry*. 70(8):763-9.
- EMCDDA (2015a). Relatório Europeu sobre Drogas 2015: tendências e evoluções. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_239505_PT_TDAT15001PTN.pdf, consultado em 5 de setembro de 2015).
- EMCDDA (2015b). EMCDDA perspectives on drugs, new developments in Europe's cannabis market. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência.
- Fried P, Watkinson B, Gray R (2005). Neurocognitive consequences of marihuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol*. 27(2):231-9.
- Gerra G, Zaimovic A, Castaldini L, Garofano L, Manfredini M, Somaini L, et al. (2010). Relevance of perceived childhood neglect, 5-HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 153B(3):715-22.
- Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 22(3):325-36.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 26(4):521-32.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Psy*. 47(3):254-63.
- Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE (2012). Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav*. 26(3):496.
- Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction*. 110:19-35.
- Hartman RL, Huestis MA (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 59(3):478-92. doi:10.1373/clinchem.2012.194381.
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Bor W, O'Callaghan MJ, Williams GM (2009). Multiple risk factor model predicting cannabis use and use disorders: a longitudinal study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 35(6):399-407.
- Hu SS, Mackie K (2015). Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. In: Pertwee RG, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. New York (NY): Springer:231:59-93.
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al. (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry*. 58(4):322-8.
- Iversen L (2012). How cannabis works in the human brain. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*. Cambridge, Cambridge University Press:1-11.
- Jacobus J, Tapert SF (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Curr Pharm Des*. 20(13):2186-93.
- Konijnenberg C (2015). Methodological Issues in Assessing the Impact of Prenatal Drug Exposure. *Substance*;9(Suppl 2):39-44. PMID: 26604776
- Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, et al. (2011). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*. 220(1):164-172.
- Lopez-Larson MP, Rogowska J, Yurgelun-Todd D (2015). Aberrant orbitofrontal connectivity in marijuana smoking adolescents. *Dev Cogn Neurosci*. 16:54-62.
- Lorenzetti V, Solowij N, Whittle S, Fornito A, Lubman DI, Pantelis C et al. (2015). Gross morphological brain changes with chronic, heavy cannabis use. *Br J Psychiatry*. 206(1):77-8.
- Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, Lubman DI, Yücel M (2014). The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des*. 20(13):2138-67.
- Lorenzetti V, Lubman DI, Fornito A, Whittle S, Takagi MJ, Solowij N, et al. (2013). The impact of regular cannabis use on the human brain: a review of structural neuroimaging studies. In: Miller PM, editor. *Biological research on addiction*. San Diego (CA): Academic Press: 711-28.
- Mackie K (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol*. (168):299-325.
- Madras BK (2015) Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO Expert Committee on Drug Dependence (disponível em: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf?ua=1, consultado em 16 de fevereiro de 2016).
- Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend*. 77(1):23-30.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(40):E2657-64.
- Mena I, Dörr A, Viani S, Neubauer S, Gorostegui ME, Dörr MP (2013). Efectos del consumo de marihuana en escolares sobre funciones cerebrales demostrados mediante pruebas neuropsicológicas e imágenes de neuro-SPECT. *Salud mental*. 36:367-74.

- Moffitt TE, Meier MH, Caspi A, Poulton R (2013). Reply to Rogeberg and Daly: no evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(11):E980-2.
- Muro I, Rodríguez A (2015). Age, sex and personality in early cannabis use. *Eur Psychiatry*. 30(4):469-73.
- Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, et al. (2005). Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol*. 27(3):429-38.
- Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL (2004). Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry*. 56(2):86-94.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend*. 69(3):303-10.
- Schneider M (2012). The impact of pubertal exposure to cannabis on the brain: a focus on animal studies. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness* Cambridge: Cambridge University Press:82-90.
- Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PC, et al. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology*. 216(1):131-44.
- Solowij N, Pesa N (2012). Cannabis and cognition: short and long-term effects. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*, second edition. Cambridge: Cambridge University Press:91-102.
- Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL (2015). Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicol Teratol*. 47:10-5.
- Tortoriello G, Morris CV, Alpar A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigioni D, et al. (2014). Miswiring the brain: Delta9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *EMBO Journal*. 33(7):668-85.
- van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M (2013). Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 133(2):352-9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.009.
- Verweij KJ, Zietsch BP, Lysnkey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, et al. (2010). Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction*. 105(3):417-30.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR (2014a). Adverse health effects of marijuana use. *NEJM*. 370(23):2219-27.
- Volkow ND, Wang GW, Telang F, Fowler JS, Alexoff D, Logan J, et al. (2014b). Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(30):E3149-E3156.
- Volkow N (2015). Cannabis and the central nervous system [documento de referência apresentado na Reunião Científica da OMS sobre Danos à Saúde Causados por Cânabis (WHO Scientific Meeting on Harms to Health Due to Cannabis), Estocolmo, 21 a 23 de abril de 2015].
- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 65:694-701.
- Yücel M, Lorenzetti V, Suo C, Zalesky A, Fornito A, Takagi MJ, et al. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry*. 6:e710.
- Zalesky A, Solowij N, Yücel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. (2012). Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 135(Pt 7):2245-55.

Capítulo 5

- Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL (2012). Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ*. 344:14-7.
- Asbridge M, Mann R, Cusimano MD, Trayling C, Roerecke M, Tallon JM, et al. (2014). Cannabis and traffic collision risk: findings from a case-crossover study of injured drivers presenting to emergency departments. *Int J Public Health*. 59(2):395-404.
- Berning A, Compton R, Wochinger K (2015). Results of the 2013-2014 National roadside survey of alcohol and drug use by drivers. *Traffic Safety Facts Research Note, Report No. DOT HS 812 118*. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.
- Calabria B, Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2010b). Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Rev*. 29:318-30.
- Cherpitel CJ, Ye Y, Watters K, Brubacher JR, Strenstrom R (2012). Risk of injury from alcohol and drug use in the emergency department: a case-crossover study. *Drug Alcohol Rev*. 31(4):431-438.
- Chesher G, Greeley J, Saunders J (1992). Tolerance to the effects of alcohol. In: Greeley J, Gladstone W, editors. *The effects of alcohol on cognitive, psychomotor, and affective functioning*. Kensington: National Drug and Alcohol Research Centre: 44-65.
- Compton R, Berning A (2015). Drug and alcohol crash risk. *Traffic Safety Facts Research Note, Report No. DOT HS 812 117*. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 5(1):1-8.

- Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. (2015). Presentations to the emergency department following cannabis use—a multi-centre case series from ten European countries. *J Med Toxicol.* 11(4):415-21.
- Dubois S, Mullen N, Weaver B, Bédard M (2015). The combined effects of alcohol and cannabis on driving: impact on crash risk. *Forensic Sci Int.* 248: 94-100.
- Elvik R (2015). Risk of road traffic injury associated with the use of drugs [documento de referência apresentado à Consultoria Técnica da OMS sobre Uso de Drogas e Segurança Rodoviária (Technical Consultation on Drug Use and Road Safety), Genebra, Suíça, 17-18 dezembro de 2014.
- Fischer B, Imtiaz S, Rudzinski K, Rehm J (2015). Crude estimates of cannabis-attributable mortality and morbidity in Canada—implications for public health focused intervention priorities. *J Public Health.* doi:10.1093/pubmed/fdv005.
- Gable RS (2004). Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction.* 99:686-96.
- Gerberich S, Sidney S, Braun BL, Tekawa IS, Tolan KK, Quesenberry CP (2003). Marijuana use and injury events resulting in hospitalization. *Ann epidemiol.* 13(4):230-7.
- Gmel G, Kuendig, H, Rehm J, Schreyer N, Daeppen JB (2009). Alcohol and cannabis use as risk factors for injury—a case-crossover analysis in a Swiss hospital emergency department. *Biomed Central Public Health.* 9:40.
- Goldsmith RS, Targino MC, Fanciullo GJ, Martin DW, Hartenbaum NP, White JM, et al. (2015). Medical marijuana in the workplace: challenges and management options for occupational physicians. *J Occup Environ Med.* 57(5):518-25.
- Hall W (2012). Driving while under the influence of cannabis (editorial). *BMJ.* 344:e595.
- Hall WD, Solowij N, Lemon J (1994). The health and psychological consequences of cannabis use (vol. 25). Canberra: Australian Government Publishing Service.
- Hartman RL, Huestis MA (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem.* 59(3):478-92.
- Hels T, Bernhoft IM, Lyckegaard A, Houwing S, Hagenzieker M, Legrand SA (2012). Risk of injury by driving with alcohol and other drugs. Revision 2.0 DRUID—Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines; sixth framework programme deliverable D2.3.5. Copenhagen: Danmarks Tekniske Universitet and partners for the European Commission.
- Ilie G, Adlaf EM, Mann RE, Ialomiteanu A, Hamilton H, Rehm J, et al. (2015). Associations between a history of traumatic brain injuries and current cigarette smoking, substance use, and elevated psychological distress in a population sample of Canadian adults. *J Neurotrauma.* 32(14):1130-4.
- Iversen L (2007). The science of marijuana, second edition. Oxford: Oxford University Press.
- Iversen L (2012). How cannabis works in the human brain. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness.* Cambridge: Cambridge University Press:1-11.
- Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J (2014). Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc.* 3(2):e000638.
- Lachenmeier DW, Rehm J (2015). Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci Rep.* 5:8126.
- Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB (2005). Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ.* 331(7529):1371.
- Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG (1991). Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviat Space Environ Med.* 62(3):221-7.
- Li MC, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G (2012). Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev.* 34(1):65-72.
- Liakoni E, Dolder PC, Rentsch K, Liechti ME (2015). Acute health problems due to recreational drug use in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 145:w14166.
- Macdonald S, Anglin-Bodrug K, Mann RE, Erickson P, Hathaway A, Chipman M, et al. (2003). Injury risk associated with cannabis and cocaine use. *Drug Alcohol Depend.* 72(2):99-115.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation.* 103:2805-9.
- Moskowitz H (1985). Marijuana and driving. *Accid Anal Prev.* 17(4):323-45.
- Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. (2003). Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int.* 133(1-2):79-85.
- Pacher P, Kunos G (2013). Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. *FEBS J.* 280(9):1918-43.
- Phillips JA, Holland MG, Baldwin DD, Meuleveld LG, Mueller KL, Perkison B, et al. (2015). Marijuana in the workplace: guidance for occupational health professionals and employers: joint guidance statement of the American Association of Occupational Health Nurses and the American College of Occupational and Environmental Medicine. *J Occup Environ Med.* 57(4):459-75.

- Ranganathan M, D'Souza DC (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology*. 188(4):425-44.
- Robbe HWJ, O'Hanlon JF (1993). Marijuana and actual driving performance. Report No. DOT HS 808 078. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.
- Robbe HW (1994). Influence of marijuana on driving. Maastricht: Institute for Human Psychopharmacology.
- SAMHSA (2012). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2010: national estimates of drug related emergency department visits. HHS publication no. (SMA)12-4733, DAWN series D-38. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SAMHSA (2013). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2011: national estimates of drug related emergency department visits. HHS publication no. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Schmid K, Schönlebe J, Drexler H, Mueck-Weymann M (2010). The effects of cannabis on heart rate variability and well-being in young men. *Pharmacopsychiatry*. 43(4):147-50.
- Smiley A (1999). Marijuana: on road and driving simulator studies. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, et al., editors. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:171-91.
- Smith DE (1968). Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs*. 2:37-47.
- Tashkin DP (2015). Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Ann Am Thorac Soc*. 12(2):235-6.
- Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiat*. 163:141-9.
- Weil A (1970). Adverse reactions to marijuana, classification, and suggested treatment. *NEJM*. 282:997-1000.
- WHO (1997). Cannabis: a health perspective and research agenda. Geneva: Organização Mundial da Saúde:46.

Capítulo 6

- Advisory Council on the Misuse of Drugs (2008). Cannabis: classification and public health. London: Home Office.
- Agrawal A, Lynskey MT (2009). Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? *Drug Alcohol Depend*. 99(1-3):240-7.
- Agrawal A, Nurnberger JI Jr., Lynskey MT (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 185(3):459-61.
- Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I, Haker H, Murray RM, Rössler W (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophren Res*. 95(1-3):9-18.
- Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. (2012). Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLoS One*. 7(9):e44864.
- Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. (2014). Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 71(3):281-91.
- Andréasson S, Allebeck P (1990). Cannabis and mortality among young men: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Scand J Soc Med*. 18:9-15.
- Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydeberg U (1987). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 2(8574):1483-6.
- Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, editors. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press:58-105.
- Arendt M, Munk-Jørgensen P, Sher L, Wallenstein Jensen SO (2013). Mortality following treatment for cannabis use disorders: predictors and causes. *J Subst Abuse Treat*. 44(4):400-6.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 325(7374):1212-3.
- Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, Kunzi A, Kertesz SG, Levine DA, et al. (2016). Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA Intern Med*. doi: 10.1001/jamainternalmed.2015.7841.
- Bagge CL, Borges G (2015). The acute and chronic effects of cannabis on suicidal ideation, non fatal attempts, and death by suicide drugs [documento de referência apresentado na Reunião Científica da OMS sobre Danos à Saúde Causados por Cânabis (WHO Scientific Meeting on Harms to Health Due to Cannabis), Estocolmo, 21-23 de abril 2015, disponível mediante solicitação à Secretaria da OMS].
- Beautrais A, Joyce P, Mulder R (1999). Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction*. 94(8):1155-64.
- Bergen SE, Gardner CO, Aggen SH, Kendler KS (2008). Socioeconomic status and social support following illicit drug use: causal pathways or common liability? *Twin Res Hum Genet*. 11(3):266-74.
- Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Seltzer N, Brook DW (2013). Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. *Subst Abus*. 34:298-305.
- Borges G, Bagge CL, Orozco R (2016). A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord*. 195:63-74.

- Borowsky IW, Ireland M, Resnick MD (2001). Adolescent suicide attempts: risks and protectors. *Pediatrics*. 107(3):485-93.
- Bovasso GB (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psych*. 158(12):2033-7.
- Boydell J, van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, et al. (2006). Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med*. 36(10):1441-6.
- Budney AJ, Hughes JR (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 19:233-8.
- CDC (2006). Web-based injury statistics query and reporting system (WISQARS™). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (disponível em: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- Clarke MC, Coughlan H, Harley M, Connor D, Power E, Lynch F, et al. (2014). The impact of adolescent cannabis use, mood disorder and lack of education on attempted suicide in young adulthood. *World Psychiatry*. 13(3):322-3.
- Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzales, R (2013). Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev*. 23(2):117-37.
- Darke S, Duflou J, Torok M (2009). Drugs and violent death: comparative toxicology of homicide and non-substance toxicity suicide victims. *Addiction*. 104(6):1000-5.
- Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora, ME, Neumarck Y, Sampson N, et al. (2010). Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend*. 108(1-2):84-97.
- Degenhardt L, Hall WD (2012). Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet*. 379(9810):55-70.
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Reis Marques T, et al. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Brit J Psychiat*. 195(6):488-91.
- Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 40(6):1509-17.
- Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2(3):233-8.
- D'Souza DC, Perry E, Macdougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 29(8):1558-72.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 57:594-608.
- D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 259(7):413-31.
- Ellgren M, Spano SM, Hurd YL (2007) Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats. *Neuropsychopharmacology*. 32(3):607-15.
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O, Gupta A, Hansen HS, Hansen SH, et al. (2008) Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 18(11):826-34.
- Ellickson P, Bui K, Bell R, McGuigan KA (1998). Does early drug use increase the risk of dropping out of high school? *J Drug Issues*. 28(2):357-380.
- EMCDDA (2011). Table TDI-105, part vii: all clients entering inpatient treatment by primary drug and age, 2009 or most recent year available: all cannabis inpatient clients by country and age. *Statistical Bulletin 2011: Demand for Treatment (TDI)*. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência.
- EMCDDA (2013). Drug treatment overview for Netherlands. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível em: <http://www.webcitation.org/6S4yjPY59>, consultado em 15 de junho de 2015).
- Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2015). The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study. *J Affect Disord*. 172:211-8.
- Fergusson DM, Horwood L (1997). Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction*. 92(3):279-96.
- Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ (1996). The short-term consequences of early onset cannabis use. *J Abnorm Child Psych*. 24(4):499-512.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 33:15-21.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2006). Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*. 101(4):556-69.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend*. 96(1-2):165-77.
- Fergusson DM, Boden JM (2008) Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*. 103(6):969-76.
- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ (2015) Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 50(9): 1317-26.

- Fergusson DM, Horwood L, Swain-Campbell N (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 33:15-21.
- Fischer B, Imtiaz S, Rudzinski K, Rehm J (2015). Crude estimates of cannabis-attributable mortality and morbidity in Canada—implications for public health focused intervention priorities. *J Pub Health* 38(1):183-8. doi:10.1093/pubmed/fdv005.
- Florez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, Garcia-Rodriguez O, Wang S, Blanco C (2013) Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 132(1-2):127-33 (disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.01.013>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- Gage SH, Zammit S, Hickman M (2013). Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Medicine Reports.* 5:2.
- Giordano GN, Ohlsson H, Sundquist K, Sunquist J, Kendler K (2014). The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychol Med.* 45(2):407-414.
- Goodman M, George T (2015). Is there a link between cannabis and mental illness? In: George T, Vaccarino F, editors. *Substance abuse in Canada: the effects of cannabis use during adolescence.* Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse:3247.
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc.* 9(5):679-89.
- Grant JD, Lynskey MT, Scherrer JF, Agrawal A, Heath AC, Bucholz KK (2010). A cotwin-control analysis of drug use and abuse/dependence risk associated with early-onset cannabis use. *Addict Behav.* 35:35-41.
- Grant JD, Scherrer JF, Lynskey MT, Agrawal A, Duncan AE, Haber JR, et al. (2012). Associations of alcohol, nicotine, cannabis, and drug use/dependence with educational attainment: evidence from cotwin-control analyses. *Alcohol Clin Exp Res.* 36(8):1412-20.
- Hall WD, Degenhardt L, Teesson M (2009). Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: broadening the research base. *Addict Behav.* 34:526-30.
- Hall WD, Lynskey M (2005). Is cannabis a gateway drug? Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and the use of other illicit drugs. *Drug Alcohol Rev.* 24(1):39-48.
- Hall WD (2014). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Soc Study Addict.* 110:19-35.
- Hall WD, Pacula RL (2010). *Cannabis use and dependence: public health and public policy* (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD, Solowij N, Lemon J (1994). *The health and psychological consequences of cannabis use* (vol. 25). Canberra: Australian Government Publishing Service.
- Haney M, Evins AE (2016). Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology.* 41(2):393-401.
- Hasin, D, Tulshi D, Kerridge B, Goldstein R, Chou P, Zhang H, et al. (2015) Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry.* 72(12):1235-42. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1858.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HW, et al. (2004). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal.* 330(7481):11.
- Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders.* 95(1-3):103-110.
- Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A (2012). The 2011 ESPAD report: substance use among students in 36 European countries (disponível em inglês em: <http://www.espad.org/content/2011-espad-report-substance-use-among-students-36-european-countries>). Estocolmo: the Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN).
- Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB (2007). Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction.* 102(4):597-606.
- Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, Najman JM, Coffey C, Patton GC, et al. (2010). Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 110(3):247-53.
- Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D, et al. (2012). Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 126(3):369-78.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE (2010). Marijuana use is rising; ecstasy use is beginning to rise; and alcohol use is declining among U.S. teens. Press release. Ann Arbor (MI): University of Michigan News Service (disponível em inglês em: http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/10drugpr_complete.pdf, consultado em 11 de fevereiro de 2016).
- Libuy N, Angel V, Ibáñez C (2015). Risk of schizophrenia in marijuana users: Findings from a nationwide sample of drug users in Chile. Pôster apresentado no Fórum Internacional do NIDA.
- Juon HS, Ensminger ME (1997). Childhood, adolescent, and young adult predictors of suicidal behaviors: a prospective study of African Americans. *J Child Psychol.* 38(5):553-63.
- Kandel D (2002). *Stages and pathways of drug involvement: examining the gateway hypothesis.* New York: Cambridge University Press.
- Kung HC, Pearson JL, Liu X. (2003). Risk factors for male and female suicide decedents ages 15-64 in the United States. Results from the 1993 National Mortality Followback Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 38(8):419-26.

- Kung HC, Pearson JL, Wei R (2005). Substance use, firearm availability, depressive symptoms, and mental health service utilization among white and African American suicide decedents aged 15 to 64 years. *Ann epidemiol.* 15(8):614-21.
- Lai H, Sitharthan T (2012). Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 38(6):567-74.
- Lessem J, Hopfer CJ, Haberstick BC, Timberlake D, Ehringer MA, Smolen A, et al. (2006). Relationship between adolescent marijuana use and young adult illicit drug use. *Behav Genet.* 36(4):498-506.
- Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 209(3):459-65.
- Lorenzetti V, Lubman DI, Fornito A, Whittle S, Takagi MJ, Solowij N, et al. (2013). The impact of regular cannabis use on the human brain: a review of structural neuroimaging studies. In: Miller PM, editor. *Biological research on addiction.* San Diego (CA): Academic Press: 711-28.
- Lichtman A, Martin B (2005). Cannabinoid tolerance and dependence. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 168:691-717.
- Lynskey M, Hall W (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction.* 95(11):1621-30.
- Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS, Madden PAF, Nelson EC, et al. (2003). Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA.* 289(4):427-33.
- Lynskey MT, Vink JM, Boomsma DI (2006). Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins. *Behav Genet.* 36(2):195-200.
- Manrique-Garcia E, Zamit S, Dalman C, Hemmingsson T, Allebeck P (2012). Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry.* 12(112). doi:10.1186/1471-244X-12-112.
- McGee R, Williams S, Nada-Raja S (2005). Is cigarette smoking associated with suicidal ideation among young people? *Am J Psych.* 162(3):619-20.
- McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. (2010). Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 67(5):440-47.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(40):E2657-64.
- Moffitt TE, Meier MH, Caspi A, Poulton R (2013). Reply to Rogeberg & Daly: no evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(11):E980-2.
- Moore T, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 370(9584):319-28.
- Morral A, McCaffrey D, Paddock S (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction.* 97(12):1493-504.
- Morrison PD, Zois V, Mckeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, et al. (2009). The acute effects of synthetic intravenous delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med.* 39(10):1607-16.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet.* 370(9590):851-8.
- 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.
- Myles H, Myles N, Large M (2015). Cannabis use in first episode psychosis: meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Australasian and NZ J of Psychiatry* 50(3):208-19. doi: 10.1177/0004867415599846.
- Newcomb MD, Scheier LM, Bentler PM (1993). Effects of adolescent drug use on adult mental health: a prospective study of a community sample. *Exp Clin Psychopharm.* 1(1-4):215-41.
- Newcomb MD, Vargas-Carmona J, Galaif ER (1999). Drug problems and psychological distress among a community sample of adults: predictors, consequences, or confound? *J Community Psychol.* 27(4):405-29.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M (2005). Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction.* 100(10):1518-25.
- Pedersen W (2008). Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 118(5):395-403.
- Petronis KR, Samuels JF, Moscicki EK, Anthony JC (1990). An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 25(4):193-9.
- Palacio C, Garcia J, Diago J, Zapata C, Lopez G, Ortiz J, et al. (2007) Identification of suicide risk factors in Medellin Colombia: a case-control study of psychological autopsy in a developing country. *Arch Suicide Res.* 11(3):297-308.
- Power RA, Verweij KJH, Zuhair M, Montgomery GW, Henders AK, Heath AC, et al. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry.* 19(11):1201-4.
- Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P (2009). Cannabis and suicide: longitudinal study. *Brit J Psychiat.* 195(6):492-7.
- Roxburgh A, Hall WD, Degenhardt L, McLaren J, Black E, Copeland J, et al. (2010). The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993-2007. *Addiction.* 105(6):1071-9.

- Rogeberg O (2013). Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(11):4251-4.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature*. 511:421-427.
- Schreiner A, Dunne ME (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*. 20:420-9.
- Sheehan CM, Rogers RJ, Williams GW, Boardman JD (2013). Gender differences in the presence of drugs in violent deaths. *Addiction*. 108(3):547-55.
- Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC III, Ward MK (2006). Toxicologic findings in suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. *Am J Forensic Med Pathol* 27(2):106-12.
- Silberberg C, Castle D, Koethe D (2012). Cannabis, cannabinoids, and bipolar disorder. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*, second edition. New York (NY): Cambridge University Press:129-36.
- Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. (2014). Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 1(4):286-93.
- Solowij N (2002). Cannabis and cognitive functioning. In: Onaivi ES, editor. *Biology of marijuana: from gene to behaviour*. London: Taylor & Francis.
- Solowij N, Battisti R (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev*. 1(1):81-98.
- Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, et al. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology*. 216(1):131-44.
- Solowij N, Pesa N (2012). Cannabis and cognition: short and long term effects. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*, second edition. New York (NY): Cambridge University Press:91-102.
- Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA (2014). The effect of drug use on the age at onset of psychotic disorders in an Australian cohort. *Schizophr Res*. 156: 211-6.
- Swift W, Hall W, Teesson, M (2001) Cannabis use and dependence among Australian adults: results from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Addiction*. 96: 737-48.
- Swift W, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Romaniuk H, Patton GC (2012). Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *J Epidemiol Commun H* 66(7):e26.
- Therapeutic Goods Administration (2013). Australian public assessment report for Nabiximols: proprietary product name: Sativex. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited. Canberra: Commonwealth of Australia.
- Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL (2012). Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biol Psychiatry*. 72(10):803-10.
- Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Brit J Psychiat*. 184:386-92.
- van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M (2013). Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 133(2):352-9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.009.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 156(4):319-27.
- van Ours JC, Williams J, Fergusson D, Horwood LJ (2013). Cannabis use and suicidal ideation. *J Health Econ*. 32(3):524-37.
- Verweij KJH, Huizink AC, Agrawal A, Martin NG, Lynskey MT (2013). Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug Alcohol Depend*. 133(2):580-6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.07.034.
- Wagner F, Anthony J (2002). Into the world of illegal drug use: Exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol*. 155(10):918-25.
- Wichstrom L (2000). Predictors of adolescent suicide attempts: a nationally representative longitudinal study of Norwegian adolescents. *J Acad Child Psy*. 39(5):603-10.
- WHO (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: Organização Mundial da Saúde.
- Wilcox HC, Anthony JC (2004). The development of suicide ideation and attempts: an epidemiologic study of first graders followed into young adulthood. *Drug Alcohol Depend*. 76 Suppl:S53-67.
- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantellis C, et al. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 65:694-701.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002). Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 325(7374):1199-201.
- Zhang X, Wu LT (2014). Suicidal ideation and substance use among adolescents and young adults: a bidirectional relation? *Drug Alcohol Depend*. 142:63-73.

Capítulo 7

- Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, Mcnaughton A, et al. (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 62(12):1058-63.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. (2008a). Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 138(3):374-80.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. (2008b). Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J*. 31(2):280-6.
- Aronow WS, Cassidy J (1974). Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on Angina Pectoris. *NEJM*. 291:65-7.
- Arora S, Goyal H, Aggarwal P, Kukar A (2012). ST-segment elevation myocardial infarction in a 37-year-old man with normal coronaries—it is not always cocaine! *Am J Emerg Med* 30(9):2091.e3-5.
- Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, Dorent R, Michel PL (2010). Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol*. 143(1):e4-6.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD (1997) Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med*. 156(5):1606-13.
- Barber PA, Pridmore HM, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs DA, Carter KN, et al. (2013). Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke*, 44(8):2327-9.
- Basnet S, Mander G, Nicolas R (2009). Coronary vasospasm in an adolescent resulting from marijuana use. *Pediatr Cardiol*. 30(4):543-5.
- Benson-Leung ME, Leung LY, Kumar S (2014). Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 23(5):1239-41.
- Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, et al. (2008). Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol*. 3(12):1398-403.
- Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD (1987). Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *BMJ*. 295:1516-8.
- Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A (2013). Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 24(10):1811-20.
- Canga Y, Osmonov D, Karatas MB, Durmus G, Ilhan E, Kirbas V (2011). Cannabis: a rare trigger of premature myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg [The Anatolian Journal of Cardiology]*. 11(3):272-4.
- Casier I, Vanduyhoven P, Haine S, Vrints C, Jorens PG (2013). Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? *Acta Cardiol*. 69(2):131-6.
- Chesher G, Hall W (1999). Effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, et al., editors. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:435-58.
- Daling JR, Doody DR, Sun X, Trabert BL, Weiss NS, Chen C, et al. (2009). Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer*. 115(6):1215-23.
- Desbois AC, Cacoub P (2013). Cannabis-associated arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 27(7):996-1005.
- Deharo P, Massoure PL, Fourcade L (2013). Exercise-induced acute coronary syndrome in a 24-year-old man with massive cannabis consumption. *Acta Cardiol*. 68(4):425-8.
- Duchene C, Olindo S, Chaoussou N, Jeannin S, Cohen-Tenoudji P, Smadja D (2010). Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. *Rev Neurol*. 166:438-42.
- Feng BJ, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, Bedadra W, et al. (2009). Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer*. 101(7):1207-12.
- Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP (1997). Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest*. 112(2):319-26.
- Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS (2013). Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology*. 81(24):2090-3.
- Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, Mukamal KJ, Mittleman MA (2013). Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 165(2):170-5.
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 100(6):407-20.
- Gottschalk L, Aronow W, Prakash R (1977). Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on psychological state and on psychophysiological and cardiovascular functioning in angina patients. *Biol Psychiatry*. 12(2):255-66.
- Grufferman S, Schwartz AG, Ruyman FB, Maurer HM (1993). Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control*. 4(3):217-24.
- Gurney J, Young J, Roffers S, Smith MA, Bunin C (2000). Soft tissue sarcomas. In: Reis L, Eisner M, Kosary C, et al., editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997*. Bethesda: National Cancer Institute:11-123.
- Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D (2015) Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 15:897. doi: 10.1186/s12885-015-1905-6.

- Hackam DG (2015). Cannabis and stroke. *Stroke*. 46:852-6.
- Hall WD, Macphee D (2002). Cannabis use and cancer. *Addiction*. 97:243-47.
- Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, et al. (2010). Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 35(1):42-7.
- Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, Poulton R, Searson MR (2015). Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 46(1):80-7.
- Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. (2006). Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15(10):1829-34.
- Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF (2005). Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*. 35(3):265-75.
- Hii S, Tam JDC, Thompson BR, Naughton MT (2008). Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology*. 13:122-7.
- Hodcroft CJ, Rossiter MC, Buch AN (2014). Cannabis-associated myocardial infarction in a young man with normal coronary arteries. *J Emerg Med*. 47(3):277-81.
- Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ (2000). Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax*. 55:340-2.
- Jones RT (2002). Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 42(11):58S-63S.
- Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J (2014). Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc*. 3(2):e000638.
- Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-mestre M (2011). Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Brit J Clin Pharmacol*. 71(5):758-65.
- Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-mestre M (2012). Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 21(7):733-41.
- Joy JE, Watson SJ, Benson JA, editors. *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington (DC): The National Academies Press (<http://iom.edu/Reports/2003/Marijuana-and-Medicine-Assessing-the-Science-Base.aspx>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PC, Fink JN (1983). Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 71:389-93.
- Karabulut A, Cakmak M (2010). ST segment elevation myocardial infarction due to slow coronary flow occurring after cannabis consumption. *Kardiol Pol [Polish Heart Journal]*. 68(11):1266-8.
- Kempker JA, Honig EG, Martin GS (2015). The effects of marijuana exposure on expiratory airflow. A study of adults who participated in the U.S. National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Am Thorac Soc*. 12(2):135-141.
- Kocabay G, Yildiz M, Duran NE, Ozkan M (2009). Acute inferior myocardial infarction due to cannabis smoking in a young man. *J Cardiovasc Med*. 10:669-70.
- Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT (1992). Parental occupation and childhood astrocytoma: results of a case control study. *Cancer Res*. 52(4):782-6.
- Lacson JCA, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK (2012). Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 118(21):5374-83.
- Leuchtenberger C (1983). Effects of marijuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of in vitro test systems. In: Fehr K, Kalant H, editors *Cannabis and health hazards*. Toronto: Addiction Research Foundation.
- Liang C, McClean MD, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson H, et al. (2009). A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res*. 2(8):759-68.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA (2004). Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med*. 33(9):525-32.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S (2004). An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol*. 40(3):304-13.
- MacPhee D (1999). Effects of marijuana on cell nuclei: a review of the literature relating to the genotoxicity of cannabis. In: Kalant H, Corrigan W, Hall WD, et al., editors. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:435-58.
- Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz SM, et al. (2014). Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 23(1):160-71.
- Marselos M, Karamanakis P (1999). Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addict Biol*. 4(1):5-12.
- Mehra R, Serebriiskii IG, Dunbrack RL, Robinson MK, Burtness B, Golemis EA (2006). The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med*. 166(13):1359-67.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 103:2805-9.

- Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE (1999). Triggering myocardial infarction by cocaine. *Circulation*. 99(21):2737-41.
- Montecucco F, Di Marzo V (2012). At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. 33(6):331-40.
- Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney AJ (2005). Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med*. 20(1):33-7.
- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA (2008). An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 155(3):465-70.
- Phan TD, Lau KKP, Li X (2005). Lung bullae and pulmonary fibrosis associated with marijuana smoking. *Australas Radiol*. 49:411-4.
- Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al. (2012). Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA*. 307(2):173-81.
- Pratap B, Korniyenko A (2012). Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system. *Cardiovasc Toxicol*. 12:143-8.
- Reis L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L, et al., editors (2000). SEER cancer statistics review, 1973-1997. Bethesda: National Cancer Institute.
- Renard D, Taieb G, Gras-Combe G, Labauge P (2012). Cannabis-related myocardial infarction and cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 21:82-3.
- Robinson L, Buckley J, Daigle A, Wells R, Benjamin D, Arthur D, et al. (1989). Maternal drug use and the risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana. *Cancer*. 63:1904-11.
- Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM (2004). Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 64(11):4049-54.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. (1998). Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 157(3 Part 1):928-37.
- Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD (1991). Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol*. 20:132-7.
- Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS (1997). Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control*. 8(5):722-8.
- Sidney S (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*. 42(11 Suppl):64S-70S.
- Smith MA, Gloekler-Reiss LA, Gurney J, Ross J (2000). Leukemia. In: Ries L, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997. Bethesda: National Cancer Institute:17-34.
- Takematsu M, Hoffman RS, Nelson LS, Schechter JM, Moran JH, Wiener SW (2014). A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol*. 52(9):973.
- Tan C, Hatam N, Treasure T (2006). Bullous disease of the lung and cannabis smoking: insufficient evidence for a causative link. *J R Soc Med*. 99(2):77-80.
- Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. (2009). Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Can Med Assoc J*. 180(8):814-20.
- Tashkin DP (2015). Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Ann Am Thorac Soc*. 12(2):235-36.
- Tashkin DP, Calvarese BM, Simmons MS, Shapiro BJ (1980). Respiratory status of seventy-four habitual marijuana smokers. *Chest*. 78(5):699-706.
- Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S, et al. (1987). Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and non-smokers. *Am Rev Respir Dis*. 135:209-16.
- Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH (1997). Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. *Am J Respir Crit Care Med*. 155(1):141-8.
- Tashkin DP, Simmons MS, Tseng CH (2012). Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. COPD. 9(4):367-74.
- Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 95:1669-77.
- Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, Strom SS, McGlynn KA (2011). Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer*. 117(4):848-53.
- Ungerleider JT, Andrysiak T, Tashkin DP, Gale RP (1982). Contamination of marijuana cigarettes with pathogenic bacteria—possible source of infection in cancer patients. *Cancer Treat Rep*. 66:589-91.
- Van Hoozen BE, Cross CE (1997). Marijuana. Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 15(3):243-69.
- Wang X, Derakhshandeh R, Narayan S, Luu E, Le S, Danforth OM, et al. (2014). Brief exposure to marijuana secondhand smoke impairs vascular endothelial function [abstract]. *Circulation*. 130:A19538.

- Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, et al. (2013). Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke*. 44(2):558-63.
- Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul J, et al. (2011). Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke*. 42(6):1778-80.
- Wolff V, Zinchenko I, Quenardelle V, Rouyer O, Geny B (2015). Characteristics and prognosis of ischemic stroke in young cannabis users compared with non-cannabis users. *J Am Coll Cardiol*. 66(18):2052-3. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.867.
- Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE (1988). Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *NEJM*. 318(6):347-51.
- Zhang Z, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. (1999). Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 8(12):1071-8.
- Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, et al. (2015). Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 136(4):894-903.
- Zhu K, Levine RS, Brann EA, Hall HI, Caplan LS, Gnepp DR (2002). Case-control study evaluating the homogeneity and heterogeneity of risk factors between sinonasal and nasopharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 99(1):119-23.

Capítulo 8

- Berk M, Brook S, Trandafir AI (1999). A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 14(3):177-80.
- Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC (2003). Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Brit J Psychiat*. 182:330-6.
- Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, Atakan Z, Martín-Santos R, Zuardi AW, et al. (2012). Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J*. 9:7.
- Danovitch I, Gorelick DA (2012). State of the art treatments for cannabis dependence. *Psychiatr Clin North Am*. 35(2):309-26.
- EMCDDA (2013). Drug treatment overview for Netherlands [website]. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível em inglês em: <http://www.webcitation.org/6S4yjPY59>, consultado em 15 de junho de 2015).
- EMCDDA (2015) Prevention of addict behaviors. Updated and expanded edition on prevention of substance abuse. Lisboa: Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (disponível em inglês em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/preventing-addictive-behaviours>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhart G, Bohrn K, Cuomo L, Gregori D, et al. (2005). School-based prevention for illicit drugs' use. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD003020.
- Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhart G, Bohrn K, Cuomo L, Gregori D, et al. (2010). The effectiveness of a school-based substance abuse prevention program: 18-Month follow-up of the EU-Dap cluster randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 108(1-2):56-64.
- Faggiano F, Minozzi S, Versino E, Buscemi D (2014). Universal school-based prevention for illicit drug use. *Cochrane Database Syst Rev*. (12):CD003020. doi: 10.1002/14651858.CD003020.pub3.
- Ferri M, Allara E, Bo A, Gasparrini A, Faggiano F (2013). Media campaigns for the prevention of illicit drug use in young people. *Cochrane Database Syst Rev*. (6):CD009287. doi: 10.1002/14651858.CD009287.pub2.
- Fisher BA, Ghuran A, Vadamalai V, Antonios TF. (2005). Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med J*. 22:679-80.
- Florez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, Garcia-Rodriguez O, Wang S, Blanco C (2013) Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*. 132(1-2):127-33 (disponível em inglês em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.01.013>, consultado em 5 de setembro de 2015).
- Foxcroft DR, Tsertsvadze A (2011). Universal family-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep (9):CD009308.
- Foxcroft DF (2014) Can prevention classification be improved by considering the function of prevention? *Prev Sci*. 15:818-22.
- Gates S, McCambridge J, Smith L, Foxcroft D (2006). Interventions for prevention of drug use by young people delivered in non-school settings. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD005030.
- Hall WD, Degenhardt L (2015). High potency cannabis: a risk factor for dependence, poor psychosocial outcomes, and psychosis. *BMJ*. 350:h1205. doi:10.1136/bmj.h1205.
- Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Jepson RG, Harris FM, Platt S, Tannahill C (2010) The effectiveness of interventions to change six health behaviours: a review of reviews. *BMC Public Health*. 10:538.
- Jones L, Sumnall H, Witty K, Wareing M, McVeigh J, Bellis M (2006). A review of community-based interventions to reduce substance misuse among vulnerable and disadvantaged young people.
- Liverpool: National Collaborating Centre for Drug Prevention.

- Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G (2001). Paroxysmal atrial fibrillation following marijuana intoxication: a two-case report of possible association. *Int J Cardiol.* 78:183-4.
- Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B (2014). Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* (12):CD008940. doi:10.1002/14651858.CD008940.pub2.
- McGrath Y, Sumnall H, McVeigh J, Bellis M (2006). *Drug use prevention among young people: a review of reviews.* London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
- Medina-Mora ME (2005). Prevention of substance abuse: a brief overview. *World Psychiatry.* 4(1):25-30.
- Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R, et al. (2008). The natural course of cannabis use, abuse, and dependence during the first decades of life. *Addiction.* 103:439-49.
- Roffman R, Stephens R, editors (2006). *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment.* Cambridge: Cambridge University Press.
- Rubio F, Quintero S, Hernandez A, Fernandez S, Cozar L, Lobato IM, et al. (1993). Flumazenil for coma reversal in children after cannabis. *Lancet.* 341:1028-9.
- Springer JF, Sale E, Hermann J, Sambrano S, Kasim R, Nistler M (2004). Characteristics of effective substance abuse prevention programs for high-risk youth. *J Prim Prev.* 25:171-219.
- Tobler NS, Roona MR, Ochshorn P, Marshall DG, Streke AV, Stackpole KM (2000). School-based adolescent drug prevention programs: 1998 meta-analysis. *J Prim Prev.* 20:275-336.
- Sanders MR (1999). Triple P-Positive Parenting Program: towards an empirically validated multilevel parenting and family support strategy for the prevention of behavior and emotional problems in children. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2(2):71-90.
- WHO (2015), Psychosocial interventions for the management of cannabis dependence (Updated 2015), disponível em inglês em: http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/resource/substance_use_q4.pdf?ua=1



SAIA DO LABIRINTO DO USO DE
SUBSTÂNCIAS PARA MELHORAR A
SAÚDE GLOBAL

Contato

Management of Substance Abuse
Department of Mental Health and Substance Abuse
(Manejo do Abuso de Substâncias
Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias)
20, Avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland
Tel: + 41 22 791 21 11
E-mail: msb@who.int
www.who.int/substance_abuse

ISBN 978 92 75 71992 3



9 789275 719923